

Lublin, 23. 11. 2016r.

Prof. dr hab. n. o zdr. Marta Makara-Studzińska
Kierownik Zakładu Psychologii Stosowanej
II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Ocena rozprawy doktorskiej lek med Marty Grancow-Grabka

*pt., Wpływ suplementacji preparatem kwasów tłuszczowych
omega-3 na wybrane funkcje poznawcze u chorych
z pierwszym epizodem schizofrenii “*

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Gmitrowicz

Promotor pomocniczy: dr hab.n. med. Tomasz Pawełczyk

Choroba przewlekła stanowi dla człowieka niezwykle trudną sytuację pod względem poznawczym, emocjonalnym i społecznym. Wpływa na wszystkie obszary funkcjonowania osoby chorej determinując poziom jakości życia oraz funkcjonowanie psychospołeczne. Schizofrenia jest zaburzeniem, które w dużej liczbie przypadków prowadzi do załamania linii życiowej, znacznych zaburzeń w funkcjonowaniu rodzinnym, społecznym i zawodowym. Etiologia tej grupy zaburzeń określana jest jako wieloczynnikowa. W jej patogenezie znaczenie odgrywają zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe.

Wysiłki współczesnych badań naukowych w dziedzinie medycyny zmierzają do poszukiwania nowych substancji farmakologicznych, które mają przyczynić się do redukcji, czy remisji objawów choroby, opracowywane są schematy rehabilitacji psychiatrycznej, których celem jest utrzymanie satysfakcjonującego poziomu funkcjonowania społecznego chorych i poprawa jakości ich życia.

Deficyt w obszarze funkcjonowania poznawczego jest stałym fenomenem opisywanym w populacji osób z rozpoznaniem schizofrenii, zarówno w okresie przedchorobowym, w trakcie trwania pogorszeń, jak i w okresie między kolejnymi epizodami. Zaburzenie funkcjonowania poznawczego jest niezależnym czynnikiem rokowniczym w schizofrenii. Wnioski wielu badawczy wskazują, że właśnie od tego poziomu sfery poznawczej zależą takie wykładniki funkcjonowania pacjentów jak: wyniki leczenia i rehabilitacji, współpraca w leczeniu, funkcjonowanie zawodowe, rodzinne i społeczne, zdolność do samodzielnej egzystencji oraz jakość życia.

Wśród różnorodnych interwencji podejmowanych w terapii wszystkich stadiów schizofrenii unikalną pozycję zyskały, w okresie ostatnich 25 lat, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (WKT omega-3). Właściwości tych substancji, rola jaką odgrywają w rozwoju i funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego (OUN), potencjalne znaczenie w patogenezie schizofrenii - inspirowały wielu badaczy do stosowania ich zarówno u osób chorych w okresie remisji objawowej, w ostrej fazie choroby, z przeważającymi objawami negatywnymi, jak i „jedynie” obciążonych ryzykiem rozwoju choroby).

W literaturze przedmiotu niewielu autorów podejmuje tematykę oceny wpływu suplementacji kwasami tłuszczowymi omega-3 na funkcjonowanie poznawcze pacjentów, mimo, że WKT omega-3 nie są obciążone ryzykiem poważnych działań niepożądanych.

Stąd też podjęcie tego tematu przez Doktorantkę jest bardzo ważne i stanowi cenne uzupełnienie dotychczasowych badań.

Autorka zaprojektowała interesujące badanie, mające na celu ocenę wpływu suplementacji kwasami tłuszczowymi omega-3 na funkcjonowanie poznawcze osób leczonych z powodu pierwszego epizodu schizofrenii.

Recenzowana dysertacja doktorska ma typową konstrukcję. Rozprawa liczy 156 stron i składa się ze spisu treści, pięciu rozdziałów, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografii, spisu tabel(18), rycin(5), wykresów(5), załączników oraz wykazu skrótów.

Dwujęzyczne streszczenie odpowiada zawartości rozprawy i pozwala się szybko zorientować w jej zawartości. Zamieszczone w aneksie narzędzia badawcze wzbogacają aplikacyjną wartość pracy.

Bibliografia jest obszerna i składa się z odpowiednio dobranych i prawidłowo zapisanych 333 pozycji polskich i zagranicznych, w znacznej mierze anglojęzycznych z ostatnich 20 lat. W pracy znajduje się także załącznik z zastosowanymi skalami badawczymi.

Rozdział I. zatytułowy „Wstęp” zawiera wprowadzenie, podstawowe informacje biochemiczne, omówienie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i ich pochodnych w aspekcie ich budowy oraz wpływu na rozwój i funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto Autorka dysertacji wnikliwie prezentuje przegląd teorii i badań nad zaburzeniami funkcji poznawczych w schizofrenii oraz stan badań nad suplementacją wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi w schizofrenii i innych zaburzeniach psychicznych.

Drugi rozdział zatytułowany „Hipotezy badawcze i cele badania. Doktorantka prezentuje w nim podstawy i założenia badań własnych. Autorka wyartykułowała tu w sposób jasny, klarowny i poprawny cel pracy oraz hipotezy badawcze.

Głównym celem badania Doktorantki była ocena wpływu suplementacji WKT omega-3 na sprawność wybranych funkcji poznawczych u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi.

Doktorantka postawiła następujące cele szczegółowe:

1. Identyfikacja domen funkcjonowania poznawczego ulegających największej zmianie pod wpływem suplementacji WKT omega-3 trwającej 8 i 26 tygodni u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi.
2. Porównanie krótkoterminowej suplementacji WKT omega-3 (8 tygodni) z długoterminową (26 tygodni) w zakresie wpływu na funkcje poznawcze u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi.

3. Ocena związku między zmianą nasilenia objawów psychopatologicznych mierzonych skalami PANSS i CDSS a zmianą sprawności funkcji poznawczych u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi i preparatem kwasów tłuszczowych omega-3.

Doktorantka postawiła trzy hipotezy badawcze:

1. Interwencja z wykorzystaniem WKT omega-3 wiąże się z istotną poprawą funkcji poznawczych obserwowaną po 8 i 26 tygodniach w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi.

2. Długoterminowa (26 tygodni) interwencja z użyciem WKT omega-3 wiąże się z istotnie większym wzrostem sprawności funkcji poznawczych w porównaniu z interwencją krótkoterminową (8 tygodni).

3. Istnieje istotna korelacja pomiędzy zmianami sprawności funkcji poznawczych a zmianami nasilenia objawów psychopatologicznych mierzonych za pomocą skali zespołów pozytywnego i negatywnego (PANSS) i skali Calgary do oceny depresji w schizofrenii (CDSS) po 8 i 26 tygodniach interwencji aktywnej z wykorzystaniem WKT omega-3 w grupie pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych za pomocą leków przeciwpsychotycznych.

W kolejnym rozdziale zatytułowanym „Metodyka badań” Doktorantka zaprezentowała opis grupy badanej, przebieg procesu kwalifikacji do badania - kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do grupy badanej, procedurę badawczą oraz plan badania, z uwzględnieniem randomizacji, zaślepienia badania, interwencji, zastosowanych narzędzi badawczych, aktualnej farmakoterapii pacjentów.

Grupa badana składała się z pacjentów hospitalizowanych na oddziałach psychiatrycznych Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Szpitala im. Babińskiego w Łodzi. Pacjenci byli oceniani pod względem spełniania kryteriów i włączani do badania w kolejności zgłoszenia do szpitala.

Do kryteriów włączania należały: (1) wiek 16-35 lat; (2) diagnoza pierwszego epizodu schizofrenii zgodnie z kryteriami 10 wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób Urazów i Przyczyn Zgonów (ICD-10). Diagnoza została potwierdzona z użyciem polskiej wersji kwestionariusza neuropsychiatrycznego MINI (International Neuropsychiatric Interview 5.0.0 PL) opracowanego przez M. Masiaka i J. Przychodę.

Z badania wykluczano następujących pacjentów: (1) z wywiadem objawów pozytywnych trwających 2 lata lub więcej; (2) chorujących na zaburzenia krzepnięcia; (3) stosujących preparaty WKT omega-3 w ciągu 8 tygodni poprzedzających ocenę kliniczną; (4) stosujących leki przeciwkrzepliwe; (5) z diagnozą zaburzenia psychicznego spowodowanego używaniem substancji psychoaktywnych, pierwszego epizodu manii, organicznych zaburzeń psychotycznych lub upośledzenia umysłowego; (6) z wywiadem urazu głowy przebiegającego z utratą przytomności lub jakiegokolwiek innej niestabilnej choroby somatycznej, której przebieg mógłby wpływać na wyniki badania lub ograniczać możliwość uczestnictwa w badaniu; (7) uczestniczących w innym badaniu klinicznym.

Przebadano 203 pacjentów pod względem spełniania kryteriów włączania i wyłączenia do badania. Stu trzydziestu dwóch (65%) pacjentów wykluczono: 20 (9,9%) z powodu zatrzymania w szpitalu bez wymaganej zgody lub niezdolności do wyrażenia świadomej zgody, 87 (42,9%) z powodu nie spełniania kryteriów włączania lub spełniania kryteriów wyłączenia, 22 (10,8%) z powodu niewyrażenia świadomej zgody.

Do badania włączono 71 pacjentów. Badania przeprowadzono od listopada 2011 roku do marca 2015 roku.

Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu przed włączeniem ich do badania. W przypadku pacjentów małoletnich uzyskiwano również zgodę rodziców lub opiekuna prawnego. Badanie przeprowadzono zgodnie z zapisami Deklaracji Helsińskiej, a protokół badania został zaaprobowany przez Komisję Etyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (Uchwała Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr RNN/192/07/KE z dnia 16 października 2007).

W podrozdziale tym zawarto także opis zastosowanych narzędzi badawczych. Zestaw zastosowanych narzędzi obejmuje testy neuropsychologiczne oraz skale psychometryczne.

1. Testy neuropsychologiczne takie jak Test fluencji słownej, Powtarzanie cyfr wprost i wstecz, Test łączenia punktów. Badania neuropsychologiczne zostały przeprowadzone przez jednego doświadczonego neuropsychologa klinicznego odpowiednio wykształconego w zakresie stosowania narzędzi wykorzystywanych w badaniu.

2. Skale psychometryczne takie jak: Polska wersja skali zespołów pozytywnego i negatywnego (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) oraz Skala Calgary do oceny depresji w schizofrenii (*Calgary Depression Scale for Schizophrenia*, CDSS)

Skale badawcze są właściwie dobrane i w kompleksowy sposób oceniają badane parametry.

W grupie 71 osób z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii przeprowadzono badanie polegające na ocenie skuteczności suplementacji z użyciem skoncentrowanego oleju rybiego bogatego w WKT omega-3 w porównaniu z placebo w zakresie wpływu na sprawność wybranych funkcji poznawczych.

Interwencję aktywną stanowiły żółte kapsułki żelowe wypełnione olejem rybim, z których każda zawierała 0,33 g EPA i 0,22 g DHA. Dawka dobową w liczbie 4 kapsułek dostarczała m.in. 2,2 g/d WKT omega-3, tj. 1,32 g/d EPA i 0,88 g/d DHA. Z uwagi na ograniczone możliwości zagęszczania olei rybich, każda kapsułka interwencji aktywnej zawierała również niewielkie ilości innych kwasów tłuszczowych: nasyconych (C16:0, C18:0) - 35,5 mg; jednonienasyconych: (C22:1; C18:1n9, C20:1n9, C18:1n7) - 100,7 mg; WKT omega-6 (C18:2n6, C18:3n6, C20:4n6) - 27,5 mg; oraz innych WKT omega-3 (C18:3n3, C18:4n3, C20:4n3, C21:5n3; C22:5n3) - 104,4 mg. Jako placebo zastosowano oliwę z oliwek, ponieważ zawiera ona głównie jednonienasycone kwasy tłuszczowe i tylko śladowe ilości WKT. Kapsułki zawierające placebo przygotowano w sposób zapewniający znaczne podobieństwo do interwencji aktywnej w zakresie wyglądu, zapachu i smaku. Kapsułki placebo zawierały również niewielką ilość oleju rybiego celem zapewnienia porównywalności smaku i zapachu do interwencji aktywnej.

Kapsułki stosowane w obu grupach badawczych zawierały również niewielkie ilości substancji o działaniu przeciwutleniającym (alfa-tokoferol, witamina E) w ilości 0,2%. Kapsułki zawierające placebo i substancję czynną zostały wyprodukowane przez Scandinavian Laboratories, Inc. Mt. Bethel, PA, USA i dostarczone przez Marinex International Sp. z o.o. w postaci oznakowanych (kodem) butelek zawierających stałą liczbę kapsułek przeznaczoną na miesiąc interwencji. Stosowanie się pacjentów do zaleceń było monitorowane w trakcie każdej wizyty kontrolnej badania za pomocą wywiadu zbieranego od pacjentów lub rodziców oraz poprzez obliczanie liczby zużytych kapsułek. Oceniana interwencja stanowiła uzupełnienie leczenia przeciwpsychotycznego. W trakcie badania uczestnicy byli trzykrotnie badani skalami psychometrycznymi (PANSS, CDSS) i neuropsychologicznymi (test fluencji słownej, test powtarzania cyfr wprost i wspak, test łączenia punktów), tj. przed rozpoczęciem interwencji oraz w 8 i 26 tygodniu jej trwania. W dalszej części tego rozdziału dokonano także krótkiej charakterystyki zastosowanych metod analiz statystycznych.

Kolejny podrozdział „Analiza wyników badań“ – najobszerniejszy, jest prezentacją wyników badań i analiz zależności pomiędzy wynikami zastosowanych skal badawczych. Analiza uzyskanych wyników pozwoliła na pozytywną weryfikację postawionych hipotez. Stanowi on w moim przekonaniu najwartościowszą część pracy. W dysertacji wykazano, iż suplementacja WKT omega-3 u osób z pierwszym epizodem schizofrenii wiązała się z poprawą wskaźników sprawności wybranych funkcji poznawczych obserwowaną po 8 i 26 tygodniach interwencji.

Po 8 tygodniach suplementacji poprawie uległa fluencja słowna fonologiczna w grupie osób otrzymujących aktywną interwencję w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Po 26 tygodniach trwania interwencji fluencja słowna fonologiczna uległa dalszej poprawie, a ponadto istotnej korzystnej zmianie uległy także pozostałe wyniki przeprowadzonych testów neuropsychologicznych: fluencja słowna semantyczna, powtarzanie cyfr wprost i wspak, czas wykonania części A testu łączenia punktów (TMT-A). Ponadto zmniejszeniu uległa liczba błędów w części B testu łączenia punktów (TMT-B).

Uzyskane wyniki wskazują, że po 8 tygodniach interwencji WKT omega-3 w ocenianej populacji poprawie uległa jedynie płynność myślenia werbalnego oceniana za pomocą fluencji fonologicznej, zaś po 26 tygodniach poprawie podlegała także płynność myślenia werbalnego w kategorii semantycznej, szybkość psychomotoryczna, funkcje wykonawcze oraz pamięć operacyjna i pojemność pamięci bezpośredniej, a zatem do uzyskania poprawy w tych wymiarach funkcjonowania poznawczego było konieczne stosowanie interwencji aktywnej przez dłuższy czas. Istotność kliniczną obserwowanych zmian można uznać za małą do umiarkowanej (wg klasyfikacji Cohena).

Wyniki uzyskane w testach neuropsychologicznych korelowały z wskaźnikami stanu psychicznego mierzonymi za pomocą skali PANSS.

Nasilenie objawów pozytywnych korelowało z ilością błędów perseweracyjnych w teście fluencji słownej po 8 tygodniach interwencji, a po 26 tygodniach sprawność wykonania testów fluencji korelowała pozytywnie z nasileniem objawów ogólnych oraz zmianą całkowitego nasilenia objawów chorobowych w skali PANSS. Nie zaobserwowano korelacji między nasileniem objawów negatywnych skali PANSS i depresyjnych mierzonych skalą CDSS a wynikami testów neuropsychologicznych.

Autorka dysertacji przeprowadziła wnikliwe analizy i syntezy uzyskanych wyników badań. Wyniki zostały przedstawione w czytelnych 18 tabelach, 5 przejrzystych wykresach oraz 5 rycinach.

W rozdziale piątym przeprowadzono omówienie i dyskusję wyników na tle literatury. Doktorantka analizuje wyniki swoich badań w kontekście innych, analogicznych badań zamieszczonych w literaturze międzynarodowej, omawia także potencjalne mechanizmy obserwowanych zmian oraz korzyści i wskazania do dalszych badań. Wspomina także o ograniczeniach badania.

W oparciu o otrzymane wyniki i dane przywołane w dyskusji Autorka formułuje 4 ciekawe wnioski. Jest rzeczą wartą podkreślenia, że nie powtarzają one otrzymanych wyników a stanowią syntezę przeprowadzonych badań.

1. Zastosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpсихотycznymi prowadzi do poprawy wyników wybranych obszarów funkcjonowania poznawczego, tj.: pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych, szybkości psychomotorycznej, fluencji słownej.
2. Stwierdzone powyżej efekty kliniczne można uznać za małe do umiarkowanych (wg klasyfikacji Cohena).
3. Ośmiotygodniowa interwencja z wykorzystaniem WKT omega-3 u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii prowadzi do poprawy w zakresie płynności myślenia werbalnego. Natomiast dla uzyskania poprawy zarówno w zakresie płynności myślenia werbalnego, jak również pamięci operacyjnej u tych chorych wymagana jest interwencja z użyciem WKT omega-3 trwająca 26 tygodni.
4. Wyniki uzyskanych badań, jeśli będą replikowane przez inne zespoły badawcze, zachęcają do włączenia suplementacji WKT omega-3 jako zalecanego postępowania w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii, zważywszy na znaczenie poprawy w zakresie funkcjonowania poznawczego w schizofrenii dla krótko- i długoterminowego rokowania w tej chorobie.

W pracy jest kilka błędów edytorskich, jednakże ta uwaga poczyniona jest z obowiązku recenzenta, nie umniejsza mojej bardzo wysokiej oceny całości rozprawy, która według mnie wnosi istotne elementy zarówno poznawcze, jak i ważne z punktu widzenia praktyki klinicznej.

Doktorantka w poszczególnych frazach swojej dysertacji wykazała się wysokim poziomem znawstwa zagadnienia. Formalna struktura rozprawy doktorskiej nie budzi logiczno-metodologicznych zastrzeżeń. Doktorantka prawidłowo zaplanowała i przeprowadziła swoje badania.

Zamierzony plan analiz został przeprowadzony konsekwentnie, z wykorzystaniem różnorodnych, zaawansowanych, adekwatnych metod analizy statystycznej.

W realizacji programu badań oraz redagowaniu tekstów naukowych Doktorantka wykazała się rozeznaniem zastanej wiedzy teoretycznej oraz dojrzałością warsztatu badawczego. Metodologia i przebieg badania miały solidne podstawy w przedstawionym przeglądzie literatury. Badania niewątpliwie były czasochłonne, wymagały pracowitości, dokładności i rzetelności. Doktorantka dokonała obszernej analizy zebranych danych, zaś uzyskane wyniki przedstawiła w jasny i zrozumiały sposób.

Przeprowadzona dyskusja także wskazuje na dobry warsztat naukowy Autorki rozprawy doktorskiej. Wysłunięte przez Doktorantkę wnioski są spójne z postawionym celem pracy oraz wynikami przeprowadzonych badań. Na uwagę zasługuje także precyzyjny i przejrzysty język zastosowany w pracy, bogata jakość materiału graficznego, który znakomicie ilustruje i ułatwia interpretację wyników zaprezentowanych w ocenianej dysertacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek med Marty Grancow-Grabki *pt., Wpływ suplementacji preparatem kwasów tłuszczowych omega-3 na wybrane funkcje poznawcze u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii* “ spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, to jest stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego, dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej i umiejętności tworzenia warsztatu badawczego oraz stanowi twórczy wkład w rozwój nauki, dlatego też mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek med. Marty Grancow-Grabki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Bardzo czytelna i wielokierunkowa analiza uzyskanych wyników, rzetelna ich ocena, poznawcza wartość wniosków oraz pionierski w skali kraju charakter badań, skłaniają mnie do złożenia wniosku o wyróżnienie tej pracy przez Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.



Prof. dr hab. Marta Makara-Studzińska
specjalista psycholog kliniczny
specjalista zdrowia publicznego