

Dr hab. Albert Czernski prof. uczelni
Katedra Biostruktury i Fizjologii Zwierząt
Zakład Fizjologii Zwierząt
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Wrocław, 10 listopada 2024 r.

Wiel 13.11.2024
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
M. Podhorska-Okolow
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolow

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani lek. med. Barbary Dziadkowiec-Macek pt. „Ocena zmian elektrofizjologicznych w mózgu w zaburzeniach odżywiania (*Anorexia Nervosa*)”.

Praca doktorska została wykonana w Katedrze Fizjologii i Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod kierunkiem Pana dr hab. n. med. Tadeusza Sebdy i promotora pomocniczego dr n. tech. lek. med. Lecha Kipińskiego.

Podstawą formalną recenzji jest uchwała Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu podjęta w dniu 26 września 2024 roku.

Doktorantka w dysertacji podjęła tematykę wykorzystania technik elektroencefalografii w ocenie zaburzeń odżywiania.

Rozprawa doktorska ma typowy układ. Składa się z następujących rozdziałów: spis treści, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel i rycin oraz załączniki.

Na samym wstępie recenzji pragnę zwrócić uwagę na potknięcia edytorskie doktorantki. W spisie treści rozdział 2 i 3 powinien należeć do wstępu i być podrozdziałem. W związku z tym należałoby poprawić numerację rozdziałów. Błąd wynika najprawdopodobniej ze złego wprowadzenia numeracji w programie tekstowym. Sugeruję, aby rozdziały w pracy (np. „Cel pracy i pytania badawcze”, „Metodyka badań”) zaczynać od nowej strony. Doktorantka również niekonsekwentnie stosuje numerację podrozdziałów - jak na przykład: strona 38 i 39 brak numeracji mimo, że tekst w nagłówku jest wytłuszczony.

We wstępie dysertacji doktorantka opisuje jadłowstręt psychiczny, który zaliczany jest do schorzeń psychospołecznych. Charakteryzuje się on niebezpiecznie niską masą ciała, dużą koncentracją pacjenta nad jej utrzymaniem. Chory celowo ogranicza wagę powodując powolne wyniszczenie organizmu z niedożywienia. Objawy choroby są również psychiczne w postaci lęku przed przyrostem masy ciała oraz zaburzonym obrazem postrzegania swojej sylwetki i masy ciała. Prowadzi to często do zgonu spowodowanego wyniszczeniem organizmu lub śmierci w wyniku samobójstwa. Leczenie zaburzeń odżywiania jest długotrwałe i nie zawsze skuteczne. Notowane są remisje choroby, a pacjent musi być

monitorowany przez długi czas. Autorka podaje, że rozpoznanie choroby stawia się na podstawie kryteriów diagnostycznych i klasyfikacji ICD-10 i DSM-5. Zawarte są w nich opracowane wytyczne, jakie musi spełniać osoba, aby można było ją zakwalifikować do chorych na anoreksję.

Wstęp jest obszerną częścią pracy liczącą 26 stron. Opisane zagadnienia szczegółowo wprowadzają w problematykę dysertacji. Liczne cytowania prac naukowych w tym rozdziale świadczą o szczegółowej analizie naukowej zagadnienia. Piśmiennictwo jest aktualne, a cytowane prace pochodzą z impaktowanych anglojęzycznych czasopism naukowych. Zawartość merytoryczna wstępu jest wystarczająca. Nie mniej jednak, w tej części pracy, sugerowałbym wprowadzić kilka poprawek językowych celem wygładzenia tekstu:

- Na stronie 7. fragment anoreksja nie jest rodzajem histerii, tu zacytuję tylko fragment zdania warty wygładzenia “ale skutkiem braku apetytu, odchodząc tym samym od pojęcia tego pojęcia”.
- Na stronie 9. autorka opisuje częstotliwość zachorowań na anoreksję nerwową. Píše, że “na zaburzenie to chorują zarówno dziewczęta jak i chłopcy w przedziale wiekowym 15 do 19 lat”. Następnie podaje z danych piśmienniczych wiek 15-30 lat, kilka wersów po niżej pisze, że anoreksja występuje również w późniejszym wieku. W podrozdziale podaje również częstość występowania anoreksji u kobiet i mężczyzn. Należałoby poukładać logicznie, z zachowaniem chronologii, wiek zachorowań pacjentów, aby czytający łatwo mógł zrozumieć zagadnienie i nie miał wrażenia, że to luźno wklejone informacje z piśmiennictwa. Warto w tym miejscu posiłkować się własnymi spostrzeżeniami odnośnie wieku i płci pacjentów chorych na anoreksję. Podobną niekonsekwencję myślową widać na stronie 10. Autorka w części opisującej etiologię anoreksji w czynnikach indywidualnych podaje dane literaturowe roli czynników genetycznych (polimorfizm genów: CNR1), gdzie kilka zdań poniżej opisuje czynniki genetyczne predysponujące do anoreksji.
- Na stronie 12. należy poprawić “wodno-elektrolitowe-hipokaliemiczna kwasica metaboliczna” na wodno-elektrolitowe: hipokaliemiczna kwasica metaboliczna.
- Należy też moim zdaniem uporządkować informacje związane z regulacją pobierania pokarmu. Opis zamieszczony we wstępie jest zbyt chaotyczny co powoduje, że ciężko jest wyselekcjonować i uporządkować informacje. Może należałoby zacząć od ośrodka, podzielić mechanizmy regulacji na krótkoterminowe i długoterminowe oraz nerwowe i hormonalne. Następnie zagłębiać się bardziej szczegółowo omawiając poszczególne składowe.

- W dalszej części wstępu doktorantka opisuje zagadnienia związane z pomiarem encefalograficznym. Na stronie 21. w zdaniu “Lokalizacja miejsca na skórze głowy, w którym rejestruje się największą amplitudę załamka endogennego jest mniej skorelowana z właściwościami bodźca niż ma to miejsce w przypadku potencjałów endogennych” chyba chodziło o korelację z potencjałami egzogennymi.

Cel pracy i pytania badawcze. Przedmiotem badań była ocena zmian funkcjonowania mózgu u osób chorujących na anoreksję na podstawie badań poznawczych potencjałów wywołanych mózgu. Sformułowano cztery pytania badawcze.

1. Czy anoreksja wywołuje zmiany funkcjonowania mózgu, które można wykazać w badaniach elektrofizjologicznych?
2. Czy stopień nasilenia anoreksji, zgodny z klasyfikacją DSM-5 w zależności od BMI, ma wpływ na czynność bioelektryczną mózgu związaną z przetwarzaniem zewnętrznych bodźców?
3. Czy dłuższy czas trwania jadłowstrętu psychicznego przed podjęciem leczenia może mieć negatywnie konsekwencje odzwierciedlające się w zaburzeniach funkcjonowania mózgu?
4. Czy nasilenie objawów anoreksji w oparciu o kwestionariusz EDE-Q jest powiązane za zmianami funkcji bioelektrycznych mózgu?

Rozdział „Materiał i metody” liczy 11 stron. Dobór metod badawczych jest prawidłowy, zgodny z celami jakie zostały postawione w pracy. Autorka szczegółowo opisuje badaną grupę pacjentów. Grupa liczyła 33 kobiety w przedziale wiekowym od 13 do 33 lat. Jako kontrolę przebadano grupę 30 zdrowych dziewcząt w przedziale wiekowym od 10 do 25 lat. W metodyce autorka szczegółowo omówiła postępowanie farmakologiczne w badanej grupie. Wszystkie dziewczęta, jak i rodzice/opiekunowie prawni (w przypadku pacjentów niepełnoletnich), wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Praca uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej. Opisane kryteria włączenia i wykluczenia w rekrutacji pacjentek oraz zastosowane narzędzia badawcze elektrofizjologii zastosowano poprawnie i umożliwiają odpowiedzi na postawione pytania badawcze. Warte podkreślenia nowatorstwa pracy jest autorski eksperyment badawczy składający się z 3 etapów.

Etap I - pomiary encefalograficzne na czczo

Etap II - zaspokojenie głodu

Etap III - pomiary encefalograficzne tożsame z etapem I po zaspokojeniu głodu.

Przyjęte w metodyce schematy analizy fali poznawczej P300, potencjałów niezgodności MMN, bramkowania słuchowego załamka P50 zostały szczegółowo opisane i zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami pomiaru.

Niestety w metodyce badań nie zostały opisane, zastosowane do analizy danych, metody statystyczne, co powinno być ujęte w tym rozdziale pracy. Powyższe informacje podano w rozdziale "Wyniki". Zastosowana analiza statystyczna jest prawidłowa, a testy statystyczne stosownie dobrane do uzyskanych danych.

Rozdział "Wyniki" składa się z 70 stron i jest najobszerniejszą częścią pracy. Przeprowadzono analizę zależności pomiędzy globalnym wynikiem z kwestionariusza EDE-Q (kwestionariusz zaburzeń odżywiania) a innymi parametrami charakteryzującymi przebieg choroby. W tabeli 6.1 przedstawiono wartości współczynników korelacji pomiędzy globalnym wynikiem, BMI, długością trwania choroby po rozpoznaniu oraz podjęciem leczenia w grupie badanej. W mojej ocenie sposób zestawienia wyników jest mało czytelny i ciężko jest zrozumieć zamysł autorki. Analizowane dane mają różne jednostki, np. czas jest w latach i miesiącach. Warto to wyjaśnić.

W podrozdziale 6.2.1 napisano, że uzyskane rezultaty przedstawiono na Ryc. 7.1, natomiast wyniki przedstawiono na stronie 46. na Ryc. 6.1. Należy poprawić numerację.

W dalszej kolejności Pani lek. med. Barbara Dziadkowiec-Macek przedstawia wyniki porównania kwestionariusza EDE-Q względem parametru BMI oraz korelacji statystycznej między składowymi kwestionariusza EDE-Q. W tytule podrozdziału 6.2.3 "Analiza korelacji dla między składowymi kwestionariusz EDE-Q" sugeruję usunąć słowo "dla". Wyniki zostały przedstawione w tabelach od 6.3 do 6.10 i rycinach 7.2, 6.3, 6.4. Należy poprawić numerację ryciny 7.2 na 6.2.

Podsumowując część wyników dotyczącą najogólniej mówiąc analizy danych z kwestionariusza, należy podkreślić, że tak spora ilość informacji wymagała nie lada wysiłku oraz pomysłu, aby prawidłowo zinterpretować dane i porównać je statystycznie. Doktorantce wyszło to wyśmienicie. Kolejna część wyników przedstawia dane z encefalografii. Porównano parametry fali P300 między pacjentami z anoreksją a grupą kontrolną względem stopnia nasilenia anoreksji oraz wpływu podania glukozy. Wyniki przedstawiono w tabelach od 6.11 do 6.15. Bardzo przydatne jest wprowadzenie podrozdziału podsumowującego wyniki dotyczące fali P300 i zestawienie wyników w tabelach 6.16 i 6.17. Jako kolejne Autorka przedstawiła wyniki analizy dotyczące potencjałów niezgodności (MMN) wywołanych w paradygmacie słuchowym, zebranych od osób z anoreksją oraz od osób zdrowych. Porównano parametry MMN między pacjentami z anoreksją a grupą kontrolną,

względem stopnia anoreksji, wpływu glukozy oraz dokonano analizy korelacji statystycznej tych parametrów. Wyniki przedstawiono w tabelach od 6.18 do 6.30. Autorka również dokonała podsumowania wyników dotyczących potencjałów niezgodności. Jako ostatnie, przedstawione zostały wyniki bramkowania przed sygnałowego załamka P50 słuchowych potencjałów wywołanych mózgu pod względem amplitudy i latencji. Wyniki przedstawiono w tabelach od 6.33 do 6.45 wraz z podsumowaniem.

Dyskusja liczy 13 stron. Pani lek. med. Barbara Dziadkowiec-Macek skonfrontowała wyniki z autorami prac o tożsamej tematyce badawczej. Autorka podkreśla, że jadłowstręt psychiczny to globalny problem dotyczący przeważnie nastolatki oraz młode kobiety. Charakteryzuje się opornością w leczeniu, przewlekłym przebiegiem z nagłymi nawrotami i najwyższą śmiertelnością wśród wszystkich chorób psychicznych, która sięga niemal 20%.

Istotne są również zaburzenia funkcji poznawczych, czego konsekwencją jest zmniejszenie zdolności komunikacyjnej z powodu zubożonej płynności słownej lub zmniejszenie możliwości wykonywania zaplanowanych działań. Do oceny funkcji poznawczych wykorzystuje się funkcjonalne badania neuroobrazowe oraz neurofizjologiczne, takie jak wzrokowe lub słuchowe potencjały wywoływane. Praca jest nowatorska ponieważ nie ogranicza się do rejestracji potencjałów związanych z czynnym rozpoznawaniem i klasyfikacją bodźców (P300), ale zbadano także potencjały wywołane w warunkach odwróconej uwagi (MMN) oraz procesy bramkowania przed sygnałowego w paradygmacie słuchowym. Doktorantka wnikliwie analizuje wyniki załamka P300 u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym porównując je z danymi z piśmiennictwa. W badanej grupie uzyskała niższe amplitudy załamka P300, co może odpowiadać zaburzonym procesom uwagi u chorych na anoreksję. Tymczasem po przyjęciu glukozy różnice te ulegały wycofaniu, co sugeruje, że stan aktywnej uwagi u chorych z anoreksją może zależeć od odczuwania głodu i jest wówczas zaburzony, a po przyjęciu pokarmu wraca do normy. Dużym utrudnieniem w omówieniu wyników był fakt różnic w metodologii w danych z literatury: zastosowanie różnych rodzajów bodźców, lokalizacje elektrod odbierających sygnały oraz różnice w analizie danych np. różne metody uśredniania danych.

W przeprowadzonym badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą kontrolną i badaną, biorąc pod uwagę latencje MMN. Natomiast dane z analizy bramkowania przed sygnałowego P50 wykazały, że nie ma różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w pomiarach na czczo. Można je zaobserwować po przyjęciu glukozy. U osób chorych występuje zaburzenie bramkowania, a więc brak filtrowania informacji zbędnych po

przyjęciu glukozy. Uzyskane wyniki nie są jednoznaczne, na co może mieć wpływ metoda badawcza. Brak podobnych prac uniemożliwia weryfikację wyników.

Na podstawie wyników badań, autorka przedstawiła wnioski szczegółowe odnoszące się do poszczególnych rodzajów poznawczych odpowiedzi wywołanych mózgu. Osobno dla załamek P300, dla MMN i P50. Ze względu na obszerność opisu, nie przedstawiam w recenzji wszystkich wniosków uzyskanych przez Autorkę, tylko skrótowo cytuję podsumowanie zaprezentowane przez Doktorantkę. "Na podstawie uzyskanych wyników badań potwierdzono założenie, że anoreksja wywołuje zmiany w funkcjonowaniu mózgu, które można wykazać w badaniach elektrofizjologicznych. Stopień nasilenia anoreksji, zgodnie z klasyfikacją DSM-5 w zależności od BMI ma wpływ na czynność bioelektryczną mózgu związaną z przetwarzaniem zewnętrznych bodźców. Dłuższy czas trwania jadłowstrętu psychicznego przed podjęciem leczenia może mieć negatywne konsekwencje odzwierciedlające się w zaburzeniach funkcjonowania mózgu, ale jedynie biorąc pod uwagę analizę załamek P300. Podobnych zależności nie wykazano, biorąc pod uwagę MMN oraz P50. Wykazano, że nasilenie objawów anoreksji w oparciu o kwestionariusz EDE-Q jest powiązane ze zmianami funkcji bioelektrycznych mózgu. Fakt podania glukozy ma wpływ na obserwowane różnice w obrębie grup kontrolnej i badanej".

Wnioski w pracy zostały prawidłowo postawione i mają uzasadnienie w uzyskanych wynikach. Fakt złożoności i ilości danych do analizy niewątpliwie był dużym wyzwaniem dla Doktorantki.

Piśmiennictwo liczy 228 pozycji literaturowych obejmujących głównie oryginalne prace naukowe publikowane w wysoko indeksowanych czasopismach.

Podsumowując, doktorantka Pani lek. med. Barbara Dziadkowiec-Macek w przedstawionej do recenzji rozprawie doktorskiej wykazała, że potrafi samodzielnie zaplanować cele badawcze i skutecznie przeprowadzić badania. Analizy wykonane były skrupulatnie i zgodnie z obowiązującymi normami. Temat pracy jest nurtujący, a anoreksja jest chorobą, która występuje w społeczeństwie coraz częściej. Badania więc przyczyniają się do lepszego zrozumienia i skuteczniejszej diagnostyki schorzenia. Należy również podkreślić, że badania były bardzo pracochłonne. Ilość uzyskanych wyników i sposób ich interpretacji, zwłaszcza analiza statystyczna, nie była łatwym zadaniem. Użyta metodyka badań spełnia światowe standardy badań elektrofizjologicznych biopotencjałów mózgu. Nieliczne uwagi wskazane w recenzji nie wpływają na ocenę dysertacji, a mają na celu tylko pomóc w przygotowaniu wyników do upowszechnienia. Przedstawiona do recenzji rozprawa

doktorska, którą oceniam bardzo wysoko, skłania mnie do wnioskowania o wyróżnienie dysertacji stosowną nagrodą.

Rozprawa doktorska Pani lek. med. Barbary Dziadkowiec-Macek spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) Stawiam zatem wniosek o dopuszczenie Pani lek. med. Barbary Dziadkowiec-Macek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Albert Czerski prof. uczelni

Kierownik
Zakładu Fizjologii Zwierząt

Dr hab. n. wet. Albert Czerski