

Dr hab. n. med. Andrzej Potemkowski

Szczecin, 11.04.2014

Profesor nadzw. Uniwersytetu Szczecińskiego

Kierownik Zakładu Psychologii Klinicznej i Psychoprofilaktyki

Uniwersytetu Szczecińskiego

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Jacka Radzika:

„Ocena aktywności wybranych cytokin prozapalnych u osób z zaburzeniami depresyjnymi w zależności od wieku i farmakoterapii”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Leszek

Zaburzenia depresyjne, mimo że stanowią narastający problem medyczny i społeczny, to nadal szereg patomechanizmów leżących u ich podstaw pozostaje niewyjaśniona. Zwraca się uwagę na udział czynników immunologicznych - w tym cytokin, zaburzeń plastyczności neuronalnej czy zmian adaptacyjnych w układach neuroprzekaźników. W patogenezie zaburzeń depresyjnych potencjalna rolę przypisuje się takim cytokinom jak: interleukina 1, 6 i 10, TNF- α i INF- γ . Konieczna staje się wiedza na temat wpływu leków przeciwdepresyjnych na parametry układu odpornościowego. Jest to szczególnie ważne w przypadkach schorzeń somatycznych, którym towarzyszyć może depresja i które powstają na podłożu zaburzeń układu immunologicznego. Innym nadal nie w pełni znanym zagadnieniem jest wpływ wieku, zarówno na powstawanie zaburzeń depresyjnych, jak i na aktywność cytokin. Zainteresowanie tymi zagadnieniami w świecie w ostatniej dekadzie znacząco wzrosło, natomiast prac autorów polskich nadal jest niewiele.

Z tych powodów wybór przez Doktoranta tematu ocenianej przeze mnie pracy naukowej jest szczególnie aktualny i uzasadniony. Praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich, z jasno wydzielonymi rozdziałami i podrozdziałami podporządkowanymi merytorycznym celom pracy. Zawiera łącznie 81 stron maszynopisu oraz 8 stron aneksu. W pracy prezentowanych jest 37 bardzo dobrze graficznie opracowanych rycin i 5 tabel. Cytowanych jest 119 pozycji z piśmiennictwa, z czego 20 z ostatnich pięciu lat.

Wstęp, liczący 21 stron maszynopisu, wprowadza bardzo dobrze czytelnika w problematykę, którą zajmuje się dalej Doktorant, a ponadto świadczy o jego przygotowaniu do tematu. Autor kolejno omawia relacje leków przeciwdepresyjnych i cytokin wskazując, że dotychczas poświęcono im pojedyncze prace a wyniki uzyskano niejednoznaczne. W kolejnych dwóch rozdziałach, tworząc czytelne tabele, omawia kolejno wpływ selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i innych leków na aktywność cytokin. Rozdział ten kończy omówienie wpływu wieku na aktywność cytokin, co wobec narastającego procesu starzenia społeczeństw i konieczności poznawania coraz szerzej wszystkich z tym związanych zagadnień dodatkowo potwierdza sens podjęcia się takiego tematu. Ta część pracy została starannie opracowana pod względem merytorycznym.

Hipotezy badawcze i cele pracy zostały konsekwentnie przedstawione w nawiązaniu do zawartych informacji we wstępie. Cele pracy Doktorant uzasadnia i formułuje przejrzysto. Autor postawił sobie dwie hipotezy badawcze: 1. ocena aktywności wybranych cytokin prozapalnych oznaczanych u chorych po leczeniu może być wyrazem redukcji odpowiedzi immunologicznej obserwowanej w remisji zaburzeń depresyjnych oraz 2. zmiana aktywności wybranych cytokin prozapalnych u chorych przed i po leczeniu farmakologicznym może stanowić potencjalny efekt wpływu leków na układ immunologiczny. Doktorant w swojej rozprawie sformułował 3 cele: 1. Ocena aktywności badanych cytokin w grupach osób zdrowych i chorych na zaburzenia depresyjne przed podjęciem leczenia. 2. Porównanie aktywności badanych cytokin w grupie badanej w zależności od stosowanej farmakoterapii i 3. ocena potencjalnej zależności pomiędzy wiekiem chorych a aktywnością badanych cytokin we wszystkich grupach.

Materiał kliniczny. Badaniami objęto grupę 97 chorych z rozpoznanymi zaburzeniami depresyjnymi w stopniu umiarkowanym lub ciężkim wg międzynarodowej klasyfikacji zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania (ICD-10). Badania ukończyło 81 osób. W celu oceny wpływu farmakoterapii na poziom cytokin Doktorant wyodrębnił 2 podgrupy: 1. 53 chorych stosujących leki nowej i 2. 28 stosujących leki starej generacji. W celu oceny wpływu wieku na poziom cytokin wyodrębnił również 2 grupy: 1. 66 chorych w wieku 18-59 lat i 2. 15 chorych w wieku ponad 59 lat. Grupę kontrolną stanowiło 47 zdrowych badanych. Jasno zostały określone kryteria wyłączenia. Uwagę moją budzi, omówiony w rozdziale 5.1 - *Analiza grupy badanej i kontrolnej*, dobór grupy badanej ze względu na płeć. Autor pisze na

str. 30: "Większość w grupie badanej stanowiły kobiety...co pozostaje zgodne z badaniami epidemiologicznymi potwierdzającymi znamienne wyższy odsetek zachorowań na zaburzenia depresyjne u płci żeńskiej". Owszem, zachorowania są rzeczywiście częstsze u kobiet, ale skład grupy badanej - 79 kobiet i tylko 2 mężczyzn skłania do refleksji, że badania przeprowadzono w zasadzie u kobiet. Żeby oddać epidemiologiczne proporcje zachorowań u mężczyzn i kobiet, mówiące, że depresja występuje dwukrotnie częściej u kobiet (Psychiatria Polska, 2013, tom XLVII, numer 1, s. 53–64) grupa mężczyzn powinna liczyć ok. 35-40 osób.

Metodyka. Zastosowana i dokładnie opisana w rozdziale metodyka oznaczania poziomów cytokin nie budzi moich zastrzeżeń aczkolwiek podniesione w dyskusji przez samego Autora uwagi, że krew pobierana była w godzinach przedpołudniowych (najniższa dobową aktywność cytokin) oraz, że przewożono próbki do laboratorium i badanie następowało zazwyczaj po kilku godzinach mogą budzić istotny niepokój o wpływ tych czynników na uzyskane wyniki. Zwykle w podobnych pracach czyni się starania o wyeliminowanie tego typu zastrzeżeń albo podaje się, że procedury przewożenia próbek oraz czas przeprowadzenia oceny poziomu badanego czynnika nie mają wpływu na jego wysokość.

Statystyczne opracowanie wyników. Statystyczna analiza przeprowadzona została w oparciu o obowiązujące zasady, co zostało w rozdziale przedstawione bardzo czytelnie i świadczy o dobrym wprowadzeniu w te trudne zagadnienia, tak ważne dla prowadzonych dalej licznych analiz statystycznych.

Wyniki badań. Rozdział ten podzielono na 8 podrozdziałów a wyniki przedstawiono na 37 stronach ograniczając się do trafnych, krótkich komentarzy odnoszących się do danych zawartych w rycinach. Sposób przedstawiania wyników powiela się w kolejnych podrozdziałach co bardzo ułatwia zapoznanie się z nimi. Autor odnotował nieistotne statystycznie podwyższenie średniej aktywności cytokin LL-6 i TNF- α po przeprowadzonej farmakoterapii, aczkolwiek nie ujawnił istotnych statystycznie różnic w aktywności cytokin prozapalnych w grupie z depresją przed leczeniem, jak również nie uwidocznił istotnego wpływu farmakoterapii na aktywność cytokin. Ciekawym wynikiem było stwierdzenie, w przeciwieństwie do innych autorów, obniżenia aktywności IL-1 β i IL-6. Uzyskane wyniki potwierdzają, że pełne wyjaśnienie związków pomiędzy leczeniem przeciwdepresyjnym a

zmianami w aktywności cytokin prozapalnych jest rzeczywiście ważne w zrozumieniu procesów patogenetycznych depresji. Wyniki te uważam za szczególnie znaczące z punktu widzenia praktyki klinicznej.

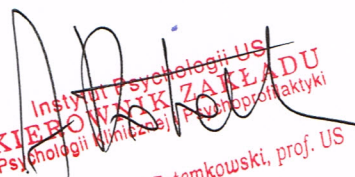
W dość krótkim rozdziale **Dyskusja** Doktorant interpretuje otrzymane wyniki i konsekwentnie porównuje je z danymi na ten temat w piśmiennictwie. Autor w sposób klarowny, interpretuje uzyskane przez siebie wyniki, ustosunkowuje się do każdego problemu, którego próby oceny podjął się w rozprawie. Zapoznanie z treścią utrudnia zupełnie niezrozumiałe, prawie zupełne unikanie w tekście akapitów (s. 66 i 67).

Wnioski w liczbie 5, są w pełni odpowiedziami na pytania sformułowane jako hipotezy i cele rozprawy.

Streszczenie, dopasowane do wymogów konferencyjnych, właściwie prezentuje najważniejsze zagadnienia poruszane w rozprawie.

Rozprawa lek. Jacka Radzika przygotowana jest bardzo starannie, praktycznie bez błędów edytorskich, stylistycznych czy językowych. Autor w czytelny, logiczny sposób prowadzi myśl przewodnią z analizą wyników. Recenzowana przeze mnie praca stanowi samodzielny i oryginalny dorobek naukowy i wykazuje umiejętność samodzielnej pracy naukowej oraz znaczną ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta. Widoczny jest również w pracy merytoryczny nadzór Promotora w osobie wybitnego znawcy tematu Prof. Jerzego Leszka. Dysertacja w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Zawarte uwagi nie wpływają na ogólną wysoką naukową ocenę rozprawy na stopień doktora nauk medycznych.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Jacka Radzika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Instytut Psychologii US
KIEROWNIK ZAKŁADU
Psychologii Klinicznej i Psychoprowokacji
dr hab. Andrzej Potemkowski, prof. US