

Dr hab. n med. Aldona Pietrzak

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i

Dermatologii Dziecięcej

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Ocena rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Karoliny Mędrak z Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pt. „Ocena i walidacja metod pomiaru nasilenia świądu”.

Świąd jest objawem subiektywnym o złożonej i nadal do końca niewyjaśnionej patogenezie, występujący w przebiegu wielu jednostek chorobowych a niekiedy także występuje w obrębie skóry niezmienionej chorobowo. Ze względu na czas trwania może być klasyfikowany jako ostry, z okresem trwania do 6 tygodni, oraz przewlekły, gdzie objawy trwają powyżej 6 tygodni. Ze względu na rozległość wyodrębnić można świąd ograniczony i uogólniony. Objaw ten trwający krótko należy do mechanizmów obronnych organizmu, świąd przewlekły jest objawem niepożądanym, obniżającym znacznie jakość życia. Istnieją liczne klasyfikacje tego objawu, między innymi oparte o jego patomechanizm, obraz topograficzny, obraz kliniczny. Ostatnia klasyfikacja obejmująca przydział do jednej z 3 grup pacjentów (świąd zmienionej chorobowo skóry, świąd w obrębie niezmienionej chorobowo skóry, świąd połączony ze zmianami skórnymi wtórnymi do drapania), a następnie do kategorii chorób wydaje się być najdokładniejszą ze wszystkich używanych do chwili obecnej. Obejmuje ona kategorie chorób połączonych ze świądem skórnym, układowym, neurologicznym, psychogennym, o mieszanej oraz o nieznannej etiologii. Prowadzone w ostatnich latach intensywne badania nad przyczynami i objawami świądu zwiększyły w znacznym stopniu nasze rozumienie tego pierwotnego rodzaju czucia. Wzbogaciła się również wiedza dotycząca rozmieszczenia patofizjologicznych mechanizmów świądu, zakończeń nerwów uczestniczących w przewodzeniu bodźca świądowego, dalszych dróg jego przewodzenia, mechanizmu przetwarzania świądu w ośrodkach nadrdzeniowych i zaangażowanych obszarów mózgu. Ponadto stwierdzono, że impuls świądowy powoduje również aktywację płatów czołowych będących częścią układu nagrody z powstaniem uczucia przyjemności w trakcie drapania. Identyfikowane są także nowe receptory histaminowe, takie jak H4. Ważną rolę odgrywają mediatory świądu, do których należą między innymi endowanoloidy, opioidy, neuropeptydy, endokannabinoidy, proteazy i cytokiny. Skomplikowanym problemem klinicznym jest natomiast obiektywna ocena nasilenia świądu. Wypełnienie luk w aktualnej klasyfikacji świądu wymaga dalszych badań, szczególnie opracowania wiarygodnych metod pomiaru jego nasilenia.

Biorąc powyższe pod uwagę uważam wybór tematu rozprawy doktorskiej za szczególnie ważny z klinicznego i poznawczego punktu widzenia.

Przedstawiona mi do oceny praca ma klasyczny układ edytorski, przygotowana jest niezwykle starannie, zawiera 150 stron tekstu, 28 tabel oraz 45 rycin oraz piśmiennictwo liczące 210 pozycji. Praca została uzupełniona 7 załącznikami. Zawierają one wykaz stosowanych kwestionariuszy 1:

Wskaźnik Korzyści dla Pacjenta wersja dla świądu BPI-P; 2: Wskaźnik Wpływu Dolegliwości Skórnych na Jakość Życia (DLQI); 3: Szpitalna Skala Lęku i Depresji (HADS); 4: Formularz Oceny Nasilenia Świądu (FOS). Kolejne załączniki przedstawiają 5: wizualną skalę analogową (VAS); 6: szacunkową skalę numeryczną (NRS); 7: szacunkową skalę werbalną (VRS).

Dołączony przez autorkę wykaz użytych skrótów stosowanych w tekście znacznie ułatwia śledzenie kolejnych części pracy.

Wstęp

Pracę otwiera 23 stronicowy wstęp, w którym Autorka szczegółowo przedstawia definicję, klasyfikację i wybrane czynniki patogenetyczne świądu; został on podzielony na 3 podrozdziały, pierwszy z nich dotyczy definicji, klasyfikacji i wybranych czynników patogenetycznych świądu. Wstęp ilustrowany jest w sumie 7 rycinami, które przedstawiają drogi przewodzenia świądu indukowanego histaminą, mukunainą oraz ostrego bólu; obszary kory mózgowej uczestniczące w powstawaniu świądu, obszary aktywacji mózgu różnych szlaków świądu, główne obszary mózgu związane z odczuwaniem przyjemności podczas drapania, oraz schemat drogi przewodzenia bodźca świądowego – od naskórka do odpowiedzi kory mózgowej. Ryciny te, bardzo dobrze przygotowane pod względem edytorskim obrazowo przedstawiają kolejne etapy patogenezy świądu, od poziomu śródbłonna w naskórku poprzez mediatory, obwodowe drogi przewodzenia świądu do kory mózgowej. Doktorantka omówiła szczegółowo elementy biorące udział w przewodzeniu świądu, neurony swoiste dla świądu, włókna C, szlaki przewodzenia świądu, współczesne metody diagnostyczne z zastosowaniem tomografii emisyjnej PET i funkcjonalnego rezonansu magnetycznego fMRI obrazujące poszczególne obszary mózgu kreujące odczucie świądu. Ponadto Doktorantka dokonuje przeglądu 23 substancji indukujących lub blokujących impuls świądowy, z ich receptorami, mechanizmem działania, obserwacjami klinicznymi i zastosowaniem praktycznym. W kolejnym, obszernym podrozdziale Doktorantka omawia szczegółowo metody pomiaru świądu, co jest trudnym problemem klinicznym. Autorka podkreśla fakt, że świąd znacznie zaburza rytm codziennego życia pacjenta, powodując wtórne zaburzenia uwagi i koncentracji, ograniczenie zainteresowań oraz skupianie się na tym problemie. W dalszej części wstępu Doktorantka omawia stosowanie metod służących ocenie świądu, takie jak wizualna skala analogowa, szacunkowa skala werbalna, kwestionariuszy, pomiarów ruchów nadgarstka w czasie snu. Autorka podkreśla, że za pomocą tych skal można oceniać natężenie, umiejscowienie, rytm dobowy, czynniki wywołujące, powodujące wzmożenie czy też metod zmniejszających jego nasilenie oraz różne zmienne psychologiczne. Doktorantka szczegółowo omawia klasyczną skalę VAS, stworzoną w 1921 roku z jej kolejnymi adaptacjami pozwalającymi na ocenę intensywności doświadczanego świądu, tak w przypadku świądu w atopowym zapaleniu skóry (element kwestionariusza SCORAD), lub w innych jednostkach chorobowych. Doktorantka przybliży wartości skali w populacji polskiej. Ponadto prezentuje szczegółowo kolejne skale oceny świądu – szacunkową skalę numeryczną (*Numeric Rating Scale* – NRS) oraz szacunkową skalę werbalną (VRS). Jako skalę szacującą skuteczność leczenia Doktorantka prezentuje ocenę jakości życia (*quality of life* – QoL) DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) oraz kwestionariusz „Wskaźnik Korzyści dla Pacjenta” (*Patient Benefit Index-Skin* – PBI-S), jak również rozważa wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs). Do dodatkowego pomiaru wyników zgłaszanych

przez pacjentów używana jest minimalna różnica istotna klinicznie (*Minimal Clinically Important Difference* – MCID), którą Autorka ocenia jako nowy standard w ocenie skuteczności leczenia. Doktorantka podaje bardzo istotne dane dotyczące psychosomatycznej oceny pacjentów ze świadem izolowanym, podkreślając obniżenie jakości życia czasem większe aniżeli przy zdarzeniach powodujących przewlekły ból.

W następnym podrozdziale 2.3 zostały przedstawione podstawowe zagadnienia psychometryczne oraz pożądane cechy narzędzia testowego do których zalicza dokładność, wrażliwość na zmiany samopoczucia pacjenta, obiektywność, standaryzację, rzetelność, trafność, normalizację, powtarzalność oraz należytą adaptację testów obcojęzycznych stosowanych w Polsce. Autorka prezentuje także współczynniki statystyczne oceniające spójność, rzetelność i zgodność wewnętrzną testów (współczynniki Kuderera-Richardson, alfa Cronbacha) jak również współczynnik ICC jako miarę powtarzalności oraz przybliży pojęcie minimalnej istotnej klinicznie różnicy.

Całość wstępu stanowi bardzo dobre wprowadzenie czytelnika do badań własnych Doktorantki. Założenia i cele pracy zostały przedstawione w sposób jasny i przekonujący.

Doktorantka postanowiła podjąć próbę opracowania skali natężenia świadu, która byłaby przydatna zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce. Dlatego też Autorka zaplanowała stworzenie polskiego odpowiednika Wskaźnika Korzyści dla Pacjenta w oparciu o oryginalną wersję w języku angielskim *Patient Benefit Index-Pruritus* (BPI-P) (skuteczność i korzyści w czasie leczenia przeciwświądowego u chorych ze świadem przewlekłym). Ponadto celem pracy była weryfikacja oceny wiarygodności i rzetelności wizualnej skali analogowej (VAS), szacunkowej skali numerycznej i werbalnej (NRS, VRS) a także wyznaczenie wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) pomiędzy tymi dwoma parametrami VAS i NRS.

Materiał i metody

Ten fragment rozprawy liczy 10 stron, ilustrowany jest przejrzystymi rycinami, gdzie 2 ilustrują procentowy rozkład przyczyn świadu w badanej populacji, jedna dotyczy metody obliczania PBI, kolejna prezentuje etapy powstawania polskiej wersji językowej PBI-P, następne zaś przedstawiają ramy czasowe badania z wykorzystaniem PBI-P oraz wizualną skalę analogową – wersję horyzontalną. Bogate ilustrowanie znacznie ułatwia rozumienie poszczególnych etapów pracy.

Metody zastosowane w celu realizacji założeń pracy zostały bardzo umiejętnie dobrane. Do badań Doktorantka zakwalifikowała dwie grupy dorosłych pacjentów: walidacja polskiej wersji językowej testu PBI-P została przeprowadzona u 43 pacjentów; oceny skal VAS, NRS i VRS oraz ocenę minimalnej klinicznie istotnej różnicy pomiędzy skalami dokonano u 237 pacjentów.

W pierwszej grupie znalazło się 14 kobiet i 29 dorosłych mężczyzn w wieku od 20 do 70 lat, przy wartości średniej dla grupy 51,5+13,5. W drugiej natomiast 237 pacjentów o większej rozpiętości wieku od 18 do 83 lat, średnio 46,9 +16,7. Chorzy cierpieli z powodu łuszczycy, atopowego zapalenia skóry, innych schorzeń o podłożu alergicznym oraz innych dermatoz w przebiegu których występuje świąd. Podczas wykonywania badań chorzy byli leczeni stosownie do rozpoznania. Zakres prowadzonych badań był niezmiernie szeroki, przetworzono i zwalidowano kwestionariusz PBI-P na język polski, następnie przeprowadzono drugą część pracy z zastosowaniem odpowiednich narzędzi oceny świądu z użyciem niezależnych skal VAS, NRS, VRS, FOS oraz kwestionariuszy DLQI i HADS. Każdy pacjent był także przebadany podmiotowo i przedmiotowo, wypełniono także ankiety demograficzne uzupełnione o dane z wywiadu. Ponadto badanie ankietowe było przeprowadzone 2-krotnie dla każdego typu ankiety (PNQ, PBQ). W kolejnym podrozdziale 4.2.3 Autorka szczegółowo omówiła wiarygodność i rzetelność VAS, NRS i VRS w ocenie świądu oraz wyznaczenie minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) dla VAS i NRS używanych w ocenie świądu. Doktorantka przedstawia także formularz oceny nasilenia świądu (FOS), ankietę opracowaną i stosowaną w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu służącą ocenie świądu. Ankieta ta ocenia nasilenie świądu, jego rozległość, czas trwania epizodów świądu, zależności pomiędzy świądem, koncentracją i stanem psychicznym pacjentów w skali od 0 do 5 punktów, gdzie najwyższą ocenę stanowi 22 punkty. Formularz charakteryzujący się dużą czułością, spójnością wewnętrzną i powtarzalnością wyników został użyty przez pacjentów dwukrotnie. Dwukrotnie także Doktorantka oceniała formularz „Wskaźnik korzyści dla pacjenta wersję dla świądu” PBI-P w dwóch wersjach PNQ i PBQ przed i po jednym tygodniu leczenia. Autorka dokonała również dwóch oszacowań kwestionariusza wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (DLQI) oraz szpitalnej skali lęku i depresji (HADS) przed i po leczeniu.

Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej przy użyciu wielu starannie dobranych, stosownych do rozkładu zmiennych testów i szczegółowo udokumentowane przy pomocy tabel i rycin. Metody statystyczne nie budzą żadnych zastrzeżeń, są wiarygodne i nowoczesne.

Wyniki

Opis wyników umieszczony w rozdziale 5 zajmuje 44 strony. Autorka przedstawiła je jasno i przejrzysto w tekście oraz w załączonych tabelach (od numeru 3 do 28) oraz rycinach (od numeru 15 do 45). Rozdział ten składa się z 3 zasadniczych podrozdziałów, z których kolejne zawierają uszczegółowione podpunkty. Podkreślić należy, że w wyniku żmudnego, czasochłonnego i precyzyjnego procesu 2 niezależnych symultanicznych tłumaczeń utworzono kolejną wersję polską, przy czym została ona przetłumaczona wstecznie na język angielski i zaakceptowana przez autorów Matthiasa Augustina i Christine Blome. Po naniesieniu poprawek i korekty autorów utworzono kolejną wersję polską, którą przetestowano na grupie ochotników. Zapewne jest to pierwszy kwestionariusz w Polsce, gdzie dokończono tak dużych starań i włożono tyle nakładu pracy dla skonstruowania odpowiednika wersji polskiej (3 tłumaczenia; 2 symultaniczne, jedno wsteczne, 1 rekorekta, walidacja, pilotażowe badanie walidacyjne). Doktorantka umiejętnie interpretuje obserwowane skale, zależności i korelacje. Wyniki są prezentowane w sposób uporządkowany i adekwatny do wcześniej zaplanowanych celów i zostały zilustrowane dobrze dobranymi tabelami i rycinami. Na szczególną uwagę zasługują wysoce profesjonalne opisy poszczególnych rycin, między innymi szczegółowe przedstawienie wartości punktacji sumarycznej kwestionariuszy PNQ i PBQ, wskaźnika PBI-P, przedstawienie rozkładu wartości PBI w obserwowanej populacji, ocena spójności

badanych skal, powtarzalność odpowiedzi. Korelacje pomiędzy licznymi zmiennymi zostały bardzo przejrzysto przedstawione w licznych tabelach i rycinach .

Dyskusja

Uzyskane bardzo wartościowe wyniki Doktorantka komentuje w konfrontacji z danymi z piśmiennictwa w rozdziale Dyskusja. Należy podkreślić, że dyskusja otrzymanych wyników i przedstawione interpretacje własne wskazują na wysokie kompetencje merytoryczne Autorki. Przegląd piśmiennictwa jest dokonany bardzo starannie, Doktorantka sumuje współczesny stan wiedzy w prezentowanej dziedzinie. Dobór piśmiennictwa świadczy o dużej umiejętności przekazywania istotnej informacji naukowej. Rozdział ten zawiera dobrze dobrane i wykorzystane w pracy najnowsze pozycje piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego. Wśród 210 pozycji piśmiennictwa znajduje się 29 prac polskich autorów w publikacjach krajowych i zagranicznych, 40 cytowanych prac zostało opublikowane w ostatnim pięcioleciu (lata 2010-2015). W spisie piśmiennictwa znalazły się drobne usterki, o których poinformowałam doktorantkę. Usterki te nie umniejszają jednak w żadnym wypadku merytorycznej wartości pracy.

Oceniając wnioski uzyskane przez Autorkę należy podkreślić, że wielką wartością pracy doktorskiej Autorki jest utworzenie polskiej wersji kwestionariusza PBI-P mającego walory praktyczne oraz walory poznawcze. Jako szczególne zalety tej pracy należy podkreślić uzyskanie kwestionariusza o wysokiej spójności wewnętrznej z jego dobrą powtarzalnością. Jest to doskonały i wiarygodny kwestionariusz służący ocenie korzyści uzyskanych przez pacjenta podczas leczenia. Jest on bardzo przydatny w ocenie zależności pomiędzy poczuciem lęku i nasilenia objawów depresyjnych oraz poprawy jakości życia, a nasileniem świądu. Wyniki badań Doktorantki wskazują, że skale VAS, NRS i VRS są dobrym narzędziem w ocenie parametrów psychomotorycznych i cechują się bardzo dobrą przydatnością kliniczną. Dokonano odpowiedniego podziału w przedziałach dla punktów odcięcia 3-7-9 dla skali świądu VAS i NRS określając wartości punktowe od łagodnego świądu do bardzo silnego świądu. Za istotną różnicę pomiędzy skalami VAS i NRS należy uznać różnicę 2 punktów, a więc opierając się na wynikach Autorki oceniając względną poprawę należy przyjąć, że różnica powinna zmniejszyć się o przynajmniej 30% tak, by przyjąć zmniejszenie nasilenia tego objawu za poprawne. Wnioski te świadczą o osiągnięciu stałości, trafności i rzetelności skal.

Należy podkreślić, że przedstawione wnioski znajdują w pełni oparcie w uzyskanych wynikach badań, są logicznie wyważone i mają zastosowanie kliniczne. Praca została napisana znakomitym językiem polskim, jest udokumentowana licznymi rycinami i tabelami. Na podkreślenie zasługuje bardzo wnikliwe opracowanie statystyczne wyników badań.

Oceniając całość pracy doktorskiej jej zasadnicze zalety to trafność wyboru tematu, który nie był w wystarczającym stopniu opracowany do chwili obecnej a także wysoce kompetentna realizacja postawionych sobie celów pracy badawczej. Nasilenie i redukcja świądu jest interdyscyplinarnym zagadnieniem klinicznym mającym znaczenie w wielu dyscyplinach medycznych. Na podkreślenie zasługuje precyzyjnie przemyślany plan badań, konsekwencja i dokładność w jego wykonywaniu. Uważam, że Doktorantka udowodniła przygotowanie swoje bardzo dobre przygotowanie teoretyczne i zrealizowała każdy etap zaplanowanych badań. Warto podkreślić, że Doktorantka swoimi badaniami kontynuuje znakomite tradycje Katedry i Kliniki Dermatologii,

Wenerologii i Alergologii we Wrocławiu – wiodącego ośrodka naukowego w badaniach dotyczących patogenety, kliniki i leczenia świađu.

Reasumujúc uwazam że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska „Opracowanie i walidacja metod pomiaru nasilenia świađu” lekarz medycyny Karoliny Mędrak spełnia wszystkie warunki i wymagania stawiane rozprawom doktorskim i dlatego mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu moją bardzo dobrą ocenę rozprawy. Jednocześnie przedkładam wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Uważam, że otrzymane przez Nią wyniki badań stoją na bardzo wysokim poziomie naukowym, a walidacja metod pozwoli na publikację jej wyników w prestiżowych czasopismach naukowych z listy filadelfijskiej. Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego z wnioskiem o wyróżnienie tej pracy.

Aldona Pietrzak

Dr hab. n. med.
Aldona Pietrzak
specjalista dermatolog-wenerolog
9174913