



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Centrum Biologii Medycznej

Zakład Genetyki w Psychiatrii

ul. ROKIETNICKA 8
60-806 Poznań

tel.: 61 8547 640 (sekretariat)
61 8547 639-643

Poznań, 10.09.2015r.

Prof. Dr hab. Joanna Rymaszewska
Dziekan Wydziału Lekarskiego
Kształcenia Podyplomowego
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Szanowna Pani Dziekan,

W załączeniu przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Zawadzkiej, na temat „Zaburzenia depresyjne i lękowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS”.

Z wyrazami szacunku
Joanna Hauser


kierownik
Zakładu Genetyki w Psychiatrii

Prof. dr hab. n. med. Joanna Twarowska-Hauser

Prof. dr hab. Joanna Twarowska – Hauser

Poznań, 08.09.2015

Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pani Lek. med. Aleksandry Zawadzkiej pt. „Zaburzenia depresyjne w przebiegu zakażenia wirusem HIV i w zespole AIDS”

Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Promotor: Prof. dr hab. Jerzy Leszek

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu powołującą mnie do wypełnienia obowiązków recenzenta w przewodzie doktorskim Pani Aleksandry Zawadzkiej, przedkładam recenzję rozprawy przygotowanej pod kierownictwem naukowym Pana prof. dr hab. Jerzego Leszka. Równocześnie pragnę stwierdzić, co następuje:

1. rozprawa doktorska Pani Aleksandry Zawadzkiej pt. „Zaburzenia depresyjne w przebiegu zakażenia wirusem HIV i w zespole AIDS„ stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktoranta zagadnienia naukowego;
2. w przedstawionej do oceny rozprawie Doktorantka wykazał ogólną wiedzę teoretyczną w dziedzinie nauk medycznych ;
3. lektura przedłożonej pracy potwierdza umiejętności Doktorantki do prowadzenia pracy naukowej.

Przygotowana przez Doktorantkę rozprawa doktorska w pełni odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. W uzasadnieniu tych ocen przedstawiam następujące uwagi i spostrzeżenia merytoryczne dotyczące recenzowanej rozprawy doktorskiej.

I Uwagi ogólne

Recenzowana rozprawa doktorska p.t. „Zaburzenia depresyjne w przebiegu zakażenia wirusem HIV i w zespole AIDS” poświęcona jest doniosłemu teoretycznie i praktycznie problemowi.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że u 5-60% chorych zakażonych wirusem HIV i u chorych na AIDS występują zaburzenia psychiczne. Należy jednocześnie podkreślić, że wyniki tych badań są niejednoznaczne, często rozbieżne. Różnice dotyczące badań populacyjnych związane są w szczególności z problemami diagnostycznymi zaburzeń psychicznych u chorych HIV+/AIDS. Wskazuje się, że wielu chorych zakażonych wirusem objawy depresyjne takie jak zmęczenie, zaburzenia snu, apetytu oceniane są przez lekarzy jako objawy choroby somatycznej a nie jako objawy depresji.

W badaniach klinicznych analizowano czynniki, które mogą być związane z ryzykiem wystąpienia depresji u osób seropozytywnych i chorych na AIDS. Najczęściej wskazuje się, że istotne znaczenie może mieć w tym przypadku czas trwania choroby, zakażenia oportunistyczne, farmakoterapia, predyspozycje osobowościowe a także wsparcie społeczne. U chorych zakażonych wirusem HIV istotnym problemem psychologicznym jest często stygmatyzacja i dyskryminacja społeczna.

Nie rozpoznanie przez lekarza depresji jest często opisywane w grupie u osób leczonych z powodu chorób somatycznych, nie wdrażane jest zatem odpowiednie leczenie farmakologiczne/ psychoterapeutyczne. Problem rozpoznania zaburzeń depresyjnych u pacjenta chorego somatycznie ma istotne implikacje kliniczne. Po pierwsze występowanie depresji wiąże się z cierpieniem a także z ryzykiem próby samobójczej/ samobójstwa, po drugie występowanie depresji wpływa negatywnie na przebieg choroby a także jest związane z nieregularnym przyjmowaniem leków, gorszą współpracą z lekarzem, gorszą jakością życia.

Patogeneza depresji występującej u chorych zakażonych wirusem HIV jest złożona i nie do końca znana. Wskazuje się na znaczenie interakcji mechanizmów neurobiologicznych i psychologiczno/klinicznych takich jak: zaburzenia immunologiczne; zaburzenia osi stresu; zaburzenia przekaźnictwa monoamin; zaburzenia procesów neuroplastyczności; czynniki kliniczne/psychologiczne (choroby współwystępujące, leki, cechy osobowości, styl radzenia sobie ze stresem).

Biorąc pod uwagę trudności diagnostyczne zaburzeń psychicznych u chorych leczonych z rozpoznaniem HIV+/AIDS istotne znaczenie kliniczne mają badania dotyczące poszukiwania markerów biologicznych związanych z występowaniem zaburzeń psychicznych w tej grupie chorych. W niewielu pracach opisano np. obniżony poziom metabolitów monoamin, limfocytów CD 4, obniżony poziom leukocytów, płytek krwi, podwyższony poziom IL15, IL12 u chorych z depresją. W przypadku zaburzeń funkcji poznawczych wskazano na znaczenie microRNA (miR23a3p, miR23b3p) jako markera zaburzeń funkcji poznawczych. Wyniki tych badań są niejednoznaczne, często nie były replikowane, nie spełniają kryteriów testów, które mają zastosowanie w praktyce klinicznej.

Temat rozprawy doktorskiej ma istotne znaczenie kliniczne, dotychczasowe wyniki badań dotyczące analizy czynników związanych z występowaniem zaburzeń nastroju w grupie pacjentów HIV+/AIDS są niejednoznaczne. Niniejsza rozprawa doktorska wpisuje się w kliniczny model analizy psychopatologii depresji z uwzględnieniem regulacji psychoimmunologicznej co ma znaczenie zarówno praktyczne jak i poznawcze.

II Układ rozprawy i struktura podziału jej treści

Recenzowana rozprawa liczy 120 stron, składa się z kilku rozdziałów: wstęp, cel badań, hipotezy badawcze, opis metody badań, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia (w języku polskim i angielskim), załączniki, wykaz skrótów, piśmiennictwo- 150 pozycji. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane, aktualne.

Przedstawiony układ rozprawy i struktura podziału jej treści nie budzi zastrzeżeń. Układ pracy jest skonstruowany prawidłowo i podporządkowany głównemu kierunkowi badań.

Rozważania zawarte w pierwszej części **Wstępu**, mają charakter wprowadzenia w szczegółową problematykę rozprawy, omówiono historię badań naukowych dotyczących problemu występowania zaburzeń psychicznych w przebiegu chorób zakaźnych, koncepcje dotyczące pojęcia psychoimmunologii oraz stresu. W dalszej kolejności przedstawiono dane z piśmiennictwa na temat zaburzeń psychicznych występujących w przebiegu zakażenia wirusem HIV i zespołu AIDS, nawiązując tym samym do tematu rozprawy doktorskiej. Doktorantka przedstawiła badania dotyczące problemu otępienia w przebiegu infekcji HIV, zaburzeń afektywnych i lękowych występujących w przebiegu infekcji HIV. Na uznanie zasługuje przedstawiona przez Doktorantkę wnikliwa i krytyczna analiza metod i narzędzi badawczych służących do diagnozy zaburzeń psychicznych u chorych zakażonych wirusem HIV.

Dane z piśmiennictwa zawarte we Wstępie wskazują na bardzo dobrą znajomość zagadnienia i merytoryczne przygotowanie do prowadzenia badań.

W kolejnym rozdziale pracy Pani doktor Aleksandra Zawadzka przedstawiła trzy **cele** pracy:

1. ocena stanu psychicznego pacjentów zakażonych HIV oraz chorujących na AIDS;
2. analiza częstości występowania oraz szczegółowa charakterystyka zaburzeń depresyjnych występujących w badanej grupie;
3. próba znalezienia i wyjaśnienia interakcji pomiędzy wybranymi parametrami immunologicznymi : liczbą limfocytów CD4, stosunkiem CD 4 do CD 8 i wiremią a stanem psychicznym badanych ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń depresyjnych;

Doktorantka przedstawia **hipotezę** badawczą wskazując, że istnieje związek pomiędzy rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych a poziomem markerów immunologicznych CD4, CD4/CD8 oraz wiremią we krwi. Opisuje też szczegółowe pytania badawcze dotyczące znaczenia czynników psychologiczno-społecznych w patogenezie zaburzeń depresyjnych w badanej grupie chorych.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono grupę **osób badanych** oraz **metodę** badań. Do badań włączono pacjentów leczonych w Katedrze Chorób Zakaźnych i Nabytych Niedoborów Odporności we Wrocławiu oraz w Poradni Terapii Uzależnień we Wrocławiu. Do badań włączono osoby, które podpisały świadomą zgodę na badanie.

W rozdziale Materiał i Metody badawcze nie wskazano ile osób włączono do badania, ile osób odmówiło udziału w badaniu, brakuje też takich danych jak wiek i płeć, podstawowe dane demograficzne.

Doktorantka przedstawiła listę kryteriów włączenia i wykluczenia chorych z grupy badawczej. Dyskusyjne wydaje się włączenie do badania osób u których w skali Becka stwierdzono występowanie dystymii/zaburzeń depresyjnych. Ten model badania ogranicza możliwości porównania grup chorych HIV+/AIDS u których występują/nie występują objawy depresyjne wg. BDI. Natomiast włącznie do badania osób, które dotychczas nie były leczone psychiatrycznie jest w pełni uzasadnione, wskazuje na świetne przygotowanie merytoryczne Doktorantki.

Grupa kontrolna obejmowała osoby zgłaszające się do stacji krwiodawstwa, nie wyjaśniono czy osoby z grupy kontrolnej były dobrane odpowiednio do badanej grupy chorych, tj. czy uwzględniono wiek i płeć, nie podano też liczebności grupy kontrolnej.

Metoda badań – zastosowano kryteria diagnostyczne wg. ICD-10 dla zaburzeń psychicznych; skale depresji Hamiltona- HDR-S, Becka- BDI-II, Kwestionariusz Osobowości Eysencka EPQ-R, Kwestionariusz SF (jakość życia), opisano metody badań immunologicznych oraz wiremii.

W rozdziale tym nie opisano metody analiz statystycznych, należy jednak podkreślić, że zastosowane metody statystyczne odpowiadają najwyższym standardom (rozdział – wyniki).

W kolejnym rozdziale przedstawiono **Wyniki** badań.

Do badań włączono 25 pacjentów zakażonych wirusem HIV i 60 pacjentów w trzecim stadium choroby – AIDS.

Analiza wyników skali Hamiltona wskazuje, że u ponad 92% badanych występują objawy depresyjne, co istotne u ponad 50% objawy te są co najmniej umiarkowanym nasileniu. Zaburzenia depresyjne występowały częściej u chorych z rozpoznaniem AIDS niż u chorych w pierwszym i drugim stadium choroby. U osób HIV+ najwięcej było osób z łagodnymi objawami depresyjnym, natomiast u osób z AIDS dominowali chorzy o znacznym nasileniu depresji. Obserwowano też związek między nasileniem depresji a przebytymi chorobami wskaźnikowymi AIDS w obrębie OUN. Wyniki tych badań w pełni potwierdzają zasadność analizy czynników klinicznych w podgrupach chorych o różnym stopniu zaawansowania choroby.

Wyniki badań klinicznych wskazują, że częstość występowania zaburzeń psychicznych (reakcja adaptacyjna depresyjna, epizod depresyjny, epizod depresyjny nawracający, choroba afektywna dwubiegunowa, zaburzenia osobowości, zaburzenia zachowania i emocji spowodowanych używaniem opiatów, otępienia wywołanego przez wirus HIV, zaburzeń zachowania spowodowanego używaniem substancji psychoaktywnych, upośledzenie umysłowe, zaburzenia zachowania rozpoczynające się w dzieciństwie i wieku młodzieńczym, zaburzenia odżywiania, schizofrenia) nie różni się w grupie chorych HIV+/AIDS.

Wyniki badań wskazują natomiast na częstsze (20%) występowanie otępienia w grupie AIDS niż HIV+. Potwierdzono też zależność pomiędzy czasem trwania zakażenia a rozpoznaniem otępienia wywołanego przez ludzki wirus nabytego upośledzenia odporności HIV. Doktorantka słusznie wskazuje, że istnieje potrzeba poszerzenia diagnostyki neuropsychologicznej u chorych zakażonych wirusem HIV.

Opisano zależność między drogą zakażenia a nasileniem depresji; zaburzenia depresyjne o ciężkim nasileniu obserwowano częściej u chorych zakażonych drogą krwiopochodną (przyjmujących iniekcyjnie narkotyki). Obserwowano też związek między częstością występowania zaburzeń depresyjnych a płcią, depresję obserwowano częściej w grupie mężczyzn niż w grupie kobiet. Wyniki tych badań są zgodne z danymi z piśmiennictwa.

W kolejnych analizach poszukiwano zależności między nasileniem depresji a czynnikami klinicznymi. Nie wykazano związku wyników HADS z podstawowymi

danymi demograficznymi, czasem trwania zakażenia, udziału w psychoterapii, terapii metadonem, obciążeniem rodzinnym zaburzeniami psychicznymi, rozpoznaniem przewlekłej choroby somatycznej. W tekście nie znalazłam tabeli przedstawiającej wskazane dane kliniczne .

W dalszej części pracy opisano wyniki dotyczące analizy cech osobowości z zastosowaniem Kwestionariusza Eysencka w badanej grupie chorych. Stwierdzono korelację (tendencja statystyczna) w przypadku cechy – neurotyzm z nasileniem objawów depresyjnych, u chorych ze znacznym nasileniem objawów depresyjnych obserwowano cechy neurotyczne. Nasilenie neurotyzmu było też związane z czasem trwania zakażenia. Doktorantka słusznie wskazuje, że nasilenie cech neurotycznych u chorych z długim wywiadem chorobowym może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń nastroju w tej grupie chorych.

Wyniki badań wykazują zależność pomiędzy czasem trwania choroby a nasileniem odczuwania bólu fizycznego i możliwościami wypełniania ról społecznych, potwierdzono tym samym dane z piśmiennictwa.

Szczególnie interesujące są wyniki badań wskazujące na zależność między poziomem limfocytów CD 4 a wynikami w skali depresji Hamiltona. W grupie chorych bez objawów depresji nie wykazano odchyień od normy, natomiast wśród chorych z depresją limfocyty były poniżej normy. Nie potwierdzono podobnych korelacji przy analizach wyników badań CD3, CD8, CD 4/CD 8 , stanem wirerii

Należy podkreślić, że opisane wyniki badań są nowatorskie w kontekście piśmiennictwa światowego ponieważ Doktorantka analizowała czynniki immunologiczne z uwzględnieniem nasilenia objawów depresji a nie tylko w depresji jako kategorii diagnostycznej.

W „Dyskusji” Pani Doktor Aleksandra Zawadzka krytycznie omawia wyniki własnych badań w odniesieniu do danych z piśmiennictwa, wskazuje też na ograniczenia związane przeprowadzonymi badaniami.

Pracę kończą **wnioski** nawiązujące do celu badań.

Uwagi:

Do badań włączono osoby, które podpisały świadomą zgodę na badanie, należałoby jednak wskazać, że badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną

Materiał i metody – w rozdziale tym nie wskazano ile osób włączono do badania, ile osób odmówiło udziału w badaniu, brakuje też takich danych jak wiek i płeć, podstawowe dane demograficzne.

Materiał i metody - nie wyjaśniono czy osoby z grupy kontrolnej były dobrane odpowiednio do badanej grupy chorych, tj. czy uwzględniono wiek i płeć, nie podano też liczebności grupy kontrolnej.

Uwagi te, głównie natury redakcyjnej nie mają istotnego wpływu na wysoką ocenę pracy.

Konkluzja

Recenzowana rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie przez jej Autorkę problemu naukowego z zakresu nauk medycznych. W konkluzji stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani Aleksandry Zawadzkiej spełnia wymagania, o których mowa w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o tytule i stopniach naukowych oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz.595 ze zm.)

Doktorantka wykazała się wiedzą teoretyczną w zakresie podjętej problematyki, potrafiła samodzielnie zaprojektować badanie i poprawnie przeanalizować jego wyniki. Uzyskane rezultaty mają oryginalną wartość naukową i praktyczną.

Z tego powodu stawiam wniosek do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek med. Aleksandry Zawadzkiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

M. M. Szw.