INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel.22 4582-556, fax 22 842-40-87
e-mail: wichniak@ipin.edu.pl
Oddział Dzienny III Kliniki Psychiatrycznej
Kierownik Oddziału: Prof. dr hab. n. med. Adam Wichniak

Warszawa, 2021-05-05

Recenzja pracy doktorskiej mgr Katarzyny Kowalskiej pt. „Post-stroke emotional disturbances: prevalence, impact of delirium. Relationship of post-stroke depression with C-reactive protein level and its influence on prognosis" („Zaburzenia emocjonalne po udarze mózgu: ocena częstości występowania, wpływ majaczenia. Związek depresji poudarowej z poziomem białka C- reaktywnego i jej wpływ na rokowanie") wykonanej w Katedrze i Klinice Neurologii UJ CM w Krakowie.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w formie spójnego tematycznie cyklu trzech artykułów. Wszystkie z nich zostały opublikowane w czasopismach naukowych posiadających wysokie współczynnik oddziaływania (IF) w przedziale od ponad 3 do blisko 5 punktów oraz uwzględnionych w wykazie czasopism punktowanych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Publikacja wyników badań w tak wysoko punktowanych czasopismach jest znacznym osiągnięciem i zasługuje na podkreślenie. Należy jednak też zaznaczyć, że wszystkie trzy czasopisma prowadzone są w trybie dostępu otwartego (open access), przyjmują i publikują prace naukowe pod warunkiem wniesienia opłaty przez autorów. Zatem ich porównywanie do publikacji w tradycyjnych czasopismach naukowych może nie być właściwe.

Przedstawiony w rozprawie doktorskiej cykl publikacji poświęcony był ocenie częstości występowania zaburzeń emocjonalnych u pacjentów po udarze mózgu, ocenie związku pomiędzy wystąpieniem majaczenia w ostrej fazie udaru a zaburzeniami emocjonalnymi, ocenie wpływu depresji na śmiertelność i niepełnosprawność po 3 i 12 miesiącach od zachorowania na udar mózgu oraz zbadaniu związku między stężeniem białka C-reaktywnego w surowicy krwi a wystąpieniem objawów depresyjnych po udarze niedokrwiennym mózgu. Oceny wykonane zostały w ramach badania PROPOLIS w licznej grupie 750 pacjentów, kolejno przyjmowanych do Kliniki Neurologii CM UJ z powodu udaru mózgu. Obejmują zarówno standaryzowane oceny wykonywane w trakcie hospitalizacji, jak

również podczas 12-miesiecznego okresu od wystąpienia udaru mózgu. Wielostronny zakres prowadzonych ocen, obejmujący występowanie objawów depresyjnych, lękowych, apatii, agresji i wrogości, wpływu majaczenia i podwyższenia stężenia białka C-reaktywnego, długi okres obserwacji oraz cele badawcze pracy doktorskiej oceniam bardzo wysoko. Negatywny wpływ udaru mózgu na zdrowie psychiczne, głównie regulację emocji i funkcje poznawcze, jest istotnym problemem dla wielu chorych, a także członków ich rodzin, istotnie obniżając jakość życia i możliwość powrotu do poziomu funkcjonowania na jaki pozwala osiągnięta poprawa w zakresie deficytów neurologicznych.

Poza pełnymi tekstami trzech opublikowanych prac rozprawa doktorska zawiera wstęp, cele pracy, streszczenia w j. polskim i j. angielskim, podsumowanie, piśmiennictwo oraz oświadczenia współautorów. Wskazują one, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na przedłożenie prac jako kolejne części rozprawy doktorskiej oraz, że poświadczają oni indywidualny wkład Doktorantki w opracowanie koncepcji i metodologii badań, zbieranie danych i przygotowanie manuskryptów do publikacji.

W pierwszym z opublikowanych artykułów ocenie został poddany wpływ wystąpienia majaczenia w okresie pierwszych siedmiu dni hospitalizacji z powodu udaru mózgu na obecność i nasilenie objawów depresyjnych, lękowych, apatii, wrogości i agresji po 3 i 12 miesiącach od udaru mózgu. W ocenie zarówno wystąpienia majaczenia w trakcie hospitalizacji, jak i stanu psychicznego pacjentów w okresie 12 miesięcznej obserwacji stosowano standaryzowane kwestionariusze i skale kliniczne, zgodnie z aktualnymi standardami oceny. W analizie wyników z użyciem analizy regresji jednokrotnej i wielokrotnej obok wpływu wystąpienia majaczenia na zdrowie psychiczne uwzględniono także inne istotne czynniki jak zmienne socjodemograficzne, schorzenia współistniejące, sprawność funkcji poznawczych. W wyniku wykonanych analiz potwierdzono, że udar mózgu negatywnie wpływa na zdrowia psychiczne, np. objawy depresyjne stwierdzono u ponad 50% ocenianych pacjentów zarówno w 3 jak i w 12 miesiącu po hospitalizacji. W dyskusji autorzy właściwe odnoszą się do uzyskanych wyników, wskazując, że jednym z kryteriów, aby dany objaw związany ze zdrowiem psychicznym uznać za nieprawidłowy, czyli objawy psychopatologiczny, a nie uzasadnioną reakcją emocjonalną związana z zachorowaniem na udar mózgu, jest nie tylko nasilenie objawów, ale też czas ich utrzymywania się, ich zmienność w czasie i pod wpływem czynników zewnętrznych oraz stopień cierpienia i pogorzenia funkcjonowania w codziennym życiu, jakie one powodują. W

tym kontekście istotną informacją byłaby ocena ilu pacjentów szukało pomocy lekarskiej z powodu pogorszenia zdrowia psychicznego, została objęta opieką lekarza psychiatry lub psychologa, otrzymała leczenie farmakologicznego lekami przeciwdepresyjnymi. Autorzy słusznie wskazują w ograniczeniach badania, że sam wynik skali do oceny klinicznej, nie jest wystarczający dla oceny diagnostycznej i właściwie opisują wyniki bez używania kategorii diagnostycznych. Istotnym i nowym wynikiem pracy jest wykazanie, że standaryzowana ocena majaczenia w okresie hospitalizacji wykazuje jego obecność u ponad ¼ pacjentów, a jego stwierdzenie jest istotnie powiązane z wyższym ryzykiem występowania objawów depresyjnych, lękowych, apatii, agresji i wrogości w okresie 12-miesięcznej obserwacji po udarze mózgu.

Celem drugiego opublikowanego artykułu była ocena wpływu występowania objawów depresyjnych na śmiertelność i niepełnosprawność chorych w 12-miesięcznym okresie obserwacji po zachorowaniu na udar mózgu. W ocenie ponowne posłużono się zwalidowanymi skalami i kwestionariuszami do oceny klinicznej. Nasilenie objawów depresyjnych oceniano za pomocą Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta (PHQ-9). W analizie statystycznej z użyciem regresji jedno- i wielokrotnej uwzględniono także zmienne socjodemograficzne oraz choroby współwystępujące. Stwierdzono, że występowanie objawów depresyjnych było powiązane z wyższą śmiertelnością oraz negatywnie wpływało na poziom niepełnosprawności. Obie zależności występowały niezależne od ciężkości udaru i współistniejących zaburzeń neuropsychiatryczych. Czynnikami istotnie powiązanymi z występowaniem objawów depresyjnych były wyższy wiek, płeć żeńska oraz rzadsze występowanie udaru lewopółkulowego. Ten ostatni wynik jest dla mnie zaskakujący, nie jest on jednak dyskutowany przez autorów pracy. Wyższe ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie objawów depresyjnych w krótkim okresie po udarze mózgu jest opisywane właśnie w przypadku uszkodzenia płata czołowego i jąder podstawy lewej półkuli mózgu. Chorzy z uszkodzeniem tych okolicy mózgu mają około dwukrotnie wyższe ryzyko zachorowania na depresję w porównaniu do pacjentów z uszkodzeniem płata czołowego prawej półkuli mózgu. Związek wyższego ryzyka wystąpienia depresji z przednio-lewostronną lokalizacją ogniska udaru jest jednak wyraźny tylko w ciągu kilku pierwszych tygodni po wystąpieniu udaru mózgu. W dłuższym okresie czasu lokalizacja udaru powiązana jest ze zwiększonym ryzykiem występowania depresji, głównie ze względu na stopień niepełnosprawności, który ona powoduje. I pewnie takich zależności należy poszukiwać w uzyskanych danych przez autorów.

W trzeciej pracy oceniano związek pomiędzy podwyższonym poziomem białka C-reaktywnego w surowicy krwi, a wystąpieniem objawów depresyjnych. W analizie danych porównano dwie grupy pacjentów – z wyższym oraz niższym nasileniem objawów depresyjnych w oparciu o uzyskany wynik w Kwestionariuszu Zdrowia Pacjenta PHQ-9. Jako punkt odcięcia dla bardziej nasilonych objawów depresyjnych przyjęto wynik wyższy lub równy 10 pkt. W ocenie 8 dnia hospitalizacji stwierdzono, że grupa pacjentów z wyższym nasileniem objawów depresyjnych istotnie różniła się od grupy pacjentów z niskim nasileniem objawów depresji, wyższym odsetkiem kobiet, częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego, dodatnim wywiadem wcześniejszego wystąpienia udaru mózgu lub TIA, częstszym obniżeniem funkcji poznawczych oraz częstszym występowaniem schorzeń neuropsychiatrycznych oraz przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych przed udarem mózgu, a także wyższym poziomem CRP. Poziom CRP powyżej 9,2 mg/L był związany z wyższym nasileniem objawów depresyjnych w 8 dniu hospitalizacji. Natomiast w ocenie po 3 miesiącach od udaru mózgu związek pomiędzy stężeniem CRP w surowicy krwi a nasileniem objawów depresji tracił istotność w analizie regresji wielokrotnej uwzględniającej schorzenia współwystępujące m.in. obecność cukrzycy i nadciśnienia tętniczego i majaczenie w ostrej fazie udaru, jak również występowanie schorzeń neuropsychiatrycznych i przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych przed udarem mózgu.

Praca doktorska jako całość jest przygotowana starannie. Tekst zarówno w j. angielskim jak i w j. polskim jest przyjazny w odbiorze. Staranne streszczenia i podsumowanie utrwalają czytelnikowi w pamięci najważniejsze wnioski z pracy. Są one następujące:

1. Zaburzenia emocjonalne są częstym następstwem udaru mózgu. Depresja poudarowa utrzymuje się u ponad połowy pacjentów aż do 12 miesięcy po udarze.
2. Majaczenie stanowi niezależny czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia zaburzeń emocjonalnych po udarze.
3. Wystąpienie depresji poudarowej istotnie zwiększa ryzyko niepełnosprawności i śmierci po 3 i 12 miesiącach od udaru
4. Wyższy poziom białka C-reaktywnego (CRP) jest związany z wczesnym wystąpieniem objawów depresyjnych po udarze.

W pracy są nieliczne, drobne błędy redakcyjne np. oznaczanie piątej wersji klasyfikacji zaburzeń psychicznych DSM zarówno poprawnie cyfrą arabską, ale też rzymską. Na stronie 4 postawiono natomiast komentarz redakcyjny „tutaj jakieś piśmiennictwo".

Podsumowując przedstawiona przez mgr Katarzynę Kowalską praca doktorska w formie spójnego tematycznie cyklu trzech artykułów dotyczy oryginalnych i trafnie wybranych problemów badawczych. Praca doktorska wskazuje, że Doktorantka potrafi poprawnie formułować cele badawcze, poznała metodologię badań naukowych i sprawnie posługuje się standaryzowanymi metodami do oceny stanu psychicznego oraz funkcji poznawczych, potrafi wykonać złożone oceny statystycznego oraz właściwie przedstawia i interpretuje wyniki, wykorzystując źródła literaturowe.

Na podstawie wykonanej oceny stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie mgr Katarzyny Kowalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jako zwolennik prac doktorskich w formie cyklu spójnych tematycznie publikacji oraz ze względu na wysoką punktację naukową czasopism, w których prace zostały opublikowane, składam także wniosek o przyznanie rozprawie wyróżnienia.

Kierownik Oddziału Dziennego
III Kliniki Psychiatrycznej IPiN
prof. dr hab. n. med. Adam Wichniak
specjalista psychiatra

Prof. dr hab. n. med. Adam Wichniak
Zastępca Kierownika III Kliniki Psychiatrycznej
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie