

Warszawa, dn. 14 lipca 2023

Dr hab. n. med. Łukasz Mokros  
II Klinika Psychiatryczna  
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Dziedzinat Wydziału Nauk o Zdrowiu

wpłynęło dnia 26 07 2023 

Recenzja rozprawy doktorskiej  
**mgr Katarzyny Rek-Owodziń**

pt. *Specyfika funkcjonowania psychologicznego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju psychozy lub z rozpoznany pierwszym epizodem schizofrenii*

Schizofrenia stanowi poważną chorobę psychiczną pod kątem symptomatologicznym i rokowniczym – cechuje ją długotrwały, dezadaptujący przebieg. Już pojedynczy epizod choroby może istotnie pogorszyć, jeżeli nie trwale uniemożliwić, funkcjonowanie społeczne jednostki, co jest ściśle związane z zaburzeniami w sferze poznawczej i emocjonalnej. Wieloletni brak istotnego postępu w psychofarmakoterapii schizofrenii stał się przyczyną dociekań w obszarze profilaktyki zdrowotnej. Sformułowano cel stworzenia oddziaływań dedykowanych dla osób, u których prawdopodobieństwo rozwinięcia się choroby jest wyjątkowo duże. Takie programy miałyby zapobiec zachorowaniu bądź poprawić rokowanie, jeżeli wystąpiłby epizod psychotyczny. Skuteczna terapia wymaga właściwego rozpoznania, a zatem ukłuto termin stanu wysokiego ryzyka psychozy (UHR, ang. *Ultra High Risk*). Zdefiniowano go jako subkliniczne pojawianie się objawów pozytywnych i negatywnych, niespełniające kryteriów schizofrenii, ani ostrego epizodu psychotycznego czy innych zaburzeń psychotycznych. Jednocześnie już w przypadku UHR można obserwować pogorszenie funkcjonowania psychicznego w tych samych obszarach co w schizofrenii, choć o zdecydowanie mniejszym nasileniu.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska podejmuje temat związku wybranych aspektów funkcjonowania poznawczego i radzenia sobie ze stresem z zaburzeniami psychicznymi należącymi do spektrum schizofrenii. Szczególny nacisk Doktorantka położyła na porównanie między osobami zdrowymi, w stanie wysokiego ryzyka psychozy, z pierwszym epizodem psychotycznym i z rozpoznaniem schizofrenii.

Podstawę rozprawy stanowi cykl trzech artykułów naukowych, powiązanych tematycznie, opublikowanych w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej, o łącznym współczynniku wpływu (*Impact Factor*) 10,93 oraz sumarycznej punktacji Ministerstwa Nauki

i Szkolnictwa Wyższego (Ministerstwa Edukacji i Nauki) 310 punktów. Niniejsze wskaźniki jasno pokazują, że prace zostały opublikowane w wiodących i rozpoznawalnych czasopismach naukowych.

Układ manuskryptu jest typowy dla rozprawy doktorskiej składającej się z cyklu publikacji i został uzupełniony o załączniki.

Rozdział I zawiera streszczenie pracy w języku polskim, podzielone na wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski. Doktorantka zwięźle przedstawia podstawowe tezy, rezultaty i wysnute na ich podstawie wnioski, w oparciu o wszystkie trzy prace cyklu. Odniosę się do tych treści w dalszej części recenzji.

Rozdział II stanowi streszczenie w języku angielskim, czyli tłumaczenie rozdziału II.

Rozdział III zawiera krótkie wprowadzenie, w którym Doktorantka scharakteryzowała schizofrenię jako problem kliniczny oraz omawia pojęcie spektrum zaburzeń psychotycznych, z rozróżnieniem na UHR, pierwszą psychozę oraz schizofrenię. Autorka zwróciła także szczególną uwagę na trudności w zakresie funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego, społecznego i radzenia sobie ze stresem doświadczane przez osoby ze spektrum zaburzeń psychotycznych. Doktorantka zauważyła, że opublikowane doniesienia dotyczące związku głębokości zaburzeń poznawczych ze stopniem zaawansowania choroby psychicznej (pierwsza psychoza *versus* schizofrenia) są częściowo niejednoznaczne. Z kolei w przypadku stylów radzenia sobie ze stresem – zauważono, że dotychczas nie opublikowano pracy, która bezpośrednio i jednocześnie porównywałaby ten konstrukt psychologiczny między osobami zdrowymi, z UHR, pierwszorazowym epizodem psychotycznym i schizofrenią.

W rozdziale IV przedstawiono trzy cele badawcze oraz odpowiadające im hipotezy. Pierwszym celem była charakterystyka stanu UHR pod kątem funkcjonowania poznawczego oraz poznania społecznego. Drugim celem było określenie zależności między nasileniem objawów psychopatologicznych a funkcjami poznawczymi u osób z rozpoznaniem pierwszego epizodu psychozy oraz schizofrenii. Ostatnim celem była charakterystyka stylów radzenia sobie ze stresem w grupach pacjentów z grupy UHR, z pierwszym epizodem psychozy oraz schizofrenią. Oceniam, że cele zostały sformułowane w sposób odpowiedni, a hipotezy jasno z nich wynikają.

W dalszej części tekstu będę się odnosił do kolejnych artykułów składających się na cykl publikacyjny zgodnie z kolejnością ich przedstawienia w rozprawie (zastosuję jednak cyfry arabskie, a nie rzymskie, aby uniknąć pomyłki z numeracją rozdziałów).

W rozdziale V Doktorantka podsumowała metodologię prac oryginalnych (artykułu 2 i 3) składających się na cykl publikacji. Do udziału w badaniu dotyczącym zależności między objawami psychopatologicznymi a sprawnością funkcji poznawczych w pierwszym epizodzie psychozy i przewlekłej schizofrenii zrekrutowano 102 pacjentów, w tym 32 z rozpoznaniem pierwszego epizodu psychozy i 70 z rozpoznaniem przewlekłej schizofrenii, oraz 39 osób zdrowych. Z kolei w badaniu dotyczącym stylów radzenia sobie ze stresem wzięło udział 16 osób z rozpoznaniem stanu wysokiego ryzyka rozwoju psychozy (UHR), 32 z rozpoznaniem pierwszego epizodu schizofrenii i 66 osób z rozpoznaniem schizofrenii. Do grupy kontrolnej zrekrutowano 55 osób zdrowych. W przypadku obu prac pacjenci byli rekrutowani z oddziałów całodobowych oraz ambulatorium Kliniki Psychiatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego (PUM) w Szczecinie, a osoby do grupy kontrolnej były rekrutowane ze społeczności lokalnej Szczecina i okolic. Przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia do obu badań, a także sposób operacjonalizacji zmiennych, tj. wykorzystane testy psychologiczne i neuropsychologiczne – wszystkie z nich stanowią uznane, rozpoznawalne i walidowane na warunki polskie narzędzia psychometryczne. Metodologię można zatem uznać za adekwatną do podjętego tematu i postawionych celów badawczych. Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach wyrazili na nie pisemną zgodę a badania były zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną PUM.

Rozdział VI zawiera opis bibliograficzny i bibliometryczny omawianego cyklu publikacji oraz pełną treść artykułów. Jak wspomniałem wyżej, prace te zostały opublikowane w renomowanych czasopismach, a zatem przeszły rygorystyczny proces recenzji i jakość ich treści podlegała ewaluacji. W związku z tym ograniczę się do podniesienia wybranych kwestii, które moim zdaniem świadczą o wysokiej wartości naukowej oraz klinicznej omawianych pracy.

Artykuł nr 1 jest pracą poglądową i w sposób wyczerpujący i szeroki omawia kliniczną charakterystykę stanu wysokiego ryzyka psychozy w oparciu o najnowszą literaturę – profil osób, których dotyczy, a także typowe zmiany obserwowane w ocenie neuropsychologicznej i neuroobrazowej. Doktorantka i wsp. stwierdzili, że u osób z grupy UHR występują deficyty w zakresie funkcji poznawczych, m.in. ogólnej inteligencji, pamięci, szybkość przetwarzania informacji, uwagi, funkcji wykonawczych i fluencji słownej. Zwrócono uwagę na neurorozwojowy charakter zaburzeń, ponieważ wydaje się, że występują one przed ujawnieniem się objawów charakteryzujących UHR. Z kolei badania neuroobrazowe wykazały, że stan wysokiego ryzyka psychozy jest związany ze strukturalnymi i czynnościowymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, szczególnie w obrębie kory

przedczołowej oraz niektórych struktur podkorowych. Stan ten wiąże się również z zaburzeniami w zakresie rozpoznawania emocji, mentalizacji i teorii umysłu. W omawianym opracowaniu słusznie zostało podkreślone znaczenie wczesnego rozpoznania dla wdrożenia odpowiednich oddziaływań terapeutycznych. Zwrócono również uwagę, że stanowi wysokiego ryzyka psychozy, podobnie jak schizofrenii, towarzyszy zjawisko stygmatyzacji, co do którego wiadomo, że pogarsza rokowanie pacjentów. Jak podsumowuje Doktorantka i wsp., metodą o najlepiej udokumentowanej skuteczności w UHR jest psychoterapia poznawczo-behawioralna. Artykuł nr 1 wieńczy wskazówki istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej. Piśmiennictwo artykułu nr 1 zawiera 53 pozycje, przede wszystkim z ostatnich 10 lat.

Artykuł nr 2 dotyczy porównania sprawności wybranych funkcji poznawczych między pacjentami z pierwszym epizodem psychozy i schizofrenią oraz oceny związku funkcji poznawczych z nasileniem objawów psychopatologicznych. Praca jest niezwykle interesująca i ważna z praktycznego punktu widzenia ze względu na szeroki zakres ocenianych funkcji poznawczych (uwagi, myślenia i rozwiązywania problemów, poznania społecznego, szybkości przetwarzania, pamięci roboczej, pamięci wzrokowej i werbalnej) oraz rygorystyczne zastosowanie zaawansowanych metod statystycznych, które pozwoliły na uwzględnienie zmiennych zakłócających, w tym czasu trwania choroby, wieku, lat edukacji, liczby zaostrzeń, równoważnika stosowanej dawki neuroleptyku. Stwierdzono, że zarówno pacjenci z pierwszym epizodem psychotycznym, jak i schizofrenią uzyskiwali niższe wyniki we wszystkich badanych sferach poznawczych niż grupa kontrolna. Ponadto, obserwowano tendencję do uzyskiwania jeszcze niższych rezultatów testów przez pacjentów ze schizofrenią niż z pierwszym epizodem psychozy, choć różnica znamienna statystycznie dotyczyła jedynie pamięci roboczej i wyniku ogólnego zastosowanej baterii neuropsychologicznej. Na podstawie modeli regresji liniowej stwierdzono również, że nasilenie dezorganizacji i objawów negatywnych w przypadku pacjentów z pierwszym epizodem psychozy oraz nasilenie objawów pozytywnych, negatywnych i dezorganizacji w przypadku pacjentów ze schizofrenią były predyktorami wyników na skalach funkcjonowania poznawczego. Doktorantka i wsp. zaraportowali siły efektu dla obserwowanych zależności, co umożliwia interpretację w kategoriach istotności klinicznej. Uzyskane wyniki zostały wnikliwie omówione w kontekście dostępnej literatury, ze zwróceniem uwagi na aspekt praktyczny. Doktorantka i wsp. trafnie wskazali mocne strony i ograniczenia pracy. Piśmiennictwo artykułu nr 2 stanowi 35 pozycji, w przeważającej części z ostatnich 10 lat, reprezentujące stan wiedzy na podjęty temat.

Artykuł nr 3 dotyczy porównania stylów radzenia sobie ze stresem między pacjentami z UHR, z pierwszym epizodem psychozy i schizofrenią względem grupy kontrolnej. Analiza statystyczna jest prostsza niż w przypadku artykułu nr 2, ale wykonana w sposób rzetelny, adekwatny i pozwalający na weryfikację postawionych celów badawczych. Stwierdzono, że stylem najczęściej stosowanym przez wszystkie grupy był styl mieszany. Drugim najczęściej stosowanym stylem w grupie kontrolnej był styl skupiony na zadaniu, z kolei w grupach klinicznych – styl skupiony na emocjach. Styl skoncentrowany na zadaniu był częściej stosowany przez osoby zdrowe niż przez osoby z grup klinicznych. Różnica w częstotliwości stosowania stylu radzenia sobie skupionego na emocjach nie była istotna statystycznie między grupami. Wyniki omawianego badania dostarczają ważnych informacji na temat możliwych profili stylów radzenia sobie ze stresem w spektrum zaburzeń psychiatrycznych. Ma to znaczenie dla planowania interwencji nefarmakologicznych, w tym psychoedukacji pacjentów. W grupach klinicznych dominują bowiem dezadaptacyjne style radzenia sobie ze stresem. Piśmiennictwo artykułu nr 3 zawiera głównie pozycje z ostatnich 20 lat.

Rozdział VII jest podsumowaniem wyników trzech artykułów składających się na cykl publikacyjny, Doktorantka zawarła tutaj również informację o decyzji dotyczącej weryfikacji hipotez badawczych. Wszystkie postawione hipotezy uznano za potwierdzone bądź co najmniej wsparte przez uzyskane wyniki. Kluczowe rezultaty i ich wartość kliniczną omówiłem powyżej.

W rozdziale VIII zawarto wnioski, które Doktorantka wysnuła na podstawie wykonanego przeglądu literatury (artykuł nr 1) oraz przeprowadzonych badań (artykuł 2 i 3). Odnoszą się one do postawionych celów i hipotez.

Rozdział IX stanowi piśmiennictwo rozprawy, na które składa się 16 pozycji, głównie z ostatnich 15 lat.

W rozdziale X zawarto załączniki: informację o źródłach finansowania, notę biograficzną Doktorantki, oświadczenia autorów i współautorów oraz wykaz publikacji Doktorantki. Z oświadczeń jednoznacznie wynika, że indywidualny wkład Doktorantki w powstanie prac był znaczący i istotnie przeważający nad pozostałymi współautorami.

Całość pracy oceniam pozytywnie, choć pragnę wskazać niedopatrzienia, które zwróciły moją uwagę w toku recenzji:

1. Tytuł rozprawy doktorskiej jest zbyt ogólny. Funkcje poznawcze oceniano dość szeroko, ale spośród innych aspektów funkcjonowania psychologicznego oceniano właściwie jedynie style radzenia sobie ze stresem. Proponuję zatem

w przyszłych badaniach zwrócić uwagę na precyzyjne określanie zakresu pracy, szczególnie w tytule.

2. Doktorantka we wstępie i pierwszym z artykułów naprzemiennie używa terminu stanu wysokiego ryzyka psychozy i stanu prodromalnego. Należy zaznaczyć, że pojęcia to nie są tożsame. Pierwsze odnosi się bowiem do stanu, z którego może, ale nie musi rozwinąć się psychoza (i to prawdopodobieństwo jest wyższe niż populacyjne), z kolei drugie – do stanu, który zwiastuje pojawienie się psychozy. Akademicki i profesjonalny poziom rozważań wymaga jasnego rozróżnienia terminów stanu prodromalnego i wysokiego ryzyka psychozy.

3. Termin „przewlekła schizofrenia” postrzegam jako podobnie problematyczny. Zgodnie z definicją, schizofrenia jest chorobą przewlekłą. Jak rozumiem, celem wprowadzenia takiego terminu w rozprawie było odróżnienie pierwszorazowej psychozy, która spełnia już kryteria schizofrenii, od schizofrenii o wieloletnim czasie trwania, z kilkoma okresami zaostrzeń i remisji. Nie mniej, wprowadzenie podobnego określenia winno zostać odpowiednio omówione.

4. W artykule 2 i w jego omówieniu brakuje definicji dominującego stylu radzenia sobie ze stresem przyjętej na potrzeby badania – w jaki sposób wiązał się on z wynikiem uzyskanym przez badanych w kwestionariuszu CISS?

5. Wnioski zostały sformułowane w sposób dość ostry i kategoryczny, a należy zaznaczyć, że zostały one wysnute przede wszystkim na podstawie badań własnych na względnie małej grupie, pochodzącej z jednego ośrodka badawczego. O ile rezultaty są spójne z poprzednimi doniesieniami i mogą rozstrzygać podniesione wcześniej niejasności, tak możliwość ich uogólnienia jest niewielka. Doktorantka i wsp. zwracają na to uwagę w ograniczeniach w artykułach 2 i 3, choć jednocześnie formułują dość ostry wniosek w artykule nr 2, wskazując jednocześnie na kierunek potencjalnej zależności.

6. Wniosek nr 1 stanowi właściwie powtórzenie znanej i uznanej definicji stanu wysokiego ryzyka psychozy, toteż proponuję zmianę treści wniosku na „Stan wysokiego ryzyka (UHR), jako stan subkliniczny związany z większym niż w ogólnej populacji ryzykiem rozwoju zaburzenia psychiatrycznego, charakteryzuje się obecnością zaburzeń funkcji poznawczych oraz poznania społecznego”. Taka treść wniosku podkreśla to, co rzeczywiście stanowi efekt dociekań podjętych przez Doktorantkę. Oceniano bowiem szeroko pojęte funkcjonowanie poznawcze, a nie ryzyko konwersji UHR w pełnoobjawową psychozę.

7. Artykuł nr 2 w otrzymanej przeze mnie rozprawie doktorskiej jest niewyraźny, toteż do zapoznania się z tą częścią pracy musiałem skorzystać ze źródeł dostępnych *online*. Ponadto, formatowanie pozycji piśmiennictwa w rozdziale IX jest niejednolite. Można też zauważyć pojedyncze błędy interpunkcyjne. Powyższe kwestie nie wpływają istotnie na odbiór merytorycznej wartości pracy, ale świadczą o cechach niedbałości bądź pośpiechu w procesie edytowania pracy.

Powyższe uwagi należy jednak uznać za niewielkie niedociągnięcia wobec istotnej wartości naukowej i praktycznej całości omawianej rozprawy doktorskiej. Rozumiem je jako wskazówki dotyczące projektów badawczych podejmowanych w przyszłości przez Doktorantkę.

### **Podsumowanie**

Rozprawa doktorska mgr Katarzyny Rek-Owodziń prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w dyscyplinie nauki o zdrowiu oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Rozprawa doktorska spełnia zatem warunki określone w Art. 13 ust. 1 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz określone w Art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

W związku z tym przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wniosek o dopuszczenie mgr Katarzyny Rek-Owodziń do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę bardzo wysokie sumaryczne wskaźniki bibliometryczne (w tym *Impact Factor* powyżej 10) oraz niewątpliwy walor kliniczny pracy w zakresie wskazania istotnych aspektów diagnostycznych, rokowniczych i terapeutycznych w spektrum zaburzeń psychotycznych, wnioskuję do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Rek-Owodziń.

*tukan Molwas*

