

Prof. dr hab. Filip Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Recenzja pracy doktorskiej mgr Zuzanny Rosa pt.: „Skłonność do zachowań agresywnych, profil funkcji poznawczych i satysfakcja z życia, stężenie czynników neurotroficzych, zapalnych i neuropeptydów u pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ADHD”.

## Wstęp

Środowisko klinicystów coraz częściej dostrzega, że najpowszechniej występujące zaburzenie neurorozwojowe – zespół nadruchliwości i deficytu uwagi – określane anglosaskim skrótem ADHD, utrzymuje się w dorosłości i znacząco pogarsza funkcjonowanie osób nim dotkniętych. Dorośli pacjenci z ADHD podają obniżoną jakość życia, trudności poznawcze, a także często borykają się z problemami w sferze emocjonalnej i zawodowej. Rzadziej skarżą się na zachowania agresywne, choć mogą one prowadzić do częstszych konfliktów z prawem, które wynikają z impulsywności i trudności w kontrolowaniu emocji, będących charakterystycznymi cechami tego zaburzenia.

Patogeneza zespołu nadruchliwości/deficytu uwagi nie została w pełni wyjaśniona, choć intensywnie poszukuje się biomarkerów związanych z podatnością na zachorowanie i różnorodnymi cechami klinicznymi zaburzenia. Badania nad genetycznymi, neurologicznymi oraz środowiskowymi czynnikami wpływającymi na rozwój ADHD trwają, lecz do tej pory nie udało się stworzyć pełnego obrazu powstawania tego złożonego fenotypu. Wiadomo jednak, że różnorodność objawów i ich intensywność mogą znacznie się różnić między poszczególnymi osobami, co dodatkowo komplikuje proces diagnostyczny i terapeutyczny.

Próby ustalenia związków pomiędzy wymienionymi cechami ADHD nie przyniosły do tej pory w pełni jasnych wyników. Wciąż poszukuje się nowych metod diagnostycznych, które pozwolą na bardziej precyzyjne rozpoznawanie i lepsze zrozumienie tego zaburzenia.

Dodatkowo, kluczowym wyzwaniem dla naukowców i klinicystów pozostaje rozwój nowoczesnych terapii, które byłyby bardziej dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjentów.

W kontekście tych wyzwań wybór tematyki doktoratu mgr Zuzanny Rosy wydaje się w pełni uzasadniony. Skupienie się na badaniu ADHD w dorosłości oraz poszukiwanie nowych biomarkerów i strategii terapeutycznych może przynieść istotne korzyści zarówno dla zrozumienia tego zaburzenia, jak i dla poprawy jakości życia osób nim dotkniętych, co jest niezmiernie ważne w kontekście coraz większej liczby dorosłych otrzymujących taką diagnozę.

#### Informacje ogólne nt. konstrukcji pracy doktorskiej

Rozprawa doktorska liczy 188 stron i składa się z jedenastu części, które w większości są dodatkowo podzielone na rozdziały o typowym układzie pracy naukowej. Część pierwsza stanowi teoretyczne wprowadzenie do problematyki ADHD. Pojawia się tutaj dziewięć rozdziałów, w których ujęto m.in. problematykę kryteriów diagnostycznych, etiologii oraz obrazu klinicznego tego zaburzenia. Część druga pracy, zatytułowana "Hipotezy i cele badawcze", stanowi krótki opis zamiarów naukowych doktorantki. W części "Grupa badana i metody" opisano metodologię pracy, w tym zastosowane procedury statystyczne. Dalej przedstawiono "Wyniki". Następnie doktorantka omawia uzyskane dane w części "Dyskusja", gdzie znalazły się również rozdziały wskazujące na mocne strony i ograniczenia pracy. Najważniejsze konkluzje doktorantka zestawia w części "Wnioski". Całość rozprawy uzupełniają: "Streszczenie", "Piśmiennictwo" liczące 447 pozycji, "Spis stosowanych skrótów", "Spis tabel i rycin" oraz "Aneksy". Podsumowując, rozprawa doktorska jest starannie zorganizowana i logicznie podzielona na poszczególne części, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z jej treścią.

#### Streszczenie pracy i uwagi dotyczące treści

Wstępna część pracy wprowadza czytelnika w problematykę zespołu nadruchliwości/deficytu uwagi ukazując w jaki sposób objawy zaburzenia zmieniają się od dzieciństwa do wieku dorosłego, a także jak różni się prezentacja kliniczna pomiędzy kobietami i

mężczyznami. W tej części Autorka prezentuje ciekawe informacje nt. zjawisk hiperskupienia oraz błędzenia myślami, a także wskazuje na znaczenie sieci trybu domyślnego. Należy tutaj zauważyć, że doktorantka używa określenia sieć wzbudzeń podstawowych, które nie wydaje się poprawne, choć pojawia się w niektórych opracowaniach. Kolejno w pracy przedstawiono informację nt. często współwystępujących zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń osobowości. Wadą badania współchorobowości w przypadku fenotypów zdefiniowanych wyłącznie w oparciu o objawy jest trudność w ocenie, czy mamy do czynienia ze współwystępowaniem zaburzeń, czy bogatym obrazem klinicznym jednego zaburzenia. Doktorantka wskazuje także na większe ryzyko występowania zachowań agresywnych wśród osób z ADHD. W kolejnym podrozdziale opisano deficyty poznawcze w ADHD, które dotyczą różnorodnych funkcji i nie są jednoznacznie zdefiniowane. Żaden z nich nie jest specyficzny dla ADHD i nie ma kluczowego znaczenia dla diagnozy. Doktorantka słusznie zauważa, że każdy przypadek ADHD powinien być traktowany indywidualnie, biorąc pod uwagę różne aspekty funkcjonowania i współwystępujące trudności.

W kolejnym rozdziale doktoranta opisuje, w jaki sposób objawy nadruchliwości/deficytu uwagi wpływają na wszystkie aspekty codziennego funkcjonowania, obniżając jakość życia. Osoby z ADHD mają niższe prawdopodobieństwo zawarcia małżeństwa, znalezienia pracy oraz częściej doświadczają uzależnień i problemów psychicznych. Częściej angażują się w ryzykowne zachowania, mają problemy w relacjach społecznych oraz trudności zawodowe, co negatywnie wpływa na ich samoocenę i zadowolenie z życia. W rezultacie, autorka słusznie konkluduje że, ADHD znacząco pogarsza jakość życia dorosłych, zwiększając ryzyko problemów zdrowotnych, społecznych i zawodowych.

Kolejne rozdziały Wstępu dotyczą roli czynników biologicznych w patogenezie ADHD. Autorka poświęca dużo miejsca znaczeniu stanu zapalnego w obrębie OUN, wskazując, że wskaźniki aktywacji układu odpornościowego występują w wielu zaburzeniach psychicznych. Wspomina również o tym, że aktywacja układu immunologicznego matki w okresie prenatalnym może przyczyniać się do zakłóceń procesów rozwojowych mózgu, którego przejawem mogą być objawy psychopatologiczne. Dalej doktorantka przytacza badania interleukiny – 6 (IL-6), która wpływa na wiele procesów neurobiologicznych, m.in. na regulację rytmu okołodobowego, przyjmowanie posiłków oraz uczenie się i pamięć. Wiele cytowanych badań wskazuje, że IL-6 działa również na wiele pozostałych procesów

poznawczych. Jednocześnie doktorantka zauważa, że niewiele spośród dotychczas opublikowanych danych wskazuje na związek pomiędzy stężeniem IL-6, a przebiegiem procesów poznawczych w ADHD. W kolejnym podrozdziale omówiono znaczenie czynników neurotroficznycych, autorka wyróżnia 4 takie substancje: NGF, NT-3, NT-4 oraz BDNF i skupia się następnie na tej ostatniej, wskazując na jej wielorakie znaczenie w czynności mózgu. Doktorantka omawia badania związków pomiędzy BDNF a ADHD i funkcjami poznawczymi. Wspomina, że te pierwsze dotyczą głównie populacji dzieci i młodzieży. Kolejne podrozdziały dotyczą potencjalnego znaczenia trzech neuropeptydów: galaniny, neuropeptydu Y oraz neuropeptydu S dla objawów ADHD, funkcji poznawczych i zachowań agresywnych.

Rozdział 2 pracy poświęcono przedstawieniu hipotez i celów badawczych. Te drugie opisano w sposób czytelny i prawidłowy. Prezentacja hipotez budzi jednak spore wątpliwości metodologiczne. Niektóre hipotezy podane przez doktorantkę są bardzo ogólne i nie wiadomo w jaki sposób należy je weryfikować. Autorka formułuje np. Hipotezę 1 –profil poznawczy dorosłych z ADHD jest dysfunkcyjny – co to oznacza, jakie dane potwierdzą tę hipotezę? Albo Hipoteza 3 – stężenie IL-6 koreluje z profilem procesów poznawczych (czy chodzi o specyficzny zestaw wyników testów? Jeden wynik?). Hipoteza badawcza powinna jednoznacznie zakładać jakiego wyniku się oczekuje, wówczas dane uzyskane w wyniku przeprowadzonych badań mogą ją potwierdzać lub jej zaprzeczać. Stawianie bardzo ogólnych lub niejasnych hipotez można porównać do strzelania do ściany, a następnie rysowania na niej tarczy wokół miejsc, które zostały trafione.

W kolejnej części doktorantka opisuje grupę badaną i metody badawcze. Autorka podaje, że uczestnicy badania byli rekrutowani poprzez ogłoszenie internetowe. Następnie określano, czy pacjenci spełniają kryteria włączenia i nie spełniają kryteriów wykluczenia z badania. Rozumiem, choć nie zostało to jednoznacznie zapisane, że osoby spełniające kryteria diagnostyczne ADHD były włączane do grupy badanej, a osoby ich nie spełniające do grupy kontrolnej. Nie jest to najbardziej typowy sposób rekrutacji pacjentów do badań typu case – control, nie jest też jasne, czy badane osoby były leczone z powodu ADHD. Kolejno doktorantka przedstawia narzędzia badawcze, których użyła w swojej pracy, m.in. kwestionariusz agresji, kwestionariusz jakości życia oraz testy neuropoznawcze. Wskazuje również na 5 biomarkerów, których stężenie badano w surowicy krwi. Dobór metod statystycznych nie budzi zastrzeżeń poza przyjęciem za istotne statystycznie wyników testów

$p < 0.05$ . Tak wysoki próg istotności statystycznej, przy wykonywaniu wielu porównań powoduje, że część wyników może być fałszywie dodatnia.

W kolejnym rozdziale pracy doktorskiej autorka przedstawia wyniki. Grupa badana i kontrolna są dobrze dobrane pod względem rozkładu płci i wieku. Osoby z ADHD wykazują zwiększone wskaźniki agresji i charakteryzują się gorszym funkcjonowaniem poznawczym oraz niższym zadowoleniem z życia. Osoby z ADHD wykazują się również wyższym niż w grupie kontrolnej stężeniem IL-6, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem stężeń innych neuroprzekaźników. Dalej przedstawiono model regresji logistycznej dla IL-6 wskazujący, że wraz ze wzrostem stężenia tego biomarkera rośnie ryzyko występowania objawów ADHD. Kolejno autorka przedstawiła wyniki analiz korelacyjnych, z których nieliczne charakteryzowała istotność statystyczna  $p < 0.05$ . Jak wspomniano wcześniej istotność na poziomie  $p = 0.05$  oznacza, że istnieje 5% szans, że obserwowane zależności mają charakter przypadkowy. Gdy wykonuje się 20 analiz, to jedna zupełnie przypadkowo może dać wynik statystycznie istotny. Z tego powodu uważam, że poziom istotności  $p$  powinien być dostosowany do liczby wykonywanych analiz.

Rozdział 5 rozprawy zatytułowany Dyskusja jest próbą odniesienia uzyskanych wyników do wcześniejszych publikacji. Autorka zauważa, że tendencja do zachowań agresywnych ujawniona u dorosłych z ADHD w jej badaniu nie była do tej pory obserwowana w innych populacjach. Doktorantka w sposób rozważny analizuje możliwe wyjaśnienia tych obserwacji. W pracy potwierdzono zmniejszoną satysfakcję z życia dorosłych z ADHD. Zaobserwowano również uogólnione obniżenie funkcji poznawczych. Spośród analizowanych biomarkerów jedynie stężenie prozapalnej IL-6 istotnie różnicowało pacjentów z ADHD i osoby z grupy kontrolnej. Również w tym przypadku doktorantka z ostrożnością analizuje możliwe przyczyny takiego stanu wskazując, np. na większe ryzyko występowania infekcji innych stanów zapalnych u dorosłych z ADHD. W końcowej części znalazły się dwa podrozdziały, w których autorka umiejętnie przedstawia mocne strony badania i jego ograniczenia. Należy podkreślić, że doktorantka słusznie zauważa, że sposób rekrutacji grupy badanej i kontrolnej budzi wątpliwości metodologiczne. Podsumowując, autorka formułuje wnioski w sposób ostrożny i wyważony. Wykazuje się również dobrą znajomością piśmiennictwa, które liczy niemal pół tysiąca w większości aktualnych pozycji.

## Ocena merytoryczna rozprawy

Przedmiotem pracy doktorskiej była kompleksowa ocena zachowań agresywnych, funkcji poznawczych oraz satysfakcji z życia dorosłych z ADHD, z jednoczesną analizą stężenia wybranych biomarkerów, które mogą mieć związek z tym zaburzeniem i towarzyszącymi mu objawami. Praca ta charakteryzuje się licznymi mocnymi stronami, które zasługują na szczególne wyróżnienie:

1. Badanie objęło szeroką populację, w tym starannie dobraną grupę kontrolną, co wzmacnia wiarygodność wyników.
2. Wykorzystano odpowiednie narzędzia psychometryczne oraz nowoczesne metody oznaczania biomarkerów, co podkreśla innowacyjność i rzetelność metodologiczną pracy.
3. Doktorantka przeprowadziła obszerny przegląd literatury, co świadczy o dogłębnym zrozumieniu problematyki badanej tematyki.
4. Wyniki zostały przedstawione z dużą dozą ostrożności, co dodatkowo potwierdza naukową rzetelność.
5. Doktorantka podjęła próbę krytycznej analizy zarówno mocnych stron, jak i ograniczeń swojego badania, co wskazuje na dojrzałość naukową.

Kilka uwag zawarłem w opisie konstrukcji i treści rozprawy, ale największe zastrzeżenie dotyczy całości projektu badawczego. Autorka bada różne aspekty psychometryczne i neurobiologiczne ADHD u dorosłych nie próbując połączyć ich w spójną hipotezę. Pomimo przekrojowego charakteru badania, co uniemożliwia badanie związków przyczynowo-skutkowych, autorka nie pokusiła się o ocenę w jaki sposób zaburzenia poznawcze mogą wiązać się z zachowaniami agresywnymi bądź satysfakcją z życia.

## Podsumowanie

Doktorantka przygotowała interesujący projekt badawczy, a następnie przeprowadziła go i omówiła uzyskane wyniki. Podkreślenia wymaga badanie rzadko ocenianej w kontekście ADHD populacji dorosłych, a także zastosowanie nowoczesnej

metodologii. Krytyczne uwagi zawarte powyżej mają na celu poprawę warsztatu naukowego doktorantki i nie zmieniają pozytywnej oceny całości dysertacji. Uważam, że rozprawa mgr Zuzanny Rosy spełnia kryteria pracy na stopień doktora nauk o zdrowiu zgodnie z wymogami określonymi w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017r. poz. 1789). W związku z powyższym stawiam wniosek do Rady Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr Zuzanny Rosy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Filip Rybakowski

