

Łódź 28 maja 2025

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Katarzyny Jowik-Krzemińskiej pt. „Wybrane neuropeptydy i funkcje poznawcze wśród adolescentek hospitalizowanych z powodu jądłowstrętu psychicznego.”

Praca pod kierunkiem Promotor głównej Prof. dr hab. n. med Agnieszki Słopeń oraz Promotor pomocniczej dr hab. n. med Marty Tyszkiewicz-Nwafor

W przedłożonej mi do recenzji rozprawie Doktorantka podjęła się oceny wybranych czynników, które potencjalnie mogłyby stanowić biomarkery lub cechy endofenotypowe jadłowstrętu psychicznego (AN). Tematyka ta pozostaje ważna i nader aktualna w kontekście zarówno nauki, jak i praktyki klinicznej. Pomimo dekad badań, AN bowiem wciąż jawi się jako choroba o złożonej, wieloczynnikowej- jednak nie do końca poznanej - etiologii, równocześnie pozostaje obarczona wysoką zachorowalnością i śmiertelnością.

Ogólnym celem przedstawionej do recenzji rozprawy jest ocena wybranych cech biologicznych i neuropsychologicznych jako potencjalnych markerów/ cech endofenotypowych AN wraz z analizą ich zmienności w procesie rehabilitacji żywieniowej.

Na rozprawę składają się trzy prace, opublikowane w latach 2021-2014 w renomowanym czasopiśmie *Nutrients*, z czego dwie mają charakter prac oryginalnych. Łączny IF dla prac badawczych wyniósł 10,7 oraz 280 punktów KBN (dla całości cyklu IF=17,4; 420 punktów KBN) . Doktorantka jest pierwszą autorką wszystkich objętych rozprawą publikacji.

Ocena formalno-redakcyjna rozprawy

Przedłożona mi do recenzji rozprawa liczy 92 strony, z włączeniem oświadczeń dotyczących autorstwa prac i zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie stanowiących ich podstawę badań. Rozprawa zawiera wszystkie niezbędne elementy strukturalne, jak wstęp, założenia i cel pracy, w tym cele szczegółowe i hipotezy badawcze, omówienie kolejnych prac zawartych w cyklu (z określeniem grupy badanej, metodologii, najważniejszych wyników i wniosków), zakończone podsumowaniem oraz spisem bibliograficznym. Rozprawa przedstawia także kolejne artykuły, tworzące cykl publikacyjny oraz wspomniane oświadczenia. Można w niej także odnaleźć notkę biograficzną wraz z dorobkiem naukowym Autorki oraz spis stosowanych skrótów. Praca napisana jest precyzyjnym językiem, z drobnymi jedynie uchybieniami językowymi. Załączone piśmiennictwo obejmuje kilkadziesiąt adekwatnie dobranych pozycji, z których zdecydowana większość pochodzi z lat 2020-21.

Ocena merytoryczna rozprawy

Oceniam merytoryczną wartość cyklu prac przedstawionych do recenzji bardzo wysoko. Doktorantka podjęła się badania określonych cech biologicznych, związanych potencjalnie z patogenezą AN, w grupie adolescentek. Jest to niezwykle cenne wobec faktu, że choć szczyt

początku zachorowań przypada na wiek ok. 15 lat, badania w dziedzinie częściej dotyczą starszych populacji (osób dorosłych, ewentualnie młodzieży i tzw. młodych dorosłych).

W ramach swoich dociekań naukowych, doktorantka sformułowała jasno zarówno ogólny, jak i szczegółowe ich cele, które pozostają istotne w świetle luk wiedzy, zwłaszcza w odniesieniu do wczesnego etapu przebiegu AN. Doktorantka przedstawiła 11 szczegółowych hipotez badawczych, które były weryfikowane w kolejnych prezentowanych publikacjach.

Pierwsza praca w cyklu- praca przeglądowa:

What Has Changed in the State of Knowledge about Nutritional

Rehabilitation for Patients over the Past 10 Years? A Review of Literature”

Publikacja jest pracą przeglądową, która obrazuje postęp wiedzy w odniesieniu do sposobu prowadzenia leczenia żywieniowego u pacjentów z AN. Warte odnotowania jest zwrócenie uwagi na prawdopodobną przewagę korzyści wyższej podaży kalorii nad dietami niskokalorycznymi w początkowym etapie leczenia (zwłaszcza przy optymalizacji składu diety) oraz na konieczność indywidualizacji zaleceń dietetycznych, w tym suplementacji witaminowo-mineralnej, wzbogacanie diety o kwasy omega -3 czy też pre- i probiotyki. Artykuł wnosi zatem wiele dla praktyki leczenia AN, także poprzez obalanie nadal funkcjonujących „klinicznych mitów”, zwłaszcza tych dotyczących bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia zespołu ponownego odżywienia w przypadku zastosowania każdego rodzaju wysokokalorycznej diety.

Praca pozostaje w ścisłym związku z kolejnymi publikacjami. Wyciągnięte z niej konkluzje posłużyły do sformułowania protokołów żywieniowych dla pacjentek, które uczestniczyły w kolejnych badaniach , będących przedmiotem prac oryginalnych.

Praca oryginalna:

„Apelin-13 and Asprosin in Adolescents with Anorexia Nervosa and Their Association with Psychometric and Metabolic Variables”

Badanie miało na celu zrozumienie, w jaki sposób wybrane neurohormony wpływają na zachowania żywieniowe i zaburzenia emocjonalne chorych. Autorka postawiła adekwatne do analizowanego zagadnienia i ciekawie sformułowane cztery hipotezy badawcze. Badanie jest jednym z nielicznych dotyczących populacji strictly psychiatrycznej, choć wiek badanych

dziewcząt pozostawał w znacznej rozpiętości. Dlatego wyniki badania, choć niezgodne z założeniami (hipotezy 4-6) wnoszą cenne informacje na temat prawdopodobnie odmiennego wzorca zmian neurohormonalnych u osób z rozpoznaniem AN w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych.

Praca oryginalna:

“Cognitive Functions in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa during Nutritional Rehabilitation”

Celem badania było określenie deficytów poznawczych u pacjentek z AN w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych adolescentek. Sformułowano także cel poboczny jako stwierdzenie, czy deficyty poznawcze u pacjentek podlegają modyfikacji wraz z poprawą stanu odżywienia i czy można je traktować jako endofenotypowe cechy choroby. Podstawowe hipotezy pracy zostały opisane wyżej jako hipoteza nr rozprawy. Uzyskane wyniki wskazały, że generalny poziom funkcji neuropsychologicznych w badanej grupie był wyższy niż w grupie kontrolnej, a wzorzec ich zmienności wraz z normalizacją masy ciała był zróżnicowany (część funkcji ulegała poprawie, część pozostawała na niezmienionym poziomie). Tym samym hipoteza główna pracy została obalona. Autorka wysnuła słuszny i cenny klinicznie wniosek o braku jednoznacznego wzorca deficytów poznawczych, jak i wzorca ich zmienności w toku leczenia w grupie adolescentek z AN. Doktorantka powiązała z tą obserwacją ważną implikację kliniczną w postaci konieczności indywidualizacji procesu leczniczego (w tym rehabilitacji poznawczej), oferowanego młodocianym pacjentom z AN. Praca dodatkowo wskazuje na znaczenie normalizacji stanu somatycznego dla zmniejszenia nasilenia objawów psychopatologicznych, zarówno z kręgu zaburzeń odżywiania, jak i zaburzeń towarzyszących, w tym depresji.

Prezentowane prace tworzą spójną całość. Praca poglądowa posłużyła do tworzenia protokołów żywieniowych dla pacjentek uczestniczących w badaniach, stanowiących przedmiot analiz w pracach oryginalnych. Kolejne publikacje obrazują próbę poszukiwania i zintegrowania cech neuropsychologicznych, biologicznych, psychometrycznych (wraz z zależnościami między

nimi), które mogłyby ilustrować obraz kliniczny i potencjalne biomarkery AN u pacjentek w okresie młodzieńczym.

Paradoksalnie, brak pozytywnej weryfikacji hipotez zawartych w pracach badawczych stanowi, wg mnie, ogromną wartość cyklu. Podkreśla on bowiem, co zresztą zauważyła Doktorantka, wagę rozumienia odrębności obrazu klinicznego i przebiegu choroby w wieku rozwojowym z uwzględnieniem znacznego potencjału młodego organizmu dla kompensowania deficytów somatycznych, jak i neuropoznawczych (gdzie procesy rozwojowe mogą przeważać nad generowaniem potencjalnych deficytów). Zatem populacja adolescentów z krótkim przebiegiem choroby prawdopodobnie znacząco różni się w zakresie licznych cech klinicznych i biologicznych od populacji osób z dłuższą historią AN.

Lektura rozprawy nasunęła mi pewne uwagi/ pytania, które pozwolę sobie przedstawić:

1. Nieco niefortunny wydaje mi się tytuł rozprawy. Określenie „neuropeptydy i funkcje poznawcze wśród adolescentek hospitalizowanych z powodu jadłowstrętu psychicznego” sugeruje pewną niespójność tematyczną pracy jako dotyczącej zupełnie odrębnych obszarów biologiczno-funkcjonalnych pacjentek z rozpoznaniem anoreksji. Ewentualnie można by na podstawie tak sformułowanego tytułu oczekiwać, że będzie ona dotyczyła związków pomiędzy wybranymi neuropeptydami, a funkcjami poznawczymi. Wskazane byłoby określenie już na początku rozprawy, że chodzi o neuropeptydy i funkcje poznawcze jako potencjalne biomarkery/cechy endofenotypowe, co - oczywiście - Doktorantka precyzuje w dalszej części rozprawy.
2. Hipotezę 7 pracy (Stężenia APE-13 korelują z wynikami testów psychometrycznych) można by sformułować nieco bardziej precyzyjnie (korelują pozytywnie, negatywnie?).
3. Wnioski z pierwszego artykułu cyklu wskazują, że zarówno hipoteza 2 („Suplementacja kwasami tłuszczowymi omega-3 oraz witaminą D3 redukuje objawy somatyczne i psychiczne pojawiające się w przebiegu AN”) jak i hipoteza 3 („Probiotykoterapia korzystnie wpływa na objawy metaboliczne oraz psychiczne AN”) zostały zweryfikowane pozytywnie, co - między innymi - sugerują twierdzenia:
-„Ze względu na wysokie ryzyko niedoboru witaminy D autorzy sugerują, aby jej suplementacja była standardową częścią terapii”

-„Zgodnie z naszym przypuszczeniem potwierdzono, że modulacja mikroflory poprzez dietę bogatą w prebiotyki i probiotyki, jak również sfermentowane produkty spożywcze, stanowi wsparcie w redukcji objawów psychopatologicznych i poprawie stanu metabolicznego pacjentek.”

Równocześnie nie wprowadzono suplementacji kwasami omega, witaminą D3 ani też pre- lub probiotykami w protokoły leczenia uczestniczących w badaniu pacjentek ze względu na - jak pisze Autorka - brak jasnych wytycznych oraz randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych”. Być może warto skomentować tę rozbieżność.

4. W odniesieniu do dwóch prac oryginalnych – parametry biologiczne i neuropoznawcze były oceniane przy przyjęciu oraz przy wypisie, którego warunkiem było osiągnięcie stabilizacji stanu zdrowia. W przeciwieństwie do trzech pierwszych przyjętych przez Autorkę kryteriów tej stabilizacji (tj. spożywanie posiłków o wymaganej kaloryczności, osiągnięcie określonej masy ciała i brak krytycznych niewydolności narządowych), czwarte z nich, określone jako „potwierdzenie przez lekarza prowadzącego stabilizacji stanu somatycznego i psychicznego, umożliwiające dalszą terapię w warunkach ambulatoryjnych”, jest mało precyzyjne i wydaje się być po części subiektywne. Choć zapewne wymienione wcześniej parametry są także w ocenie lekarskiej zawarte, ciekawi mnie, jakie inne parametry stanu zdrowia uwzględniano dla „potwierdzenia stabilizacji stanu zdrowia”?
5. W badaniach będących podstawą dla prac oryginalnych uczestniczyły pacjentki w dość szerokiej rozpiętości wieku (10-18 lat). Rozumiem, że liczebność próby nie pozwalała na stratyfikację grupy w zależności od wieku (który może determinować określone badane zmienne). Być może warto to uwzględnić w przyszłych dociekaniach naukowych.
6. W odniesieniu do wieku pacjentek, odnotowałam, że dziewczęta z grupy kontrolnej były rekrutowane z lokalnej szkoły średniej. Czy pozwoliło to na dopasowanie grupy badanej (wiek 10-18 lat, który obejmuje zarówno okres szkoły podstawowej, jak i średniej) i kontrolnej pod względem wieku?
7. W części „Omówienie publikacji” w odniesieniu do artykułu na temat funkcji poznawczych opis badanych zmiennych i uzyskanych wyników jest nieco chaotyczny.

Czytelnik, który nie zna baterii używanej do oceny funkcji poznawczych, może nie mieć jasności, do jakich domen należą parametry wymienione jako te, które w toku badania pozostały niezmiennie. Wymienienie obok siebie estymacji i percepcji przestrzennej jako należących do jednej domeny oraz uściślenie określenia „hamowanie” jako „hamowanie uwagi” (rozumiem, że o takie hamowanie chodzi?) byłoby z pewnością pomocne.

8. Jak doktorantka rozumie twierdzenie: „Wtórny cel badania było określenie czy domniemane upośledzenie funkcji poznawczych jest utrwalonym stanem, utrzymującym się po częściowej rehabilitacji i czy można rozpatrywać je jako cechę endofenotypową AN”? Odniosłam wrażenie (może mylne), że autorka utożsamia brak zmienności cechy w czasie z jej endofenotypowym charakterem, nie możemy jednak zapominać, że dane zjawisko może być nie poddającym się modyfikacji następstwem choroby, (czyli następstwem trwałym), co także dyskwalifikuje je jako cechę endofenotypową.
9. W odniesieniu do czasu odległości czasowej pomiędzy początkiem hospitalizacji (AN 1) a normalizacją stanu somatycznego, stanowiącego podstawę do wypisu ze szpitala (AN2), określono jedynie średnią (bez odchylenia standardowego, wskazania zakresy i mediany). Czas ten może być istotną zmienną, zwłaszcza w badaniu dotyczącym funkcji poznawczych. Czas leczenia może być istotny w kontekście zachodzenia zmian neuroplastycznych mózgu, z założenia koniecznych dla poprawy funkcji poznawczych (a te w zakresie określonych parametrów obserwowano, pomimo braku ewidentnych deficytów w punkcie AN1). Ważne może być zatem uwzględnienie tej zmiennej dla szacowania zmian w zakresie funkcji poznawczych uczestniczek badania.

Ciekawym mogłoby być także zbadanie, czy zachodzi korelacja pomiędzy czasem prowadzonej rehabilitacji żywieniowej, jak i stopniem wzrostu masy ciała a stopniem zmian w zakresie punkcie poznawczych.

10. Rozumiem, że grupę kontrolną dla badania dotyczącego funkcji poznawczych stanowiło- zgodnie z treścią artykułu - 48, nie 29- dziewcząt, jak określono we wstępnej części rozprawy?

Przedstawione przez mnie uwagi i pytania w żadnym stopniu nie umniejszają wartości merytorycznej pracy. Dowodzi jej także opublikowanie wszystkich pozycji cyklu w renomowanym czasopiśmie o wysokim IF.

Uważam, że przedstawiona do recenzji rozprawa autorstwa lek. Katarzyny Jowik-Krzemińskiej stanowi oryginalny i samodzielny dorobek naukowy. Autorka wykazała się bogatą wiedzą teoretyczną, zdolnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz rozwiązywania problemów badawczych. Podjęcie istotnej tematyki, umiejętność posługiwania się warsztatem naukowym, stosowny zakres pracy oraz opublikowanie jej wyników w renomowanym czasopiśmie naukowym z wysokim IF upoważniają mnie do stwierdzenia, że przedłożona do recenzji dysertacja w pełni spełnia warunki stawiane rozprawom, stanowiącym podstawę do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych, zgodnie z wymogami Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018r. Na tej podstawie, zwracam się do Rady Kolegiów Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Katarzyny Jowik-Krzemińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie stawiam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Jowik-Krzemińskiej ze względu na jej wysoki poziom merytoryczny, wagę podejmowanych zagadnień zarówno dla rozwoju wiedzy naukowej, jak i praktyki klinicznej wobec osób z zaburzeniami odżywiania, a także opublikowanie prac w renomowanym czasopiśmie medycznym, które łącznie uzyskały IF 10,7 (5,9 i 4,8) oraz 280 pkt KBN (po 140 pkt każda z prac).

Z poważaniem,



Prof. UM w Łodzi, dr hab. n. med.
Magdalena Kotlicka-Antczak
Psychiatra
Specjalista Psychiatrii Dzieci i Młodzieży
1248618