

dr hab. prof. UZ Wojciech Błogowski
Katedra Chorób Wewnętrznych
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Zielonogórski

Dziekana
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2016-01-15
podpis *[Signature]* l.dz. 76

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Patrycji Wachowskiej - Kelly

2016-01-15 zatytułowanej: „**Ocena wydzielania serotoniny i dopaminy oraz czynności
mioelektrycznej żołądka u osób z dyspepsją czynnościową**”

wykonana zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Wojskowo - Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

DZIEKAN
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. zw. dr hab. n. med. Jacek Olszewski

Jednym z istotnych problemów współczesnej gastroenterologii nadal pozostaje występowanie dyspepsji czynnościowej. Według analiz epidemiologicznych problem ten dotyka przeciętnie ok. 10-35% osób na całym świecie. Choć nie wykazano aby występowanie objawów typowych dla dyspepsji było związane ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów, to jednak stan ten powoduje znaczne utrudnienie codziennego funkcjonowania pacjentów oraz obniżenie jakości ich życia. Nie dziwi zatem fakt, że obecnie trwają intensywne poszukiwania nowych mechanizmów molekularnych, biochemicznych i środowiskowych, które mogą być odpowiedzialne za występowanie dyspepsji czynnościowej u ludzi, a których zidentyfikowanie mogłoby w przyszłości przyczynić się do opracowania nowych substancji czy metod terapeutycznych.

W ten nurt badawczy doskonale wpisuje się tematyka rozprawy doktorskiej Pani doktor Patrycji Wachowskiej-Kelly. Analizy przedstawione w manuskrypcie doktorskim zostały zrealizowane w Klinice Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, będącej ośrodkiem o rozpoznawalnej i wieloletniej tradycji badań dotyczących tej tematyki. Na uwagę zasługuje również fakt, że sama autorka pracy jeszcze przed obroną rozprawy doktorskiej może wykazać się licznymi publikacjami naukowymi, zindeksowanymi w międzynarodowych bazach naukowych, a w których wraz z Zespołem Kliniki Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi skupiała się m.in. na badaniu metabolizmu serotoniny w różnych grupach chorych. Niniejsza rozprawa doktorska nie jest zatem jedynie jednorazowym i epizodycznym dziełem autorki lecz raczej stanowi

konsekwentną kontynuację i twórcze rozwinięcie tego ważnego i wciąż aktualnego nurtu badawczego, w którym Pani doktor Wachowska-Kelly stale się odnajduje i który wzbogaca.

Pod względem formalnym przedstawiona do recenzji praca jest opracowaniem liczącym 142 strony maszynopisu. Cały układ dzieła jest podzielony według typowego układu na główne rozdziały obejmujące: wstęp, założenia i cele pracy, materiał, metody badań, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo zestawione w 282 pozycjach, wykaz skrótów używanych w pracy, aneks oraz załączoną kopię uchwały Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zatwierdzającej protokół badań, których wyniki przedstawiono w rozprawie doktorskiej.

We wstępie, mającym wszystkie niezbędne cechy dobrze przygotowanej pracy poglądowej, w sposób szczegółowy i przejrzysty autorka rozpoczyna od przedstawienia obecnego stanu wiedzy i problematyki dotyczących występowania, etiopatogenezy, rozpoznawania oraz leczenia dyspepsji czynnościowej. W kolejnych podrozdziałach prezentowany jest metabolizm i (pato)fizjologiczna rola serotoniny i dopaminy. Autorka wykazując się interdyscyplinarną wiedzą charakteryzuje te związki biochemiczne w kontekście regulacji (pato)fizjologii zarówno przewodu pokarmowego jak i układu nerwowego. Dodatkowo, stopniowo wskazuje i uzasadnia swoją hipotezę dotyczącą potencjalnie istotnego udziału tych substancji w patogenezie dyspepsji czynnościowej u ludzi. Ostatecznie, wstęp rozprawy doktorskiej zakończony jest podrozdziałem podsumowującym obecny stan wiedzy na temat elektrofizjologicznej regulacji czynności mioelektrycznej żołądka oraz elektrogastrografii. Treść całego rozdziału wprowadzającego do badań doktorskich autorka oparła na analizie 142 pozycji międzynarodowego piśmiennictwa.

Dokładna ocena obecnego stanu wiedzy w tej tematyce zainspirowała autorkę rozprawy do przeprowadzenia własnych badań nad znaczeniem serotoniny i dopaminy w patogenezie dyspepsji czynnościowej u ludzi. Cele pracy zostały szczegółowo i jasno nakreślone w formie pięciu dobrze sformułowanych zadań badawczych, które obejmowały ocenę:

- 1) stężenia serotoniny w surowicy i dopaminy w osoczu w warunkach podstawowych,
- 2) wielkości dobowego wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego i kwasu homowanilinowego z moczem,
- 3) parametrów czynności mioelektrycznej żołądka w zapisie elektrogastrograficznym,
- 4) przydatności badanych parametrów biochemicznych i elektrogastrograficznych do rozpoznawania i różnicowania postaci klinicznej dyspepsji czynnościowej oraz
- 5) zależności między powyższymi parametrami biochemicznymi i wynikiem analizy elektrogastrograficznej a nasileniem objawów dyspeptycznych.

W kolejnym rozdziałach zatytułowanych „Materiał” oraz „Metody badań” czytelnik rozprawy zostaje zapoznany ze szczegółowymi kryteriami i protokołami stosowanymi zarówno przy rekrutacji osób do badań, jak również wykorzystywanymi przy wykonywaniu niezbędnych analiz laboratoryjnych. Pokróćce, celem realizacji badań doktorskich do niniejszych analiz zakwalifikowano łącznie dziewięćdziesiąt pacjentów, których podzielono na 3 grupy po 30 osób, a dokładnie na:

- grupę kontrolną, składającą się z osób bez dolegliwości dyspeptycznych,
- grupę I badaną (pacjentów z dyspepsją czynnościową), do której zakwalifikowano pacjentów z zespołem bólu w nadbrzuszu (EPS) oraz
- grupę II badaną (pacjentów z dyspepsją czynnościową), u których występowały dolegliwości poposiłkowe (PDS).

U chorych przeprowadzono kompleksowe badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem natężenia dolegliwości bólowych, stanu lęku czy nastroju psychicznego. Wykonywano również badania endoskopowe, które umożliwiły analizę morfologii błony śluzowej żołądka, wykrywano ewentualną obecność zakażenia bakterią *Helicobacter pylori* oraz badano czynność mioelektryczną żołądka z wykorzystaniem elektrogastrografii. Ostatecznie u chorych pobierano krew i mocz do analizy biochemicznej, w której skupiano się na ocenie stężeń serotoniny, dopaminy i/lub kwasów 5-hydroksyindolooctowego i homowanilinowego. Analiza statystyczna została wykonana prawidłowo poprzez zastosowanie klasycznych i adekwatnych testów. Założenia oraz sposób realizacji projektu, którego wyniki zostały zestawione w manuskrypcie doktorskim, spełniały wszystkie niezbędne standardy etyczne i zostały pozytywnie zaakceptowane decyzją Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (uchwała nr RNN/736/10/KB z dnia 14 grudnia 2010 r.).

Rozdział „Wyniki” został podzielony na dziewięć zasadniczych podrozdziałów, w których autorka stopniowo opisuje uzyskane rezultaty badań, tym samym realizując wyznaczone cele pracy. Wyniki pracy autorka przedstawiła z wykorzystaniem przejrzystości przygotowanych rycin i tabel. Sama prezentacja wyników jest bardzo klarowna, uporządkowana, w logicznie następującej po sobie kolejności. Do najważniejszych obserwacji wynikających z realizacji badań autorka wskazuje występowanie istotnych różnic w zakresie obwodowych oraz wydalanych stężeń dopaminy lub serotoniny jak i występowanie niższego odsetka normogastrii czy niższej wartości ilorazu mocy u pacjentów z dyspepsją czynnościową w porównaniu do osób zdrowych. Ponadto, Pani doktor Wachowska-Kelly stwierdziła, że u pacjentów z dyspepsją czynnościową, u których występowały dolegliwości poposiłkowe (PDS), występują niższe obwodowe stężenia serotoniny, mniejsze wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego oraz wyższe kwasu homowanilinowego z moczem w porównaniu do osób z dyspepsją czynnościową z zespołem bólu w nadbrzuszu (EPS). W badaniach

przeprowadzonych przez autorkę analizowane parametry biochemiczne w różnych aspektach były powiązane z wynikami analiz czynności mioelektrycznej żołądka czy prezentacją kliniczną dyspepsji czynnościowej u pacjentów.

Dyskusja nad uzyskanymi wynikami przeprowadzona jest właściwie i wnikliwie oraz została napisana poprawnie z dobrą znajomością literatury przedmiotu. W manuskrypcie doktorskim została zacytowana większość z najistotniejszych opracowań opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym i dotyczących tej tematyki. Ważnym jest, że wśród cytowanych prac znajdują się też liczne pozycje pochodzące z macierzystego ośrodka, jak również te opublikowane przez różne zespoły naukowe z Polski. Jest to rzecz obecnie dość wyjątkowa i godna podkreślenia. Świadczy bowiem o żywym zainteresowaniu autorki rozprawą tą tematyką oraz o bardzo umiejętnym czerpaniu z doświadczeń nauczycieli.

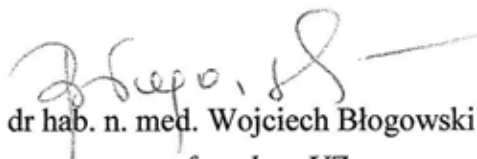
Wnioski sformułowane są w pięciu punktach, z których najważniejszym i najciekawszym według recenzenta wydaje się być obserwacja, że w obu zespołach klinicznych dyspepsji czynnościowej wyniki badań biochemicznych (dotyczących wydzielania serotoniny i dopaminy) oraz elektrogastrografii okazują się mieć wartość diagnostyczną i implikacje terapeutyczne dla tej grupy pacjentów. Wszystkie zaprezentowane konkluzje są oparte na uzyskanych wynikach, sformułowane w sposób jasny, logiczny oraz odpowiadający na zadania sformułowane przy opisywaniu założeń i celu pracy.

Całokształt pracy spaja 45 rycin oraz 34 tabele, które zostały przedstawione w sposób przejrzysty. Zacytowane piśmiennictwo (282 pozycje) jest nowoczesne i głównie anglojęzyczne. Piśmiennictwo jest cytowane we właściwym miejscu i w odniesieniu do omawianych zagadnień. W rozprawie doktorskiej autorka zacytowała wszystkie pozycje ujęte w spisie z wyjątkiem pozycji 229 (publikacja Frank GK. *Front. Nutr.* 2014), którą prawdopodobnie chciała uwzględnić wraz z pozycjami 227 oraz 228 w zakończeniu akapitu dotyczącego zastosowania leków dopaminergicznych w leczeniu jadłowstrętu psychicznego. Jest to jednak jedynie drobne uchybienie techniczne, które w żaden istotny sposób nie umniejsza ani jakości ani wartości merytorycznej dzieła.

Podsumowując, po zapoznaniu się z całością pracy, mogę z pełnym przekonaniem stwierdzić, że wyniki badań doktorskich wykonanych przez Panią Patrycję Wachowską-Kelly stanowią istotne i ciekawe uszczegółowienie dotychczasowej wiedzy dotyczącej patogenezy dyspepsji czynnościowej u ludzi, zarówno w aspekcie heurystycznym jak i klinicznym. Osobiście nie mam żadnych istotnych uwag krytycznych mogących podważyć wartość merytoryczną przedstawionego mi do recenzji manuskryptu.

W mojej opinii rozprawa Pani Patrycji Wachowskiej-Kelly na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny jest dziełem, które spełnia wszystkie niezbędne kryteria merytoryczne i formalne stawiane tego rodzaju dysertacjom naukowym. Z pełnym przekonaniem rekomenduję wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo – Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dopuszczenie Pani Patrycji Wachowskiej – Kelly do dalszych etapów procedury doktorskiej oraz nadanie Jej stopnia doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. Jednocześnie wysoka wartość ocenianej pracy oraz rzetelność badań w połączeniu z dotychczasowym znacznym dorobkiem naukowym doktorantki skłaniają mnie do wystąpienia z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo – Lekarskiego o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Zielona Góra, 30/12/2015 r.


dr hab. n. med. Wojciech Błogowski
prof. nadzw. UZ