



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

lek. Agaty M. Grzegorzewskiej

pt. „Międzynapadowe zaburzenie dysforyczne jako część złożonego obrazu zaburzeń psychicznych w padaczce”

**przygotowanej w Klinice Psychiatrii Dorosłych Katedry Psychiatrii
Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

promotor: dr hab. n. med. Mariusz Stanisław Wiglusz

Padaczka należy do najczęstszych przewlekłych chorób neurologicznych i jednocześnie stanowi jeden z najbardziej złożonych klinicznie obszarów pogranicza neurologii i psychiatrii. Choroba ta – poza podstawowym objawem, jakim są napady drgawkowe – wiąże się z szerokim spektrum zaburzeń psychicznych, poznawczych i emocjonalnych, które w praktyce klinicznej często determinują funkcjonowanie chorego w stopniu nie mniejszym niż sama aktywność napadowa.

Szczególne miejsce w tym obrazie zajmują zaburzenia nastroju oraz zaburzenia lękowe. Liczne badania epidemiologiczne i metaanalizy wskazują, że nawet co trzeci pacjent z padaczką



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

doświadcza w przebiegu choroby klinicznie istotnych zaburzeń afektywnych i/lub lękowych. Co więcej, zależność ta ma charakter dwukierunkowy – depresja i zaburzenia lękowe nie tylko częściej występują u osób z padaczką, ale również same mogą zwiększać ryzyko późniejszego rozwoju padaczki, co sugeruje istnienie wspólnych mechanizmów neurobiologicznych.

Współwystępowanie zaburzeń psychicznych ma ogromne znaczenie kliniczne. To właśnie depresja, a nie częstość napadów, bywa najsilniejszym predyktorem obniżonej jakości życia pacjentów z padaczką. Objawy afektywne wpływają negatywnie na funkcjonowanie społeczne, aktywność zawodową, relacje rodzinne oraz przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Istotnie zwiększają także prób samobójczych oraz samobójstw dokonanych, które w tej grupie pacjentów występują znacząco częściej niż w populacji ogólnej.

Diagnostyka psychiatryczna u pacjentów z padaczką bywa utrudniona przez nakładanie się objawów depresyjnych, działań niepożądanych leków przeciwpadaczkowych oraz peri-iktalnych zmian stanu psychicznego. Dodatkowo część klasycznych narzędzi przesiewowych nie posiada wystarczającej swoistości dla tej populacji, co prowadzi do niedodiagnozowania zaburzeń psychicznych. Równie istotnym problemem pozostają ograniczenia farmakoterapii – konieczność uwzględniania interakcji pomiędzy lekami przeciwpadaczkowymi i psychotropowymi, ryzyka obniżenia progu drgawkowego oraz wpływu leczenia na funkcje poznawcze i jakość życia pacjenta.

Współwystępowanie zaburzeń psychicznych u pacjentów z padaczką od wielu lat pozostaje przedmiotem intensywnych badań, jednak nadal stanowi istotne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. W tym kontekście szczególnie interesującym zagadnieniem pozostaje koncepcja międzynaopadowego zaburzenia dysforycznego (*Interictal Dysphoric Disorder, IDD*), opisywanego jako specyficzny dla padaczki zespół objawów afektywnych oraz innych objawów psychopatologicznych. Mimo wieloletniej obecności tego pojęcia w literaturze, IDD nie zostało





UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

uwzględnione ani w DSM-5, ani w ICD-10/11 jako odrębna jednostka nozologiczna, a jego odrębność diagnostyczna pozostaje przedmiotem istotnych sporów naukowych.

Z powyższych względów temat rozprawy doktorskiej lek. Agaty M. Grzegorzewskiej, należy uznać za bardzo trafnie wybrany, aktualny, istotny klinicznie i naukowo, a także ważny z punktu widzenia codziennej praktyki zarówno neurologicznej, jak i psychiatrycznej.

Przedstawiona do oceny rozprawa ma formę cyklu czterech powiązanych tematycznie publikacji oryginalnych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie Journal Citation Reports.

W skład rozprawy wchodzi następujące publikacje:

1. Grzegorzewska AM et al. Interictal Dysphoric Disorder in Epilepsy and Its Relationship with Specific Clinical and Demographic Variables. *Psychiatry and Clinical Pharmacology*, 2024; IF 0,500.
2. Grzegorzewska AM et al. Multiple Comorbidity Profile of Psychiatric Disorders in Epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, 2021; IF 4,964.
3. Grzegorzewska AM et al. Screening and diagnosis for mood and anxiety disorders in epilepsy: Polish population reference values. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2021; IF 2,223.
4. Grzegorzewska AM et al. Dysphoria and Irritability – Diagnostic Pitfalls in the Assessment of Interictal Dysphoric Disorder in Epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, 2021; IF 4,964.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Łączna wartość Impact Factor wynosi 12,651, a suma punktów MNiSW 400, co należy uznać za bardzo dobry wynik bibliometryczny dla rozprawy doktorskiej opartej na cyklu publikacji. Warto również podkreślić że 3 publikacje cyklu posiadają punktację ministerstwa o wartości większej lub równej 100. Wspomniane publikacje mają wielo-autorski charakter. Co jednak istotne, wkład Doktorantki w ich powstanie nie budzi wątpliwości i jest znaczący, co znajduje potwierdzenie w oświadczeniach współautorów.

Rozprawa Doktorska posiada wymagany dla tej formy pracy doktorskiej układ. Ogółem ma ona 40 stron, nie licząc ważnych dodatków- tj.: załączonych pełnych tekstów wyżej wymienionych publikacji naukowych; oświadczeń współautorów i kopii zgody komisji bioetycznej. Zamieszczony spis treści świadczy o logicznym, jej zaplanowaniu, a wykaz skrótów ułatwia lekturę.

Cel pracy został sformułowany jasno i logicznie. Obejmował kompleksową ocenę współwystępowania zaburzeń psychicznych u osób z padaczką, ze szczególnym uwzględnieniem międzynaopadowego zaburzenia dysforycznego, analizę jego związku z czynnikami klinicznymi i demograficznymi, walidację narzędzi przesiewowych oraz krytyczną ocenę zasadności traktowania IDD jako odrębnej jednostki diagnostycznej.

Za szczególnie cenne należy uznać to, że Doktorantka nie ograniczyła się do prostego opisu częstości występowania objawów, lecz podjęła próbę krytycznej rewizji samej koncepcji IDD. Taki sposób myślenia świadczy o dojrzałości naukowej oraz umiejętności formułowania pytań wykraczających poza prostą analizę epidemiologiczną. Cennym dodatkiem jest ponadto rzetelne uzasadnienie celów badawczych, wskazujące na ich wzajemne powiązanie i podkreślające spójność pracy.

Pierwsza publikacja dotycząca związku IDD ze zmiennymi klinicznymi i demograficznymi wykazała, że niemal połowa badanych pacjentów spełniała kryteria IDD według Blumera. Jednocześnie nie stwierdzono związku pomiędzy IDD a padaczką lekooporną, pćcią ani stosowaną



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

farmakoterapią przeciwpadaczkową. Istotny okazał się natomiast związek z wcześniejszym leczeniem psychiatrycznym. Wyniki te stanowią ważny argument przeciwko traktowaniu IDD jako jednostki swoistej wyłącznie dla padaczki i sugerują, że obserwowane objawy mogą stanowić manifestację klasycznych zaburzeń afektywnych współwystępujących z padaczką.

Druga publikacja poświęcona była współchorobowości psychiatrycznej. Wykazano wysoką częstość zaburzeń depresyjnych i lękowych oraz silną zależność pomiędzy nimi. Szczególnie istotne było stwierdzenie, że znaczna część pacjentów pozostawała wcześniej bez rozpoznania psychiatrycznego, co unaocznia skalę niedodiagnozowania tej grupy chorych. Praca ta ma duże znaczenie praktyczne, ponieważ wskazuje na konieczność rutynowego screeningu psychiatrycznego w populacji pacjentów leczonych na padaczkę.

Trzecia publikacja dotyczyła walidacji narzędzi przesiewowych i ustalenia polskich wartości referencyjnych dla skal stosowanych w diagnostyce depresji i lęku u pacjentów z padaczką. Jest to praca o bardzo dużej wartości praktycznej. Wprowadzenie lokalnych wartości odcięcia zwiększa użyteczność kliniczną narzędzi takich jak HADS, BDI, NDDI-E czy STAI i realnie może poprawić codzienną diagnostykę ambulatoryjną.

Czwarta publikacja stanowi najdojrzalszy naukowo element rozprawy, ponieważ zawiera krytyczną analizę problemów definicyjnych i metodologicznych związanych z rozpoznawaniem IDD. Szczególnie trafnie omówiono niejednoznaczność pojęć „dysforia” i „drażliwość”, nakładanie się objawów z depresją i zaburzeniami lękowymi oraz ograniczenia narzędzi samoopisowych, zwłaszcza IDDI. Ta publikacja stanowi istotny głos w dyskusji nad zasadnością utrzymywania IDD jako odrębnej kategorii diagnostycznej.



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Do najważniejszych zalet rozprawy zaliczam:

1. bardzo aktualny i klinicznie istotny temat badawczy,
2. dobrze zaplanowaną i spójną koncepcję całego cyklu publikacji,
3. wykorzystanie ustrukturyzowanych narzędzi diagnostycznych, w tym SCID-I jako złotego standardu,
4. połączenie aspektu epidemiologicznego, diagnostycznego i krytyczno-nozologicznego,
5. duże znaczenie praktyczne wyników dla codziennej pracy klinicznej,
6. dojrzałość interpretacyjną oraz krytyczne podejście do badanego zjawiska,

Na podkreślenie zasługuje bardzo dobre przygotowanie części wprowadzającej rozprawy. Wstęp jest obszerny, aktualny i dobrze osadzony w literaturze. Doktorantka wykazuje bardzo dobrą znajomość zarówno klasycznych koncepcji Blumera, jak i współczesnych kontrowersji dotyczących IDD. Szczególnie wartościowe jest osadzenie problemu w szerszym kontekście neuropsychiatrii padaczki, mechanizmów *kindlingu*, *forced normalization* oraz współczesnych modeli współchorobowości psychiatrycznej. Rzetelność, kompletność i wartość merytoryczna wprowadzenia są na tyle wysokie że mogłoby ono zostać opublikowane jako odrębna praca pogładowa lub rozdział w monografii, do czego Doktorantkę gorąco zachęcam. Prezentacja uzyskanych wyników oraz dyskusja są bardzo dobrze i klarownie skonstruowane i nie budzą zastrzeżeń.

Całość rozprawy jest napisana starannie, logicznie i w sposób świadczący o dobrej orientacji Doktorantki w badanej problematyce. Praca ma wyraźny walor translacyjny – jej wyniki





UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

mogą realnie wpływać na poprawę jakości opieki nad pacjentami z padaczką poprzez zwiększenie czujności diagnostycznej wobec współwystępujących zaburzeń psychicznych.

Rozprawa posiada nieliczne, drobne mankamenty, które odnotowuję, wywiązując się z obowiązku recenzenta, i które nie zmieniają mojej bardzo wysokiej oceny ogólnej. Przede wszystkim badania oparto na stosunkowo niewielkiej grupie 96 pacjentów z jednego ośrodka, co ogranicza możliwość generalizacji wyników oraz obniża wartość niektórych analiz, ze względu na niewielką liczebność wyodrębnionych podgrup. Dotyczy to zwłaszcza analizy związku IDD z leczeniem przeciwpadaczkowym, czy obecności zjawiska multi-wielochorobowości. Znaczny odsetek pacjentów z padaczką lekooporną może również wpływać na reprezentatywność próby względem całej populacji chorych na padaczkę. Pewnym ograniczeniem pozostaje także przekrojowy charakter badań, uniemożliwiający ocenę zależności przyczynowo-skutkowych oraz długoterminowej dynamiki objawów psychopatologicznych. Mam również drobne zastrzeżenia do tytułu pracy – odnosi się on w zasadzie do 2 z 4 publikacji cyklu doktorskiego.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Agaty M. Grzegorzewskiej oceniam bardzo dobrze. Stanowi ona wartościowe i dojrzałe opracowanie naukowe dotyczące ważnego problemu klinicznego na pograniczu psychiatrii i neurologii. Przedstawione wyniki mają znaczenie zarówno poznawcze, jak i praktyczne, a Autorka wykazała się umiejętnością krytycznej analizy danych oraz formułowania wniosków o istotnym znaczeniu klinicznym.

Stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska pt. „Międynapadowe zaburzenie dysforyczne jako część złożonego obrazu zaburzeń psychicznych w padaczce” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

(Dz.U. z późn. zm.) i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Agaty M. Grzegorzewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoką wartość merytoryczną pracy, spójność cyklu publikacji, duże znaczenie kliniczne uzyskanych wyników wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Zakład Psychiatrii Biologicznej
i Środowiskowej UJ CM
Marcin Siwek
dr hab. n. med. Marcin Siwek, prof. UJ
kierownik