

Dr hab. Łukasz Okruszek
Pracownia Neuronauki Społecznej
Instytut Psychologii PAN

Ocena

rozprawy doktorskiej Pana mgr Bartosza Bohaterewicza (skorygowanej po poprawkach) pt.
„Kliniczne i neuronalne uwarunkowania zachowań samobójczych u pacjentów ze
zdiagnozowanymi objawami psychotycznymi”.

W otwierającej części pierwszej wersji recenzji podsumowałem pozytywne aspekty recenzowanej podówczas pracy, ponieważ nic w tym zakresie się nie zmieniło przedstawiam ten fragment w oryginalnym brzmieniu:

Meta-analiza 37 badań przeprowadzonych w 25 krajach wskazała, iż u osób chorujących na schizofrenię ryzyko przedwczesnej śmierci jest ponad 2.5 razy wyższe niż w populacji ogólnej (Saha, Chant, & McGrath, 2007). Co więcej, wzmiankowana meta-analiza wykazała również, iż ryzyko śmierci samobójczej jest w grupie osób chorujących na schizofrenię dwunastokrotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Z tej perspektywy, nietrudno zrozumieć jak istotny z perspektywy klinicznej jest problem podejmowany w pracy doktorskiej mgr Bartosza Bohaterewicza. Przedstawiona praca, składa się z trzech artykułów podejmujących problematykę klinicznych i neurobiologicznych predyktorów zachowań samobójczych. Wszystkie trzy prace ujęte w cyklu zostały opublikowane w czasopiśmie z IF. W każdej z przedstawionych w cyklu prac wskazać można mocne strony, szczególnie jeżeli chodzi o aspekt metodologiczny.

W ramach pierwszej z prac analizowane są czynniki kliniczne, które różnicują osoby podejmujące próby samobójcze od grupy kontrolnej. Dodatkowo w ramach grupy osób podejmujących próby samobójcze, porównano charakterystykę kliniczną osób podejmujących zachowania samobójcze o charakterze instrumentalnym i osób podejmujących nieudane próby samobójcze. Istotną zaletą pierwszej pracy jest fakt, iż grupa osób badanych wyłoniona została spośród pacjentów leczonych na oddziale pediatrycznym w okresie ponad 12 miesięcy (N=914). Zaletą pracy jest również duży zakres zmiennych klinicznych uwzględnionych w badaniu (choć niezrozumiałą jest dla mnie decyzja, by wyniki obu podgrup odnosić wyłącznie do grupy kontrolnej złożonej z osób bez historii leczenia psychiatrycznego, dodatkowa grupa kontrolna złożona z osób z historią leczenia psychiatrycznego, lecz bez historii prób

samobójczych, pozwoliłaby na wnioskowanie o obserwowanych mechanizmach z dużo większą specyficznością).

Drugie z prezentowanych badań miało na celu sprawdzenie czy przy pomocy metod uczenia maszynowego możliwe jest zidentyfikowanie na podstawie spoczynkowej aktywności mózgu w grupie osób chorych na schizofrenię pacjentów cechujących się wysokim ryzykiem podejmowania zachowań samobójczych. Podobna problematyka podejmowana jest również w trzecim z prezentowanych w cyklu artykułów, którego celem było sprawdzenie związku między zmianami strukturalnymi obserwowanymi w ośrodkach korowych a poziomem ryzyka samobójstwa w grupie pacjentów z diagnozą schizofrenii. Niewątpliwą zaletą obu badań jest wysoki poziom zaawansowania metodologicznego, zarówno w zakresie użycia metod uczenia maszynowego w odniesieniu do danych neuroobrazowych (praca nr 2 z *Frontiers in Neuroscience*) czy też analizy danych strukturalnych MRI (praca nr 3 z *Psychiatry Research: Neuroimaging*). Dodatkowo, w obu przypadkach uzyskane wyniki mogą mieć duży potencjał aplikacyjny, co w wielu miejscach podkreśla również sam Autor.

Przechodząc do kwestii, które uległy zmianie: aktualny tytuł pracy w zdecydowanie większym stopniu koresponduje z zakresem treściowym prezentowanych badań, pozwala również uniknąć wzmiankowanych w poprzedniej wersji recenzji niejasności. Dodatkowo po skorygowaniu, pozytywnie oceniam również dołączony do wzmiankowanych prac autoreferat. Tak jak wspominałem w pierwotnej recenzji: w mojej opinii sensem takiego autoreferatu powinno być z jednej strony wprowadzenie teoretyczne w linię badań prezentowanych w poszczególnych artykułach, z drugiej zaś przeprowadzenie syntezy i opartej na niej dyskusji wyników całości projektu badawczego. Żadne z tych działań nie jest możliwe z poziomu pojedynczego artykułu, dlatego też dołączony do cyklu publikacji autoreferat powinien klarownie wprowadzać w tematykę i wiązać ze sobą poszczególne artykuły w myśl szerszego projektu badawczego, jak również wskazywać na całościowe mechanizmy i konkluzje cyklu badań, których przedstawienie wymaga oglądu całości przedstawionego materiału. Zgodnie z powyższymi sugestiami, w ramach dołączonego do aktualnej wersji pracy autoreferatu autor klarownie przedstawia podstawy teoretyczne i podsumowuje wiedzę odnoszącą się do omawianej problematyki omawiając po kolei zagadnienia związane z rozpowszechnieniem samobójstw u pacjentów z diagnozą schizofrenii, czynniki ryzyka samobójstw w populacji generalnej i w omawianej grupie klinicznej, neurobiologiczny model samobójstw oraz neuronalne podłoże samobójstw w populacji ogólnej i w omawianej grupie klinicznej. Następnie, po krótkim omówieniu celu

badan własnych i metodologii oraz głównych wyników każdej z przedstawionych prac. W końcowej części autoreferatu dyskutowana jest całość prezentowanych wyników oraz ograniczenia zaprezentowanych badań przy uwzględnieniu całości planu badawczego.

Zaprezentowane omówienie całości projektu pozwala zrozumieć zależności i cele poszczególnych badań. Biorąc pod uwagę fakt, iż pierwsza z przedstawionych prac, w przeciwieństwie do pozostałych dwóch prac: (i) opiera się wyłącznie na pomiarze zmiennych klinicznych bez uwzględnienia zmiennych bezpośrednio związanych z aktywnością lub strukturą mózgu; (ii) ryzyko samobójstw kwantyfikuje w kontekście podejmowanych prób samobójczych, nie zaś poziomu ryzyka zachowań samobójczych; (iii) obejmuje uczestników z szerokim spektrum objawów psychopatologicznych, nie zaś grupy osób z diagnozą schizofrenii oraz (iv) analizuje procesy obserwowane w populacji adolescentów, nie zaś dorosłych pacjentów, niejasnym dla mnie było dołączenie jej do reszty omawianych prac. Choć w obecnej wersji autoreferatu, Autor akcentuje, iż włączenie tej pracy do cyklu pozwalało wskazać na korespondencję między wynikami kwestionariusza SBQ-R (stanowiącego podstawę pomiaru ryzyka zachowań samobójczych w pracach nr 2 i 3) a podejmowanymi próbami samobójczymi u adolescentów, twierdzenie iż wykazano w nim 'użyteczność polskiej wersji SBQ-R do badania osób z objawami prodromalnymi schizofrenii' wydaje się być przesadzonym, jako że brak jest wiedzy o ewentualnym późniejszym rozpoznaniu schizofrenii u uwzględnionych w badaniu adolescentów. Otwartym pozostaje również pytanie na ile wyniki uzyskane w badaniu osób w wieku 13-18 lat ekstrapolować można na grupy analizowane w kolejnych badaniach, obejmujących istotnie starszych badanych (dla porównania - zakres wieku w pracy nr 2: 27-65 lat)? W pewnym stopniu Autor odnosi się do powyższego problemu w ramach dyskusji ograniczeń przeprowadzonego cyklu badań i wskazuje na konieczność rozszerzenia przeprowadzonych badań z użyciem metod neuroobrazowania o adolescentów. Jeżeli celem badania było sprawdzenie trafności kryterialnej SBQ-R, bardziej adekwatną opcją wydawałoby się przeprowadzenie analogicznych badań w populacji osób dorosłych.

Istotną zaletą przedstawionego autoreferatu jest zawarty w nim zwięzły i klarowny opis przeprowadzonych analiz w zakresie danych uzyskanych przy użyciu metod neuroobrazowania. Położenie w badaniu nr 2 nacisku z jednej strony na porównanie aktywności spoczynkowej obserwowanej w wybranych sieciach mózgu w podgrupach pacjentów wyodrębnionych względem ryzyka suicydalnego, z drugiej zaś na analizę typu *data-driven* i użycie technik uczenia maszynowego do różnicowania na podstawie danych spoczynkowych obu podgrup pacjentów uznać można za dobrą kombinację metod

konfirmacyjnych z eksploracyjnymi i pytań o charakterze podstawowym z potencjalnymi działaniami aplikacyjnymi. Jednocześnie w kontekście dostępnych danych o korelatach klinicznych i poznawczych nieprawidłowej aktywności sieci DMN i SN u osób chorych na schizofrenię, zaskakujące jest wskazanie w tej części pracy na procesy pamięci autobiograficznej i integrację informacji płynących z ciała jako główne wyjaśnienie obserwowanego wzorca różnic.

Podobny układ problemów badawczych zaprezentowano w przypadku pracy nr 3, w której analizowane są dane strukturalne. Adresowane w ramach pracy pytanie badawcze dotyczące związku między charakterystykami strukturalnymi związanymi z poziomem ryzyka samobójstwa i współwystępującego z nim bólu psychicznego w dość klarowny sposób wyrasta z dostępnej literatury w zakresie szeroko pojętej neuronauki klinicznej. Jednocześnie jednak problem badawczy związany z porównaniem danych dotyczących analizy pofałdowania kory mózgowej otrzymanych przy użyciu FreeSurfera i Cmorph zdaje się mieścić raczej w zakresie neuroinformatyki czy inżynierii biomedycznej niż psychologii czy neuronauki klinicznej. Oczywiście wybór najbardziej wrażliwej w tym zakresie metody również przedstawić można jako istotne zagadnienie o charakterze aplikacyjnym, podnoszenie go jednak do rangi osiowego problemu badawczego jednej z części projektu wydaje się być nieco przesadną ekspozycją wzmiankowanego zagadnienia.

Co istotne, w ramach zaprezentowanej dyskusji ogólnej wyników Autor przedstawia potencjalne mechanizmy łączące obserwowane zmiany na poziomie neuronalnym z ryzykiem zachowań samobójczych u osób chorych na schizofrenię. Wskazywane w zawartych w cyklu pracach nieprawidłowości w zakresie struktury i łączności spoczynkowej kluczowych ośrodków związanych z kontrolą impulsów, podejmowaniem decyzji, poznaniem społecznym korespondują z wcześniejszymi doniesieniami wskazującymi na związek zaburzeń tych procesów z ryzykiem zachowań samobójczych w populacjach klinicznych.

Co ważne, Autor wskazuje na szereg ograniczeń metodologicznych omawianego cyklu badań. Istotnym ograniczeniem zaprezentowanego cyklu prac jest niewielka liczebność grup uwzględnionych w poszczególnych analizach co niesie (w przypadku pracy 2) ryzyko *overfittingu*, czy też akcydentalnych wyników (szczególnie biorąc pod uwagę dużą heterogeniczność wyników – vide wykres 3B w pracy nr 2). Wśród potencjalnych dalszych kierunków badawczych Autor wymienia przeprowadzenie badań prospektywnych i długofalową obserwację próby klinicznej pod kątem podejmowanych zachowań samobójczych. Zrozumiałym jest, że warunki brzegowe studiów doktoranckich w dużym stopniu wykluczają jednak taki schemat badawczy. Dodatkowo, jak w aktualnej wersji

autoreferatu odnotowuje Autor, w badaniach nie ujęto grupy osób podejmujących próby samobójcze ale nie mających diagnozy schizofrenii, co istotnie ogranicza możliwość uogólnienia uzyskanych wyników, jak również odniesienia się do tego czy obserwowany wzorzec objawów związany jest specyficznie z ryzykiem suicydalnym, czy też z różnicami w zakresie profilu objawów klinicznych obserwowanych w grupach pacjentów o wysokim i niskim ryzyku zachowań samobójczych. Niestety w ramach opisu pracy 2 wciąż nie odnotowano informacji czy między grupami istniały różnice w natężeniu poszczególnych grup objawów (choć w pracy nr 2 zawarta jest informacja o istotnie dłuższej historii leczenia w grupie pacjentów o wysokim ryzyku podejmowania zachowań samobójczych). Biorąc pod uwagę fakt, iż liczne inicjatywy badawcze wskazały na możliwość predykcji profilu objawów na podstawie danych spoczynkowych (e.g. Chen et al., 2020), wyniki analiz dla grup wyodrębnionych przy użyciu SBQ-R mogą być wtórne wobec profilu objawów obserwowanych u pacjentów. Problem ten, mimo iż zasygnalizowany został przeze mnie w poprzedniej recenzji, nie został wciąż zaadresowany przez Autora.

Niestety, mimo istotnej poprawy w tym zakresie, w autoreferacie wciąż obecne są niedociągnięcia stylistyczne, w tym kalki językowe ('populacja generalna'), omyłki literowe (DSM zamiast DMN) i słowne („Dalsza eksploatacja (...) powyższych zagadnień” – eksploracja?), jak również błędy edycyjne ('tutaj wpisać bibliografię' – s. 17). Niedociągnięcia edycyjne znaleźć można również w artykułach, np. w pierwszym z artykułów cytowanie dyskutowane w kontekście badania prowadzonego w „one of the bigger Polish cities” (ref nr 7) odsyła do badań Plemmons i in. (2018) prowadzonych w amerykańskich szpitalach. W trzecim artykule dyskutowane zaś są „neural correlators”.

Mimo wskazanych w recenzji kwestii, przychylam się do wniosku zawartego przez Autora w podsumowaniu dyskusji wyników, iż zrealizowany projekt badawczy pokazuje, iż 'perspektywa neurobiologiczna stanowi nowe spojrzenie na problematykę zachowań samobójczych w schizofrenii, umożliwiając poprawę dokładności identyfikacji pacjentów szczególnie zagrożonych" (s. 24). Oczywiście z uwagi na szereg ograniczeń metodologicznych omawianego cyklu badań, użyteczność kliniczna zaprezentowanych wyników jest wysoce ograniczona i konieczne są kolejne badania w tym zakresie. Niemniej jednak, uważam, iż mimo pewnych niedociągnięć, przedstawiona po poprawkach praca spełnia wymagania stawiane rozprawom w obowiązujących przepisach. Dlatego też wnoszę o dopuszczenie jej do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Warszawa, 16.10.2022