



UNIwersytet  
Warszawski

Wydział Psychologii



Warszawa, dn. 24.10.2022

Prof. dr hab. Emilia Łojek

Katedra Neuropsychologii Klinicznej i Psychoterapii

Wydział Psychologii Uniwersytet Warszawski

### RECENZJA

#### POPRAWIONEJ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

#### MGR BARTOSZA BOHATEREWICZA

**Tytuł rozprawy:** „Kliniczne i neuronalne uwarunkowania zachowań samobójczych u pacjentów ze zdiagnozowanymi objawami psychotycznymi“

**Promotor:** prof. dr hab. Magdalena Marszał – Wiśniewska (Uniwersytet SWPS Warszawa)

**Promotor pomocniczy:** dr Magdalena Nowicka

Materiały nadesłane do ponownej recenzji przedstawione jako rozprawa doktorska p. Bartosza Bohaterewicza obejmują autoreferat opisujący badania doktoranta oraz kopie tego samego co poprzednio cyklu trzech artykułów. Materiały te są obecnie dużo bardziej uporządkowane, a kopie artykułów – kompletne. Tytuł całości pracy doktorskiej uległ zmianie. W mojej ocenie w obecnym brzemieniu stanowi on znacznie lepszą ramę dla omawianego cyklu badań, a nie tylko odnośnik do jednego z nich. Dokonano poprawek merytorycznych w części z autoreferatem.

Moja pierwsza recenzja kończyła się oceną pozytywną i tę ocenę podtrzymuję.

Trafna ocena ryzyka śmierci samobójczej osoby ze schizofrenią jest palącym problemem z uwagi na wysoką częstość zachowań suicydalnych w tej populacji klinicznej. Brakuje solidnej wiedzy o zmiennych, które pomogłyby ocenić ryzyko występowania tego typu zaburzeń psychicznych. Każda z trzech prac empirycznych składających się na rozprawę doktorską p. Bohaterewicza wnosi istotny wkład do poznania klinicznych i neuronalnych uwarunkowań zachowań samobójczych u chorych na schizofrenię lub przejawiających prodromalne cechy schizofrenii.

Pierwsza z omawianego cyklu prac to: „Clinical and psychosocial characteristics of adolescent pediatric patients hospitalized after different types of suicidal behaviors“ (*Int J Environmental Research & Public Health*, wydawca MDPI). Ostateczne badanie przeprowadzono jedynie na 34 osobach w wieku od 13 do 18 r.ż., hospitalizowanych z powodu zachowań samobójczych. Grupę kontrolną stanowiło 12 dzieci zdrowych z populacji ogólnej. W oparciu o ocenę specjalistów dzieci hospitalizowane podzielono na podgrupę 12 pacjentów, którzy podjęli próbę samobójczą nie mającą celu instrumentalnego oraz 12 dzieci, które traktowały samobójstwo instrumentalnie.



Do pomiaru zmiennych klinicznych i psychospołecznych zastosowano ustrukturalizowany wywiad oparty na kryteriach DSM-5 oraz wystandaryzowane metody kwestionariuszowe do badania depresji, lęku, bólu psychicznego, wczesnych objawów psychotycznych, zachowań samobójczych oraz funkcjonowania społecznego. Wyniki potwierdziły odmienną profil kliniczny każdej z grup. Najwyższe ryzyko suicydalne wykazywali ci chorzy, którzy byli hospitalizowani z powodu prób samobójczych bez znaczenia instrumentalnego. Specyficzne dla tej młodzieży było także występowanie objawów psychopatycznych, prodromalnych dla schizofrenii oraz wyższe niż w drugiej grupie klinicznej wskaźniki depresji.

Powyższe rezultaty są zgodne z wcześniejszymi badaniami wykazującymi, że istotne znaczenie dla oceny ryzyka zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży mają zmienne psychopatologiczne: prodromalne objawy schizofrenii, nasilona depresja, a także lęk. Są to także wyniki niezwykle ważne dla poznania najwcześniejszych, bardzo mało dotąd znanych etapów choroby neurorozwojowej, jaką jest schizofrenia. Za wartościowe uważam także wyniki świadczące o konieczności głębokiego poznania motywów (instrumentalnych versus nieinstrumentalnych) leżących u podłoża zachowań samobójczych u adolescentów. Wiedza ta stanowi podstawowy warunek doboru odpowiednich metod leczenia, psychoterapii oraz profilaktyki.

Pomimo objęcia pomiarami przesiewowymi dużej próby hospitalizowanych dzieci (n=914), finalnie badanie opierało się na bardzo małej grupie – 36 osób, tylko po 12 w każdej podgrupie (patrz tabela 1). Należy podkreślić, że p. Bohaterewicz umiejętnie dyskutuje ograniczenia wynikające z badań własnych opartych na tak małej próbie (w tekście artykułu oraz obu wersjach autoreferatu).

Jak wynika z tytułu publikacji charakterystyki psychospołeczne, obok klinicznych miały być głównym tematem badań. W mojej ocenie w pracy zabrakło odpowiedniego podejścia do tych właśnie zmiennych, o czym pisałam już w pierwszej wersji recenzji. Dopiero w nowej wersji autoreferatu Autor wyjaśnia m. in., że skala SOFAS bada takie funkcje jak: zajmowanie się sobą, wykonywanie codziennych czynności, porozumiewanie się z innymi, funkcjonowanie w szkole. Ogólny wynik w SOFAS istotnie różnicował badane grupy. Jednak tego tematu nie pogłębiono ani w analizach wyników, ani w dyskusji. A szkoda, bo odwołując się do literatury, Bohaterewicz i inni wskazują, że trudności w relacjach społecznych, kłopoty w szkole oraz problemy dotyczące osiągnięć w nauce są również czynnikami istotnie powiązanymi z ryzykiem depresji i zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży. Pozostając tylko z tymi ogólnikowymi wynikami, które Autorzy zaprezentowali należy stwierdzić, że użycie zwrotu „*and psychosocial characteristics*” w tytule pracy jest nieuzasadnione.

W artykule 2. pt.: „Machine learning-based identification of suicidal risk in patients with schizophrenia using multi-level resting-state fMRI features” (*Frontiers in Neuroscience*) – zastosowano metody neurofizjologiczne, a dokładnie stan czynnościowy sieci neuronalnych podczas spoczynku; dodatkowo wykorzystano algorytmy maszyn uczących się do oszacowania ryzyka suicydalnego na podstawie danych o aktywności spoczynkowej mózgu u chorych ze schizofrenią;

Specyfika zmian w mózgu u osób ze schizofrenią wciąż stanowi dla nauki duże wyzwanie. Nowoczesne metody neuroobrazowe uwiadcniają dotychczas trudno uchwytnie, specyficzne anomalie strukturalne oraz czynnościowe mózgu u tych chorych. Jednak nadal bardzo trudno jest na podstawie wyników neuroobrazowych odróżniać pacjentów z klinicznie odmiennymi schorzeniami psychicznymi. W wielu chorobach psychicznych odnotowuje się zmiany w stosunku do normy w podobnych obszarach korowo-podkorowych odpowiadających za regulację emocji i zachowania.

Bardzo słabo poznana jest także prawidłowość połączeń czynnościowych sieci mózgu w stanie spoczynkowym u chorych psychicznie, w tym na schizofrenię. Jeszcze mniej wiadomo o ocenie ryzyka samobójczego u chorych psychicznie na podstawie stanu spoczynkowego mózgu. W omawianym artykule Bohaterewicz i inni powołują się na dwa badania, w których z użyciem metody *RS fMRI* odróżniono pacjentów z tendencjami samobójczymi wśród chorych z diagnozą zaburzeń lękowych, depresji bądź zaburzeń osobowości typu borderline. Nieznane są jednak analogiczne badania na osobach ze schizofrenią.



Autorzy przyjmują zatem śmiałą hipotezę, że na podstawie analizy połączeń funkcjonalnych w sieci istotności (*Salience Network*), sieci stanu domyślnego (*Default Mode Network*) oraz sieci sensomotorycznej (*Sensorimotor Network*) będzie można odróżnić osoby ze schizofrenią z wysokim ryzykiem samobójczym od pacjentów ze schizofrenią bez takiego ryzyka.

Po selekcji w badaniu wzięło udział 24 chorych leczonych na schizofrenię paranoidalną z wysokim ryzykiem samobójstwa, 19 leczonych pacjentów ze schizofrenią paranoidalną bez takiego ryzyka oraz 23 osoby kontrolne. Grupy były porównywalne pod względem wielu zmiennych demograficznych i klinicznych, jednak osoby z wysokim ryzykiem samobójstwa charakteryzował istotnie dłuższy czas choroby (średnio 18 lat) w porównaniu z drugą grupą pacjentów (średnio 10 lat).

Dane neuroobrazowe poddano odpowiedniej obróbce wstępnej (pre-processing), a także parcelacji zgodnie ze standardowymi atlasami funkcjonalnymi mózgu. Analizowano wiele wskaźników połączeń czynnościowych sieci neuronalnych, w tym homogeniczność regionalną (ReHo), amplitudę fluktuacji niskich częstotliwości (ALFF/fALFF) oraz łączność funkcjonalną (FC) w wymiarach zarówno statycznym, jak i dynamicznym.

Uzyskano wyniki wskazujące na istotne różnice pomiędzy trzema grupami w całościowym wskaźniku łączności funkcjonalnej, a także w aktywności spoczynkowej brzusznych części sieci stanu domyślnego oraz przednich części sieci istotności. Te obszary sieci neuronalnych obejmują wiele regionów układu limbicznego istotnych dla regulacji emocji, w tym kontroli nastroju i tendencji samobójczych (kora przedczołowa, obszary skroniowe, zakręt obręczy, kora wyspy, ciało migdałowate).

W następnym etapie projektu dane z badania stanu spoczynkowego mózgu w trzech grupach zostały wykorzystane do uczenia maszynowego przy zastosowaniu pięciu różnych algorytmów. Jeden z nich (algorytm regresji LASSO) osiągnął trafność różnicowania pacjentów z diagnozą schizofrenii z ryzykiem suicydalnym od chorych bez takiego ryzyka na poziomie 70%. Czyli, jak piszą autorzy, algorytm ten prawidłowo zaklasyfikował 14 z 20 pacjentów z ryzykiem samobójczym jedynie na podstawie danych o aktywności spoczynkowej mózgu.

Powyższa praca Bohaterewicza i innych świetnie wpisuje się w nowoczesny paradygmat badań nad osobami z chorobami psychicznymi, szczególnie ze schizofrenią, postulowany przez Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia Psychicznego w ramach projektu Kryteria Domen Badawczych ([www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc](http://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc)). Nurt ten charakteryzuje się coraz silniejszym wkraczaniem m.in. wyników pomiarów neuroobrazowych, jako co najmniej komplementarnych w stosunku do tradycyjnych metod oceny klinicznej opartej na analizie profilu zaburzeń behawioralnych.

Pionierskie koncepcje i badania naukowe zazwyczaj wzbudzają wiele kontrowersji, ale też inspirują i stymulują do dalszej dyskusji. Oto moje uwagi do omawianej pracy:

- potrzebne są pomiary na znacznie większych próbach, szczególnie w przypadku przetwarzania danych przez maszyny uczące się. Uczenie maszynowe, jak rozumiem, wymaga wielokrotnego sprawdzania na ogromnych bazach danych, wielokrotnego dzielenia tych baz. Jeśli podzieli się grupy 24-, 19- i 23-osobowe to pozostaje mało materiału koniecznego do dalszego doskonalenia się algorytmu.
- potrzebna jest także lepsza kontrola dotychczasowych zmiennych niezależnych oraz poszerzenie puli zmiennych. Nie ma pewności, czy np. dłuższy czas choroby/leczenia, bądź interakcja pomiędzy wiekiem a długością choroby/leczenia nie warunkowały specyfiki stanu spoczynkowego mózgu u chorych z wysokim ryzykiem samobójstwa w omawianych badaniach. Czy wiek, w którym pojawiły się pierwsze objawy psychotyczne (np. 18 r.ż. versus 28 r.ż.) ma znaczenie dla stanu połączeń czynnościowych w sieciach mózgu?
- Czy wybór analizy danych spoczynkowych z takich, a nie innych regionów mózgu jest najtrafniejszy w przypadku danej grupy klinicznej? Czemu np. nie analizowano stanu połączeń w ramach aktywności spoczynkowej sieci kontroli wykonawczej, skoro wiadomo z innych



badan, że zaburzone zdolności podejmowania decyzji mogą wiązać się z ryzykiem samobójstwa?

- Czułość algorytmu LASSO jako metody oceny ryzyka samobójczego u osób ze schizofrenią osiągnęła 70%. A jaka jest jego specyficzność? Jaka jest pewność, że na jego podstawie da się odróżnić osobę z inną chorobą psychiczną lub innym typem schizofrenii z ryzykiem samobójstwa? Czyli, aby wnioskować o dobrym wskaźniku danego zjawiska (biomarkerze) należałoby wykazać jego wartość zarówno pod względem czułości, jak i specyficzności.
- Co zaważyło na tym, że 30% chorych z wysokim ryzykiem samobójczym nie zostało właściwie rozpoznanych przez algorytm?
- Pojawia się też ogólniejsze pytanie, jak zawierzyć algorytmom sztucznej inteligencji w procesie diagnostycznym, jeżeli uzyskane wyniki zależą od jakości danych wejściowych, a dane te mogą zawierać wiele skrzywień wynikających z nie tyle z istoty badanego zjawiska, co czynników zakłócających, artefaktów, mocy pomiarowej skanera, błędów pomiaru/analizy, zakresu i treści danych itd?

Jest oczywiste, że wyniki powyższych, pionierskich badań p. Bohaterewicza i innych wymagają dalszych potwierdzeń, weryfikacji w kolejnych pracach.

Artykuł 3 „On the relation of gyrification and cortical thickness alterations to the suicidal risk and mental pain in chronic schizophrenia outpatients“ (*Psychiatry Research. Neuroimaging*) dotyczy badań nad związkiem pomiędzy ryzykiem suicydalnym oraz bólem psychicznym u osób z diagnozą schizofrenii a prawidłowością stopnia pofałdowania kory mózgu (tzw. gyryfikacją). Jest to ważny temat w kontekście poznania schizofrenii jako choroby neurozwojowej.

Na podstawie wcześniejszych, pojedynczych prac autorzy badań zakładali, że u chorych, których charakteryzuje wysoki poziom bólu psychicznego oraz ryzyko popełnienia samobójstwa będą występować anomalie gyryfikacji w obszarach związanych z pętlą czołowo-skroniowo-limbiczną. Jednak, niezależnie od tej hipotezy kierunkowej różnic poszukiwano w obrębie całej istoty szarej. W badaniu wzięło udział 25 chorych z diagnozą schizofrenii. Gyryfikację mierzono skanerem MR, a uzyskane dane neurostrukturalne poddano obróbce oraz rekonstrukcji przy użyciu dwóch niezależnych, stosunkowo niedawno opracowanych algorytmów: FreeSurfer oraz Cmorph. Zmienne dotyczące ryzyka samobójczego oraz bólu psychicznego mierzono odpowiednimi metodami kwestionariuszowymi.

Wyniki badania wskazały na istotny związek pomiędzy podwyższonym ryzykiem popełnienia samobójstwa a hypergyrią płata czołowego oraz zakrętu językowatego (będącego częścią kory wzrokowej), oraz hypogyrią płata skroniowego, ciemieniowego i zakrętu obręczy. Ból psychiczny wiązał się natomiast u chorych na schizofrenię z hypergyrią płatów czołowego, skroniowego, ciemieniowego oraz korą wzrokową. Anomalie pofałdowania struktur kory mózgu występowały w różnych konfiguracjach w lewej i prawej półkuli mózgu, przy dominacji zmian lewostronnych. Zmiany, które w podobnym stopniu łączyły się zarówno z ryzykiem suicydalnym, jak i bólem psychicznym obejmowały: przyśrodkowo-czołową część jądra ogoniastego, zakręt za bruzdą centralną oraz zakręt nadbrzeżny. Natomiast obszary anomalii gyryfikacji, które nie pokrywały się ze względu na ryzyko samobójcze i ból psychiczny, to: zakręty boczny oczodołowo-czołowy, trójkątna część dolnego zakrętu czołowego, zakręt nadoczodołowo-czołowy oraz zakręt językowy.

Oba użyte algorytmy dostarczyły nieco odmiennych danych: FreeSurfer wykazał zmiany głównie w obszarach czołowych, a Cmorph ukazywał również anomalie w regionach ciemieniowych. Powyższe rezultaty okazały się być jedynie częściowo zgodne z wcześniejszymi badaniami nad gyryfikacją u chorych ze schizofrenią, którzy dokonywali prób samobójczych. Autorzy podsumowują te badania, podkreślając, że wyniki należy interpretować z ostrożnością. Wskazują także, że mała liczebność próby oraz różnorodność środków leczenia farmakologicznego stanowią słabość tej pracy.



W mojej ocenie praca nie została przez autorów do końca przemyślana od strony koncepcyjnej. Bez oparcia się na wybranym modelu danej funkcji psychicznej w relacji do struktur (sieci) mózgu metody obrazowe i różne algorytmy analizy danych dostarczają lawiny danych, nie zawsze spójnych, które potem trudno zinterpretować. Na przykład: jak mają się deformacje strukturalne w korze wzrokowej do stawianych hipotez? Pierwotne założenie o zmianach gyryfikacji w obrębie sieci czołowo-ciemieniowej (bez struktur limbicznych) potwierdza się, ale ginie w natłoku ważniejszych i mniej ważnych danych z całości istoty szarej.

Co ciekawe w autoreferacie Autor dyskutując swoje wyniki, stwierdza, że zmiany w pofałdowaniu kory dotyczyły bardziej okolic czołowo-ciemieniowych „zamiast czołowo-skroniowo-limbicznych” (nowa wersja str. 21). Świadczy to o tym, że można było jednak sformułować jakieś konkretniejsze hipotezy, a nie poszukiwać różnic „w obrębie całej istoty szarej” (str. 21).

Słabością metodologiczną tej pracy jest także brak odpowiednich grup porównawczych (np. chorych ze schizofrenią bez ryzyka samobójczego, bez podwyższonych wskaźników bólu psychicznego). Bez możliwości realizacji takich porównań nie wiadomo, czy odnotowane zmiany są związane ogólnie z chorobą, czy też tworzą specyficzny obraz wynikający ze szczególnego cierpienia psychicznego i/lub silnych tendencji samobójczych u chorych pacjentów. W artykule oraz autoreferacie trudno doszukać się także konkluzji na temat wartości zastosowanych metod pomiaru i analizy danych dotyczących gyryfikacji w odniesieniu do przewidywania ryzyka samobójstwa u chorych na schizofrenię.

Podsumowując, należy podkreślić, że pomimo różnic w poziomie omawianych prac mgr Bohaterowicza wszystkie one stanowią cenne źródło wiedzy z zakresu neuronauk, neuropsychiatrii i neuropsychologii osób chorych na schizofrenię oraz dzieci i młodzieży wykazujących cechy prodromalne tej choroby. Praca z zastosowaniem metody *RS fMRI* i przetwarzania danych przez maszyny uczące się może stanowić niezwykle wartościowy punkt wyjścia dla rozwoju dalszych badań nad biomarkerami ryzyka suicydalnego w schizofrenii. Doktorantowi należą się gratulacje w związku z opanowaniem i wdrażaniem nowoczesnych technik pomiaru oraz analizy danych neurofizjologicznych i neuropsychologicznych w badaniach naukowych.

**W związku z powyższym stwierdzam, że rozprawa doktorska Pana mgr Bohaterewicza spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r. poz. 1789). Wnoszę także do Rady Naukowej Instytutu Psychologii Uniwersytetu SWPS o dopuszczenie do publicznej obrony tej rozprawy.**

*Agnieszka Tojch*