

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Jacka Skalskiego
pt: Generalizacja reakcji efektu hipoalgezji placebo i hiperalgezji nocebo wywołanych
sugestiami słownymi.

W ostatnim czasie coraz większym zainteresowaniem cieszą się psychologiczne aspekty choroby w medycynie. Dotyczy to zarówno przystosowania do niej jak i psychologicznych aspektów wielu objawów chorobowych.

Szczególnie dużo badań dotyczy niektórych dolegliwości somatycznych w tym przede wszystkim bólu. Dobrze więc się stało, że przedłożona do recenzji praca znalazła się w nurcie tych badań. Ogólnym celem badania jest ocena wpływu sugestii słownych na sposób percepcji bólu ze szczególnym uwzględnieniem efektu placebo i nocebo.

Szczególnie ważnym aspektem tego badania jest ocena generalizacji reakcji bólowej, czyli możliwości przeniesienia efektu placebo lub nocebo z jednego objawu na inny pod wpływem sugestii słownej.

Celem ogólnym badania jest odpowiedź na pytania:

1. Czy możliwe jest wywołanie hiperalgezji nocebo i hipoalgezji placebo przez komunikat werbalny.
2. Czy wywołany efekt przeniesie się na inny objaw np parestezję.

Niniejsza dysertacja składa się z 2 badań eksperymentalnych i jest realizowana w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki Preludium 19.

Pierwsze badanie eksperymentalne miało na celu opracowanie i empiryczną weryfikację modelu eksperymentalnego, który następnie posłużył do przeprowadzenia głównego badania. W tym celu postawiono pytania szczegółowe oraz sformułowano następujące hipotezy:

Pytania badawcze:

1. Czy możliwe jest jednoczesne wywołanie bólu w miejscu ucisku oraz parestezji dystalnie od miejsca ucisku przy użyciu bodźca uciskowego aplikowanego sterowanym komputerowo mankietem ciśnieniomierza?
2. Czy oceny objawów dokonywane przez uczestników w czasie rzeczywistym są rzetelne i powtarzalne między powtórzeniami bodźca o identycznych parametrach?
3. W jaki sposób różne parametry ucisku (intensywność i czas trwania) wpływają na intensywność doświadczanych objawów (ból i parestezje)?
4. Czy oceny objawów dokonywane w czasie rzeczywistym będą zgodne z ocenami retrospektywnymi dokonywanymi po zakończeniu bodźca na klasycznej skali VAS wyświetlanej na ekranie monitora?

5. Czy obwód ramienia uczestnika wpływa na intensywność objawów bólu i parestezji mierzonych za pomocą skali CoVAS?

Hipotezy:

1. Aplikacja mechanicznego bodźca uciskowego za pomocą komputerowo sterowanego mankietu ciśnieniomierza wywoła zarówno ból w miejscu ucisku, jak i parestezje w obszarze dystalnym.
2. Oceny bólu i parestezji dokonywane w czasie rzeczywistym będą cechowały się umiarkowaną do wysokiej rzetelnością wewnątrzklasową między powtórzeniami tych samych parametrów stymulacji.
3. Wraz ze wzrostem intensywności ucisku (ciśnienia) i czasu trwania bodźca, intensywność obu objawów będzie narastała.
4. Oceny objawów dokonywane w czasie rzeczywistym będą dodatnio skorelowane z ocenami dokonywanymi retrospektywnie na skali VAS5.
5. Obwód ramienia będzie dodatnio skorelowany z intensywnością bólu i parestezji mierzonych na skali CoVAS.

Drugie badanie, wykorzystując opracowany model, miało odpowiedzieć na następujące pytania badawcze:

1. Czy sugestia słowna może skutecznie wywołać hiperalgezę nocebo (wzrost odczuwania bólu) i hipoalgezę placebo (zmniejszenie odczuwania bólu)?
2. Czy efekt nocebo będzie silniejszy niż efekt placebo w modulowaniu percepcji bólu?
3. Czy efekt placebo lub nocebo może zostać przeniesiony (zgeneralizowany) z bólu na drugi objaw, jakim jest parestezja?
4. Czy generalizacja efektu będzie silniejsza dla nocebo niż dla placebo?
5. Czy zaobserwowane efekty behawioralne znajdą odzwierciedlenie w obiektywnych reakcjach fizjologicznych rejestrowanych za pomocą przewodnictwa skórniego (SCR)?

Pierwsze badanie zostało zaprojektowane w układzie wewnątrzgrupowym bez podziału na grupy. Do badania włączono 40 osób (20 kobiet, 20 mężczyzn) zrekrutowanych spośród społeczności akademickiej za pomocą informacji zamieszczonych w mediach społecznościowych i za pomocą metody kuli śnieżnej. Każda z czterdziestu zdrowych osób uczestniczyła w dwóch sesjach eksperymentalnych, w trakcie których otrzymała łącznie osiemnaście bodźców uciskowych (po dziewięć w każdej sesji). Bodźce te stanowiły pełną kombinację trzech poziomów ciśnienia (100, 150, 200 mmHg) oraz trzech czasów trwania ucisku (90, 120, 150 sekund). Kolejność prezentowanych bodźców była losowa i ustalana indywidualnie dla każdej sesji i każdego uczestnika. Głównym celem eksperymentu było

zbadanie wpływu ciśnienia i czasu trwania ucisku na intensywność wywoływanego bólu oraz parestezji. Dodatkowe cele obejmowały ocenę rzetelności i powtarzalności procedury wywołania objawów, związku pomiędzy obwodem ramienia a nasileniem objawów oraz korelacji między ocenami objawów w czasie rzeczywistym (CoVAS) a ocenami retrospektywnymi (VAS). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej.

Drugie badanie zostało zaprojektowane, jako randomizowany eksperyment z układem obejmującym zarówno czynniki międzygrupowe (grupa: placebo, nocebo, i kontrolna), jak i wewnątrzgrupowe (sesja: pretest, posttest). Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup eksperymentalnych, zachowując stosunek 1:1:1. Każdy z uczestników otrzymał identyczną serię bodźców uciskowych w dwóch sesjach, co umożliwiała porównanie zmian w intensywności objawów w czasie (w ramach uczestnika) oraz między grupami (między uczestnikami).

Badanie przeprowadzono w certyfikowanym Laboratorium Badania Bólu w Akademii Wychowania Fizycznego w Katowicach.

Do badania włączono grupę 90 zdrowych osób (46 kobiet, 44 mężczyzn). Sposób rekrutacji był podobny jak w poprzednim badaniu.

Do wywołania i oceny nasilenia objawów bólu i parestezji wykorzystano aparaturę badawczą opisaną w eksperymencie 1. Reakcje fizjologiczne (SCR) mierzono za pomocą samoprzylepnych elektrod Ag/AgCl o wymiarach 27x36x1,5 mm (EL507, BIOPAC Inc., Goleta, CA, Stany Zjednoczone), które przesyłały dane fizjologiczne do urządzenia MP36R (BIOPAC Inc., Goleta, CA, Stany Zjednoczone). Urządzenie sterowane było za pomocą oprogramowania AcqKnowledge 5. Eksperyment został zaprogramowany i przeprowadzony za pomocą aplikacji z otwartym kodem źródłowym PsychoPy (v2021.2.3) [116]. Do sterowania mankietem, odczytu danych z potencjometrów oraz kontroli urządzenia LabJack U3-LV (LabJack Corporation, Lakewood, CO, Stany Zjednoczone), które umożliwiało komunikację z urządzeniem Biopack MP36R, użyto dwóch bibliotek Pythona („serial” i „u3”).

Właściwa procedura eksperymentalna: po uzupełnieniu kwestionariuszy zawierających dane demograficzne i ocenę lęku przed bólem – umieszczono mankiet ciśnieniomierza na niedominującej kończynie górnej i poddawano naciskowi o różnej sile.

Po badaniu próbnym pierwszą część badań właściwych stanowił pretest składający się z 3 bodźców o sile ucisku 250 mmHg w czasie 120 sekund – z przerwą 5 minut między kolejnymi naciskiem. Badanie poprzedzono informacją o badaniu – zawierającą mylny cel badania.

Po zakończeniu pretestu uczestników losowo przydzielono do 1 z 3 grup z stosunku 1:1:1 placebo, nocebo i kontrolnej. Grupa nocebo otrzymywała komunikat, że siła ucisku zostanie zwiększona, placebo że zmniejszona a kontrolna – że taka sama.

Następnie rozpoczynano posttest, który wbrew sugestii była kopią pierwszej.

Podczas obu badań uczestnicy za pomocą suwaków znajdujących się na narzędziu raportowali poziom odczuwanego bólu.

W badaniu analizowano 3 zmienne 1) intensywność bólu, 2) intensywność parestezji ocenianą przez uczestników w czasie rzeczywistym, 3) SCR - przewodnictwo skórne rejestrowane w sposób ciągły.

Badane było zaślepione celem zwiększenia wiarygodności wyników. Wyniki pierwszego badania potwierdziły, że opracowany model eksperymentalny jest skutecznym i rzetelnym narzędziem badawczym, a zastosowanie skali CoVAS umożliwia precyzyjne śledzenie zmian trajektorii bólu i parestezji.

Wyniki drugiego badania: istotne efekty nocebo potwierdzają fakt, że negatywne sugestie słowne mogą intensyfikować percepcję bólu. Zaobserwowano także wzrost odczuwania parestezji mimo, że sugestie ich nie dotyczyły. Świadczy to o możliwości generalizacji efektu nocebo. Efekty placebo okazały się mniej ważne zarówno w zakresie odczuwania bólu jak i generalizacji reakcji na sugestie werbalne.

Wyniki eksperymentu wykazały ponadto, że odczucie parestezji zależało przede wszystkim od czasu trwania kompresji a nie od intensywności bodźca (90, 120 i 150 sek.). Ponadto stwierdzono, że intensywność parestezji osiągnęła punkt nasycenia i dodatkowy wzrost ciśnienia z 150 do 220 mmHg nie spowodował dodatkowego nasilenia objawu.

Natomiast w percepcji bólu zauważono inny wzorzec reagowania. Ból zwiększał się wraz z wzrostem ciśnienia przy czym intensywność bólu nie zależała od czasu trwania bólu.

Porównanie ocen badanych parametrów za pomocą skali CoVAS i z pamięci wskazują że te ostatnie były nieco wyższe zwłaszcza w zakresie odczuwania parestezji. Wbrew przewidywaniom okazało się ponadto, że badanie przewodnictwa skórnego nie wykazało żadnej korelacji między sygnałami SCR a parestezją lub bólem/

Nie stwierdzono także korelacji między obwodem ramienia a odczuwanym bólem.

W oparciu o koncepcję behawioralną należy przyjąć, że zarówno efekt placebo jak i nocebo są to nie tylko wyuczone reakcje, lecz również są przykładem adaptacyjnych mechanizmów generalizacji.

Na podstawie uzyskanych wyników badania Doktorant zaproponował następujące wnioski, które zostały pogrupowane według dwóch etapów badania (Eksperyment I oraz II).

Eksperyment I:

1. Zaprojektowany model eksperymentalny umożliwił skuteczne wywołanie dwóch odrębnych objawów: bólu w miejscu aplikacji bodźca uciskowego oraz parestezji zlokalizowanych dystalnie. Oznacza to, że mankiet ciśnieniomierza podłączony do komputerowo sterowanego urządzenia stanowi efektywne narzędzie do indukcji obu objawów jednocześnie.
2. Oceny objawów rejestrowane w czasie rzeczywistym za pomocą skali CoVAS charakteryzowały się umiarkowaną do wysokiej rzetelnością, co zostało potwierdzone wartościami współczynników ICC mieszczącymi się w przedziale od 0.52 do 0.90. Wskazuje to na powtarzalność reakcji uczestników na aplikowane bodźce o tych samych parametrach.
3. Analizy wykazały, że intensywność bólu rosła wraz ze wzrostem ciśnienia, niezależnie od czasu trwania bodźca. W przypadku parestezji tendencja była odwrotna objawy nasilały się wraz z wydłużaniem czasu trwania stymulacji, lecz nie były istotnie zależne od poziomu ciśnienia. Wskazuje to na zróżnicowaną mechanikę powstawania obu objawów.
4. Oceny dokonywane po zakończeniu bodźca (na skali VAS) były istotnie wyższe niż oceny w czasie rzeczywistym (CoVAS), choć pomiędzy tymi metodami istniała silna korelacja. Wyniki te sugerują, że pomiary retrospektywne, zwłaszcza w kontekście objawów o nasileniu zmieniającym się w czasie (jak parestezje), mogą przeszacowywać intensywność doświadczanych objawów.
5. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy obwodem ramienia a intensywnością odczuwanego bólu i parestezji. Parametr ten nie wpływał na ocenę objawów uczestników, co sugeruje, że był neutralny wobec skuteczności stymulacji.

Eksperyment II:

1. Sugestia nocebo skutecznie wywołała hiperalgezję. W tej grupie zaobserwowano istotny wzrost poziomu bólu. W przypadku sugestii placebo nie stwierdzono istotnego spadku bólu, co oznacza, że hipoalgezja nie została wywołana w sposób skuteczny.
2. Efekt nocebo był wyraźniejszy niż efekt placebo - tylko w grupie nocebo odnotowano istotny wzrost bólu i parestezji, podczas gdy w grupie placebo zmiany nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Może to wskazywać na większą podatność na negatywną niż pozytywną sugestię słowną.
3. Efekt nocebo uległ generalizacji - mimo że sugestia odnosiła się wyłącznie do bólu, uczestnicy tej grupy raportowali również istotny wzrost parestezji. W grupie placebo nie

udało się skutecznie wywołać hipoalgezji, co uniemożliwia ocenę, czy taki efekt mógłby ulec generalizacji reakcji.

4. Efekt generalizacji zaobserwowano wyłącznie w grupie placebo. W związku z tym nie sposób udzielić jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, który z efektów placebo czy placebo - wykazuje większą podatność na generalizację.

5. Wyniki analizy SCR wykazały ogólny efekt fazy - poziom przewodnictwa skórnoego wzrósł w drugiej sesji, jednak efekt ten nie różnicował się istotnie pomiędzy grupami. Oznacza to, że SCR nie odzwierciedlało w pełni obserwowanych efektów, co może wskazywać na ograniczoną czułość tej metody, w zastosowanym paradygmacie.

Przedstawiona do oceny praca składa się z 93 stron, zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, 4 załączniki w aneksie mieszczące wzory kwestionariuszy używanych w badaniu, 15 rycin, 7 tabel i 161 pozycji piśmiennictwa dobrze dobrane do treści rozprawy.

Praca jest napisana dobrą polszczyzną, przedstawia problematykę badań w sposób klarowny i zwarty, metodologia badań bardzo dobrze dobrana do założeń badawczych.

O jej dużej wartości dla nauki świadczą uzyskane wyniki badań: opracowanie modelu oceniającego dwie dolegliwości (ból i parestezja) równocześnie co pozwala śledzić ich interakcje. Model ten może znaleźć zastosowanie w innych badaniach tego typu.

Badanie było nastawione na generalizację reakcji (przeniesienie efektu placebo lub placebo na inny objaw) które to zjawisko rzadko było dotąd badane i świadczy o nowatorskim charakterze badania.

Wyniki badań przyniosły także efekty praktyczne. Stwierdzono skuteczność słownych interwencji terapeutycznych na efekt placebo co podkreśla rolę komunikacji słownej terapeuty w stosunku do cierpiącego pacjenta.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na drobne niedociągnięcia: w dyskusji wyników przeprowadzonej zresztą bardzo dobrze brakuje odniesień do założonych hipotez badawczych i ustosunkowania się zwłaszcza do tych które nie zostały spełnione.

Ta niewielka usterka nie przesądza oczywiście o wartości pracy, którą oceniam bardzo wysoko. Praca doktorska mgr Jacka Skalskiego odpowiada wymaganiom określonym w art. 187 Ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce t. jedn. Dz.U. 2024 poz. 1571 z późn. zm.

W związku z tym proponuję Wysokiemu Senatowi Akademii Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach przystąpienie do dalszych procedur przewidzianych w przewodzie doktorskim.

Prof. dr hab. med. Krystyna de Walden-Gałusko
Specjalista **psychiatra**
i medycyny **paliatywnej**
8043151

Prof. dr hab. med. Krystyna de Walden-Gałusko
Specjalista **psychiatra**
i medycyny **paliatywnej**
8043151

Proponuję wyróżnienie pracy mgr Jacka Skalskiego pt: Generalizacja reakcji efektu hipoalgezji placebo i hiperalgezji nocebo wywołanych sugestiami słownymi.

Uzasadnienie:

1. Nowatorski charakter pracy (badanie nowego obszaru badań nad bólem)
2. Duże znaczenie dla praktyki klinicznej (rola komunikacji werbalnej w wywoływaniu efektu nocebo)

Prof. dr hab. med. Krystyna de Walden-Galuszko
Specjalista psychiatra
i medycyny paliatywnej
8043151