

Warszawa, 19.01.2024r.



Michał Karliński, dr hab. n. med.

Instytut Psychiatrii i Neurologii

II Klinika Neurologiczna

Ul. Sobieskiego 9 , 02-957 Warszawa

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Ewy Rotkiewicz pt.:
„Analiza sztywności ścian naczyń i wskaźników uszkodzenia nerek jako czynników
ryzyka występowania udaru niedokrwiennego mózgu i rokowania po udarze”**

Problem badawczy

Pomimo znaczącego postępu jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich trzech dekad w zakresie prewencji, leczenia ostrej fazy i rehabilitacji, udar mózgu pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn zgonu i niepełności. Kluczową przyczyną tego stanu rzeczy jest starzenie się społeczeństw. Istotne znaczenie ma również nieoptymalna implementacja współczesnej wiedzy medycznej do życia codziennego oraz nadal niepełne zrozumienie mechanizmów mogących spowodować wystąpienie udaru mózgu lub modyfikować przebieg choroby u danego pacjenta.

Lepsze poznanie związku pomiędzy patologią naczyniową wyrażoną sztywnością tętnic a występowaniem oraz przebiegiem klinicznym udaru niedokrwiennego mózgu może ułatwić stratyfikację ryzyka naczyniowego dla potrzeb prewencji pierwotnej udaru niedokrwiennego mózgu oraz prognozowania efektu terapeutycznego. W tym kontekście przedmiot pracy badawczej podjętej przez Kandydatkę należy uznać za wartościowy poznawczo i potencjalnie istotny klinicznie.

Strona formalna rozprawy

Przedstawiona do oceny rozprawa została zrealizowana na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie pod opieką promotora prof. dr hab. n. med. Tomasza Stompóra. Promotorem pomocniczym jest dr n. med. Jacek Zwiernik.

Rozprawa ma typowy układ i zawiera wszystkie wymagane części. Liczy 154 strony, jest podzielona na 9 rozdziałów, zawiera 24 tabele, 28 rycin oraz 290 pozycji piśmiennictwa. Uwagę zwraca wysoki poziom językowy i stylistyczny. Na szczególne uznanie zasługuje przyjęty w rozprawie format wykresów, który pozwala na bardzo przejrzyste zobrazowanie rozkładu wartości poszczególnych cech.

W tekście można zauważyć drobne błędy redakcyjne dotyczące między innymi formatu numeracji stron, nieprzenoszeniem do nowego wiersza jednoliterowych spójników oraz nie w pełni ujednolicony sposób wzmiankowania imion autorów cytowanych w tekście pozycji piśmiennictwa. W tabelach raportujących udział procentowy często pominięta jest liczba bezwzględna obserwacji oraz liczebność całej grupy. Brakuje również jednoznacznego dookreślenia, że w odniesieniu do zmiennych ilościowych używana jest średnia arytmetyczna z odchyleniem standardowym oraz wartości p , dla porównań określonych jako nieistotne statystycznie. Powyższe uproszczenia poprawiają przejrzystość tabel i wpływają korzystnie na tempo lektury. Jednak mogą utrudnić wychwycenie istotnych niuansów. Dlatego przy przygotowywaniu publikacji sugeruję posługiwanie się pełnymi wartościami liczbowymi.

Strona merytoryczna rozprawy

Wprowadzenie składa się z dwóch rozdziałów. Pierwszy z nich stanowi wstęp, w którym Kandydatka sposobem umiejętnym i syntetycznym przytacza istotne informacje dotyczące epidemiologii udaru mózgu, definicji, głównych klasyfikacji, oceny klinicznej, reakcji nadciśnieniowej w ostrej fazie choroby oraz czynników ryzyka udaru mózgu ze szczególnym uwzględnieniem czynników modyfikowalnych. Drugi rozdział poświęcony jest w całości zagadnieniu sztywności tętnic. Kandydatka opisuje w nim precyzyjnie etiopatogenezę, aktualnie stosowane metody pomiaru oraz związek z udarem mózgu. W sposób zadowalający uzasadnia wybór pomiaru prędkości fali tętna między tętnicą szyjną a udową (cfPWV) jako markera sztywności tętnic oraz wprowadzenie frakcji wyrzutowej serca jako jednego z markerów pomocniczych.

W toku lektury można zauważyć często popełniany przez autorów polskojęzycznych błąd w tłumaczeniu nazwy skali NIHSS (ang. National Institutes of Health Stroke Scale) jako Skali Narodowego Instytut Zdrowia. Instytuty Zdrowia to agencja grupując 27 różnych podmiotów. Dlatego poprawna nazwa to Skala Udarowa Narodowych Instytutów Zdrowia. Umieszczone na stronie 39 sformułowanie dotyczące ograniczenia aktualnej wiedzy

dotyczącej mechanizmów biorących udział w zmianach w krążeniu mózgowym zachodzących wraz z wiekiem mogło być poparte bardziej aktualną pozycją piśmiennictwa. Uwagę zwraca również relatywnie mały nacisk położony na opis związku chorób nerek z udarem mózgu. Jak przypuszczam wynika on z decyzji o zogniskowania pracy na zjawisku sztywności naczyń. Powyższe niedoskonałości nie umniejszają w sposób istotny wartości tej części rozprawy.

Głównym celem pracy była ocena związku między pośrednimi wskaźnikami sztywności tętnic a klasycznymi czynnikami ryzyka udaru o mózgu, przebiegiem ostrej fazy choroby oraz 3-miesięcznym rokowaniem. Kandydatka nie sformułowała hipotez badawczych. Określiła natomiast pięć szczegółowych celów badawczych.

Badanie ma charakter prospektywnej analizy 81 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie z powodu pierwszego w życiu udaru mózgu w okresie od 31.05.2018r. do 30.06.2021r. Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Okręgowej Warmińsko-Mazurskiej Izby Lekarskiej w Olsztynie (zgoda WMIL-KB/266/2018).

W rozdziale odnoszącym się do materiału i metod Kandydatka starannie opisuje ogólne kryteria kwalifikacji, kolejne etapy postępowania z uczestnikiem oraz metody analityczne. Przyjęta metodyka jest adekwatna i nie budzi istotnych zastrzeżeń. Uszczegółowienia wymaga moment wykonania oceny deficytu neurologicznego w NIHSS. Ma to znaczenie w kontekście wysokiego odsetka chorych leczonych reperfuzyjnie oraz prawdopodobnego kierowania pacjentów z innych szpitali celem wykonania trombektomii mechanicznej.

Rozdział opisujący wyniki zostały podzielony na dwa podrozdziały. Pierwszy z nich zawiera statystyki dotyczące danych demograficznych, chorób towarzyszących, wyników badań laboratoryjnych, parametrów hemodynamicznych oraz przebiegu klinicznego udaru. Osią podziału na grupy jest etiologia udaru niedokrwiennego mózgu według powszechnie stosowanej klasyfikacji TOAST. Przyjęty podział ma uzasadnienie merytoryczne, jednak skutkuje niską liczebnością powstałych w ten sposób podgrup. Ogranicza to siłę testów statystycznych oraz stwarza ryzyko błędu systemowego. Warto również doprecyzować, kto dokonywał klasyfikacji udaru według TOAST – lekarz prowadzący, czy Kandydatka.

Na uwagę zasługuje wspomniany już uprzednio wysoki udział procentowy pacjentów leczonych przyczynowo (dożylnie leczenie trombolityczne 15%, trombektomia mechaniczna

40%), co może dodatkowo utrudniać ekstrapolację wyników na populację ogólną. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że zdecydowaną większość ograniczeń badania Kandydatka trafnie identyfikuje i opisuje w dedykowany podrozdziale.

W drugiej części wyników Kandydatka przedstawia zależności pomiędzy zmiennymi klinicznymi a cfPWV, występowaniem ostrej reakcji hipertensyjnej, frakcją wyrzutową oraz poziomem białka C fazy ostrej (CRP). W analizie uwzględnia między innymi wiek, zastosowanie leczenia reperfuzyjnego czy ciężkość zespołu neurologicznego. Jest to podejście merytorycznie uzasadnione, Jednak z uwagi na liczebność populacji, ma ograniczone szanse na uchwycenie niezbyt silnych zależności oraz uniemożliwia posługiwanie się modelami wieloczynnikowymi. Ciekawą obserwacją jest bardzo wysoki odsetek pacjentów z wartością cfPWV >10 m/s (uznawaną za wskaźnik uszkodzenia narządowego tętnic) w grupie chorych z udarem sercopochodnym, jak również istotnie statystycznie wyższa wartość cfPWV u mężczyzn w grupach z chorobą małych naczyń i po udarze kryptogennym.

Doprecyzowania wymaga udział procentowy pacjentów z ostrą odpowiedzią nadciśnieniową w grupie chorych po udarze sercopochodnym – wartość przedstawiona w Tabeli 4 wydaje się nie pokrywać z Ryciną 15. Nie jest też dla mnie oczywistym wyodrębnienie w osobnym podrozdziale białka CRP zamiast jednego z parametrów odnoszących się do funkcji nerek.

W części dotyczącej dyskusji Kandydatka na 24 stronach w sposób wyczerpujący i krytyczny odnosi się do uzyskanych wyników. Zestawia je z historycznym i aktualnym piśmiennictwem oraz umiejętnie interpretuje. Jako główne ograniczenie metody słusznie identyfikuje stosunkowo małą liczebność grup oraz brak grupy kontrolnej, która mogła by pozwolić na bezpośrednią analizę związku badanych wskaźników z ryzykiem wystąpienia udaru. Biorąc pod uwagę brak dedykowanego finansowania ponadstandardowych procedur diagnostycznych, decyzję o ograniczeniu populacji badanej do pacjentów z udarem mózgu należy uznać za pragmatyczny kompromis. Natomiast trwający 3 miesiące okres obserwacji po udarze mózgu odpowiada aktualnie obowiązującym standardom oceny efektu terapii.

Zgromadzone przez Kandydatkę dane można uznać za wystarczające do podjęcia próby oceny znaczenia sztywności naczyń dla przebiegu udaru. Uzyskane wyniki sugerują, że cfPWV >10 m/s może wiązać się z gorszym efektem terapeutycznym. Wykazany został również związek pomiędzy podwyższoną wartością cfPWV a obciążeniem cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, wyższym wiekiem, BMI, glikemią przy przyjęciu, CRP oraz parametrami czynności nerek.

Wnioski w liczbie pięciu sformułowane są w sposób poprawny i precyzyjny, odpowiadając na postawione na wstępie cele.

Konkluzja recenzji

Podsumowując, całość pracy Kandydatki oceniam pozytywnie. Temat jest interesujący poznawczo, zastosowana metodyka poprawna, prezentacja wyników przejrzysta, dyskusja wyczerpująca, a wyciągnięte wnioski uzasadnione i dające podstawy do dalszych prac badawczych w tym obszarze. Zidentyfikowane w toku recenzji niedoskonałości nie umniejszają w sposób istotny wartości pracy.

Stwierdzam, że rozprawa lekarz Ewy Rotkiewicz pt.: „Analiza sztywności ścian naczyń i wskaźników uszkodzenia nerek jako czynników ryzyka występowania udaru niedokrwiennego mózgu i rokowania po udarze” spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami). Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lekarz Ewy Rotkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Michał Karliński