

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza

Pauliny Gąsiorek

„Związek wybranych biomarkerów oraz wskaźników echokardiograficznych i hemodynamicznych z występowaniem, przebiegiem i rokowaniem w udarach niedokrwiennych mózgu”

Promotor: dr hab. n. med. Agata Bielecka- Dąbrowa

Udar niedokrwienny mózgu stanowi drugą, po chorobie niedokrwiennej serca, przyczynę zgonów na świecie, jak też jedną z ważniejszych przyczyn niepełnosprawności u osób dorosłych. U ok. 25-30% pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu rozpoznaje się udary kryptogenne (ESUS), kiedy, pomimo wykonania powszechnie dostępnej diagnostyki, jego przyczyna nadal pozostaje nieznana. Podejrzewa się jednak, że część z tych przypadków stanowią niezdiagnozowane udary kardiogenne, jako że ustalenie sercowopochodnej przyczyny udaru bywa trudne i w głównej mierze opiera się na identyfikacji potencjalnych przyczyn zatoru pochodzenia sercowego.

Do tej pory nie poznano także wszystkich czynników rokowniczych pacjentów udarowych. Przypuszcza się, że jednym z nich może być wielkość lewego przedsionka, a także inne nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym, nie związane dotychczas z ryzykiem wystąpienia udaru. Ponadto wpływ na rokowanie mogą mieć wskaźniki sztywności

naczyń, funkcja układu współczulnego, czy wskaźniki biochemiczne takie, jak biomarkery stanu zapalnego, morfologia, parametry funkcji nerek lub wartość N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), czy troponiny T oznaczanej testem wysokiej czułości (hs-cTnT). Wykrycie wszystkich potencjalnych predyktorów wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu może wpłynąć na wczesne włączenie profilaktyki przeciwwudarowej u pacjentów, którzy obecnie nie mają wskazań do takiego postępowania i przez to zmniejszyć odsetek tej poważnej choroby, a w efekcie koszty opieki zdrowotnej.

Wobec tego, badania przeprowadzone przez lekarz Paulinę Gąsiorek, poświęcone pogłębianiu tematyki przyczyn oraz profilaktyki udarów niedokrwiennych mózgu, ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie i posiadają znaczenie poznawcze.

Rozprawa doktorska lekarz Pauliny Gąsiorek pt: „Związek wybranych biomarkerów oraz wskaźników echokardiograficznych i hemodynamicznych z występowaniem, przebiegiem i rokowaniem w udarach niedokrwiennych mózgu.” stanowi oryginalny dorobek Autora oraz zespołu badawczego. Jest cyklem trzech, spójnych tematycznie prac (jedna praca pogładowa i dwie oryginalne), opublikowanych w czasopiśmie: *Cardiology Journal*, *Advances in Medical Sciences* oraz *Disease Markers*. Należy dodać, że we wszystkich tych artykułach Doktorantka jest pierwszym Autorem, a także podkreślić wysoką łączną punktację publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej (współczynnik oddziaływania Impact Factor 6,584 oraz 160 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego).

Rozprawa doktorska lekarz Pauliny Gąsiorek liczy 86 stron i ma układ klasyczny dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Zawiera następujące rozdziały: spis treści, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń, wstęp z wyszczególnieniem włączonych publikacji, omówienie wyników cyklu prac, kopie publikacji, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz kopie oświadczeń i zgody komisji bioetycznej.

We wprowadzeniu Autorka przedstawia epidemiologię oraz rokowanie w udarach niedokrwiennych mózgu, w tym w udarach pochodzenia kardiogenego. Nakreśla konieczność opracowania optymalnych metod diagnostycznych potencjalnych kardiogenych przyczyn udarów, a także wprowadzenia optymalnych zasad prewencji i procedur interwencyjnych.

W swojej pierwszej pracy poglądowej pt: „Established and potential echocardiographic markers of embolism and their therapeutic implications in patients with ischemic stroke.”, Autorka podejmuje temat diagnostyki echokardiograficznej potencjalnych przyczyn udarów sklasyfikowanych pierwotnie jako kryptogenne.

Poza echokardiografią, ryzyko wystąpienia udaru można oszacować za pomocą oznaczeń biomarkerów, nieswoistych dla tkanek ośrodkowego układu nerwowego, jak np. ADMA – asymetryczna dimetyloarginina, czy syndekan 4, które odzwierciedlają poziom dysfunkcji śródbłonna, a także cytokin prozapalnych i N-końcowego peptydu natriuretycznego. Jako że rola tych biomarkerów w udarze kryptogennym nie została dotąd oceniona, stała się przyczynkiem do badań stanowiących materiał niniejszej rozprawy.

Doktorantka przedstawiła w swojej pracy pojedynczy, bardzo ogólny cel, którym było poszerzenie wiedzy na temat udarów niedokrwiennych mózgu, szczególnie na temat potencjalnych, nieznanych dotychczas przyczyn kardiologicznych, a także rokowania co do przeżycia i powrotu do sprawności po udarze.

Badanie stanowi prospektywną analizę grupy 65 pacjentów z rozpoznaniem udaru niedokrwiennego mózgu o niezidentyfikowanej etiologii, hospitalizowanych w Klinice Neurologii i Udarów Mózgu Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi. Grupę kontrolną stanowiło 36 osób w tym samym przedziale wiekowym bez wywiadu udaru mózgu. Przy przyjęciu do szpitala u każdego pacjenta wykonano badanie tomografii

komputerowej głowy, a także oceniono w Skali Udaru Narodowego Instytutu Zdrowia - NIHSS oraz CHA2DS2VASc. Badanie obejmowało oznaczenie poziomu biomarkerów: NT-proBNP, ADMA, IL 6, syndekanu 4, leptyny, rezystyny. Dodatkowo, pacjentom wykonano ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej, przeprowadzono badanie echokardiograficzne oraz nieinwazyjny pomiar parametrów hemodynamicznych z użyciem urządzenia Sphygmocor.

Metodyka badań została w sposób dokładny i szczegółowy opisana w pracach oryginalnych, a każdemu z dokonanych oznaczeń poświęcono odrębne fragmenty.

Zastosowane metody statystyczne są dobrane właściwie. Ich opis jest systematyczny i nowoczesny. Wyniki przedstawiono w sposób zrozumiały i przejrzysty, z zachowaniem właściwej kolejności tematycznej.

W pierwszej pracy oryginalnej, wchodzącej w skład dysertacji doktorskiej, Doktorantka wykazała, że podgrupa pacjentów z kryptogennym udarem, charakteryzowała się wyższym stężeniem IL-6 i ADMA, niż osoby bez udaru mózgu. Ponadto stężenie IL-6 było jedynym parametrem istotnym statystycznie w analizie wieloczynnikowej, krokowej regresji logistycznej dla wystąpienia udaru kryptogenego.

W drugiej pracy oryginalnej Doktorantka analizowała związek kolejnych parametrów echokardiograficznych i biochemicznych z wystąpieniem udaru kryptogenego. Spośród wielu zmiennych, w analizie wieloczynnikowej, istotne statystycznie okazały się: stężenie Aix75, iVRT, LAVI i NT-proBNP. Dzięki analizie ROC, było możliwe określenie punktu odcięcia dla wartości LAVI i NT-proBNP, powyżej którego częściej występowały udary ESUS w badanej populacji.

Podsumowując, wykazano, że ADMA oraz czynniki zapalne, zwłaszcza IL 6, wraz ze znanymi już czynnikami ryzyka, mogą stanowić biochemiczne predyktory udaru mózgu, a

także markery przebiegu udaru. Ponadto zwiększona sztywność tętnic oraz wskaźniki dysfunkcji rozkurczowej lewej komory niezależnie wiążą się z wystąpieniem udaru kryptogennego (typu ESUS).

Należy podkreślić, że opublikowane artykuły zawierają tabele i ryciny ułatwiające czytelnikowi zrozumienie omawianych zagadnień i uzyskanych wyników. Dyskusje w artykułach oryginalnych napisane są w sposób logiczny i merytorycznie poprawny. Doktorantka celnie porównuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków:

Podwyższone stężenie ADMA i IL-6 związane ze stanem zapalnym i dysfunkcją śródbłonna oraz NT-proBNP mogą stanowić predyktory kryptogennego udaru niedokrwinnego mózgu (wzrost cytokiny zapalnej IL-6 o 1 pg/mL niemal podwaja ryzyko udaru). Oznaczenia tych parametrów mogą być więc dołączone do panelu badań dla spersonalizowanej diagnostyki przyczyn udaru.

Z wystąpieniem udaru kryptogennego niezależnie związana jest też zwiększona sztywność tętnic oraz wskaźniki dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.

Ocena tych parametrów może mieć znaczenie dla wczesnego włączenia profilaktyki przeciwwudarowej u pacjentów, którzy obecnie nie mają wskazań do takiego postępowania i przez to zmniejszyć odsetek tej poważnej choroby i w efekcie koszty opieki zdrowotnej.

Lektura pracy doktorskiej nasuwa również pewne pytania i uwagi:

1. W streszczeniu pracy doktorskiej Doktorantka planuje ponowną ocenę pacjentów po 12 miesiącach celem stwierdzenia wystąpienia punktów końcowych, to jest zgonów i/lub kolejnych udarów, czego nie zawarła w pracach oryginalnych stanowiących

podstawę dysertacji. Przez to nie realizuje wcześniej założonego celu oceny przeżycia i powrotu do sprawności po udarze.

2. Z badania nie wykluczono pacjentów z chorobą wieńcową, cukrzycą i niewydolnością serca, a w tych grupach pacjentów obserwuje się dysfunkcją śródbłonna i zwiększone stężenie NT-proBNP oraz nieprawidłowe wskaźniki echokardiograficzne.
3. Czy stosowane leczenie przewlekłe chorób współistniejących mogło mieć wpływ na wartości oznaczanych parametrów (np. statyny, insulina, ACEI)?
4. Jaki parametr/parametry biochemiczne/ echokardiograficzne uważa Doktorantka za najbardziej obiecujące w kontekście diagnostyki udarów niedokrwiennych mózgu pochodzenia kardiogenego?

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości naukowej pracy.

Podsumowując, praca doktorska lekarz Pauliny Gąsiorak jest bardzo dobrze zaplanowanym i starannie przeprowadzonym projektem badawczym, którego realizacja doprowadziła do postawienia konkretnych wniosków. W opinii recenzenta rozprawa stanowi oryginalne i samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i potwierdza znaczną wiedzę Doktorantki w zakresie udarów mózgu jak i kardiologii. Dzięki zaangażowaniu Doktorantki oraz doskonałemu przygotowaniu w ośrodku, w którym pracuje, przeprowadzone badania mają duże znaczenie poznawcze. Doktorantka wykazała się umiejętnością wyboru aktualnego zagadnienia naukowego, dobrała właściwą metodykę pracy i przeprowadziła badania stosując prawidłowo dobrane metody.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarz Pauliny Gąsiorak pragnę stwierdzić, że rozprawa dotyczy dobrze zdefiniowanego, ważnego problemu medycznego, a jej wyniki są wiarygodne i mogą mieć zastosowanie praktyczne. Rozprawa odpowiada warunkom określonym w art. 13 ust. 1 z dnia 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule

w zakresie sztuki. Wnoszę więc do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Pauliny Gąsiołek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością przeprowadzonych badań naukowych co wskazuje na biegłe opanowanie przez Doktoranta warsztatu pracy naukowej. Ponadto wyniki badań zostały opublikowane w prestiżowych międzynarodowych czasopismach naukowych.

