



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Zakopane, 2 stycznia 2024

## OCENA

Całokształtu dorobku naukowego, działalności dydaktyczno-organizacyjnej

**dr n. med. Magdaleny Anny Wujtewicz**

oraz osiągnięcia naukowego pt. „Zastosowanie analizy zmienności rytmu serca do przewidywania hemodynamicznych następstw wybranego postępowania anestezyjologicznego oraz odruchu oczno-sercowego” w związku z postępowaniem w sprawie przyznania stopnia naukowego doktora habilitowanego

### **Przebieg pracy zawodowej, szkolenia zawodowe, uzyskane specjalizacje oraz dyplomy**

Pani dr n. med. Magdalena Wujtewicz ukończyła studia medyczne na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny) w 1999 roku. W 2008 roku obroniła rozprawę doktorską pod tytułem „Ocena wpływu premedykacji na wybrane parametry odpowiedzi układu autonomicznego podczas indukcji znieczulenia” na Wydziale Lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W tym samym roku uzyskała tytuł specjalisty anestezjologii i intensywnej terapii. W latach 2001-2010 pełniła obowiązki asystenta, a następnie starszego asystenta w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 1 w Gdańsku. Od 2010 pracuje zawodowo jako anestezjolog w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Jednocześnie, od roku 2001 była pracownikiem naukowym jako asystent, a następnie adiunkt Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2012-2018 była adiunktem Katedry i Kliniki Okulistyki GUM.

Pani dr n. med. Magdalena Wujtewicz ukończyła 18 szkoleń i warsztatów tematycznych w kraju i za granicą, zarówno w zakresie technologii (np. ultrasonografia, bronchofiberoskopia), praktyki klinicznej (np. blokady regionalne, wentylacja zastępcza, zakażenia wewnątrzszpitalne, donacja narządów) jak również administracji i nauczania.

Z analizy dotychczasowej kariery zawodowej Habilitantki wyłania się obraz aktywnego organizacyjnie praktyka i nauczyciela akademickiego o dużym potencjale naukowo – badawczym i szerokich zainteresowaniach.

**Podsumowując można stwierdzić, że doktor nauk medycznych Magdalena Anna Wujtewicz przeszła przez kolejne szczeble rozwoju zawodowego i naukowego rozwijając szerokie zainteresowania i stopniowo zyskując coraz większą niezależność naukową**

### **Osiągnięcie naukowe przedstawione w postępowaniu habilitacyjnym.**

Podstawą do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego jest cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych które w roku opublikowania w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art 267 ust. 2 pkk 2 lit. b opatrzony tytułem:



*„Zastosowanie analizy zmienności rytmu serca do przewidywania hemodynamicznych następstw wybranego postępowania anestezyjologicznego oraz odruchu oczno-sercowego”*

No osiągnięcie to składa się cykl 4 publikacji oryginalnych opublikowanych przez Habilitantkę po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Całkowity wskaźnik oddziaływania (IF) tych prac wynosi 14,883 a wskaźnik MEiN 305 pkt. We wszystkich przedstawionych w ramach osiągnięcia naukowego pracach dr n. med. Magdalena Anna Wujtewicz jest pierwszym autorem. Głównym obszarem zainteresowań badawczych Autora była zależność pomiędzy wyjściowym napięciem układu autonomicznego a następstwami zastosowania środków farmakologicznych stosowanych w analgedacji, jak również ryzyka wystąpienia istotnych z punktu widzenia klinicznego odruchów. Prace były publikowane w czasopiśmie o wysokich wskaźnikach oddziaływania a w sumie stanowią oryginalny wkład do piśmiennictwa międzynarodowego wypełniając z powodzeniem kryteria naukowe oczekiwane wobec prac habilitacyjnych.

Warunkiem sine qua non znieczulenia jest odwracalne zniesienie reakcji pacjenta na potencjalne lub zadane uszkodzenie tkanek. Skuteczne znieczulenie paradoksalnie zaburza i jednocześnie opiera się na integralności autonomicznego układu nerwowego. Dużą część szkolenia i praktyki w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii poświęcamy na zdobywanie umiejętności zapobiegania lub wykorzystywania efektów działania autonomicznego układu nerwowego w różnych stanach klinicznych. Co więcej, wiele z tych stanów może być związanych z upośledzeniem przedoperacyjnej funkcji autonomicznych. Dlatego prawie każdy aspekt znieczulenia klinicznego można omówić w pewnym stopniu w odniesieniu do autonomicznego układu nerwowego. Anestezjologia jest więc de facto medycyną układu autonomicznego.

Należy podkreślić, że Habilitantka podjęła bardzo trudny i aktualny temat, bo pomimo wielu lat badań autonomiczny układ nerwowy i jego złożone reakcje w stanie stresu potrafią zaskoczyć nawet najbardziej doświadczonych klinicystów. O ile rola predykcyjna napięcia układu autonomicznego w kardiologii została potwierdzona, o tyle w anestezjologii i intensywnej terapii przydatność kliniczna różnych wskaźników aktywności autonomicznej nie została ostatecznie dowiedziona. W tym kontekście badania prowadzone przez Habilitantkę można uznać za pionierskie i wzbogacające współczesny stan wiedzy.

Pierwsze badanie z cyklu tworzącego osiągnięcie nie wykazało istotnego statystycznie związku pomiędzy wyjściowym tonusem autonomicznym a zwiększonym ryzykiem bradykardii po podaniu leku o działaniu parasympatykomimetycznym (remifentanyl) w bolusie. Analiza

wieloczynnikowa wykazała, że tylko wyjściowa częstość pracy serca była niezależnym predyktorem bradykardii wywołanej remifentanyłem. W drugim badaniu w cyklu oceniano działanie leku o podstawowym działaniu sympatykolytycznym – deksmedetomidyny. Do protokołu badawczego wprowadzono pewne modyfikacje w porównaniu z pierwszym badaniem – uwzględniono wyniki HRV w 6 punktach czasowych i zmieniono definicję bradykardii na  $<20\%$  w stosunku do wyjściowych wartości częstości pracy serca. Podobnie jak w pierwszym badaniu nie wykazano związku pomiędzy wyjściowym tonusem autonomicznym a zwiększonym ryzykiem bradykardii i hipotensji po podaniu leku – tym razem o działaniu sympatykolytycznym. Analiza HRV nie okazała się więc pomocna w przewidywaniu niepożądanych efektów działania ani remifentanylu ani deksmedetomidyny. W obu badaniach (chyba nieoczekiwanie) nie potwierdzono wstępnych hipotez zakładających zależność efektów działania leków od wyjściowego tonusu autonomicznego. Tym samym ograniczono rolę przedoperacyjnej analizy HRV w predykcji incydentów sercowo-naczyniowych wywołanych przez leki stosowane w anestezjologii, których działanie wpływa na balans autonomiczny.

Chociaż analiza mocnych i słabych stron analizy HRV wykracza poza zakres recenzji, warto w tym miejscu podsumować niektóre ograniczenia związane z samą techniką. Należy podkreślić, że HRV zapewnia jedynie pośrednią ocenę aktywności autonomicznej serca i nie pozwala na bezpośredni pomiar aktywności unerwienia przywspółczulnego i współczulnego serca. W związku z tym każdy związek między HRV a autonomiczną regulacją serca ma charakter jakościowy, a nie ilościowy. Co więcej, stale toczy się debata na temat dokładnego związku między zmianami w autonomicznej aktywności z określoną częścią układu autonomicznego. Często zakłada się, że dwa szczyty: w niskich częstotliwościach – LF i w wysokich – HF, odpowiadają odpowiednio współczulnej i przywspółczulnej aktywności neuronalnej serca. Jednak dane eksperymentalne pokazują, że to założenie może być złudne i znacznie upraszczać złożone, nieliniowe interakcje między współczulną i przywspółczulną częścią autonomicznego układu nerwowego. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do pasma LF. Stwierdzono, że HRV niskich częstotliwości jest tłumione przez selektywną parasympatektomię, a co więcej nie zostaje całkowicie wyeliminowane, gdy odnerwienie jest połączone z blokadą receptora beta-adrenergicznego. Interwencje, wobec których oczekuje się, że zwiększą aktywność współczulną serca, takie jak ostry wysiłek fizyczny lub niedokrwienie mięśnia sercowego, nie tylko nie zwiększają mocy LF, ale mogą ją zmniejszać. Tak więc komponenta LF HRV odzwierciedla zarówno współczulne, przywspółczulne, jak i inne - jeszcze niezidentyfikowane czynniki.



Zdecydowana większość badań klinicznych i eksperymentalnych wykazuje silny związek między niewydolnością serca a aktywnością przywspółczulną serca, jednak i ta koncepcja bywa kwestionowana. Tak jak aktywacja przywspółczulna wywiera głęboki wpływ na komponentę LF HRV, to współczulna aktywność neuronalna może modulować składową HF zmienności interwału R-R. Stwierdzono na przykład, że kardioselektywna blokada receptora beta-adrenergicznego (która teoretycznie nie powinna wpływać na ośrodkową aktywność nerwu błędnego) zwiększa amplitudę RSA w szerokim zakresie częstotliwości oddechowych.

Parametry oddechowe mogą głęboko zmieniać częstość akcji serca i zmienność odstępu R-R niezależnie od zmian w autonomicznej regulacji serca (tj. przy stałym poziomie automatycznej regulacji tła). Obecnie wiadomo, że wzrost częstotliwości oddechowej zmniejsza amplitudę oscylacji rytmu serca, podczas gdy wzrost objętości oddechowej (lub statycznej objętości płuc) powoduje wzrost zmienności interwału R-R. I odwrotnie, zmniejszenie częstości oddechowej zwiększa HRV, podczas gdy zmniejszenie objętości oddechowej prowadzi do zmniejszenia zmienności odstępu R-R.

Oprócz wpływów autonomicznych, zmienność HRV występuje w wyniku bodźców mechanicznych (np. z powodu rozciągnięcia przedsionków, które wynika zarówno ze zmian w wypełnieniu serca, jak i oddechowych zmian ciśnienia w klatce piersiowej) Pacjenci po przeszczepie serca, pomimo braku nerwów sercowych, nadal wykazują niewielkie, kilkuprocentowe fluktuacje R-R związanym z cyklem oddechowym.

Biorąc pod uwagę złożone interakcje między unerwieniem współczulnym i przywspółczulnym serca, na które dodatkowo wpływają bodźce mechaniczne i inne, niezidentyfikowane, HRV należy interpretować z należytą ostrożnością. I z tym zadaniem Habilitantka i współautorzy poradzili sobie znakomicie. Metodologia prac klinicznych została dobrana w taki sposób, aby ograniczenia wpływające z samej metody badania tonusu układu autonomicznego nie wpływały na wyniki badań. Do badań zostali zakwalifikowani zostali tylko ci pacjenci, u których wykluczono wpływ innych przyjmowanych jednocześnie leków. Mocnymi stronami metodologii badań są również relatywnie duże i homogenne grupy pacjentów, których dane analizowano, niski wskaźnik odrzuceń i jednolite metody statystyczne stosowane w kolejnych pracach cyklu.

Byłoby naiwne zakładać, że stwierdzone w wieloczynnikowej analizie czynniki ryzyka w postaci wyjściowej bradykardii (I praca cyklu) i wyjściowej tendencji do hipotensji (II praca cyklu) są zjawiskami przygodnymi i indywidualnymi. Wyniki badań mają istotne znaczenie praktyczne, bo pozwalają na zwrócenie uwagi klinicystów na inne czynniki modyfikujące balans układu anatomicznego u pacjentów poddawanych sedacji i znieczuleniu ogólnemu.



Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie stosowania remifentanylu i deksmedetomidyny w praktyce klinicznej wyniki obu badań można uznać za doniosłe.

Trzecie z badań klinicznych ujętych w Osiągnięciu zostało zaprojektowane i przeprowadzone w celu określenia, czy możliwe jest przewidzenie występowania wykładników klinicznych odruchu oczno-sercowego (OCR) na podstawie tonusu autonomicznego, określonego za pomocą HRV. Reakcja odruchowa OCR wynika z połączonego pobudzenia układu sercowo-błędny i zahamowania nerwów współczulnych serca. Biorąc pod uwagę częstość występowania i konsekwencje OCR, jego predykcja i zapobiegania są niezwykle istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa pacjenta podczas operacji, które mogą powodować to zjawisko. I tutaj, ciekawą i trochę nieoczekiwaną konkluzją badania okazała się indolencja predykcyjna HRV. Nie udało się także zidentyfikować innych czynników ryzyka wystąpienia OCR. Jedynym mankamentem pracy jest niższa niż oczekiwano liczebność próby, ale Autorzy uzasadnili przyczyny w sposób wyczerpujący i logiczny. Mocną stroną pracy jest (jak w pozostałych pracach Osiągnięcia) doskonała metodologia badania i bardzo restrykcyjny dobór badanej grupy – co pośrednio wpłynęło na ostateczną liczebność próby. Warto również zwrócić uwagę na błyskotliwą, wychodzącą poza obszar badania dyskusję, świadczącą o doskonałej znajomości poruszanych zagadnień.

Ostatnim z cyklu prac tworzących Osiągnięcie jest narracyjny przegląd literatury dotyczącej wykorzystania zmienności rytmu serca w anestezjologii. Przegląd ograniczono do populacji osób dorosłych i do dwóch baz danych (Pubmed i Google Scholar). Na podstawie analizy literatury Autorzy doszli do wniosku, że analiza HRV jest stosunkowo łatwym i dostępnym sposobem oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego i jako taka może dostarczyć anestezjologowi dodatkowych danych, potencjalnie przydatnych w ocenie np. skuteczności blokad, adekwatności analgezji i przewidywaniu efektów niepożądanych działań leków. Szczególnie obiecujące wydaje się przewidywanie hipotensji po znieczuleniu podpajęczynówkowym do cięcia cesarskiego, hipotensji poindukcyjnej w chirurgii jamy brzusznej w znieczuleniu ogólnym jak również przewidywanie pooperacyjnego migotania przedsionków. Interpretacja HRV w warunkach klinicznych może być jednak problematyczna ze względu na mnogość czynników wpływających na HRV i związanych z tym trudności w interpretacji wyników. Pytaniem, które nasuwa się już na samym początku lektury tego bardzo interesującego i oryginalnego przeglądu jest: dlaczego Autorzy podjęli format przeglądu narracyjnego i nie zdecydowali się na opracowanie tematu w formie przeglądu systematycznego? Wydaje się, że wiarygodna interpretacja i porównanie wyników badań eksperymentalnych jest utrudniona przez stosowanie różnych wariantów samej techniki i

różnych kryteriów oceny stosowane w poszczególnych badaniach a także niejednorodną metodologię badań, co Habilitantka podkreśla wielokrotnie. Nie umniejsza to jednak w żadnym stopniu wartości poznawczych i merytorycznych przeglądu literatury dokonanego przez Habilitantkę.

**Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego należy podkreślić, że stanowi ono spójny proces naukowy o elementach nowatorskich, a wkład Habilitantki w osiągnięcie jest jednoznaczny i w pełni wystarczający. Przedstawione w osiągnięciu wyniki pozwoliły na rozszerzenie aktualnej wiedzy i stanowią dobrą podstawę dla dalszych badań.**

### **Inne kierunki działalności naukowej**

Aktywność naukowa Habilitantki poza tematyką ujętą w Osiągnięciu była na tyle szeroka, że trudno ją usystematyzować.

Obszerny nurt tematyczny dotyczy wpływu znieczulenia ogólnego i blokad centralnych na czynność elektryczną serca. Dwie z licznych prac tego nurtu zostały zauważone i pochlebnie skomentowane w Survey of Anesthesiology – czasopiśmie przedstawiającym i krytycznie oceniającym najważniejsze światowe publikacje z zakresu anestezjologii i intensywnej terapii. Pierwsza z nich dotyczyła zmian odstępu QT i QTc pod wpływem znieczulenia izofluranem u chorych poddawanych neoadjuwantowej chemioterapii antracyklinami z powodu raka sutka, druga omawiała wpływ desfluranu na czas trwania odstępu QTc. Potwierdzeniem wartości naukowej pierwszej z prac jest przyznana Autorom Nagroda Rektora Akademii Medycznej w Gdańsku II stopnia w 2005 roku. Habilitantka była współautorem pierwszego w piśmiennictwie doniesienia opisującego wpływ anestetyków na czynność elektryczną przedsionków serca, wyrażaną poprzez czas trwania i dyspersję załamek P w krzywej elektrokardiograficznej. Warto zauważyć, że w nurcie tym stale przewija się temat układu autonomicznego. Dwa badania dotyczą znieczulenia zewnątrzoponowego i wywołanej w ten sposób blokady współczulnej. W jednym z nich oceniano wpływ blokady współczulnej na różnych poziomach na funkcję elektryczną przedsionków serca, w drugim dowiedziono, że zaciśnięcie aorty podczas otwartej naprawy aorty brzusznej prowadziło do niekorzystnych zmian w przepuszczalności jelit, a blokada zewnątrzoponowa nie miała wpływu na to zjawisko, co mogło wynikać ze współistniejącej hipotensji.

Inne publikacje z zakresu anestezjologii, w których przygotowaniu brała udział Habilitantka dotyczyły sedacji do termoablacji guzów wątroby, zastosowania deksmedetomidyny w sedacji do endarterektomii tętnicy szyjnej, oceny głębokości sedacji z wykorzystaniem oceny indeksu



bispektralnego. Ciekawy nurt tematyczny w dorobku Habilitantki dotyczy problemów transfuzjologii klinicznej. Jedną z prac dotyczyła przetoczeń preparatów krwiopochodnych u pacjentów poddawanych operacjom i odmawiających przetoczeń krwi, kolejną ocenę wypełnienia łożyska naczyniowego w efekcie przetoczeń. Zwieńczeniem tego nurtu była praca, w której analizowano wskazania i skutki śródoperacyjnych przetoczeń preparatów krwi.

Prace autorstwa Habilitantki z zakresu znieczulenia do operacji bariatrycznych można uznać jako pionierskie w kontekście początków chirurgii bariatrycznej w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku.

Habilitanka była członkiem interdyscyplinarnego zespołu, który badał zastosowanie limfocytów T regulatorowych (Tregs) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci. Należy podkreślić, że badania te dały początek kolejnym etapom szerszych badań klinicznych i opracowywaniu nowych terapii z zastosowaniem komórek regulatorowych. W 2015 roku Habilitanka była członkiem grupy roboczej European Society of Anaesthesiology, powołanej dla oceny wykorzystania podtlenku azotu w praktyce anestezjologicznej. Efektem pracy grupy roboczej była publikacja bardzo ważnej dla praktyki klinicznej opinii eksperckiej.

Równie wszechstronnie i aktywnie, co w dziedzinie anestezjologii Habilitanka uczestniczyła w projektach i badaniach w dziedzinie intensywnej terapii. Zainteresowania badawcze, dotyczyły onkohematologii, analizy aminokwasów jako biomarkerów, zakażeń pałeczkami *Escherichia coli* na OIT, czy prognostycznego wykorzystania skali TISS-28. Jako unikalne w polskich warunkach należy uznać analizy grup chorych z obrażeniami penetrującymi i badania epidemiologiczne chorych w wieku podeszłym.

Bardzo ciekawy nurt tematyczny stanowią prace z kręgu psychologii dotyczące komunikacji z rodzinami pacjentów, konfliktów interpersonalnych i terapii daremnej na OIT. Sposób opracowania tych trudnych i niechętnie podejmowanych tematów świadczy z jednej strony o wszechstronności, a z drugiej o dużej dojrzałości i wrażliwości społecznej Habilitantki.

Kolejny duży nurt tematyczny dotyczy pracy pielęgniarek na oddziałach intensywnej terapii. Przykładem są tutaj prace analizujące ogólną śmiertelność w zależności od pory przyjęcia do OIT w kontekście obciążenia personelu pielęgniarskiego pracą, świadomość pielęgniarek na temat ICU-delirium i postrzegania właściwości opieki, czy analiza niekorzystnych następstw nadmiaru sygnałów dźwiękowych, na które narażony jest personel pielęgniarski.

Ciekawym aspektem pracy naukowej była analiza zmian temperatury w gałce ocznej u denatów. Badanie przeprowadzone we współpracy ze specjalistą medycyny sądowej miało na celu optymalizację metody określania czasu zgonu na podstawie określania temperatury wewnątrzgałkowej. Innym przykładem współpracy interdyscyplinarnej był cykl prac



dotyczących efektywności zastosowania technik proprioceptywno nerwowo-mięśniowej stymulacji u chorych poddanych respiratoroterapii. Warto nadmienić, że zaangażowanie w problemy rehabilitacji oddechowej chorych na OIT stało się punktem wyjścia do badań nad utworzeniem detektora fazy oddechowej, który uzyskał patent.

W czasie pandemii COVID-19 Habilitantka nie ograniczyła swojej działalności naukowej. Efektem Jej aktywności w tym trudnym dla całego środowiska okresie były publikacje przeglądowe podsumowujące aktualne zasady postępowania i zagrożenia zawodowe wskutek powszechnej obecności wirusa SARS-CoV-2. Oprócz działalności stricte publikacyjnej związanej z tym tematem, Habilitantka brała udział w tłumaczeniu wytycznych World Health Organization (WHO), The Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF) oraz American Society of Anesthesiologists (ASA). Tłumaczenia te były publikowane na specjalnie wówczas stworzonej przez konsultanta krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii stronie internetowej, poświęconej zakażeniu SARS-CoV-2: [konsultantait.gumed.edu.pl](http://konsultantait.gumed.edu.pl).

Habilitantka brała czynny udział w ponad 20 krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych w formie wystąpień. Brała też udział w realizacji dwóch grantów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego i w czterech badaniach wielośrodkowych. Jest autorem 6 rozdziałów w monografiach i podręcznikach.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania wynoszący 108,009, liczbę cytowań według bazy Scopus - bez autocytowań wynoszącą 911, a indeks Hirscha na poziomie 15 należy uznać za imponujący.

**Podsumowując, całokształt dorobku naukowego z powodzeniem wypełnia kryteria naukometryczne na tym etapie rozwoju naukowego.**

### Podsumowanie i ocena końcowa

W oparciu o przeprowadzoną analizę i ocenę dorobku naukowego dr n med. Magdaleny Anny Wujtewicz, ocenę Jej dorobku organizacyjnego, dydaktycznego, popularyzatorskiego, uzyskane nagrody i wyróżnienia oraz aktywności na arenie krajowej i międzynarodowej stwierdzam, że dr n. med. Magdalena Wujtewicz spełnia warunki konieczne do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w Ustawie z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

W związku z tym przedkładam Pani Przewodniczącej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego swoją pozytywną recenzję, z wnioskiem o dalsze procedowanie w postępowaniu habilitacyjnym.

Z poważaniem



dr hab. n med. Sylweryusz Kosiński  
email: sylweryusz.kosinski@uj.edu.pl