



Prof. dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski  
Kierownik Katedry Neurologii  
Instytutu Nauk Medycznych  
Collegium Medicum  
Uniwersytetu Zielonogórskiego  
ul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra

20.08.2022r

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Wioletty Katarzyny Żukowicz pt. „Ewolucja i znaczenie prognostyczne wybranych parametrów obrazowania dyfuzji i FLAIR rezonansu magnetycznego w udarach niedokrwiennych mózgu” sporządzona dla Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.**

Według danych WHO na całym świecie umiera z powodu udarów niedokrwiennych mózgu ponad 2,7, a z powodu udarów krwotocznych nawet 2,8 miliona chorych rocznie (Lancet Neurol. 2019;18(5):439-458) z tego wynika, że skala problemu jest niezwykle duża zarówno z medycznego, jak i społecznego punktu widzenia.

Dlatego też każda naukowo uzasadniona próba podjęcia analizy nowych możliwości diagnostycznych w tym zakresie, szczególnie jeśli torują one drogę nowym lub poszerzonym aplikacjom terapeutycznym powinna spotkać się z uznaniem.

Z tego też powodu tematykę przedstawionej do recenzji pracy należy ocenić jako bardzo ważną, dotyczącą bezpośrednio najważniejszych problemów i wyzwań współczesnej medycyny. Ponadto wszelkie poszerzanie wiedzy, w niedocenianym należycie w zakresie polityki zdrowotnej, temacie chorób naczyniowych mózgu, należy uznać za bardzo ważne i celowe. Niezwykle istotne z poznawczego punktu widzenia jest to, że Doktorantka w swej pracy porusza zagadnienia pogranicza neuroradiologii i neurologii naczyniowej, takie pogranicza obszarów wiedzy są z reguły bardzo żyznym podłożem dla nowych idei i koncepcji. Tak było i w przypadku, przesłanej do recenzji pracy. Poprzez poprawę diagnostyki obrazowej udaru Autorka zbliżyła się do bardziej indywidualnej analizy stanu chorych, i co za tym idzie do zagadnień medycyny personalizowanej (inaczej precyzyjnej), nie tylko modnej ostatnio ale posiadającej już w niektórych dziedzinach medycyny (np. w onkologii) realną wartość terapeutyczną. Z pewnością ten kierunek badań będzie rozwijał się bardzo dynamicznie w najbliższych latach. Jednym z dowodów na poparcie tej tezy jest fakt, że już w roku 2015 w orędziu o stanie państwa Prezydent USA Obama zainicjował program o nazwie The Precision Medicine Initiative, a amerykańska administracja przeznaczyła na ten cel, w tym samym roku, 215 milionów dolarów.

Wobec powyższego wybór takiej tematyki rozprawy doktorskiej – łączącej zagadnienia chorób naczyniowych mózgu, w tym czynników ryzyka udaru, aspektów neuroradiologicznych i indywidualizacji diagnostyki (medycyny personalizowanej), świadczy o znakomitym rozpoznawaniu współczesnych trendów naukowych i długofalowym planowaniu rozwoju naukowego ośrodka gdańskiego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 107 stron, zawiera 12 tabel, 19 rycin i 7 wykresów, Autorka cytuje 143 pozycje piśmiennictwa.

Rozprawa napisana jest według klasycznego schematu i zawiera: wstęp, cele pracy, rozdział opisujący materiał i metody, następnie wyniki, dyskusję, wnioski oraz spis piśmiennictwa i załączniki. Rozprawę uzupełniają streszczenia w językach polskim i angielskim.

**Wstęp** obejmuje zagadnienia związane z epidemiologią udaru mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem udaru niedokrwienego i jego patofizjologii. Dalej Autorka porusza zagadnienia dotyczące neuroobrazowania we wczesnej fazie udaru mózgu, szczególnie zwraca uwagę na badanie tomografii komputerowej (CT) i tomografii rezonansu magnetycznego (MRI). Nieco mniej uwagi poświęca badaniom takim jak badania perfuzyjne, które są mniej istotne z punktu widzenia tematyki pracy.

Rozdział ten jest bogato ilustrowany zdjęciami CT i MRI. Jednak tutaj Autorka nie ustrzegła się pewnych błędów ponieważ rycina szósta powołuje się właśnie na... rycinę 6, jako występującą wcześniej - powinno być "u pacjenta, którego wynik badania z pierwszej doby zaprezentowano na rycinie 5", a nie na rycinie 6, podobne uwagi dotyczą rycin 9 i 10.

Oczywiście są to uwagi techniczne, o charakterze edytorskim, które nie wpływają istotnie na jakość merytoryczną pracy.

W rozdziale na temat tomografii rezonansu magnetycznego, Doktorantka w sposób zwięzły omawia znaczenie MRI jako podstawowej metody stosowanej w tej pracy.

**Hipoteza** pracy została przedstawiona w sposób czytelny i jasny.

**Materiał i metody** Praca obejmuje raczej małą grupę osób, co jest zrozumiałe biorąc pod uwagę, pilotażowy i nowatorski charakter pracy, jak też trudności w uzyskaniu odpowiedniej grupy badanej, przy dość złożonym systemie rekrutacji do badania.

**Metodologia** W dziale „Metodologia statystyczna” na stronie 56, Autorka podaje, że modelowanie statystyczne dla ujednoczenia grupy przeprowadzono dla chorych z objętością ogniska zawałowego poniżej (podano znak mniejszości „<”) 30 mm<sup>3</sup> (to wynosi 0,03 centymetrów sześciennych, cm<sup>3</sup>). Podczas gdy na dalszych stronach, na przykład na stronie 63, podano wartości objętości ogniska od 0,37 cm<sup>3</sup> do 7,93 cm<sup>3</sup> co odpowiada, 370 mm<sup>3</sup> i 7930 mm<sup>3</sup>, więc sądzę, że Autorka brała pod uwagę wartości większe (>) niż 30 mm<sup>3</sup>, wymaga to wyjaśnienia i korekty w pracy oryginalnej.

**Wyniki** zostały przedstawione w sposób jasny i przejrzysty. Autorka posługuje się tabelami, rycinami i wykresami, które dobrze obrazują otrzymane wyniki.

Badania obrazowe wykonano dwukrotnie w pierwszym i piątym do siódmego dnia po wystąpieniu udaru. Badania MRI przeprowadzono na dwóch aparatach MRI 1,5T oraz 3T. Ale co istotne, w każdym przypadku badanie wyjściowe i powtórne wykonano na tym samym aparacie rezonansu magnetycznego. Umożliwia to porównanie uzyskanych u poszczególnych chorych wyników. Ogniska niedokrwienne określano pod względem wielkości poprzez pomiary największego pola powierzchni, z uzyskanych przekrojów poprzecznych, co jest wystarczające do tego typu analizy. Istotne jest, że badanie wykonywane było przez dwie lekarki. Oprócz Doktorantki, co jest istotnym wkładem pracy oryginalnej do doktoratu, analogiczne badanie przeprowadziła także doświadczona specjalistka radiologii. Zapewniło to powtarzalność i prawidłowe oceny wyników.

Ciekawym i zapewne pouczającym doświadczeniem badawczym dla Doktorantki było niepowodzenie związane z próbą wprowadzenia pomiarów automatycznych z zastosowaniem znanych programów komputerowych tak jak RAPID czy Brainomix. Metoda półautomatyczna poprzez obrysowanie powierzchni obszarów na kolejnych przekrojach jest czasochłonna i wymaga dość dużego doświadczenia oraz uwagi - jak

wynika z doświadczenia recenzenta . Ale oczywiście metoda taka jest do zaakceptowania, szczególnie jeśli metodologia badania jest prawidłowa, a uzyskane wyniki poddano ocenie w zakresie *interobserver variability* (to jest zgodności pomiędzy badaczami) . Interesujące są dobre wyniki uzyskane w tym zakresie dla zgodności pomiędzy badaczkami czyli pomiędzy doświadczoną radiolog i doktorantką w zakresie oceny pola obrysowanej powierzchni, które świadczą o dokładności powadzenia badań, szczególnie przez mniej doświadczoną Doktorantkę, co istotne uwiarygadnia uzyskane wyniki.

Doktorantka słusznie zauważa, że skala NIHSS niedoszacowuje skutków zawału z zakresu tylnej części koła tętniczego Willisa i dlatego trochę szkoda, że nie zastosowano skali typowych dla tylnej części koła tętniczego. Pewnym rozwiązaniem mogłoby tutaj być wprowadzenie specyficznych i wystandaryzowanych skali dla tylnej części koła tętniczego takich jak, np. Izraelska Kregowopodstawna Skala Udarowa (IVBSS) [Gur AY, et al. A new scale for assessing patients with vertebrobasilar stroke- the Israeli Vertebrobasilar Stroke Scale (IVBSS): inter-rater reliability and concurrent validity. Clin. Neurol. Neurosurg. 2007; 109: 317-22] czy inne, które mogłyby wzbogacić pracę o kolejne informacje. Należałoby takie rozwiązanie rozważyć w kolejnych pracach z większą liczbą chorych. Relatywnie niewielka liczba chorych rzutuje także na wyniki dla pozostałych lokalizacji udarów, w związku z czym bardzo słuszne wydaje się, że Autorka podała zsumowane wyniki dla wszystkich badanych osób.

Oczywiście mniejsza liczba badanych nie jest tutaj istotną wadą, jak już zaznaczono powyżej, gdyż w tej pracy mamy do czynienia z pionierskim i siłą rzeczy studyjnym charakterem badania, o typie badań pilotażowych.

Mam jednak nadzieję, że tematykę tę Doktorantka twórczo rozwinie w przyszłości.

Pewnego komentarza wymaga zastosowanie jako jednego z punktów końcowych punktacji w skali HIHS w 7. dniu oraz skali mRankin, także w 7. dniu po wystąpieniu udaru. W pracy Autorka oceniała wczesne (7. dnia) wyniki wyrażone przez zakresy NIHSS. Jest to mniej popularne ale w mojej ocenie słuszne podejście, gdyż na wyniki długoterminowe (tj. 90-dniowe lub 12-miesięczne), może wpływać wiele czynników zaburzających.

Uważa się, że hipoksja mózgowa może mieć wyraźny, „czystszy”, (czyli pozbawiony czynników zakłócających, mogących wystąpić w przyszłości) wpływ właśnie na wczesne fazy ostrego udaru niedokrwiennego. Ponadto wykazano, że wynik NIHSS, 7. dnia po wystąpieniu udaru koreluje z wynikami w skali mRankin, w długiej - 90. dniowej - perspektywie czasowej [Chalos V., 2020, Kerr DM., 2012].

Także inni badacze podzielają ten pogląd stwierdzając, że NIHSS w ciągu 1 tygodnia spełnia wymagania dotyczące zastępczego punktu końcowego i może być stosowany jako podstawowy pomiar wyników w badaniach nad leczeniem ostrego udaru niedokrwiennego, szczególnie w badaniach fazy II. Może to ograniczyć ocenę wyników udaru do jej podstaw (tj. deficytu neurologicznego) i skrócić czas trwania badania i jego koszty [ V Chalos, V. et al. National Institutes of Health Stroke Scale An Alternative Primary Outcome Measure for Trials of Acute Treatment for Ischemic Stroke. *Stroke* 2020;51(1): 282-290. ]

Ponadto, badacze z grupy Vista Collaborators stwierdzają, że wynik w skali NIHS po siedmiu dniach wydaje się być czułym punktem końcowym, który należy zweryfikować w zbiorach danych z badań randomizowanych w celu jego wykorzystania w badaniach eksploracyjnych dotyczących udaru mózgu. [Kerr DM, et al. Fulton RL, Lees KR; VISTA Collaborators. Seven-day NIHSS is a sensitive outcome measure for exploratory clinical

trials in acute stroke: evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive. *Stroke* 2012;43(5):1401-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.644484].

W ten sposób otwierają się kolejne pola do badań naukowych.

Warto w tym miejscu dodać, że także metody taksonomiczne mogą być przydatne w badaniach klinicznych i epidemiologicznych [Tukiendorf A, et al. The Taxonomy Statistic Uncovers Novel Clinical Patterns in a Population of Ischemic Stroke Patients. *PLoS ONE* 2013;8(7): e69816. doi:10.1371/journal.pone.0069816].

**Omówienie** napisane jest ciekawie i zwięźle. Komentuje najistotniejsze zagadnienia podane w dziale „Wyniki”, i tam gdzie to jest możliwe zestawia i porównuje wyniki badań własnych z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Do tej części nie mam zbyt wielu uwag. Jedyne, z tzw. recenzenckiego obowiązku, warto zwrócić uwagę na pojawiającą się uporczywie w literaturze kalkę z języka angielskiego „tkanka mózgowa” (brain tissue), które to określenie nie funkcjonuje w nomenklaturze histologicznej w języku polskim. Należy raczej mówić o tkance nerwowej mózgowia lub jak sugerują niektórzy neurologi i neuropatolodzy o „utkaniu mózgowia” (prof. Sławomir Michalak, UMP - informacja ustna).

Dyskusję kończy rozdział na temat **ograniczeń badania**, co dobrze świadczy o dojrzałości autorki oraz krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

Jednak niewątpliwie najistotniejszym ustaleniem naukowym przedstawianej pracy, wnoszącym nową wiedzę do zagadnienia diagnostyki obrazowej udaru mózgu, jest wykazanie, że „Łączna analiza objętości ogniska niedokrwienego oraz wskaźnika intensywności sygnału zarówno w sekwencji DWI, jak i FLAIR MRI głowy, wykonanego w pierwszej dobie zachorowania, jest lepszym wskaźnikiem predykcyjnym stanu klinicznego



pacjentów z udarem niedokrwiennym niż sama objętość ogniska niedokrwiennego mierzona w tych sekwencjach”.

Podobne zdanie pojawia się we **wnioskach** i we wnioskach dodatkowych, które dobrze odpowiadają na założoną hipotezę pracy.

**Reasumując**, wymienione przeze mnie uwagi mają - jak łatwo zauważyć - charakter wyłącznie techniczny i są łatwe do wyeliminowania przy przygotowywaniu publikacji oryginalnej. Do czego gorąco zachęcam doktorantkę. Natomiast nie umniejszają one w żadnym stopniu znaczenia pracy. Pod względem merytorycznym przedstawiona do recenzji praca stoi na wysokim poziomie.

Po zapoznaniu się z pracą mogę stwierdzić, że Doktorantka przedstawiła oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazała się wiedzą teoretyczną w zakresie prowadzonych badań i wykazała dojrzałość pozwalającą na samodzielne prowadzenie i interpretację wyników badań naukowych. Należy stwierdzić, że praca jest ciekawa i wartościowa, a poruszana tematyka istotna z praktycznego punktu widzenia. Rozprawa napisana została dobrą, komunikatywną polszczyzną, a uzyskane wyniki odpowiadają założonym celom pracy.

Praca w sposób jednoznaczny spełnia wymogi rozprawy na stopień naukowy doktora określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz U. 2022 r., poz. 574).

Dlatego też zwracam się do wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie rozprawy lekarz Wioletty Katarzyny Żukowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Jednocześnie ze względu na duże nowatorstwo przeprowadzonych badań i znaczenie uzyskanych wyników dla praktyki klinicznej, wnoszę o wyróżnienie wyżej wymienionej pracy.

  
prof. dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski  
specjalista neurolog  
2064147