

Dr hab.n. med. Małgorzata Wiszniewska

Piła, 10.06.2022.

Akademia Nauk Stosowanych im. Stanisława Staszica w Piłe

Katedra Ratownictwa Medycznego

Szpital Specjalistyczny im. Stanisława Staszica w Piłe

Oddział Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udarów Mózgu

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Bartosza Jabłońskiego**

**„Wybrane markery neuroobrazowe i biochemiczne w szacowaniu rokowania tkankowego, w tym ryzyka śródczaszkowych powikłań krwotocznych, u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolitycznie.”**

*M. Wiszniewska 10.06.2022*

Rozprawa doktorska lekarza Bartosza Jabłońskiego składa się z trzech publikacji, gdzie lekarz Bartosz Jabłoński był pierwszym autorem w pracy pt. „New remote cerebral microbleeds on T2\*-Weighted Echo Planar Magnetic Resonance Imaging after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke” opublikowanej w Front Neurol. 2022; 12: 744701 (doi: 10.3389/fneur.2021.744701). Czasopismo to ma wysoką punktację IF:4.003, a punktacja MEiN: 100.000. Natomiast w pozostałych dwóch pracach był on jednym ze współautorów.

W pierwszej pracy pt. „The salvageable brain in acute ischemic stroke. The concept of a reverse mismatch: a mini-review.”, która jest pracą poglądową, gdzie Doktorant jest drugim spośród trzech autorów, został wprowadzony i zdefiniowany termin „odwróconego mismatchu” (reverse mismatch), którym określa się zjawisko polegające na tym, że obszar martwicy mózgu wtórny do niedokrwienia wykracza poza obszar objęty niedokrwieniem, przy braku czynników mogących powodować lub nasilać niedokrwienie. Autorzy tego artykułu, gdzie pierwszym autorem jest Promotor Doktoranta wysuwają opinię, w oparciu o dostępną literaturę, że zjawisko odwróconego mismatchu jest dowodem na to, że na rokowanie tkankowe wpływają również czynniki biochemiczne i genetyczne. Wskazano byoby, aby Doktorant bardziej szczegółowo omówił te czynniki, zwłaszcza biochemiczne w aspekcie ewentualnej korekty tych zaburzeń biochemicznych. Dobrze byłoby, aby udało się utworzyć polski odpowiednik terminu reverse mismatch, a nie zastępować je zwrotem składającym się z jednego słowa polskiego i drugiego angielskiego; może termin „odwrócone niedopasowanie obrazów radiologicznych” byłoby dobrym określeniem. W pracy tej autorzy podsumowują najważniejsze osiągnięcia ostatnich lat diagnostyki neuroobrazowej dzięki której będzie można rozszerzać kwalifikację do

leczenia rekanalizacyjno-reperfuzyjnego. Wskazane byłoby dokładniejsze omówienie sekwencji stosowanych w diagnostyce rezonansu magnetycznego w celu lepszego określenia obszaru niedokrwienia, martwicy, obrzęku, kolaterali, co ma wpływ na wdrożenie leczenia rekanalizacyjno-reperfuzyjnego. Samo wymienienie tych sekwencji jest niewystarczające. Dobrze byłoby, aby czytający tę rozprawę wyniósł więcej praktycznych wiadomości. Prosiłabym o krótkie omówienie tego zagadnienia w aspekcie praktycznym podczas obrony.

Druga publikacja pt. „New remote cerebral microbleeds on T2\*- Weighted Echo Planar Magnetic Resonance Imaging after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke.” została opublikowana w lutym 2022 w *Front Neurol.* 2022; 12: 744701 – czasopiśmie o punktacji IF: 4.003 (punktacja MEiN: 100.000) i jest to praca oryginalna, w której Doktorant jest pierwszym autorem.

Celem badania zaprezentowanego w tej pracy była prospektywna ocena całkowitej liczby mikrokrwawień mózgowych (CMBs) przed i po leczeniu za pomocą trombolizy dożylniej (IVT), a także określenie korelacji pomiędzy występowaniem CMBs a ryzykiem transformacji krwotocznej.

Autorzy pracy zweryfikowali w badaniu trzy hipotezy:

- leczenie IVT zwiększa ryzyko powstania nowych CMBs
- wyjściowe występowanie CMBs jest istotnym czynnikiem ryzyka powstawania nowych CMBs
- wyjściowe występowanie CMBs jest istotnym czynnikiem ryzyka transformacji krwotocznej.



Grupę badaną stanowiło 49 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, zakwalifikowanych do leczenia IVT. Autor wyczerpująco, a jednocześnie krótko przedstawił metody oceny pacjentów i zastosowane metody do oceny neuroobrazowania. Również w sposób prawidłowy dokonał analizy statystycznej uzyskanych wyników. Uzyskane wyniki Doktorant w tej pracy przedstawił bardzo precyzyjnie i zrozumiale w formie tekstowej. W pracy tej zostały zweryfikowane postawione na początku trzy hipotezy i Autor mógł wyciągnąć interesujące wnioski z których na szczególną uwagę zasługuje brak korelacji pomiędzy występowaniem CMBs w badaniu wyjściowym, a ryzykiem transformacji krwotocznej. Autor prowadzi dalej ciekawą dyskusję z danymi literaturowymi w tej kwestii. Autor dostrzega ograniczenia swojej pracy, co porusza w dyskusji. Na koniec, Autor wyciąga wniosek, iż obecność nowych CMBs może być przydatne do odległego rokowania u pacjentów po leczeniu trombolitycznym udaru niedokrwiennego mózgu. Wydaje się, że wskazanym byłoby przeprowadzenie oceny stanu badanych pacjentów pod kątem sprawności ruchowej, funkcjonowania, oceny funkcji poznawczych po trzech miesiącach i po roku. Poproszę o komentarz Autora w tej kwestii.

Ta oryginalna praca jest bardzo ciekawa, a jednocześnie praktyczna - przybliżająca wykorzystanie badania MR do oceny udaru niedokrwiennego, a także Autor zwraca uwagę, że obecność CMBs ma znaczenie dla pacjenta, ale także powinno wpłynąć na większą czujność lekarza w aspekcie oceny funkcji poznawczych i tzw. wyższych czynności mózgowych oraz ich monitorowania w czasie.

Trzecia publikacja składająca się na rozprawę doktorską jest także pracą oryginalną pt. "SWATH-MS for prospective identification of protein blood biomarkers

of rtPA-associated intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke: a pilot study.” opublikowane w Sci Rep 11, 18765 w 2021 roku. Czasopismo to ma także wysoką punktację IF 4.380 (punktacja MEIN: 140.000). Doktorant jest w tej pracy jednym z wielu współautorów.

Celem tej pracy było sprawdzenie hipotezy, że zwiększone lub zmniejszone stężenie niektórych białek i peptydów krwi obwodowej przed leczeniem trombolitycznym zwiększa ryzyko śródczaszkowych powikłań krwotocznych.

Badanie zostało przeprowadzone wśród 41 chorych udarem niedokrwiennym mózgu zakwalifikowanych do leczenia IVT.

Metody badawcze dotyczące pacjentów i neuroobrazowania zostały dokładnie opisane i były to takie same metody jak w poprzedniej pracy. Dodatkowo u tych pacjentów dokonano jeszcze oceny biochemicznej osocza i surowicy. Szkoda, że w tym miejscu Doktorant nie przedstawił jakie białka i peptydy były badane u pacjentów. Jest to zawarte w artykule oryginalnym, ale skoro Autor przedstawił po raz kolejny metody kliniczne dobrze znane i powszechnie stosowane, to wskazane byłoby, aby zechciał zaprezentować oceniane przed trombolizą białka i peptydy, czego w praktyce klinicznej nie wykonuje się, a co było przedmiotem badań Doktoranta. Dlatego proszę o skrótowe omówienie podczas obrony co było przedmiotem badania w tej pracy u pacjentów z udarem niedokrwiennym leczonych dożylnie rtPA. Autor wykorzystał do analizy statystycznej typowe metody statystyczne. Zastosował także wieloczynnikową regresję do oceny ryzyka względnego (RR) z 95% przedziałem ufności (CI). Doktorant w tym miejscu powinien określić o jakie ryzyko względne tu chodzi; z tytułu wyniku, że chodzi o ryzyko



względne wystąpienia powikłań krwotocznych po leczeniu trombolitycznym. Hipotezy badawcze były weryfikowane testami dwustronnymi, a wartości  $p < 0.05$  uznano za istotne statystycznie.

Po przeprowadzeniu analizy (badań) autorzy pracy, w tym Doktorant zidentyfikowali 15 różnych białek (osiem w surowicy, siedem w osoczu) których stężenie różniło się w sposób istotny statystycznie w zależności od tego czy doszło do powikłania krwotocznego czy nie. Na końcu Doktorant sformułował wniosek, że analiza proteomiczna ilościowa/półjakościowa surowicy/osocza może się przyczynić do opracowania modeli szacowania ryzyka transformacji krwotocznej po leczeniu IVT. Prosiłabym o bardziej szczegółowe omówienie, czy te stężenia ulegały zwiększeniu, czy też malały i jakie to według Doktoranta będzie miało rzeczywiste znaczenie praktyczne, czy jednak tylko znaczenie badawcze ze względu na skomplikowaną metodologię.

Po prezentacji trzech publikacji, które składają się na rozprawę doktorską Autor dokonuje krótkiego, ale rzeczowego podsumowania przeprowadzonych badań. Doktorant podkreśla, że czynniki wpływające na rokowanie pacjenta po udarze niedokrwiennym mózgu są złożone, w tym na tzw. rokowanie tkankowe. Autor rozprawy zwraca uwagę, że są czynniki konstytutywne wpływające na rokowanie tkankowe, co zostało zaprezentowane w pierwszej pracy poglądowej, gdzie pierwszym autorem jest wybitny Profesor będący promotorem Doktoranta, ale dobrze byłoby, aby w tym miejscu te czynniki zostały wymienione, ponieważ jest to istotna informacja, która powinna się w tym miejscu znaleźć, a nie tylko ogólnie wymieniona. Drugi rodzaj czynników, to czynniki potencjalnie modyfikowalne, w

których znajdują się takie , które prowadzą do wtórnego ukrwotocznienia. W tym miejscu też dobrze byłoby wymienić te czynniki, ponieważ używanie samych ogólników nic nie wnosi dla czytającego, a w podsumowaniu powinny znaleźć się istotne informacje do zapamiętania. W podsumowaniu Autor przywołuje hipotezy, które były empirycznie sprawdzane. Zrozumiałe prezentuje uzyskane wyniki badań, które wskazują, że obecność mikrokrwawień mózgowych (CMBs) przed leczeniem trombolitycznym - IVT jest niezależnym czynnikiem ryzyka nowych mikrokrwawień po leczeniu, natomiast nie wykazano takiej korelacji pomiędzy stwierdzonymi CMBs a ryzykiem transformacji krwotocznej. Prosiłabym o udzielenie odpowiedzi na pytanie; czy istnieje jakaś konkretna ilość CMBs, powyżej której zwiększa się ilość mikrokrwawień po leczeniu trombolitycznym, oraz jak informacja o obecności CMBs ma wpływać na decyzje lekarza co do rozpoczynania leczenia trombolitycznego?

Doktorant podsumowując wyniki badań dotyczących wyłonienia biomarkerów białkowych-peptydowych predykcyjnych do transformacji krwotocznej po leczeniu trombolitycznym podkreśla, że konieczne jest prowadzenie dalszych badań w tym kierunku na zwiększonej grupie pacjentów. W tym miejscu mam pytanie do Doktoranta: co zdecydowało o wyborze analizowanych białek, peptydów, jako predyktorów ewentualnej transformacji krwotocznej i czy w ocenie Doktoranta będzie możliwe wykorzystywanie tego badania w praktyce klinicznej, czy raczej te wartościowe spostrzeżenia będą wykorzystywane do badań naukowych nad patogenezą i przebiegiem powikłań krwotocznych u pacjentów leczonych trombolitycznie?



## Podsumowanie

Wszystkie trzy prace zaprezentowane przez lekarza Bartosza Jabłońskiego do rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych są bardzo ciekawe, nowatorskie i atrakcyjne pod względem merytorycznym i zostały bardzo dobrze przygotowane edytorsko dlatego wnoszę do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych przewidzianych i wymaganych prawem etapów przewodu doktorskiego.

Pytania do Doktoranta zawarłam w tekście swojej recenzji.

Jednocześnie zgłaszam swoją propozycję, aby rozprawa lekarza Bartosza Jabłońskiego „Wybrane markery neuroobrazowe i biochemiczne w szacowaniu rokowania tkankowego, w tym ryzyka śródczaszkowych powikłań krwotocznych, u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolitycznie.” , jako cykl bardzo nowatorskich badań, już opublikowanych w renomowanych czasopismach, została nagrodzona, ponieważ wnosi duży wkład w rozwój nauki na temat udaru mózgu.

Z poważaniem

Dr hab.n.med. Małgorzata Wiszniewska

