



UNIWERSYTET  
MEDYCZNY  
W ŁODZI

**Dr hab. n. med. prof. UMed. Jacek J. Roźniecki**

**Klinika Neurologii, Udarów Mózgu i Neurorehabilitacji  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

90-153 Łódź, ul. Kopcińskiego 22

tel.: (42)6776678

fax: (42)6786833

e-mail: [jacek.rozniecki@umed.lodz.pl](mailto:jacek.rozniecki@umed.lodz.pl)

---

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

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

**Lek. Bartosza Jabłońskiego**

Z prawdziwą przyjemnością i bardzo dużym zainteresowaniem przeczytałem rozprawę doktorską lek. Bartosza Pawła Jabłońskiego dotyczącą bardzo aktualnych problemów jednego z najistotniejszych ostrych stanów w neurologii – niedokrwiennego udaru mózgu.

Rozprawa została złożona w postaci cyklu publikacji, które już ukazały się drukiem – jednej poglądowej oraz dwóch prac oryginalnych, , które łącznie posiadają IF prawie 12 (11.967) i punktację MEiN – 310. Istotny jest też fakt, że artykuły te ukazały się w bardzo renomowanych pismach anglojęzycznych, m.in. takich jak „Frontiers in Neurology” – trzecim co do cytowań klinicznym piśmie neurologicznym, oraz „Scientific Reports” – należącym do portfolio „Nature”. Poza oryginalnymi publikacjami rozprawa została opatrzone krótkim ale bardzo treściwym wstępem zarówno w języku polskim jak i angielskim, omówieniem poszczególnych publikacji oraz ich łącznym podsumowaniem. Po także dwujęzycznym streszczeniu umieszczony został spis 42 pozycji bibliograficznych odnoszących się do tej części rozprawy.

We wspomnianym treściwym wstępie autor adresuje kluczowe kwestie związane z niedokrwiennym udarem mózgu, poczynając od epidemiologii problemu, bez niepotrzebnej



zwłoki przechodząc do spraw najważniejszych, czyli metod leczenia specyficznego – rekanalizacyjno-reperfuzyjnego w ostrej fazie tego udaru. Omówiona została zarówno farmakologiczna metoda leczenia – trombolityczna, jak również rekanalizacja za pomocą mechanicznej trombektomii. Doktorant zasadnie poświęcił też uwagę nowoczesnym metodom obrazowania parenchymy mózgowej i naczyń wewnątrzczaszkowych, zwłaszcza tym pozarutynowym, jak badania dyfuzyjne i perfuzyjne, które umożliwiają poszerzenie standardowych czasowych okien terapeutycznych metod rekanalizacyjnych.

We wstępie autor wprowadza też termin „rokowania tkankowego”, którego to problemu w istocie rozprawa w szerokim rozumieniu dotyczy, czyli spodziewanej ostatecznej rozległości uszkodzenia tkanki nerwowej mózgu, w wyniku jego ostrego niedokrwienia. Przedstawia także znane czynniki, które, poza najważniejszym z nich – głębokością deficytu perfuzji mózgowia, mogą modyfikować zarówno nekrozę jak i apoptozę neuronów z powodu niedokrwienia i hipoksji. To co bardzo doktoranta interesowało to także wtórne uszkodzenie mózgu w wyniku ukrwotocznienia (w miejscu niedokrwienia lub odległe – w innej części mózgu)

Jednym z bardzo istotnych klinicznie, a zarazem bardzo ciekawych z naukowego punktu widzenia zagadnień poruszonych przez doktoranta zarówno we wstępie rozprawy jak i w artykule poglądowym/przeglądowym „The salvageable brain in acute ischemic stroke. The concept of a reverse mismatch: a mini review” jest fenomen nazwany przez autora, a wcześniej przez Jego Promotora – „odwrócone niedopasowanie” (reverse mismatch). Oryginalny termin „niedopasowanie” odnosił się do różnicy między obszarem uszkodzenia widocznym np. w obrazach DWI i PWI rezonansu magnetycznego, i z założenia był korzystnym zjawiskiem, bo gdy obszar zaburzonej dyfuzji był znacząco mniejszy od obszaru hipoperfuzji to wskazywało to na rejon penumbry wciąż na tyle duży, iż uzasadniał on rozszerzenie okna czasowego do procedur rekanalizacyjnych. W przypadku „odwrotnego niedopasowania”, gdy finalny obszar uszkodzenia mózgu okazuje się być większy niż pierwotny rejon z deficytem perfuzji, sytuacja kliniczna dla chorego jest niekorzystna, gorsza, niż pierwotnie można by było szacować z rozległości niedokrwienia mózgu. Na zjawisko to może wpłynąć szereg konstytucyjnych czynników, ale też uwarunkowania potencjalnie modyfikowalne. Autor więc wnioskuje i zasadnie domniema, że w przypadkach chorych, u których obszar martwicy mózgu związany z jego ogniskowym niedokrwieniem jest większy niż wyjściowy obszar krytycznego obniżenia perfuzji mózgowej, za zjawisko to odpowiedzialne są, poza hipoperfuzją, także inne czynniki, zwłaszcza genetyczne i biochemiczne, np. pewne białka krwi.

Ten bardzo ciekawy problem, zaadresowany już w pierwszej z cyklu doktoranckiego prac – poglądowo-przeglądowym artykule opublikowanym w „Metabolic Brain Disease” jest dalej kontynuowany badawczo, a wyniki tych badań zostały opublikowane w pozostałych dwóch artykułach cyklu. Mają one odpowiedzieć, choćby pośrednio, ale także znacznie szerzej, na pytania, które zostały zaadresowane w artykule poglądowo-przeglądowym i we wstępie do rozprawy.



Jednym z najważniejszych klinicznych pytań, które zadaje sobie neurolog stojący przed decyzją podjęcia leczenia trombolitycznego u chorego z ostrym niedokrwieniem mózgu jest kwestia bezpieczeństwa tej metody leczenia i ustalenie proporcji potencjalnych korzyści do ryzyka powikłań, które mogą nawet w istotny sposób zagrozić życiu pacjenta. Najpoważniejszym powikłaniem leczenia trombolitycznego, z którego to leczenia korzyść jest ponad wszelką wątpliwość potwierdzona w badaniach klinicznych już sprzed ponad 20 lat, jest możliwość wystąpienia wtórnego ukrwotoczenia ogniska niedokrwienia, a czasem wystąpienie także odległych, ale wciąż śródmózgowych krwotoków, które mogą być dla mózgu dewastujące, i które mogą znacząco pogorszyć rokowanie pacjenta co do przeżycia, lub choćby stanu funkcjonalnego po udarze. Jedną z hipotez, która sugerują zwiększone ryzyko wystąpienia objawowych bądź bezobjawowych krwotoków śródmózgowych jest występowanie mikrokrwawień mózgowych, tzw. CMBs – cerebral microbleeds, które są wykrywane w badaniu rezonansowym w sekwencji T2\* i sekwencji SWI. Sugeruje się, że zwiększone ryzyko krwawień w przypadku licznych CMBs dotyczyć może nie tylko leczenia trombolitycznego, ale także profilaktyki przeciwudarowej za pomocą doustnych leków antykoagulacyjnych. Koncepcja ta, zwłaszcza w odniesieniu do leczenia trombolitycznego, nie jest jednak jeszcze dostatecznie zweryfikowana z powodów metodologicznych, gdyż wymaga to wykonania bardziej czasochłonnego od tomografii komputerowej (CT) badania MRI głowy przed rozpoczęciem infuzji lekiem fibrynolitycznym, a to prowadzi do konfliktu interesów – klinicznego i badawczego. Zasada „czas to mózg” jest bowiem w odniesieniu do ostrej fazy niedokrwiennego udaru mózgu zasadą uniwersalną.

Doktorant w dwóch oryginalnych publikacjach badawczych postawił sobie dwa główne cele, które *de facto* są celami tejże rozprawy doktorskiej, tj. sprawdzenie hipotez:

1. że u chorych z ostrym niedokrwinnym udarem mózgu obecność mikrokrwawień mózgowych zwiększa ryzyko śródczaszkowych powikłań krwotocznych w przypadku zastosowania leczenia trombolitycznego, i może być dodatkowym czynnikiem w szacowaniu ryzyka tych powikłań

Celami szczegółowymi powyższego była weryfikacja następujących trzech hipotez:

- a. że dożylne leczenie trombolityczne zwiększa ryzyko powstawania nowych mikrokrwawień mózgowych (CMBs)
  - b. że wyjściowe występowanie mikrokrwawień mózgowych jest istotnym czynnikiem ryzyka powstawania nowych mikrokrwawień mózgowych
  - c. że wyjściowe występowanie mikrokrwawień mózgowych jest istotnym czynnikiem transformacji krwotocznej
2. że u chorych z ostrym niedokrwinnym udarem mózgu zwiększone lub zmniejszone stężenie niektórych białek krwi obwodowej przed leczeniem trombolitycznym zwiększa ryzyko śródczaszkowych powikłań krwotocznych takiej terapii.



Grupa pacjentów, która była analizowana pod kątem sprawdzenia pierwszej z w/w głównych hipotez liczyła 49 chorych hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego z powodu ostrego niedokrwienego udaru mózgu.

Opisane w publikacji metody oceny klinicznej, neuroobrazowej, oraz analizy statystycznej nie budzą moich najmniejszych wątpliwości, a szczegółowe rozpisywanie się na ich temat w recenzji rozprawy doktorskiej o typie „zszywki” prac opublikowanych w tak prestiżowych, wysokopunktowanych i bardzo uważnie recenzowanych periodykach naukowych byłoby zupełnie niepotrzebną i nieuzasadnioną czynnością, i raczej świadczyłoby o mojej, jako recenzenta, nieskromności.

Spośród poddanych badaniu pacjentów u 10 (20,4%) wystąpiła transformacja krwotoczna ogniska niedokrwienia: u 6 chorych – o typie HI1, u 2 – u typu HI2, u 1 – typu PH1, i u 1 – typu PH2, wg klasyfikacji ECASS.

W badaniu nie stwierdzono korelacji pomiędzy wyjściowym wskaźnikiem mikrokrwawień mózgowych a ryzykiem transformacji krwotocznej, co czyni ten wynik obserwacji odmienny od kilku innych opublikowanych doniesień zgłębiających to samo zagadnienie. Doktorant jednak stwierdził, iż obecność mikrokrwawień mózgowych w badaniu MRI przed rozpoczęciem leczenia trombolitycznego zwiększała ryzyko powstania nowych takich mikrokrwawień w wyniku tego leczenia, czyli pogarszała wskaźnik CMBs. Jeszcze jednym czynnikiem, który korelował z powstaniem nowych mikrokrwawień mózgowych po leczeniu trombolitycznym był niższy poziom płytek krwi w warunkach wyjściowych.

W dyskusji nad uzyskanymi wynikami i ich rozbieżnością z danymi literaturowymi doktorant jako przyczyny tych różnic upatruje stosunkowo niewielką liczbę wyjściowo stwierdzanych mikrokrwawień w populacji badanej, podczas gdy w porównywanych badaniach było ich kilkakrotnie więcej. Różnice wyników doktoranta i wcześniejszych opublikowanych danych mogą też wynikać z nieco odmiennej metody kwalifikowania pacjentów (bez chorych z zamknięciem dużego naczynia tętniczego kwalifikującego chorego do trombektomii mechanicznej) oraz użycia raczej krótszych czasowo, choć mniej czułych dla detekcji CMBs sekwencji rezonansowych, co było bardzo właściwe z klinicznego i etycznego punktu widzenia.

Drugi z głównych celów rozprawy postawiony przez doktoranta, a więc zweryfikowanie hipotezy, iż u chorych z ostrym niedokrwienym udarem mózgu zwiększone bądź zmniejszone stężenie niektórych białek /peptydów krwi obwodowej przed leczeniem trombolitycznym może zwiększać ryzyko śródmózgowych powikłań krwotocznych po takim leczeniu, był oceniany na grupie 41 chorych hospitalizowanych w tejże samej klinice.

Opisane metody oceny klinicznej, neuroobrazowej, podobnie jak w poprzednio omówionej publikacji, nie budzą żadnych moich zastrzeżeń, i nie będą tu szczegółowo omawiana z tych samych powodów jakie wymieniłem powyżej. Analiza biochemiczna osocza i surowicy wyizolowanych od badanych chorych przed wdrożeniem leczenia



trombolitycznego wykorzystywała metodologię SWATH-MS bez znakowania izotopowego. Podobnie jak w poprzedniej pracy do oceny statystycznej użyto prawidłowych i adekwatnych narzędzi matematycznych.

W badanej grupie chorych u 9 z nich (21,95%) po leczeniu trombolitycznym wystąpiła transformacja krwotoczna. Ilościowa i półjakościowa analiza proteomiczna osocza i surowicy zidentyfikowała 15 różnych białek (8 w surowicy i 7 w osoczu), których stężenie różniło się w sposób istotny statystycznie w zależności do wystąpienia lub niewystąpienia takiej transformacji krwotocznej.

Wprawdzie nieduża kohorta badana nie upoważnia do wysunięcia daleko idących wniosków, zwłaszcza wniosków o sile zaleceń, jednak użycie oryginalnego narzędzia jakim jest badanie proteomiczne, które mogłoby służyć jako dodatkowy do oceny klinicznej i skali HAS-BLED marker zwiększonego ryzyka transformacji krwotocznej mogącej być powikłaniem leczenia trombolitycznego w ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu, wydaje się być nowatorską i bardzo atrakcyjną koncepcją.

Doktorant wykazał się bardzo poprawnym, z metodologicznego punktu widzenia, podejściem do postawionego problemu klinicznego, a szeroko zakrojona multimodalna ocena pacjentów dowodzi jego dużej wszechstronności metodycznej, doświadczenia klinicznego i umiejętności samodzielnego rozwiązania złożonego problemu medycznego.

W obu pracach oryginalnych, jak i w dodatkowym w rozprawie omówieniu badań, doktorant wykazał się pożądanym dystansem do uzyskanych wyników, ich krytyczną analizą, świadomością ograniczeń metodologicznych, a wraz z erudycją w eksplorowanym obszarze naukowym wykazaną w pierwszym, przeglądowo-poglądowym artykule – dojrzałością jako wieloprofilowy badacz złożonych zagadnień związanych z udarem mózgu.

Jest rzeczą oczywistą, że wszystkie 3 publikacje są napisane perfekcyjnie zarówno metodologicznie jak i pod względem językowym – inaczej bowiem nie przeszłyby surowych ocen recenzentów tych prestiżowych pism naukowych. Ustosunkowując się niejako trochę „oddzielnie” do niezrecenzowanej, jak dotąd, części rozprawy doktorskiej napisanej w języku polskim (fragmentami także po angielsku), muszę przyznać, że całość napisana jest bardzo ładnym, literackim językiem, a jednocześnie bardzo precyzyjnie, zwięźle i wg reguł odnoszących się do tego typu dysertacji. Praktycznie – nie natrafiłem nawet na żadne błędy edytorskie. Jediną wątpliwość, jaką miałem w odniesieniu do języka i zastosowanego słownictwa, ale podkreślam – jedyną, było dwukrotne w polskim tekście użycie terminu „etiologizacja”, dla którego to słowa nie mogłem w literaturze językoznawczej znaleźć formalnego uzasadnienia etymologicznego, ani też innego źródła, w którym słowo to już zostało wcześniej użyte. Doskonale jednak rozumiem intencję autora, podobnie, jak sądzę, „czuję” ładunek treściowy tego określenia, a nawet wygodę i potrzebę jego stosowania, i tak to traktując, uznaję, że to ciekawy i użyteczny neologizm, który nawet może przyjąć się w fachowej literaturze medycznej w języku polskim.

W mojej ocenie przedstawiona mi do recenzji praca w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, oraz art. 251 Ustawy z dnia 27 lipca 2005 r. Prawo o szkolnictwie wyższym.

Biorąc pod uwagę bardzo ciekawe, ważne, z klinicznego punktu widzenia, i oryginalne pytania oraz cele postawione w rozprawie doktorskiej, bardzo dużą wagę tych i potencjalnie dalszych, będących rozwinięciem tej pracy badań i ich domniemanych bardzo istotnych implikacji praktycznych, oraz bardzo eleganckie metodologicznie opracowanie problemu, które zyskało już rzetelną akceptację licznych recenzentów bardzo renomowanych naukowych pism medycznych, z przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

29 czerwca 2022 r.

Kierownik  
Kliniki Neurologii, Udarów Mózgu i Neurorehabilitacji  
i Katedry Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
  
dr hab. n. med. prof. nadzw. Jacek Rożniecki