

Prof. zw. dr hab. med. Adam Stępień
Klinika Neurologii
Wojskowy Instytut Medyczny
00 – 909 Warszawa ul Szaserów 128

Warszawa dn. 08.04.2019 r.

OCENA

Rozprawy doktorskiej

Lek. Justyny Zielińskiej – Turek

pt.

”Ocena stężeń MMP-9, TIMP-1 oraz białka S-100B w bezobjawowym i objawowym
zwężeniu tętnic szyjnych jako potencjalnego markera mózgowych
incydentów niedokrwiennych”

przedstawionej

Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Zwężenie tętnic szyjnych pozostaje jedną z głównych przyczyn udaru mózgu u osób dorosłych. Poznanie mechanizmów wpływających na przebieg udaru mózgu jest obecnie intensywnie badana. Związane jest to z faktem, że jest to główną przyczyną niepełnosprawności i śmiertelności osób dorosłych jak i ciągle niewystarczającymi możliwościami oddziaływania terapeutycznego.

W początkowym okresie ostrego niedokrwienia tkanki mózgowej dochodzi do spadku metabolizmu glukozy, narastania stężenia mleczanów, postępującej kwasicy, zmian stężeń jonowych, wzrostu zewnątrzkomórkowego poziomu glutaminianu, uwalniania wolnych rodników i innych zaburzeń prowadzących do śmierci komórki.

Rola wielu czynników immunologicznych i rozwijającej się reakcji zapalnej wpływającej na rozwój niedokrwienia i martwicy tkanki nerwowej pozostaje nieznana. Wśród nich są enzymy proteolityczne i prozapalne takie jak metaloproteinazy i białko S-100B. Metaloproteinazy posiadają one wielokierunkowy pozytywny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy wykazując działanie stabilizujące środowisko zewnątrzkomórkowe oraz regulację sygnałów zewnątrzkomórkowych. Jak wykazano białko S-100B poza szerokim spektrum działania zarówno ochronnego jak i toksycznego jest regulatorem wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego stężenia wapnia. Lepsze poznanie funkcji tych związków w rozwoju udaru niedokrwienego mózgu ma istotne znaczenie poznawcze w prognozowaniu następstw niedokrwienia tkanki mózgowej, możliwości wystąpienia złośliwego udaru mózgu jak i prognozowaniu nasilenia deficytu neurologicznego.

Podjęcie przez autorkę badań nad wartością prognostyczną stężenia MMP-9 i jej inhibitora tkankowego TIMP-1 oraz białka S-100B w przebiegu ostrych incydentów niedokrwienych mózgu u pacjentów ze zwężeniem tętnic szyjnych wewnętrznych jest zatem istotne w lepszym zrozumieniu mechanizmów biochemicznych zachodzących w pierwszej fazie udaru.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa ma układ typowy. Zawiera łącznie 125 stron maszynopisu w tym 10 rycin i 28 tabel. Cytowanych jest 134 pozycji z piśmiennictwa, z czego większość pochodzi z ostatnich pięciu lat, a pozostałe pozycje są głównie z ostatniego dziesięciolecia.

W części zatytułowanej „Wstęp” doktorantka podaje dane historyczne leczenia udaru mózgu oraz dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na udar mózgowy, omawia klasyfikację i epidemiologię, czynniki ryzyka, patogenezę choroby, obraz kliniczny zależny od obszaru unaczynienia, stosowane klasyfikacje i podziały. Omawia szczegółowo zmiany biochemiczne i patomorfologiczne doprowadzające do zwężenia naczyń. Kolejnym zagadnieniem omawianym w tej części rozprawy jest funkcja oraz rola metaloproteinaz i białka S-100B w układzie nerwowym. Ta część pracy została dobrze opracowana pod względem merytorycznym. Piśmiennictwo cytowane jest prawidłowo.

W rozdziale „Cel pracy” autorka przedstawiła zagadnienia które postanowiła poddać analizie:

1. Ustalenie związku pomiędzy MMP-9 i TIMP-1, jako czynników rokowniczych u pacjentów z udarem mózgu y towarzyszącym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej powyżej 50%.

2. Ocena stężenia MMP-9 i białka S-100B u pacjentów po przebytej endarteriektomii tętnicy szyjnej, a ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu.

3. Ocena stężenia MMP-9 i białka S-100B u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu i z pogarszającym się stanem neurologicznym oraz ewolucją krwotoczną niedokrwienia

4. Ocena stężenia białka S-100B jako markera wystąpienia ostrego obrzęku złośliwego.

Cel pracy jest jasny i ciekawy z naukowego punktu widzenia. Zasługuje to na szczególne podkreślenie, gdyż niewiele jest prac tego typu w piśmiennictwie krajowym.

Badanie przeprowadzono w grupie 161 osób, w tym kryteria włączenia spełniło 113 chorych stanowiących grupę badawczą (63 kobiety i 50 mężczyzn). Były to osoby przyjęte do Kliniki Neurologii Szpitala MSWiA w Warszawie w okresie od 1 stycznia 2016 – do 31 lipca 2017 roku z powodu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. U wszystkich badanych wykonano badania diagnostyczne w tym CT mózgu, badania biochemiczne i elektrofizjologiczne (EKG, EKG met. Holtera, 24 godzinny pomiar ciśnienia krwi met. Holtera) oraz ocenę ultrasonograficzną tętnic szyjnych w celu ustalenia stopnia zwężenia. Chorych podzielono na trzy grupy w zależności od stopnia zwężenia tętnic szyjnych: do 50%, powyżej 50% i powyżej 70% których poddano zabiegowi operacyjnemu w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej.

Przy ocenie wpływu MMP-9 i białka S-100B na przebieg udaru niedokrwiennego uwzględniono zespół kliniczny jaki występował u chorego, czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, ocenę zmian niedokrwiennych mózgu odnotowaną w badaniach neuroobrazowych przy zastosowaniu tomografu komputerowego lub rezonansu magnetycznego oraz ocenę ultrasonograficzną stopnia zwężenia blaszką miażdżycową tętnic szyjnych jak i parametry biochemiczne i morfologiczne uzyskiwane z surowicy krwi. Zakres zaplanowanych badań był obszerny i wielowątkowy.

Pacjentów oceniano dwukrotnie: w pierwszej i dziewiątej dobie od zachorowania.

Oznaczenia MMP-9, TIMP-1 i białka S-100B wykonywano z zastosowaniem wystandaryzowanych zestawów testów laboratoryjnych. Analizę statystyczną

przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 10.0 (StartSoft, USA), testu Manna-Whitneya i Wilcoxona. Za poziom istotności statystycznej uznano $p < 0.05$.

Zastosowana metodyka nie budzi moich zastrzeżeń, prawidłowy dobór grupy badanej, jasne kryteria z uwzględnieniem badania neuroobrazowego pozwalają mieć pewność na uzyskanie wiarygodnych wyników. Opracowanie statystyczne jest zgodne z wymogami opracowania naukowego.

Wyniki Autorka przedstawiła w 28 tabelach i na 10 rycinach. Numeracja tabel jest zgodna z opisem w tekście pracy. Doktorantka wnikliwie analizuje uzyskane wyniki. Wykazała, że wysokie MMP-9, TIMP-1 występujące u pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej $>50\%$ mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego. Podwyższony poziom MMP-9 i białka S-100B jest czynnikiem determinującym pogorszenie stanu neurologicznego po endarteriektomii.

Doktorantka nie stwierdziła by istniała korelacja pomiędzy pojedynczym pomiarem białka S-100B, a przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu i nie powinien być uznawany za marker rokowniczy. Stwierdziła, że wzorzec uwalniania białka S-100B ma wysoką wartość predykcyjną i może być stosowany jako marker wystąpienia zagrażającego obrzęku złośliwego w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu.

Istniejący stan wiedzy w zakresie badanego zagadnienia przedstawiony został w dyskusji. W oparciu o dane zawarte w rozdziale „Wyniki” doktorantka umiejętnie ocenia badania własne w świetle doniesień innych autorów. Zostały one logicznie uzasadnione co wskazuje, że doktorantka dobrze zaznajomiła się z najnowszymi doniesieniami dotyczącymi opracowywanego zagadnienia. Dane z piśmiennictwa cytowane są poprawnie.

Praca zakończona została czterema wnioskami zgodnymi z celem podjętych badań własnych. Uzyskane wyniki są interesujące, i powinny być dalej analizowane w przyszłości. Istnieją bowiem przesłanki, że znajdzie to swoje odbicie w praktyce klinicznej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art. 179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku (Dz.U. z 2018 r. poz.1669).

Biorąc powyższe pod uwagę mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarz Justyny Zielińskiej Turek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med
Adam STĘPIEŃ
specjalista neurolog
1813072

