

INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII I KLINIKA NEUROLOGICZNA

Konsultant : Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz
Al. Sobieskiego 9, 02-957 WARSZAWA tel. (0-22) 45-82-548, fax: (0-22) 45-82-566

KK/71/2019

Warszawa, dn. 2019-05-15

Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauki o Zdrowiu
Ul. Żwirki i Wigury 61
02—091 Warszawa

Recenzja pracy doktorskiej Pani Justyny Zielińskiej-Turek

W neurologii poszukiwanie biomarkerów jest jednym z wiodących tematów badawczych. Ma to szczególne znaczenie w udarach niedokrwiennych mózgu w odniesieniu do wczesnej diagnostyki udaru i kwalifikacji do leczenia reperfuzyjnego. Dlatego wybór tematu pracy doktorskiej lek. med. Justyny Zielińskiej Turek jest w pełni uzasadniony zarówno z punktu widzenia klinicznego jak i poznawczego. Tym bardziej, że dotychczasowe badania różnych markerów wczesnej diagnostyki etiopatogenezy udaru oraz markerów pozwalających przewidywać dalszy rozwój choroby nie dały jednoznacznej odpowiedzi odnośnie ich przydatności klinicznej. Lek. med. Justyna Zielińska Turek skoncentrowała się na badaniu 3 parametrów MMP-9, TIMP-1 oraz białka S100B. MMP-9 i jego inhibitor TIMP-1 odgrywają istotną rolę w uszkodzeniu śródbłonna zarówno naczyń jak i bariery krew mózgu, natomiast białko S100B wskazuje przede wszystkim na uszkodzenie komórek mózgowych.

Autorka porównywała stężenie badanych wskaźników u chorych z dynamicznie istotnym zwężeniem tętnicy szyjnej w porównaniu do chorych z nieistotnym zwężeniem. Dla celów pracy przyjęto, jako istotne dynamicznie zwężenia $> 50\%$, co nie jest zgodne z obowiązującymi zasadami postępowania. Endarterektomia jest zalecana przede wszystkim u pacjentów z objawowym zwężeniem tętnic szyjnych dużego stopnia (70-99%), które traktowane jest, jako istotne hemodynamiczne. Natomiast skuteczność endarterektomii przy zwężeniu 50-69% jest istotna, ale wyraźnie mniejsza i zależy od wpływu wielu innych czynników. Co nie świadczy, że u chorego z

mniejszym stopniem zwężenia nie może dojść do wystąpienia objawów ostrego niedokrwienia mózgu, ale częściej jest to udar spowodowany zatorom tętniczo-tętniczym, a nie zaburzeniami hemodynamicznymi.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 125 stron. Ma typowy układ: streszczenie po polsku i angielsku, wstęp, hipoteza badawcza, cel pracy, materiał, metody oceny stanu klinicznego chorych oraz metody oznaczania stężenia badanych parametrów, podstawy analizy statystycznej, wyniki i omówienie, wnioski oraz 11 załączników w tym Skale stosowane do oceny stanu klinicznego chorych oraz pozytywną opinię Komisji Etycznej z 2016 roku z dołączonym wzorem świadomej zgody pacjenta oraz informacją dla pacjenta dotyczącą udziału w badaniu klinicznym. W pracy autorka uwzględniła 134 pozycje piśmiennictwa.

We wstępie autorka opisuje historie rozwoju metod leczenia udaru niedokrwiennego, wyczerpująco przedstawia poglądy na etiopatogenezę miażdżycy oraz znaczenie badanych parametrów w rozwoju ogniska zawałowego. Hipoteza badawcza jest ciekawa, cele pracy zostały jasno określone.

Grupa badanych chorych została szczegółowo opisana. szkoda, że w opisie wyników badanie ultrasonograficzne autorka nie uwzględniła omawianego przez nią w rozdziale dotyczącym etiopatogenezy miażdżycy podziału blaszek miażdżycowych na stabilne i niestabilne. Również wyjaśnienia wymaga, po jakim czasie od wystąpienia objawów udaru pobierano krew na badania. Brak również danych, w jakim czasie po endarterektomii pobierano materiał do badań oraz jaki był stan neurologiczny 33 chorych zakwalifikowanych do tej grupy.

Mam również zastrzeżenia odnośnie analizy wyników badań neuroobrazowych. Opisując je autorka stosuje podział na niedokrwienie lewej półkuli, niedokrwienie prawej półkuli, występowanie leukoarariozy, zanik mózgu. Tak przedstawiony opis badania TK lub RM, nie jest przydatny przy analizie zależności pomiędzy stężeniem badanych parametrów a występowaniem udaru niedokrwiennego. Należało podjąć próbę oceny wielkości ogniska zawałowego,

Przy opisie wyników badań autorka szczegółowo analizuje współwystępowanie naczyniowych czynników ryzyka w poszczególnych grupach chorych oraz ciężkość udaru wg klasyfikacji Oxfordshire. W grupie z nie istotnym hemodynamicznie zwężeniem t. szyjnej (<50%) prawdopodobnie dominowały udary spowodowane zatorom pochodzenia sercowego, na co wskazuje cięższy stan neurologiczny tych chorych w porównaniu do grupy ze zwężeniem > 50%, odpowiednio w skali NIHSS 8.3 vs. 6.5 oraz wysoki odsetek (50%) chorych, u których rozpoznano migotanie przedsionków. W grupie z istotnym hemodynamicznie zwężeniem t. szyjnej wg klasyfikacji Oxfordshire dominowały udary typu LACI, natomiast migotanie przedsionków stwierdzano w 27.5%, czyli, u co 4-ego chorego. Szkoda, że autorka dokonując tak szczegółowej oceny współwystępowania czynników ryzyka oraz ciężkości stanu neurologicznego nie podjęła próby określenia etiologii udaru jak również, dlaczego nie wykorzystwała tych danych, zwłaszcza

wyników badań neuroobrazowych przy analizie stężenia badanych parametrów.

W tekście są ponadto błędy o charakterze redakcyjnym: np. w Klasyfikacji TOAST zamiast niedrożność małych tętnic domózgowych powinno być niedrożność małych tętnic wewnątrzmożgowych, czyli udar lakunarny.

Analiza statystyczna została zaplanowana i przeprowadzona prawidłowo. Wyniki badań przedstawiono w sposób przejrzysty.

W Omówieniu w oparciu o szeroki przegląd piśmiennictwa autorka porównuje uzyskane wyniki z wynikami innych badań, które są bardzo zróżnicowane, co wskazuje, że jest to problem wciąż wymagający dalszych analiz. Interesujące są sugestie autorki o zależności pomiędzy aktywnością MMP-9 i TIMI-1 a ukrwotoczeniem ogniska zawałowego. Szkoda, że doktorantka nie przedstawia danych liczbowych opartych o analizę swoich wyników badań, a jedynie informacje o braku istotnych różnic przy pojedynczym oznaczaniu badanych biomarkerów (Omówienie str.97). Podobnie w Omówieniu str.87 autorka odwołując się jedynie do danych z literatury nie przedstawia swoich wyników pisze tylko, że w grupie badanych chorych przyjmujących statyny stwierdzono również niższe stężenie MMP-9 i TIMP-1.. W rozdziale Wyniki podpkt. Leczenie farmakologiczne, w odniesieniu do statyn jest tylko informacja, że prawie połowa chorych otrzymywała statyny (43.4%), a w grupie chorych z istotnym zwężeniem t. szyjnej 35% chorych. W rozdziale Wyniki doktorantka przedstawia jedynie dane dotyczące analizy statystycznej wartości stężeń w grupie chorych z nieistotnym zwężeniem t. szyjnej < 50%, w grupie ze zwężeniem > 50% oraz w grupie chorych po operacji zwężenia tętnic. Prawdopodobnie analiza innych zależności nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, być może ze względu na stosunkowo małą liczebność badanych grup, ale jeżeli autorka pisze na ten temat w Omówieniu to dane powinny być pokazane.

Pomimo zgłaszanych uwag wartość poznawczą i praktyczną pracy oceniam pozytywnie. Praca zawiera istotne elementy poznawcze, dotyczy to zwłaszcza wniosku nr. 2 i 4

1. łączna ocena MMP-9 i S100B może być markerem gorszego rokowania u chorych po endarterektomii, gdyż prawdopodobnie wskazuje na większe uszkodzenie śródbłonna i tworzące się ognisko zawałowe,
2. obserwowany wzrost białka S100B, jako markera złośliwego obrzęku w przebiegu udaru niedokrwiennego.

Wyjaśnienia natomiast wymaga wniosek nr 1:

1. stężenie MMP-9 jest wyższe u chorych z zwężeniem t.szyjnej > 50%, co pośrednio świadczy, że ryzyko udaru w tej grupie jest wyższe i może być wskazaniem do badania tego białka przed

kwalifikację do endarterektomii. Podwyższone stężenie MMP-9 świadczy o uszkodzeniu śródbłonka np. przy niestabilnej blaszce miażdżycowej, co zwiększa ryzyko udaru, ale doktorantka nie prowadziła badań prospektywnych, nie oceniała w badaniu USG blaszek miażdżycowych. W tej sytuacji powyższe stwierdzenie jest bardziej hipotezą a nie wnioskiem wynikającym z jej obserwacji.

Pomimo tych zastrzeżeń uważam, że tematyka i koncepcja pracy jest interesująca, wpisuje się w nurt aktualnie prowadzonych badań. Rozprawa odpowiada warunkom określonym w & 6.3 Rozporządzenia MNiSW z dn.29.01.2018 w sprawie *szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U.2018 Poz, 261)* Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady o dopuszczenie lek. med. Justyny Zielińskiej Turek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz
specjalista neurolog
5479291