

Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach  
Sandomierski Ośrodek Neurologii, Szpital Specjalistyczny Ducha Świętego  
w Sandomierzu

Sandomierz 28.10.2019 r.

Recenzja pracy doktorskiej lekarza medycyny Andrzeja Borysowicza pt. „Ocena patogenezy, rokowania i jakości życia u młodych dorosłych z udarem niedokrwiennym mózgu”.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lekarza medycyny Andrzeja Borysowicza pt. „Ocena patogenezy, rokowania i jakości życia u młodych dorosłych z udarem niedokrwiennym mózgu”, Autor postawił sobie za cel ocenę etiopatogenezy, wpływu czynników ryzyka, danych demograficznych, etiologii i szeregu innych czynników na odległe rokowanie i jakość życia po udarze osób, których wiek w chwili zachorowania nie przekroczył 50 roku życia.

Udar mózgu jako pierwsza przyczyna trwałej niesprawności oraz druga przyczyna zgonów na świecie, stanowi jedno z głównych wyzwań współczesnej neurologii. Najczęstszą postacią udaru mózgu jest udar niedokrwienny, stwierdzany w około 85 – 90 % przypadków incydentów mózgowo-naczyniowych. Szacuje się, że udar niedokrwienny u młodych dorosłych stanowi około 15% wszystkich przypadków. Wyniki kilku badań epidemiologicznych pokazują, że częstość występowania udaru u młodych dorosłych w ostatnich latach wzrosła. Jednak ponad 70% udarów mózgu u młodych i średnich osób dorosłych występuje w krajach o niskim i średnim dochodzie na mieszkańca.

Dokładne poznanie anatomii, patofizjologii, czynników ryzyka oraz symptomatologii udaru mózgu, a w szczególności konstelacji objawów



łączących się w kliniczne zespoły udarowe jest niezbędne u lekarzy pracujących w zespołach udarowych. Działania logistyczne i medyczne u chorych w ostrej fazie udaru w duchu hasła „czas to mózg” nie zwalniają lekarza i innych służb medycznych od sprawnie przeprowadzanego wywiadu, badania chorego, oceny badań obrazowych i wyników niektórych badań laboratoryjnych. Działania te pozwalają na prawidłową kwalifikację chorych do leczenia reperfuzyjnego. Prawidłowo przeprowadzony proces diagnostyczny, kwalifikacja poszczególnych przypadków do określonego typu udaru pod kątem rozległości i umiejscowienia ogniska niedokrwiennego, kalibru uszkodzonych naczyń, towarzyszących schorzeń współistniejących z udarem pozwala na wybór profilaktyki wtórnej, dobór metod rehabilitacji oraz określenie potrzeb w zakresie poszerzenia badań diagnostycznych po przeprowadzeniu chorego przez ostrą fazę udaru.

Nieco odmienne podejście do udaru i konieczność poszerzenia diagnostyki jest szczególnie ważna u dzieci i młodych dorosłych, w których to populacjach obserwujemy inne niż u dorosłych czynniki ryzyka oraz znacznie większa jest grupa pacjentów o innej określonej etiologii wg klasyfikacji TOAST. Jak pokazują wyniki badań odsetek błędnych diagnoz ostrego udaru niedokrwiennego w szpitalnych oddziałach ratunkowych jest kilkukrotnie większa u pacjentów młodych niż u osób dorosłych, a działania diagnostyczne u młodych dorosłych cechuje znaczne opóźnienie diagnozy, przez co pozbawia się ich szans na leczenie reperfuzyjne.

Wybór przez Doktoranta tematu pracy w aspekcie wyżej wymienionych zagadnień uważam za trafny i świadczy o umiejętności planowania badań naukowych.

Rozprawa ma klasyczny podział na rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody z metodami analizy statystycznej, wyniki, dyskusja, wnioski, spis rycin i tabel oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Na końcu rozprawy znajduje się aneks z 3 załącznikami wykorzystanych w pracy



skal. Rozprawa liczy 112 stron, zawiera 70 tabel oraz 1 rycinę. W pracy znajdują się odniesienia do 60 pozycji piśmiennictwa, z czego 22 zostało opublikowanych w ostatnich 5 latach. Dobór piśmiennictwa jest prawidłowy i nie budzi zastrzeżeń.

Wstęp zawierają opis definicji oraz epidemiologii udaru, opis unaczynienia mózgowia, etiologii, czynników ryzyka, symptomatologii udaru i klinicznych zespołów udarowych. W dalszej części Doktorant opisał diagnostykę udaru niedokrwiennego u osób młodych oraz diagnostykę różnicową. W kolejnych podrozdziałach opisane są metody leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu oraz omówiona jest charakterystyka udaru w populacji osób młodych. Zagadnienia omawiane we wprowadzeniu są zgodne z aktualnym piśmiennictwem oraz najnowszymi wytycznymi towarzystw naukowych.

Rozdział drugi zawiera jasno sformułowany cel główny:

Kliniczna analiza przypadków udaru niedokrwiennego mózgu występującego u pacjentów < 50 r.ż. zamieszkujących region radomski;

Oraz cele szczegółowe:

- 1) ustalenie etiopatogenezy udaru niedokrwiennego mózgu z uwzględnieniem podziału wg klasyfikacji TOAST;
- 2) określenie wpływu zakresu przeprowadzonych badań diagnostycznych na ustalenie przyczyny udaru niedokrwiennego mózgu;
- 3) ustalenie czy przebieg i rokowanie w udarze kryptogennym różnią się od tych w udarze niedokrwiennym mózgu o znanej przyczynie;
- 4) analizę symptomatologii udaru niedokrwiennego mózgu w oparciu o klasyfikację oksfordzką;
- 5) analizę czynników ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu oraz porównanie ich występowania z innymi badaniami;
- 6) ocenę odległego rokowania, stanu funkcjonalnego i jakości życia chorych po kilku latach od udaru niedokrwiennego mózgu.



W rozdziale trzecim omówiono materiał badawczy i metody. Badanie zostało przeprowadzone na materiale pacjentów w wieku 18-49 lat z udarem mózgu niedokrwiennym leczonych w Oddziałach Neurologii Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w latach 2011- 2014 oraz Radomskiego Szpitala Specjalistycznego w latach 2016- 2017. W rozdziale tym Doktorant przedstawił kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Badana grupa liczyła 94 pacjentów, którzy spełnili kryteria i w stosunku do których uzyskano wszystkie potrzebne dane do przeprowadzenia analizy. W badanej grupie przeważali mężczyźni.

W pracy Doktorant nie podaje całkowitej liczby chorych z udarem, w tym chorych z udarem niedokrwiennym, leczonych w podanym okresie w obu oddziałach udarowych oraz o odsetku jaki stanowili młodzi dorośli, co byłoby z pewnością cenną informacją.

Autor wskazał, że praca ma charakter retrospektywno-prospektywny i wymienił elementy analizy retrospektywnej dokonanej na podstawie historii choroby oraz elementy analizy prospektywnej. W podrozdziale przedstawione są kryteria rozpoznania poszczególnych czynników ryzyka wg których przypisywano pacjentom obciążenia, dokładnie omówiono klasyfikację TOAST (The Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) oraz Oksfordzką Klasyfikację Udaru Niedokrwiennego Mózgu (ang. *Oxfordshire Community Stroke Project*).

Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo. Na wykonanie badań Doktorant uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskiej Izbie Lekarskiej.

Rozdział czwarty zawiera opis rezultatów przeprowadzonych badań i podzielony jest na 11 podrozdziałów. Analiza materiału badawczego wykazała, że:

- wśród wszystkich młodych chorych z udarem niedokrwiennym mózgu było statystycznie istotnie więcej mężczyzn jednak w grupie wiekowej 19-39 lat rozkład płci był podobny;



- najczęstszą przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu w badanej grupie młodych chorych z regionu radomskiego była choroba małych naczyń;
- najczęstszą przyczyną zatorowości kardiogennej było migotanie przedsionków;
- najczęstszymi innymi znanymi przyczynami udaru niedokrwiennego mózgu rozwarstwienie tętnicy kręgowej i zapalenie naczyń w przebiegu chorób tkanki łącznej;
- w badanej grupie, mimo niepełnej diagnostyki, u 3/4 chorych udało się zdiagnozować prawdopodobną przyczynę zachorowania;
- angiografię tętnic wykonano u mniej niż połowy chorych co negatywnie wpłynęło na częstość rozpoznawania rozwarstwienia dużej tętnicy jako przyczyny udaru niedokrwiennego mózgu;
- najczęstszymi zespołami klinicznymi w badanej grupie był udar lakunarny oraz udar niedokrwienny mózgu z zakresu części przedniego kręgu unaczynienia;
- najczęściej występującymi czynnikami ryzyka było nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i nikotynizm;
- nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia stanowiły czynniki ryzyka głównie choroby małych i dużych naczyń tętniczych, natomiast cukrzyca była czynnikiem ryzyka głównie choroby małych naczyń;
- rokowanie odległe w badanej grupie było dobre u 4/5 młodych chorych, którzy byli samodzielni podczas wizyty ambulatoryjnej;
- najgorsze rokowanie dotyczyło chorych z udarami niedokrwiennymi mózgu z zakresu całego przedniego kręgu unaczynienia. Chorzy ci mieli też najgorszą jakość życia;
- pacjenci z chorobą małych naczyń mieli korzystniejszy przebieg ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu oraz lepsze rokowanie odległe w porównaniu do chorych z chorobą dużych naczyń oraz do pacjentów z innymi znanymi przyczynami udaru niedokrwiennego mózgu;



- etiologia udaru niedokrwiennego mózgu (TOAST) i rodzaj kliniczny udaru niedokrwiennego mózgu (OXFORD) nie wpływała na stopień poprawy funkcjonalnej w odległym okresie poudarowym;
- niekorzystny wpływ na przebieg ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu w badanej grupie miały nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienna serca;
- niekorzystny wpływ na rokowanie odległe miały nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów i nadużywanie alkoholu;
- lepszy odległy stan funkcjonalny odnotowano u chorych bez towarzyszących innych schorzeń, kobiet, osób z wyższym wykształceniem oraz pozostających w związkach małżeńskich lub partnerskich;
- nie stwierdzono zależności pomiędzy hiperlipidemią, otyłością i cukrzycą a przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu w ostrej fazie i odległym stanem funkcjonalnym;
- nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, nadużywanie alkoholu, płeć męska, gorsze wykształcenie wiązały się z niższą jakością życia po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu;
- jakość życia pacjentów nie zależała od czasu jaki upłynął od zachorowania na udar niedokrwienny mózgu.

Rozdział piąty zawiera omówienie wyników. W części tej, Doktorant, w sposób rzetelny porównał wyniki badań własnych z dostępnymi w piśmiennictwie danymi. Dyskusję Doktorant podzielił na 8 podrozdziałów.

Na początku dyskusji Doktorant dokonał oceny danych demograficznych badanej grupy pacjentów. Średni wiek pacjentów był zbliżony do przedstawionych danych w dużych badaniach wieloośrodkowych. W badaniach tych także przeważali mężczyźni, a odsetek kobiet zwiększał się wraz z obniżeniem wieku. Struktura społeczno-demograficzna badanej populacji nie odbiegała od danych publikowanych przez GUS dla populacji polskiej. W dyskusji Autor podkreślił, że dane takie jak miejsce zamieszkania, wykształcenie, stan cywilny i wpływ tych czynników na jakość życia nie było



dotychczas publikowane. Omawiając proces diagnostyczny Autor przyznał, że w badanej grupie u części chorych nie wykonano wszystkich badań diagnostycznych, szczególnie w pierwszych latach prowadzonego badania, szczególnie badań angiograficznych TK i RM. Autor omówił ten problem pod kątem zakwalifikowania pacjentów do odpowiednich grup klasyfikacji TOAST, w sposób krytyczny komentując wpływ braku badań na liczebność grup. Wg Doktoranta grupa chorych zakwalifikowanych do patologii małych naczyń może być przeszacowana, gdyż część tych chorych, gdyby mieli wykonane 24-godzinne holterowskie monitorowanie akcji serca mogła być zakwalifikowana do udarów o etiologii zatorowości kardiogennej. Dalej podane są przykłady z piśmiennictwa o różnym odsetku wykonanych badań w diagnozowaniu udaru u młodych dorosłych. Porównując odsetek wykonanych badań w ocenianej grupie z grupą chorych z dużego badania włoskiego, Autor podkreślił, że liczba badań diagnostycznych może mieć wpływ na strukturę grupy chorych z nieznaną przyczyną udaru wg klasyfikacji TOAST.

Opierając się na doświadczeniach wynikających z analizy prezentowanego materiału, na wynikach badań innych autorów oraz na aktualnie wydanych wytycznych Sekcji Schorzeń Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Doktorant zaproponował własny algorytm postępowania diagnostycznego u młodych dorosłych z podejrzeniem udaru niedokrwiennego mózgu, który podzielił na 3 części: Badania wykonane w SOR/Izbie Przyjęć; Badania wykonane w Oddziale Neurologii; Badania wykonane po wypisie z Oddziału Neurologii u chorych, u których nie rozpoznano przyczyny udaru niedokrwiennego mózgu w trakcie hospitalizacji.

Analizując badaną grupę pod kątem kwalifikacji do klasyfikacji oksfordzkiej Doktorant wyjaśnił, że prawdopodobną przyczyną dużej grupy pacjentów z rozpoznaniem udaru lakunarnego jest większy odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą w porównaniu z populacjami z innych badań analizujących grupy młodych dorosłych.



W dalszej części dyskusji Doktorant omówił problem wpływu czynników ryzyka, etiologii i zespołu udarowego na przebieg ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu oraz na rokowanie odległe i jakość życia pacjentów. Przy omówieniu wyników odnoszących się do rokowania i jakości życia Autor podkreślił, że literatura omawiająca te problemy dla grupy młodych dorosłych jest bardzo skromna. W dalszej części tego podrozdziału Doktorant przekonywał czytelnika o wartości swojej pracy, Oczywiście można się zgodzić, że prezentowana praca jest wszechstronna, ma charakter nowatorski i ma wartości dydaktyczne, ale forma jaką powinien przyjąć Doktorant w tym miejscu dyskusji winna być bardziej wyważona. Ocenę własną powinny poprzedzić np. słowa „wydaje mi się” lub „mam nadzieję”.....

W kolejnym podrozdziale Doktorant opisał ograniczenia pracy, wskazując głównie na małą liczebność analizowanej grupy i brak możliwości przeprowadzenia pełnego panelu badań diagnostycznych.

Rozdział szósty zawiera 7 wniosków. W prezentowanym badaniu wykazano:

1. Najczęstszą przyczyną udaru niedokrwiennego mózgu u osób < 50 r.ż. była choroba małych naczyń.
2. Przeprowadzenie pełnej diagnostyki w niewielkim stopniu zwiększa szansę ustalenia przyczyny udaru niedokrwiennego mózgu u młodych osób jednak Arteriografia tętnic zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych jest badaniem niezbędnym w tej grupie chorych.
3. Brak rozpoznania przyczyny udaru niedokrwiennego mózgu nie miał wpływu na przebieg ostrej fazy udaru niedokrwiennego, rokowanie odległe i jakość życia w porównaniu do chorych z ustaloną przyczyną zachorowania.
4. Najczęstszą manifestacją kliniczną zawału mózgu był udar lakunarny.
5. W analizowanej grupie chorych stwierdzono powszechnie uznane czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu.





6. Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca występowały częściej niż w porównywalnych wiekiem populacjach międzynarodowych co sugeruje potrzebę przeprowadzenia badania oceniającego częstość występowania i skuteczność leczenia schorzeń będących czynnikami ryzyka udaru niedokrwienego mózgu u młodych osób zamieszkujących region radomski.
7. Rokowanie odległe po przebytych udarach niedokrwienym mózgu jest w większości przypadków dobre.

Pozostałe rozdziały zawierają spis piśmiennictwa, tabel, rycin i stosowanych skrótów oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

W dyskusji Doktorant wykazał się dobrą znajomością badanego zagadnienia oraz umiejętnością krytycznego formułowania wniosków. Przedstawione wnioski mają istotną wartość naukową i odpowiadają celom pracy. Należy podkreślić, że problem kliniczny podjęty przez Doktoranta nie był szeroko badany w populacji młodych dorosłych, co ma swoje odzwierciedlenie w małej liczbie opublikowanych prac. Dlatego też omówienie wyników badań własnych nie było proste do napisania.

Pomimo wysokiej oceny pracy należy wskazać na pewne błędy językowe w tekście. Doktorant wielokrotnie używa sformułowania „ilość chorych”. Takie sformułowanie jest dopuszczalne w języku potocznym. Chory czy pacjent jest rzeczownikiem policzalnym, tak więc w dokumentach pisanych należało użyć sformułowania „liczba chorych”. Przy omawianiu podsumowania wyników pracy w kolejnych podpunktach Doktorant stosował naprzemiennie czas przeszły i czas teraźniejszy. Forma czasu powinna być ujednolicona.

W podsumowaniu należy podkreślić, że wyniki pracy stanowią cenny wkład w uzupełnieniu wiedzy na temat patogenezy, rokowania i jakości życia po udarze niedokrwienym mózgu u młodych dorosłych.



Rozprawę doktorską lekarza medycyny Andrzeja Borysewicza oceniam wysoko. Realizacja postawionych celów badawczych, oparta na analizie uzyskanych wyników, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze i analizy statystyczne, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, że Doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki. Rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r.; przepisami wprowadzającymi ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.). W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Andrzeja Borysewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*P. Sobal*

4285188 | dr hab. n. med. PIOTR SOBOLEWSKI prof. UJK  
specjalista neurolog  
27-600 Sandomierz, ul. Mickiewicza 12  
tel. 15 832 24 87

*du*