



akceptuję
B. Fawcett

Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Neurologii
Kierownik: prof. dr hab. med. Bartosz Karaszewski
ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk
tel. (0 58) 584 48 20; fax. 584 48 33

Gdańsk, 08.05.2026 r,

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Kamila Ludwiniaka
pt. „Brain-Kidney Cross-Talk: rola czynności nerek w rokowaniu po
samoistnym krwotoku śródmózgowym”**

Zaburzenia czynności nerek stanowią jedno z najczęstszych powikłań ogólnoustrojowych udaru mózgu, zwłaszcza w podtypie krwawienia śródmózgowego (ICH, *Intracerebral Hemorrhage*). Ostre, nierzadko nałożone na przewlekłe uszkodzenie nerek, prowadzi do szeregu powikłań krótko- i długoterminowych w tej populacji chorych. Oba fenotypy nefrologiczne stanowią niezależne, choć w znacznej mierze współwystępujące, predyktory gorszego stanu funkcjonalnego, w tym mniejszej skuteczności rehabilitacji, a ostatecznie większej śmiertelności poudarowej.

Oba wymienione procesy chorobowe mogą wiązać się także z większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego u chorych po udarze krwotocznym mózgu. Niezmiernie interesujące jest pytanie o podobieństwa i różnice między obiema formami zaburzeń czynności nerek u pacjentów po krwawieniu śródmózgowym pod kątem związku ich wystąpienia ze skutecznością prowadzonej farmakoterapii i rehabilitacji. Zaburzenia funkcji nerek są problemem często spotykanym u chorych po udarze krwotocznym mózgu, choć objawy mają początkowo względnie skąpoobjawową postać. Znaczące obniżenie funkcji nerek znamionuje fazę zwiększonego ryzyka niekorzystnego przebiegu klinicznego udaru.

Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu udaru krwotocznego mózgu, zarówno śmiertelność, jak i chorobowość z powodu powikłań pozostają sporym wyzwaniem, zwłaszcza w populacji osób starzejących się z towarzyszącymi zaburzeniami czynnościowymi wielonarządowymi.

Wybór rodzaju leczenia między farmakoterapią a leczeniem niefarmakologicznym u chorych po krwawieniu śródmózgowym powinien być oparty o charakterystykę towarzyszących chorób oraz szereg indywidualnych cech klinicznych pacjenta.

Stąd podjęcie badań, będących przedmiotem pracy doktorskiej Pana lek. Karola Ludwiniaka pt. „Brain-Kidney Cross-Talk: rola czynności nerek w rokowaniu po samoistnym krwotoku śródmózgowym” uważam za bardzo cenne z punktu widzenia poznawczego i klinicznego. Tak więc z wielką przyjemnością i zainteresowaniem przeczytałem rozprawę, gdyż obejmuje ona zagadnienie bardzo aktualne .

Praca powstała pod kierunkiem Pani dr hab. n. med. i n. o zdr. Aleksandry Goleni w Katedrze i Klinice Neurologii Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie.

Rozprawa została złożona w postaci cyklu publikacji prac oryginalnych, które już ukazały się drukiem, które łącznie posiadają IF = 5,5. Praca została opatrzona krótkim i treściwym wstępem, opisem celów pracy, następnie zostały umieszczone prace oryginalne wchodzące w skład dysertacji oraz dwujęzyczne streszczenie. Po podsumowaniu umieszczony został spis pozycji bibliograficznych odnoszących się do tej rozprawy, a następnie oświadczenia współautorów przedstawionych prac.

We wstępie Doktorant rzeczowo wprowadza czytelnika w fenomenologię omawianych zaburzeń czynności nerek w przebiegu krwawienia śródmózgowego. Dużo miejsca poświęca Doktorant na omówienie znaczenia tych zmian jako ważnych wskaźników ogólnoustrojowej odpowiedzi organizmu na ostre uszkodzenie mózgu. Opisuje rzeczowo czynniki prognostyczne, tak neurologiczne, jak i internistyczne, włączając zaburzenia nefrologiczne, obserwowane w populacji chorych z ICH.

Bardzo wartościową częścią wstępu jest podrozdział podsumowujący najważniejsze przesłanki do przeprowadzenia badań, gdzie Doktorant słusznie podkreśla, iż u chorych z ICH rola diagnostyczno-terapeutyczna wybranych zaburzeń ogólnoustrojowych, jak ostre, bądź przewlekłe uszkodzenie nerek, nie jest jeszcze wystarczająco dobrze poznana i zrozumiana. Podsumowanie najważniejszych wyników badań, oceniających związek pomiędzy wystąpieniem objawów uszkodzenia narządowego, szczególnie nerek, z rokowaniem funkcjonalnym po krwawieniu śródmózgowym oceniam jako wartościową część tej fazy pracy.

Główny cel badania stanowiła ocena związku między objawami dysfunkcji nerek a rokowaniem klinicznym u pacjentów z samoistnym krwawieniem śródmózgowym.

Cele szczegółowe obejmowały ocenę częstości i czynników ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*) u pacjentów z samoistnym ICH oraz jego związku

ze śmiertelnością i wynikami funkcjonalnymi, ocenianymi po 3 miesiącach od wystąpienia ICH, analizę prognostycznej wartości eGFR przy przyjęciu do szpitala jako markera ogólnoustrojowej rezerwy fizjologicznej, wreszcie przegląd danych dotyczących patofizjologicznych mechanizmów odpowiedzialnych za wystąpienie AKI w przebiegu ICH.

W kolejnej części pracy lek. Kamil Ludwiniak prezentuje uzyskane wyniki w sposób uporządkowany i adekwatny do sformułowanych celów. Doktorant przedstawił statystyki opisowe badanych grup, ponadto analizę ocenianych wskaźników neurologicznych, hemodynamicznych oraz laboratoryjnych, a także stanu funkcjonalnego u badanych pacjentów. Grupę badawczą stanowili pacjenci z samoistnym krwawieniem śródmózgowym.

Omawiając kwestie metodologiczne, należy zaznaczyć, że we wszystkich pracach posłużono się uznanymi testami diagnostycznymi. Objawy niewydolności nerek u chorych po udarze oceniono za pomocą uznanych kryteriów *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, (KDIGO). W pierwszej pracy przeanalizowano retrospektywnie ponad 230 kolejnych pacjentów hospitalizowanych z powodu samoistnego ICH, u których oceniono częstość i uwarunkowania wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek. Głównymi punktami końcowymi kolejnego badania było przeżycie w okresie 3 miesięcy po udarze definiowane jako wynik 0-5 w zmodyfikowanej Skali Rankina. W trzeciej pracy dokonano przeglądu i interpretacji patofizjologicznych mechanizmów ostrego uszkodzenia nerek w populacji chorych z samoistnym ICH. Należy stwierdzić, że zastosowana w pracy metodyka jest prawidłowa.

Następnie lek. Kamil Ludwiniak przedstawia wyniki oceny związków między poszczególnymi wskaźnikami niewydolności nerek a wystąpieniem zdefiniowanych zdarzeń końcowych badania.

Do najistotniejszych i oryginalnych obserwacji dokonanych przez Doktoranta w moim przekonaniu należą:

1. Pacjenci, u których rozwinęło się AKI, w porównaniu z pozostałymi chorymi: byli statystycznie istotnie młodsi, częściej byli płci męskiej, mieli większą objętość krwiaka, bardziej nasilony deficyt neurologiczny, wyższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, stężenia glukozy, mocznika i kreatyniny oraz niższe wartości eGFR przy przyjęciu do szpitala.
2. Wystąpienie AKI istotnie pogarszało rokowanie: śmiertelność, szpitalna, jak i całkowita w trakcie 90 dniowej obserwacji była znacząco wyższa u chorych z AKI.
3. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi predyktorami AKI były: stosowanie antybiotyków o działaniu nefrotoksycznym, młodszy wiek, niższe wartości eGFR, cięższy deficyt neurologiczny (wg skali NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*) przy przyjęciu.

4. Obniżony eGFR przy przyjęciu wiązał się z bardziej nasilonym deficytem neurologicznym (wyższy wynik w skali udarowej NIHSS, niższy wynik w skali śpiączki Glasgow – GCS (*Glasgow Coma Scale*)).
5. W analizie wieloczynnikowej wyższy eGFR (≥ 60 mL/min/1,73 m²) był istotnie związany z większymi szansami przeżycia okresu 90 dni po udarze, jednak po uwzględnieniu wieku i stanu funkcjonalnego przed zachorowaniem zależność ta utraciła istotność statystyczną.
6. Niezależne czynniki gorszego rokowania po ICH stanowiły: wyższy wynik w skali NIHSS przy przyjęciu, większa objętość krwaka, obecność choroby wieńcowej, leukocytoza. Z kolei wyższe stężenie hemoglobiny i młodszy wiek, sprzyjały przeżyciu.

Wartościowa i szczególnie ciekawa dla czytelnika jest dyskusja, która jest obszerna, rzeczowa, wnikliwa i krytyczna. Kolejne jej części koncentrują się na problemach badawczych adekwatnych do analizowanych wyników. W sposób bardzo wnikliwy Doktorant omawia wyniki poszczególnych analiz oraz trafnie interpretuje je w oparciu o swoją szeroką wiedzę. Wyniki własne właściwie konfrontuje z wynikami dotychczas opublikowanych badań klinicznych oraz niewielu badań poświęconych ocenie objawów niewydolności nerek oraz wskaźników stanu funkcjonalnego u chorych z ICH.

Ta część rozprawy w pełni ukazuje bardzo dobre zorientowanie lek. Kamila Ludwiniaka w aktualnej literaturze dotyczącej złożonej problematyki patofizjologii zaburzeń nefrologicznych w powiązaniu z funkcjonowaniem chorych po krwawieniu śródmózgowym. Uwagę zwraca pożądany dystans Doktoranta wobec własnych wyników oraz świadomość ograniczeń wynikających przede wszystkim z konieczności selekcji ocenianych danych u analizowanych chorych, głównie ze względu na niedostępność wiarygodnej dokumentacji medycznej z okresu przedudarowego. Dyskusja kończy się prawidłowo sformułowanymi wnioskami w oparciu o uzyskane wyniki.

Za najistotniejsze i oryginalne w moim przekonaniu uważam następujące wnioski:

1. Ostre uszkodzenie nerek występuje u kilkunastu procent pacjentów z samoistnym ICH i stanowi niezależny czynnik gorszego rokowania, zwiększający ryzyko śmiertelności i niepełnosprawności poudarowej.

2. Obniżony eGFR przy przyjęciu wiąże się z cięższym przebiegiem udaru i większym ryzykiem AKI, jednak po uwzględnieniu wieku i niepełnosprawności sprzed choroby przestaje być niezależnym czynnikiem prognostycznym. Oznacza to, że eGFR odzwierciedla ogólnoustrojową wrażliwość i ograniczoną rezerwę fizjologiczną, a nie wyłącznie zaburzenia nerkowe.
3. Funkcja nerek jest czułym wskaźnikiem ogólnoustrojowej odpowiedzi organizmu na ostre uszkodzenie krwotoczne mózgu.
4. Uzyskane dane uzasadniają potrzebę opracowania nowych modeli prognostycznych u chorych z samoistnym krwawieniem śródmózgowym uwzględniających funkcję nerek.

Podsumowując wysoko oceniam przedstawioną do recenzji pracę doktorską lek. Kamila Ludwiniaka. Jest ona metodologicznie i merytorycznie poprawna i nie zawiera istotnych mankamentów. Doktorant wykazuje się zdecydowanie umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Proponowałbym jedynie korektę kilkukrotnych sformułowań używanych w opisie stanu funkcjonalnego, tzn. w miejsce stopnia „niesprawności” – stopnia „niepełnosprawności”. W pracy znalazły się też nieliczne błędy edytorskie.

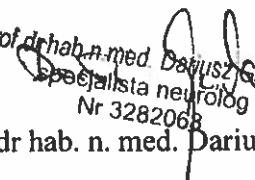
Wymienione wyżej uwagi krytyczne nie stanowią istotnego uchybienia merytorycznego przedstawionej pracy doktorskiej.

Korzystając z okazji chętnie zadałbym pytanie Doktorantowi o możliwe różnice między antagonistami witaminy K a bezpośrednimi lekami przeciwkrzepliwymi (DOAC) w rozwoju nefropatii u chorych z krwawieniem śródmózgowym związanym ze stosowaniem leków przeciwkrzepliwych.

W moim przekonaniu rozprawa lek. Kamila Ludwiniaka stanowi istotny i oryginalny wkład w rozwój wiedzy o znaczeniu zaburzeń nefrologicznych w diagnostyce i terapii chorych z ostrym krwawieniem śródmózgowym, a co za tym idzie ich istotnego znaczenia dla tworzenia algorytmów zindywidualizowanej diagnostyki i terapii prowadzącej do optymalizacji efektów leczniczych. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w piśmiennictwie międzynarodowym. Przedstawiona do recenzji praca spełnia wszelkie wymogi ustawowe stawiane rozprawom doktorskim.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Kamila Ludwiniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

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


Prof. dr hab. n. med. Dariusz Gąsecki
Specjalista neurolog
Nr 3282068
Prof. dr hab. n. med. Dariusz Gąsecki