



WdW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Zastępca przewodniczącego
M. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

Dr hab. n. med. Anna Steć, prof. UML
Katedra i Klinika Nefrologii UM w Lublinie
Ul. Dr K. Jaczewskiego 8
20 - 954 Lublin

Lublin, 18.12.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Piotra Olczyka pt. „Analiza czynników wpływających na zdolności poznawcze u pacjentów przewlekle hemodializowanych z uwzględnieniem utlenowania płatów czołowych oraz sztywności naczyń krwionośnych” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Mariusza Kusztala w Katedrze i Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Przedmiotem przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej była analiza czynników ryzyka łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych (*ang. Mild Cognitive Impairment, MCI*) w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Cele szczegółowe projektu zostały sformułowane w sposób klarowny i obejmowały:

1. Podsumowanie i usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy na temat czynników ryzyka MCI w schyłkowej niewydolności nerek.
2. Szczegółową ocenę wpływu czynników ryzyka takich jak: saturacja płatów czołowych, sztywność naczyń krwionośnych, aktywność intelektualna oraz nawyki zdrowotne na zdolności poznawcze w grupie chorych hemodializowanych.
3. Porównanie użycia nowoczesnych metod badania zdolności poznawczych (CompBased-CAT) w zestawieniu z walidowanym narzędziem (MoCA).

W Polsce, podobnie jak i w całym świecie stale wzrasta liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), tym samym rośnie liczba osób wymagających różnych form leczenia nerkozastępczego, z których najczęstsza jest hemodializa. Bazując na globalnych wskaźnikach, szacowana liczba chorych z PChN w Polsce sięga 4 mln mieszkańców i według prognoz w 2040 roku stanie się piątą przyczyną przedwczesnych zgonów. Niewydolność nerek zmienia sposób funkcjonowania pacjenta. Zaburzenia fizjologii nerek wpływają niekorzystnie na każdą ze sfer życia chorego, w tym somatyczną, społeczną i psychiczną. Szacuje się, że blisko 30-60 % pacjentów dializowanych prezentuje łagodne upośledzenie funkcji poznawczych (MCI), takich jak uporczywe zaburzenia pamięci, koordynacji wzrokowo-ruchowej, funkcji wykonawczych czy złożonej uwagi. Zaburzenia poznawcze mają etiologię wielopłaszczyznową i są czynnikami ryzyka zwiększonej śmiertelności pacjentów dializowanych, zwłaszcza tych po 60-tym roku życia. Wśród predyktorów zaburzeń poznawczych u pacjentów hemodializowanych wyróżnia się między innymi wpływ uremii, stanu zapalnego, brak aktywności fizycznej czy niewłaściwą dietę. Jedną z hipotez tłumaczących deficyty kognitywne u chorych hemodializowanych łączy wpływ dysfunkcji naczyń krwionośnych, najczęściej o etiologii miażdżycowej, z zaburzeniami ukrwienia i utlenowania tkanki mózgowej podczas zabiegu hemodializy. W rzeczywistości zarówno częstość występowania zaburzeń poznawczych jak i czynników do nich predysponujących pozostają nie w pełni odkryte i opisane. Z tego względu należy uznać, że tematyka prezentowanego cyklu została dobrana bardzo trafnie, a oceniane hipotezy badawcze są oryginalne, aktualne i istotne. Istnieje bowiem paląca potrzeba poznania jak największej liczby rzeczywistych czynników ryzyka MCI, zwłaszcza tych potencjalnie odwracalnych lub modyfikowalnych. Wczesna identyfikacja osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, możliwa przy aktywnym podejściu scriningowym, jest jednym z wielu argumentów do indywidualizacji przepisu dializy i przekładem medycyny personalizowanej. Takie podejście pozwoli również na istotną poprawę rokowania chorych poddawanych różnym terapiom nerkozastępczym, w tym hemodializoterapii.

Prezentowana do oceny rozprawa doktorska ma formę spójnego tematycznie zbioru prac uzupełnionych o ich omówienie (wstęp, cele szczegółowe, materiał, metody, wyniki i wnioski), a także wymagane streszczenia w języku polskim i angielskim oraz oświadczenia Współautorów publikacji.

Dysertację rozpoczyna rozdział zatytułowany „Wstęp”, który został napisany w sposób rzetelny, w oparciu o aktualne piśmiennictwo i stanowi logiczny ciąg implikacji,

w których Doktorant nakreśla dotychczasową wiedzę na temat patofizjologii MCI oraz uzasadnia powstanie pracy doktorskiej.

W skład cyklu wchodzi trzy publikacje (pierwsza praca ma charakter przeglądu, dwie zaś kolejne oryginalny) opublikowane w latach 2020 – 2023:

1. Olczyk, P.; Kusztal, M.; Gołębiowski, T.; Letachowicz, K.; Krajewska, M. Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors. **Int. J. Environ. Res. Public Health** 2022, 19, 2389. IF = 4,614, punkty MEiN = 140
2. Olczyk P, Małyszczak A, Gołębiowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O, Krajewska M, Kusztal M. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. **Transplant Proc.** 2020 Oct;52(8):2337-2340. IF = 1,066; punkty MEiN = 40
3. Olczyk P, Jerzak P, Letachowicz K, Gołębiowski T, Krajewska M, Kusztal M. The Influence of Healthy Habits on Cognitive Functions in a Group of Hemodialysis Patients. **J Clin Med.** 2023 Mar 4;12(5):2042. IF = 4,964: punkty MEiN = 140

Pierwsza publikacja ma charakter przeglądu systematycznego i stanowi pewien teoretyczny wstęp do całego cyklu. Jest podsumowaniem i usystematyzowaniem dotychczasowej wiedzy na temat czynników ryzyka MCI u chorych hemodializowanych. Praca powstała zgodnie z rygorystycznymi standardami metodologicznymi. Zwraca uwagę odpowiedni dobór metod i zastosowanych narzędzi badawczych. Stosując wytyczne PRISMA, 2013, przeszukano elektroniczne bazy danych, a następnie wykorzystując algorytm PICO sformułowano właściwe pytania kliniczne. Ostatecznie do przeglądu włączono 30 z 1093 prac podlegających wstępnej weryfikacji. W oparciu o przeprowadzone analizy przedstawiono autorski, a zarazem bardzo oryginalny podział czynników ryzyka MCI w grupie pacjentów dializowanych, o wielorakim znaczeniu praktycznym i poznawczym. Wyróżniono trzy grupy czynników ryzyka: tradycyjne (występujące w populacji ogólnej), nietradycyjne występujące częściej u osób hemodializowanych oraz związane z hemodializą. Tą część publikacji wzbogaca kolorowa rycina, która ilustruje uzyskane wyniki. Duże pozytywne wrażenie robi przejrzysty diagram, przedstawiający schemat metodologiczny badania. W podsumowaniu Doktorant zwraca uwagę na fakt, że uzyskane wyniki stanowią

ważny krok w kierunku skuteczniejszej profilaktyki zaburzeń poznawczych w populacji chorych hemodializowanych i wskazuje na konieczność kontynuacji badań w tym obszarze.

Kontynuacji analizy postawionego problemu badawczego Doktorant podjął się w kolejnym badaniu przekrojowym prezentowanego cyklu. We wcześniejszej publikacji Kandydat wykazał związek między zaburzeniami funkcji kognitywnych, a czynnikami ryzyka chorób układu sercowo–naczyniowego, w tym głównie miażdżycą naczyń (arterioskleroza, stwardnienie tętnic). Tym razem Doktorant dokonał oceny wpływu metody leczenia nerkozastępczego na sztywność naczyń (główna składowa miażdżycy), określaną jej surogatami-pomiarem propagacji fali tętna (*ang. Pulse wave velocity, PWV*) oraz wskaźnikiem augmentacji aorty skorelowanym o akcję serca (AIx standaryzowane do 75 uderzeń serca na minutę, AIx@75). Badaniem objęto 140 chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), których podzielono na 3 podgrupy: hemodializowanych (HD, n=37), biorców przeszczepu ze stabilną funkcją nerki (KTx, n=51) oraz pacjentów z PChN w fazie G3/4 (n=52). U wszystkich chorych przeprowadzono wnikliwe badania demograficzne i oceniono index chorób współistniejących Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI), pozwalający na ocenę 10-letniego prawdopodobieństwa przeżycia badanych pacjentów. U wszystkich uczestników badania dokonano także 3-krotnych pomiarów sztywności tętnic metodą oscylometryczną za pomocą monitora ciśnienia krwi i tętna Mobil-O-Graph (IEM GmbH, Stolberg, Niemcy) oraz oceniono ryzyko sercowo–naczyniowe wyrażone wartościami PWV i AIx@75. Badanie pacjentów było niewątpliwie bardzo dokładne, tym samym czasochłonne, co należy docenić przy ocenie pracy. W prezentowanej publikacji Doktorant użył właściwych metod statystycznych, a uzyskane wyniki przedstawił w sposób klarowny i zrozumiały. Pozwoliły one na wysunięcie bardzo interesującego wniosku, że osoby hemodializowane mają najwyższe ryzyko sercowo–naczyniowe wśród pacjentów z PChN, co oceniano miarą sztywności tętnic i co wykazano w analizie porównawczej grup PChN vs HD vs KTx. Należy podkreślić, że zwieńczeniem pracy jest dyskusja, która została przeprowadzona w sposób bardzo wnikliwy, w oparciu o aktualne piśmiennictwo, z odpowiednim dystansem i krytycyzmem do uzyskanych wyników.

W ostatniej publikacji przedstawionego cyklu Doktorant dokonał szerokiej analizy porównawczej oceny zaburzeń funkcji poznawczych wśród pacjentów hemodializowanych, którą przeprowadził przy użyciu nowoczesnego oprogramowania komputerowego (CompBased-CAT) w zestawieniu z walidowanym, dobrze znanym narzędziem oceny tj. kwestionariuszem MoCA (*ang. Montreal Cognitive Assessment*), Montrealska Skala Oceny

Funkcji Poznawczych. Po wstępnej kwalifikacji, do grupy badanej włączono ostatecznie 27 z 75 rekrutowanych chorych z akademickiego ośrodka dializ. Przeprowadzone badanie było niezwykle pracochłonne i czasochłonne, tym samym wymagało do Doktoranta ogromnego zaangażowania. U wszystkich uczestników badania przeprowadzono: podstawowe badania laboratoryjne, ocenę nawyków zdrowotnych, wnikliwe badanie fizykalne z oceną współchorobowości i obliczeniem indeksu Charlson (Charlson Comorbidity Index). Oceniano także zachowanie pacjentów podczas dializy: bierne (spanie, oglądanie telewizji) lub aktywne (czytanie, rozwiązywanie krzyżówek, gry elektroniczne). Każdy z uczestników samodzielnie wypełnił kwestionariusz RAPA (*ang.* The Rapid Assessment of Physical Activity), służący do szybkiej oceny aktywności fizycznej oraz testy funkcji poznawczych: MoCA oraz test CogniFit™, zaliczany do Comp-Based-CAT. Test CogniFit™ jest nowoczesną, komercyjną aplikacją internetową, która zawiera zadania wizualne, słuchowe i intermodalne, w tym łamigłówki, rozwiązywanie problemów i gry na czas reakcji. Test CogniFit™ został zrealizowany za pomocą aplikacji mobilnej zainstalowanej na tablecie. Dodatkowo u wszystkich pacjentów przeprowadzono następujące badania: pomiar wysycenia tlenem (rSO₂) płatów czołowych mózgu (system INVOS5100c, wykorzystujący spektroskopię w bliskiej podczerwieni do nieinwazyjnej oceny utlenowania mózgu) oraz ocenę propagacji fali tętna (PWV), jako surogat oceny sztywności naczyń. W prezentowanej publikacji Doktorant zastosował zaawansowane i co najważniejsze, odpowiednie metody statystyczne, które umożliwiły mu uzyskanie ważnych wyników oraz wyciągnięcie właściwych, nowatorskich oraz istotnych dla nauki i praktyki wniosków. Po pierwsze udowodniono, że zdrowe nawyki, takie jak aktywność fizyczna, niepalenie papierosów i aktywne spędzanie czasu podczas i między dializami, wiążą się z lepszymi funkcjami poznawczymi pacjentów hemodializowanych. Dodatkowo wykazano związek między sztywnością naczyń, aktywnością fizyczną, utlenowaniem płatów czołowych oraz współchorobowością, a funkcjami poznawczymi w badanej grupie chorych. Co ważne wyniki testów zdolności kognitywnych uzyskane dzięki nowoczesnej aplikacji CogniFit™ korespondowały z wynikami popularnego kwestionariusza MoCA, co wskazuje na podobną skuteczność obu testów. Godnym pochwały jest fakt, że Doktorant był świadomy ograniczeń swojego badania, które przywołał na końcu dyskusji, a należały do nich: przekrojowy typ badania, niski współczynnik rekrutacji pacjentów i mała grupa badawcza. Kandydat wspomniał także o potencjalnych trudnościach w obsłudze nowoczesnego sprzętu elektronicznego przez osoby starsze. W podsumowaniu Doktorant zachęca do wdrożenia uzyskanych wyników do codziennej praktyki klinicznej i kontynuacji badań w przedstawionym obszarze.

W podsumowaniu prezentowanego cyklu należy stwierdzić, że Kandydat, w artykułach składających się na dysertację, w sposób wyczerpujący zrealizował założone cele rozprawy doktorskiej, zweryfikował hipotezy badawcze i opracował właściwe, nowatorskie konkluzje. Najważniejsze wnioski wysunięte w oparciu o prezentowany cykl prac można podsumować następująco:

1. Analiza danych literaturowych pozwoliła na wyodrębnienie i podział czynników ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych wskazując na pewne możliwości ich modyfikacji/monitorowania w grupie chorych dializowanych.
2. Wykazano udział zwiększonej sztywności naczyń oraz gorszej saturacji płatów czołowych w nasileniu zaburzeń funkcji poznawczych w grupie hemodializowanych.
3. Dobre nawyki prozdrowotne, takie jak aktywność fizyczna, aktywność umysłowa podczas dializy, niepalenie papierosów są ważnymi czynnikami wpływającymi na lepsze zdolności poznawcze.
4. Wykazano użyteczność nowoczesnej formy komputerowej oceny zdolności poznawczych (aplikacja CogniFit™); narzędzie typu CompBased-CAT dobrze koreluje z kwestionariuszem MoCA w grupie chorych hemodializowanych.
5. Wykazano, że osoby hemodializowane mają najwyższe ryzyko sercowo - naczyniowe wśród pacjentów z PChN w ocenie sztywności naczyń krwionośnych, co wykazano w analizie porównawczej PChN vs HD vs KTx.

Wszystkie prace tworzące cykl zostały opublikowane w liczących się czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny współczynnik wpływu (Impact Factor – IF) przedstawionego cyklu zgodny z rokiem publikacji wynosi 10,644, a sumaryczna punktacja MEiN 320 punktów. Trochę szkoda, że w czasopiśmie *International Journal of Environmental Research and Public Health* (ISSN 1660-4601) w 2023 roku przestało być indeksowane przez Journal Citation Reports, a co za tym idzie straciło wskaźnik Impact Factor. Nie umniejsza to jednak w żaden sposób wartości cyklu, który pozostaje w chwili obecnej bardzo nowatorskim doniesieniem poświęconym analizie czynników wpływających na zdolności poznawcze w grupie pacjentów hemodializowanych. Na szczególne wyróżnienie zasługuje fakt, że Doktorant wykazał udział nowych czynników ryzyka, takich jak zwiększona sztywność naczyń, obniżona saturacja płatów czołowych i współchorobowość w nasileniu zaburzeń poznawczych. Kandydat dowiódł również użyteczności zaawansowanego technologicznie, ale łatwego w użyciu oprogramowania (aplikacja CogniFit™) w ocenie zdolności kognitywnych

na równi z dotychczas stosowanymi narzędziami oceny. Niesie to za sobą ogromne walory praktyczne i umożliwia łatwiejsze wykorzystanie tych narzędzi w codziennej praktyce klinicznej. Ponadto warto wspomnieć, że pierwsza praca cyklu opublikowana w roku 2022 według bazy Web of Science do tej pory była cytowana już 9 razy. Tak więc zarówno publikacja prac w renomowanych czasopiśmie jak i ich rozpoznawalność w środowisku stanowią niezależne potwierdzenie ich znaczenia i wysokiej wartości merytorycznej.

W przypadku pracy doktorskiej opartej o współautorski cykl istotnym elementem recenzji jest ocena indywidualnego udziału Kandydata, którą można określić między innymi w oparciu o dołączone oświadczenia Współautorów. W tym przypadku publikacje mają charakter prac zespołowych, liczących od 6 do 8 Autorów, jednak na wyróżnienie zasługuje fakt, że we wszystkich trzech pracach Doktorant jest pierwszym i wiodącym Autorem.

Z powinności recenzenta wspomnę tylko o kilku błędach literowych (np. „w oceniane” zamiast „w ocenie” czy „porównujące sztywności naczyń w pomiędzy grupami” zamiast „porównujące sztywność naczyń pomiędzy grupami”) i dość częstym pozostawianiu przez Doktoranta jednoliterowych spójników i przyimków na końcach wierszy w polskojęzycznej części dysertacji. Być może pisząc dłuższy tekst należało go częściej porządkować, używając tzw. „twardej spacji”. Niemniej jednak cała dysertacja napisana jest zarówno poprawną polszczyzną w części opisowej, jak i angielszczyzną w publikacjach naukowych, co zapewne zostało już wcześniej dostrzeżone przy recenzji prac przed ich publikacją. Powyższe uwagi w żaden sposób nie umniejszają pozytywnej oceny przedłożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej. Z uwagi na trafnie sformułowany problem badawczy, szeroki zakres badań, prawidłową interpretację uzyskania wyników oraz umiejętność sformułowania wniosków moja ocena merytoryczna prezentowanego cyklu jest bardzo wysoka.

Podsumowanie: Recenzowana rozprawa doktorska składa się z cyklu publikacji o wysokiej wartości merytorycznej. Indywidualny wkład Kandydata w artykułach tworzących rozprawę stanowi potwierdzenie jego wiedzy i umiejętności prowadzenia pracy naukowej.

Wniosek końcowy: W mojej opinii, rozprawa doktorska lek. Piotra Olczyka w pełni spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) i dlatego przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy (po spełnieniu wymogów regulaminowych) z uwagi na znaczną wartość naukową przedstawionych badań.

Lublin, 18 grudnia 2023

dr hab. n. med. Anna Steć, prof. UML

Anne Steć