



prof. dr hab. Romuald Lango
Zakład Kardioanestezjologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel. 58 584 42 06

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/6813/2024 P
Data: 2024-04-22

| | |
|--|------------|
| Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BiuRO RADI DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE | |
| wpt. dnia | 23-04-2024 |
| L. dz. RN-B // | 667 |

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Małgorzaty Grotowskiej
pt.: „Wykorzystanie metod spektroskopowych dla
obrazowania funkcji mikrokrążenia w anestezjologii i
intensywnej terapii.”

W praktyce klinicznej resuscytacja płynowa i optymalizacja hemodynamiczna u pacjentów we wstrząsie septycznym opiera się obecnie na tzw. parametrach makrokrążenia, czyli głównie na ciśnieniu tętniczym i rzucie minutowym serca. Niestety wymienione parametry w niewielkim stopniu umożliwiają wgląd w perfuzję tkankową. Poszerzenie oceny stanu pacjenta o powrót włóscinkowy, ocenę obecności marmurkowatego rysunku na skórze, choć pożądane, jednak pozostaje daleko niewystarczające wobec potrzeby posiadania precyzyjnego narzędzia do oceny mikrokrążenia, umożliwiającego wprowadzenie ulepszonych algorytmów resuscytacji płynowej i farmakoterapii. Wobec braku łatwych w stosowaniu i przydatnych klinicznie narzędzi diagnostycznych do oceny perfuzji tkankowej, spektroskopia w ciemnym polu (SDF) pozostaje jednym z bardzo nielicznych narzędzi stosowanych do oceny mikrokrążenia. Jej ograniczenia, do których należy zależność od obserwatora, czasochłonność, narażenie na liczne czynniki zakłócające i znaczne zaangażowanie badacza sprawiają, że metoda SDF nie doczekała się popularyzacji w klinice. Brak praktycznego, wiarygodnego i łatwego do stosowania narzędzia monitorującego nie zmniejsza jednak znaczenia klinicznej oceny mikrokrążenia w anestezjologii i intensywnej terapii. Wyrazem ogromnego znaczenia tego zagadnienia było opublikowanie w 2018 roku przez *European Society of Intensive Care Society Task Force* wytycznych do oceny mikrokrążenia podjęzykowej błony śluzowej. Ze zniecierpliwieniem oczekuję opracowania takiego wiarygodnego i łatwego do stosowania narzędzia, i jego upowszechnienia w klinice. Wybrany przez Doktorantkę temat znakomicie wpisuje się w badania dotyczące tego ważnego klinicznie zagadnienia.

Przedstawiona do recenzji dysertacja, włączając wykaz skrótów, wykaz tabel i rycin, wykaz publikacji wchodzących w skład doktoratu, piśmiennictwo oraz streszczenia w języku polskim i angielskim, liczy wraz z publikacjami 84 strony maszynopisu i posiada typowy dla rozprawy doktorskiej, poprawny układ. Praca została zaplanowana jako cykl dwóch publikacji w czasopismach anglojęzycznych o istotnym współczynniku oddziaływania (łącznie IF wynosi 3,7). Po zwięzłym wstępie i przedstawieniu celów pracy umieszczone zostały publikacje, których omówienie umieszczono w kolejnej części. Pierwsza z publikacji została napisana w oparciu o badanie kliniczne, które ze względu na małą liczebność grup określone zostało jako badanie pilotażowe. Druga publikacja przedstawia wyniki badania eksperymentalnego przeprowadzonego we współpracy z *Department of Clinical Sciences, Division of Anesthesia and Intensive Care, Danderyd Hospital, Karolinska Institutet* w Sztokholmie. Doktorantka jest pierwszą autorką obu prac. Podział dysertacji na rozdziały: wstęp, cele, publikacje składające się na pracę doktorską, ich omówienie, podsumowanie i wnioski nie budzi zastrzeżeń.

We wstępie Doktorantka zapoznaje czytelnika z podstawowymi informacjami dotyczącymi anatomii i fizjologii mikrokrążenia w zdrowiu i w stanach chorobowych, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów odpowiedzialnych za regulację mikrokrążenia. Druga część wstępu zawierająca opis spektroskopowych metod oceny mikrokrążenia wskazuje na doskonałą znajomość narzędzia stosowanego w przeprowadzonych badaniach, jak i jego alternatyw i uzasadnia wybór mikroskopii ciemnego pola z iluminacją strumieniem bocznym. Treść wstępu została uzupełniona ilustracjami przedstawiającymi techniki obrazowania spektroskopowego z użyciem wideomikroskopu oraz najczęściej występujące artefakty. Ostatnia część wstępu, przedstawiająca podstawowe zasady analizy mikrokrążenia w oparciu o metody spektroskopowe, jest niezbędna dla zrozumienia przez czytelnika wyników badania i jego ograniczeń, ze względu na unikalny charakter metod wykorzystywanych przez Doktorantkę w badaniach.

Cele pracy przedstawione zostały jasno i czytelnie. W każdej z publikacji Doktorantka postawiła jeden konkretny cel.

Materiał i Metody badawcze zostały przedstawione przez Autorkę w publikacjach składających się na pracę doktorską, a ponadto nie mniej szczegółowo w omówieniu. Sposób przeprowadzenia badań, zarówno oryginalnej pracy klinicznej, jak i badania eksperymentalnego nie budzi zastrzeżeń metodycznych.

Podrozdział Materiał i Metody dotyczący drugiej publikacji został uzupełniony ryciną przedstawiającą rozkład podejmowanych interwencji w czasie. Metody analizy statystycznej dobrano i zastosowano w sposób prawidłowy, co wskazuje na biegle opanowanie narzędzi statystycznych.

Wyniki przedstawione w formie tekstowej zostały w przemyślany sposób zilustrowane jedną ryciną i pięcioma tabelami w przypadku pierwszego badania oraz jedną tabelą i jedną ryciną w przypadku badania drugiego.

Na podstawie otrzymanych wyników Doktorantka sformułowała cztery wnioski odpowiadające postawionym w pracy celom. Kolejność wniosków uporządkowałbym nieco inaczej, ponieważ wniosek pierwszy i czwarty wynikają z pracy klinicznej, a drugi i trzeci z pracy eksperymentalnej. Inaczej sformułowałbym także wniosek trzeci, kładąc nacisk na fakt iż to inhalacyjny tlenek azotu w raz z hydrokortyzonem nie powodują dalszej poprawy perfuzji mikronaczyniowej u resuscytowanych płynowo zwierząt z sepsą.

Praca została napisana w oparciu o 89 prawidłowo dobranych pozycji piśmiennictwa, uporządkowane według kolejności cytowania w tekście i zawierające wyłącznie źródła anglojęzyczne. Wybór piśmiennictwa jest odpowiedni zarówno dla przedstawienia aktualnego stanu wiedzy dotyczącej badanego zagadnienia, jak i skonfrontowania otrzymanych wyników z obserwacjami innych autorów. Edycja piśmiennictwa została wykonana bardzo starannie.

Polskojęzyczna część rozprawy napisana jest językiem poprawnym, syntetycznym i zrozumiałym, co sprawia, że jej lektura jest źródłem przyjemności. Poprawność językowa publikacji anglojęzycznych także nie budzi najmniejszych zastrzeżeń.

Podczas lektury rozprawy nasuwa się wniosek, że Autorka posiadała umiejętność prawidłowego zaplanowania pracy naukowej, doboru odpowiednich metod, wykonania statystycznej analizy danych, a także zdolność krytycznej interpretacji wyników oraz wnioskowania. Praca została przygotowana niezwykle starannie zarówno w sferze merytorycznej, jak i w zakresie edycji. W całej rozprawie nie znalazłem najmniejszych niedociągnięć językowych, ani tzw. literówek.

Wartość merytoryczną pracy oceniam wysoko. Przedstawione w pracy treści są zgodne z aktualną wiedzą, a dodatkowym jej walorem jest fakt, iż swoją tematyką obejmuje monitorowanie istotnych parametrów przy pomocy nowatorskiej techniki diagnostycznej.

Powinności recenzenta zobowiązują także do wskazania ewentualnych znalezionych niedociągnięć ocenianej pracy. W spisie skrótów zabrakło, w odróżnieniu od innych skrótów anglojęzycznych, polskiego tłumaczenia rozwinięcia skrótu SDF – *sidestream dark field microscopy*, chociaż jest ono Doktorantce znane i zostało przedstawione we wstępie na stronie 13.

W zakresie przedstawienia wyników, interesująca byłaby odpowiedź na pytanie czy za zwiększenie parametru TVD odpowiedzialny był wyłącznie wzrost sVD, czy też zwiększenie gęstości naczyń nie spełniających parametrów sVD.

W badaniu klinicznym zwraca uwagę mała liczebność porównywanych grup. Pomimo tego, możliwe było uchwycenie statystycznie istotnych różnic pomiędzy najważniejszymi badanymi parametrami pomiędzy grupą chorych otrzymujących lidokainę i grupą kontrolną. Ponadto Doktorantka umiejętnie odniosła się do opisanego ograniczenia w dyskusji.

Wydaje się, że w pracy eksperymentalnej korzystne byłoby skrócenie czasu do trzeciego punktu czasowego oceny mikrokążenia z 30 godzin do punktu lub kilku punktów w przedziale czasowym pomiędzy 20 a 30 godzin. Umożliwiłoby to uchwycenie prawdopodobnych zmian w mikrokążeniu u zwierząt nie otrzymujących resuscytacji płynowej i noradrenaliny zanim nastąpił zgon. Jednak doktorantka prawdopodobnie nie mogła tego wiedzieć na etapie planowania badania. Omówione powyżej ograniczenia pracy w pełni uzasadnione, do czego Doktorantka odniosła się umiejętnie w dyskusji.

Wymienione powyżej drobne niedociągnięcia nie obniżają jednak wysokiej wartości pracy lekarz Małgorzaty Grotowskiej, a szczególnie jej wysokiej oceny merytorycznej.

Rozprawa doktorska lekarza Małgorzaty Grotowskiej spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)” stawiane przed rozprawą na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarz Małgorzaty Grotowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gdańsk 27.03.2024

Romuald Lango

Kierownik
Zakładu Kardiologii i Anestezjologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

prof. dr hab. n. med. Romuald Lango