



**UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM**

Prof. dr hab. med. Wojciech Szczeklik

Kraków, dnia 10 maja 2021 r.

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Kierownik Zakładu Intensywnej Terapii i Medycyny Okołożabiegowej

RECENZJA

pracy doktorskiej lek. Jarosława Kędziora

**„Zmiany stężenia biomarkerów uszkodzenia mózgu u pacjentów z krwotokiem
podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka.”**

wykonana na podstawie pisma od prof. Marzenny Podhorskiej-Okołów,

Zastępcy Przewodniczącego

Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego Piastów Śląskich we Wrocławiu

z dnia 27 kwietnia 2021 roku

Krwotok podpajęczynówkowy stanowi istotny problem w medycynie stanów nagłych i odpowiada za około 5% udarów mózgu, a najczęstszą jego przyczyną jest pęknięcie tętniaka tętnic mózgowych (aSAH – aneurysmal subarachnoid hemorrhage). Choroba ta jest dewastująca w swoich skutkach i nawet jeżeli nie jest śmiertelna (do 50% pacjentów umiera) - to niejednokrotnie prowadzi do kalectwa u tych, którzy przeżyją, są to często osoby w młodym wieku. Uszkodzenie mózgu związane jest z wynaczynieniem krwi do struktur mózgowych, jak również jest wtórne do zachodzących mechanizmów kompensacyjnych jak odruchowy skurcz naczyń w uszkodzonym obszarze. Trudno jest przewidzieć na podstawie



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

samego obrazu klinicznego jak duży uraz mózgu dokonał się na wskutek ostrego epizodu eSAH.

W ciągu ostatnich lat pojawiły się nowe biomarkery uszkodzenia mózgu, które w warunkach fizjologicznych nie występują we krwi – są to m.in. enolaza neuronalna (NSE), białko tau (MAPT), białko s100beta (S100b) i kwaśne włókienkowe białko glej (GFAP). Jak do tej pory ich przydatność kliniczna była nieznaczną, gdyż do końca nie jest wiadome w jaki sposób interpretować ich pojawienie się we krwi w ostrym urazie jakim jest eSAH. Tą właśnie tematyką zajął się doktorant w przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej.

Dysertacja doktorska lek. Jarosława Kędziora została wykonana pod kierownictwem promotora: Pani dr hab. n. med. Barbary Adamik z Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Praca składa się dwóch monotematycznych publikacji, w których to obu doktorant jest pierwszym autorem:

1. Kędziora J, Burzyńska M, Goździk W, Kübler A, Kobylńska K, Adamik B. Biomarkers of Neurological Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as Early Predictors at Discharge from an Intensive Care Unit. *Neurocrit Care*. 2020; 25. doi: 10.1007/s12028-020-01110-2. (IF: 2,72; MNiSW: 100)
2. Kędziora J, Burzyńska M, Goździk W, Kübler A, Uryga A, Kasproicz M, Adamik B. Brain-Specific Biomarkers as Mortality Predictors after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *J Clin Med*. 2020; 20;9(12):4117 (IF: 3,3; MNiSW: 140)

Publikacje te zostały zebrane w jedną całość, przedstawioną w formie spójnego tematycznie opracowania zawierającego wstęp, założenia i cele pracy oraz krótkie omówienie



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

załączonych publikacji i streszczenie w wersji polskiej oraz angielskiej. Pytanie, które się nasuwa, to czy obie prace miały zgodę stosownej komisji bioetycznej – tą informację udało mi się znaleźć wyłącznie w pracy opublikowanej w *Neurocritical Care*. Jeżeli zgoda nie była wymagana, taka informacja powinna znaleźć się w tekście.

We wstępie doktorant przedstawia podsumowanie niezbędnych informacji na temat krwotoku podpajęczynówkowego oraz dostępnych biomarkerów prognostycznych. Następnie przechodzi do przedstawienia celów pracy. Cele te dotyczą: 1) analizy zmian stężeń wybranych biomarkerów uszkodzenia mózgu w grupie pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii (OIT), 2) zbadanie zależności między stężeniami biomarkerów a ciężkością krwotoku oraz 3) ocenę przydatności biomarkerów w prognozowaniu wczesnych wyników leczenia u pacjentów po eSAH.

W pierwszej prezentowanej publikacji doktorant badał zmiany stężenia biomarkerów specyficznych dla uszkodzenia komórek nerwowych u pacjentów z eSAH celem prognozowania stanu neurologicznego przy wypisie z OIT (z użyciem skali Glasgow Outcome Scale – GOS). Materiał biologiczny zabezpieczony był w kilku punktach podczas hospitalizacji, co zwiększa czułość metody diagnostycznej i daje lepszy wgląd w dynamikę przebiegu choroby i przydatność ocenianych testów. Wyniki są bardzo ciekawe – m.in. stężenia biomarkerów S100B, NSE i MAPT były istotnie wyższe w grupie pacjentów z niepomyślnym wynikiem leczenia, a dwa pierwsze markery były podwyższone przez cały czas pobytu pacjentów w OIT. Wartość predykcyjna oceniana z zastosowaniem skali ROC-AUC była na poziomie 0.81; 95%CI 0,67 – 0,948. Podjęto również próbę stworzenia modelu



UNIwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

predykcyjnego uwzględniającego zarówno zmienne demograficzne i kliniczne jak i biomarkery. Mam dwa pytania do doktoranta:

1) Jak często w grupie pacjentów leczonych w przebiegu eSAH w OIT zastosowany był protokół terapii daremnej i czy były różnice pomiędzy badanymi grupami?

2) Czy zdaniem doktoranta warto już teraz oznaczać któryś z biomarkerów uszkodzenia neurologicznego pacjentów z eSAH czy jest jeszcze na to za wcześnie? A jeżeli tak, to który?

Druga praca dotyczy również pacjentów z eSAH i biomarkerów uszkodzenia neurologicznego, mierzonych w krwi pacjentów uzupełnionych o oznaczenia w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), pobranego podczas stosowanego zewnętrznego drenażu komorowego, któremu poddawani byli pacjenci w ramach leczenia. Porównywano dwie grupy chorych w zależności od statusu przeżycia (9 pacjentów przeżyło, a 7 zmarło). Stężenia białek S100B i NSE mierzone w krwi pacjentów oraz w PMR były kilkakrotnie wyższe w grupie chorych, którzy zmarli na IT. Praca bardzo interesująca, choć jej głównym ograniczeniem jest stosunkowo mała grupa badana. Warto rozważyć kontynuowanie badania celem ewentualnej próby wyznaczenia progów prognostycznych stężenia biomarkerów w eSAH.

Podsumowując należy podkreślić, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska jest na bardzo wysokim poziomie i ma charakter nowatorski, a tematyka podjętego zagadnienia jest aktualna i istotna z punktu widzenia klinicznego. Wyniki opracowane zostały z zastosowaniem prawidłowych analiz statystycznych i zaprezentowane w postaci czytelnej i spójnej, a także opublikowane w dobrych czasopismach naukowych w swojej dziedzinie. Wnioski płynące z badań są uzasadnione i poszerzają naszą dotychczasową wiedzę na temat



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

zastosowania wybranych biomarkerów we wczesnym uszkodzeniu CSN w przebiegu krwotoku podpajęczynówkowego z pękniętego tętniaka, a autor wykazał się w ich omówieniu dużą znajomością tematu i dojrzałością naukową. Obiecujące wyniki dają podłoże do kolejnych badań, co mam nadzieję doktorant uczyni.

W związku z powyższym, uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia formalne wymagania stawiane pracy doktorskiej, określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn.zm.). Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Jarosława Kędziora do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę oryginalny charakter pracy oraz fakt, że ukazała się ona drukiem w czasopiśmie naukowym o bardzo dobrej renomie (łączny współczynnik oddziaływania IF 6,2; 240pkt. MNiSW) wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Wojciech Jurek