

Dr hab. n. med. Ewa Krzystanek, prof. SUM

Katowice, 15.08.2023.

Katedra i Klinika Neurologii

Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.

**Ocena zależności pomiędzy przepływem mózgowym krwi oszacowanym metodą rezonansu magnetycznego, a stężeniem estradiolu i progesteronu w cyklu miesięcznym u zdrowych kobiet**

Lek. Rafała Śledziewskiego

Promotor: dr hab. n.med. Andrzej Ustymowicz

Prawdą jest (za autorem), że *‘wiele istotnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i neurologicznych jest związana z płcią’*, choć dotąd w wielu przypadkach nie określono jednoznacznie tego przyczyny. Z drugiej strony od wieków fascynuje ludzkość gra hormonalna i cykliczność ich zmian u kobiet. Sama zmienność poziomów estrogenów i progesteronu jest znaczna (żeby nie powiedzieć skrajna) w cyklu miesięcznym, a przełożenie jej na różne parametry życiowe jeszcze ciekawsze i trudniejsze.

Optymalny przepływ krwi w naczyniach mózgowych jest kluczowy dla prawidłowego funkcjonowania mózgu, a jego zaburzenie implikuje, zależnie od dynamiki i nasilenia procesu, na przykład udarem mózgu, napadem padaczkowym czy migreną. Z punktu widzenia neurologa próba wyjaśnienia związku pomiędzy poziomem żeńskich hormonów płciowych a przepływem krwi w mózgu zdrowych kobiet jest bardzo interesująca i ma duży walor poznawczy. Problem ten porusza jak dotąd tylko nieliczna literatura, a dotychczasowe badania dotyczyły różnych dni cyklu, różnych naczyń (np. tętnic szyjnych wewnętrznych), stosowano różne techniki oceny przepływu krwi.

W związku z powyższym przedłożona do recenzji praca jest w tym nurcie bardzo istotna, może przyczynić się do lepszego poznania fizjologicznych procesów regulujących

przepływ krwi przez mózg u kobiet. Tytuł pracy jest informatywny i dobrze odzwierciedla zakres dezyderacji.

Praca lek. Rafała Śledziewskiego ma układ typowy i liczy 130 stron wraz z piśmiennictwem. Treść pracy została usystematyzowana zgodnie z zasadami konstrukcji prac doktorskich, zawiera 10 rozdziałów oraz ksero Zgody Komisji Bioetycznej na realizację projektu badawczego. Całość poprzedza wykaz skrótów i oznaczeń, co jest dobrą praktyką. Na doktorat składają się następujące rozdziały: wstęp, cele pracy, grupa badania i metody badawcze, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia w j. polskim i angielskim oraz piśmiennictwo. Całość napisana jest poprawnym, zrozumiałym językiem, czasem nieco kwiecistym, a drobne błędy (literówki, błędy interpunkcyjne) nie wpływają na wrażenie sprawnego posługiwania się ładną polszczyzną.

W pierwszym rozdziale zatytułowanym „*Wstęp*” na 26 stronach przedstawiono współczesne dane na temat syntezy, cyklicznej zmienności stężeń estrogenów i progesteronu u kobiet, a także ich wpływu na mózgowy przepływ krwi i metabolizm mózgu. Następnie omówiono nieinwazyjne metody oceny przepływu mózgowego; ultrasonograficzne i bardzo szczegółowo techniki rezonansu magnetycznego. Autor nie uniknął kilku nieściśłości i kolokwializmów. Np.: zdanie: „Kobiety często przyjmują rozmaite terapie farmakologiczne..” Nasuwa się pytanie: a mężczyźni nie? Co Autor miał na myśli pisząc: „związki hormonalno-naczyniowe są prawidłowe”(str. 9). Moje zastrzeżenie budzi też zdanie: „Okazuje się, że tak jak w przypadku pacjentów z ostrym udarem mózgu, bardzo często nie udaje się zbadać pacjentek w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów”. Uważam, że wręcz przeciwnie; przemodelowaliśmy cały system ochrony zdrowia, aby neuroobrazowanie (TK, TK-angio, MRI-krótki protokół) umożliwiło nam ocenę w ciągu pierwszych 3-6 godzin po udarze, bo tylko to pozwala prowadzić trombolizę dożylną (do 4,5godz od objawów udaru) lub wykonać trombektomię. Tak naprawdę ograniczeniem jest jedynie czas zgłoszenia się chorego do ośrodka referencyjnego.

Wprowadzenie zamyka przedstawienie założeń badawczych: przyjęto, że parametry MR perfuzji mózgowej krwi u młodych zdrowych kobiet odzwierciedlają w dużym stopniu realny mózgowy przepływ krwi, na który mają wpływ spadki stężenia estradiolu (E2) i progesteronu (PG) w surowicy krwi w okresie przejścia z jednego cyklu menstruacyjnego w kolejny, przy użyciu metody znakowania spinów krwi tętniczej rezonansu magnetycznego (ASL MR). Dodatkowo szacowano niepewność pomiarową tej metody. Całość *Wstępu* jest przejrzysta, informatywna, jego zakres umożliwia zrozumienie problematyki i uzasadnia podjęcie tematu.

Rozdział „*Cele pracy*” zawiera dwa zadania:

1. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami perfuzji mózgowej w pomiarach metodą rezonansu magnetycznego ze znakowaniem spinów krwi tętniczej, a zmianami stężenia 17 $\beta$ -estradiolu i progesteronu w surowicy krwi u zdrowych młodych kobiet w okresie przejścia z jednego cyklu menstruacyjnego w kolejny.

2. Oszacowanie niepewności pomiarowej metody rezonansu magnetycznego ze znakowaniem spinów krwi tętniczej w ocenie perfuzji mózgowej u zdrowych młodych kobiet na podstawie dwukrotnych pomiarów w warunkach powtarzalności w okresie przejścia z jednego cyklu menstruacyjnego w kolejny.

Ich zasadność przedstawiono we wstępie, co przekonuje czytelnika, że przedstawione dwa zadania badawcze są uzasadnione, a odpowiedź na nie może wnieść nowe dane na zadany temat.

Rozdział ‘*Grupa badana i metody badawcze*’ omawia dobrze przemyślany dobór 21 regularnie miesiączkujących młodych kobiet (wiek 20-27 lat). U wszystkich oznaczano poziom estradiolu i progesteronu dwukrotnie; w 26 cyklu miesięcznego i w 2 dniu kolejnego, podobnie jak tętno, ciśnienie tętnicze krwi i perfuzję mózgową metodą ASL MRI (dodaną do standardowych sekwencji strukturalnych). Opis okoliczności badań (czas badań, miejsce, stosowane odczynniki) odzwierciedla dbałość o powtarzalność warunków i przemyślenie całego procesu. Dużo miejsca poświęcono omówieniu rzadko używanej metody rezonansu magnetycznego badania perfuzji mózgowej i jej interpretacji. Całość uzupełniają piękne ryciny (Ryc. 2 i 3), które obrazowo wskazują na przekrojach poprzecznych mózgowia poziomy jąder podstawy i komór bocznych, na których wyznaczano po 14 tzw. obszarów zainteresowania (po 7 w każdej półkuli). Metody analizy statystycznej to zwięzłe przedstawienie zaawansowanych technik, z definicjami i wzorami, którymi Autor zgrabnie posługuje się na kolejnych stronach rozprawy doktorskiej.

„*Wyniki badań*” to kolejne 36 stron informacji, które przedstawiono w formie opisowej, przejrzystej i w sposób podporządkowany zadaniom badawczym postawionym w celach pracy. Dodatkowo wzbogacono je 33 tabelami i 10 rycinami. Wszystkie wymienione są perfekcyjnie przygotowane i opisane, sprostają więc warunkom najbardziej wymagających czasopism. Na pierwszy rzut oka brakowało mi w tabelach informacji o znamienności statystycznej, ale wszystko wyjaśniono w tekście. O ile tabel jest wiele i można by zastanowić się nad

pominięciem niektórych (nie ma sensu poświęcać nadmiernej uwagi wynikom nieznamionym statystycznie), o tyle ryciny są czytelne i bardzo informatywne, szczególnie Ryc.9,10 i 11, które w pięknych korelogramach i wykresach wydają się podsumowywać niemal całość przeprowadzonych prac. Generalnie analizy statystyczne są przeprowadzone rzeczowo i dokładnie: przekonują, że ta część pracy została zrobiona bardzo rzetelnie. To niewątpliwie mocna strona pracy. Świadczy to o dobrym przygotowaniu Doktoranta do analizy danych naukowych. Wysoko oceniam potencjał publikacyjny prezentowanych wyników i całej rozprawy jako takiej.

Doktorant przeprowadził dyskusję w dojrzały sposób w świetle współczesnych danych światowych. Potrafił wybrać najbardziej istotne publikacje i przedstawić zarówno wyniki własnych, jak i wynikające z prac innych autorów (nieliczne). Bardzo ładnie, ostrożnie skomentowano wyniki.

W swej dezyderacji Autor oparł się na 190 pracach innych autorów, oryginalnych, poglądowych, w tym 7 pozycjach książkowych o zasięgu międzynarodowym, dotyczących głównie statystyki. Znakomita większość publikacji pochodzi z ostatnich lat. Przyjęto sposób cytowania klarowny, uporządkowany wg kolejności pojawiania się w tekście, konsekwentnie i przejrzysto stosowany. Pod koniec dyskusji Autor odnosi się krytycznie do swojej pracy, zarówno w obszarze wydawałoby się niewielkiej grupy badanej, jak i niedoskonałości stosowanej metody oceny w rezonansie magnetycznym. Czyni to niezwykle dojrzałe i przekonująco, wytrącając recenzentowi szereg pytań z tego obszaru, które pojawiały się w trakcie czytania dezyderacji.

Pracę kończą 4 wnioski:

1. Przepływ krwi przez mózg u młodych zdrowych kobiet w pomiarach metodą rezonansu magnetycznego ze znakowaniem spinów krwi tętniczej cechuje się znaczną zmiennością osobniczą zarówno na poziomie globalnym, jak i regionalnym w okresie przejścia z jednego cyklu menstruacyjnego w kolejny.

2. Za znaczną część zmienności wewnątrzosobniczej perfuzji mózgowej u młodych zdrowych kobiet odpowiadają wahania poziomów żeńskich hormonów płciowych – estradiolu i progesteronu, których dynamiczny spadek stężenia w surowicy krwi w okresie przejścia z jednego cyklu menstruacyjnego w kolejny powoduje u wielu kobiet zmniejszenie przepływu krwi przez mózg.

3. Wpływ estradiolu na wielkość perfuzji mózgowej u młodych zdrowych kobiet w okresie przejścia z jednego cyklu menstruacyjnego w kolejny wydaje się być bardziej symetryczny i uogólniony, z kolei efekt oddziaływania progesteronu wydaje się być bardziej lokalny i asymetryczny.

4. Wartości parametrów perfuzji mózgowej zmierzone metodą rezonansu magnetycznego ze znakowaniem spinów krwi tętniczej techniką pulsacyjną charakteryzują się dość wysoką niepewnością pomiarową w okresie przejścia z jednego cyklu menstruacyjnego w kolejny.

Trzy pierwsze odpowiadają pierwszemu celowi pracy, a czwarty drugiemu. Wydaje się, że mają one dość uniwersalny charakter, choć w pewnym sensie cytują jednak wyniki otrzymane w pracy.

Na dodatkowe podkreślenie zasługuje ogromny nakład pracy wykonany przy realizacji rozprawy oraz biegłość w stosowaniu i doborze metod statystycznych.

Reasumując:

Pracę oceniam pozytywnie. Autor zaplanował i przeprowadził bardzo interesujące badanie, którego wyniki mają dużą wartość poznawczą. Wybór tematu badawczego wydaje się trafny, autor odpowiednio dobrał metody badania, a także przeprowadził logiczne postępowanie statystyczne (niezwykle przemyślane i szczegółowe) oraz wnioskowanie. Wydaje się, że praca ma duży potencjał publikacyjny.

Recenzowana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (tj. Dz.U. z 2017 r. poz 1789.) oraz art. 179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

Dlatego z przekonaniem składam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Rafała Śledzińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

1718116 Ewa Krzysztanek  
dr hab. n. med., prof. SUM  
lekarz specjalista neurologii  
i rehabilitacji medycznej