

Jan Kochanowicz, prof. dr hab. med.
Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja

**rozprawy doktorskiej lek. med. Jakuba Stępnia pt: „Zastosowanie
elektroencefalografii w ocenie uszkodzeń obwodowego układu nerwowego w
określonych jednostkach chorobowych”.**

Recenzja rozprawy doktorskiej przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny
Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zgodnie z uchwałą z dn.
03.04.2024r.

Przesłana do recenzji praca doktorska lek med. Jakuba Stępnia jest zestawieniem
dwóch publikacji, w których doktorant jest pierwszym autorem i jednocześnie jednym z
dwóch. Całość rozprawy doktorskiej składa się ze streszczeń w języku polskim i
angielskim, rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, podsumowanie i
wnioski, bibliografia oraz załączniki, w których znajdziemy oświadczenie i zgodę
komisji bioetycznej, oświadczenie współautorki i kopie obu pracy stanowiących
dysertację. Razem rozprawa obejmuje 49 stron druku komputerowego i została
wykonana w Insula Centrum Badań Klinicznych, pod kierownictwem Pana dr hab. n.
med. Kazimierza Tomczykiewicza.

Streszczenia zarówno w języku polskim jak i angielskim są syntezą treści
zawartych w opublikowanych pracach, jak i całym doktoracie, czytający znajduje w
nich istotę doktoratu.

W rozdziale wstęp zajmującym trzy strony autor w sposób rozszerzony, ale bez
rozwlekłości wprowadza nas w tematykę pracy. Podjęte w pracy tematy są istotne
klinicznie. Polineuropatia cukrzycowa pomimo dużego postępu w diagnostyce i
leczeniu z zastosowaniem nowoczesnych pomp insulinowych działających w oparciu o
założenia sztucznej inteligencji jest jednym z najczęstszych powikłań cukrzycy. Jej
diagnostyka oparta jest w głównej mierze na subiektywnym badaniu neurologicznym
wspartym badaniem neurofizjologicznym. Także poszukiwanie obiektywnych
elektroencefalicznych kryteriów pozwalających rozpoznać i monitorować
polineuropatię cukrzycową jest tematem aktualnym, ponieważ tylko w ten sposób

możemy ocenić skuteczność postępowania profilaktycznego i/lub terapeutycznego. Trudno jest w chwili obecnej wyobrazić wartościowe badanie polineuropatii cukrzycowej czy skuteczności i bezpieczeństwa leku w tym powikłaniu cukrzycy bez możliwości obiektywnego monitorowania zmian w nerwach obwodowych. Aktualność zagadnienia potwierdza zainteresowanie wielu badaczy co znajduje odzwierciedlenie w licznych bieżących publikacjach w czasopiśmie krajowych i światowych.

Druga praca z cyklu wynika z sytuacji pandemicznej związanej z infekcją Sars-Cov2 jakiej doświadczyliśmy jako społeczeństwo w ostatnich latach. Obserwacje kliniczne wskazywały oprócz niewątpliwych zmian w układzie oddechowym chorych na Covid-19 także na zmiany w innych układach. W dużym odsetku powikłania dotyczą ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. W tym miejscu należy również podkreślić aktualność i ważność tematyki badawczej zawartej w dysertacji. Tym bardziej, iż wiemy niewiele o późnych powikłaniach lub następstwach Covid-19, a biorąc pod uwagę powszechność infekcji, określaną w milionach potwierdzonych przypadków może to być ważny klinicznie temat w najbliższych latach. Dodatkowo duże spektrum objawów i stanu chorych od postaci praktycznie bezobjawowych do stanów ciężkich kończących się śmiercią czyni z zagadnienia ciekawy temat badań naukowych, które mogą być użyteczne w praktyce klinicznej.

Po zapoznaniu ze wstępem napisanym w sposób przystępny tak, że nawet bez przygotowania neurofizjologicznego można śmiało odpowiedzieć twierdząco na pytanie o wiedzę teoretyczną dr Jakuba Stępnia jako osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauk medycznych.

Rozdział Cele pracy jest podzielony na dwa akapity, które odpowiadają dwóm pracom wchodzącym w skład doktoratu.

W pierwszym przypadku jako cel pracy wskazuje udowodnienie, iż w pierwszej kolejności dochodzi do uszkodzenia włókien czuciowych nerwów kończyn dolnych oraz stworzenia systemu klasyfikacji nasilenia zmian w nerwach obwodowych u chorych z cukrzycą. W tym miejscu należałoby zauważyć, iż o ile drugi cel jest zrozumiały to w przypadku pierwszego należałoby raczej mówić o potwierdzeniu wyników innych prac, a wyniki badań traktować jako wsparcie rozpoznania symetryczności polineuropatii.

W drugiej pracy Doktorant za cel obrał zbadanie zmian w obwodowym układzie nerwowym u chorych, którzy przebyli Covid - 19 i aby doprecyzować należałoby wspomnieć o badaniu neurofizjologicznym. Natomiast pisanie o konieczności zbadania

wpływu wirusa Sars-Cov2 na neurony jest zbyt dużym uogólnieniem, ponieważ zastosowana metodyka tego nie umożliwia.

Pomimo uwag Recenzenta przedstawione cele są dobrze opisane, a zastrzeżenia pokazują jedynie złożoność poruszanych zagadnień klinicznych.

Kolejny rozdział Materiał i Metody opisuje grupę badaną i kontrolną w podziale na dwie prace. W pierwszej pracy badaniem objęto 113 pacjentów z dystalną symetryczną polineuropatią cukrzycową w wieku 59.27 ± 13.66 lat. Wyniki odniesiono do 61-osobowej grupy kontrolnej zdrowych ochotników w wieku 41.70 ± 18.37 lat. Słusznie z badania wyłączonego pacjentów z innymi niż cukrzyca przyczynami uszkodzenia nerwów obwodowych, takimi jak nadużywanie alkoholu, leczenie onkologiczne, choroby nerek lub tarczycy. Należałoby jeszcze dodać o wyłączeniu pacjentów z neuropatią cukrzycową inną niż dystalna symetryczna polineuropatia. Metodyka badania elektroneurograficznego nerwów pośrodkowego, łokciowego, łydkowego, piszczelowego i strzałkowego nie budzi zastrzeżeń. Rozmieszczenie elektrod, oceniane parametry jak amplitudę odpowiedzi, szybkość przewodzenia, latencję dystalną oraz latencję fali F jest typowa dla tego typu badań. Zostało to szczegółowo opisane z dokładnym rozmieszczeniem elektrod stymulujących i odbiorczych. Nie zapominając o temperaturze, która ma szczególne znaczenie przy ocenie przewodzenia zwłaszcza w nerwach czuciowych, aczkolwiek wydaje się, że właściwszym byłoby określenie optymalnej temperatury skóry badanej kończyny. W badaniu wyniki porównywano testami t Student i U Mann-Whitney test.

W drugim badaniu do grupy badanej włączono 45 osób, które przebyły Covid - 19 w ciągu 6 miesięcy przed badaniem. Badani byli w wieku 54.4 ± 11.4 lata i prezentowali objawy uszkodzenia nerwów obwodowych, takie jak: parastezje, zaburzenia czucia, osłabienie siły mięśniowej kończyn po przebytej infekcji Covid - 19 potwierdzonej testem PCR o lekkim lub średnim nasileniu. Słusznie badaniem nie objęto pacjentów o ciężkim przebiegu Covid - 19 z uwagi na możliwość współistnienia neuropatii stanu krytycznego, ponadto z badania wyłączone osoby z potencjalnymi innymi przyczynami uszkodzenia nerwów obwodowych, takimi jak cukrzyca, niedobór witaminy B12, alkoholizm, stan po leczeniu onkologicznym. Grupę kontrolną stanowiło 45 zdrowych ochotników w wieku 52.6 ± 21.8 lat, którzy mieli wykonane badanie neurograficzne w latach 2014-2018, kiedy infekcja Sars-Cov-2 nie występowała w populacji ludzkiej. Co jest prawidłowe, jednakże w opinii recenzenta wymagane jest

doprecyzowanie, czy badanie było wykonywane na tym samym aparacie EMG, jednakże należy zauważyć, iż informacji o wykorzystanym do badania sprzęcie nie znajdujemy w metodyce obu prac. Badanie electroneurograficzne włókien nerwu pośrodkowego, łokciowego, strzałkowego i łydkowego było wykonywane wg standardowego protokołu z oceną typowych parametrów jak: amplituda odpowiedzi, szybkość przewodzenia, latencja dystalna i latencja fali F.

Odrębnego wyjaśnienia wymaga sprawa zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzone badania, które było podstawą do publikacji prac stanowiących cykl wchodzący w skład rozprawy doktorskiej. W stosunku do pierwszej publikacji autorów Stępień Jakub i Pastuszek Żanna zatytułowanej *Distal symmetrical polyneuropathy in diabetes mellitus patients: Proposition of a new scoring system based on electroneurography findings*, opublikowanej w *Adv. Clin. Exp. Med.* 2023 Jul 24, przedstawiono Oświadczenie Przewodniczącej Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, iż przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego i zgoda komisji nie jest wymagana. Jednakże w tej publikacji w akapicie pierwszym rozdziału *Materials and Methods* znajdujemy informację o zgodzie Komisji Bioetycznej przy Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie o numerze 14/WIM/2021. Takowa zgoda jest kolejnym załącznikiem w doktoracie i dotyczy „Oceny wpływu przezczaszkowej stymulacji magnetycznej na ukrwienie i utlenowanie mózgu oraz funkcjonowanie obwodowego układu nerwowego u pacjentów post-Covid z jednoczesnym wykorzystaniem nieinwazyjnej techniki spektroskopii w bliskiej podczerwieni i electroneurografii”. W tym momencie należy zauważyć, iż zgoda o takim tytule obejmuje badania o szerszym zakresie niż zaprezentowane ale w drugiej z publikacji doktoratu i dotyczącej pacjentów z polineuropatią po przebytych Covid-19. Natomiast zgoda o numerze 14/WIM/2021 nie jest powiązana z pierwszą pracą mówiącą o klasyfikacji polineuropatii cukrzycowej w oparciu o badanie neurofizjologiczne.

Wskazane jest wyjaśnienie zaistniałej sytuacji w trakcie dalszego procedowania doktoratu.

Uzyskane wyniki po podaniu analizie statystycznej zostały przedstawione w analogiczny sposób jak cele i metodyka z opisem grup badanych, najpierw dla pierwszej pracy, a następnie drugiej.

W pierwszej publikacji synteza statystyczna wykazała, że zarówno amplituda odpowiedzi jak i szybkość przewodzenia we włóknach czuciowych nerwu łydkowego,

strzałkowego, pośrodkowego i łokciowego były niższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto wykazano obniżenie amplitudy odpowiedzi, zwolnienie szybkości przewodzenia, wydłużenie latencji dystalnej oraz latencji fali F we włóknach ruchowych nerwu strzałkowego, piszczelowego, pośrodkowego i łokciowego w porównaniu do grupy kontrolnej. Są to wyniki, których w badanej grupie powinniśmy się spodziewać. Istotą pracy Doktoranta jest, że bazując na tych danych z wysoką znamiennością statystyczną (we wszystkich porównaniach p jest mniejsze od 0.05), opracowano kryteria diagnostyczne uszkodzenia dla wszystkich badanych nerwów

Na podstawie obiektywnych danych z badania elektroneurograficznego nerwów czuciowych i ruchowych opracowano prosty i praktyczny pięciostopniowy system klasyfikacji nasilenia zmian w symetrycznej polineuropatii cukrzycowej przedstawiony w tabeli 5.

W drugiej pracy mówiącej o powikłaniach pocovidowych w obwodowym układzie nerwowym analiza wykazała znamienne statystycznie obniżenie amplitudy, zwolnienie szybkości przewodzenia z wydłużeniem latencji końcowej i latencji fali F w badanych nerwach obwodowych kończyn górnych i dolnych. Doktorant zarówno w publikacji jak i rozprawie czytelnie przedstawił uzyskane wyniki w formie opisowej jak i tabelarycznej (tabele 6-10).

W podsumowaniu rozdziału należy podkreślić, iż uzyskane w dysertacji wyniki zostały przedstawione jasno i przystępnie. Liczba tabel jest odpowiednia, a wyniki zasługujące na szczególną uwagę przedstawiono w formie wykresów. Powyższe pozwala na potwierdzenie, iż dr Jakub Stępień wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej: przygotowując i realizując badania zgodnie z założonym planem badawczym tak jak jest to wymagane od osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora.

Przechodząc do dyskusji i wniosków z przeprowadzonych badań Doktorant na wstępie podnosi wagę badania elektrofizjologiczne w diagnostyce i monitorowaniu postępu choroby u chorych z uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego w przebiegu COVID 19 i cukrzycy. Następnie w sposób syntetyczny opisuje uzyskane wyniki badań. Pewien niedosyt pozostawia ograniczona dyskusja z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy. Pomimo cytowania znacznej ilości pozycji w bibliografii zarówno w rozprawie (20 pozycji) jak i publikacjach odpowiednio 60 w pierwszej pracy i 25 w drugiej. Wnioski mają charakter opisowy z krytycznym spojrzeniem na uzyskane wyniki oraz wskazaniem na konieczność dalszych badań lub

obserwacji. Dotyczy to też nowej klasyfikacji, ponieważ dopiero praktyczne jej wykorzystanie potwierdzi jej wartość kliniczną. Natomiast zdecydowanie więcej znaków zapytania znajdziemy w przypadku powikłań pocovidowych.

Recenzent zapoznając się z Oświadczeniami współautorów publikacji zauważył w obu przypadkach brak podpisu fizycznego pod dokumentami, również nie ma informacji o podpisie elektronicznym, jak również nie jest podpisany cały dokument stanowiący rozprawę doktorską. Wobec powyższego należy to traktować jako brak formalny do uzupełnienia na kolejnych etapach procesu doktoryzowania dr Jakuba Stępnia.

Po zapoznaniu się z całą pracą i jak podnoszono powyżej można potwierdzić, że rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w wykorzystaniem własnych wyników badań naukowych.

Podsumowując, lek. med. Jakub Stępień przedstawił do recenzji pracę doktorską pt.: „Zastosowanie elektroneurografii w ocenie uszkodzeń obwodowego układu nerwowego w określonych jednostkach chorobowych”, która spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z późniejszymi zmianami (Dz.U. 2018 poz. 1668).

W związku z tym przedkładam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Jakuba Stępnia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, dn. 15.05.2024r.

Jan Kochanowicz, prof. dr hab. n. med.