

Bydgoszcz, 31.08.2024

Dr hab. Wojciech Beuth, prof. AKP
Akademia Kujawsko-Pomorska

Jakub Stępień

**ZASTOSOWANIE ELEKTRONEUROGRAFII W OCENIE USZKODZEŃ
OBWODOWEGO UKŁADU NERWOWEGO W OKREŚLONYCH JEDNOSTKACH
CHOROBOWYCH**

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Powszechnie znana cukrzyca, o której napisano tak dużo, powoduje wiele powikłań, wśród których neuropatia (czy polineuropatia) dotyczy nawet 30% wszystkich dotkniętych nią osób według świeżych danych z 2018 i 2019 zebranych przez dwie niezależne grupy badaczy Sun i wsp. oraz Iqbal i wsp.

Wiedza i umiejętności odnośnie Covid zdobywane naprędce pod prężeniem druzgocącego postępu pandemii na świecie wymagają co najmniej spokojnego rzeczowego usystematyzowania czy uporządkowania.

Mimo znacznego postępu wiedzy i doświadczeń praktycznych w omawianym przez Autora temacie, w sposób oczywisty, nie wszystkie kwestie są rozstrzygnięte.

Ustawa Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 2018 w art. 187 w pkt 3 dopuszcza zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych jako sposób stworzenia rozprawy doktorskiej. Ustawa nie precyzuje wszakże, jakie są oczekiwania wobec tego typu pracy, jak i tego, co należy w niej oceniać. W opinii autora niniejszej recenzji zajmowanie się każdym z artykułów osobna jest wyważaniem otwartych już drzwi, otwartych przez fakt opublikowania ich w renomowanych czasopiśmie poprzedzonego stosownymi uprzednimi procedurami kwalifikacyjnymi. Natomiast należy ocenić nową wartość, jaka powstała z połączenia i wnioski z tego wynikające.

Z takim przekazem i z wielkim zainteresowaniem zaangażowałem się w analizę niniejszej dysertacji.

W konsekwencji kolejnych badań i publikacji widać też wyraźnie, że temat podjęty przez Doktoranta jest bardzo wieloczynnikowy i skomplikowany i wiele jeszcze jest w nim do ustalenia o czym świadczy i ta praca, która przypadł mi zaszczyt ocenić.

UKŁAD I KONSTRUKCJA PRACY

Przedstawiona do oceny rozprawa została zaprojektowana w modyfikacji „tradycyjnego” klasycznego układu charakterystycznego dla prac naukowych w medycynie, w modyfikacji dostosowanej do tworzenia prac opartych na uprzednio opublikowanych pracach. To powinno pozwolić na właściwą – przejrzystą strukturę podziału treści. Taka modelowa konstrukcja zazwyczaj bardzo ułatwia szybkie i satysfakcjonujące zapoznanie się z nią i ocenę zarówno dla recenzenta jak i każdego czytelnika.

Praca doktorska liczy 49 zawierających treść ponumerowanych stron. Ostatnie przedstawiają kserokopie dokumentacji zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań niezbędnych do powstania rozprawy, odpowiednie oświadczenia autorów oraz kopie publikacji będące kanwą niniejszej dysertacji.

Treść pracy całkowicie odpowiada tematowi podanemu w tytule.

Praca prezentuje też ogólnie rozumianą w języku polskim, w którym większości jest napisana, poprawność formy i stosowanego języka, stylu i zasad interpunkcji.

WSTĘP

To klasyczny rozdział zawierający wprowadzenie w zagadnienia dysertacji. Można go uznawać za formę zaprezentowania ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata - doktoranta w dyscyplinie, w której powstaje rozprawa - jak tego oczekuje twórca – ustawodawca Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce z 2018 r.

Można przyjąć, że projekt rozdziału pozwolił Doktorantowi szczegółowo i sumiennie omówić węzłowe zagadnienia analizowanego problemu, zwłaszcza w zakresie badanych jednostek chorobowych.

Pewien niedosyt budzi wszakże pominięcie zagadnień elektroneurografii jako metody diagnostycznej znanej dobrze raczej nieszerokiemu gronu osób będących specjalistami w tej dziedzinie. Poza tymi osobami praca może być trudniej dostępna do zapoznania i analizy.

Nie wątpię, że tworząc ten rozdział Doktorant dysponował rzetelną szczegółową wiedzą teoretyczną dotyczącą dyscypliny, w której wykonywał działania badawcze oraz poddanych badaniom kwestii, ale w pracy doktorskiej niekoniecznie musiał wykazywać nadmierną skromność i powściągliwość w prezentowaniu tej wiedzy.

ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Doktorant przedstawił cel (czy cele szczegółowe) swojej pracy w sposób opisowy. Aby ułatwić zapoznanie się z pracą i weryfikację jakie konkretne wnioski wypływają z konkretnie postawionych celów, zawsze proponuję swoim podopiecznym w pisaniu prac przedstawienie celów w sposób wyodrębniony i ponumerowany. I tak:

1. Czy w przypadku DSNP w pierwszej kolejności dochodzi do uszkodzenia włókien czuciowych nerwów kończyn dolnych?
2. Stworzenie systemu klasyfikacji nasilenia zmian w nerwach obwodowych u chorych z cukrzycą co pozwoli na lepsze monitorowanie i skuteczniejsze leczenie [tej choroby]. Czy chodzi o leczenie cukrzycy, czy powikłania w postaci neuropatii? – tego Autor do końca nie precyzuje).
3. Zbadanie zmian w obwodowym układzie nerwowym u chorych, którzy przeżyli Covid 19
4. Zbadanie wpływu tego wirusa na neurony (czy zakładając z góry neurotoksyczność wirusa?, czy przyjmując wpływ wtórny np. z powodu niedotlenienia u tych chorych, u których wystąpiła niewydolność oddechowa możliwa i obserwowana w wielu przypadkach nie tylko najcięższych?)

Cel sformułowany opisowo przez Autora treściowo jest wszakże odpowiedni poza wymienionymi powyżej wątpliwościami.

Trzeba go uznać za dobrze przemyślany i zaprojektowany, a jednocześnie ambitny i odpowiadający – może niekoniecznie bezpośrednio - konkretnym potrzebom klinicznym.

Stwierdzenie „celem było udowodnienie hipotezy” uznałbym za daleko posunięte na starcie. Jeśli już trzymamy się wersji udowadniania i obalania hipotez to lepiej byłoby stwierdzić: zbadanie hipotezy.

MATERIAŁ KLINICZNY I METODY BADAŃ

Doktorant poddał badaniu liczną grupę 113 osób z DSNP i 45 osób Covid 19 (i grupy kontrolne) opisowo przedstawiając charakterystykę „socjodemograficzną” grup. Możliwe, że wyrażenie tych danych w postaci niewielkich tabel byłoby łatwiejsze do ewentualnej analizy.

Jednakże, jak sądzę, opublikowanie prac „pierwotnych” w renomowanych czasopismach jest należyłą weryfikacją zasadności ilościowej, stworzenia grup kontrolnych, kryteriów włączenia i wykluczenia z grup.

Pewną wątpliwość budzi tylko wykluczenie osób „z ciężkim przebiegiem Covid z uwagi na możliwość współistnienia neuropatii stanu krytycznego”. Jaka jest precyzyjna definicja „odcięcia”, aby nie budzić wątpliwości o tendencyjny dobór grupy badanej? Czy chodzi o niewydolność oddechową z koniecznością wentylacji mechanicznej i pobytu na OIT? Neuropatia stanu krytycznego (ściślej: polineuropatia stanu krytycznego (CIP, critical illness polyneuropathy) jest w pojedynczych na razie

przypadkach opisywana również na etapach konieczności rehabilitacji [*J. Rehabil. Med.* 2022; 54: 1139, CRITICAL ILLNESS POLYNEUROPATHY AND FUNCTIONAL OUTCOME IN SUBJECTS WITH COVID-19: REPORT ON FOUR PATIENTS AND A SCOPING REVIEW OF THE LITERATURE - Domenico INTISO, i wsp

Analiza statystyczna, przeprowadzona celem sprawdzenia istotności czy znamienności uzyskanych wyników, została oparta na testach nieparametrycznych U-Manna-Whitney'a i t-Studenta.

Zastosowanie tych ogólnie znanych, zweryfikowanych i szeroko stosowanych w statystyce badań medycznych testów pozwoliło, że uzyskane wyniki znamienności - istotności są w pełni porównywalne.

Przyjęty, jak sędzę, poziom istotności $p < 0.05$ odpowiada wymogom stawianym badaniom medycznym.

Przyjąłem, że metodyka pracy została przygotowana stosownie i adekwatnie oraz przedstawiona szczegółowo i wyczerpująco, a Doktorant zastosował je odpowiednio umiejętnie i kompetentnie - dowód w postaci publikacji w renomowanych czasopismach

O niedosyć z powodu braku przybliżenia metody elektroneurografii już wspomniano.

Niezrozumiałym jest dla recenzenta przedstawianie przez Autora w tym rozdziale i następnym tytułów podrozdziałów w języku angielskim. Jest przecież wyczerpujące streszczenie w tym języku. Oczekiwaniem i nie tylko moim zapewne, jest wyjaśnienie przez Autora, gdy dostanie głos, tej zagadki

WYNIKI ^

Rozdział został napisany starannie, skrupulatnie i przekonująco ze stosownym użyciem 10 estetycznych czytelnych tabel z zaskakującym brakiem bezpośredniej interpretacji wyników, co daje możliwość do łatwej i dogłębnej indywidualnej analizy na podstawie przedstawionych danych tylko osobom będącym w nieszerokim gronie specjalistów w temacie.

Z pracy widać, że zanika podtrzymywana latami tradycja numerowania tabel cyframi rzymskimi, ale oczywiście nie jest to żaden merytoryczny zarzut

W Tabeli 5. Doktorant przedstawił autorski pięciostopniowy system oceny nasilenia zmian w DSPN i chwala mu za to. Dlaczego jednak, dysponując ogromnym materiałem (113 zbadanych przez ENG osób) nie wykonał, czy nie przedstawił analizy tej grupy w wykreowanej klasyfikacji (np. jaki jest w tej grupie odsetek osób w stopniu bardzo ciężkim?). Jeśli to ma być obecne w kolejnej publikacji, to bardzo na nią czekamy.

Kryterium podziału na stopnie w postaci pojawienia się „odpowiedzi czuciowej w przynajmniej jednym nerwie kończyny górnej” jest przejrzyste, „zero – jedynkowe”. Natomiast termin „obniżenie

amplitudy" mógłby zawierać przymiotnik „istotny” wskazujący na analizę matematyczną obniżenia, aby uniknąć zmian nieznacznych - artefaktów czy posądzenia o niejednorodną ocenę szacunkową. To będzie zapewne wnioskami w kolejnej pracy.

Rozdział prezentuje jednak dokładnie wyniki badań w nawiązaniu do przyjętego celu pracy. Sposób przedstawienia świadczy o umiejętności przekazywania do publikacji wyników, choć Autor w swojej skromności nie chwali się sprawnością ich interpretowania.

OMÓWIENIE

Ten rozdział dający możliwość niekoniecznie szerokiego i niekoniecznie wyczerpującego komentarza własnych wyników w konfrontacji z opiniami zawartymi w piśmiennictwie został w pracy pominięty.

Również brak przeciwstawienia sobie wyników dwóch przedstawionych prac o różnych chorobach o różnej etiopatogenezie uszkodzenia nerwów obwodowych gdzie jest zwornik w postaci eng (cukrzyca – raczej metaboliczna, Covid – raczej wynikająca głównie z niewydolności oddechowej – oczywiście to głos do dyskusji) budzą znów uczucie niedosytu.

WNIOSKI

Ta część oceny dysertacji okazała się nieco większym wyzwaniem dla recenzenta niż poprzednie.

Rozdział ten jest też pewną skromną formą omówienia, tak oczekiwaną w osobnym, w wielu pracach bardzo rozległym rozdziale „Omówienie”.

Próżno jednak, ewentualnie bardzo trudno znaleźć wniosek z postawionego sobie celu (jeśli gdzieś jest – prosba o wskazanie, gdzie) wniosek z celu wymienionego jako pierwszy: Czy w przypadku DSNP w pierwszej kolejności dochodzi do uszkodzenia włókien czuciowych nerwów kończyn dolnych ?

Wniosek o klasyfikacji DSNP wsparty o ocenę skuteczności w oparciu o materiał własny znacznie by go uwiarygodnił

Stąd, aby nie przedłużać rozważań nad tym podrozdziałem proponowałbym w wersji rozprawy doktorskiej przeznaczonej do szerszej publikacji przedstawić cele szczegółowe i wnioski w pełnej spójności ilościowej i jakościowej, co niewątpliwie ułatwi dokładne zrozumienie istoty tej cennej pracy. Będzie to w zgodzie z tym co naszemu pokoleniu wpajali nasi nauczyciele i życzliwością wobec czytelnika pragnącego z pełnym zrozumieniem zapoznać się z prezentacją.

Oczywiście po uważnym powtórным przeczytaniu celów i wniosków można przyjąć, że wnioski są co do zasady spójne z kolejnymi przedstawionymi celami pracy.

W ten sposób, poza niewielkimi zastrzeżeniami formalnymi założenia pracy zostały w ten sposób wykonane, a cel osiągnięty. Przedstawione wnioski są oryginalnym rozwiązaniem postawionego problemu badawczego. ^

STRESZCZENIE

Odpowiednio obszerne o objętości po ponad półtorej strony po polsku i po angielsku oddaje w pełni treść pracy.

PIŚMIENNICTWO ^

Na piśmiennictwo niniejszej dysertacji składa się 20 prac (rozumiem starannie, ściśle wręcz restrykcyjnie wyselekcjonowanych z ogromu publikacji na ten temat) opublikowane w latach 1983 - 2021. (w tym absolutnie aktualnych ogłoszonych od 2020 r - 7). Doniesień w języku polskim podkreślających nasz rodzimy wkład w zagadnienie nie ma. Niebawem – mam nadzieję – do tej listy dołączymy odpowiednio przygotowaną niniejszą pozycję jako w języku polskim pierwszą.

Publikacje zostały uszeregowane w kolejności cytowania, zgodnie z tematem i są w sposób oczywisty cytowane w dysertacji.

Zakres bibliografii i ilość pozycji świadczą o wnikliwości, sumienności i pracowitości Doktoranta w doborze źródeł i umiejętności ich odpowiedniego wykorzystania.

EWENTUALNE DOSTRZEŻONE USTERKI

W obszernej pracy naukowej, w której każdy autor zwraca się uwagę przede wszystkim na ścisłość merytoryczną sytego w treść tekstu zazwyczaj trudno ustrzec się różnych drobnych błędów i usterek zazwyczaj wynikających z intensywnej pracy twórczej, z posługiwaniem się przyjętymi na co dzień potocznymi skrótami myślowymi, które można przecież w następnej wersji pracy poprawić czy przeredagować. Niekiedy zastrzeżenia mają charakter kontrowersyjny wynikający z różnych punktów widzenia danego problemu.

Ewentualne takie sformułowania czy ich brak zostały przedstawione w poprzednich podrozdziałach i polecałbym Doktorantowi uwzględnienie ich w pracy do szerokiej publikacji

Nie ma co rozwijać dalej tej części oceny reasumując, że w ocenianej dysertacji piszący recenzję absolutnie nie dopatrył się jednak żadnych znaczących czy istotnych czy rażących połknień, które wpływałyby istotnie na jej treść.

PODSUMOWANIE

Podane w ocenie pracy usterki, uchybienia czy zastrzeżenia mają wszakże charakter czysto formalny i nie umniejszają sposób merytorycznej wysokiej wartości ocenianej rozprawy, którą widzę przede wszystkim jako wnioski z obydwu publikacji, które stanowią podstawę dysertacji - wnoszą cenny i oryginalny wkład udokumentowanej własnymi badaniami wiedzy na temat, szczególnie jeśli chodzi o klasyfikację DSPN...

Uzyskane wyniki mają niewątpliwie znaczenie dla nauki i należy je traktować jako kolejny przyczynek do trwających ciągle prób rozwiązania problemów wskazanych w dysertacji. Dowodzi tego choćby praca: Tsilingiris D, Schimpfle L, von Rauchhaupt E, Sulaj A, Seebauer L, Herzig S, Szendroedi J, Kopf S, Kender Z. Sensory Phenotypes Provide Insight Into the Natural Course of Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes*. 2024 Jan 1;73(1):135-146. doi: 10.2337/db23-0271. PMID: 37862374.

Nie ulega wątpliwości, że zgodnie z nowelizowanymi przepisami o stopniach naukowych i tytułach naukowych przedstawiona recenzentowi do oceny rozprawa, jest oryginalnym, unikalnym rozwiązaniem istniejącego problemu naukowego (to jest udowodnione wnioskami), a Doktorant wykazał się odpowiednią rzetelną wiedzą teoretyczną, umiejętnościami i kompetencjami w danej dyscyplinie (szkoda, że skromność spowodowała ograniczenie w jej przedstawieniu) oraz zdobył i posiada umiejętność i biegłość w samodzielnym prowadzeniu badań naukowych.

Wiemy, że, rozprawa doktorska ma wykazać rzetelną wiedzę teoretyczną Kandydata (uwagi na ten temat powyżej) w danej dyscyplinie, udowodnić umiejętność prowadzenia samodzielnej pracy badawczej (w pracach nazwijmy pierwotnych) oraz stanowić oryginalne rozwiązanie problemu naukowego (co jest umotywowane we wnioskach).

Tworząc zaś całą pracę opartą o poprzednie, oryginalne Doktorant bez wątpienia zdobył, ukształtował i wykazał wspomnianą umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy badawczej

Wobec tego stwierdzam że oceniana niniejszym rozprawa doktorska spełnia niezbędne warunki określone w art. 187 Ustawy z 20.07.2028 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i należy się jej ocena pozytywna.

Może też być obiecującą prognozą dalszego rozwoju naukowego Doktoranta w przyszłości.

Wobec tego zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne z wnioskiem o dopuszczenie Doktoranta do dalszych przewidzianych i wymaganych prawem etapów przewodu doktorskiego z nadaniem stopnia doktora włącznie.

Wojciech Beuth