

akceptuję
B. F. Nowak

Lublin, dnia 07.08.2025 r.

Przewodnicząca

Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM

Prof. dr hab. n. med I n.o zdr.

Marta Struga

Recenzja

rozprawy doktorskiej **lek. med. Karoliny Garbas** zatytułowanej „*Identyfikacja czynników prognostycznych niedoczynności wypieracza u pacjentów z objawami z dolnych dróg moczowych*”.

LUTS (ang. Lower Urinary Tract Symptoms), czyli Objawy z Dolnych Dróg Moczowych, to grupa dolegliwości związanych z pęcherzem moczowym, cewką moczową i gruczołem krokowym (u mężczyzn). Mogą one dotyczyć zarówno fazy gromadzenia moczu, jak i fazy oddawania moczu. U kobiet z kolei wyżej wymienione objawy mogą wynikać także z nieprawidłowej anatomii dna miednicy wynikającej z zaburzonej statyki dna miednicy będącej najczęściej konsekwencją przebytych ciąż i porodów drogami natury. Częstość występowania LUTS została oceniona w kilku dużych międzynarodowych badaniach populacyjnych, w których (oczywiście w zależności od zastosowanej metodologii badań) wykazano, że LUTS dotyczą aż 74% dorosłej części populacji Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, 75% Ameryki Południowej i 61% Azji. Z kolei w projekcie LUTS POLAND/LUTS dotyczącym analizy częstości występowania LUTS w naszym kraju okazała ona, że LUTS często występują w populacji polskiej i tak w zależności od definicji: (**definicja I**: co najmniej jeden objaw z dolnych dróg moczowych z częstością co najmniej „mniej niż połowa” – ogólna częstość występowania to 69,8%; mężczyźni 66,2%; kobiety 72,6%; w **definicji II**: co najmniej jeden objaw z dolnych dróg moczowych z częstością co najmniej „około połowa” – ogólna częstość występowania to 50,4%; przy czym w populacji mężczyzn problem dotyczył 46,2% respondentów; a w populacji kobiet 53,5 respondentek. Powyższe dane jednoznacznie wskazują, że jest to problem występujący powszechnie i mający duży wpływ na zdrowie populacyjne.

Z czysto praktycznego punktu widzenia objawy LUTS dzielimy w zależności od fazy w której występują na:

Związane z fazą gromadzenia: Częstomocz (częste oddawanie moczu), parcie nagłące (nagła, silna potrzeba oddania moczu), nykturia (oddawanie moczu w nocy).

Związane z fazą oddawania: Trudności z rozpoczęciem mikcji, osłabiony strumień moczu, przerywany strumień, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza, zatrzymanie moczu.

Inne: Nietrzymanie moczu, parcie nagłące z nietrzymaniem moczu

Przyczyny LUTS są oczywiście zróżnicowane, ale :

- U mężczyzn: najczęściej związane są z łagodnym przerostem gruczołu krokowego (BPH).
- U kobiet: Częściej infekcje dróg moczowych lub zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB), ale także zaburzenia statyki dna miednicy.
- Inne częste przyczyny to: Zaburzenia neurologiczne, kamica pęcherza, zapalenie pęcherza, ale również nowotwory, gdzie wczesna diagnostyka i leczenie spersonalizowane odgrywa kluczową rolę.

Objawy LUTS mogą znacząco wpływać na pogorszenie jakości życia pacjentów. Dlatego prawidłowe zidentyfikowanie przyczyn występowania tych uciążliwych objawów odgrywa kluczową rolę w prawidłowym leczeniu, które w zależności od potencjalnego czynnika sprawczego obejmuje farmakoterapię, terapię behawioralną czy wreszcie zabiegi chirurgiczne.

Mając powyższe na uwadze z całą pewnością stwierdzam, że temat dysertacji doktorskiej **lek.med. Karoliny Garbas** jest niezwykle interesujący nie tylko z naukowego, ale także z czysto praktycznego punktu widzenia, ponieważ dotyczy jednego z najtrudniejszych diagnostycznie i terapeutycznie objawu wynikającego z hipotonii pęcherza moczowego, co prowadzi do niemożności jego prawidłowego opróżnienia.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska zatytułowana „Identyfikacja czynników prognostycznych niedoczynności wypieracza u pacjentów z objawami z dolnych dróg moczowych” powstała w oparciu o cykl trzech spójnych tematycznie prac opublikowanych w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej a mianowicie:

- **Karolina Garbas**, Łukasz Zapała, Aleksander Ślusarczyk, Tomasz Piecha, Piotr Gwara, Aleksandra Żuk-Lapan, Hanna Piekarczyk, Piotr Zapała, Piotr Radziszewski. (A)voiding misdiagnosis: prediction of detrusor underactivity vs. bladder outlet obstruction using pre-urodynamic nomogram in male patients with LUTS. **Int Urol Nephrol.** 2024 Nov;56(11):3485-3494. Epub 2024 May 31. PMID: 38819576; PMCID: PMC11464610. doi: 10.1007/s11255-024-04093-7.

Współczynnik oddziaływania (IF) 1.8; punktacja MNISW 70

- **Karolina Garbas**, Łukasz Zapała, Aleksander Ślusarczyk, Tomasz Piecha, Piotr Radziszewski. Cracking the LUTS Code: a pre-urodynamic tool for DU vs. BOO diagnosis in female patients with non-neurogenic LUTS. **J. Clin. Med.** 2025, 14, 3674. doi: 10.3390/jcm14113674

Współczynnik oddziaływania (IF) 3.0; punktacja MNISW 140

- **Karolina Garbas**, Łukasz Zapała, Aleksander Ślusarczyk, Hanna Piekarczyk, Tomasz Piecha, Piotr Radziszewski. Beyond Urodynamics: Non-Invasive Approaches to Diagnosing Detrusor Underactivity In Men With Lower Urinary Tract Symptoms – a

systematic review. **BMC Urol.** 2025 Mar 6;25(1):44. PMID: 40050880; PMCID: PMC11887070. doi: 10.1186/s12894-025-01722-w

Współczynnik oddziaływania (IF) 1.7; punktacja MNISW 70

We wszystkich trzech publikacjach Doktorantka jest pierwszym Autorem a jej wkład pracy został poświadczony oświadczeniami wszystkich współautorów.

Sumaryczny IF wspomnianego powyżej cyklu publikacji wynosił 6.5; punktacja MNISW 280.

Całość dysertacji zawarta jest na 114 stronach starannie opracowanego maszynopisu, a ponadto wykaz zastosowanych skrótów ułatwia zdecydowanie prawidłową percepcję tekstu.

Rozprawę otwierają streszczenie w języku polskim i angielskim, które w sposób zwięzły przybliżają czytelnikowi istotę analizowanego problemu klinicznego.

W bardzo dobrze napisanym wstępie **Doktorantka** przedstawiła aktualnie obowiązujące definicje niedoczynności mięśnia wypieracza (DU) oraz trudności z opracowaniem wiarygodnych badań epidemiologicznych co jednoznacznie wynika z braku rekomendowanych, zwalidowanych i powszechnie dostępnych nieinwazyjnych metod diagnostycznych pozwalających na przeprowadzenie badań populacyjnych. Z oczywistych względów badanie urodynamiczne, choć stanowi obecnie złoty standard w diagnostyce DU, nie jest zalecane jako metoda przesiewowa i powinno być wykonywane wyłącznie u odpowiednio zakwalifikowanych pacjentów.

W kolejnej części rozprawy **Doktorantka** wnikliwie analizuje patofizjologię niedoczynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego omawiając kolejne przyczyny obniżonej kurczliwości tego mięśnia z uwzględnieniem wszystkich aktualnie postulowanych potencjalnych przyczyn tej choroby. Następnie **Autorka** objawy kliniczne pęcherza hipoaktywnego podkreślając trudności związane z wyodrębnieniem objawu wiodącego, co wynika z ich częstego nakładania się na objawy obserwowane w przebiegu pęcherza nadaktywnego (ang. overactive bladder, OAB) lub BOO (u mężczyzn najczęściej w przebiegu przerostu gruczołu krokowego a u kobiet w przebiegu zaawansowanego POP). W fazie gromadzenia moczu pacjenci mogą doświadczać zarówno parć nagłych, częstomoczu i nokturii, jak i – przeciwnie – rzadkiego oddawania moczu. Osoby z DU i wzmożonym czuciem pęcherzowym często zgłaszają zwiększoną częstość mikcji oraz parcia nagłe, natomiast pacjenci z DU i obniżonym czuciem pęcherzowym – brak parcia, rzadsze oddawanie moczu, co w konsekwencji może prowadzić do nietrzymania moczu z przepełnienia. To właśnie powoduje ogromne trudności diagnostyczne w oparciu jedynie o wywiad i dlatego cel pracy, który postawiła sobie Autorka jest, taki interesujący, ponieważ obecnie jedyną zalecaną metodą diagnozowania DU pozostaje inwazyjne badanie ciśnieniowo-przepływowe (ang. pressure-flow study, PFS), będące integralną częścią kompleksowego badania urodynamicznego. Doktorantka w bardzo wnikliwy sposób odnosi się do aktualnie obowiązujących kryteriów diagnostycznych DU obejmujących wskaźnik kurczliwości pęcherza moczowego (ang. bladder contractility index, BCI) oraz wskaźnik kurczliwości wypieracza (ang. detrusorcontractility index, DCI) zmodyfikowany przez

wprowadzenie dodatkowego progu diagnostycznego. Kolejnym omawianym przez Doktorantkę wykładnikiem urodynamicznym DU było prognozowane ciśnienie izowolumetryczne 1 (ang. projected isovolumetric pressure 1, PIP1), obliczane według wzoru $PIP1 = P_{det}@Q_{max} + Q_{max}$. Podsumowanie tych rozważań Autorka przedstawiła w Tabeli I na stronie 23 rozprawy doktorskiej uwzględniając ich ograniczenia i rzeczywistą praktyczną przydatność kliniczną.

W kolejnej części dysertacji Autorka omawia obecnie dostępne nieinwazyjne metody diagnostyczne DU oraz uzasadnia konieczność potrzeby opracowania nieinwazyjnych metod diagnostycznych DU jako klinicznego narzędzia ułatwiającego codzienną pracę z pacjentami.

Następnie **dr Karolina Garbas** uzasadnia dlaczego jej zdaniem przedstawiony ciąg 3 publikacji tworzy spójną całość tematyczną, koncentrującą się na opracowaniu nieinwazyjnych metod diagnostyki DU oraz jej różnicowaniu z BOO u pacjentów z nieneurogennymi LUTS i dlaczego może on stanowić rzeczywistą alternatywę dla inwazyjnych badań urodynamicznych.

I tak w publikacji pierwszej stanowiącej retrospektywną analizę czynników predykcyjnych DU u mężczyzn z nieneurogennymi LUTS, u których wykonano badania PFS przedstawiono, w jaki sposób proste parametry kliniczne - w tym morfologia krzywych uroflowmetrycznych, stosunek PVR (ang. PVR ratio, PVR-R) oraz objawy kliniczne wraz z oceną ich natężenia w kwestionariuszu Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS) - mogą stanowić nieinwazyjną alternatywę diagnostyczną w identyfikacji DU u mężczyzn. Taka metoda może okazać się szczególnie przydatna w przypadkach, gdy pacjent nie wyraża zgody na badanie PFS, procedura ta jest trudna do wykonania ze względu na współistniejące obciążenia zdrowotne. Szczególnie innowacyjnym elementem proponowanego modelu jest uwzględnienie kształtu krzywych swobodnego przepływu, parametru rzadko dotąd wykorzystywanego, głównie w badaniach przeprowadzanych u kobiet. Analiza krzywych uroflowmetrycznych jest szybka, intuicyjna i obarczona niskim ryzykiem błędnej interpretacji, co sprawia, że model może być z powodzeniem wdrażany w codziennej praktyce klinicznej, bez konieczności wykorzystania kosztownego sprzętu czy specjalistycznego oprogramowania.

Z kolei w pracy drugiej stanowiącej retrospektywną analizę czynników predykcyjnych DU u kobiet z nieneurogennymi LUTS, u których wykonano PFS opracowano nieinwazyjny model predykcyjny umożliwiający różnicowanie DU i BOO bez konieczności przeprowadzania inwazyjnego UDS. W badaniu uwzględniono objawy kliniczne, dane uroflowmetryczne oraz, co bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia, stopień obniżenia narządów miednicy mniejszej, oceniany zgodnie z obecnie obowiązującą skalą Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) powszechnie akceptowaną przez najważniejsze towarzystwa uroginekologiczne na świecie (IUGA, EUGA). Model został oparty na prostych, powszechnie dostępnych parametrach, co ułatwia jego zastosowanie w praktyce klinicznej. Innowacyjność podejścia polegała tutaj na integracji danych klinicznych w narzędzie wspomagające decyzje diagnostyczne u kobiet z LUTS. Podczas gdy wcześniejsze modele oparte wyłącznie na objawach lub pojedynczych wskaźnikach wykazywały ograniczoną wartość, podejście

zintegrowane, zaproponowane przez **Doktorantkę**, wykazuje obiecujący potencjał diagnostyczny oraz wysoką użyteczność w praktyce klinicznej.

Wreszcie w pracy trzeciej stanowiącej systematyczny przegląd literatury poświęconej nieinwazyjnym metodom rozpoznawania DU u mężczyzn z nieneurogennymi LUTS w sposób systematyczny podsumowano i przedstawiono dotychczas opracowane czynniki predykcyjne DU, takie jak parametry ultrasonograficzne, zmienne uroflowmetryczne, biomarkery dostępne z moczu lub surowicy krwi, kwestionariusze dotyczące objawów a także modele diagnostyczne stworzone w oparciu o parametry kliniczne, lub z pomocą sztucznej inteligencji. Oceniono krytycznie wartość diagnostyczną tych narzędzi, ich ograniczenia i zalety oraz możliwości wdrożenia w codziennej praktyce. Dodatkowo, jakość danych pochodzących z poszczególnych badań została oceniona z wykorzystaniem schematu QUADAS-2, co pozwoliło na zobiektywizowaną analizę wyników umożliwiającą ocenę ich rzeczywistej przydatności klinicznej.

Głównymi celami przedstawionej mi do oceny dysertacji doktorskiej były:

1. opracowanie nieinwazyjnych modeli diagnostycznych umożliwiających różnicowanie DU od BOO u pacjentów z nieneurogennymi LUTS – osobno dla populacji męskiej i żeńskiej oraz ,
2. przeprowadzenie systematycznego przeglądu i krytycznej oceny piśmiennictwa dotyczącego nieinwazyjnych metod rozpoznawania DU.

Ponadto Doktorantka wyznaczyła również cele poboczne jakimi były:

1. identyfikacja klinicznych i urodynamicznych czynników prognostycznych DU na podstawie wywiadu, kwestionariuszy objawowych (CLSS), UFL oraz danych anatomicznych (skala POP-Q) oraz.
2. zestawienie oraz analiza dokładności diagnostycznej dostępnych nieinwazyjnych metod diagnostycznych DU u mężczyzn z nieneurogennymi LUTS - z uwzględnieniem czułości, swoistości, NPV, PPV - wraz z oceną jakości danych.

W mojej ocenie Doktorantka perfekcyjnie zrealizowała postawione cele badawcze, a co najważniejsze wyciągnęła z nich bardzo istotne wnioski kliniczne.

W badaniu nr 1 **Autorka** wraz ze współpracownikami opracowali nową, całkowicie nieinwazyjną metodę umożliwiającą odróżnienie DU od BOO u mężczyzn z nieneurogennymi LUTS, i co szczególnie istotne, bez konieczności wykonywania PFS. Szczególnie innowacyjnym elementem opracowanego modelu diagnostycznego jest uwzględnienie kształtu krzywej swobodnego przepływu moczu, a więc parametru zazwyczaj nie branego pod uwagę w literaturze przedmiotu. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że opracowany w badaniu model osiągnął dobrą dokładność, o współczynniku c równym 0.78, a jego czułość, swoistość, PPV i NPV wyniosły odpowiednio 75,8 %, 62,4 %, 71,9 % i 67,0 %. Wartości te są porównywalne lub lepsze od dotychczas opracowanych nieinwazyjnych metod diagnostycznych, przy czym zaproponowana w badaniu metoda nie

generuje wysokich kosztów, nie wymaga specjalistycznego sprzętu, ani zaawansowanej interpretacji wyników.

Z kolei w badanie drugim wykazano, że połączenie wywiadu, analizy UFL oraz oceny stopnia obniżenia narządów miednicy mniejszej może stanowić przyjazną pacjentce, nieinwazyjną alternatywę w różnicowaniu DU od BOO u kobiet z nieneurogennymi LUTS. Opracowany model składający się z czterech zmiennych: uczucia zalegania, uczucia niepełnego opróżnienia pęcherza, wydłużonego czasu do Qmax w UFL oraz stopnia obniżenia narządów miednicy mniejszej < 3 w skali POP-Q uzyskał współczynnik c na poziomie 0.78. Przy progu prawdopodobieństwa 0.30, kryteria kliniczne dla urodynamicznie potwierdzonej DU osiągnęły czułość 86.8 %, swoistość 46 %, PPV 55 % i NPV 82.1 %. Wyniki te przewyższają zdecydowanie dokładność wcześniejszych prób diagnozowania DU w oparciu o objawy i dlatego stanowią cenne narzędzie kliniczne w rękach urologów i uroginekologów.

Wreszcie badane trzecie, które stanowi przegląd systematyczny dostarcza pełnego obrazu oraz krytycznej oceny nieinwazyjnych metod diagnostycznych DU u mężczyzn z nieneurogennymi LUTS. Praca ta dobitnie świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki oraz jej umiejętności krytycznej, a jednocześnie wnikliwej analizy omawianego problemu klinicznego.

Na podstawie przeprowadzonych badań **Doktorantka** sformułowała 2 wnioski ściśle wynikające z jej badań własnych oraz 3 dalsze wnioski będące wynikiem analizowanego piśmiennictwa oraz przewidywanych trendów naukowych w tym wykorzystania sztucznej inteligencji w opracowaniu algorytmów diagnostycznych. Ze wszystkimi wnioskami w pełni się zgadzam.

Całość dysertacji uzupełnia lista 44 odpowiednio dobranych i cytowanych w tekście pozycji naukowych.

Reasumując chciałbym stwierdzić, że w mojej ocenie dysertacja doktorska **lek. med. Karoliny Garbas** zatytułowana „*Identyfikacja czynników prognostycznych niedoczynności wypieracza u pacjentów z objawami z dolnych dróg moczowych*” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), i dlatego chciałbym się zwrócić do **Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM** o przeprowadzenie dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na wysoką jakość merytoryczną prezentowanej rozprawy zwracam się również o jej wyróżnienie.

Prof. zw dr hab. n. med.

Tomasz Rechberger