
Ocena rozprawy doktorskiej

Magistra Krzysztofa Głowackiego

pt.: „Predyktory wystąpienia reakcji stowarzyszonych kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu”

dla Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Uzasadnienie wyboru tematu i znaczenie problemu badawczego

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska magistra Krzysztofa Głowackiego dotyczy predykcji występowania reakcji stowarzyszonych kończyny górnej u chorych po udarze mózgu. Autor koncentruje się przede wszystkim na możliwości przewidywania tego zjawiska już w ostrej fazie udaru, podczas gdy punkt końcowy oceniano w czasie około trzech miesięcy od zachorowania.

Wybór problemu badawczego należy ocenić pozytywnie. Reakcje stowarzyszone są klinicznie istotnym, a jednocześnie znacznie słabiej poznanym elementem zaburzeń motorycznych po udarze mózgu. Znacznie mniej danych w literaturze przedmiotu dotyczy problematyki reakcji stowarzyszonych niż roli nasilenia niedowładu czy spastyczności. Szczególnie wartościowe jest podjęcie próby wczesnej predykcji występowania tego rodzaju zaburzenia motorycznego u chorych po udarze mózgu. Magister Krzysztof Głowacki słusznie wskazuje, że dotychczas publikowane badania koncentrowały się głównie na przewlekłej fazie udaru, natomiast znacznie mniej wiadomo o czynnikach występujących w fazie ostrej, które mogą poprzedzać rozwój tej niekorzystnej strategii kompensacyjnej. Oryginalność rozprawy wynika zatem nie z samego opisu reakcji stowarzyszonych, ale z próby znalezienia ich wczesnych predyktorów.

Z tego powodu wybór tematu rozprawy magistra Krzysztofa Głowackiego należy uznać za właściwy i uzasadniony koniecznością pogłębienia wiedzy na temat predykcji występowania reakcji stowarzyszonych kończyny górnej. Ma bowiem istotne znaczenie zarówno poznawcze, jak i potencjalnie praktyczne w codziennej pracy klinicznej. Badania w tym obszarze mogą przyczynić się do szybszej identyfikacji chorych szczególnie zagrożonych rozwojem reakcji stowarzyszonych i umożliwić wcześniejsze dostosowanie optymalnego programu rehabilitacji.

Ocena formalna pracy

Oceniana rozprawa ma 118 stron wraz z piśmiennictwem oraz załącznikami pracy. Właściwa treść rozprawy poprzedzona jest słowami kluczowymi w języku polskim i języku angielskim, podziękowaniami, spisem treści, wykazem stosowanych skrótów oraz streszczeniem w języku polskim i języku angielskim. Zbudowana jest według klasycznego wzorca obejmującego wstęp, cel pracy, materiał i metody, uzyskane wyniki, dyskusję i wnioski. Całość uzupełniają: bibliografia (114 pozycji właściwie dobranych i wykorzystanych, z których wiele to prace opublikowane w ostatnich latach), spis tabel i rycin oraz załączniki, wśród których znajdują się: zgoda Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr KB/118/2023 z dn. 03.07.2023r. na przeprowadzenie badania oraz zgody Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym na modyfikację protokołu badawczego nr KB/12/A2025 z dn. 13.03.2025r. oraz nr KB/49/A2025 z 08.09.2025r., a także autorska karta badania opracowana na potrzeby badania.

Ocena merytoryczna pracy

Cele rozprawy

Głównym celem rozprawy było ustalenie czynników obecnych w ostrej fazie udaru mózgu, które pozwalają przewidywać wystąpienie reakcji stowarzyszonych kończyny górnej po około trzech miesiącach od zachorowania. Autor sformułował ponadto dwa cele dodatkowe: ocenę możliwości klinicznego wykorzystania zmodyfikowanej skali Associated Reactions Rating Scale (ARRS) oraz ocenę użyteczności testów Trunk Control Test (TCT) i Trunk Impairment Scale (TIS) w badaniu aktywności tułowia w ostrej fazie udaru.

Cele są jasno sformułowane, są ze sobą logicznie powiązane i odpowiadają przedstawionemu problemowi badawczemu. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że zasadniczy cel ma charakter prognostyczny, a nie jedynie opisowy.

Dobrze jednak byłoby podać hipotezy badawcze, co obecnie jest standardem w pracach doktorskich z dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Materiał i metody

Badanie zaprojektowano jako prospektywne badanie kohortowe. Przeprowadzono je w Klinice Neurologii Szpitala Bielańskiego oraz w środowisku przebywania pacjentów po wypisie ze szpitala, od listopada 2023 r. do stycznia 2026 r. Do badania włączono 112 pacjentów. Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego a także dwukrotną zgodę na poszerzenie kryteriów włączenia i wyłączenia z badania. Prospektywny charakter badania jest jego istotną zaletą. Jest to właściwy schemat badania dla postawionego pytania o wartość predykcyjną cech stwierdzanych w ostrej fazie choroby.

Ocena początkowa była stosunkowo szeroka. Uwzględniono m.in. napięcie i siłę mięśniową kończyn, zaburzenia czucia powierzchownego i głębokiego, obecność zespołu zaniedbywania połowiczego oraz aktywność tułowia ocenianą za pomocą TCT i TIS. Autor podjął także próbę dostosowania TCT do pacjentów, którzy nie byli zdolni do wykonania poleceń werbalnych. Ocena końcowa odbywała się po około 3 miesiącach od udaru (mediana 97 dni) i obejmowała zastosowanie zmodyfikowanej skali ARRS. Spośród 112 włączonych chorych ocenę końcową przeprowadzono tylko u 69 osób. Utracono zatem 43 uczestników, m.in. wskutek zgonu, niemożności nawiązania kontaktu, ponownego udaru lub hospitalizacji oraz problemów organizacyjnych.

Najistotniejszym problemem metodologicznym pracy jest w mojej ocenie utrata aż 38,4 % pierwotnej kohorty w czasie obserwacji, i nie była to utrata losowa. Autor nie pomija jednak tego problemu i przeprowadza osobną analizę predyktorów ukończenia badania, co uważam za dużą zaletę rozprawy. Sam Autor trafnie wskazuje, że charakterystyka pacjentów kończących obserwację różniła się od charakterystyki osób utraconych. Nie usuwa to jednak ryzyka błędu doboru (selection bias). Model predykcji reakcji stowarzyszonych został ostatecznie opracowany na podstawie wyników 69 osób, a sam punkt końcowy wystąpił jedynie u 14 pacjentów. Jest to relatywnie niewielka liczba zdarzeń w stosunku do liczby analizowanych potencjalnych predyktorów i nakazuje ostrożność w interpretacji stabilności uzyskanego modelu.

Drugim istotnym problemem jest zmiana kryteriów rekrutacji w trakcie badania. Początkowo kwalifikowano dorosłych chorych z pierwszym w życiu półkulowym udarem niedokrwiennym. Następnie kryteria rozszerzono, włączając m.in. pacjentów z udarem krwotocznym. Zmiany przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej i Autor szczegółowo przedstawia ich przyczyny. Takie postępowanie jest zrozumiałe z praktycznego punktu widzenia, jednak prowadzi do pewnej heterogeniczności kohorty. Doktorant sam wskazuje modyfikacje protokołu jako jedno z ograniczeń pracy.

Kolejnym zagadnieniem jest wykorzystanie zmodyfikowanych narzędzi pomiarowych. Dotyczy to zarówno zmodyfikowanej ARRS, jak i zmodyfikowanego sposobu przeprowadzenia TCT u osób niespełniających poleceń werbalnych. Rozwiązania te mają interesujące uzasadnienie kliniczne, ale nie przeszły pełnej walidacji metodologicznej. Autor prawidłowo przyznaje, że ocena TCT i TIS w tej pracy nie stanowiła formalnej walidacji ani ustalenia parametrów wiarygodności narzędzi. W konsekwencji uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością.

Analiza statystyczna

Analizy wykonano w programie statystycznym SAS wersja 9.4. Autor wykorzystał przede wszystkim jednoczynnikową i wieloczynnikową regresję logistyczną. Przeprowadzono także analizy korelacyjne i porównania międzygrupowe. Model wieloczynnikowy tworzone przy zastosowaniu

wstępującej metody selekcji predyktorów. Podejście to pozwoliło odpowiedzieć na zasadnicze pytanie pracy. Mam jednak pewne zastrzeżenia do siły, z jaką można interpretować uzyskany model predykcyjny. Liczba 14 przypadków wystąpienia reakcji stowarzyszonych jest mała dla konstruowania wieloczynnikowego modelu predykcyjnego, zwłaszcza po uprzednim przetestowaniu licznych potencjalnych predyktorów. W pracy nie przedstawiono zewnętrznej walidacji modelu, co jest zrozumiałe w rozprawie będącej pierwszym badaniem tego rodzaju, ale oznacza, że zaproponowane prawdopodobieństwa powinny być traktowane jako wynik eksploracyjny, a nie jako gotowe narzędzie kliniczne. Za mocną stronę uważam natomiast podjęcie analizy mechanizmu utraty pacjentów z obserwacji. W badaniu prospektywnym dotyczącym chorych po udarze jest to zagadnienie bardzo istotne, a często niedostatecznie analizowane.

Wyniki

Do końcowej analizy punktu głównego włączono 69 pacjentów. Reakcje stowarzyszone stwierdzono u 14 osób (20,3%), natomiast u 55 (79,7%) nie występowały. Najważniejszym wynikiem rozprawy jest identyfikacja dwóch niezależnych predyktorów wystąpienia reakcji stowarzyszonych. Prawostronny zespół neurologiczny wiązał się z istotnym zwiększeniem ryzyka (OR 12,39; 95% CI 1,99–77,1), natomiast wysoka siła mięśniowa kończyny górnej z istotnym zmniejszeniem ryzyka (OR 0,05; 95% CI 0,01–0,26). Na podstawie modelu Autor oszacował, że pacjenci z prawostronnym zespołem neurologicznym i niską siłą mięśniową kończyny górnej mieli przewidywane ryzyko wystąpienia reakcji stowarzyszonych wynoszące 70,8%, natomiast przy lewostronnym zespole i wysokiej sile kończyny górnej wynosiło ono 1%. W badanej próbie wartości przewidywane były bliskie obserwowanym.

Jest to interesujący i potencjalnie ważny klinicznie wynik. Jednocześnie bardzo szeroki przedział ufności dla wpływu strony zespołu neurologicznego pokazuje stosunkowo małą precyzję estymacji. Autor prawidłowo powstrzymuje się od utożsamiania predykcji z przyczynowością i stwierdza, że zidentyfikowane czynniki nie muszą stanowić przyczyn reakcji stowarzyszonych.

Interesujące są także wyniki dotyczące TCT. W analizach jednoczynnikowych obrót na bok pośrednio zajęty oraz przejście do siadu przez obie strony wiązały się z niższym ryzykiem AR. Po włączeniu składowych TCT do rozszerzonego modelu nie dostarczały one jednak istotnej informacji ponad dwa podstawowe predyktory.

Wyniki oceniające zmodyfikowaną skalę ARRS wymagają natomiast szczególnie ostrożnej interpretacji. Spośród 14 pacjentów z reakcjami stowarzyszonymi aż 13 otrzymało ocenę 1, jeden ocenę 2, a żaden ocenę 3. Oznacza to bardzo ograniczoną zdolność dyskryminacyjną narzędzia w badanej populacji. Autor dostrzega ten problem i słusznie nie formułuje wniosku o zwalidowaniu skali. Wskazuje jedynie na jej potencjalną użyteczność w wykrywaniu występowania AR, pozostawiając

nierozstrzygniętą możliwość wiarygodnego określania ich nasilenia. Proponuje także porównanie skali z bardziej obiektywnymi metodami instrumentalnymi, np. elektromiografią powierzchniową.

Dyskusja

Dyskusja jest obszerna i świadczy o dobrej znajomości analizowanego zagadnienia. Autor nie ogranicza się do powtórzenia wyników, lecz próbuje osadzić je w kontekście mechanizmów neurologicznych, kontroli posturalnej, niedowładu oraz zaburzeń komunikacji. Pozytywnie oceniam szczególnie krytyczne podejście Doktoranta do własnych rezultatów. Wskazuje on m.in. na znaczny odsetek utraconych obserwacji, modyfikacje protokołu oraz niestandardowe wykorzystanie zmodyfikowanych ARRS i TCT. Nie wszystkie proponowane w dyskusji mechanizmy można jednak uznać za równie dobrze udokumentowane. Dotyczy to szczególnie prób biologicznego i funkcjonalnego wyjaśnienia związku pomiędzy prawostronnym zespołem neurologicznym a późniejszym występowaniem AR. Są to interesujące hipotezy, ale na obecnym etapie powinny pozostać hipotezami wymagającymi dalszych badań. Podobną ostrożność zachowałabym wobec przedstawionego przez Autora algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego. Algorytm ten jest logiczną konsekwencją wyników pracy, jednak przed jego rutynowym zastosowaniem klinicznym model powinien zostać zwalidowany prospektywnie w niezależnej i liczniejszej populacji. Autor proponuje bowiem kwalifikowanie chorych do grupy wysokiego ryzyka m.in. na podstawie kombinacji prawostronnego zespołu neurologicznego i niskiej siły kończyny górnej, dla której w badanej kohorcie uzyskano ryzyko 70,8%.

Wnioski

Wnioski są zgodne z przedstawionymi wynikami. Autor poprawnie identyfikuje wysoką siłę mięśniową kończyny górnej jako czynnik związany z mniejszym ryzykiem AR oraz prawostronny zespół neurologiczny jako czynnik związany z większym ryzykiem. Trafnie wskazuje także ograniczenia TIS i bardziej obiecujące wyniki TCT.

Nieco większej ostrożności wymaga jedynie przejście od uzyskanych zależności prognostycznych do proponowanego algorytmu postępowania terapeutycznego. Dane z niniejszej rozprawy uzasadniają zaproponowanie i dalsze badanie takiego algorytmu, lecz same w sobie nie dowodzą jeszcze skuteczności interwencji podejmowanych na jego podstawie.

Oryginalność i znaczenie naukowe

Za najważniejszą wartość rozprawy uważam oryginalność pytania badawczego oraz zastosowanie prospektywnego schematu obserwacji. Autor wskazuje, że jest to pierwsze prospektywne badanie kohortowe poświęcone predykcji reakcji stowarzyszonych po udarze mózgu. W porównaniu z dominującymi w tej dziedzinie badaniami przekrojowymi taki projekt pozwala przejść

od opisu współwystępowania cech do oceny ich wartości prognostycznej. Za istotny wkład własny Doktoranta należy uznać:

1. prospektywną ocenę czynników związanych z późniejszym występowaniem reakcji stowarzyszonych;
2. identyfikację dwóch niezależnych predyktorów AR;
3. szczegółową analizę mechanizmu utraty uczestników z obserwacji;
4. próbę klinicznego wykorzystania zmodyfikowanej skali ARRS;
5. ocenę prognostycznego znaczenia TCT i jego poszczególnych komponentów;
6. sformułowanie hipotez stanowiących dobrą podstawę do zaprojektowania dalszych badań walidacyjnych i interwencyjnych.

Najważniejsze ograniczenia rozprawy, które powinny być uwzględniane przy interpretacji jej wyników, to:

- znaczny i nielosowy odsetek utraty pacjentów z obserwacji – 43 z 112 osób;
- niewielka liczba przypadków głównego punktu końcowego – 14 przypadków AR i wynikająca z tego ograniczona precyzja niektórych estymacji, widoczna m.in. w szerokich przedziałach ufności;
- zmiana kryteriów kwalifikacji w trakcie prowadzenia badania;
- zastosowanie zmodyfikowanych narzędzi, których właściwości nie zostały w pełni zwalidowane;
- ograniczona możliwość wyciągania wniosków o nasileniu AR z powodu bardzo małej zmienności wyników ARRS.

Z obowiązku recenzenta dodam raz jeszcze, że autor nie ustrzegł się nielicznych błędów językowych np. „ocena tułowia po udarze” – powinno być „ocena kontroli posturalnej tułowia”, CBF – cerebral blood flow tłumaczone jako „przepływ krwi mózgowej” – powinno być „mózgowy przepływ krwi”, CIMT – constraint-induced movement therapy tłumaczone jako „terapia wymuszona koniecznością” – powinno być „terapia wymuszonego używania kończyny”.

Przed publikacją wyników należałoby także starannie skorygować i ujednolicić sposób przytaczania poszczególnych pozycji literaturowych np.: podawanie numerów stron (zwłaszcza pozycje książkowe), pełne numery artykułów z czasopism w wersji elektronicznej – pozycje: 4,6, 9, 12, 79,103, 107, 109.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska magistra Krzysztofa Głowackiego pt. „Predyktory wystąpienia reakcji stowarzyszonych kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu” podejmuje ważny i niedostatecznie zbadany problem z zakresu neurologii i fizjoterapii neurologicznej.

Do najważniejszych zalet pracy zaliczam oryginalność problemu badawczego, prospektywny charakter badania, zebranie własnego materiału klinicznego, podjęcie próby skonstruowania modelu prognostycznego oraz szczegółową i krytyczną analizę utraty pacjentów z obserwacji. Rozprawa wykazuje również dobrą znajomość literatury oraz zdolność Doktoranta do samodzielnej interpretacji wyników.

Praca posiada ograniczenia metodologiczne, przede wszystkim związane z wysokim odsetkiem utraty z obserwacji, niewielką liczbą zdarzeń stanowiących główny punkt końcowy, modyfikacją kryteriów kwalifikacji w trakcie badania oraz zastosowaniem częściowo niewalidowanych modyfikacji narzędzi pomiarowych. Ograniczenia te nakazują ostrożność w generalizacji uzyskanych modeli, lecz zostały w znacznej mierze dostrzeżone i omówione przez Autora i nie podważają zasadniczej wartości naukowej rozprawy.

Reasumując, przedstawiona rozprawa dokumentuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, formułowania problemu badawczego, doboru metod służących jego rozwiązaniu oraz krytycznej interpretacji uzyskanych wyników. Praca wnosi oryginalne dane dotyczące możliwości przewidywania występowania reakcji stowarzyszonych kończyny górnej po udarze mózgu i stanowi wartościową podstawę do dalszych badań walidacyjnych i interwencyjnych.

W mojej ocenie, recenzowana praca doktorska, przygotowana przez Pana magistra Krzysztofa Głowackiego *pt.: „Predyktory wystąpienia reakcji stowarzyszonych kończyny górnej u pacjentów po udarze mózgu”* spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i spełnia kryteria określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie magistra Krzysztofa Głowackiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.