

Dr hab. n. med. Mateusz Tajstra, Prof. ŚUM
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze
Ul. M.C. Skłodowskiej 9
41-800 Zabrze

Zabrze, 28.09.2024 r

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Mateusz Putowski

**„Ocena zastosowania pomiaru saturacji mózgowej za
pomocą spektroskopii bliskiej podczerwieni podczas
resuscytacji krążeniowo-oddechowej”**

z Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach
COLLEGIUM MEDICUM

Pod przewodnictwem Pana Profesora Zbigniew Siudaka
Promotor pomocniczy **Pani dr n. o zdr. Magdalena Dudzikowska**

Wprowadzenie do recenzji

Wewnątrzszpitalne zatrzymanie krążenia (IHCA) wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu. Najnowsze dane epidemiologiczne i dane dotyczące wyników z kilku rejestrów zatrzymania krążenia pomagają kształtować nasze rozumienie IHCA.

Wprowadzenie zespołów szybkiego reagowania wiąże się z tendencją spadkową śmiertelności szpitalnej. Badania retrospektywne i obserwacyjne wykazały, że kilka czynników występujących przed zatrzymaniem krążenia jest silnie związanych z wynikami po IHCA. Warto podkreślić, iż jakość resuscytacji krążeniowo – oddechowej (RKO) jest kluczową interwencją w przypadku nagłego zatrzymania krążenia. Dlatego też monitorowanie efektywności RKO ściśle przekłada się na prognozowanie.

Po IHCA szanse na przeżycie bez niedotlenienia i niedokrwionego uszkodzenia mózgu lub konieczności stałej opieki to cel odpowiedniego postępowania. Ocena jakości działań resuscytacyjnych jest ściśle powiązana z rokowaniem odległym. Optymalne narzędzia pozwalające na efektywną, powtarzalną i prostą zarazem ocenę skuteczności RKO oraz stanu neurologicznego mogą poprawić wyniki odległe u chorych po IHCA, szczególnie w aspekcie prognozowania stanu neurologicznego i przeżycia odległego.

Monitorowanie spektroskopii bliskiej podczerwieni (NIRS) z oceną ilościową regionalnego mózgowego wysycenie tlenem (rSO₂) jest obiecującym i łatwym w użyciu narzędziem, które może służyć jako nieinwazyjny marker perfuzji w resuscytacji ukierunkowanej hemodynamicznie.

Powyższe fakty pozwoliły Doktorantowi na postawienie tezy naukowej, że pomiaru saturacji mózgowej (rSO₂) za pomocą spektroskopii bliskiej podczerwieni podczas resuscytacji krążeniowo-oddechowej u pacjentów dorosłych w warunkach wewnątrzszpitalnego zatrzymania krążenia będzie pomocnym i łatwo dostępnym narzędziem monitorowania stanu neurologicznego oraz istotnym elementem neuroprognozowania u chorych z IHCA.

Weryfikacja takiej hipotezy wydaje się być ciekawa, a temat, którego opracowaniem zainteresował się Doktorant uważam za ważny i potrzebny z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa, którą przedstawiono mi do recenzji ma układ typowy, liczy 72 stron, zawiera 18 rycin i 12 tabel oraz odnosi się do 81 pozycji aktualnego piśmiennictwa. Na przeprowadzenie badania, będącego przedmiotem rozprawy uzyskano Zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach (Uchwała Komisji Bioetycznej numer 11/2023). Praca przygotowana jest starannie i przejrzysto, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Rozprawa doktorska jest opracowaniem jednośrodkowym, prospektywnym obejmującym finalnie grupę badaną kolejnych 104 pacjentów z wewnątrzszpitalnym NZK, z normotermią, u których podłączono urządzenie monitorujące rSO₂ oraz ETCO₂ w trakcie nagłego zatrzymania krążenia w czasie nie dłuższym niż 5 min od rozpoznania NZK

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp jest obszerny i dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy element rozprawy i doskonałe wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Wskazuje on bardzo dobrą znajomość przez Autora problematyki związanej z omawianym tematem. Rozdział ten prowadzi płynnie i logicznie do uzasadnienia podjętego celu badań.

Cel pracy

Celem pracy była: *„ocena zasadności zastosowania pomiaru saturacji mózgowej za pomocą spektroskopii bliskiej podczerwieni podczas resuscytacji krążeniowo - oddechowej u pacjentów dorosłych w warunkach wewnątrzszpitalnego zatrzymania krążenia”*.

. Do realizacji powyższego celu Doktorant sformułował problemy badawcze:

1. *Jaka jest dynamika wartości rSO_2 podczas wewnątrzszpitalnej resuscytacji krążeniowo-oddechowej?*
2. *Jaka jest zdolność oceny rSO_2 w porównaniu do końcowo wydechowe stężenie dwutlenku węgla ($ETCO_2$) do przewidywania powrót spontanicznego krążenia (ROSC)?*
3. *Jaka jest korelacja rSO_2 z $ETCO_2$ podczas zatrzymania krążenia?*
4. *Jaki jest wpływ adrenaliny na wartość rSO_2 ?*
5. *Jaka jest wartość neuroprognostyczna rSO_2 po powrocie spontanicznego krążenia?*

Materiał i metodyka

Doktorant przeprowadził badanie prowadzone w okresie 1.01.2023-31.01.2024 roku w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie.

Mężczyźni stanowili 63,5% (n=66), a średnia wieku pacjentów wynosiła 68 (± 12) lat. Większość pacjentów miała stan neurologiczny oceniany jako dobry lub umiarkowaną niepełnosprawność (CPC ≤ 2) przy przyjęciu do szpitala, co stanowiło 85,6% (n=89) badanej populacji. Mediana długości czasu pobytu pacjentów w szpitalu przed wystąpieniem nagłego zatrzymania krążenia wynosiła 3 dni, a 39,4% (n=41) pacjentów miało zatrzymanie krążenia w pierwszych dwóch dobach od przyjęcia do szpitala.

W wyniku prowadzonej resuscytacji krążeniowo – oddechowej u 50 pacjentów stwierdzono zgon, co stanowi 48,1% badanej populacji. U pozostałych 54 pacjentów (51,9%) uzyskano powrót spontanicznego krążenia (ROSC). Przeżycie 30 dniowe z korzystnym wynikiem neurologicznym (CPC ≤ 2) uzyskano u 9 pacjentów.

Metody użyte do analiz statystycznych zostały dobrze dobrane i nie budzą zastrzeżeń.

Najważniejsze uzyskane wyniki

Średnia wartość rSO_2 podczas RKO dla wszystkich pacjentów, którzy uzyskali ROSC wynosiła 63,8% ($\pm 7,4$), podczas gdy dla pacjentów, którzy nie osiągnęli ROSC średnia wartość wyniosła 35,6% ($\pm 5,6$). Wykazano istotną statystycznie różnicę w średniej wartości rSO_2 pomiędzy grupami. Grupa ROSC miała istotnie statystycznie wyższe wartości badanego parametru w porównaniu z grupą bez ROSC ($p < 0,001$). Wartość $ETCO_2$ była również statystycznie istotnie wyższa w grupie ROSC w porównaniu do grupy bez ROSC ($p < 0,001$).

Na podstawie analizy danych stwierdzono, że w grupie pacjentów z ROSC nastąpił wzrost rSO_2 w czasie resuscytacji, zaś w grupie bez ROSC mimo prowadzonych działań nie odnotowano istotnej zmiany wartości rSO_2 (p dla interakcji $< 0,001$).

Na podstawie krzywej ROC obliczono AUC (ang. area under curve) dla rSO_2 , wynoszące **0,978 (95% PU: 0,956-0,999)** co wskazuje na bardzo dobrą zdolność predykcyjną rSO_2 do przewidywania ROSC na podstawie średniej wartości z pierwszych dwóch minut od podłączenia urządzenia. Wyznaczano optymalny punkt odcięcia, który wynosi **47,6% (czułość 94%, swoistość 92%)**.

Dla wartości $ETCO_2$ wartość AUC wynosząca **0,815 (95% PU: 0,737-0,897)** wskazuje na dobrą zdolność predykcyjną $ETCO_2$ do przewidywania ROSC na podstawie średniej wartości z pierwszych dwóch minut od podłączenia urządzenia. Wyznaczono optymalny punkt odcięcia, który wynosi **19,9 mmHg (czułość 81,5%, swoistość 70%)**.

Zarówno $ETCO_2$ jak i rSO_2 mają wartość prognostyczną w przewidywaniu ROSC u pacjentów z nagłym zatrzymaniem krążenia, jednak rSO_2 wykazuje wyższą predykcyjność niż $ETCO_2$, co sugeruje, że może być lepszym wskaźnikiem do przewidywania ROSC.

Wykazano istotną statystycznie ($p < 0,001$) dodatnią korelację między wartościami $ETCO_2$ a rSO_2 . Współczynnik korelacji wyniósł **0,641 (95%PU 0,636-0,646)**, co wskazuje na silną korelację. Oznacza to, że gdy wartość $ETCO_2$ wzrasta, wartość rSO_2 również wzrastała. Ze względu na wykazany w badaniach wzrost parametru $ETCO_2$ po podaniu $NaHCO_3$ (wodorowęglan sodu), z analizy wyłączano obserwację parami w których doszło do podania tego leku ($n=21$). Po usunięciu okresów współczynnik korelacji wzrósł do wartości **0,648 (95% PU 0,643-0,652)** ($p < 0,001$).

Dla grupy pacjentów bez ROSC współczynnik korelacji wyniósł **0,317 (95% PU 0,307-0,327)** ($p < 0,001$), co wskazało na słabą dodatnią korelację. Po wykluczeniu

okresów wzrostowych dla ETCO_2 wynikających z podania NaHCO_3 ($n=6$), korelacja wzrosła do wartości **0,319 (95% PU 0,309-0,329)** ($p < 0,001$). Dla grupy pacjentów, którzy osiągnęli ROSC, współczynnik korelacji wyniósł **0,228 (95% PU 0,215-0,240)** ($p < 0,001$), co wskazuje na słabą dodatnią korelację. Po wykluczeniu okresów wzrostowych dla ETCO_2 wynikających z podania NaHCO_3 ($n=15$) korelacja wzrosła do wartości **0,253 (95% PU 0,241-0,266)** ($p < 0,001$).

W grupie drugiej pacjentów, którzy osiągnęli ROSC w wyniku prowadzonej resuscytacji krążeniowo oddechowej, ale nie przeżyli 30 dni (zgon < 30 dni) wartości $r\text{SO}_2$ wyniosła 60,3% ($\pm 5,9$). Grupa pacjentów, którzy przeżyli powyżej 30 dni z wynikiem $\text{CPC} > 2$ (znaczne uszkodzenie neurologiczne) oraz grupa pacjentów z przeżyciem 30 dniowym oraz $\text{CPC} \leq 2$ wykazały istotną statystycznie różnicę względem grupy pacjentów z ROSC bez przeżycia 30-dniowego ($p < 0,001$).

Dyskusja

To rozdział obejmujący łącznie 7 stron. Został on poprowadzony jasno i kompetentnie. Wszystkie najważniejsze i dyskusyjne wyniki zostały wnikliwie omówione przez Doktoranta w kolejnych akapitach tematycznych, z uwzględnieniem pozycji piśmiennictwa. Dane z przytaczanego piśmiennictwa zbieżne z tematem powyższej dysertacji zostały porównane z wynikami uzyskanymi przez Doktoranta. Podkreślenia wymaga fakt rzetelnej samooceny przewodu ujętej w podrozdziale „Ograniczenia badania”. Warto dodać, że Doktorant Wszystkie uwzględnione przez Autora komentarze w pełni podzielał.

Wnioski

Poniżej zacytowano sformułowane przez Doktoranta wnioski:

1. *Wyższe początkowe oraz średnie wartości $r\text{SO}_2$ są związane z większym prawdopodobieństwem osiągnięcia powrotu spontanicznego krążenia (ROSC).*

2. Wartość rSO_2 jest bardziej czułym wskaźnikiem ROSC w porównaniu $ETCO_2$. Wysokie wartości rSO_2 są skorelowane z ROSC i lepszymi wynikami neurologicznymi.
3. Dodatnia korelacja między rSO_2 a $ETCO_2$ wskazuje, że oba parametry są powiązane z perfuzją mózgową i ogólną perfuzją organizmu, co podkreśla ich wzajemne uzupełnianie się w monitorowaniu stanu pacjenta podczas resuscytacji.
4. Adrenalina nie ma bezpośredniego wpływu na wartość rSO_2 , co czyni odczyt stabilnym podczas RKO, a mechanizmy działania leków na natlenienie mózgu wymagają dalszych badań.
5. Monitorowanie rSO_2 może dostarczyć informacji prognostycznych, szczególnie w ocenie długoterminowych wyników neurologicznych zarówno podczas resuscytacji jak i w okresie opieki poresuscytacyjnej.

Z obowiązku Recenzenta chciałabym przedstawić swoje uwagi oraz pytania do Doktoranta:

1. Czy przyczyna neurologiczna (np. udar) IHCA może mieć wpływ na wynik NIRS/ rSO_2 ?
2. Jak pozyskano dane na temat zgonu/przeżycia chorych po wypisie?
3. Czy dostępność certyfikowanych urządzeń do oceny rSO_2 i/lub ich koszt pozwalają na szerszą implementację oceny rSO_2 w codziennej praktyce klinicznej?

Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktoranta oraz świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu do pracy naukowej jak i wyborze jej tematyki. Praca badawcza wnosi nowe praktyczne przesłania kliniczne. Rozprawa przygotowana jest starannie, a temat, który podjął Doktorant w swojej dysertacji jest interesujący i na czasie. Rozprawa jest rozwiązaniem oryginalnego zagadnienia naukowego.

Uwagi i pytania zawarte w recenzji mają pomniejsze znaczenie i nie zmieniają mojej ogólnej pozytywnej oceny klinicznej pracy badawczej, przedstawionej w rozprawie doktorskiej.

Rozprawa lek. Mateusza Putowskiego pt. „Ocena zastosowania pomiaru saturacji mózgowej za pomocą spektroskopii bliskiej podczerwieni podczas resuscytacji krążeniowo-oddechowej” spełnia warunki zgodne z art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. Z 2023 r. Poz. 742 ze zm.) roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U.2018 poz. 261).

Niniejsza dysertacja dowodzi bardzo dobrego przygotowania teoretycznego w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi, świadczy o umiejętności samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej ocenie uzyskanych wyników.

Dlatego też mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Nauk Medycznych CM UJK w Kielcach wniosek o dopuszczenie lek. Mateusza Putowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę do Szanownej Rady o rozważenie przyznania wyróżnienia za nowatorskie implikacje praktyczne w ważnym obszarze klinicznym.

Z wyrazami szacunku



Śląski
Uniwersytet
Medyczny
w Katowicach

