

OCENA

Rozprawy doktorskiej lek.med. Roberta Dudkowiaka p.t.: Przydatność hepcydyny i rozpuszczalnego receptora transferyny w ocenie gospodarki żelazowej u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC), określane łącznie mianem nieswoistych zapaleń jelit (NZJ) charakteryzują się przewlekłym przebiegiem i wybitną tendencją do okresowych zaostrzeń. U chorych z NZJ często obserwuje się cały szereg manifestacji pozajelitowych, powikłań i następstw ogólnoustrojowych procesu zapalnego. Powodują one istotne pogorszenie jakości życia i są źródłem znacznych dolegliwości, pogarszają rokowanie i przebieg choroby. Szczególne znacznie mają tu objawy niedoborowe: utrata masy ciała, niedobory białkowe, węglowodanowe, lipidowe, elektrolitowe, a przede wszystkim niedokrwistość wynikająca z niedoboru żelaza, niekiedy witaminy B12, kwasu foliowego i innych składników niezbędnych w erytropoezie. Utrata krwi z przewodu pokarmowego, zmniejszona podaż żelaza w diecie to główne, ale nie jedyne przyczyny niedokrwistości u chorych na NZJ. Wielokrotnie suplementacja preparatami żelaza okazuje się nieskuteczna dla poprawy wartości parametrów morfologii krwi. Proces immunologiczno-zapalny w NZJ, powoduje złożone zaburzenia prawidłowych mechanizmów krwiotworzenia, gospodarki żelazem, co znacznie utrudnia prawidłowe, odpowiednio wczesne diagnozowanie i leczenie. Dotyczy to tzw. niedokrwistości chorób przewlekłych (*anemia of chronic disease- ACD*), stwierdzanej często u chorych z NZJ, obok „klasycznej” niedokrwistości z niedoboru żelaza (*iron deficiency anemia-IDA*). Zróznicowanie obu form niedokrwistości nie jest łatwe, przy użyciu powszechnie stosowanych testów diagnostycznych, takich jak morfologia krwi, poziom żelaza, ferrytyny czy saturacji transferyny. Dodatkowym utrudnieniem jest występowanie

mieszanych form niedokrwistości u chorych z NZJ. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej prac wskazujących na istotny udział hepcydyny i receptora transferyny we wchłanianiu i utylizacji żelaza w stanach fizjologicznych oraz zaburzeń tych parametrów w wielu procesach o charakterze zapalnym. Oznaczanie hepcydyny i rozpuszczalnego receptora transferyny, obok dotychczas stosowanych badań laboratoryjnych mogłoby w istotny sposób pomóc w identyfikacji charakteru niedokrwistości i wdrożeniu odpowiednich metod terapeutycznych.

Dlatego też zadanie, jakie postawił sobie lek. med. Robert Dudkowiak, polegające na zbadaniu roli hepcydyny i receptora transferyny w rozwoju niedokrwistości u pacjentów z NZJ jest w pełni uzasadnione i ze wszech miar interesujące.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma typowy układ, prawidłowe proporcje poszczególnych rozdziałów, liczy 220 stron, w tym 243 pozycje piśmiennictwa, 50 rycin i 90 tabel.

W liczącym 58 stron wstępie Autor bardzo obszernie charakteryzuje obie jednostki chorobowe tzn. WZJG i ChLC, uwzględniając epidemiologię, współczesne poglądy na etiopatogenezę, a także obraz kliniczny, przebieg i rokowanie. Omawia diagnostykę oraz ogólnie przyjęte najważniejsze skale aktywności NZJ, które następnie używa w swoich badaniach dla wyodrębnienia poszczególnych podgrup badanych pacjentów, z różnym nasileniem procesu zapalnego. Obszernie przedstawione są manifestacje i powikłania pozajelitowe NZJ, ze szczególnym uwzględnieniem objawów niedoborowych, występujących u ponad połowy pacjentów. Omówiono także pokrótce metody leczenia farmakologicznego i chirurgicznego obu jednostek chorobowych. Ta część wstępu napisana jest interesująco, w oparciu o najnowsze piśmiennictwo i mogłaby sama w sobie stanowić monograficzny artykuł na temat NZJ. Dalsza część wstępu poświęcona jest gospodarce żelazem w ustroju.

Dokładnie przedstawiono rolę żelaza w ustroju, mechanizmy jego wchłaniania, transportu we krwi, gromadzenia i utylizowania w procesie hematopoezy. Szczególną uwagę zwraca Autor na proces wchłaniania tego pierwiastka w enterocytach, podkreślając rolę szeregu specyficznych białek, w tym m.in. hepcydynie, będącej jednym z głównych parametrów, badanych w pracy doktorskiej. Podkreślona jest też istotna rola receptora transferynowego (*transferrin receptor*, TfR), za pomocą którego żelazo w kompleksie z transferyną wnika do komórki docelowej. Mechanizmy te przedstawione są na załączonej rycinie (Rycina 1, str.33), co znacznie ułatwia czytającemu zrozumienie opisywanych procesów metabolicznych. W opisie ryciny nie ma jednak objaśnienia wszystkich skrótów (np. hefastyny - HFE, czy ferroportyny - FPN1), co należałoby uzupełnić oraz poprawić błąd literowy (HCP1, zamiast „UCP1”). W kolejnym podrozdziale wstępu Autor przedstawia główne parametry diagnostyczne, służące ocenie gospodarki żelazem, takie jak: wskaźniki czerwonych krwinek morfologii krwi, ferrytyna, wysycenie transferyny, rozpuszczalny receptor dla transferyny (sTfR), czy próba doustnego obciążenia żelazem. Przytoczone są liczne prace wskazujące na przydatność oznaczania sTfR w ocenie niedoboru żelaza przy diagnostyce niedokrwistości. Obszerny podrozdział wstępu pracy jest poświęcony hepcydynie, historii jej odkrycia, budowie chemicznej, syntezie, a przede wszystkim mechanizmom działania i udziałowi tego białka w rozwoju niedokrwistości w przebiegu procesów zapalnych, w tym NZJ. Tutaj także załączona rycina pozwala na dokładne prześledzenie regulacji produkcji hepcydyny, w zależności od zawartości żelaza w ustroju w stanie fizjologii i procesach chorobowych. W końcowej części wstępu szeroko omówiona jest definicja niedokrwistości, kryteria oceny stopnia jej nasilenia, a także różne rodzaje niedokrwistości, etiopatogeneza, obraz kliniczny, metody diagnostyczne i sposoby postępowania terapeutycznego.

Wstęp napisany jest w sposób bardzo interesujący, znakomicie wprowadza czytającego w zagadnienie, będące przedmiotem dysertacji doktorskiej. Świadczy to nie tylko o rozległej

wiedzy Doktoranta na omawiany temat, ale również o umiejętności syntetycznego, naukowego wyrażania myśli. Pozwala to Autorowi w sposób logiczny na przejście do założeń zaplanowanych badań.

Celem pracy było:

1. Ocena gospodarki żelazowej u pacjentów z NZJ
2. Identyfikacja pacjentów z subklinicznym deficytem żelaza
3. Określenie częstości występowania oraz charakteru niedokrwistości w NZJ
4. Ocena roli hepcydyny i rozpuszczalnego receptora transferyny w gospodarce żelazowej oraz patomechanizmach niedokrwistości u pacjentów z NZJ
5. Analiza stanu odżywienia pacjentów z NZJ i jego wpływu na gospodarkę żelaza

Badania przeprowadzono u 97 chorych z rozpoznaniem ChLC (51 chorych w tym 24 kobiety i 27 mężczyzn) oraz WZJG (46 chorych 23 kobiety i 23 mężczyzn), leczonych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Dla oceny danych demograficznych, zwyczajów żywieniowych, stosowanych używek oraz przebiegu i nasilenia procesu chorobowego, przebytych operacji itp. zastosowano autorski kwestionariusz, złożony z 48 pytań poszerzony o dodatkowe 9 pytań u kobiet.

Grupy były porównywalne pod względem płci, wieku i innych danych socjo-demograficznych i epidemiologicznych, co wykazano statystycznie. Jest to o tyle ważne, że grupy te porównywano między sobą, nie było natomiast grupy kontrolnej. Grupa kontrolna stanowi zwykle standard w pracach naukowych, pozwalający najlepiej udokumentować różnice statystyczne badanych parametrów między osobnikami zdrowymi i badanymi.

Dopuszczalne jest jednak zastosowanie jako kontroli norm laboratoryjnych, stosowanych w danym ośrodku badawczym. Wprawdzie normy te podano w pracy w tabelach (np. CRP, OB., trombocyty itd.) to jednak w metodyce należałoby umieścić informację dotyczącą wartości

referencyjnych badanych parametrów. Analizując sposoby leczenia pacjentów z obu grup zwraca uwagę niewielka liczba chorych leczonych glikokortykosteroidami (20 na 97), co wskazuje na to, że większość pacjentów była w okresie remisji choroby, co zresztą autor potwierdza w omawianych wynikach badań. Niewielka liczba badanych wymagała leczenia immunosupresyjnego (25/97), co z kolei przemawia za stosunkowo łagodnym przebiegiem choroby u większości badanych i niewielką nawrotowością. Dowodem na to jest również fakt, że największa grupa pacjentów z ChLC otrzymywała w leczeniu jedynie preparaty kwasu 5-aminosalicylowego, który, jak wiadomo ma niewielkie znaczenie w kontrolowaniu procesu zapalnego w ChLC. Ta umiarkowana aktywność chorobowa u większości chorych może stanowić wytłumaczenie braku istotnych statystycznie różnic w niektórych oznaczeniach. U wszystkich chorych przeprowadzono pomiary antropometryczne, dokonano oceny stanu odżywienia przy pomocy wskaźnika BMI, a także dwóch skal: NRS 2002 (*Nutritional Risk Screening 2002*) i SGA (*Subjective Global assessment*). Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego, badań endoskopowych, obrazowych i laboratoryjnych dokonano oceny lokalizacji, zasięgu zmian zapalnych oraz aktywności chorobowej przy użyciu powszechnie używanej klasyfikacji montrealskiej, Truelove'a i Witts'a oraz skali Mayo w przypadkach WZJG natomiast wskaźnika aktywności CDAI w przypadkach ChLC. Badania laboratoryjne obejmowały: morfologię krwi, parametry układu krzepnięcia, OB, CRP, testy wątrobowe, nerkowe. Dla oceny stanu odżywienia określano poziom białka całkowitego, albumin oraz lipidogram. W celu diagnostyki niedokrwistości i oceny gospodarki żelazowej oznaczano stężenie żelaza, ferrytyny, transferyny, witaminy B12, kwasu foliowego oraz wyliczono saturację transferyny (TfS) i całkowitą zdolność wiązania żelaza (TIBC). Oznaczenia stężenia hepcydyny i rozpuszczalnego receptora transferyny (sTfR) oznaczano metodą ELISA w Laboratorium Naukowym Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii we Wrocławiu.

Metodykę pracy podano jasno i dokładnie. Zastosowane metody analizy statystycznej są dobrane prawidłowo i nie budzą zastrzeżeń.

Wyniki przedstawiono w rozdziale 4, liczącym 66 stron.

W obu badanych grupach stwierdzono podwyższone wskaźniki stanu zapalnego, takie jak: CRP, OB, fibrynogen czy trombocyty u podobnego odsetka chorych. Biorąc pod uwagę wskaźnik CDAI u nieco ponad połowy pacjentów z ChLC (50,9%) wykazano remisję choroby, a u pozostałych aktywność średnią i małą (odpowiednio 33,3% i 15,7%). Częstość występowania zmian zapalnych w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego, przebieg choroby i wiek w jakim postawiono rozpoznanie były zróżnicowane i odpowiadające tym jakie opisywane są w piśmiennictwie. Podobne obserwacje dotyczą grupy WZJG. Największy odsetek chorych miało remisję choroby, lub małą i średnią jej aktywność. U 5 pacjentów stwierdzono ciężki rzut choroby.

Stan odżywienia chorych oceniano za pomocą kilku skal takich jak BMI, NRS 2002 i SGA. Niedożywienie wykazano u ok. 20% badanej populacji, przy czym w grupie ChLC liczba chorych z niedożywieniem była dwukrotnie większa. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic co do częstości ryzyka niedożywienia pomiędzy pacjentami obu grup. Ryzyko niedożywienia wykazywało istotną statystycznie zależność od aktywności choroby, czego wyrazem była wyższa średnia punktacja CDAI i skali Mayo u osób z $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$, przy czym istotna statystycznie ujemna korelacja wskaźnika BMI ze skalą aktywności choroby dotyczyła jedynie ChLC. Biorąc pod uwagę skale NRS 2002 i SGA ryzyko niedożywienia wykazywało istotną statystycznie zależność od aktywności choroby w obu badanych grupach.

Autor wykazał zaburzenia gospodarki żelazowej u prawie 80% badanych, przy czym subkliniczny niedobór żelaza występował u znacznej liczby chorych (37/97) osób, znamienne częściej w przypadkach ChLC w porównaniu do WZJG. W ChLC częściej również

obserwowano niedobory witaminy B12 i kwasu foliowego. Niedokrwistość stwierdzono u 35% chorych z ChLC i 48% z WZJG, przy czym różnica w częstości anemii nie różniła się statystycznie istotnie pomiędzy obu grupami. W obu grupach więcej przypadków niedokrwistości stwierdzono u kobiet. Dominowała mieszana postać niedokrwistości (MIX), która występowała znamienne częściej we WZJG w porównaniu do ChLC. Kolejne co do częstości były: niedokrwistość z niedoboru żelaza (IDA) i niedokrwistość chorób przewlekłych (ACD). ACD była przy tym znamienne częstsza w ChLC w stosunku do WZJG. Obserwacje powyższe wskazują na złożony patomechanizm anemii w NZJ, co Autor wielokrotnie zaznaczył w swojej pracy. Ciekawym także spostrzeżeniem jest występowanie u pewnej grupy osób deficytu żelaza pomimo prawidłowego poziomu hemoglobiny, co z kolei uzasadnia potrzebę bardziej wnikliwej diagnostyki chorych z NZJ, a nie tylko oznaczanie morfologii krwi. W pracy wykazano znamienne częstsze występowanie niedokrwistości u osób niedożywionych z wyraźną przewagą chorych wyniszczonych oraz dużym ryzykiem niedożywienia. Doktorant zaobserwował także zależność aktywności choroby, określanej wskaźnikiem CDAI i skalą Mayo od stopnia zaburzeń gospodarki żelazowej w obu badanych grupach chorych .

Stężenia hepcydyny przekraczające górną granicę normy obserwowano dwukrotnie częściej u osób z ChLC w porównaniu do WZJG. W obu grupach średnie stężenia hepcydyny były większe u chorych z deficytem żelaza, osiągając najwyższe wartości u pacjentów z ChLC. Najwyższe średnie stężenie hepcydyny stwierdzono w grupie pacjentów z niedokrwistością chorób przewlekłych (ACD), w porównaniu do niedokrwistości z niedoboru żelaza (ID), czy postaci mieszanej (MIX).

Statystycznie istotnie wyższe stężenia rozpuszczalnego receptora transferyny (sTfR) stwierdzono u pacjentów obu badanych grup z niedokrwistością w stosunku do osób bez anemii . Średnia wartość sTfR była najwyższa w niedokrwistości IDA, a najniższa w

niedokrwistości ACD.

Wyniki badań zależności poziomu hepcydyny od stopnia nasilenia reakcji zapalnej mierzonej markerami biochemicznymi, wykazały pozytywną korelację pomiędzy stężeniem hepcydyny a poziomem białka CRP i fibrynogenu w całej badanej populacji, a w przypadku WZJG korelację tę obserwowano także w stosunku do OB. Zależność stężenia hepcydyny od stopnia ciężkości choroby, ocenianej na podstawie parametrów klinicznych wykazano jedynie w grupie chorych z WZJG (klasyfikacja Truelove'a i Witts'a oraz klasyfikacja montrealaska). W grupie tej także średnia punktów w skali Mayo różniła się istotnie statystycznie w zależności od wartości hepcydyny. Dotyczyło to jednak tylko osób z deficytem żelaza. Zależność poziomu hepcydyny od stanu odżywienia wykazano w pracy jedynie w oparciu o skalę SGA. Zaobserwowano, że średnia wartość hepcydyny zwiększała się wraz ze wzrostem ryzyka niedożywienia i największe stężenia hepcydyny dotyczyły chorych wyniszczonych i dużym ryzykiem niedożywienia.

Nie wykazano natomiast związku stanu odżywienia ze stężeniem sTfR. O wpływie stopnia aktywności choroby na poziom sTfR może świadczyć wzrost wartości tego parametru wraz ze wzrostem CDAI w ChLC, jak i nasileniem punktacji w skali Mayo we WZJG, jednakże różnice te nie były istotne statystycznie. Obserwowano natomiast istotną statystycznie negatywną korelację pomiędzy stężeniem sTfR a stężeniem ferrytyny. Najniższe stężenia sTfR stwierdzono u pacjentów z ChLC w stanie remisji. Na poziom sTfR miał wpływ także wiek chorych. Stężenia tego parametru były tym niższe im starszą osobą był pacjent.

Uzyskane wyniki Autor przedstawia w postaci przejrzystych rycin i tabel, co znacznie ułatwia czytanie pracy, szczególnie przy tak licznych badanych parametrach, zależnościach i korelacjach badanych w dysertacji doktorskiej.

W rozdziale 5 – „Dyskusja” Doktorant obszernie i wyczerpująco analizuje uzyskane przez siebie wyniki, porównując je z danymi z piśmiennictwa i współczesnym stanem

wiedzy na temat różnych rodzajów niedokrwistości i zaburzeń gospodarki żelazowej u pacjentów z NZJ. Autor przytacza szereg prac wskazujących na to, że problem anemii w NZJ jest wciąż niewystarczająco doceniany, a diagnostyka złożonych zaburzeń gospodarki żelazowej występujących w tej grupie chorych niedostatecznie często stosowana w codziennej praktyce klinicznej. Szczególne znaczenie ma izolowany deficyt żelaza, bez wyraźnej niedokrwistości, wymagający poszerzonej diagnostyki z zastosowaniem nowoczesnych testów, takich jak badana w pracy hepcydyna, czy sTfR. Autor słusznie zauważa, że nadal nieliczne są prace, w których poza oceną niedokrwistości identyfikuje się chorych z niedoborem żelaza, ale bez anemii. Prowadzi to do konsekwencji terapeutycznych, polegających na nieprawidłowej suplementacji żelaza i braku wyrównania jego zasobów. Poznanie mechanizmów niedokrwistości, szczególnie o charakterze ACD i mieszanej ma nie tylko znaczenie poznawcze, ale i bardzo konkretne implikacje lecznicze. Przewlekły proces zapalny, jego stopień nasilenia w przebiegu NZJ, a także stan odżywienia pacjentów ma bardzo istotny wpływ na występowanie anemii, co Autor wyraźnie wykazał w swoich badaniach, a co nie zawsze znajduje odzwierciedlenie w światowym piśmiennictwie. Lek. med. Robert Dudkowiak analizuje wnikliwie wyniki badań uzyskane w swojej pracy i porównuje je z danymi literaturowymi. Dokonuje próby wyjaśnienia niektórych rozbieżności, tłumacząc je odmienną metodyką - np. oznaczania hepcydyny, stosowanymi skalami aktywności, czy charakterystyką badanej populacji. W większości jednak obserwacje Autora pokrywają się z doniesieniami z piśmiennictwa. Na podkreślenie zasługuje kompleksowość badań Doktoranta różnych parametrów mających wpływ na gospodarkę żelazem i niedokrwistość u stosunkowo dużej grupy pacjentów i próby znalezienia korelacji z wieloma czynnikami, określającymi postać, aktywność i lokalizację NZJ. Większość prac dotyczących tego zagadnienia dotychczas opublikowanych ogranicza się do oznaczeń poszczególnych czynników u ograniczonej liczby chorych. W dyskusji przedstawiono także

prace doświadczalne na modelach zwierzęcych, potwierdzające wpływ hepcydyny na poziom żelaza. Wyniki uzyskane w pracy oraz doniesienie literaturowe, jak słusznie zauważa Doktorant, wskazują na bardzo istotną rolę hepcydyny i sTfR w patogenezie niedokrwistości w NZJ. Oznaczanie tych parametrów, chociaż obecnie dość skomplikowane i kosztowne może być i już częściowo jest (jeśli chodzi o sTfR) ważnym narzędziem w różnicowaniu niedokrwistości z niedoboru żelaza od niedokrwistości chorób przewlekłych, a także w rozpoznawaniu przypadków mieszane go typu anemii u chorych z NZJ. Przekłada się to na zdecydowanie skuteczniejsze leczenie tych chorych. Autor stawia nawet perspektywiczne przypuszczenie, że w przyszłości będzie możliwe „opracowanie terapii hamujących ekspresję hepcydyny w celu leczenia niedokrwistości nie tylko w przypadku NZJ”.

Przeprowadzona przez Doktoranta dyskusja świadczy o jego dojrzałości naukowej, świetnej znajomości tematu, umiejętności krytycznej analizy wyników i redagowania prac naukowych.

Wykonane przez lek. med. Roberta Dudkowiaka badania dały mu podstawę do wyciągnięcia 7 logicznie zredagowanych wniosków. Szczególnie interesujące są wnioski nr 2 i 3, wskazujące na udział procesu zapalnego w powstawaniu anemii w NZJ, czego wyrazem są wysokie poziomy hepcydyny, a także wniosek 5, podkreślający rolę oznaczania sTfR, w różnicowaniu rodzaju niedokrwistości.

Dobrze dobrane piśmiennictwo obejmuje 243 pozycje cytowane w tekście, opublikowane w ciągu ostatnich kilku lat. Świadczy to o bardzo dobrym przygotowaniu Autora i umiejętności korzystania z literatury. Sugerowałbym jedynie uwzględnienie w piśmiennictwie obok wytycznych ECCO, polskich rekomendacji dotyczących niedokrwistości w NZJ, opublikowanych w 2014r.

Streszczenie w języku polskim i angielskim jest prawidłowo zredagowane, zawiera wszystkie, niezbędne dla szybkiego zapoznania się z pracą elementy.

Praca napisana jest starannie, poprawnym językiem polskim, chociaż Autor, co podkreślam z obowiązku recenzenta nie ustrzegł się kilku usterek językowych i redakcyjnych

Na stronie 61, wers 9 - jest; „ nieswoistym zapaleniem jelit” - powinno być nieswoistymi zapaleniami jelit

- Na stronie 73, wers 30- jest : „Ilość pacjentów...” - powinno być : Liczba pacjentów
- Na stronie 76 ,opis tabeli 25 : „... ilości zabiegów...” powinno być : liczby zabiegów
- Na stronie 106, wers 11 , określenie „ „w granicy istotności statystycznej”, należy zmienić na „ na granicy istotności statystycznej”, ponieważ „w granicy” sugeruje $p < 0,05$.
- Na stronie 112, wers 4 - jest: „stwierdzono istotność statystyczną na poziomie $p = 0,064$ ” . nie można mówić o istotności statystycznej, gdy przyjęte jest $p < 0,05$, jako istotne
- Na stronie 155, wers 28 - jest: „... wykazywała znamienność statystystyczną na poziomie nieznacznie odbiegającym od powszechnie przyjętego za istotną ($p=0,07$)”. Nie można powiedzieć, że korelacja ta wykazywała znamienność statystyczną. Również można użyć wtedy określenia - na granicy znamienności statystycznej.
- Na stronie 193, wers 2 - jest „...najniższe (48,51ng/ml) a...najwyższe (45,69ng/ml).
Wartości w nawiasach, należy zamienić.

Kilka błędów literowych w tekście wymaga korekty przed publikacją pracy.

Te drobne uwagi i spostrzeżenia recenzenckie w niczym nie umniejszają wartości całej dysertacji doktorskiej. Stanowi ona samodzielne dokonanie lek. med. Roberta Dudkowiaka. Osiągnięty został postawiony cel badawczy. Praca wydana jest niezwykle starannie. Podkreślić chciałbym bardzo duży nakład pracy Autora przy analizowaniu tak licznych parametrów i ich wzajemnych zależności.

Lek. med. Robert Dudkowiak wykazał się bogatą wiedzą, umiejętnością prawidłowego określenia problemu badawczego, jasnego formułowania celów, zaplanowania badań i realizacji zaplanowanych zamierzeń. Udowodnił, że potrafi prowadzić badania naukowe.

Reasumując, recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Roberta Dudkowiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Piotr Radwan

