



Ocena dorobku naukowego dr n. med. Pawła Bąkowskiego w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego

I. Wprowadzenie

Dr n. med. Paweł Bąkowski jest lekarzem zatrudnionym w Rehasport Clinic w Poznaniu i jako specjalista w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu z tą dziedziną wiąże również swoją działalność naukową. Na podstawie dotychczas zrealizowanych badań i opublikowanych prac wnioskował o nadanie stopnia doktora habilitowanego, wskazując jako osiągnięcie cykl prac pt. „Metody biologiczne w ortopedii jako wspomaganie leczenia choroby zwyrodnieniowej kolana”.

II. Ocena dorobku prac wchodzących w skład osiągnięcia będącego podstawą do wnioskowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Cykl prac przedstawiony przez doktora Pawła Bąkowskiego skupia się na wspomaganiu leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów. W skład cyklu habilitant włączył następujące publikacje:

1. Intra-articular injections of fragmented, autologous adipose tissue in treatment of patients with knee osteoarthritis – an overview

Jest to publikacja przeglądowa dotycząca stosowania rozfragmentowanej autologicznej tkanki tłuszczowej (autologous adipose tissue – AAT) w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Autorzy dokonali przeglądu dostępnego piśmiennictwa i wyselekcjonowali pięć prac, których analizę przedstawili w sposób narracyjny. Autorzy publikacji uwzględnionych w przeglądzie prowadzili leczenie artrozy kolana z zastosowaniem AAT, a następnie weryfikowali efekty z użyciem skal funkcjonalnych bądź badania MRI. Analiza piśmiennictwa wskazuje, iż stosowanie AAT jest bezpieczne, jednak w momencie powstania pracy brakowało wysokiej jakości danych z literatury potwierdzających jej skuteczność.

2. Autologous adipose tissue injection versus platelet-rich plasma (PRP) injection in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, controlled study – study protocol

Publikacja opisuje protokół prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego dotyczącego leczenia artrozy kolana (Kellgren–Lawrence I–III) z zastosowaniem AAT lub osocza bogatopłytkowego (PRP). W ramach badania po okresie 1–12 miesięcy przewidziana jest ocena z zastosowaniem skal funkcjonalnych (WOMAC, KOOS), jakości życia (EQ-5D), testów funkcjonalnych (Timed Up and Go, Sit-to-Stand, test 10 metrów) oraz pomiar maksymalnej siły skurczu izometrycznego mięśni zginających i prostujących kolano.

3. Complex Meniscus Tears Treated with Collagen Matrix Wrapping and Bone Marrow Blood Injection: Clinical Effectiveness and Survivorship after a Minimum of 5 Years' Follow-Up

Publikacja dotyczy leczenia złożonych uszkodzeń łąkotki (m.in. rozerwania pełnej grubości powyżej 20 mm, uszkodzenia horyzontalne, uszkodzenia typu „rączka od wiaderka”), zarówno zwyrodnieniowych, jak i urazowych. Do badania nie włączano pacjentów z uszkodzeniem obejmującym ponad 85% łąkotki ani ze znacznym rozwłóknieniem uniemożliwiającym zeszycie. Procedurę naprawy łąkotki przeprowadzono poprzez zeszycie, owinięcie błoną kolagenową, zamocowanie jej szwami wchłanialnymi oraz podanie aspiratu szpiku kostnego pod membranę. Spośród 54 pacjentów badanie objęło 44 osoby, z podziałem na dwie podgrupy – 19 pacjentów z izolowanym uszkodzeniem łąkotki oraz 20 osób, u których jednocześnie wykonano rekonstrukcję ACL. W trakcie kontroli po 24 i 60 miesiącach oceniano wyniki funkcjonalne (skale IKDC, Lysholm), gojenie łąkotki według kryteriów Barrett'a oraz – w grupie 37 pacjentów – wykonano badanie MRI oceniane skalą WORMS. Wykazano, że w obu podgrupach uzyskano poprawę kliniczną, przy czym stan kliniczny po 24 i 60 miesiącach nie różnił się istotnie. Z kolei ocena w skali WORMS wykazała, że w grupie pacjentów, u których wykonano rekonstrukcję ACL, doszło do pogorszenia stanu kolana w porównaniu z pacjentami z izolowanym uszkodzeniem łąkotki.

4. Intra-Articular Injections of Autologous Adipose Tissue or Platelet-Rich Plasma Comparably Improve Clinical and Functional Outcomes in Patients with Knee Osteoarthritis

Publikacja opisuje badania zrealizowane zgodnie z protokołem przedstawionym w pracy (2). Dodatkowo przeprowadzono analizę ekspresji szeregu cytokin i metaloproteinazy MMP-13 w próbkach PRP oraz analizę morfologii komórek mezenchymalnych wyhodowanych z pobranej tkanki tłuszczowej. W badaniu włączono początkowo 54 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową kolana, którym losowo podawano PRP lub AAT, oraz 20 zdrowych ochotników. Do końca badania utrzymano grupę 20 pacjentów, którym podano AAT, oraz 20 pacjentów, którym podano PRP. Pacjentów oceniano z zastosowaniem skal klinicznych, jakości życia, testów funkcjonalnych (Timed Up and Go, test 10 metrów) oraz testów siły izometrycznej mięśni prostujących i zginających kolano. Autorzy zaobserwowali poprawę w okresie 1–12 miesięcy po obu typach interwencji, bez istotnej różnicy pomiędzy skutecznością AAT i PRP.

5. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) for Focal Chondral Lesions of the Knee: A 2-Year Follow-Up of Clinical, Proprioceptive, and Isokinetic Evaluation

Publikacja dotyczy leczenia ubytków chrząstki stawowej metodą AMIC, łączącą technikę mikrozłamań z zastosowaniem membrany kolagenowej. Do badania początkowo włączono 61 pacjentów, zabieg AMIC wykonano u 48 osób, a po 24 miesiącach przebadano 26 pacjentów; uwzględniono także 21 zdrowych ochotników. Ocena pacjentów obejmowała skalę kliniczną (IKDC, Lysholm), ocenę izokinetyczną (Biodex) oraz ocenę propriocepcji. W okresie 24 miesięcy po zabiegu uzyskano częściową poprawę w zakresie propriocepcji i siły mięśniowej oraz wyraźną poprawę w skalach funkcjonalnych.

6. Patients with stage II of the knee osteoarthritis most likely benefit from the intra-articular injections of autologous adipose tissue — from 2 years of follow-up studies



Publikacja dotyczy pacjentów leczonych z powodu objawowej artrozy kolana (Kellgren–Lawrence I–IV) jedną iniekcją AAT. Zabieg przeprowadzono u 61 osób, a kontrolę po $27 \pm 6,5$ miesiąca wykonano u 37 pacjentów. Część chorych wyłączono z dalszej obserwacji z powodu progresji artrozy i wykonania endoprotezoplastyki, u innych z uwagi na dodatkowe iniekcje PRP lub kwasu hialuronowego. W badanej grupie zaobserwowano poprawę wyników funkcjonalnych, polepszenie jakości życia oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych. Autorzy próbowali ocenić wpływ BMI i stopnia zaawansowania artrozy na efekt leczenia AAT — nie stwierdzono istotnych zależności. W tej publikacji zastanawiające jest, że dwóch pacjentów z powodu choroby psychicznej nie uczestniczyło w ocenach kontrolnych, jednak zostali oni zakwalifikowani do badania. Kwestia ta powinna zostać wyjaśniona w trakcie kolokwium habilitacyjnego.

7. Meniscus repair via collagen matrix wrapping and bone marrow injection: clinical and biomolecular study

Publikacja dotyczy tego samego protokołu leczenia co praca (3). W niewielkiej grupie pacjentów wykonano procedurę opłaszczania łąkotki (z powodu izolowanego uszkodzenia lub uszkodzenia współistniejącego z zerwaniem ACL), jednocześnie pobierając część szpiku do hodowli komórkowych, prowadzonych przez 4 tygodnie z fragmentami membrany kolagenowej. Następnie oceniano liczbę komórek żywych i martwych z zastosowaniem testu LIVE/DEAD. Dodatkowo od dwóch zdrowych ochotników pobrano krew, wyizolowano monocyty i oceniono profil wydzielanych cytokin po inkubacji z próbkami membrany. W tym przypadku zastosowano półilościową metodę z zastosowaniem dedykowanych mikromacierzy. Autorzy wykazali utrzymywanie się prawidłowych wyników klinicznych w okresie 10 lat obserwacji, potwierdzając żywotność komórek szpiku w kontakcie z membraną. Profil wydzielania cytokin sugerował aktywację zapalną w kontakcie z materiałem kolagenowym.

Podsumowanie cyklu prac

Jak w swoim omówieniu wskazuje autor, wspólnym mianownikiem prac włączonych do cyklu jest zastosowanie PRP, AAT oraz koncentratu szpiku kostnego w połączeniu z membranami w leczeniu uszkodzeń chrząstki i łąkotki, w tym w stawach objętych procesem zwyrodnieniowym.

Wchodzące w skład cyklu prace charakteryzują się bardzo zróżnicowanym poziomem naukowym i zakresem tematycznym. Z jednej strony można zrozumieć chęć autora, aby dla lepszego kontekstu włączyć do cyklu pracę (1), jednak jej jakość naukowa jest — pozwolę sobie ująć to możliwie najdelikatniej — ograniczona, a jej wkład w rozwój dziedziny ma charakter, który można by określić jako Feynmanowski: istnieje, lecz wyłącznie w skali nano. Praca (2) stanowi natomiast opis samego protokołu badawczego i nie prezentuje wyników żadnych oryginalnych badań. Można przypuszczać, że została ona dołączona do cyklu w celu zwiększenia przejrzystości przekazu.

Kolejne publikacje prezentują już wyniki badań oryginalnych, dotyczące zarówno stosowania osocza bogatopłytkowego, autologicznej tkanki tłuszczowej, jak i zastosowania membran kolagenowych w połączeniu z aspiratem szpiku kostnego (w leczeniu uszkodzeń łąkotek) bądź w skojarzeniu z napływem szpiku po mikrouszkodzeniach kości korowej (w leczeniu uszkodzeń chrząstki). Prace te koncentrują się na dwóch zasadniczych aspektach: ocenie klinicznej omawianych metod oraz badaniach laboratoryjnych mających na celu wyjaśnienie mechanizmów działania terapii biologicznych (rozumianych tu jako techniki operacyjne zachowujące staw).

Część kliniczna obejmuje ocenę z zastosowaniem skal funkcjonalnych, ocenę jakości życia, siły mięśniowej oraz propriocepcji. Przedstawione wyniki wskazują na poprawę kliniczną po zastosowaniu omawianych metod. Należy jednak zauważyć, że w poszczególnych pracach znaczny

odsetek pacjentów, u których przeprowadzono leczenie, nie został uwzględniony w końcowej ocenie klinicznej z bardzo różnych przyczyn (np. wykonania endoprotezoplastyki stawu). W konsekwencji prezentowane wyniki mają wyraźnie optymistyczny charakter. Jeśli z analizy wyłączyć się osoby, u których terapia okazała się nieskuteczna, to takie zawężone dane rzeczywiście — jak wskazuje habilitant — „potwierdzają hipotezę o wysokich korzyściach klinicznych”. Autorzy w pracach oraz habilitant w omówieniu osiągnięcia jedynie pobieżnie odnoszą się do słabych stron publikacji, a w szczególności do ograniczonej mocy testów statystycznych wynikającej z niewielkich liczebności badanych grup oraz do ich niejednorodności, co w istotny sposób ogranicza możliwość formułowania praktycznych wniosków.

Drugim elementem cyklu są badania laboratoryjne. Z analizy opisu osiągnięcia wynika jednak, że nie stanowią one głównego obszaru zainteresowań habilitanta. Dyplomatycznie rzecz ujmując, niektóre twierdzenia dotyczące biologicznej roli poszczególnych cytokin są zaskakujące. Przedstawienie interleukiny 1 β jako czynnika wzrostu stymulującego proliferację komórek, bez choćby marginalnej wzmianki o jej kluczowej roli prozapalnej i katabolicznej, sprawia wrażenie opisu podporządkowanego bieżącej narracji i przypomina to sytuację gdy opis aktywnego wulkanu ograniczyć do stwierdzenia że „ładnie świeci w nocy”. Analogicznie, określenie MMP-13 jedynie jako markera osteoblastycznego, z pominięciem jej zasadniczej funkcji jako enzymu intensywnie degradującego macierz chrzęstną, daje obraz tak kompletny, jak przeprowadzona przez ortopedę analiza EKG oparta wyłącznie na załamku P.

W opisie osiągnięcia habilitant kilkakrotnie odnosi się do komórek macierzystych, stwierdzając m.in., że pobrana tkanka tłuszczowa może stanowić ich źródło w warunkach hodowli. Twierdzenie to jest jednak nieprecyzyjne, gdyż autorzy oparli swoją ocenę w zasadzie wyłącznie na morfologii komórek, nie badali ekspresji białek typowych dla pericytów, nie profilowali markerów (bądź braku odpowiednich markerów) potwierdzających uzyskanie w hodowli mezenchymalnych komórek multipotencjalnych

Dodatkowo oceniano ekspresję mRNA wybranych cytokin, a nie ich faktyczną produkcję białkową, przy czym analizowane były m.in. IL-1 β i MMP-13 — bez odniesienia do ich roli w patogenezie choroby zwyrodnieniowej. W pracy (7) obecność żywych komórek szpiku na membranach kolagenowych potwierdzono jedynie testem żywotności, bez ich dalszej charakterystyki, co znacząco ogranicza wartość poznawczą uzyskanych wyników i nie pozwala na wnioskowanie o ich potencjalnym wpływie na proces gojenia - autorzy w żaden sposób nie zweryfikowali czy w stawach kolanowych po wszczepieniu membrany zachodzą podobne procesy jak w ściśle powtarzalnej hodowli.

Chcąc zachować uczciwość w procesie recenzji, należy zaznaczyć, że na co dzień zajmuję się endoprotezoplastyką stawów i w części przedstawionych przypadków byłbym skłonny podjąć decyzje terapeutyczne odmienne od tych zaproponowanych przez autorów omawianych prac. Jednocześnie należy podkreślić, że proponowane przez habilitanta metody postępowania stanowią przedmiot intensywnej debaty w środowisku ortopedycznym. Z uwagi na charakter mojej działalności klinicznej i naukowej cechuje mnie znaczny sceptycyzm wobec długoterminowej skuteczności biologicznych metod leczenia choroby zwyrodnieniowej, co może tłumaczyć surowość przedstawionych uwag w zestawieniu z entuzjastycznym tonem opisu osiągnięcia.

Pomimo powyższych zastrzeżeń należy jednoznacznie stwierdzić, że przedstawiony cykl publikacji stanowi istotny wkład autora w rozwój badań nad leczeniem uszkodzeń stawowych towarzyszących wczesnym zmianom zwyrodnieniowym (z wyjątkiem pracy pierwszej i częściowo drugiej). Badania prowadzone przez habilitanta mają w dużej mierze charakter pionierski, co często uniemożliwia metodycznie idealny dobór pacjentów i skutkuje ograniczoną jednorodnością badanych grup. Taki dobór można jednak uzasadnić względami etycznymi, związanymi z próbą „ratowania stawu”. Na szczególną uwagę zasługują wnioski dotyczące rekonstrukcji łąkotec w skojarzeniu z rekonstrukcją ACL, gdzie w badaniach obrazowych wykazano progresję cech artrozy, co stanowi cenną obserwację wskazującą na potencjalne ograniczenia stosowanej metody i zachęca do dalszych badań.



Współautorzy jednoznacznie udokumentowali istotny wkład habilitanta w powstanie publikacji, a wszystkie badania kliniczne uzyskały wymagane zgody komisji bioetycznej. W związku z powyższym uważam, że przedstawiony cykl prac może stanowić podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

III. Ocena aktywności naukowej i organizacyjnej habilitanta

Habilitant rozpoczął swoją aktywność naukową na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, gdzie zdobywał pierwsze doświadczenia badawcze w ramach założonego przez siebie studenckiego koła naukowego, a następnie uzyskał stopień doktora nauk medycznych w Klinice Chorób Kręgosłupa i Ortopedii Dziecięcej. Po uzyskaniu specjalizacji rozwijał działalność naukową głównie w Rehasport Clinic w Poznaniu, gdzie realizował zdecydowaną większość swoich badań. Część projektów prowadzona była we współpracy z Instytutem Chemii Bioorganicznej PAN. Ponadto habilitant realizował publikacje we współpracy z innymi jednostkami naukowymi z Polski oraz z zagranicy, m.in. z Niemiec, Danii i Szwajcarii.

Według przedstawionych danych bibliometrycznych łączny współczynnik Impact Factor publikacji habilitanta wynosi 46,664, przy IH=9 (wg bazy Web of Science). Prace doktora Bąkowskiego były cytowane łącznie 141 razy (z czego 122 bez autocytowań).

Dorobek dydaktyczny i organizacyjny habilitanta koncentruje się głównie na szkoleniu lekarzy specjalizujących się w zakresie technik artroskopowych. Uczestniczył on w licznych szkoleniach podyplomowych i sympozjach. Jego doświadczenie dydaktyczne w pracy ze studentami jest bardziej ograniczone i dotyczy głównie kształcenia fizjoterapeutów. Dr Bąkowski był członkiem komitetu organizacyjnego jednej konferencji o zasięgu krajowym.

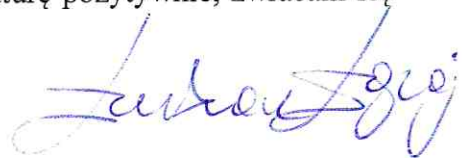
Należy zauważyć, że dr Bąkowski nie prowadził szeroko zakrojonej współpracy z jednostkami uniwersyteckimi, co wpisuje się w typowy model rozwoju lekarza ortopedy specjalizującego się w medycynie sportowej i technikach artroskopowych. Wielu uznanych badaczy zajmujących się tą tematyką prowadzi działalność naukową w niewielkich, prywatnych ośrodkach klinicznych, niepowiązanych bezpośrednio z uniwersytetami, co wynika ze specyfiki tej dziedziny oraz wysokich kosztów wielu procedur, często nieakceptowalnych dla jednostek publicznych. Podobne zjawisko obserwuje się również w innych dziedzinach nauk ścisłych i przyrodniczych, gdzie liczne przełomowe odkrycia — w tym uhonorowane Nagrodą Nobla — dokonywane były w laboratoriach o wyraźnie komercyjnym profilu (np. należących do różnych firm).

Chciałbym jednoznacznie zaznaczyć, że brak szeroko rozumianej współpracy naukowej z ośrodkami uniwersyteckimi nie stanowi, w mojej ocenie, zarzutu wobec habilitanta. Prowadził on badania we współpracy z zagranicznymi autorami o znaczącej międzynarodowej renomie, co z nawiązką pozwala uznać, iż wykazał się aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej jednostce naukowej. Jego dotychczasowy dorobek oraz jakość opublikowanych prac, biorąc pod uwagę zabiegowy charakter reprezentowanej specjalności, należy uznać za istotne z punktu widzenia rozwoju tej dziedziny nauki.

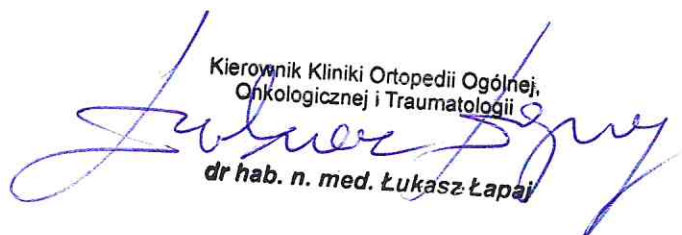
III. Podsumowanie

Przedstawiony przez doktora Pawła Bąkowskiego cykl publikacji naukowych, wskazany jako osiągnięcie będące podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego, mimo przedstawionych powyżej zastrzeżeń, w mojej ocenie stanowi spójną całość o wysokiej wartości naukowej. Cykl ten stanowi istotny wkład autora w rozwój technik artroskopowych oraz małoinwazyjnych metod leczenia w ortopedii i traumatologii narządu ruchu. Habilitant wykazał się znaczną aktywnością naukową również poza macierzystą jednostką, przy czym jej charakter determinowany jest przez specyfikę jego zainteresowań klinicznych i wpisuje się w światowe trendy pracy lekarzy zainteresowanych technikami artroskopowymi.

Wobec powyższego stwierdzam, że doktor Paweł Bąkowski spełnia wymogi stawiane kandydatom w postępowaniu habilitacyjnym. Opiniując jego kandydaturę pozytywnie, zwracam się



do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z wnioskiem o dopuszczenie go do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego. Jednocześnie życzę mu dalszych sukcesów w rozwoju klinicznym i naukowym.


Kierownik Kliniki Ortopedii Ogólnej,
Onkologicznej i Traumatologii
dr hab. n. med. Łukasz Łapaj