

Gdynia, 26.12.2023 r.

prof. dr hab. n. med. Marek Koziński, FESC  
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej  
Gdański Uniwersytet Medyczny

UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU  
02.01.2024  
L.dz. Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu  
Wydziału Nauk o Zdrowiu  
prof. dr hab. Alina Borkowska

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Bylinki pt. „Wartość diagnostyczna i bezpieczeństwo radiacyjne obrazowania tętnic szyjnych i kręgowych w tomografii komputerowej z wykorzystaniem autorskich protokołów niskiej dawki promieniowania” napisanej pod kierunkiem promotora prof. dr. hab. n. med. i n. o zdr. Jacka Budzyńskiego**

Bezpieczeństwo radiacyjne pacjenta i personelu medycznego stanowi kluczowe zagadnienie w odniesieniu do wszystkich procedur diagnostycznych i terapeutycznych wykorzystujących promieniowanie X. Wzrastająca dostępność tomografii komputerowej (TK) oraz procedur endowaskularnych z zakresu radiologii zabiegowej, kardiologii interwencyjnej i angiologii spowodowały wzrost średniej skumulowanej dawki skutecznej przypadającej w ciągu roku na mieszkańca naszego kraju. Niestety ekspozycja na promieniowanie jonizujące wiąże się z ryzykiem jego niekorzystnych skutków (skutki deterministyczne i stochastyczne). Ryzyko tych ostatnich obejmujących predyspozycję do rozwoju różnych rodzajów nowotworów i powstawania defektów genetycznych rośnie wraz z pochłoniętą dawką promieniowania, przy braku dawki progowej. Z kolei skutki deterministyczne (oparzenia skóry, popromienne uszkodzenie szpiku, popromienne uszkodzenia narządów wewnętrznych np. jelit lub pęcherza moczowego po radioterapii, zaćma, bezpłodność) występują prawie zawsze przy pochłonięciu dawki przekraczającej dawkę progową. Dodatkowo w przypadku badań TK wykonywanych z użyciem środków cieniujących pacjenci narażeni są na ryzyko nefropatii pokontrastowej oraz reakcji alergicznych. Mimo powyższych zagrożeń, dostępność do badań TK w Polsce nadal rośnie. Fakt ten w mojej ocenie wynika z: wysokiej wartości diagnostycznej obrazowania TK połączonej z krótkim czasem trwania badania, łatwości archiwizowania i transferu badania TK połączonego z możliwością oceny przez różnych lekarzy, braku ustanowionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia limitów dla badań TK zlecanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej bądź przez lekarzy rodzinnych oraz rozpowszechnienia się w Polsce teleradiologii, co powoduje, że w wielu szpitalach w warunkach ostrodyżurowych łatwiej jest wykonać badanie TK niż np. USG. Na szczęście jesteśmy świadkami ciągłego

Koziński 1

postępu technologicznego w zakresie konstrukcji tomografów komputerowych i angiografów, w tym w zakresie redukcji niezbędnej dawki promieniowania X. Przykładowo w ciągu mojej niespełna 20-letniej pracy jako kardiologa interwencyjnego średnia dawka pochłonięta przez pacjenta podawanego koronarografii i/lub angioplastyce wieńcowej zmniejszyła się 2-3-krotnie.

W odniesieniu do recenzowanej pracy należy podkreślić, że TK stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne przy podejmowaniu decyzji odnośnie kwalifikacji do rewaskularyzacji tętnic szyjnych (decyzja o kwalifikacji do angioplastyki z implantacją stentu, endarterektomii tętnicy szyjnej bądź leczenia zachowawczego np. w przypadku przewlekłej okluzji). Z reguły na badanie angio-TK tt. szyjnych kierowani są pacjenci z podejrzeniem / wstępnym rozpoznaniem istotnego hemodynamicznie zwężenia bądź niedrożności tych naczyń w ultrasonografii wykorzystującej skalę szarości i wzbogaconej o opcje kolorowego i spektralnego Dopplera. Właśnie z uwagi na rosnącą dostępność procedur medycznych wykorzystujących promieniowanie X opublikowano „Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 10 listopada 2015 r. w sprawie ogłoszenia wykazu wzorcowych procedur radiologicznych z zakresu radiologii – diagnostyki obrazowej i radiologii zabiegowej”. Niniejszy dokument opisuje ponad 70 wzorcowych procedur radiologicznych wykorzystujących metodę TK u dorosłych, w tym badanie angio-TK tt. szyjnych. Nie ulega wątpliwości, że redukcja ekspozycji pacjenta na promieniowanie X nie może odbywać się kosztem gorszej jakości obrazowania. Co więcej, z reguły w nowoczesnych aparatach TK redukcja dawki promieniowania idzie w parze z lepszą jakością uzyskanych obrazów. Dodatkowo powstają protokoły badań TK ukierunkowane na redukcję dawki pochłoniętej przez pacjenta.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Agnieszki Bylinki dotyczy właśnie porównania pod względem wartości diagnostycznej i bezpieczeństwa radiacyjnego 3 protokołów TK tętnic szyjnych i kręgowych. Bez wątpienia temat pracy uważam za bardzo ważny, aktualny i istotny klinicznie.

Rozprawa doktorska lek. Agnieszki Bylinki ma formę liczącej 97 stron monografii prezentującej oryginalną pracę naukową. Rozprawa składa się z typowych rozdziałów: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski i Piśmiennictwo. Rozprawę uzupełniają: Spis treści, Streszczenia w języku polskim i angielskim, Spisy tabel i rycin, Zgoda komisji bioetycznej oraz Wykaz używanych skrótów. Rozprawa zawiera 7 rycin i 23 tabel.

Wstęp stanowi adekwatne i w pełni aktualne wprowadzenie do tematyki badawczej. Na początku Wstępu Autorka omawia rolę TK we współczesnej diagnostyce medycznej, zasady wykonywania tego badania, jego atuty i zagrożenia oraz stosowane w praktyce klinicznej metody obrazowania tętnic dogłowych. Pozostała część Wstępu poświęcona jest

2  
Kozłowski

zagadnieniom: ochrony radiologicznej (zasady: uzasadnienia ekspozycji, optymalizacji i ograniczenia dawki promieniowania oraz edukacji i szkolenia), pomiaru dawki promieniowania X, na które ekspozycjonowany jest pacjent podczas badania TK oraz metod potencjalnej redukcji dawki promieniowania podczas badania TK, w tym optymalizacji metod rekonstrukcji obrazu mających na celu uzyskanie wystraszającej diagnostycznie jakości obrazów przy minimalnej dawce promieniowania. Wstęp kończy stwierdzenie, że kluczowe jest poznanie możliwości technicznych konkretnego aparatu TK, a wiedza ta pozwala na wprowadzenie w zespole interdyscyplinarnym (lekarz klinicysta, lekarz radiolog, wykonujący badanie elektroradiolog) protokołów niskiej dawki.

W rozdziale Cele pracy Doktorantka zwięźle i trafnie zarazem uzasadnia temat przeprowadzonego badania, formułuje główny cel pracy (weryfikacja wartości diagnostycznej i kliniczne autorskich protokołów niskiej dawki dla badania angiografii tętnic szyjnych i kręgowych metodą TK) i trzy cele szczegółowe (1. porównanie dawek promieniowania między standardowym i dwoma niskodawkowymi protokołami badania angiografii tętnic szyjnych i kręgowych metodą TK opartymi o sumacyjną i iteracyjną metodę rekonstrukcji obrazów; 2. porównanie wartości diagnostycznej obrazów między standardowym i dwoma niskodawkowymi protokołami badania angiografii tętnic szyjnych i kręgowych metodą TK opartymi o sumacyjną i iteracyjną metodę rekonstrukcji obrazów; 3. analiza czynników fizycznych i klinicznych wpływających na wielkość dawki promieniowania jonizującego, jakość obrazowania TK oraz jego przydatność kliniczną).

Lektura kolejnego rozdziału (Materiał i metody) pozwala na wierne odtworzenie badania. Autorka skrupulatnie opisała charakter próby, jej przebieg, metodykę badań oraz zastosowane narzędzia badawcze, które uważam za w pełni adekwatne. Projekt miał charakter jednośrodkowej, podwójnie zaślepionej, randomizowanej próby z trzema równoległymi ramionami. Badanie przeprowadzono w Zakładzie Radiologii i Diagnostyki Obrazowej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy w latach 2020 – 2022. Grupę badaną stanowiło 150 pacjentów (68 kobiet i 82 mężczyzn) skierowanych na badanie angio-TK tętnicy szyjnych i kręgowych. Kryteria wykluczenia stanowiły: wiek <18 lat oraz obecność przeciwwskazań do dożylnego podania jonowego środka kontrastowego. Po uzyskaniu świadomej zgody na udział w projekcie pacjentów losowo przydzielano do 1 z 3 protokołów badawczych, które różniły się fizycznymi parametrami ekspozycji na promieniowanie X. W badaniu porównywano protokół standardowy z protokołami niskodawkowymi opartymi na sumacyjnej metodzie rekonstrukcji i iteracji ASIR40. Wszystkie badania angio-TK wykonano na 64-rzędowym tomografie komputerowym firmy General Electric Healthcare (model Revolution HD wyprodukowany w 2019) pod nadzorem lekarza radiologa. Wykorzystano funkcję SmartPrep służącą do monitorowania napływu kontrastu w czasie

rzeczywistym. Randomizacja w próbie miała charakter blokowy, tj. spośród kolejnych 15 pacjentów włączonych do projektu po 5 chorych miało wykonane badanie angio-KT każdym z 3 porównywanych protokołów. Mgr Agnieszka Bylinka szczegółowo opisała sposób ułożenia pacjentka podczas badania angio-TK, sposób iniekcji kontrastu i sposób wykonania badania angio-TK. Porównywane protokoły różniły się parametrami fizycznymi takimi jak: natężenie prądu na lampie rentgenowskiej, poziom szumu i rodzaj rekonstrukcji obrazu (sumacyjny lub iteracyjny). Dokładne wartości parametrów ekspozycji dla porównywanych protokołów badania angio-TK przedstawiono w Tabeli 1 na str. 31. Następnie Doktorantka zdefiniowała oceniane punkty końcowe. Do pomiaru i porównania dawek między protokołami mierzono: objętościowy tomograficzny wskaźnik dawki (CTDIvol), iloczyn dawki i długości skanowania (DLP) oraz dawkę efektywną (skuteczną; ED). W/w parametry generowane są automatycznie przez tomograf komputerowy. Z kolei wartość diagnostyczna obrazów uzyskanych w poszczególnych protokołach była subiektywnie oceniana niezależnie przez 3 doświadczonych lekarzy specjalistów (2 radiologów i 1 angiologa), którzy nie znali rodzaju protokołu wykorzystywanego u danego pacjenta. Radiolodzy oceniali 4 parametry (subiektywna jakość obrazu, identyfikacja segmentu naczynia, szum na obrazie i pewność odczytu), a angiolog oceniał 3 parametry (subiektywna ocena jakości obrazu, pewność odczytu i przydatność w kwalifikacji do zabiegu). Na potrzeby oceny wartości diagnostycznej uzyskanych obrazów stworzono dedykowane formularze ocen. Lekarze radiolodzy oceniali 4 parametry w 7 segmentach naczyniowych po lewej i prawego stornie (łącznie 56 ocen), a lekarz angiolog oceniał 3 parametry w całym badaniu (3 oceny). Do subiektywnej oceny jakości obrazu wykorzystano 3-stopniową skalę Likerta. Tabele 3 i 4 na str. 34 przedstawiają klucze do przydzielania konkretnych ocen dla radiologów i angiologa. W podrozdziale Analiza statystyczna opisano prawidłowo wykorzystane testy statystyczne. Do obliczeń użyto program Statistica w wersji 13.3.

W odniesieniu do rozdziału Materiał i metody uprzejmie proszę Doktorantkę o doprecyzowanie podczas publicznej obrony w jaki sposób przeprowadzano randomizację (program komputerowy, rzut monetą czy użycie kopert z kodami) i kto w niej uczestniczył.

Kolejny rozdział (Wyniki) liczy 20 stron i składa się z 4 podrozdziałów. Zastosowany podział na podrozdziały ułatwia lekturę tekstu. W pierwszym podrozdziale Doktorantka charakteryzuje porównywane grupy pod względem charakterystyki demograficznej i klinicznej oraz dawek ekspozycyjnych promieniowania X. Niestety konsekwencją faktu, że badanie miało charakter próby średniej wielkości są pewne różnice między ramionami badania dotyczące charakterystyki pacjentów. Przechodząc do szczegółów, wskaźnik masy ciała miał największą wartość u uczestników próby przypisanych do standardowego protokołu angio-KT, a jego wartość w tej grupie była istotnie wyższa niż w grupie, u której wykonano badanie z użyciem

protokołu niskodawkowego opartego o sumacyjną metodę rekonstrukcji. Wyższe wartości masy ciała i skorelowanego z nią wskaźnika masy ciała stanowią powszechnie znane czynniki predykcyjne wyższych dawek ekspozycyjnych. Dodatkowo niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej bądź tętnicy kręgowej najczęściej występowała w grupie, w której badanie angio-KT wykonano z zastosowaniem standardowego protokołu. Wszystkie oceniane dawki ekspozycyjne były znacząco niższe (o 30-40%) u chorych przypisanych do protokołów niskodawkowych w stosunku do protokołu standardowego. Drugi podrozdział Wyników dotyczy subiektywnej oceny jakości obrazu w porównywanych protokołach angio-KT. Ciekawą obserwacją stanowi niska zgodność (wyrażona za pomocą współczynnika Kappa Cohena) między doświadczonymi radiologami w subiektywnej ocenie jakości obrazu angio-KT tętnic szyjnych i kręgowych. Pełną zgodność ocen dwóch radiologów stwierdzono jedynie dla pacjentów z niedrożnością tętnicy szyjnej wspólnej, tętnicy szyjnej wewnętrznej lub tętnicy kręgowej. Protokół niskodawkowy z iteracją 40 uzyskał najwyższe średnie oceny jakości obrazowania względem dwóch pozostałych protokołów, z istotnymi statystycznie różnicami w odniesieniu do początkowego odcinka tętnicy szyjnej wspólnej, wewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy kręgowej z odcinku V1 i V4. W ocenie przez angiologa protokół niskodawkowy z iteracją 40 okazał się najbardziej przydatny pod względem kwalifikacji do zabiegu. W toku przeprowadzonych analiz Doktorantka stwierdziła także istotne, dodatnie korelacje między dawkami ekspozycyjnymi i wzrostem, masą ciała oraz wskaźnikiem masy ciała uczestników badania. Związek był najsilniej wyrażony dla protokołów niskodawkowych. Z kolei jakość uzyskanych w badaniu angio-TK obrazów tętnic szyjnych i kręgowych oraz ich przydatność kliniczna w kwalifikacji do interwencji zabiegowej nie zależała od wieku, wzrostu, masy ciała i wskaźnika masy ciała pacjentów objętych badaniem. Wyniki w tym zakresie nie różniły się między porównywanymi protokołami badania angio-TK, co wskazuje na możliwość zastosowania protokołów niskodawkowych w szerokiej populacji pacjentów, niezależnie od ich charakterystyki klinicznej, w tym u osób otyłych.

Mam też drobne uwagi do rozdziału Wyniki. W niektórych miejscach w Tabelach 8 i 12 Autorka błędnie jako separatora dziesiętnego użyła kropki zamiast przecinka. Natomiast w Tabeli 10a obecne są wartości p równe „0,000”. W rzeczywistości p jest zawsze większe od 0. Dlatego p równe „0,000” proponuję zastąpić „ $p < 0,001$ ”. Z kolei w Tabeli 16 Doktorantka w wielu miejscach przy wartości p pominęła 0 np. „ $p = ,895$ ”.

Dyskusja stanowi bez wątpienia jeden z atutów rozprawy. Została starannie przemyślana, podzielona na podrozdziały (co zwiększa jej klarowność) i napisana w sposób rzeczowy. W Dyskusji Doktorantka bardzo trafnie interpretuje uzyskane wyniki, konfrontując je z danymi z literatury i własną codzienną praktyką. Należy podkreślić, że odniesienie uzyskanych

wyników do prac innych autorów jest trudne, gdyż każdy z autorów prowadził badania na innym aparacie TK (firma, generacja, liczba rzędów, ilość lamp rentgenowskich, pokrycie detektora) oraz używał inaczej skonstruowanych protokołów standardowych i niskodawkowych (różne parametry fizyczne i dostępne funkcje, odmienne zakresy obszaru skanowanego). Dodatkowo część badań z literatury wykonano na fantomach, a nie na pacjentach jak w recenzowanej rozprawie. Porównania utrudnia także fakt, że po 2016 r. w aparatach TK zaczęto implementować różne rodzaje iteracyjnej metody rekonstrukcji. Podrozdziały Dyskusji dotyczą: i) redukcji dawki promieniowania, ii) oceny jakości obrazowania (w zakresie stwierdzenia niedrożności tętnic doczaszkowych i subiektywnej oceny jakości obrazu), iii) czynników klinicznych i fizycznych wpływających na jakość obrazu oraz iv) czynników wpływających na dawkę promieniowania. Mój szczególny szacunek wzbudza ostatni podrozdział Dyskusji zatytułowany Mocne i słabe strony (ograniczenia) pracy. Bez wątpienia świadczy o dojrzałości naukowej i samokrytycyzmie Doktorantki, która zarówno trafnie identyfikuje atuty rozprawy i projektu, na którym została oparta, jak i uczciwie omawia jej ograniczenia. Atuty pracy obejmują: przeprowadzenie badania typu *real-world*, brak podobnego badania dla używanego w projekcie aparatu TK, ocenę wpływu wielu zmiennych klinicznych na wielkość dawki promieniowania oraz wartość diagnostyczną badania angio-TK, zastosowanie protokołów niskodawkowych opartych o dwie najczęściej stosowane metody, brak istotnych różnic w czasie skanowania między porównywanymi protokołami oraz przeprowadzenie wielokierunkowych analiz z użyciem różnorodnych narzędzi statystycznych. Jak słusznie zauważa Autorka główne ograniczenie pracy stanowi brak naprzemiennego charakteru badania (ang. *crossover study*). Niemniej, podzielam pogląd mgr Agnieszki Bylinki, że trzykrotne wykonanie badania KT (z użyciem porównywanych protokołów) u uczestników projektu byłoby nieetyczne. Prawdopodobnie idealnym uzupełnieniem badania byłaby dodatkowa ocena porównywanych protokołów KT z użyciem modelu *ex vivo* \ fantomu. Niemniej, zdaję sobie sprawę, że wykonanie takiego modelu wiernie odzwierciedlającego ludzkie tętnice doczaszkowe jest bardzo trudne i kosztowne. Z treści rozprawy nie wynika, w jaki sposób ustalono liczebność porównywanych grup. Podejrzewam, że ta decyzja miała charakter arbitralny i wynikała z liczby pacjentów kierowanych na badanie TK. Uprzejmie proszę o Doktorantkę o komentarz podczas publicznej obrony.

Doktorantka prawidłowo sformułowała pięć wniosków, które w pełni odpowiadają celom rozprawy i uzyskanym wynikom.

Piśmiennictwo zostało starannie dobrane, jest aktualne, posiada jednolity format i zawiera 61 w zdecydowanej większości anglojęzycznych pozycji. Cytowania zostały umieszczone we właściwych miejscach w tekście.

Streszczenia (polsko- i anglojęzyczne) właściwie odzwierciedlają treść rozprawy.

Uozisrki 6

Rozprawa doktorska jest napisana poprawnym i zwięzłym językiem, a jej tekst jest wolny od błędów stylistycznych, ortograficznych, interpunkcyjnych i rzeczowych.

Chciałbym podkreślić: właściwe proporcje objętości poszczególnych rozdziałów w stosunku do tekstu całej rozprawy, brak nadmiarowych treści w tekście pracy, przy jednoczesnym poruszeniu w tekście rozprawy wszystkich ważnych kwestii, a w konsekwencji adekwatną długość tekstu pracy.

Ocenianą rozprawę doktorską uważam za bardzo wartościową pracę naukową opartą o starannie przemyślany i zrealizowany projekt naukowy. Chciałbym uwypuklić olbrzymie implikacje praktyczne przeprowadzonego badania i gorąco zachęcam Doktorantkę do publikacji uzyskanych wyników. W pełni zgadzam się z zawartymi w tekście rozprawy stwierdzeniami mgr Agnieszki Bylinki dotyczącymi ochrony radiologicznej pacjenta i personelu, tj. o konieczności starannej kwalifikacji pacjentów do procedur radiologicznych, w tym z zakresu radiologii zabiegowej, o kluczowej roli protokołów niskodawkowych w realnej ochronie pacjentów poddawanych badaniu TK przed wysokimi dawkami skumulowanymi oraz o konieczności szczegółowego poznania przez personel medyczny możliwości technicznych aparatów TK/angiografów i innych źródeł promieniowania jonizującego. Niedociągnięcia rozprawy są bardzo nieliczne i nie mają żadnego wpływu na ostateczną bardzo wysoką ocenę pracy. Godne podziwu jest, że Autorce rozprawy udało się przeprowadzić swoje badanie podczas pandemii COVID-19. *De facto* początek rekrutacji uczestników projektu zbiegł się z początkiem pandemii (rok 2020), a włączanie pacjentów do badania zakończono w 2022 r., kiedy zniesiono większość obostrzeń covidowych.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Agnieszki Bylinki spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789)". Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a mgr Agnieszka Bylinka wykazała się wiedzą teoretyczną w dyscyplinie nauki o zdrowiu oraz posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z wnioskiem o dopuszczenie mgr Agnieszki Bylinki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z wielką przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysokim poziomem naukowym rozprawy, bardzo ważnymi implikacjami praktycznymi przeprowadzonych badań i dużym nakładem pracy Doktorantki.

Chciałbym także zauważyć, że Doktorantka, że autorką 3 artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie recenzowanym, 1 rozdziału w monografii i 1 doniesienia zjazdowego. Mnie szczególnie zainteresował artykuł mgr Agnieszki Bylinki opublikowany

Uozinski<sup>7</sup>

w Medical Research Journal w 2022 r. wskazujący na fakt, że u pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej wraz z coraz większą dostępnością angio-KT tt. płucnych spada trafność diagnostyczna tego badania. Wśród 700 pacjentów z podejrzeniem zatorowości płucnej wstępne rozpoznanie potwierdziło się w badaniu angio-KT tętnic płucnych jedynie u 22,7% chorych, co sugeruje stosowanie przez lekarzy kierujących zbyt szerokich wskazań do badania i nieodpowiednich algorytmów diagnostycznych. W niniejszej pracy Doktorantka podjęła także próbę próbę identyfikacji pacjentów, u których zatorowość płucną można wykluczyć bez wykonywania badania angio-TK.

Przygotowałem też pytanie do Doktorantki: Proszę omówić jak personel medyczny może ograniczyć ekspozycję pacjenta i siebie na promieniowanie X podczas badań TK oraz diagnostycznych i terapeutycznych procedur endowaskularnych. Oczywiście chodzi mi przede wszystkim o metody, które nie były szeroko dyskutowane w treści rozprawy. O odpowiedź proszę podczas publicznej obrony.

prof. dr hab. n. med.  
**Marek Kozinski**, FESC, EMBA  
specjalista chorób wewnętrznych,  
kardiologii i angiologii  
1743042

*Marek Kozinski*