Prof. dr hab. n. med. Dariusz Kozłowski
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Gdański Uniwersytet Medyczny

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. med. Joanny Jędrzejczyk-Spaho pt. *„Wpływ utrat przytomności u pacjentów z zespołem omdleń wazowagalnych na centralny system nerwowy oraz funkcje neuropoznawcze"*.

Omdlenie to nagła, krótkotrwała i przemijająca utrata przytomności ze spadkiem napięcia mięśni posturalnych, której bezpośrednią przyczyną jest niedostateczna perfuzja mózgu.

W znacznej części przypadków mechanizm takiego incydentu ma tło neurokardiogenne, czyli odruchowe. Dochodzi wówczas do wazodylatacji naczyń przy względnej lub bezwzględnej bradykardii na skutek niewłaściwego działania odruchów sercowo-naczyniowych. Szczególną postacią takiego odruchu jest odruch wazowagalny. Omdlenie w tym mechanizmie wywołane jest bodźcami takimi jak ból, nieprzyjemny widok, lęk, duszący zapach lub przedłużona pionizacja .

Powszechnie uważa się, że zagrożenie wynikające z występowania omdleń związane jest raczej z ryzykiem wynikającym z pierwotnej przyczyny, prowadzącej do krótkotrwałych zaburzeń perfuzji mózgowej, a nie samym odruchem. Rzadko zwraca się uwagę na przewlekłe skutki omdleń dla ośrodkowego układu nerwowego, wynikające z przejściowej, ale często nawracającej hipoperfuzji OUN. W literaturze przedmiotu dostępne są publikacje dotyczące pogorszenia funkcji neuropoznawczych u osób z omdleniami w mechanizmie dysautonomicznym, ale nie wazowagalnym.

W świetle powyższego, wybór zagadnienia rozprawy doktorskiej lek. med. Joanny Jędrzejczyk-Spaho dotyczący wpływu utrat przytomności u pacjentów z zespołem omdleń wazowagalnych na centralny system nerwowy oraz funkcje neuropoznawcze jest bardzo celowym i przydatnym klinicznie. Praca pochodzi z bardzo ważnego ośrodka zajmującego się od wielu lat omdleniami neurokardiogennymi Collegium Medicum Uniwersytetu

Jagiellońskiego w Krakowie. Jej promotorami są znakomici naukowcy i klinicyści w osobach prof. dr hab. Jadwigi Nessler, Kierownika Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca i dra n. med. Artura Pietruchy, niekwestionowanego i nieodżałowanego specjalisty w zakresie omdleń. Praca zawarta na 96 stronach maszynopisu uzupełnionego o załączniki, podzielona jest na 7 rozdziałów i piśmiennictwo zawierające 54 pozycji, głównie angielskojęzycznych.

Autorka we ***wstępie*** w sposób niezwykle przejrzysty wprowadza czytelnika w tematykę zagadnienia badawczego i uwzględnia najnowsze osiągnięcia w badanej dziedzinie. Precyzyjnie opisuje typy markerów posiadających znaczenie w ocenie wpływu omdleń na ośrodkowy układ nerwowy na poziomie molekularnym. Należą do nich biochemiczne markery uszkodzenia jak enolaza neuronowa NSE i białko S-100. Ponadto analizuje dostępne testy neuropsychologiczne, które pozwalają na ocenę wpływu omdleń na ośrodkowy układ nerwowy na poziomie funkcjonalnym. Rozdział ten jest napisany żywym, bardzo ciekawym językiem, jest przejrzysty i klarowny.

W kolejnym rozdziale - ***celów badania*** - Autorka przedstawia trzy jasno określone cele pracy. Dotyczą one przede wszystkim oceny przejściowej hipoperfuzji mózgu podczas omdlenia indukowanego testem pochyleniowym na zmiany w OUN na poziomie molekularnym. Kolejny ważny cel to analiza wpływu nawracających omdleń wazowagalnych na funkcje neuropoznawcze za pomocą testów neuropsychologicznych (CORSI, DAUF, COG), także w porównaniu z grupą kontrolną. Ostatni z celów to ocena wpływu pojedynczego epizodu omdlenia na pogorszenie funkcji poznawczych w zakresie pamięci krótkotrwałej (CORSI).

W następnym rozdziale (***materiał i metodyka badań***) autorka podaje, że przebadała grupę 42 osób wyłonionych z 72, które charakteryzowały się nawracającymi epizodami omdleń neurokardiogennych diagnozowanych w Ośrodku Diagnostyki i Leczenia Omdleń Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca KSS im. Jana Pawła II. Zastosowała poprawne

kryteria włączenia i wyłączenia grupy badawczej, a grupę tą porównała z grupą kontrolną (30 osób), w której również zastosowała te same kryteria włączenia i wyłączenia.

U osób zakwalifikowanych do grupy badanej zaplanowano typową diagnostykę omdleń (HUTT) z dodatkowym pomiarem stężenia enolazy neuronalnej oraz białka S-100 przed oraz w 2 godziny po zakończeniu testu pochyleniowego. Dodatkowo przeprowadzono badania neuropsychologiczne przed jak i po teście HUTT (DAUF, COG, CORSI). Dobór grupy badanej jest w pełni prawidłowy, aczkolwiek liczebność tej grupy, podobnie jak i kontrolnej wydaje się być niewielka. Recenzent zdaje sobie jednak sprawę, że wyselekcjonowanie grupy, w której omdlenia występowały wielokrotnie (średnia omdleń 11.4, zasłabnięć 81.0) było niezwykle trudne. W dostępnych badaniach liczba omdleń zazwyczaj jest daleko mniejsza i wynosi 2-6/rok. Stworzenie więc tak wysublimowanej grupy w oparciu o ww. zaostrzone kryteria uważam za niezwykle celowe. Pomimo małej liczebności grupa badana paradoksalnie stanowi jedną z największych w literaturze. Dlatego też i metodologia statystyczna została prawidłowo dobrana i uwzględnia tę niedogodność.

W ***wynikach*** Doktorantka skrupulatnie przedstawia dane kliniczne chorych, parametry oznaczane w surowicy oraz wyniki testów neuropsychologicznych. Charakterystyka grupy badanej jak i grupy kontrolnej, tak w zakresie wykształcenia, płci jak i wieku pokazuje pełną jednorodność. Rozkład wyników testów pochyleniowych w grupie badanej również nie zaskakuje i jest porównywalny z dostępnym w piśmiennictwie. W zakresie badań laboratoryjnych wartość NSE przekroczyła normę u 1 osoby przed testem a u dwóch po teście pochyleniowym. Natomiast wartość stężeń białka S-100 u wszystkich badanych zarówno przed jak i po teście pozostały w zakresie przyjętej normy. Dodatkowa analiza wykazała, że o ile wzrost NSE po HUTT jest niezależny od samego wyniku testu, o tyle istnieje związek pomiędzy typem wywołanego omdlenia VVS. Obserwowany wzrost istotnie częściej występował w typie mieszanym niż w kardiodepresyjnym (p=0,04). Ponadto stwierdzono, że stężenie białka S-100

maleje w sposób istotny statystycznie (p=0,0039) dwie godziny po zakończonym teście. Jednak nie zaobserwowano różnić istotnych pomiędzy grupami z różnym wynikiem testu (dodatnim, ujemnym, wątpliwym). Co ciekawe stwierdzono, że osoczowe stężenie tego białka u kobiet jest istotnie statystycznie wyższe w obu punktach czasowych.

W kolejnych ustępach wyników Autorka analizowała modele korelacji czasu trwania pauzy w sekundach dla stężenie NSE. Stwierdziła, że im dłuższy czas trwania podczas omdlenia w mechanizmie kardiodepresyjnym, tym wyższa wartość NSE. Model wieloczynnikowej regresji logistycznej pozwolił także na zdefiniowanie przedłużającej się hipotonii jako niezależnego czynnika wzrostu NSE po HUTT. Z kolei wyniki testów neuropsychologicznych wykazały w oparciu o test CORSI mniejszą liczbę elementów pominiętych w teście wykonanym po HUTT w porównaniu do tego samego przed testem. Wykazano również istotny statystycznie czas potrzebny do wykonania testu po zakończonym HUTT. Analizując wyniki wykonanej baterii testów stwierdzono, że średni czas reakcji niepoprawnych w teście COG był istotnie dłuższy w grupie badanej niż kontrolnej, a w teście CORSI stwierdzono większą liczbę elementów pominiętych w grupie badanej niż kontrolnej. Ale był to tylko nieistotny trend. Natomiast stwierdzono istotny statystycznie dłuższy średni czas reakcji dla poprawnych odpowiedzi w teście DAUF w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Ostatnia część wyników podsumowywała relację testów neuropsychologicznych w odniesieniu do badanych markerów. Stwierdzono istotną statystycznie liczbę niepoprawnych reakcji oraz liczbę niepoprawnego braku reakcji w teście COG u pacjentów, u których nastąpił wzrost stężenia NSE po HUTT. Również liczba poprawnych odpowiedzi w teście CORSI była wyższa w tej grupie pacjentów, a liczba nieoprawnych odpowiedzi w teście DAUF. Stwierdzono również istotnie dłuższy czas dla poprawnych odpowiedzi w teście DAUF u chorych ze wzrostem NSE po HUTT, a model regresji logistycznej pozwolił na zdefiniowanie wartości punktu odcięcia dla średniego czasu poprawnych odpowiedzi (1,05 sek) w tym teście jako

predyktora uszkodzenia OUN. U pacjenta, u którego średni czas poprawnych odpowiedzi wyniósł ponad tą wartość można było z czułością >62% i swoistością >81% przewidywać, że dojdzie do mikrouszkodzenia CUN wyrażonego wzrostem NSE po HUTT. Jest to jeden z najbardziej znaczących wyników badań.

W rozprawie ***dyskusja*** przeprowadzona jest nie tylko wzorowo, ale też bardzo oryginalnie. Doktorantka omawia bowiem wyniki swoich badań porównując je z rezultatami innych autorów, a także krótko je podsumowuje. Niezwykle cenna jest ogromna wnikliwość Doktorantki pozwalająca jej spojrzeć krytycznie na swoje wieloletnie badania. Stanowi to wyraz samodzielnego myślenia klinicznego, zasługuje na pełną pochwałę a przede wszystkim dowodzi pełnej dojrzałości naukowej.

Uszeregowanie udowodnionych korelacji z postawionymi we wstępie hipotezami, wraz z wyróżnieniem przypadkowości w analizie, uważam za wzorowe. Wyniki prezentowanej pracy odpowiednio przedyskutowane pokazują, że wzrost osoczowego stężenia NSE po HUIT, odpowiadający mikrouszkodzeniu OUN, może być z dużym prawdopodobieństwem przewidziany na podstawie wartości średniego czasu dla poprawnych odpowiedzi w teście DAUF, jak również na podstawie czasu trwania epizodu hipotonii.

Wyniki badań Autorka ujęła w cztery *wnioski.* 1. Wystąpienie mikrouszkodzenia OUN w przebiegu omdlenia, wyrażone wzrostem osoczowego stężenia NSE po HUTT, nie jest zależne od samego faktu wystąpienia omdlenia, ale od czasu trwania bezpośredniego narażenia OUN na niedotlenienie związane z przedłużającą się hipotonią. Ryzyko mikrouszkodzenia OUN jest szczególnie duże, gdy czas hipotonii towarzyszącej omdleniu przekracza 60 s, i jest większe w typie mieszanym omdlenia wazowagalnego. 2. Jednorazowy epizod omdlenia w trakcie HUTT nie prowadzi do pogorszenia funkcji neuropoznawczych w zakresie pamięci świeżej (test CORSI), ale u pacjentów obciążonych dodatnim wywiadem w

kierunku omdleń i/lub zasłabnięć w przeszłości występuje istotne statystycznie pogorszenie funkcji neuropoznawczych w odniesieniu do zdolności długotrwałego skupienia uwagi i koncentracji na wykonywanym zadaniu (test DAUF). 3. Nawracające epizody omdleń i zasłabnięć związane z wielokrotnym narażeniem OUN na istotną hipotonię mogą prowadzić do kumulowania się mikrouszkodzeń OUN i w efekcie powodować pogorszenie funkcji neuropoznawczych. Wzrost NSE w trakcie omdlenia wywołanego HUTT może identyfikować pacjentów, u których dochodzi do wzrostu NSE również w trakcie omdleń spontanicznych, na co wskazują gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych (COO, CORSI, DAUF) w tej grupie. 4. Wzrost osoczowego stężenia NSE po HUTT może być przewidziany z dużym prawdopodobieństwem jeszcze przed testem na podstawie średniego czasu poprawnych odpowiedzi w teście DAUF > 1,05 s. U takich pacjentów wskazania do wykonania HUTT powinny być dokładnie przeanalizowane w kontekście ewentualnego szkodliwego wpływu na OUN indukowanej testem utraty przytomności, chociaż prawdopodobnie wpływ pojedynczego omdlenia na OUN jest znikomy.

Wobec jasno sprecyzowanego celu badawczego w pełni dopowiadają założeniom pracy. W moim przekonaniu praca ponadto jest znacznie bogatsza niż sformułowane wnioski.

Czytelnikowi (recenzentowi) tej bardzo interesującej pracy nasuwają się również drobne uwagi i pytania. W wynikach Autorka przedstawiła imponujący wynik średniej liczby omdleń ok. 11 i zasłabnięć 81. Brak mi tu jednak jednostki czasu, przez jaki okres miały miejsce te epizody? Jak często występowały w przeciągu np. 1 roku? Autorka w nawiasach podała przedziały odpowiednio 0-150 i 0-1000. Czyżby miało to oznaczać to, że zdarzały się osoby bez omdleń i zasłabnięć, które mimo to włączono do badania? Czy raczej miały jedno z nich? Nie znalazłem też draftu ankiety oceny wstępnej, co może w pełni wyjaśniłoby ta kwestię.

We wstępie doktorantka stwierdza, że „ryzyko rośnie 2-3-krotnie u osób po 65 r.ż. w porównaniu z osobami w wieku średnim tj. 30-64 lat", trudno jednak się zgodzić, że 30-40-latki to wiek średni, bardziej odpowiednim określeniem byłby wiek dojrzały, jeżeli nie młody. Według podziału bowiem wieku geriatrycznego przedziały wiekowe to: wiek starszy (65-75 lat), podeszły (75-85 lat), sędziwy (>86 lat). Kolejną sprawą jest określenie lokalizacji zawału serca na podstawie elektrokardiogramu – tabela 5/str. 59 w materiałach i metodach. Od 2008 roku obowiązują nowe ściany w rozpoznawaniu STEMI – warto by je skorygować przygotowując publikacje z dysertacji. Szkoda też, że nie uzyskano istotności statystycznej w odniesieniu do liczby omdleń czy czasu ich trwania, pewnie ze zbyt małej grupy badanej.

Wymienione powyżej uwagi nie wpływają w najmniejszym stopniu na ostateczną bardzo wysoką ocenę merytoryczną pracy. Autorka wykonała wręcz benedyktyńską pracę i wykazała, że jest w pełni dojrzałym badaczem. Po analizie dysertacji stwierdzam, że stanowi ona ponadto rzetelny i samodzielny dorobek Doktorantki. Wobec powyższego spełnia ustawowe warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Oryginalność w podejściu do problemu i krytyczna weryfikacja hipotez oraz uzyskane wyniki pozwalały Doktorantce nowatorsko spojrzeć na procesy mikrouszkodzeń OUN podczas nawracających omdleń. Być może w przyszłości diagnostyka omdleń i identyfikacja pacjentów, u których w trakcie omdleń dochodzi do mikrouszkodzeń OUN, będą mogły opierać się na wykonywaniu dedykowanych testów psychologicznych czy ciągłym monitorowaniu ciśnienia tętniczego.

W uzasadnieniu chcę stwierdzić, że temat, którego Doktorantka się podjęła jest bardzo oryginalny i zarazem istotnie ważny jeśli wziąć pod uwagę wysoką częstotliwość omdleń o charakterze wazowagalnym w społeczeństwie, zmiany funkcji poznawczych u osób z wielokrotnymi omdleniami poddawanych diagnostycznym testom pochyleniowym. Właściwie nakreśliła nowe kierunki kompleksowości postępowania z takimi chorymi i wyznaczyła nowe

standardy takiej opieki. Swoją niezwykłą oryginalnością, rzetelnością i skrupulatnością w pełni zasługuje na stopień doktora.

Stawiam przeto wiosek o dopuszczenie przez Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie lek. Joanny Jędrzejczyk-Spaho do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Dariusz Kozłowski
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog, hipertensjolog
6562812

D. Kozłowski

Gdańsk, 2021-12-28

prof. dr hab. med. Dariusz Kozłowski