Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Neurologii
Kierownik: prof. dr hab. med. Bartosz Karaszewski
ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk
tel. (0 58) 584 48 20; fax. 584 48 33

Gdańsk, 30.10.2022 r,

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Barana pt. „Analiza związku pomiędzy parametrami przepływu mózgowego oraz tętnic obwodowych a zaburzeniami funkcji poznawczych u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej. "

Zwyrodnieniowe zwężenie zastawki aortalnej (DAS, Degenerative Aorticl Stenosis) jest najczęstszą w Europie postacią wady zastawkowej serca wymagającej interwencji, a jej częstość występowania wzrasta, szczególnie w starzejących się populacjach. Wraz ze starzeniem się organizmu postępują również procesy utraty elastyczności naczyń tętniczych, skutkujące obniżeniem ich zdolności buforowych i przewodzeniowych. Nieleczony upośledzony odpływ lewej komory zwiększa obciążenie następcze, powodując przeciążenie ciśnieniowe lewej komory i prowadzi do niewydolności serca. Sztywnienie ścian naczyń tętniczych wywołuje natomiast wzrost ciśnienia tętna w aorcie oraz pozostałych tętnicach, co sprzyja dużej zmienności przepływu krwi i występowaniu pulsacji w mikrokrążeniu.

Oba wymienione procesy chorobowe prowadzą do niedokrwienia wielonarządowego, szczególnie wcześnie manifestującego się klinicznie w obrębie mózgowia, którego naczynia w warunkach fizjologicznych charakteryzują się przepływem wysokoobjętościowym i niskooporowym. Ciągła ekspozycja na niski rzut serca i dużą zmienność przepływu krwi może predysponować do wystąpienia, a następnie stopniowego pogłębiania się, deficytów perfuzji mózgowej, objawiających się m.in. postępującą deterioracją umysłową. Zaburzenia funkcji poznawczych są problemem często spotykanym u chorych ze stenozą aortalną, choć objawy mają początkowo względnie wybiórczą postać. Znaczące obniżenie funkcji poznawczych znamionuje fazę utraty autonomii osobniczej jednostki, która jest poprzedzona przez okres względnie łagodnych zaburzeń procesów poznawczych.

Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu zwężenia zastawki aortalnej, zarówno śmiertelność, jak i chorobowość z powodu powikłań mikro- oraz makronaczyniowych

pozostają sporym wyzwaniem, zwłaszcza w populacji osób starzejących się. Wybór rodzaju leczenia między farmakoterapią a leczeniem interwencyjnym na zastawce aortalnej powinien być oparty o charakterystykę anatomiczną oraz szereg indywidualnych cech klinicznych pacjenta. Stąd podjęcie badań, będących przedmiotem pracy doktorskiej Pana lek. Jakuba Barana pt. „Analiza związku pomiędzy parametrami przepływu mózgowego oraz tętnic obwodowych a zaburzeniami funkcji poznawczych u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej", uważam za bardzo cenne z punktu widzenia poznawczego i klinicznego. Tak więc z wielką przyjemnością i zainteresowaniem przeczytałem rozprawę, gdyż obejmuje ona zagadnienie bardzo aktualne .

Praca powstała w Klinice Kardiologii Interwencyjnej IK UJ CM pod kierunkiem Pani Profesor dr hab. Anny Kabłak – Ziembickiej oraz Pana dra hab. n. med. Jakuba Podolca.

Rozprawa została złożona w postaci cyklu publikacji prac oryginalnych, które już ukazały się drukiem, które łącznie posiadają IF = 15,54 i punktację MEiN - 400. Poza oryginalnymi publikacjami praca została opatrzona krótkim i treściwym wstępem, opisem celów pracy, materiału i stosowaną metodyką oraz wynikami badań z omówieniem poszczególnych publikacji, dyskusją i wnioskami. Po dwujęzycznym streszczeniu umieszczone zostały prace oryginalne wchodzące w skład dysertacji oraz spis 82 pozycji bibliograficznych odnoszących się do tej rozprawy, a następnie oświadczenia współautorów przedstawionych prac.

We wstępie Doktorant rzeczowo wprowadza czytelnika w patofizjologię zaburzeń naczyniowych w przebiegu degeneracyjnego zwężenia zastawki aortalnej mózgu oraz znaczenie zmian w naczyniach tętniczych, w tym tętnic domózgowych w tym procesie. Dużo miejsca poświęca Doktorant na omówienie biomarkerów obrazowych jako ważnych wskaźników wyjściowej patologii w układzie naczyniowym. Przedstawia kompetentnie podstawy patofizjologiczne zaburzeń przepływu krwi ze szczególnym omówieniem występowania oraz znaczenia dysfunkcji ściany tętnic w przebiegu zwężenia zastawki aorty. Opisuje rzeczowo zmiany morfologiczne i funkcjonalne w zakresie tętnic domózgowych, a także osoczowe czynniki zapalne oraz zaburzenia funkcji poznawczych obserwowane w populacji chorych z DAS. Bardzo wartościową częścią wstępu jest podrozdział podsumowujący najważniejsze przesłanki do przeprowadzenia badań, gdzie Doktorant słusznie podkreśla, iż u chorych z DAS rola diagnostyczno-terapeutyczna wybranych parametrów pozasercowych, jak stan funkcji poznawczych, nowe biomarkery naczyniowe i osoczowe nie jest jeszcze wystarczająco dobrze zrozumiana. Dotyczy to zwłaszcza grupy chorych, u których stosuje się nowoczesne metody leczenia interwencyjnego DAS, włączając implantację przezcewnikową zastawki aortalnej (TAVI). Wstęp bardzo dobrze wprowadza czytelnika w problematykę przeprowadzonych badań i w pełni uzasadnia ich podjęcie oraz sformułowane w kolejnym rozdziale główne i dodatkowe cele badawcze.

W kolejnym rozdziale omawiającym materiał i metody zastosowane podczas prowadzenia badań Autor opisuje dokładnie zasady rekrutacji pacjentów do badania, zastosowane metody kliniczne, obrazowe i statystyczne. Badanie miało charakter jednoośrodkowej, kohortowej próby klinicznej z okresem obserwacji wynoszącym do 48 miesięcy. Spośród kolejnych pacjentów z DAS hospitalizowanych w latach 2016-2021 w Klinice Kardiologii Interwencyjnej UJ CM, w Krakowskiem Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II po ostatecznej weryfikacji kryteriów włączenia i wyłączenia oraz uzyskaniu świadomej zgody do badania włączono 278 chorych. W badaniu zastosowano kryteria rozpoznania DAS oparte na wynikach badania echokardiograficznego zgodnie z wytycznymi ESC/EACVI. Grupę kontrolną stanowiło 137 pacjentów z czynnikami ryzyka miażdżycy, bez zwężenia zastawki aortalnej.

Główny cel badania stanowiła ocena związku między stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej a parametrami przepływu wewnątrzczaszkowego, tętnic dogłowowych oraz funkcji poznawczych, a także próba wyodrębnienia nowych czynników sercowo-naczyniowych i markerów laboratoryjnych mających wpływ na rokowanie w populacji pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej DAS.

Cele szczegółowe obejmowały ocenę parametrów przepływu w tętnicach szyjnych i kręgowych, całkowitego przepływu mózgowego oraz prędkości przepływu w tętnicach koła Willisa w zależności od stopnia zwężenia zastawki aortalnej, porównanie funkcji poznawczych u pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku udaru mózgu, TIA oraz demencji na podłożu chorób neurodegeneracyjnych w zależności od przepływu mózgowego i stopnia zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej, poszukiwania wskaźników klinicznych związanych z pogorszeniem funkcji poznawczych u pacjentów z DAS, próbę identyfikacji markerów obrazowych i klinicznych związanych z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 2,5-letniej w zależności od stopnia zwężenia zastawki aortalnej, ocenę wpływu oporu naczyniowego na śmiertelność sercowo-naczyniową oraz epizody niewydolności serca w grupie pacjentów poddanej interwencji zabiegowej w zakresie zastawki aortalnej w przebiegu jej zwężenia w obserwacji 3-letniej, próbę identyfikacji osoczowych i naczyniowych biomarkerów u chorych poddanych interwencjom za zastawce aortalnej w obserwacji 4-letniej.

Oceny zmian naczyniowych dokonywano przy użyciu badania ultrasonograficznego. Na podstawie analizy prędkości przepływu oraz pola powierzchni przekroju naczynia oceniano obustronnie przepływ krwi w tętnicach szyjnych wewnętrznych i kręgowych, którego sumę interpretowano jako oszacowany przepływ mózgowy (CBF).

Ocenę funkcji poznawczych oparto o uznane testy psychologiczne: Mini Mental State Examination oraz Montreal Cognitive Assessment przeprowadzone przez neuropsychologa.

Stężenia biomarkerów osoczowych oznaczano metodą ELISA za pomocą komercyjnie dostępnych zestawów.

Należy stwierdzić, że zastosowana w pracy metodyka jest prawidłowa. Tym niemniej zwraca uwagę nieścisłość polskiego tłumaczenia zastosowanego tu angielskiego skrótu CBF jako całkowity przepływ mózgowy. Skrót CBF – czyli „cerebral blood flow" tłumaczy się jako mózgowy przepływ krwi. Moje pytanie budzi również czy w badaniu ultrasonograficznym wystandaryzowano miejsce pomiaru przepływu w tętnicach domózgowych, zarówno szyjnych wewnętrznych, jak i kręgowych? Czy w ocenie parametrów wzięto pod uwagę krętość naczyń domózgowych?

W kolejnej części pracy lek. Jakub Baran prezentuje uzyskane wyniki w sposób uporządkowany i adekwatny do sformułowanych celów. Doktorant przedstawił statystyki opisowe badanej grupy, ponadto analizę parametrów przepływu do – i mózgowego, czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz biomarkerów osoczowych, a także funkcji poznawczych u badanych pacjentów. Następnie lek. Jakub Baran przedstawia wyniki oceny korelacji między poszczególnymi ocenianymi parametrami układu naczyniowego a wystąpieniem zdefiniowanych zdarzeń końcowych badania.

Do najistotniejszych i wysoce oryginalnych obserwacji dokonanych przez Doktoranta w moim przekonaniu należą:

1. U pacjentów z DAS w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono istotnie niższe średnie wartości przepływu mózgowego, wyższe średnie wartości czasu akceleracji przepływu oraz wyższe wartości oporu naczyniowego ($p<0.001$). Natomiast nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy wynikiem testów poznawczych a zaawansowaniem DAS. W analizie wieloczynnikowej wiek, cukrzyca, przewlekła choroba nerek oraz funkcja lewej komory serca były związane niezależnie z funkcjonowaniem poznawczym.
2. Pacjenci z DAS mają istotnie wyższe średnie wartości wskaźnika oporu (RI) i pulsacyjności (PI) w porównaniu do grupy kontrolnej ($p<0.001$). Na podstawie analizy ROC wyznaczono optymalne wartości indeksów RI i PI, które wyniosły odpowiednio RI $\geq$ 0.7oraz PI $\geq$ 1.3. W analizie wieloczynnikowej wiek, płeć żeńska, cukrzyca i występowanie DAS, były związane niezależnie z podwyższonym oporem naczyniowym. W obserwacji odległej odnotowano 16.8% epizodów HF-MACCE (niewydolności serca oraz poważnych incydentów sercowych i mózgowych). W analizie wieloczynnikowej jedynie podwyższone parametry oporu naczyniowego i wiek wykazały niezależny związek z HF-MACCE.
3. Wśród pacjentów poddanych implantacji przezcewnikowej zastawki aortalnej (TAVI), u których wystąpił CVD-HF (zgon sercowo-naczyniowy lub epizod niewydolności serca)

u wszystkich stwierdzono przed zabiegiem podwyższone wartości oporu naczyniowego, natomiast wartości RI ≥ 0.7 oraz PI ≥ 1.3 stwierdzono u 88.9% pacjentów bez zdarzeń (p=0.116). Analogicznie w grupie AVR, u 93.3% pacjentów ze złożonym punktem końcowym obserwowano podwyższone wartości oporu naczyniowego w porównaniu do 70.5% pacjentów bez zdarzenia (p=0.061). W analizie przeżycia Kaplan-Mayera stwierdzono 3-letnie przeżycie wynoszące 78% dla pacjentów z podwyższonym oporem naczyniowym w porównaniu do 97.1% dla tych z prawidłowym oporem naczyniowym (p=0.014).

4. Wykazano istotny związek pomiędzy zaawansowaniem DAS a wartościami biomarkerów osoczowych: IL-6Ralfa (p<0.001), uPAR (p=0.032) i NT-proBNP (p<0.001). Osoczowe stężenia endoteliny-1 (ET-1) oraz galektyny-3 (Gal-3) były silnie związane z wartościami sztywności naczyniowej (p<0.001). Spośród 137 pacjentów, 20 zakwalifikowano do zabiegu TAVR, 88 do SAVR (chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej) i 29 do OMT (optymalne leczenie zachowawcze). U chorych zakwalifikowanych do TAVR w porównaniu do pozostałych stwierdzono istotnie wyższe wartości ET-1, Gal-3 oraz parametry oporu naczyniowego. W trakcie obserwacji częstość CVD (zgonów sercowo-naczyniowych) była najwyższa w grupie TAVR(35%) w porównaniu do pacjentów z SAVR (8%) i OMT (10.3%) (p=0.004). W wieloczynnikowym modelu ryzyka Coxa ET-1 była związana z ryzykiem CVD (p=0.047). Dla wartości stężenia Gal-3>11.5 ng/ml ryzyko incydentów CHF (niewydolności serca) było 12% wyższe w porównaniu do niższych wartości (p=0.033).

Wartościowa i szczególnie ciekawa dla czytelnika jest dyskusja, która jest obszerna, rzeczowa, wnikliwa i krytyczna. Kolejne jej części koncentrują się na problemach badawczych adekwatnych do analizowanych wyników. W sposób bardzo wnikliwy Doktorant omawia wyniki poszczególnych analiz oraz trafnie interpretuje je w oparciu o swoją niewątpliwie bardzo szeroką wiedzę. Wyniki własne właściwie konfrontuje z wynikami dotychczas opublikowanych dużych badań klinicznych oraz niewielu badań poświęconych ocenie parametrów oporu naczyniowego, przepływu mózgowego, cytokin zapalnych i biorących udział w procesie osteogenezy oraz wskaźników funkcjonowania poznawczego u chorych z DAS. Ta część rozprawy w pełni ukazuje bardzo dobre zorientowanie lek. Jakuba Barana w aktualnej literaturze dotyczącej złożonej problematyki patofizjologii zaburzeń czynności poznawczych w powiązaniu z funkcją naczyń do- i mózgowych u chorych z DAS. Uwagę zwraca pożądany dystans Doktoranta wobec własnych wyników oraz świadomość ograniczeń wynikających z liczebności badanej grupy oraz zastosowanych metod badawczych. Dyskusja kończy się prawidłowo sformułowanymi w oparciu o uzyskane wyniki wnioskami.

Za najistotniejsze i oryginalne w moim przekonaniu uważam następujące wnioski:

1. U pacjentów z umiarkowanym i ciężkim degeneracyjnym zwężeniem zastawki aortalnej stwierdza się istotnie obniżony przepływ mózgowy krwi szacowany przy pomocy ultrasonografii tętnic dogłowowych.
2. Pogorszenie funkcji poznawczych w populacji pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej ma związek ze schorzeniami współtowarzyszącymi, nie wykazano natomiast związku z parametrami przepływu mózgowego.
3. Pomimo spadku przepływu obwodowego pośrednie wskaźniki sztywności naczyń oporu i pulsacji są znamiennie wyższe u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w porównaniu do pacjentów bez zwężenia zastawki aortalnej, co świadczy o nasilonym remodelingu ściany naczyń.
4. Podwyższone parametry oporów naczyniowych są niezależnym czynnikiem ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych: zgonu i epizodów dekompensacji krążenia niezalenie od metody wybranej dla leczenia stenozy aortalnej (TAVR lub SAVR).
5. Endotelina-1 wykazała przydatność w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, a galektyna-3 w niewydolności serca wymagającej leczenia wewnątrzszpitalnego u chorych ze stenozą zastawki aortalnej
6. Włączenie do procesu diagnostyczno-terapeutycznego oznaczeń ET-1 i Gal-3 oraz sztywności naczyń może być ważnym dodatkowym elementem w ocenie rokowania, w ocenie ryzyka epizodu sercowo-naczyniowego i dekompensacji krążenia u chorych ze stenozą zastawki aortalnej

Podsumowując wysoko oceniam przedstawioną do recenzji pracę doktorską lek. Jakuba Barana. Jest ona metodologicznie, merytorycznie i edytorsko poprawna i nie zawiera istotnych mankamentów. Jako ograniczenie metodologiczne pracy wymienię brak uzasadnienia dla zastosowania określenia demencji na podłożu chorób neurodegeneracyjnych jako kryterium wykluczające u badanych chorych, jeśli nie wykonywano u nich badań neuroobrazowych. Proponowałbym również korektę wielokrotnych sformułowań używanych w opisie stanu umysłowego, tzn, w miejsce czynności „kognitywnych" – czynności „poznawcze".

Ponadto we wstępie przy opisie krążenia mózgowego można spotkać zdanie: „Celem autoregulacji mózgowej jest utrzymanie mózgowego ciśnienia perfuzyjnego na poziomie 60 do 160 mmHg". Warto doprecyzować, że celem autoregulacji mózgowej jest utrzymanie stałego przepływu mózgowego krwi (ang. CBF, cerebral blood flow) mimo zmian ciśnienia perfuzyjnego mózgu (ang. CPP, cerebral perfusion pressure) w szerokim zakresie (60-160

mmHg) w ujęciu klasycznym, choć nowsze dane sugerują znacznie węższy zakres CPP, w którym krążenie mózgowe utrzymywane jest aktywnie na stałym poziomie. Wreszcie nie znalazłem rozwinięcia skrótów dla AVAi, AVA, ESC, EACVI, co utrudnia nieco czytanie pracy.

Wymienione wyżej uwagi krytyczne nie stanowią istotnego uchybienia merytorycznego przedstawionej pracy doktorskiej.

W moim przekonaniu rozprawa lek. Jakuba Barana stanowi istotny i oryginalny wkład w rozwój wiedzy o znaczeniu zaburzeń naczyniowych, krążenia mózgowego, specyficznych biomarkerów zapalnych w diagnostyce i terapii chorych z degeneracyjnym zwężeniem zastawki aortalnej, a co za tym idzie ich istotnego znaczenia dla tworzenia algorytmów zindywidualizowanej diagnostyki i terapii prowadzącej do optymalizacji efektów leczniczych. Uzyskane wyniki zostały opublikowane w piśmiennictwie międzynarodowym. Przedstawiona do recenzji praca spełnia wszelkie wymogi ustawowe stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie lek. Jakuba Barana do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę bardzo ważne, z klinicznego punktu widzenia, ciekawe i oryginalne pytania oraz cele postawione w dysertacji, dużą wagę tych i potencjalnie dalszych, będących rozwinięciem tej pracy badań oraz eleganckie metodologicznie opracowanie problemu, które zyskało już akceptację licznych recenzentów renomowanych pism medycznych, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

dr hab. n. med. Dariusz Gąsecki