Kraków, 29 lipca 2021 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

magister Izabelli Krzykwy

zatytułowanej: **„Zależność parametrów ciśnienia centralnego od wymiarów tętniaka aorty brzusznej "**

Z przyjemnością przyjąłem zaproszenie do recenzji rozprawy doktorskiej Pani magister Izabeli Krzykwy, przede wszystkim ze względu na bardzo ważny temat, któremu dedykowana jest rozprawa. Tętniak aorty brzusznej z epidemiologicznego punktu widzenia jest jedną z najczęstszych patologii dużych tętnic. W grupie mężczyzn powyżej 60 roku życia częstość jego występowania szacuje się nawet na 4 do 8% w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych. W grupie tej tętniak aorty brzusznej mieści się w pierwszej dziesiątce przyczyn zgonów. Decyduje o tym między innymi bardzo wysoka śmiertelność w przebiegu tzw. ostrego zespołu aortalnego AAS i pęknięcia tętniaka dochodząca do 90%. Nawet wśród chorych hospitalizowanych i leczonych chirurgicznie z takim rozpoznaniem przeżywa tylko połowa. Stąd bardzo duże znaczenie populacyjnych programów, przesiewowych badań ultrasonograficznych skierowanych do grup wysokiego ryzyka (palący mężczyźni powyżej 50 r.ż.) oraz poszukiwania innych czynników powiązanych z przyśpieszoną progresją wymiarów tętniaka i ryzykiem jego pęknięcia. Drugim powodem, dla którego znajduję tę rozprawę jako interesującą jest próba powiązania szczegółowo zdefiniowanego fenotypu ciśnieniowego pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej w oparciu o pomiary ciśnienia tętniczego zarówno obwodowego jak i centralnego z morfologią tętniaka. Zwłaszcza nieinwazyjne pomiary ciśnień centralnych w aorcie u osób z tętniakiem aorty brzusznej decydują o walorach poznawczych i nowatorstwie tej pracy.

Przedłożony do recenzji manuskrypt ma typowy układ dla rozprawy doktorskiej z podziałem na rozdziały: Wstęp, Metodyka, Wyniki, Dyskusja, Wnioski i liczy 118 stron, 11 tabel, 21 rycin i 214 pozycji trafnie wybranego i właściwie zacytowanego piśmiennictwa.

W liczącym 30 stron Wstępie Doktorantka wyczerpująco przedstawia bieżący stan wiedzy na temat przedmiotu prowadzonych badań. Omawia między innymi zagadnienia epidemiologii i

patogenezy tętniaków ich przebieg naturalny, ale również w wyodrębnionych podrozdziałach diagnostykę tętniaków aorty brzusznej, ich leczenie zabiegowe, właściwości układu tętniczego i budowy aorty, a także poświęca osobny rozdział przedstawieniu podstaw teoretycznych i zasad pomiaru ciśnienia aortalnego (centralnego). Lektura wstępu pozwala wnosić o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki, podobnie jak wyczerpujący opis metodologii badań własnych rozpoczynający się od przedstawienia celu badania i hipotez badawczych a następnie podania kryteriów rekrutacji grupy badanej i wykonywanych u uczestników badań a kończący się opisem analizy statystycznej.

Jako główne cele badania Autorka podała:

„- ocenę wartości parametrów ciśnienia tętniczego centralnego u pacjentów z bezobjawowym tętniakiem aorty brzusznej i zbadanie związków parametrów ciśnienia tętniczego centralnego z morfologią tętniaka aorty brzusznej

- ocenę wartości parametrów ciśnienia tętniczego obwodowego u pacjentów z bezobjawowym tętniakiem aorty brzusznej i zbadanie związków parametrów ciśnienia tętniczego obwodowego z morfologią tętniaka aorty brzusznej"

a jako cel dodatkowy:

„- porównanie parametrów ciśnienia tętniczego centralnego, ciśnienia tętniczego obwodowego oraz morfologii tętniaka aorty brzusznej w zależności od płci pacjentów".

Przedstawiona metodologia badań pozwoliła na uzyskanie wyników, które stanowią o pełnym zrealizowaniu założonych celów badania.

W osobnym rozdziale, w 10 punktach Doktorantka podsumowuje uzyskane wyniki, jak następuje:

1. *W grupie pacjentów z tętniakami aorty brzusznej średnia wartość maksymalnej średnicy tętniaka dla całej grupy wynosiła 43,27±8,47 mm.*
2. *Najczęściej stwierdzono tętniaki aorty brzusznej kwalifikowane jako średniej wielkości (zakres 40-55 mm) u 43 (64%) pacjentów, następnie tętniaki małe (zakres 30-39 mm), u 22 (32%) chorych i najrzadziej tętniaki duże (średnica maksymalna > 55 mm), u 3 osób (4%).*
3. *Stwierdzono zależność między średnim wymiarem średnicy tętniaka aorty brzusznej i obwodowym ciśnieniem tętniczym rozkurczowym (P_DBP, r=0,242, p=0,045).*

4. *Stwierdzono zależność między średnią wartością średnicy tętniaka aorty brzusznej i centralnym ciśnieniem tętniczym rozkurczowym (C_DBP, r=0,256, p=0,033).*
5. *Stwierdzono zależność między średnią wartością średnicy tętniaka aorty brzusznej oraz centralnym ciśnieniem tętna (C_PP, r=-0,278, p=0,021). Stwierdzono zależność między maksymalną średnicą tętniaka aorty brzusznej i centralnym ciśnieniem tętna (C_PP, r=-0,259, p=0,032). Natomiast zależności między ciśnieniem tętna obwodowym (P_PP) i parametrami AAA nie były istotne statystycznie.*
   Wyniki badania wskazują, że u osób z AAA, centralne PP może być silniej związane z wymiarami tętniaka niż obwodowe PP.
6. *W populacji badanej obejmującej 69 osób, większość stanowili mężczyźni (53 osoby, 76%).*
7. *Mężczyźni mieli większą bezwzględną szerokość maksymalną tętniaka aorty brzusznej (AAA-s-maks: mężczyźni - 44,37±9,00 vs kobiety - 39,63±5,50, p=0,02). Jednak różnica w wymiarze tętniaka nie była istotna statystycznie po uwzględnieniu pola powierzchni ciała (wskaźnik ASI, p=NS).*
8. *Mężczyźni różnili się od kobiet szeregiem parametrów centralnego ciśnienia tętniczego, w tym: wyższym ciśnieniem tętniczym rozkurczowym (C_DBP 80,23±10,69 mm Hg vs 73,00±7,30 mm Hg, p=0,01), wyższym ciśnieniem tętniczym średnim (C_MAP 92,24±10,30 mm Hg vs 86,13±7,42, p=0,03), wyższymi wartościami pierwszego szczytu ciśnienia skurczowego w aorcie (C_P1 104,04±9,84 mm Hg vs 96,88±7,19 mm Hg, p=0,01), krótszym czasem do drugiego szczytu ciśnienia w aorcie (C_T2: 227,87±20,43 ms vs 239,94±17,44 ms, p=0,04), niższym wskaźnikiem wzmocnienia skorygowanym do częstości serca 75/min (C_AIx_HR75 28,38±6,96% vs 33,56±6,22%, p=0,01), niższym ciśnieniem wzmocnienia skorygowanym do częstości serca 75/min (C_AP_HR75 9,64±3,48 vs 12,38±5,21, p=0,018); wyższym centralnym średnim ciśnieniem rozkurczowym (C_MPD 89,72±10,11 mm Hg vs 84,06±8,19, p=0,05), wyższym wskaźnikiem centralnego czasu rozkurczu (C_DTI 3544,06±474,92 ms vs 3270,00±342,98 ms, p=0,04).*
9. *Mężczyźni różnili się od kobiet wybranymi parametrami obwodowego ciśnienia tętniczego, w tym: wyższym ciśnieniem tętniczym rozkurczowym (P_DBP 79,43±10,88 mm Hg vs 71,94±7,30 mm Hg, p=0,01), wyższym średnim ciśnieniem tętniczym (P_MAP 94,03±10,12 mm Hg vs 87,21±7,32 mm Hg, p=0,01), wyższymi wartościami pierwszego szczytu ciśnienia skurczowego w tętnicy promieniowej (P_P1 121,87±16,00 mm Hg vs 115,75±10,90 mm Hg, p=0,03),*

dłuższym czasem do drugiego szczytu ciśnienia w tętnicy promieniowej (P_T2: 208,45±23,38 ms vs 192,56±25,24 ms, p=0,02).

10. *Tonometria aplanacyjna z analizą fali tętna (PWA), po uwzględnienia szeregu parametrów określających jakość zapisu, wymagała wykluczenia z badania 34 osób z grupy badania przesiewowego (łącznie 32% liczby osób w końcowej grupie badanej).*

W mojej opinii najważniejszymi wynikami z punktu widzenia założonych głównych celów i hipotez badania w grupie 69 osób (53 mężczyzn i 16 kobiet) w średnim wieku 71,9 lat z tętniakiem aorty brzusznej o wymiarze powyżej 30 mm średnicy są:

- stwierdzenie pozytywnej korelacji między średnią wartością średnicy tętniaka aorty brzusznej i centralnym ciśnieniem tętniczym rozkurczowym oraz negatywnej korelacji średnicy tętniaka z centralnym ciśnieniem tętna

-stwierdzenie pozytywnej korelacji między średnim wymiarem średnicy tętniaka aorty brzusznej i obwodowym ciśnieniem tętniczym rozkurczowym.

Wnioski wyciągnięte w oparciu własne badania i porównanie ich wyników z bieżącym stanem wiedzy w bardzo dobrze przemyślanej dyskusji sformułowano w 8 punktach:

1. *Centralne ciśnienie tętnicze rozkurczowe, obwodowe ciśnienie tętnicze rozkurczowe i centralne ciśnienie tętna korelowały z wymiarami tętniaka aorty brzusznej.*
2. *Ciśnienie tętnicze rozkurczowe, zarówno obwodowe jak i centralne, jest szczególnie istotnym parametrem hemodynamicznym łatwym do rutynowej oceny i kontroli w czasie obserwacji i leczenia. Kontrola ciśnienia tętniczego obwodowego, w tym szczególnie ciśnienia rozkurczowego, pozostaje jedną z prostych, tanich i najważniejszych metod kontroli czynników ryzyka powstania, powiększania się i pęknięcia tętniaka aorty brzusznej w populacji.*
3. *Optymalna kontrola ciśnienia tętniczego rozkurczowego u osób z AAA może wymagać niższych wartości DBP niż typowa wartość graniczna 90 mm Hg dla nadciśnienia tętniczego rozkurczowego.*
4. *W grupie badanej stwierdzono głównie tętniaki aorty brzusznej średniej i małej wielkości, kwalifikujące się przy bezobjawowym przebiegu do okresowej kontroli metodami obrazowymi.*

5. *W grupie badanej ze stwierdzonym AAA większość pacjentów stanowili mężczyźni, co potwierdza wyraźnie większą zapadalność na AAA mężczyzn niż kobiet przy zastosowaniu standardowych parametrów rozpoznania AAA bez uwzględnienia współczynników antropometrycznych.*
6. *Mężczyźni z AAA mieli wyższe wartości parametrów ciśnienia obwodowego i centralnego. Należy szczególnie rygorystycznie kontrolować ciśnienie tętnicze u mężczyzn z AAA i dążyć do dobrej kontroli ciśnienia tętniczego, szczególnie rozkurczowego ciśnienia tętniczego.*
7. *Parametry analizy fali tętna (PWA) metodą tonometrii aplanacyjnej, wykorzystane w badaniu, inne niż centralne ciśnienie rozkurczowe i centralne ciśnienie tętna, nie korelowały istotnie z wymiarami tętniaka aorty brzusznej.*
8. *Tonometryczna analiza fali tętna (PWA) jest prostym, nieinwazyjnym pomiarem fali tętna na tętnicy obwodowej, wymaga jednak szczegółowej kontroli jakości zapisu.*

Przeprowadzony proces wnioskowania jest w pełni poprawny.

Z pozycji recenzenta mam jednak kilka uwag krytycznych do przedłożonego manuskryptu:

1.Tytuł: *„Zależność parametrów ciśnienia centralnego od wymiarów tętniaka aorty brzusznej"* sugeruje, że Doktorantkę interesuje zależność parametrów ciśnienia od wymiarów tętniaka. Stwierdzana korelacja między tymi parametrami w żadnej mierze nie determinuje co jest skutkiem a co przyczyną i mam pewną wątpliwość jak tą sprawę widzi Doktorantka od momentu, w którym w dyskusji na stronie 77 przeczytałem jakby odwrócenie tytułu: *„W czasie badania stwierdziłam zależność między średnią wartością średnicy tętniaka aorty brzusznej i centralnym ciśnieniem tętniczym rozkurczowym oraz centralnym ciśnieniem tętna".*

Ostatnie zdanie jest jeszcze neutralne przez zastosowanie słowa „między"(zamiast jak w tytule „od"). Jednak na stronie 83 w *Dyskusji* czytamy: *„W pracy stwierdzono korelację między średnim wymiarem średnicy tętniaka aorty brzusznej i ciśnieniem tętniczym rozkurczowym (DBP, r=0,242 p=0,044) (Tabela 7, Rycina 17). Wynik wskazuje, że ciśnienie tętnicze występujące w okresie rozkurczu, czyli w około 75% czasu trwania cyklu serca, najprawdopodobniej powoduje większe poszerzenie aorty brzusznej."* Przeprowadzona analiza zależności korelacyjnej nie uprawnia do wnioskowania o tym co jest powodem

poszerzenia aorty. (Trzeba jednak przyznać Doktorantce, że nie ma w tym zdaniu błędu poprzez zastosowanie słowa „najprawdopodobniej" czyli inaczej przypuszczalnie.)

Dlaczego jednak nie jest odwrotnie? Może to zmienione wymiary i własności ściany aorty powodują wcześniejszy powrót fali odbitej w okresie rozkurczu i podwyższenie właśnie ciśnienia rozkurczowego. Tak jak w pracy *Farasat i wsp.: Pulse Pressure Is Inversely Related to Aortic Root Diameter Implications for the Pathogenesis of Systolic Hypertension. (Hypertension 2008;51:196-20.),* w której autorzy sugerują, że to mały przekrój aorty wstępującej powoduje wyższe ciśnienia skurczowe i co za tym idzie również ciśnienia tętna.

2. Druga uwaga dotyczy metodyki. Wśród kryteriów wykluczenia z badania ze względu na cytuję: *„Zaburzenia rytmu serca, które uniemożliwiają powtarzalny zapis fali tętna"* wymieniono: „wszczepiony układ stymulujący lub kardiowerter defibrylator".

Uważam, że w większości przypadków nie było potrzeby wykluczania chorych z tego powodu ponieważ większość z tych urządzeń pracuje przez większą część czasu w trybie „czuwania" i nie generuje rytmu. Chorzy pozostają wówczas we własnym rytmie zatokowym. Można to bez większego problemu zweryfikować zapisem EKG.

3. Wiem, że założoną hipotezą badawczą było znalezienie korelacji parametrów ciśnienia tętniczego i wymiarów aorty, sugerowałbym jednak, zwłaszcza w przygotowaniu uzyskanych wyników do publikacji, rozszerzenie analizy statystycznej o analizę regresji.

4. Bardzo ważnym wynikiem jest znalezienie negatywnej korelacji centralnego ciśnienia tętna i wymiaru średniego aorty brzusznej u chorych z tętniakiem. Wynik ten ma największy potencjał publikacyjny o ile utrzyma się jako istotny w analizie regresji wieloczynnikowej. Są bowiem zarówno doniesienia o tym samym kierunku zależności tych zmiennych jak i przeciwnym np.: *Cronenwett JL et al. Variables that affect the expansion rate and outcome of small abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 1990:11;260-269.* Ponadto wynik ten może wpływać na wybór farmakoterapii nadciśnienia tętniczego u chorych z tętniakiem aorty brzusznej. Doktorantka dyskutuje ten wynik dość szeroko, ale uważam, że nadal nie wyczerpująco. Zwłaszcza wyjaśnienie niższych wartości centralnego PP u chorych z większym rozmiarem tętniaka wyższymi wartościami DBP jest słuszne, ale nie jedyne (ponownie zwracam uwagę na pracę Farasat i wsp).

Podsumowanie

Przedstawione powyżej uwagi nie zmieniają mojej pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej magister Izabelli Krzykwy pt.: „Zależność parametrów ciśnienia centralnego od wymiarów tętniaka aorty brzusznej ". Przedłożona rozprawa jest osiągnięciem naukowym, które prezentuje oryginalne podejście do problemu badawczego i jego rozwiązanie. Stanowi również dowód na umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz zdobycie przez Kandydatkę niezbędnej wiedzy teoretycznej. Rozprawa spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65 poz. 595 z późn. zm.) dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani magister Izabeli Krzykwy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Marek Rajzer

Prof. dr hab. med. Marek Rajzer
I Klinika Kardiologii Elektrokardiologii Interwencyjnej
oraz Nadciśnienia Tętniczego Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego