Katedra i Klinika Kardiologii,
Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych ,
II Wydział Lekarski,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Pani Agnieszki Lech

Tytuł pracy:

„Wysiłkowe zmiany czynności lewej komory pacjentów z ciasnym , bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej."

Zwężenie zastawki aortalnej (ang. aortic stenosis - AS) to obecnie najczęstsza wada zastawkowa serca w Europie oraz Ameryce Północnej i główna przyczyna operacji wymiany zastawek. Stwierdza się ją u około 2-7% osób w populacji ogólnej po 65 roku życia. Etiologia wady jest głównie degeneracyjna, zależy także od wieku. U osób starszych stenoza rozwija się na podłożu zastawki trójpłatkowej, w obrębie której zmiany degeneracyjne (procesy miażdżycowe, kostnienie, wapnienie) prowadzą do zwężenia. Analogiczny proces zachodzi w obrębie zastawki dwupłatkowej, z tą jednak różnicą, że zmiany zwyrodnieniowe pojawiają się wcześniej. Dwupłatkowa zastawka aortalna jest główną przyczyną zwężenia u osób młodszych. Z klinicznego punktu widzenia najbardziej istotna grupą chorych jest grupa z ciasną, bezobjawową stenozą aortalną. W przeciwieństwie do istotnej wady - objawowej , w tej postaci ani diagnostyka nie jest całkiem prosta ani postępowanie terapeutyczne nie jest jednoznacznie ustalone. Analiza pacjentów z ciężkim, bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej pokazuje, że jest to niejednorodna grupa chorych. Postawienie właściwego rozpoznania, na podstawie którego będą podejmowane decyzje terapeutyczne wymaga kompleksowej oceny klinicznej, echokardiograficznej a w niektórych przypadkach, zastosowania również innych badań obrazowych i biochemicznych. Nowe klasyfikacje ciężkiej

stenozy aortalnej próbują porządkować i systematyzować aktualny stan wiedzy, ale ich pełna kliniczna przydatność wymaga dalszych badań .Powstaje pytanie jakie jest rokowanie w tej grupie chorych i czy to właśnie ci pacjenci odnieśliby największe korzyści z wymiany zastawki wykonanej pomimo braku objawów klinicznych. Problem ten nie jest w pełni rozwiązany i wymaga dalszych badań. Jak głęboko powinna sięgać ocena echokardiograficzna – np. czy pomocne jest wysiłkowe badanie obciążeniowe lub nowe wskaźniki funkcji mięśnia lewej komory? Czy i jakie inne parametry należy u tych chorych badać (np. peptydy natriuretyczne)? Czy stosować nowe techniki obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny)? Czy pomocne są jakieś złożone wskaźniki szacowania wady? I wreszcie, czy taka zaawansowana ocena przekłada się na decyzje kliniczne? Jedno jest pewne, w przypadku trudności diagnostycznych lub niezgodności wartości parametrów zalecanych w wytycznych, u pacjentów z wyraźnymi, morfologicznymi cechami istotnej wady(duży przerost mięśnia lewej komory, duże zwapnienia) należy rozbudować ocenę pacjenta w oparciu o aktualną wiedzę ale i aktualne wytyczne, w celu podjęcia jedynie słusznych decyzji klinicznych.

Lekarz Agnieszka Lech postanowiła zająć tymi trudnymi problemami rozszerzając klasyczną ocenę stenozy aortalnej o nowe wskaźniki. Podjęty przez Nią ambitny problem badawczy jest bardzo aktualny i w pełni merytorycznie uzasadniony. W dostępnym piśmiennictwie jest co prawda wiele prac na ten temat ale nadal nie do końca wiemy , która strategia postepowania z pacjentami jest bardziej słuszna : strategia dynamiczna – operacja czy też strategia obserwacji - „czujnego oczekiwania" (watchfull waiting – ang.). Wybrany przez Autorkę tak istotny klinicznie temat , potwierdza wartość poznawczą pracy i świadczy o szerokich zainteresowaniach a jednocześnie o umiejętności planowania badań naukowych.

Układ pracy jest dość typowy .Praca liczy 114 stron. Cechuje się wielką starannością edytorską. Składa się ona z 13 części, niektóre z nich mają kilka podrozdziałów. Są to : wprowadzenie, cele pracy, grupa badana, metodyka, wyniki, omówienie wyników i dyskusja, wnioski i podsumowanie, ograniczenia badania, streszczenie, streszczenie w języku angielskim, spis tabel, spis rycin, bibliografia. Praca zawiera 25 niekiedy rozbudowanych rycin i 15 tabel . Dodatkową częścią pracy jest zamieszczony na początku , czytelny spis skrótów używanych w doktoracie. Tych skrótów jest 45 . Są to skróty w języku angielskim zgodnie z wytycznymi , także polskich towarzystw naukowych. Całość pracy poprzedzona jest podziękowaniami, które skierowane są nie tylko do Rodziny, ale także do Kolegów Doktorantki , w tym przełożonych. Jest to nie tylko miły akcent pracy, ale także informacja o

zespołowości działań w jednostce, czego wyniki możemy obserwować poprzez owoce ich aktywności naukowej - w impactowanym piśmiennictwie polskim i zagranicznym.

Wstęp do pracy nazywany jest **wprowadzeniem** i jest dość obszerny, liczy 13 stron i opisuje w 4 głównych podrozdziałach : patofizjologię wady, rokowanie, rozbudowaną diagnostykę echokardiograficzną, w tym badania obciążeniowe i możliwości oceny mechaniki mięśnia lewej komory serca, wreszcie zastosowanie oceny peptydów natriuretycznych w diagnostyce stenozy aortalnej. Autorka wprowadza czytelnika głęboko w tematykę podjętego problemu badawczego.

W podrozdziale: Patofizjologia zwężenia zastawki aortalnej , omówiona jest na początku epidemiologia wady , następnie Autorka opisuje budowę i funkcję prawidłowej zastawki , pomału przechodząc do patofizjologii. Słusznie stwierdza, że procesy zmian w zastawce wiodące do jej zwężenia są złożone. Opisuje procesy zapalne, degeneracyjne, różne procesy rozwoju miażdżycy, zauważa także wpływ procesów kostnienia i patologicznej angiogenezy. Podkreśla znaczenie czynników ryzyka , tych powszechnie znanych we wszystkich chorobach układu krążenia słusznie stwierdzając, że ich występowanie w stenozie aortalnej jest rzadsze niż wskazywałyby na to wspólne mechanizmy patofizjologiczne. Następnie opisuje etapy zmian w zastawce, zwraca szczególną uwagę na dwupłatkową zastawkę aortalną - wadę wrodzoną , która często jest podłożem zwężenia , zwłaszcza w grupie młodszych pacjentów. Takich pacjentów także Doktorantka badała w swej pracy .

W podrozdziale: Rokowanie w zwężeniu zastawki aortalnej Autorka opisuje przebieg naturalny przebieg choroby, zwraca uwagę na elementy diagnostyczne przydatne w ocenie ciężkości wady i kryteria kwalifikacji do ewentualnych zabiegów. Jednoznacznie wskazuje na rolę echokardiografii w kategoryzacji wady omawiając stopnie jej ciężkości oraz wyróżniane 4 typy istotnej stenozy: 1.wysokogradientowe zwężenie, 2.niskoprzepływowe, niskogradientowe zwężenie z obniżoną frakcją wyrzutową, 3. niskoprzepływowe, niskogradientowe zwężenie z zachowaną frakcją wyrzutową, 4. Normoprzepływowe, niskogradientowe zwężenie z obniżoną frakcją wyrzutową? – powinno być z zachowaną frakcją wyrzutową (raczej pomyłka niż błąd). Zwraca uwagę także na innych podział wady zalecany przez Amerykańskie Towarzystwa Kardiologiczne a ściśle powiązany z kliniką , na typy A,B,C,D. Następnie Doktorantka przechodzi do opisu rokowania pacjentów z różnymi postaciami choroby, wskazując na powiązanie objawów klinicznych ze śmiertelnością. Objawowa wada jest chorobą groźną, około połowa pacjentów umiera w ciągu 1-2 lat a

śmiertelność 5 – letnia sięga 90%. Autorka słusznie zwraca uwagę na to, że nagły zgon sercowy w ciężkiej wadzie bezobjawowej - nie jest , wbrew niektórym opiniom, częstym zjawiskiem. Badania wykazały ,że jest to poniżej 1%. Badaczka następnie przypomina kliniczne strategie postępowania z tymi pacjentami , zwracając uwagę na korzyści i ograniczenia płynące z wczesnej wymiany zastawki i ze strategii wyczekującej z regularnymi badaniami kontrolnymi. Omawia rolę dodatkowych parametrów echokardiograficznych takich jak: frakcja wyrzutowa(<50%), prędkość maksymalna przez zastawkę (>5,5 m/s) , ciężkich zwapnień czy tez podwyższonego stężenia BNP (> 3x) czy też nadciśnienia płucnego(skurczowe > 60 mm Hg) w podejmowaniu decyzji zabiegowych. Podrozdział ten powinien być raczej zatytułowany : Podział stenozy aortalnej i jego implikacje kliniczne niż : Rokowanie w zwężeniu zastawki aortalnej.

W podrozdziale: Echokardiograficzna diagnostyka zwężenia zastawki aortalnej - Doktorantka omawia rolę badania echokardiograficznego , w tym testów obciążeniowych i analizę mechaniki skurczu lewej komory w oparciu o tzw. nowe techniki echokardiograficzne jak dopler tkankowy, ocena odkształcenia i śledzenia markerów akustycznych . Słusznie ocenia ,że całkowite odkształcenie podłużne(GLS – Global Longitudinal Strain-ang.) jest ugruntowaną metodą w ocenie skurczu lewej komory.

W podrozdziale: Stężenie peptydów natriuretycznych w diagnostyce zwężenia zastawki aortalnej opisuje dotychczasowe osiągnięcia badawcze w tym obszarze oraz ich zastosowanie kliniczne, głównie mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP-Brain Natriuretic Peptide-ang.) i N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego-(N terminal pro – brain BNP -ang.).

Pod koniec tego rozdziału Pani Agnieszka Lech zauważa, że optymalna diagnostyka ciasnego bezobjawowego zwężenia zastawki aortalnej nadal jest przedmiotem wielowątkowych badań. Stwierdza , że w jej pracy po raz pierwszy podjęto próbę oceny wysiłkowych zmian czynności włókien podłużonych mięśnia lewej komory i stężeń NT pro-BNP u bezobjawowych pacjentów z AS. I rzeczywiście publikowane prace z Instytutu Kardiologii w Warszawie są jednymi z pierwszych w światowym piśmiennictwie. Rozdział : Wprowadzenie - choć w pełni treściwy jest trochę chaotyczny. Nie jest to rozdział krótki, omawia i istotę i niuanse stenozy aortalnej . Omówienie patofizjologii, epidemiologii, kliniki, diagnostyki i leczenia zwężenia zastawki aortalnej w jeszcze większym skrócie byłoby trudne jeśli nie niemożliwe. Jednak pewien porządek akademicki dla przedstawienia tego

problemu byłby wskazany. Mimo to , ta część doktoratu ma walor pracy poglądowej przedstawiającej trudności w ocenie zwężenia zastawki aortalnej.

Autorka postawiła sobie w pracy jeden **cel główny:**

Ocena wysiłkowych zmian czynności lewej komory u pacjentów z ciasnym , bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej i prawidłową frakcją wyrzutową.

Przekłada się to na **3 szczegółowe cele pracy** :

1. Ocena wysiłkowych zmian skurczu włókien podłużnych mięśnia lewej komory.
2. Analiza wysiłkowej zmienności skurczu włókien podłużnych mięśnia lewej komory jako markerów istotności zwężenia.
3. Ocena wysiłkowych zmian stężeń NT – proBNP i analiza przyrostu stężeń NT – proBNP w wysiłku jako markerów przebudowy mięśnia lewej komory.

Cele są sformułowane właściwie i zrozumiale. Celem nadrzędnym pracy pozostaje ocena funkcji lewej komory oceniana różnymi , wybranymi przez Doktorantkę, nowoczesnymi metodami diagnostycznymi u pacjentów z „klasyczną", ciasna stenozą zastawki aortalnej czyli u pacjentów z wysokogradientowym zwężeniem zastawki aortalnej z zachowana frakcją wyrzutową wg. obecnie zalecanego w wytycznych , podziału.

W rozdziale – **Grupa badana** , Doktorantka opisuje grupę badanych pacjentów. Określa kryteria włączenia do badania i wykluczające z badania. Od styczna 2011 do października 2013 przebadano 54 pacjentów z ciężkim, bezobjawowym, wysokogradientowym zwężeniem zastawki aortalnej(ASAS -asymptomatic severe aortic stenosis -ang.) Ostatecznej analizie poddano 50 osób – 26 kobiet i 24 mężczyzn. Grupę kontrolną stanowiło 21 ochotników dobranych pod względem płci i wieku. Pracę zrealizowano na podstawie pracy statutowej Instytutu Kardiologii nr 2.36/VI/2010. Na badania uzyskano zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii nr 1174. Nasuwa się pytanie - dlaczego Doktorantka podsumowuje swoje badania dopiero po 5 latach? Ciekawe jest też to dlaczego do badania włączono tylko 50 osób. Stenoza aortalna to wada „popularna" w obecnej dobie i być może większa grupa chorych pozwoliłaby na pogłębienie wnioskowania.

Rozdział 4. to **Metodyka** . Doktorantka w tym rozdziale opisuje sposób wykonania badań. Wszystkie badania zostały przeprowadzone w ośrodku macierzystym. Przedstawiony

jest protokół badania i elementy , które obejmuje. Zarówno badanie podmiotowe, przedmiotowe , badania echokardiograficzne(spoczynkowe i wysiłkowe) jak i badania krwi wykonane były podczas jednej ambulatoryjnej wizyty. Autorka będąc doświadczoną echokardiografistką , szeroko i dokładnie opisuje protokół badania echokardiograficznego w zwężeniu zastawki aortalnej. Oceniała zarówno parametry wady , masę lewej komory jak i wszystkie elementy pełnego badania echokardiograficznego , zgodnie z zaleceniami w tym analizę odkształcenia mięśnia lewej komory(strain – ang.) metodą śledzenia markerów akustycznych(STE - speckle tracking echocardiography – ang.) Autorka słusznie przyjmuje interpretację wyniku STE jako „wyższy czyli lepszy" choć są to wartości ujemne i w sensie matematycznym powinno być odwrotnie. Przeprowadzono również ocenę zmienności pomiarów globalnego podłużnego odkształcenia lewej komory (GLS - global longitudinal strain -ang). – intra- , interobserver variability, u wybranych losowo 10 pacjentów. Do protokołu badania echokardiograficznego testu wysiłkowego nie mam zastrzeżeń. Osoczowe stężenie NT – proBNP wykonano metodą elektrochemiluminiscencji przy zakresie normy 5 – 125 pmol/l używając zestawów firmy Roche Diagnostics.

Do zastosowanej **statystyki** nie mam uwag. Autorka szeroko i właściwie dobrała metody . Wyniki przedstawiono jako średnią +/_ jedno odchylenie standardowe lub jako medianę i rozstęp międzykwartylowy. Używano wielu testów m.in. : Kołmogorowa – Smirnowa, testu T dla zmiennych niezależnych, testu Mann – Whitney'a oraz testu Kruskala - Wallisa. Zmienne kategoryczne porównywano przy pomocy testu chi2. Wartości GLS porównywano za pomocą testu par powiązanych t – Studenta. Parametry echokardiograficzne korelowano metodą Pearsona i wyrażano za pomocą współczynnika korelacji r. Parametry znamienne statystycznie w analizie jednoczynnikowej włączono do modelu wieloczynnikowej regresji liniowej w celu określenia niezależnego efektu wybranych zmiennych. Wykorzystano także krzywą logistyczną ROC (i pole pod krzywą AUC) do oceny przydatności spoczynkowego i wysiłkowego GLS i stężenia NT – proBNP w rozpoznaniu przerostu lewej komory. Za istotny statystycznie przyjęto $p < 0,05$. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu pakietu statystycznego SPSS 18.0 firmy SPSS Inc, USA.

Rozdział **wyniki** liczy 27 stron i składa się z 5-ciu rozbudowanych podrozdziałów. Przedstawione są po kolei uzyskane dane : 1.charakterystyka populacji badanej w tym :charakterystyka kliniczna, analiza standardowych pomiarów echokardiograficznych i zmian wysiłkowych w badanych grupach , 2. Ocena funkcji włókien podłużnych mięśnia lewej komory zarówno w spoczynku jak i po wysiłku, 3. Analiza wysiłkowej zmienności skurczu

włókien podłużnych mięśnia lewej komory jako markerów istotności zwężenia, 4. Ocena wysiłkowych zmian stężeń NT – proBNP i analiza przyrostu jego stężeń jako markerów przebudowy mięśnia lewej komory a następnie 5. Analiza możliwości oceny, powtarzalności i odwracalności pomiarów parametrów czynności włókien podłużnych lewej komory. Wszystkie wyniki układają się w logiczną całość. Rozdział ten jest bogaty w ryciny i tabele , które czytelnie dokumentują uzyskane wyniki. Tabel w tym rozdziale jest 13 a rycin 22. Tabele są przejrzyste a ryciny czytelne. Krótkie ich opisy i maksymalnie zwarta treść rozdziału ułatwiają zrozumienie uzyskanych wyników.

Rozdział - **Omówienie wyników i dyskusja** liczy 22 strony. To w istocie poznawczo najważniejsza część tej pracy. Autorka w jednej miejscu zawarła podsumowanie uzyskanych danych i komentarz do nich. Wobec bardzo obszernego zakresu badań i uzyskanych wyników , zastosowany przez Doktorantkę schemat pracy – jednoczesne przedstawienie wyników i dyskusja - wydaje się dobry i bardziej przejrzysty. Taki schemat osobiście mi odpowiada. Autorka omawia tutaj takie zagadnienia jak : ocena spoczynkowych parametrów echokardiograficznych, analiza czynników wpływających na funkcję włókien podłużnych w zwężeniu zastawki aortalnej (temu tematowi poświęca najwięcej miejsca); później dokładnie omawia wysiłkowe zmiany funkcji włókien podłużnych mięśnia lewej komory u pacjentów z ASAS i prawidłową frakcją wyrzutową , dokładnie analizując najpierw rolę testów wysiłkowych a następnie wysiłkowe zmiany funkcji włókien podłużnych lewej komory. Kolejno przedstawia informacje o przydatności oznaczania stężeń NT – proBNP w spoczynku i w czasie wysiłku u chorych z ciasną stenozą aortalną, żywo dyskutując na ten temat. Autorka w swej pracy wykazała istotne mniejsze wartości podłużnego odkształcenia mięśnia lewej komory w porównaniu z grupą kontrolną (- 18, +/- 2,4% vs. -20,7 +/- 1,7%; p=0,06). Jednocześnie doktorantka stwierdza, że pomimo zmniejszonego odkształcenia podłużnego u chorych z ASAS ocena stopnia uszkodzenia włókien podłużnych lewej komory pozostaje trudna. Wpływ na to wiele czynników np. wiek i płeć badanych a także system badawczy używany do takiej oceny(różnice aparaturowe). Nie zmienia to jednak faktu ,że wartości odkształcenia podłużnego oceniane metodą STE u pacjentów ze stenozą aortalna są obniżone. Następnie Doktorantka analizuje wpływ innych czynników na wartości strain'u , w tym typów i kryteriów przerostu mięśnia lewej komory. W pracy wykazano związek wielkości przerostu mięśnia lewej komory z wartościami podłużnego odkształcenia. Masa lewej komory jest jedynym niezależnym czynnikiem wpływającym na spoczynkowe wartości GLS , mniej istotny jest zaś stopień ciężkości wady. Jednocześnie Autorka komentując ten fakt zwraca

uwagę na to , że mimo takich wyników , związek pomiędzy wartościami odkształcenia podłużnego a stenozą aortalną jest bardziej złożony i nie wszystkie zależności są już poznane. Połączenie wyników badań echokardiograficznych, histopatologicznych i rezonansu magnetycznego wskazuje ,że na funkcję mięśnia serca wpływa nie tylko przerost ale z pewnością także rodzaj geometrii lewej komory i włóknienie jej mięśnia. Warto podkreślić również znaczenie wpływu obniżonych wartości GLS na przebieg choroby po wymianie zastawki i śmiertelność w tej grupie chorych. Następnie Doktorantka szeroko analizuje i komentuje rolę obciążeniowych badań wysiłkowych w stenozie aortalnej zarówno testów elektrokardiograficznych ale przede wszystkim – echokardiograficznych. Wzrost średniego gradientu aortalnego po wysiłku o > 20 mm HG wiąże się wg. niektórych autorów z 4 - krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego(AVR lub zgon) w prawie 2 letniej obserwacji . Z kolei ryzyko roczne poważnych zdarzeń sercowych u chorych z prawidłowym wynikiem testu wysiłkowego jest niskie i wynosi poniżej 1%. W prezentowanej pracy wzrost średniego gradientu był istotny (z 52,3 mm Hg do 82,3 mm Hg) . Następnie Doktorantka omawia znaczenie wysiłkowych zmian funkcji włókien podłużnych lewej komory. Dane w piśmiennictwie nie są jeszcze zbyt obfite ale względnie zgodne , podobne do tych uzyskanych w omawianej pracy. Wartości GLS są istotnie niższe u pacjentów z ASAS w porównaniu z grupą kontrolną nie tylko w spoczynku ale także w wysiłku (-19,7+/-3,6% vs. -22 +/-2,9%). W obu grupach obserwowano wzrost GLS na szczycie wysiłku. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie zmiany odkształcenia podłużnego na szczycie wysiłku w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Świadczy to , jak słusznie zauważa Autorka , o zachowanej rezerwie kurczliwości w obu grupach. W wynikach innych prac , jedynym czynnikiem w analizie wieloczynnikowej regresji liniowej, wpływającym na wysiłkowy GLS jest masa mięśnia lewej komory a nie parametry wady. W dociekaniach Doktorantki uzyskała wynik odmienny : zmiana GLS w czasie wysiłku(delta GLS) nie korelowała z masą mięśnia lewej komory , nie korelowała także z parametrami istotności wady. Taki wynik nie umniejsza wartości pracy , wykazano bowiem zachowaną rezerwę kurczliwości mięśnia lewej komory u pacjentów z ciasną AS. Świadczyć może natomiast o niedoskonałościach możliwych do zastosowania technik badawczych. W kolejnym podrozdziale Autorka omawia przydatność oznaczania stężeń NT – proBNP w spoczynku i w czasie wysiłku u pacjentów z ciasną stenoza aortalną. Stężenie tego biomarkera stosowanego w ocenie dysfunkcji i niewydolności serca powinno odzwierciedlać ciężkość choroby. W przypadku istotnej stenozy aortalnej wzrost stężenia BNP wskazuje na aktywację neurohormonalną , która powodowana jest przeciążeniem

ciśnieniowym lewej komory i zwiększeniem naprężenia jej mięśnia. W swojej pracy Doktorantka stwierdziła istotnie wyższe statystycznie stężenia NT – proBNP u pacjentów z ASAS w porównaniu z grupą kontrolną (167,6 +/- 147,2 pmol/l vs. 50,9 +/- 41 pmol/l; p<0,0001) , co jest wynikiem oczekiwanym. W spoczynku stężenie tego wskaźnika istotnie korelowało z masą lewej komory , co również wydaje się być typowe, ciekawa jest natomiast umiarkowanie dodatnia korelacja z prędkością maksymalną przez zastawkę , słabo dodatnie skorelowanie ze średnim gradientem aortalnym i umiarkowanie ujemna korelacja z polem powierzchni zwężonej zastawki. Podobne korelacje stwierdzono dla NT – proBNP także na szczycie wysiłku. W analizie wieloczynnikowej parametrami istotnymi związanymi z NT – proBNP zarówno w spoczynku jak i podczas wysiłku były wiek, pole powierzchni zastawki i indeksowana masa lewej komory. Ciekawą wynikiem z pracy są dane z analizy czułości i specyficzności NT – proBNP w przewidywaniu przerostu mięśnia lewej komory. Dla punktu odcięcia < 125 pmol/l uzyskano niską 49% - ową czułość i stosunkowo wysoką swoistość - 84%. Doktorantka następnie omawia wyniki innych badaczy , które głównie oceniają przydatność oznaczeń NT – proBNP w monitorowaniu przebiegu choroby i ocenie rokowania, aktywnie je komentując. Najcenniejszym dokonaniem naukowym w tym obszarze w mojej opinii, są wyniki wysiłkowej oceny stężenia NT – proBNP. Doniesień na ten temat jest niewiele. W wykonanej pracy stwierdzono istotnie większy wzrost stężenia NT – proBNP w czasie wysiłku w grupie ASAS w porównaniu z grupą kontrolną(12,8 +/-19,1 pmol/l vs.5,5+/-6,7 pmol/l; p=0,02). Zmiana stężeń korelowała także z przerostem koncentrycznym mięśnia lewej komory co wskazuje na większe zmiany strukturalne w mięśniu przerośniętym w stosunku do pozostałych , rozpoznanych w pracy geometrii lewej komory. Autorka krytycznie jednak zauważa ,że na podstawie wykonanych przez Nią badań wydaje się słuszne stwierdzenie, że oznaczanie stężeń NT – proBNP na szczycie wysiłku nie wnosi przydatnych klinicznie informacji.

Kolejny rozdział to **wnioski i podsumowanie**. Zwykle wnioski to zwarta informacja będąca bezpośrednio wynikiem uzyskanych w pracy badawczej wyników. W tym przypadku wnioski są uzupełnione podsumowaniem , które mniej wprawnemu czytelnikowi pozwala zrozumieć uzyskane wyniki i ich znaczenie dla praktyki klinicznej. Po obfitej dyskusji , taki zabieg wydaje mi się celowy. Wnioski są 4 . Cel główny pracy jest jeden ale sformułowano 3 cele szczegółowe . Wniosek 1 - odpowiada na cel 1. Wniosek 2 odpowiada na cel 2 . Wniosek 3 – pośrednio odpowiada na cele 1 i 2 , jest tu bowiem informacja mówiąca nie o zmianach czynności włókien podłużnych mięśnia lewej komory ale o masie mięśnia czyli parametrze

morfologicznym. Cele 1 i 2 są do siebie bardzo zbliżone , bez mała tożsame czyli :analiza wysiłkowych zmian skurczu włókien podłużnych u pacjentów z ciasną stenozą aortalną . Wniosek 4 – odpowiada na cel 3-ci. Być może nieco inne określenie celów pozwoliłoby na jednoznaczne sformułowanie wniosków. Nie zmienia to faktu , że wnioski jasno wypływają z pracy i są konsekwencją uzyskanych wyników. Wszystkie wnioski mają wysoki walor praktyczny, bowiem zastosowanie zarówno badań globalnego odkształcenia podłużnego jak i ocena poziomu NT – pro BNP są coraz powszechniej stosowane w praktyce klinicznej – jako wyraz niejawnej dysfunkcji skurczowej lewej komory serca , jak i jako cecha jej potencjalnej niewydolności , w coraz szerszej grupie pacjentów z różnymi chorobami serca. A zatem, być może można było sformułować 4 cele i znaleźć na nie odpowiedź w 4 – ech, odpowiadającym tym celom – wnioskach.

Kolejnym rozdziałem pracy jest rozdział : **ograniczenia badania.** Ważne, że badaczka dostrzega niedoskonałości swoich działań. Wymienia 2 główne ograniczenia: mała liczebność grupy i brak oznaczenia poziomu kreatyniny w celu oceny funkcji nerek przy oznaczaniu stężeń NT – proBNP. Jednocześnie Doktorantka stwierdza, że większa liczebnie grupa jest trudna do zebrania. Bowiem pacjenci z ASAS zwykle nie są pozbawieni chorób współistniejących. To prawda, jednak wydaje mi się, że na przestrzeni 2 lat w takim ośrodku jak Instytut Kardiologii w Warszawie można byłoby zebrać większą liczbę pacjentów. Można też spojrzeć na to odwrotnie: czy i które schorzenia współistniejące wykluczają precyzyjną oceną stenozy aortalnej a które są immanentnie z nią związane i nie stanowią w gruncie rzeczy powodu do dyskwalifikacji z badania. Jednak jeżeli walczymy o „czystość" grupy to znalezienie pacjentów z ciasną stenozą aortalną np. bez choroby wieńcowej i / lub bez nadciśnienia tętniczego nie jest zadaniem łatwym.

Kolejny rozdział to 6- cio stronnicowe **streszczenie** w języku polskim i 6 - cio stronnicowe streszczenie w języku angielskim. W mojej ocenie , streszczenie mogłoby być krótsze, jest bowiem bogate w szczegółowe informacje , zawiera wprowadzenie, cele pracy, opisuje badaną grupę , metodykę, obficie omawia wyniki, wreszcie przedstawia wnioski. Tak szerokie streszczenie budzi pokusę by czytający na nim poprzestał i nie sięgał do całego tekstu tej bardzo interesującej pracy.

Piśmiennictwo jest bogate. Liczy 113 pozycji ułożonych zgodnie z ich pojawianiem się w tekście. Jest właściwie dobrane , uwzględnia pozycje klasyczne, ale także nowoczesne . Obejmuje praktycznie jedynie prace anglojęzyczne, za mało przytoczonych jest polskich

badań. Znalazłem tylko 3 polskie prace w tym jedna to zalecenia Sekcji Echokardiografii PTK a dwie – to prace własne ośrodka , autocytowania. Znam ośrodki w Polsce zajmujące się wadami zastawkowymi i mające na tym polu osiągnięcia. Proponuję uwzględnić także dorobek tych Kolegów w przygotowywanej publikacji , jeżeli taka będzie miała miejsce. Większość prac, na które powołuje się Autorka pochodzi z ostatnich lat, piśmiennictwo jest zatem bardzo aktualne. Aż 14 pozycji jest opublikowanych w 2017 roku . Jedynie 8 prac pochodzi z ubiegłego wieku , a najstarsza cytowana, klasyczna praca Paul'a Wooda liczy sobie tyle lat co piszący te słowa. Warto także podkreślić staranność opracowania piśmiennictwa, jest przedstawione zgodnie z zasadami , nie znalazłem żadnych niedoskonałości interpunkcyjnych. We wszystkich pozycjach, znaki przestankowe są we właściwych miejscach , co nie częste w tego typu pracach. Ułatwiają to zapewne nowoczesne programy komputerowe ale warto jednak ten porządek podkreślić .Wszystkie spisane w rozdziale – piśmiennictwo - prace , mają swoje odnośniki w tekście.

W **podsumowaniu** stwierdzam, że praca podoba mi się. Autorka jest zarówno doświadczonym lekarzem jak i badaczem. I tym razem poradziła sobie Ona dobrze ze złożonym zagadnieniem nowoczesnej diagnostyki stenozy aortalnej . Należy podkreślić oryginalność pracy , a także staranne jej wykonanie. Autorka zadała sobie wiele trudu by zbadać wadę aortalną różnymi metodami , i biochemicznymi i obrazowymi. Uzyskane wyniki i wnioski z pracy stanowią istotny wkład w aktualną wiedzę dotyczącą zwężenia zastawki aortalnej .Oprócz wartości naukowej mają duże znaczenie praktyczne w diagnostyce i leczeniu tej wady zwłaszcza w aspekcie kwalifikowania do wymiany zastawki konkretnych pacjentów. W sensie naukowym i klinicznym to właśnie , w moim przekonaniu stanowi najistotniejszą , samodzielną wartość doktoratu . Autorka słusznie rozpoznaje i nazywa ograniczenia swoich badań i krytycznie je komentuje. Dyskusja jest bogata w osobiste refleksje . Należy Doktorantkę za to pochwalić. Praca ta choć już częściowo publikowana , moim zdaniem ma duże szanse na publikację w czasopiśmie z wysoką punktacją z Listy Filadelfijskiej. Zwracam też uwagę, że rozprawa doktorska Pani Agnieszki Lech napisana jest poprawną, ładną polszczyzną .

Z obowiązku recenzenta do **drobnych uwag** zawartych w tekście powyżej, dołączam kilka kolejnych **pytań:**

1. Tytuł pracy jest jednoznaczny i przejrzysty. Jednak treść pracy niesie w sobie bogaty ładunek informacji nie tylko czynnościowych ale także morfologicznych . Być może

tytuł, po prostu : „ Ocena budowy i funkcji lewej komory u pacjentów z ciasnym bezobjawowym zwężeniem zastawki aortalnej „ oddawałby w pełni zawartość merytoryczną, ale także nakład pracy poniesionej przez Doktorantkę. Pewnie rodziłoby się wówczas pytanie odwrotne: skoro morfologia – to dlaczego brak innych ważnych parametrów jak np. wielkości pozostałych jam itd.

2. Ciasna stenoza aortalna to zwapniała zastawka , gdy mówimy o wadzie zastawkowej. Dwupłatkowa zastawkę aortalną rozpoznano, jak napisała Autorka - u 60% badanych. Na jakiej podstawie?
3. Ciasna stenoza aortalna to ocena 3 parametrów: pola powierzchni zastawki, prędkości maksymalnej i średniego gradientu przezastawkowego. Podstawę rozpoznania i kryterium kwalifikacyjne do badań stanowiło pole powierzchni zastawki. Czy u wszystkich badanych pacjentów uzyskano zgodność tych parametrów? Jeżeli nie , to u ilu nie osiągnięto tej zgodności i jak to interpretować?
4. Badanie echokardiograficzne dotyczyło chorych w różnym wieku , zapewne także różnej budowy ciała. U ilu chorych nie udało się wykonać obliczenia globalnych odkształceń podłużnych lewej komory metodą STE?
5. Jednym z wyników badania jest ocena budowy i masy lewej komory. Autorka stwierdziła przerost koncentryczny jedynie u 72% badanych . Pozostali to przebudowa koncentryczna lub prawidłowa geometria lewej komory . Z kolei w grupie kontrolnej 5% badanych miało przerost koncentryczny, 9% ekscentryczny a aż 24% - przebudowę koncentryczną. Przerost w stenozie aortalnej w powszechnej opinii(także kardiologów i echokardiografistów) kojarzy się z przerostem koncentrycznym. Proszę o komentarz do tych danych.
6. Dobra praktyka opracowań naukowych sugeruje umieszczanie podpisów : nad tabelami i pod rycinami. W tym opracowaniu wszystkie podpisy umieszczone są - powyżej .

Zebrałem kilka uwag i pytań ale są one nieistotne wobec walorów pracy i nie umniejszają w żaden sposób jej wysokiej wartości. Oceniam Doktorat Pani Agnieszki Lech wysoko. Świadczy on o predyspozycjach Autorki do prowadzenia badań naukowych w oparciu o szeroki , wielowątkowy warsztat. Zakres rozprawy : zaplanowanie, wykonanie badań,

przedstawienie wyników, przeprowadzenie omówienia/ dyskusji, wnioskowanie i krytycyzm wobec uzyskanych wyników badań , całkowicie wypełniają w mojej ocenie , wymagane kryteria dysertacji doktorskiej.

Praca lek. Agnieszki Lech spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w art.13 ust. 1, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku z uwzględnieniem zmian wprowadzonych w czasie, i jednolitym jej tekstem ogłoszonym w dniu 27 września 2017 w Dzienniku Ustaw Rzeczpospolitej Polskiej , pozycja 1789.

Wobec tego zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie o dopuszczenie lekarz Agnieszki Lech do obrony pracy i dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa
04.06.2018

Wojciech Braksator

Prof. dr hab. n. med.
Wojciech BRAKSATOR
Specjalista chorób wewnętrznych
Kardiolog
5284391