Warszawa 20.08.2022

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Pawła Siastały pt. "Charakterystyka kliniczna, angiograficzna oraz biochemiczna pacjentów z przebytym spontanicznym rozwarstwieniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kręgowych."

Promotorem pracy jest prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski.

Świadomość klinicystów i badaczy dotycząca obecności zespołu samoistnego rozwarstwienia tętnic narasta w ostatnich latach. Pomimo, że pierwsze opisy tego zjawiska pojawiły się w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku, to pozostawało ono poza szczególną uwagą zespołów klinicznych i badawczych. W światowej literaturze, aż do ostatniego dziesięciolecia, przeważały opisy kazuistyczne i dopiero współcześnie pojawiły się analizy większych grup chorych ocenianych retrospektywnie. Także własne, retrospektywne oceny recenzenta, w większym stopniu dotyczące powikłań i niepowodzeń zespołów kardiologii interwencyjnej, z którymi dane było mu pracować, niż usystematyzowanego przeglądu badanych i leczonych chorych pozwala *ex post* podejrzewać istnienie tego rzadkiego zespołu, szczególnie w kontekście pojawiających się powikłań zabiegów endowaskularnych. Związany jest on bowiem, co podkreślono w dostępnej literaturze, z wysokim ryzykiem zabiegów angio i kardiochirurgicznych. Informacja ta jest szczególnie ważna wobec prezentowanych przez chorych objawów i manifestacji klinicznych, którymi zwykle są różne postacie OZW z zawałem typu STEMI włącznie oraz zespoły neurologiczne o różnym nasileniu, włącznie z udarem niedokrwiennym oun. Powszechnie istniejąca skłonność zespołów zabiegowych do leczenia interwencyjnego chorych z tymi zespołami związanymi z ostrym niedokrwieniem może okazać się groźna w przypadkach samoistnego rozwarstwienia tętnicy, co dodatkowo wiąże się z ze stosunkowo niską świadomością istnienia tego rzadkiego zespołu, nadal zaliczanego przez wielu lekarzy do kazuistyki. Etiologia zespołu nadal jest nieznana. W literaturze poświęconej temu zagadnieniu sugeruje się związek z wahaniami aktywności hormonów płciowych, głównie kobiecych, ale także w odniesieniu do hormonów męskich, waskulopatiami zapalnymi, a także w przebiegu chorób tkanki łącznej oraz zaburzeniami genetycznymi. Postuluje się zbieżność występowania samoistnego rozwarstwienia tętnic z nadciśnieniem tętniczym, nadmiernym/forsownym wysiłkiem typu izometrycznego, intensywnym napięciem emocjonalnym. Rzeczywista częstość samoistnego rozwarstwienia tętnic jest nieznana – brakuje badań prospektywnych, przesiewowych, a opisywane grupy obejmują jedynie chorych objawowych i to z reguły wyselekcjonowanych. Brakuje także określonych, powtarzalnych elementów w badaniach obrazowych pozwalających ocenić *a priori* ryzyko samoistnego rozwarstwienia tętnicy w określonym jej segmencie.

Wybór tematu uważam nie tylko za trafny, ale z uwagi na rzadkość występowania tego zespołu także za bardzo ambitny. Wszystkie powyższe elementy, jak również inne, podkreślone w ogólnej ocenie pracy, spowodowały, że z dużym zainteresowaniem i nie ukrywam, że z nadzieją na nowe, interesujące sugestie podjąłem się przeczytania i zrecenzowania przedstawionej pracy.

Opis pracy:

Praca ma konstrukcję typową dla podobnych przedstawień. Wstęp zajmujący niemal połowę objętości pracy, hipoteza badawcza oraz cele, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, podsumowanie i wnioski, streszczenia polskie i w języku angielskim mieszczą się na 95 stronach. Całość zamyka spis 24 tabel i 20 rycin oraz bibliografia zawierająca 138 pozycji piśmiennictwa zarówno aktualnego jak i mającego znaczenie historyczne. Pozycje piśmiennictwa są w sposób właściwy wykorzystane przez doktoranta w rozważaniach wstępnych jak i w dyskusji. Autor podzielił badanych pacjentów na dwie grupy – chorych po samoistnym rozwarstwieniu tętnicy wieńcowej (SCAD) i chorych po rozwarstwieniu tętnicy dogłowowej (SCeAD). W poszczególnych częściach opracowania doktorant konsekwentnie zachowuje ten podział omawiając oddzielnie każdą z grup.

Ogólna ocena pracy:

Wstęp jest podzielony na dwie części - jak wspomniałem wyżej, autor osobno omówił specyfikę związaną z samoistnym rozwarstwieniem tętnic wieńcowych, osobno tętnic dogłowowych. Obydwie części napisane są interesująco. Doktorant bardzo konkretnie przedstawił zawarte w podrozdziałach zagadnienia z trafnym cytowaniem piśmiennictwa. Po przedstawieniu odpowiednich definicji samoistnego rozwarstwienia tętnic, obrazu morfologicznego i histologicznego, patofizjologii oraz epidemiologii autor szczegółowo omówił techniki diagnostyczne. W dalszych podrozdziałach wstępu ogólnie zatytułowanych, w części dotyczącej tętnic wieńcowych "Czynniki towarzyszące", a w części poświęconej tętnicom dogłowowym "Czynniki ryzyka", doktorant przedstawił obowiązujące teorie i sugestie związane z poszukiwaniem zależności przyczynowych predysponujących do samoistnego pęknięcia ściany tętnicy. Zdaniem recenzenta te podrozdziały należą do najciekawiej napisanych i chciałoby się rozumieć, że są "otwarciem" do, być może, własnych badań potwierdzających lub podważających przedstawione teorie.

Kolejny rozdział zatytułowany "Hipoteza badawcza oraz cele" składa się zgodnie z tytułową zapowiedzią z dwóch podrozdziałów. Hipotezę badawczą doktorant przedstawił niepotrzebnie w pięciu punktach, przez co staje się mało konkretna i sugeruje istnienie aż pięciu hipotez. Należało sformułować ją w jednym zdaniu - np. twierdzeniu, że można podejrzewać istnienie czynników predysponujących do samoistnego rozwarstwienia tętnic. Przy takim sformułowaniu hipotezy, logicznie nasuwającym się głównym celem pracy byłoby ich zidentyfikowanie. Taki cel wynika zresztą z całego kontekstu opracowania. Dlatego doktorant ponownie niepotrzebnie rozdrobnił ten zasadniczy zamysł przedstawiając go w pięciu punktach, które nazywa "Głównymi celami pracy doktorskiej...". Podkreślam z pozycji recenzenta, że główny cel pracy powinien być jeden, a w razie potrzeby uszczegółowienia zamierzeń można go wesprzeć celami dodatkowymi, co zwyczajowo jest stosowane w podobnych opracowaniach.

W rozdziale "Materiał i metodyka" doktorant w sposób typowy omówił grupy chorych zakwalifikowanych do badań oraz metodykę ich przeprowadzenia. W zdaniu informującym o włączeniu do badania 36 pacjentów brakuje ważnej informacji czy pacjentów włączono w sposób prospektywny, czy retrospektywnie. Z dalszego kontekstu pracy wynika, że było to badanie prospektywne obejmujące chorych

objawowych, co zdecydowanie zdaniem recenzenta zwiększa wartość badania, nie tłumaczy natomiast pewnych braków w charakterystyce chorych dotyczących przykładowo braku oszacowania wielkości wysiłku fizycznego u 7 chorych (2 z SCAD i 5 z SCeAD) czy hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie (2 kobiety z SCAD i 7 z SCeAD). Należało też podać projekcje w jakich oceniano krętość przebiegu tętnic. Można tu ponadto dodać, że w starannie zaplanowanym badaniu prospektywnym należało się spodziewać poszerzenia pewnych elementów, które niemal standardowo powtarzają się w prezentowanych w literaturze opracowaniach dotyczących przedstawianego tematu.

Uzyskane wyniki są zaprezentowane w sposób przejrzysty w tabelach z krótkim komentarzem, osobno dla grupy z SCAD i grupy z SCeAD.

W podrozdziałach części zatytułowanej "Dyskusja" autor w sposób systematyczny, uporządkowany omówił uzyskane wyniki w odniesieniu do danych przedstawianych w piśmiennictwie. Badana przez doktoranta grupa z SCAD, w 70% kobiet, jest wyraźnie młodsza od przedstawianych w omawianych w piśmiennictwie rejestrach. Ciekawym spostrzeżeniem jest wyższa masa ciała pacjentów (pacjentek?) w grupie SCAD w stosunku do grupy kontrolnej. W badanej grupie SCeAD jest także, choć nieznacznie, wyższa niż w grupie kontrolnej. Doktorant odniósł to do czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Warto odnieść to także do teorii hormonalnej związanej z postulowanym wielokrotnie w piśmiennictwie wpływem hormonów żeńskich na tętnice, a dokładniej do proporcji pomiędzy estrogenami a androgenami w zróżnicowany sposób oddziaływującej w różnych łożyskach naczyniowych. Nadwaga/otyłość zmniejsza ochronne działanie estrogenów na naczynia tętnicze. Dlatego byłbym ostrożny z zawartym w dyskusji twierdzeniem, że otyłość (czy raczej nadwaga?) cytuję - "...nie odgrywa kluczowej roli w wystąpieniu rozwarstwienia". Nie wiadomo czy taką rolę odgrywa, zapewne nie jest ona kluczowa, a ponadto grupa badana była stosunkowo nieliczna i nie upoważnia do formułowania konkluzywnych wniosków. Stwierdzenie w badanym materiale chorych takiej różnicy mogło być pretekstem do przeprowadzenia ciekawej dyskusji. Oczywiście teorie wiążące samoistne rozwarstwienie tętnic z wahaniami poziomu estrogenów, choć powtarzające się w piśmiennictwie i z punktu widzenia obserwacji zwiększonej częstości występowania u kobiet, u których występuje nadmierna aktywność tych hormonów uzasadnione, wymagają nadal mocniejszych dowodów.

Analizując wielkość frakcji wyrzucania lewej komory u chorych z SCAD autor ograniczył się do porównania własnych badań z innymi publikacjami, nie skomentował jednak przyczyny jej obniżenia u 40% badanych w grupie własnej. Choć wydają się one oczywiste u chorych po przebytym OZW (nie wiadomo jakie były tu relacje czasowe), zdaniem recenzenta wymagało to szerszego komentarza, ponieważ jest to skutek, a nie przyczyna omawianego w pracy zespołu, a w grupie SCeAD frakcji wyrzucania lewej komory w ogóle nie oznaczono (z pracy nie wynika, czy wykonano u nich badanie echokardiograficzne).

Doktorant zwrócił uwagę na podwyższony stosunek liczby neutrocytów do limfocytów w grupie badanej (NLR) z SCAD. Spostrzeżenie to jest oryginalne, dotyczy jedynie grupy SCAD i związane jest tu z obniżoną liczbą limfocytów, które jest widoczna w obydwu grupach, choć w grupie SCeAD nieznamiennie. Słusznie doktorant

zasugerował, że może być ono przypadkowe, jednak nie należy tej obserwacji lekceważyć i przeprowadzenie badań w większych grupach mogłoby to wyjaśnić.

Na uznanie zasługuje część badań poświęcona krętemu przebiegowi tętnic w obydwu ocenianych grupach. Doktorant potwierdził, że krętość tętnic jest rozpowszechniona u chorych z samoistnym rozwarstwieniem tętnic. Jednakże nieco rozczarowuje lakoniczna dyskusja w podrozdziałach dotyczących analizy tej zależności. Uważam, że doktorant nie wykorzystał tu opisywanego dość szeroko w piśmiennictwie związku krętego przebiegu tętnic od zmian strukturalnych w ich ścianie, szczególnie w obrębie przydanki oraz wpływie krętego przebiegu tętnic na warunki przepływu śródnaczyniowego. Nie przypadkowa jest przecież, także wykazana i dyskutowana przez doktoranta, zbieżność krętości przebiegu tętnic z częstym występowaniem dysplazji włóknisto mięśniowej w tętnicach o różnej lokalizacji. Jest też ważna jako czynnik prognostyczny, ponieważ jak wykazano, można ją wiązać z nawrotami samoistnego rozwarstwienia w tętnicach o krętym przebiegu. Sądzę, że zaawansowane badania morfologii ściany tętnic, struktury białek w poszczególnych jej warstwach, wsparte badaniami genetycznymi i szczegółowymi badaniami hormonalnymi wyjaśnią, być może, przyczynę tego tajemniczego do dziś zespołu. Autor częściowo zrehabilitował się natomiast zwracając uwagę na różnicę w średnicy tętnic szyjnych w badanej grupie w stosunku do grupy kontrolnej odnosząc ją do występowania różnic w dynamice przepływu wewnątrznaczyniowego, ciśnień wewnątrznaczyniowych i ścinających. Zwracając uwagę na te dwie powyższe zależności doktorant przyczynił się do zidentyfikowania grup szczególnego ryzyka wystąpienia samoistnego rozwarstwienia tętnic, w których to grupach należałoby koncentrować szczegółowe badania zmierzające do ostatecznego wyjaśnienia przyczyny tego zespołu wykonując badania przesiewowe, także u pacjentów bezobjawowych.

Wyniki przeprowadzonych badań doktorant podsumował ośmioma wnioskami i krótkim komentarzem. W pierwszym wniosku niepotrzebnie moim zdaniem odwołuje się do wykształcenia badanych chorych, bo nie musi być ono związane z rodzajem wykonywanej pracy i w związku z tym w sposób niejasny koresponduje z obciążeniami fizycznymi i emocjonalnymi. Spostrzeżenie zawarte we wniosku 6, choć ciekawe, jest powtórzeniem uzyskanego wyniku – wnioskiem z tej obserwacji byłoby stwierdzenie co z niej wynika dla ogólnej wiedzy. Odnośnie wniosku ósmego, to nie znalazłem w pracy badań dotyczących średnicy tętnic dogłowowych w grupie chorych z SCAD, doszło tu do oczywistej pomyłki i doktorant miał na myśli zapewne badaną grupę z rozwarstwieniem tętnic dogłowowych.

Podsumowanie:

Reasumując, uważam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska dotyczy ważnego, mało poznanego i rzadko występującego problemu klinicznego. Uwzględnienie w programie badań wymienionych w ogólnej ocenie pracy uwag recenzenta niewątpliwie uatrakcyjniłoby przedstawione opracowanie. Tym nie mniej recenzent zdaje sobie sprawę, że celem przeprowadzonych badań nie mogło być

wyjaśnienie, poruszonych we wstępie opracowania wszystkich, spośród wielu, wątpliwości i pytań zmierzających do kompleksowego zbadania istoty tego, nadal tajemniczego zespołu jakim jest samoistne rozwarstwienie tętnic. Próba taka wiązałaby się z koniecznością znacznego poszerzenia zakresu badań i rekrutacji większej liczby chorych, co przekraczałoby warunki konieczne dla opracowania doktorskiego. Doktorant posługując się dostępnymi technikami badawczymi wykazał się opanowaniem warsztatu badawczego i zrealizował podstawowe cele, które sobie postawił, co jest wystarczającym wymaganiem dla pracy doktorskiej. W związku z powyższym uważam, że przedstawiona dysertacja pt. "Charakterystyka kliniczna, angiograficzna, ultrasonograficzna oraz biochemiczna pacjentów z przebytym spontanicznym rozwarstwieniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kręgowych." spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim, zgodnie z rozdziałem 2, artykułem 187 obowiązującej Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 3 lipca 2018 r. (Dz.U. z 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce).

Zwracam się więc do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Pawła Siastały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Marek Dąbrowski

prof. dr hab. med.
MAREK DĄBROWSKI
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG 7452463