



Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo Zatorowej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja pracy na tytuł doktora nauk medycznych „Związek wybranych biomarkerów oraz wskaźników echokardiograficznych i hemodynamicznych z występowaniem, przebiegiem i rokowaniem w udarach niedokrwiennych mózgu” lekarz Pauliny Gąsiorek, promotor pracy dr hab. n. med. Agata Bielecka-Dąbrowa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Udar niedokrwienny mózgu jest obecnie jednym z najbardziej istotnych problemów współczesnej medycyny. W Polsce rejestruje się około 60 000 nowych zachorowań na udar rocznie, a zapadalność na tę chorobę określa na około 175/100 000 mężczyzn i 125/100 000 kobiet. Udar mózgu jest trzecią co do częstości przyczyną śmierci i główną przyczyną trwałego kalectwa i braku samodzielności u osób dorosłych.

Szacuje się, że około 15-30% udarów niedokrwiennych związanych jest z zatorowością pochodzenia sercowego. Należy podkreślić, iż udar kardiogeny wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z udarami o innej etiologii i a około 50% pacjentów umiera w przeciągu 3 lat. Udar o niezidentyfikowanej etiologii stanowi około 25% wszystkich udarów niedokrwiennych, chociaż, jak zauważa doktorantka, podejrzewa się, że część z tych udarów to w rzeczywistości niezdiagnozowane udary kardiogenne.

Podstawowym narzędziem w ustaleniu sercowych przyczyn udaru jest obecnie echokardiografia przekłatkowa, która pozwala na znalezienie samej skrzepliny w sercu, jej potencjalnego źródła jak proteza zastawki serca, śluzak przedsionka lub inne guzy serca, wegetacje w obrębie zastawek lub infekcyjne zapalenie wsierdzia, czy potencjalnych czynników ryzyka w tym przede wszystkim migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, zwężenie zastawki dwudzielnej, tętniak po zawale mięśnia sercowego, frakcja wyrzutowa lewej komory 30%, rozwarstwienie tętnicy. Echokardiografia jest także narzędziem umożliwiającym diagnostykę obecności drożnego otworu owalnego, jak i zmian strukturalnych i hemodynamicznych występujących w ostrym przeciążeniu prawego serca, sprzyjających powstawaniu zatorowości paradoksalnej. Ważne jest jednak znalezienie bardziej dokładnych wskaźników ryzyka udaru, w tym biomarkerów, a także wpracowanie odpowiednich algorytmów pozwalających na przewidywanie zdarzeń mózgowych.

Rozprawę doktorską lekarz Pauliny Gąsiorek stanowią 3 publikacje:

1. “Established and potential echocardiographic markers of embolism and their therapeutic implications in patients with ischemic stroke” P. Gąsiorek, M. Banach, M. Maciejewski, A. Głąbiński, A. Padászyńska, J. Rysz, Agata Bielecka-Dąbrowa. *Cardiology Journal*. 2018 May 2.


Podpis
Wpisane dnia
Dzielnica Medycyny i Lekarskiego UM w Łodzi



- 2019;26(5):438 450. doi: 10.5603/CJ. (praca poglądowa), punkty MNiSW 20, Impact factor 1.743
2. „The potential role of inflammation in cryptogenic” P. Gąsiorek, M. Banach, A. Sakowicz, A. Głąbiński, B. Sosnowska, M. Maciejewski, A. Bielecka Dąbrowa. *Advances in Medical Sciences*. 2019 Jun 28;64(2):381 387. doi: 10.1016/j.advms.2019.06.001. (praca oryginalna) punkty MNiSW 70, Impact factor 2.080
 3. „Arterial stiffness and indices of left ventricular diastolic dysfunction in patients with ischemic stroke of undetermined etiology” P. Gąsiorek, A. Sakowicz, M. Banach, S. von Haeling, A. Bielecka Dąbrowa *Disease Markers*, vol. 2019, Article ID 9636197, 10 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9636197>. (praca oryginalna) punkty MNiSW 70, Impact factor 2.761.

Prace zostały zrealizowane w Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Doktorantka nie wskazała jednoznacznie celu cyklu publikacji, choć na podstawie tytułu pracy doktorskiej i celów poszczególnych prac można wnioskować, że jest nim ocena związku wybranych biomarkerów oraz wskaźników echokardiograficznych i hemodynamicznych z występowaniem, przebiegiem i rokowaniem w udarach niedokrwiennych mózgu.

W pierwszej pracy cyklu (pracy przeglądowej) doktorantka przedstawiła klasyfikację udarów mózgu oraz ich przyczyn, a także aktualną wiedzę na temat znaczenia echokardiografii oraz biomarkerów takich jak: asymetryczna dimetyloarginina (asymmetric dimethylarginine, ADMA), interleukina 6 (interleukin 6, IL-6), N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP), syndekan-4, adipokiny oraz N-końcowy propeptyd z prokolagenu typu III (N-Terminal Propeptide of Type III Collagen, PIIINP), w diagnostyce i przewidywaniu ryzyka udarów niedokrwiennych mózgu.

Doktorantka wskazuje, że chociaż biomarkery te nie są swoiste dla tkanek ośrodkowego układu nerwowego, wykazano ich znaczący wzrost u pacjentów z udarem niedokrwiennym. Ich rola u chorych z udarem kryptogennym nie została dotąd oceniona, stąd stała się jednym z przedmiotów badania na stopień doktora nauk medycznych.

Celem dwóch prac oryginalnych było: poszerzenie wiedzy na temat udarów niedokrwiennych mózgu, szczególnie na temat potencjalnych nowych czynników sprawczych oraz czynników



rokwowniczych dotyczących wystąpienia udaru o nieznannej etiologii, a także przeżycia i powrotu do sprawności po udarze.

Prace powstały w oparciu o przebadanie grupy 101 chorych obu płci w przedziale wiekowym 47-58 lat. Grupa badana to 65 chorych z udarem niedokrwinnym o niezidentyfikowanej etiologii (typu ESUS), grupę kontrolną natomiast stanowi 36 osób bez wywiadu udaru mózgu znajdujących się w tym samym przedziale wiekowym co grupa badana. Chorzy z udarem niedokrwinnym byli hospitalizowani w Klinice Neurologii i Udarów Mózgu Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi.

Badania obejmowały oznaczenie wybranych biomarkerów, pełne badanie kliniczne z oceną wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI) i obwodu talii, badanie grubości kompleksu intima-media za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej, badanie elektrokardiograficzne, badanie echokardiograficzne z oceną wymiarów jam serca, stopnia niedomykalności ujść przedsionkowo-komorowych, frakcji wyrzutowej lewej komory (ejection fraction, EF), oceny mięśnia sercowego z zastosowaniem dopplera tkankowego, objętości i funkcji lewego przedsionka, oceny nieinwazyjnej parametrów hemodynamicznych z oceną wskaźników sztywności naczyń oraz funkcji układu współczulnego z wykorzystaniem urządzenia sphygmocor. Pacjenci przeszli także pełne badanie neurologiczne, łącznie z oceną chorego według Skali Udaru Narodowego Instytutu Zdrowia (The National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS).

W opisie wyników doktorantka zamieściła następujące stwierdzenia.

W czasie rocznego follow-up stwierdzono największy odsetek migotania przedsionków de novo w trakcie pierwszych dwóch miesięcy po udarze (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). Tlenek azotu jest znanym czynnikiem wpływającym na funkcję śródbłonka naczyniowego (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). Podwyższony poziom markerów prozapalnych zakłóca sygnalizację i zmniejsza uwalnianie tlenku azotu (nitric oxide, NO), co skutkuje upośledzeniem funkcji śródbłonka naczyniowego (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). W badaniu markery prozapalne, takie jak IL-6 i ADMA, które zakłócają biodostępność NO, wywierają negatywny wpływ na funkcję śródbłonka naczyń (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). Dysfunkcja śródbłonka oceniana poprzez podwyższony poziom ADMA wpływa na stan zapalny u pacjentów z udarem kryptogennym (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). Wzrost stężenia cytokiny zapalnej IL 6 o 1 pg/ml zwiększa prawie dwukrotnie ryzyko udaru. Struktura i funkcja naczyń oraz ciśnienie tętnicze stanowią trzy główne czynniki odpowiedzialne za sztywność tętnic (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). Elementy takie jak stan zapalny, stres tlenowy, układ renina-angiotensyna-aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) oraz czynniki



genetyczne mogą wpływać na sztywność tętnic (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). Zwiększona sztywność tętnic szyjnych może prowadzić do chorób naczyniowo-mózgowych na drodze wielu mechanizmów (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). Prowadzi ona do pulsacyjnego przepływu krwi, wzmożonego ciśnienia i obciążenia ścian naczyń mózgowia, w tym naczyń mikrokrążenia, co w konsekwencji może powodować zarówno zmiany niedokrwienne jak i krwotoki wewnątrzczaszkowe (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu).

Ponadto nasilony pulsacyjny przepływ krwi prowadzi do przebudowy ścian naczyń, ich pogrubienia oraz uszkodzenia naczyń mikrokrążenia, co powoduje z kolei upośledzoną ich reaktywność, hipoperfuzję i przewlekłe niedokrwienie (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). Zmiany miażdżycowe powodujące zwiększoną sztywność tętnic, prowadzą do wzrostu ciśnienia w aortalnej, następczego obciążenia lewej komory i upośledzenia perfuzji wieńcowej (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). W przeprowadzonym badaniu parametry sztywności tętnic: ciśnienie wzmocnienia (augmentation pressure, AP), wskaźnik wzmocnienia (augmentation index, Aix) i wskaźnik wzmocnienia dostosowany do tętna 75 uderzeń na minutę (adjusted augmentation index at heart rate 75 per minute, Aix75) były istotnie wyższe u pacjentów z ESUS w porównaniu z grupą kontrolną.

Biomarkery odzwierciedlające dysfunkcję śródbłonna -ADMA oraz stan zapalny -IL-6 korelują ze stanem klinicznym pacjentów z udarem kryptogennym ocenianym za pomocą skali NIHSS. Również poziom ADMA koreluje dodatkowo z wynikiem CHA2DS2 VASc (Congestive heart failure/LV dysfunction, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease).

U pacjentów po przebytych udarach ważną rolę odgrywa również pomiar sztywności tętnic (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). Stopień nawrotowości udaru niedokrwinnego u tych chorych jest znaczny i wynosi on 26% w okresie pięcioletnim oraz 40% w okresie dziesięcioletnim (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu). W przedstawianym w ciągu 12 miesięcy obserwacji u 9% pacjentów zmarło i u 9% wystąpił ponownie udar niedokrwienno –tylko w grupie ESUS (wynik nie wynika bezpośrednio z cyklu).

Na podstawie wyników doktorantka sformułowała następujące wnioski.

ADMA, IL-6 i NT-proBNP mogą być zalecane do włączenia w panel badań w celu spersonalizowanej diagnostyki przyczyn udaru łącznie z danymi z wywiadu. ADMA oraz czynniki zapalne, zwłaszcza IL-6, wraz ze znanymi już czynnikami ryzyka, mogą stanowić biochemiczne predyktory udaru mózgu a także markery przebiegu udaru. Zwiększona sztywność naczyń oraz wskaźniki dysfunkcji rozkurczowej lewej komory jak również stężenie NT-proBNP są związane



niezależnie z wystąpieniem udaru typu ESUS. Wyniki sugerują, że wydłużenie i intensyfikacja monitorowania rytmu serca u pacjentów z echokardiograficznymi wskaźnikami rozkurczowej niewydolności serca może być jedną z metod zapobiegania udarowi mózgu. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że normalizacja ciśnienia tętniczego za pomocą farmakologii, jak również modyfikacja stylu życia, a co za tym idzie zmniejszenie stopnia sztywności tętnic, może odgrywać istotną rolę w redukcji ryzyka ESUS. Wskaźniki sztywności naczyń mogą dostarczyć cennych informacji na temat postępującej miażdżycy, a ich pomiar odbywa się w sposób całkowicie nieinwazyjny.

We wszystkich publikacjach stanowiących rozprawę doktorską udział doktorantki stanowił przynajmniej 65% (65% w pracy przeglądowej oraz 65% i 72% w pracach oryginalnych). Wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie przez lekarz Paulinę Gąsiorek publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Łączny impact factor cyklu publikacji to 6,584 i 160 punktach MNiSW.

Po zapoznaniu z pracą mam następujące uwagi:

- 1) W opisie wyników cyklu doktorantka odwołuje się także do prac spoza cyklu jej publikacji i prowadzi dyskusję wyników, prowadzi to do konfuzji co rzeczywiście stanowi wyniki pracy.
- 2) Według doktorantki wyniki sugerują, że wydłużenie i intensyfikacja monitorowania rytmu serca u pacjentów z echokardiograficznymi wskaźnikami rozkurczowej niewydolności serca może być jedną z metod zapobiegania udarowi mózgu. Takie stwierdzenie wydaje się nieuprawnione, gdyż samo monitorowanie raczej nie zapobiegnie udarowi, choć może pozwolić na identyfikację np. migotania przedsionków i wdrożenie odpowiedniej profilaktyki.
- 3) Na jakiej podstawie doktorantka stwierdziła, iż dysfunkcja śródbłonna oceniana jako podwyższony poziom ADMA wpływa na stan zapalny u pacjentów z udarem kryptogennym. Czy możliwy jest inny patomechanizm?
- 4) W pracy nie są dokładnie określone kryteria doboru grupy kontrolnej. Zwraca uwagę inna proporcja kobiet do mężczyzn w porównaniu do grupy badanej, co mogło mieć wpływ na różnicę w stężeniu NT-proBNP pomiędzy grupami. Ta różnica mogła także wynikać z różnej funkcji nerek opisanej w pracy, jak również różnej masy ciała (brak informacji w pracy).
- 5) Jakie zmienne zostały włączone do analizy wieloczynnikowej? Czy uwzględniono w niej eGFR oraz wywiad palenia papierosów?



- 6) Czy podwyższone ciśnienie skurczowe mogło wpływać na podwyższone parametry sztywności tętnic w grupie ESUS?

Podsumowując, przedstawiona Rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Pomimo przedstawionych uwag, uważam, że rozprawa doktorska lekarz Pauliny Gąsiorek spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2017 poz. 1789) i wnioskuję o dopuszczenie lekarz Pauliny Gąsiorek do dalszych etapów przewodu doktorskiego przez Wysoką Radę.

Dr hab. n. med. Maciej Kostrubiec

Warszawa, 03 lutego 2020 r.