

Poznań, 5 listopada 2021

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska

Zakład Neuroradiologii

Katedry Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii

UM w Poznaniu

O c e n a

rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Chrostowskiego

pt. „Ocena ośrodkowego układu nerwowego u chorych z wadami zastawki aorty w badaniach metodą rezonansu magnetycznego ze szczególnym uwzględnieniem wpływu zabiegów kardiochirurgicznych na tej zastawce”

Stenoza aortalna to najczęściej spotykana nabyta wada zastawkowa serca u dorosłych. Jest trzecią co do częstości przyczyną chorób układu sercowo-naczyniowego po nadciśnieniu tętniczym i chorobie wieńcowej. W ostatnich latach częstość zachorowania na gorączkę reumatyczną, a tym samym występowanie poreumatycznej stenozы aortalnej, zmniejszyła się. Rośnie natomiast częstość miażdżycowo-wapniejącej, degeneracyjnej postaci wady. Wydłużenie czasu życia populacji powoduje, że tę postać stenozы aortalnej uważa się za nadchodzącą plagę XXI wieku. Częstość występowania tej wady stale wzrasta w związku ze starzeniem się społeczeństwa. Szacuje się, że zachorowalność w ósmej dekadzie życia dotyczy ok. 10% populacji. Ponadto, stenoza aortalna jest najczęstszą pierwotną wadą zastawkową wymagającą zabiegu operacyjnego.

Stenoza aortalna jest wadą serca powodującą bardzo charakterystyczne objawy podmiotowe i przedmiotowe. Badania dodatkowe (RTG klatki piersiowej, EKG, echokardiografia serca) pozwalają ocenić stopień zaawansowania wady. Czasami konieczne

jest wykonanie przezprętykowego badania echokardiograficznego. Cewnikowanie serca ma znaczenie w przypadkach wątpliwych. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny wykonywana jest w przypadku problemów z wizualizacją zastawki, a także w celu oceny szerokości aorty wstępującej i kwalifikacji do leczenia.

Wskazaniem do wymiany zastawki aortalnej jest wystąpienie objawów (bólów wieńcowych, omdleń lub objawów niewydolności serca) u chorych z istotnym zwężeniem zastawki. Decyzje powinno się podejmować głównie na podstawie obecności lub braku objawów klinicznych, a nie wielkości gradientu przezzastawkowego lub powierzchni ujścia zastawki. Ciężka stenoza aortalna wymaga już podjęcia kroków terapeutycznych. Leczeniem z wyboru w ciężkiej stenozie jest operacyjna wymiana zastawki aortalnej.

Chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej (ang. surgical aortic valve replacement – SAVR) jest uznawana za najskuteczniejszy sposób leczenia stenozy aortalnej i pozostaje metodą z wyboru. Alternatywą dla chorych niezakwalifikowanych do SAVR jest przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (ang. transcatheter aortic valve implantation - TAVI).

Typowe skargi chorego — zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zasłabnięcia, a nawet omdlenia — początkowo występują tylko w czasie wysiłku lub przy zmianie pozycji ciała, a w późniejszym okresie choroby również w spoczynku w przebiegu stenozy aortalnej i wynikają z niedostatecznej perfuzji mózgu. Skurcz naczyń obwodowych w obrębie tkanek i narządów mniej ważnych dla życia jest jednym z mechanizmów kompensacyjnych w przewlekłej stenozie aortalnej, zapewniającym utrzymanie prawidłowej objętości wyrzutowej serca, jak i przepływu w kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania organizmu narządach m. in. w tętnicach mózgowych. Pomimo aktywacji procesów wyrównawczych, mózgowie może być przewlekłe narażone na zredukowany przepływ krwi.

Ten mechanizm zależny od przewlekłego niedokrwienia jako dominujący wśród kilku, różnorodnych procesów etiopatologicznych stanowi podłoże do rozwoju choroby małych naczyń mózgowych (ang. cerebral small vessel disease – CSVD).

Od wielu lat zwraca się uwagę na wpływ chorób układu krążenia, na zmiany zachodzące w ośrodkowym układzie nerwowych poczynając od zaburzeń poznawczych, poprzez patologie naczyń i przewlekłe czy ostre niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego. W badaniu PARTNER 3 porównującym oba rodzaje zabiegów w porównywalnych grupach, udar mózgu występował po zabiegach TAVI u ok. 1% chorych, zaś po chirurgicznej wymianie zastawki aortalnej u ok. 2%. Klinicznie jawny udar jest więc relatywnie rzadkim powikłaniem, jednak

systematyczne wykonywane badania metodą rezonansu magnetycznego w krótkim czasie po zabiegu dowiodły, iż niezależnie od metody wszczepienia protezy zastawki aortalnej u około 55% do nawet 98% operowanych stwierdza się niewielkie ogniska niedokrwienne w mózgu, których znaczenie kliniczne jest niejasne.

Nowsze badania, które obejmowały orzecznictwo neurologiczne i obrazowanie mózgu, wykazały zawały ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w obrazowaniu mózgowym rezonansem magnetycznym (MRI) u do 61% pacjentów po SAVR, z klinicznym udarem u 17% (i bardziej prawdopodobne z większą zmianą objętości) [2].

Częstość występowania udaru mózgu w kluczowych badaniach TAVI waha się od 1,6 do 5,9% [8,9], co jest prawdopodobną konsekwencją różnych definicji i mechanizmów orzekania (ryc. 1 i ryc. 2). We wstępnych badaniach kardiologów orzekali o zdarzeniach neurologicznych bez dostępu do specjalistycznej oceny neurologicznej lub obrazowania mózgu. Nowsze badania TAVI zidentyfikowały nowe zmiany w mózgu w MRI u 98% pacjentów, a zmiany te (nawet nieme zawały) mogą być związane z niepożądanymi zdarzeniami neurologicznymi – badanie PARTNER 3. Są jednak dowody, że mogą upośledzać funkcje poznawcze oraz wiązać się ze zwiększonym ryzykiem demencji.

Dlatego z dużym zainteresowaniem podjęłam się recenzji pracy na stopień naukowy doktora nauk medycznych lekarza Jakuba Chrostowskiego. Praca ta powstała w Zakładzie Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem promotora o ogromnym doświadczeniu w dziedzinie radiologii jakim niewątpliwie jest Prof. dr hab. n. med. Agata Majos.

W swojej pracy lek. Jakub Chrostowski zajął się oceną wpływu stenozy aortalnej na stan struktur mózgowia, ze szczególnym uwzględnieniem zabiegu TAVI na mózgowie.

Autor podjął badania, które mają znacznie praktyczne dla zespołu kwalifikującego do leczenia oraz wskazuje na ewentualne możliwości postępowania z pacjentami po leczeniu stenozy aortalnej.

Cele szczegółowe pracy zostały następująco określone:

1. Porównanie zmian patologicznych mózgowia, ze szczególnym uwzględnieniem cech chorób naczyniopochodnych pomiędzy chorymi z ciężką AS a osobami dobranymi pod względem wieku, nie cierpiącymi na choroby układu krążenia.

2. Porównanie parametrów wolumetrycznych struktur mózgowych pomiędzy chorymi z ciężką AS a osobami dobranymi pod względem wieku, nie cierpiącymi na choroby układu krążenia.
3. Wpływ zabiegu TAVI na struktury mózgowia u chorych z ciężką AS

Przedstawiona do oceny praca liczy 119 strony, jest podzielona na 11 rozdziałów.

We wstępie Autor przedstawia budowę i patofizjologię zastawki aortalnej, etiologię i epidemiologię stenozy aortalnej, kryteria rozpoznania, schematy postępowania oraz metody leczenia. Ponadto w odrębnym podrozdziale Autor omawia wpływ stenozy aortalnej i zabiegów kardiochirurgicznych na OUN.

Zwracają uwagę liczne tabele i ryciny, które poza nienaganną stroną techniczną, w całości odzwierciedlają omawiane tematy i w jednoznaczny sposób ilustrują wyniki uzyskane przez doktoranta. Pracę uzupełnia streszczenie napisane w języku polskim i angielskim.

Prawidłowo zebrane, piśmiennictwo liczy 145 pozycji z przeważającą ilością z ostatnich lat.

Materiał badawczy stanowiła grupa 50 ochotników i 34 pacjentów zakwalifikowanych do wymiany 43 zastawki aortalnej metodą TAVI. Badania zostały przeprowadzone w Zakładzie Radiologii i Ultrasonografii Zabiegowej Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Uważam, że liczba chorych oraz przeanalizowanych zmian jest reprezentatywna i przydatna do założonego opracowania badawczo-statystycznego. Autor również zaznaczył w ocenie ograniczenie badania MR głowy u pacjentów po zabiegu operacyjnym ze względu na mniejszą grupę pacjentów ze względu na przyczyny dyskwalifikującego do badania kontrolnego.

Metodyka badań została zwięźle przedstawiona.

Analiza statystyczna została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi zasadami publikacji naukowych z dokładnym omówieniem poszczególnych parametrów statystycznych i ich przydatnością w wykonanie analizie.

Wyniki badań zostały udokumentowane na 30 stronach opracowania z obrazowym przedstawieniem najbardziej reprezentatywnych danych.

W przedstawionym opracowaniu omówienie wyników oraz dyskusje przeprowadzono rzeczowo i wyczerpująco. Sposób przedstawienia rezultatów badań z innych ośrodków

naukowych oraz umiejętnie porównanie ich z własnymi wynikami świadczy o biegłej znajomości Autorki zasad korzystania z piśmiennictwa. Autorka przekonująco dyskutuje i omawia przyczyny otrzymywania niekiedy przeciwnych wyników.

Wnioski zostały przedstawione w 8 punktach:

1) Chorych z ciężką AS charakteryzuje statystycznie wyższa częstość występowania hiperintensywności w okołokomorowej istocie białej oraz lakun poniedokrwiennych.

2) Mikrokrwotoki w zakresie półkul mózgowych oraz w lokalizacji podnamiotowej są także częściej obecne u chorych z ciężką AS, ale bez istotności statystycznej.

3) Pozostałe cechy radiologiczne choroby małych naczyń tj. hiperintensywności w głębokiej istocie białej, poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe oraz mikrokrwawienia w strukturach głębokich mózgowia nie wyróżniają chorych z AS.

4) U chorych z ciężką AS stwierdza się statystycznie mniejszą objętość półkul mózgowych oraz istoty białej półkul, co może wiązać się z wyższą częstością występowania hiperintensywności w PVWM oraz lakun poniedokrwiennych.

5) Całkowita objętość mózgowia oraz całkowita objętość istoty szarej, w tym jej poszczególnych struktur - jąder podstawnych oraz wzgórz, a także objętość układu komorowego i zewnątrzkomorowych przestrzeni płynowych nie różnicuje chorych z ciężką AS od osób zdrowych.

6) Obserwacje powyższe nie wskazują jednoznacznie na etiopatogenezę zmian patologicznych mózgowia u chorych z ciężką AS; tym samym nie można stwierdzić, iż ich podłoże stanowi choroba małych naczyń.

7) Procedura TAVI przeprowadzana u chorych z AS skutkuje powstawaniem ognisk niedokrwiennych w większości przypadków.

8) Najczęściej ostre ogniska udarowe po zabiegach TAVI występują w liczbie kilku, o średnicy ≤ 5 mm, prawostronnie od linii pośrodkowej, w obszarze przedniego kręgu unaczynienia, głównie w obszarze zaopatrzenia tętnicy środkowej mózgu oraz po zastosowaniu zastawek samorozprężalnych.

Wnioski są precyzyjne, natomiast są rozwinięciem celów głównych i szczegółowych.

Czytając pracę nie dostrzegłam, poza drobnymi błędami natury edytorskiej, błędów merytorycznych.

Przywilejem i obowiązkiem recenzenta jest zawsze przekazanie uwag i pytań, które mogą być pomocne w dalszych etapach przewodu doktorskiego:

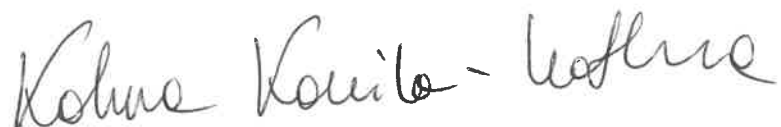
1. Większość zdarzeń neurologicznych po TAVI lub SAVR występuje w ciągu 30 dni od zabiegu i wynika z zatoru materiału zakrzepowego lub zwapniałego z natywnych płatków zastawki, ściany aorty lub mięśnia sercowego lewej komory. Ocena ilościowa tomografii komputerowej wykazała, że zniekształcona, nieuwapniona tkanka zastawki aortalnej wiąże się ze zwiększoną częstością występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACCE). Analiza histopatologiczna wychwyconego materiału wykazała, że natywne zastawki dwupłatkowe stanowią największe ryzyko przemieszczenia dużych cząstek tkankowych, a zmiana położenia zastawki wiąże się z dużą ilością materiału zatorowego. Czy w związku z tym Autor może skomentować korelację morfologii zastawki ze zmianami ogniskowymi w mózgu? W następnych etapach pracy zachęcam do oceny morfologicznej zastawki oraz parametrów czynnościowych lewej komory serca.
2. Czy Autor może podać zalecenia do stosowania urządzeń chroniących przed zatorami podczas zabiegu (neuroprotekcja)? Dla których pacjentów zastosowanie neuroprotekcji jest najbardziej uzasadnione?
3. Jak Autor skomentuje stan tętnic domózgowych i ewentualnego wpływu istotnych zmian miażdżycowych na zmiany ogniskowe w mózgowiu w grupie badanej?
4. Czy ocena parametrów wolumetrycznych mózgowia u pacjentów starszych może być przydatna do ewentualnej dalszej opieki neurologicznej w kontekście zaburzeń poznawczych częściej występujących w tej grupie pacjentów? Czy stosowane przez Autora techniki obliczeń wolumetrycznych wymagają udoskonaleń aby mogły być zastosowane w codziennej praktyce?
5. Niejasne jest dla mnie sformułowanie dotyczące kwalifikacji pacjentów do grupy badawczej – rozdział Materiał, gdzie Autor zaznacza, że obie techniki wymiany zastawki będą rozważone. Docelowo w badaniu uwzględniono tylko pacjentów po TAVI. Czy Autor może skomentować ten opis grupy badawczej?
6. Wnioski zawarte w opracowaniu i streszczeniu powinny w liczbie cech ocenianych być adekwatne do wytyczonych celów, np. podzielone w odniesieniu do wyznaczonych celów głównych i szczegółowych.

7. Zamieszczenie w tekście kopii Zgody Komisji Bioetycznej (Autor umieścił stosowną adnotację w rozdziale trzecim).
8. Ograniczeniem badania był brak możliwości przeprowadzenia badania kontrolnego u wszystkich pacjentów po zabiegu wymiany zastawki wynikającym z przyczyn obiektywnych przeciwwskazań do badania MR co miało wpływ na istotność statystyczna niektórych wyników badań.

Reasumując, uważam że rozprawa doktorska lek. spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Mr65, poz. 595, z późn. zm.)

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek . Jakuba Chrostowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska

Dziekanat Wydziału Inżynierskiego
wpłynęło dnia
podpis 