

Wrocław, dn. 08.11.2021

Prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska
Zastępca Kierownika Uniwersyteckiego Centrum Diagnostyki Obrazowej
Katedra Radiologii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Ocena

**Rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Chrostowskiego
p.t. „Ocena ośrodkowego układu nerwowego u chorych z wadami
zastawki aorty w badaniach metodą rezonansu magnetycznego ze
szczególnym uwzględnieniem wpływu zabiegów kardiochirurgicznych
na tej zastawce.”**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Agata Majos

Zwężenie zastawki aortalnej (ang. aortic stenosis, AS) jest wadą serca polegającą na zmniejszeniu powierzchni ujścia aortalnego w stopniu utrudniającym wypływ krwi z lewej komory do aorty. Jest trzecią pod względem częstości chorobą serca w krajach rozwiniętych, po nadciśnieniu tętniczym i chorobie niedokrwiennej serca. Niewątpliwie schorzenie to oraz jego następstwa stanowią istotny problem zdrowotny i wymagają uwagi.

W związku z tym, z dużym zainteresowaniem podjęłam się recenzji rozprawy doktorskiej lekarza Jakuba Chrostowskiego, zwłaszcza, że praca powstała pod kierunkiem uznanego w Polsce autorytetu w dziedzinie neuroradiologii, jakim jest Pani Prof. dr hab. n. med. Agata Majos.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy 119 stron, na początku umieszczono spis treści, a następnie obszerny spis skrótów, uwzględniający wyjaśnienie skrótu zarówno w języku angielskim jak i polskim.

Rozprawę otwiera wstęp naświetlający istotę podjętego tematu pracy, stanowiący omówienie anatomii i funkcji zastawki aortalnej, a następnie Doktorant w doskonały i wyczerpujący sposób dokonuje charakterystyki etiologii, patogenez, obrazu klinicznego oraz dostępnych metod diagnostyki zwężenia zastawki aortalnej. Ponadto w jasny i zrozumiały sposób zostały opisane schematy postępowania u chorych z wadą zastawki aortalnej oraz metody leczenia. Doktorant nie pominął także dokładnego omówienia techniki chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej (SAVR) oraz przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI), uwzględniając porównanie obu metod leczenia zwężenia zastawki aortalnej.

W kolejnych podrozdziałach Autor opisuje wpływ stenozy aortalnej na ośrodkowy układ nerwowy, dokonując szczegółowej charakterystyki choroby małych naczyń mózgowych, w tym poszczególnych cech tej patologii, do których zalicza się: hiperintensywne ogniska w istocie białej, udary lakunarne, poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe Virchowa-Robina, mikrokrwawienia mózgowie oraz zanik mózgowia. Na str. 36 umieszczono rycinę 15 przedstawiającą zanik mózgowia w badaniu histopatologicznym, brakuje istotnej informacji w opisie ryciny dotyczącej wieku pacjentów, których preparaty sekcyjne mózgowia zostały pokazane, zwłaszcza, że rycina ta stanowi materiał własny Autora. Proponuję uzupełnienie legendy ryciny 15 o wymienione dane, które są niezwykle istotne w adekwatnej ocenie stopnia zaniku mózgowia.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt doskonałego połączenia zagadnień z dwóch różnych dziedzin, mianowicie z kardiologii oraz neuroradiologii, co świadczy o dużej wiedzy teoretycznej Doktoranta w zakresie podjętego zagadnienia oraz zdecydowanie wyróżnia przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską. Ponadto przedstawione we wstępie zagadnienia opisane są w piękny,

jasny i w pełni zrozumiały dla czytelnika sposób, który znakomicie przybliży istotę zagadnienia nawet osobie, która nie jest biegła w danej dziedzinie.

Następnie w rozprawie zawarto omówienie celów i założeń pracy, materiału i metodyki pracy, wyniki, dyskusję oraz wnioski, ponadto streszczenie w języku polskim i angielskim. Na końcu rozprawy umieszczono spis tabel, spis rycin oraz literaturę. Piśmiennictwo składa się z 145 pozycji. Pokreślenia wymaga w tym miejscu bardzo dobrze dobrana, aktualna literatura, przeważająca część referencji odnosi się do publikacji wydanych w latach 2000 do 2020, tylko pojedyncze cytowane prace są z lat 90-tych ubiegłego wieku czy starsze.

W rozprawie umieszczono 29 rycin oraz 24 tabele.

Autor sformułował dwa główne założenia pracy doktorskiej:

1. Ocena wpływu ciężkiej stenozы aortalnej (AS) na stan struktur mózgowych.
2. Ocena wpływu zabiegu typu TAVI na struktury mózgowia.

Do realizacji wymienionych założeń Doktorant wyznaczył następujące cele szczegółowe:

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.

Po zapoznaniu się z celami pracy, od razu nasuwa się pytanie: z jakiego powodu uwzględniono w pracy tylko chorych po zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI), natomiast wykluczono z analizy pacjentów, którzy przeszli chirurgiczną wymianę zastawki aortalnej (SAVR)?

W dalszej części rozprawy znajduje się opis Materiału i Metody. Badanie przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (RNN/410/18/KE z dnia 10 grudnia 2018 r.).

Doktorant dokładnie przedstawia grupę badaną oraz kontrolną, opisuje kryteria włączenia oraz wyłączenia z badania. W rozdziale 3 „Materiały” Autor umieścił protokół badania rezonansu magnetycznego, który powinien być raczej zawarty w rozdziale 4 „Metodyka badań”, ponadto w przedstawionym protokole nie podano jakie przekroje poszczególnych sekwencji były użyte np. czy obrazy T2-zależne wykonano tylko w projekcji osiowej, czy może też w przekroju czołowym i strzałkowym?

Następnie Autor starannie, w logiczny sposób przedstawia szczegółowe wyniki swoich badań. Doktorant porównuje zmiany patologiczne mózgowia, ze szczególnym uwzględnieniem cech chorób naczyniowych pomiędzy chorymi z ciężką AS a osobami nie cierpiącymi na choroby układu krążenia. Następnie dokonuje porównania parametrów wolumetrycznych struktur mózgowych pomiędzy chorymi z ciężką AS a osobami zdrowymi, które nie mają żadnej choroby układu krążenia. W ostatniej części rozdziału Doktorant przedstawia swoje obserwacje dotyczące wpływu zabiegu TAVI na struktury mózgowia u chorych z ciężką AS.

Autor w logiczny, przejrzysty i uporządkowany sposób przeprowadza omówienie wyników badań własnych, szeroko i wyczerpująco dyskutuje z podobnymi pracami opublikowanymi w literaturze, w pełni udowadniając swoją dojrzałość naukową.

Rozprawę zamyka 8 następujących wniosków:

- 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.

W mojej ocenie stwierdzenie nr 6 dotyczące etiopatogenezy zmian patologicznych mózgowia u chorych z ciężką AS, jak najbardziej powinno być zawarte w dyskusji i omówieniu pracy, natomiast nie wydaje się być wnioskiem wynikającym z otrzymanych przez doktoranta wyników. Pozostałe wnioski są

zgodne z uzyskanymi wynikami oraz odpowiadają założonym celom niniejszej rozprawy doktorskiej.

Z obowiązku recenzenta pragnę przekazać Autorowi kilka uwag, które mogą okazać się pomocne w dalszej pracy naukowej, do której Doktoranta gorąco zachęcam.

Autor początkowo używa określenia „grupa badana”, które następnie w opisie wyników zamienia na „grupę badawczą”. Według mojej wiedzy bardziej poprawny wydaje się pierwszy termin tzn. „grupa badana”.

Proponuję umieścić objaśnienia użytych skrótów pod rycinami i tabelami, co z pewnością ułatwi czytelnikowi ich interpretację. Ponadto zgodnie z ogólnie przyjętą zasadą podpisy umieszcza się pod rycinami, natomiast tytuł tabeli powinien znajdować się przed tabelą.

Podrozdział 1.7.1. umieszczony na stronach 29-30 nie zawiera odnośnika do literatury, zagadnienia omawiane na podstawie dostępnego piśmiennictwa zawsze muszą być opatrzone odnośnikami do cytowanych prac.

Na stronie 16 w ostatnim akapicie Autor wymienia badania uzupełniające stosowane w diagnostyce zwężenia zastawki aortalnej, zaliczając do nich „klasyczną radiografię klatki piersiowej”. Proponuję raczej używać terminu: badanie/zdjęcie RTG klatki piersiowej.

Oczywiście, w przedstawionej mi do recenzji pracy zdarzyły się drobne błędy edytorskie i słowne, zwłaszcza na str. 67. Niewątpliwie te drobne błędy drukarskie w niczym nie umniejszają wartości rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Chrostowskiego. Ponadto, poza drobnymi błędami natury edytorskiej, nie dostrzegłam żadnych błędów merytorycznych.

Reasumując, przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską 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” oceniam bardzo wysoko. Uważam, że rozprawa ta stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktoranta zagadnienia naukowego, świadczy o dużej wiedzy Autora w zakresie podjętego tematu oraz potwierdza umiejętności Doktoranta do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Prezentowana praca lek. Jakuba Chrostowskiego w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim wynikające z Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym.

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Jakuba Chrostowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska

ZASTĘPCA KIEROWNIKA
UNIwersyteckiego CENTRUM DIAGNOSTYKI OBrazowej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Jana Mikulicza-Radeckiego w Wrocławiu
Bładowska
Prof. dr hab. Joanna Bładowska