

Dr hab. n. med. Krzysztof Bryniarski

Klinika Kardiologii Interwencyjnej

Instytut Kardiologii Collegium Medicum

Uniwersytetu Jagiellońskiego

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Św. Jana Pawła II

Tel: +48 603 51 67 97

Email: kbrynia@gmail.com

Kraków, 10.11.2024 r

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. Bartosz Czarniak

„Nowoczesne metody prewencji powtórnego udaru mózgu metodami kardiologii interwencyjnej”

W Polsce na udary mózgu zapada rocznie około 90 tysięcy osób, z czego 80% przypadków stanowią udary niedokrwienne. Te zwykle powodowane są zatorowością sercowopochodną, dysfunkcją mikrokrążenia mózgowego, patologią miażdżycową tętnic zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych oraz zaburzeniami krzepnięcia. Co ważne, w grupie pacjentów po udarze mózgu ryzyko ponownego incydentu jest bardzo wysokie – nawet 9% w obserwacji 2 letniej. Dlatego też tak ważne jest wczesne rozpoznanie czynnika etiopatogenetycznego udaru oraz wdrożenie skutecznego schematu profilaktyki wtórnej. Poza optymalnym leczeniem farmakologicznym, w wybranych przypadkach stosuje się leczenie inwazyjne mające zapobiec kolejnym udarom. W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Bartosz Czarniak prezentuje właśnie tematykę zastosowania zabiegów kardiologii inwazyjnej w prewencji udarów mózgu. Głównymi założeniami pracy Doktoranta było:

1. Analiza skuteczności zabiegu przezskórnego zamknięcia przetrwałego otworu owalnego (PFO) w prewencji udaru mózgu;
2. Analiza skuteczności zabiegu przezskórnego zamknięcia ubytku przegrody międzyprzedsionkowej (ASD) w prewencji udaru mózgu;
3. Analiza skuteczności zabiegu zamknięcia uszka lewego przedsionka (LAAC) w prewencji udaru mózgu.

Rozprawa doktorska składają się z wstępu, omówienia celów pracy, opisu materiału i metod badawczych oraz statystycznych, wyników, dyskusji, wniosków, piśmiennictwa oraz streszczeń w języku polskim i angielskim.

We wstępie Doktorant przedstawia podstawowe informacje dotyczące udaru mózgu. W sposób szczegółowy omawia epidemiologię udaru mózgu, a następnie opisuje wrodzone wady przegrody międzyprzedsionkowej oraz ich wpływ na częstość występowania udarów. W sposób przejrzysty opisuje różne warianty wad, opisuje ich epidemiologię oraz anatomie. Wykorzystuje przy tym szeroki zakres badań naukowych związanych z tym zagadnieniem. W kolejnej części wstępu Doktorant omawia zabiegi zamknięcia ASD i PFO. Zwraca uwagę jak bardzo ważna jest odpowiednia kwalifikacja pacjentów do tego typu zabiegów, oraz na potrzebę przeprowadzenia szczegółowej dyskusji dot. kwalifikacji przez zespoły multidyscyplinarne. Bezpośrednio przed omówieniem zabiegów zamknięcia uszka lewego przedsionka Doktorant pokrótce przedstawia migotanie przedsionków w patomechanizmie udaru mózgu. Podrozdziały dotyczące omówienia zabiegów interwencyjnych są opisane w sposób szczegółowy. Zważywszy na późniejsze omawianie w wynikach aspekty proceduralne zabiegów, Doktorant mógł w sposób dokładniejszy omówić samą procedurę zabiegów (a nawet dodać rycinę np. z okluderem), ale żaden sposób nie umniejsza to naukowemu aspektowi pracy.

Metody badania, jak również materiał badawczy opisane są w sposób jasny i wyczerpujący. Badaniem objęto łącznie 106 – 84 pacjentów diagnozowanych w Specjalistycznej Poradni Kardiologicznej Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i 22 pacjentów diagnozowanych w ośrodkach peryferyjnych. Definicje i terminologia używana w prezentacji wyników oraz w czasie dyskusji są szczegółowo objaśnione w tym rozdziale. Doktorant miał zgodę komisji bioetycznej na przeprowadzenie badania. Metody użyte do analizy statystycznej zostały właściwie dobrane i opisane.

Wyniki opisane są w sposób jasny i wyczerpujący, zostały dobrze zobrazowane na rycinach i w tabelach. Spośród 106 pacjentów włączonych do badania 53 osoby miały PFO, 15 miało ASD, a 38 pacjentów miało LAAC. Spośród pacjentów z PFO przeważały kobiety (60%), średni wiek wynosił 53 lata. Jawny udar lub TIA stwierdzono u 62% pacjentów. Średni wynik w skali ROPE wynosił 6.2 punktów, migotanie przedsionków miało 19% pacjentów z PFO. W badaniu echokardiograficznym najczęściej spotykaną towarzyszącą anomalią był tętniak przegrody międzyprzedsionkowej (38% pacjentów). W tej części Doktorant na podstawie

jednoczynnikowej analizy wariancji wykazał, że nie ma istotnych różnic w czasie trwania zabiegu w zależności od współistniejących wariantów anatomicznych. Średni czas procedury wynosił 37 min, a średni czas hospitalizacji 3 dni. Większość pacjentów była wypisana na podwójnej terapii przeciwplatekowej trwającej 3 miesiące (96% osób). W trakcie obserwacji odległej tylko jeden pacjent miał powikłanie w postaci niedokrwiennego udaru mózgu. Co ważne ilość zdarzeń niepożądanych było zdecydowanie niższa niż wartość szacowana przy pomocy skal ryzyka. Przy opisywaniu wyników Doktorant zapomniał wpisać N (liczby pacjentów) w tabeli 9.

W grupie pacjentów z ASD także więcej było kobiet (73%). Średni wiek pacjentów wyniósł 59 lat, a jawny udar lub TIA stwierdzono u 2 pacjentów. Punktowy średni wynik w skali ROPE wyniósł 5.46 pkt. Pacjenci mieli typowe czynniki ryzyka, 27% z nich miało migotanie przedsionków. Średni wymiar ASD wynosił 14.14 mm, a średni wymiar okludera 17.2 mm. W przypadku tego typu zabiegów Doktorant zaobserwował zależność pomiędzy rozmiarem ASD a czasem trwania zabiegu. W dalszej części Doktorant omawia punkty końcowe w obserwacji odległej w grupie pacjentów po zamknięciu ASD – nie zaobserwowano żadnych powikłań. W tabeli 16 uwzględnione jest 15 pacjentów, łącznie z osobą, gdzie odstąpiono od zabiegu – mam wątpliwości czy ta jedna pacjentka powinna tu być uwzględniona.

W ostatniej części lek. med. Bartosz Czarniak omawia wyniki w grupie pacjentów poddanych LAAC. W tej populacji Doktorant poddał analizie 20 kobiet i 18 mężczyzn. Średni wiek wynosił 68.5 lat, tym samym pacjenci w tej grupie, zgodnie z oczekiwaniami, byli starsi w porównaniu do pacjentów z PFO i ASD. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych ocenione wg. skali CHAD₂DS₂-VASc wyniosło średnio 4.5 pkt. Wywiad krwawienia śródczaszkowego dotyczył 26% pacjentów, krwawienie umiarkowane lub poważne wystąpiło u 47% pacjentów. W trakcie stosowania terapii przeciwkrzepliwnej do incydentów mózgowych doszło u 63% pacjentów, szacowne ryzyko krwawienia w skali HAS-BLED wyniosło średnio 3.5 punktów. W tabeli 19 Doktorant przedstawił charakterystykę kliniczną pacjentów. W kontekście parametrów echokardiograficznych przewlekła niewydolność serca została określona jako poniżej 55%, Doktorant mógł też użyć punktu odcięcia 50%. Ponadto ciekawe w zestawieniu byłoby podanie procentowej liczby pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. W dalszej części omawianych wyników doktorant stwierdził istotną różnicę w czasie trwania zabiegów w zależności od wariantu anatomicznego (najczęściej występował tzw. kalafior – 34% pacjentów). Czas obserwacji odległej wyniósł średnio 22 miesiące. W tym czasie Doktorant stwierdził wystąpienie zakrzepicy na okluderze u jednego pacjenta, jedno

krwawienie, jeden przewlekły wysięk do osierdzia oraz dwa zgony – jeden związany z procedurą i jeden z niewydolnością serca. W badanej grupie nie stwierdzono udarów mózgu. Przy wypisie większość pacjentów miała przepisaną podwójną terapię przeciwplatekową na okres 6 miesięcy, a następnie aspirynę (71%). Na końcu rozdziału Doktorant przedstawił porównanie pacjentów poddawanych LAAC z rozróżnieniem na pacjentów z i bez wcześniejszego udaru mózgu.

Dyskusja jest dobrze przeprowadzona. Doktorant rzeczowo, szczegółowo i szeroko przedyskutował własne wyniki z danymi z piśmiennictwa. Świadczy to o dobrej znajomości tematu i wykazuje jej dobre przygotowanie do krytycznej analizy bieżącego piśmiennictwa zagranicznego i polskiego, jak i własnych obserwacji. W tej części lek. med. Bartosz Czarniak po raz kolejny zwrócił uwagę na istotność zespołów multi-dyscyplinarnych kwalifikujących pacjentów do zabiegów przezskórnych. Zgodnie z przytoczonym piśmiennictwem wyniki uzyskane przez Doktoranta, między innymi w skali ROPE, są porównywalne do innych opublikowanych badań. W dyskusji przeprowadzonej przez lek. med. Bartosza Czarniaka zwraca uwagę bardzo szczegółowe opisanie powikłań oraz ich porównanie do tych, które są opisywane w literaturze. Doktorant powikłania te odniósł do poszczególnych grup pacjentów oraz poszczególnych grup anatomicznych – jak choćby do różnych anatomii PFO. Co ważne lek. med. Bartosz Czarniak w sposób poprawny odnosi się do braków w swojej pracy. Przy użyciu innych publikacji, a także prowadzonej dyskusji potrafi wyciągnąć prawidłowe a zarazem interesujące wnioski. Rozdział dotyczący ograniczeń badania jest krótki, ale wraz z prawidłowo przeprowadzoną dyskusją pokrywa główne wady pracy.

Doktorant trafnie sformułował wnioski, które odpowiadają na pytania postawione w celach pracy. Zaproponowane wnioski są również spójne z wynikami analiz.

W mojej opinii badanie będące podstawą przewodu doktorskiego zostało dobrze zaplanowane i przeprowadzone. Praca jest metodologicznie, merytorycznie i edytorsko poprawna i nie zawiera istotnych mankamentów. Zamieszczone powyżej uwagi nie umniejszają wartości rozprawy.

Podsumowując, przedstawiona do oceny dysertacja stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauki medycznej oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska spełnia w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 ze

zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 ze zm.).

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Bartosza Czarniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Krzysztof Bryniarski', with a long horizontal stroke extending to the right.

Dr hab. n. med. Krzysztof Bryniarski