

Warszawa, 2015-06-27

Dr hab. med. Adam Kobayashi

Centrum Interwencyjnego Leczenia Udaru i Chorób Naczyniowych Mózgu

II Klinika Neurologiczna

Instytut Psychiatrii i Neurologii

Warszawa

Recenzja pracy doktorskiej lek. Jakuba Andrzejewskiego pt. „Ocena dynamiki postępu miażdżycy i zmian charakteru blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych u pacjentów z objawową i bezobjawową stenozą szyjną, ze szczególnym uwzględnieniem analizy kompleksu intima-media (IMC), funkcji śródbłonna oraz aktywności czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) i metaloproteinaz (MMP)”

Miażdżycowe zwężenie tętnic szyjnych jest jednym z podstawowych czynników ryzyka udaru niedokrwienego. Najpowszechniejszą metodą skriningu u pacjentów po przebytych incydencie niedokrwienia mózgu jest ultrasonografia metodą Dopplera tętnic szyjnych. Jako metody uzupełniające, o wyższej swoistości i czułości uznawane są badania naczyniowe tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (RM). Metodą o najwyższej czułości jest angiografia subtrakcyjna.

Skrining w populacji ogólnej u pacjentów bez przebytych incydentów naczyniowo-mózgowych nie jest zalecany, aczkolwiek w dobie bardzo szerokiej dostępności w/w badań coraz częściej stwierdza się bezobjawowe zwężenia tętnic szyjnych u pacjentów bez wcześniej przebytych incydentów ogniskowego niedokrwienia mózgu.

W przypadku stwierdzenia hemodynamicznie istotnego zwężenia tętnicy szyjnej na pewno niezwykle istotne są dwie kwestie:

- Ocena ryzyka wystąpienia incydentu tożstronnego ogniskowego niedokrwienego mózgu, oraz
- Monitorowanie progresji zmian bez względu na to, czy był wykonany zabieg rekanalizacyjny czy też nie.

Jeśli chodzi o tą pierwszą kwestię to niezwykle istotna jest ocena morfologii zmiany miażdżycowej. Poza tym obecnie prowadzone są liczne prace w kierunku poszukiwania biomarkerów, które pozwoliłyby na stratyfikację jakie jest ryzyko wystąpienia objawowego ogniskowego niedokrwienia mózgu i progresji zmian miażdżycowych.

Praca doktorska zawarta jest na 141 stronach maszynopisu, łącznie ze spisem piśmiennictwa, składającego się z 278 pozycji, oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim. Zawiera 28 tabel i 27 rycin i wykresów umieszczonych w tekście. Struktura pracy posiada standardowy układ z podziałem na wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusję i wnioski. Praca została podzielona na 6 rozdziałów. Poprzedzona jest przejrzystym spisem treści, oraz wykazem stosowanych skrótów.

We wstępie doktorant wyczerpująco omawia aspekty kliniczne, patofizjologiczne, diagnostyczne i terapeutyczne miażdżycy tętnic szyjnych. Daje przez to świadectwo dużej wiedzy i umiejętności jej konkluzyjnego przekazywania. Nie zgadzam się jedynie z przytoczonym opisem techniki badania angio-RM. Doktorant wskazuje na konieczność podania środka kontrastowego. Jednak obecne możliwości techniczne pozwalają wykonać badanie bez jego podania, z wykorzystaniem sekwencji TOF (*time of flight*), gdzie wykorzystuje się „naturalny kontrast” jakim są poruszające się krwinki, które znakuje się za pomocą tzw. *spin-labellingu*.

Cele pracy są sformułowane w sposób jasny i przejrzysty.

W rozdziale „Materiał i metody” gwooli ścisłości powinno być podane jakiego stopnia stenoza tętnicy szyjnej wewnętrznej była kryterium włączenia pacjenta do badania. Ponadto doktorant stwierdza, że włączono do badania 78 „zwężonych tętnic” u 48 pacjentów, natomiast w dalszych częściach pracy analizuje czynniki tylko dla 48 pacjentów, co oczywiście klinicznie jest właściwe. Jednak brakuje wyjaśnienia, która z tętnic i dlaczego u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy szyjnej była uwzględniona w analizie.

Brakuje również informacji, czy grupa kontrolna była dobrana co do wieku, który jest jednym z podstawowych czynników rozwoju miażdżycy.

Brakuje też wyjaśnienia dlaczego doktorant wykorzystuje jako podstawową metodę pomiarową zwężenia metodę ECST? Jak wiadomo powszechniej stosowane, bardziej precyzyjne i obiektywne są metody opierające się na pomiarze prędkości i NASCET.

Brakuje również informacji w jakich punktach czasowych wykonywane były oznaczenia biomarkerów MMP-9 i VEGF.

Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo z uwzględnieniem liczebności grupy.

Informacje dotyczące czynników ryzyka i leków przyjmowanych przez pacjentów powinny być zamieszczone w wynikach pracy.

Wyniki pracy zostały przedstawione prawidłowo. Wskazuje to na głębokie zrozumienie problematyki i uzyskanych wyników przez doktoranta. Ze względu na konsekwencje patologii tętnic szyjnych warto byłoby porównać jednak przebieg choroby u pacjentów z objawowym i bezobjawowym zwężeniem tętnic szyjnych.

W miejscach, gdzie doktorant przedstawia brak znamienności statystycznej jako $p > 0,05$ warto byłoby podać dokładną wartość, co pozwala również na wskazanie nieznamiennego trendu. Postęp lub regresja zmian miażdżycowych korelują ze zmianami stężenia cholesterolu i frakcji HDL w surowicy, co wiąże się z przyjmowaniem statyn.

Zbyt daleko idącym wnioskiem jest wskazywanie na potrzebę bardzo częstego kontrolowania progresji zmian miażdżycowych badaniem USG. W świetle dostępnych badań nie ma takich implikacji klinicznych.

Największe zastrzeżenie w pracy budzi fakt, że pacjenci zwłaszcza z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej nie zostali w możliwie najkrótszym czasie od incydentu poddani zabiegowi rekanalizacyjnemu (endarterektomia lub angioplastyka i stentowanie). Doktorant wyjaśnia, że najlepsze możliwe leczenie farmakologiczne (leki przeciwplatekcyjne, statyny, intensywna kontrola czynników ryzyka) jest również skuteczną metodą profilaktyki udaru w tej grupie pacjentów. Jednak w świetle dostępnej wiedzy nie można mieć wątpliwości, że standardem postępowania jest zabieg rekanalizacyjny z dodaniem najlepszej możliwej terapii farmakologicznej.

Reasumując, przedstawiona do recenzji praca lek. Jakuba Andrzejewskiego odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom doktorskim i spełnia wymogi ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Jakuba Andrzejewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.