

profesor dr hab. med. Janusz Siebert

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lekarz Krzysztof Klimas

„Aortalne ciśnienie nadmierowe (excess pressure) oraz jego determinanty
w populacji osób zdrowych”

Praca na stopień doktora medycyny została wykonana w Katedrze i Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Promotorem rozprawy jest profesor dr hab. med. Andrzej Wykrętowicz, promotorem pomocniczym dr med. Agata Schneider. Fragment rozprawy ukazał się w postaci publikacji: „Sex differences in excess and reservoir arterial blood pressures as markers of phenotype” *J Hypertens.* 2019;37(11):2159-2167.

Nadciśnienie tętnicze jest znanym czynnikiem ryzyka zdarzeń serowo-naczyniowych u mężczyzn i kobiet. Oddziaływanie podwyższonego ciśnienia na występowanie i przebieg wielu jednostek chorobowych jest tematem badań w licznych ośrodkach.

Rutynowy pomiar ciśnienia skurczowego i rozkurczowego stosowany jest w codziennej praktyce lekarskiej. Uzyskiwane tą drogą informacje mają istotne znaczenie epidemiologiczne i lecznicze. Wyzwaniem badawczym pozostaje poszukiwanie nowych wskaźników istotnych diagnostycznie. Tym jest próba oceny znaczenia analizy składowych fali tętna, w tym pogłębiona analiza ciśnienia centralnego i jego pochodnych, ciśnienia nadmierowego i ciśnienia zbiornika. Takie postępowanie może rozszerzyć możliwości prognozowania ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Zespół Katedry i Kliniki Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu koncentruje zainteresowania badawcze na zastosowaniu nowoczesnych nieinwazyjnych wskaźników hemodynamicznych

1


w aspekcie znaczenia prognostycznego. Ten Zespół badawczy ma ogromne doświadczenie w badaniach składowych ciśnienia tętniczego. Już wcześniej dowiedli, że aortalne ciśnienie nadmierowe stanowi niezależny czynnik ryzyka pozwalający przewidzieć powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z ostrym zawałem serca i obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory. Przedstawiana rozprawa doktorska Krzysztofa Klimasa jest kolejnym opracowaniem pochodzącym z tego Zespołu Badawczego.

Relatywnie niewiele wiadomo o przydatności oznaczania ciśnienia zbiornika i ciśnienia nadmiarowego dla celów prognostycznych w odniesieniu do płci badanego. W tym kontekście problematyka badawcza prezentowana w rozprawie ma pełne uzasadnienie.

Praca liczy 58 stron maszynopisu. Zawiera 7 złożonych tabel i 8 rycin. Układ pracy jest prawidłowy. Autor kolejno przedstawia: wstęp, cel pracy, materiał i metody badawcze, wyniki, dyskusję, podsumowanie uzyskanych wyników i wnioski. Zamieszcza streszczenia w języku polskim i angielskim oraz 63 pozycje piśmiennictwa dobrane właściwie. Praca napisana jest poprawnie językowo. Czytanie pracy ułatwia zamieszczony wykaz stosowanych skrótów.

Wstęp zawiera przegląd literaturowy, dokonany dobrze, oparty na właściwych pozycjach naukowych. Zawiera opis epidemiologii chorób sercowo-naczyniowych. Dobrze opisuje metody pomiaru ciśnienia tętniczego krwi - nieinwazyjną fotoelektryczną metodę ciągłej rejestracji chwilowego ciśnienia tętniczego w tętnicy palca, tonometrię aplanacyjną. Ilustruje efekt powietrzni, składowe fali tętna oraz opisuje wskaźniki uzyskiwane z zastosowania tonometrii aplanacyjnej. Prezentuje metody pomiaru sztywności naczyń oraz model ciśnieniowy zbiornikowo-nadmiarowy. Ciśnienie nadmierowe i ciśnienie zbiornika stanowią istotne narzędzie badawcze stosowane w rozprawie. Ze wstępu wypływają założenia i cele pracy.

Cele pracy sformułowane są prawidłowo.

Celem pracy była ocena czynników mogących mieć wpływ na ciśnienie nadmierowe oraz ciśnienie zbiornika, a także analiza różnic w ocenianych parametrach związanych z płcią.

Materiał i metody

Dobór grupy badanej, metody badawcze oraz zastosowane metody analiz statystyczne dobrane i wykonane zostały prawidłowo.

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wyraziła zgodę na badania. Do badań włączono 438 zdrowych ochotników (258 kobiet, 180 mężczyzn, mediana wieku 54 lat). Nikt z badanych nie miał chorób przewlekłych oraz nie przyjmował na stałe leków. W dniu badania nie spożywali kawy, nie pili alkoholu. Przygodnie stwierdzone ciśnienie tętnicze $> 140/90$ mm Hg, nie eliminowało poszczególnych osób z badania.

Pomiaru klasycznego ciśnienia na tętnicy ramiennej dokonano metodą oscylometryczną aparatem OMRON M-70it. Do oceny ciśnienia centralnego (aortalnego) wykorzystywano technikę tonometrii aplanacyjnej i analizę fali tętna. Stosowano czujnik aplanacyjny

(Colin BMP 7000, Colin Japan) i jednostkę centralną SphygmocorMx (Atcor, Australia). Rejestrowano lub wyliczono: tętnicze ciśnienie skurczowe centralne, ciśnienie rozkurczowe centralne, ciśnienie średnie, ciśnienie centralne pulsu, ciśnienie wzmocnienia, wskaźnik wzmocnienia, czas powrotu fali odbitej, częstość pracy serca. Za pomocą osobnego oprogramowania w systemie Python uzyskano wskaźniki dotyczące ciśnienia zbiornika i ciśnienia nadmiarowego. Ponad to oceniono skład ciała metodą bioimpedancyjną.

Ocena statystyczna

Wszystkie analizy zostały przeprowadzone przy użyciu SPSS (wersja 23.0, IBM Corp, Nowy Jork, USA). Dane ciągłe przedstawiono jako średnią \pm SD. Różnicę między średnimi oceniono przy pomocy testu t Studenta. Oceny wzajemnych zależności przeprowadzono z użyciem testu parametrycznej korelacji Pearsona. Istnienie związku pomiędzy $excess_{PTI}$ a innymi parametrami klinicznymi oceniano za pomocą metody wielowymiarowej regresji. Ogólny model regresji (GLM-general regression model) został użyty do oceny interakcji pomiędzy płcią i testowanymi parametrami, z użyciem korekcji Bonfferoni. Użyto testów dwustronnych, przyjmując $p < 0.05$ jako istotne statystycznie.

Autor podsumowuje wyniki w czterech punktach - cytuję:

1. W modelu regresji wieloczynnikowej wykazano, że na ciśnienie nadmierowe istotny i niezależny wpływ mają: płeć, wiek, średnie ciśnienie tętnicze, częstość pracy serca i zawartość tkanki tłuszczowej. Zmiana markera tkanki tłuszczowej na wskaźnik masy ciała nie powodowała istotnej zmiany w uzyskanej ocenie zależności.
2. Średnia skorygowana wartość ciśnienia nadmiarowego była istotnie wyższa w grupie kobiet w porównaniu do mężczyzn.
3. Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe obwodowe oraz ciśnienie średnie były istotnie wyższe w grupie mężczyzn w porównaniu do kobiet. Obwodowe ciśnienie pulsu nie różniło się między oboma grupami. Ciśnienie wzmocnienia, centralny wskaźnik wzmocnienia były istotnie wyższe w grupie kobiet. Natomiast centralne ciśnienie skurczowe nie różniło się między badanymi grupami. Czas powrotu fali odbitej był krótszy w grupie kobiet.
4. Wzmocnienie ciśnienia pulsu było większe u mężczyzn i korelowało istotnie i ujemnie z ciśnieniem nadmiarowym, a różnice między prostymi regresji różniły się między płciami.
5. Ciśnienie rezerwuarowe i nadmierowe nie różnią się między płciami do 51 roku życia, natomiast oba te parametry są istotnie wyższe u kobiet po 51 roku życia, a więc przyjmując to z pewnym domniemaniem, po okresie menopauzalnym.
6. W wieku <51 lat kobiety charakteryzowały się niższym obwodowym ciśnieniem skurczowym, rozkurczowym i średnim oraz niższym ciśnieniem rozkurczowym mierzonym na poziomie aorty. Podczas gdy obwodowe ciśnienie pulsu nie różniło się między płciami, podobnie jak skurczowe ciśnienie centralne. Centralne wskaźniki hemodynamiczne takie jak AP, cAIx były istotnie większe u kobiet. Czas powrotu fali odbitej był istotnie krótszy u kobiet w przedziale wieku <51 lat. Natomiast wzmocnienia ciśnienia pulsu było niższe.
7. W przedziale wiekowym >51 lat odnotowano szereg różnic między populacją kobiet i mężczyzn. U kobiet obwodowe ciśnienie skurczowe, rozkurczowe podobnie jak średnie BP było istotnie niższe. Obwodowe ciśnienie pulsu nie różniło się między płciami. Analogicznie do przedziału <51 lat centralne skurczowe ciśnienie tętnicze nie różniło między płciami,

podczas gdy ciśnienie rozkurczowe było istotnie niższe u kobiet. Centralne ciśnienie pulsu, AP i cAlx były istotnie większe u kobiet. Czas powrotu fali odbitej był mniejszy u kobiet, podobnie jak wskaźnik wzmocnienia ciśnienia pulsu.

Rozprawę zamyka wniosek dający odpowiedź na cele pracy:

„Aktualnie prowadzone badania wykazały po raz pierwszy, że istnieją różnice międzypłciowe w ocenianych parametrach ciśnienia nadmiarowo-rezerwuarowego, szczególnie po 51 roku życia, które powinny być brane pod uwagę w przyszłych badaniach klinicznych, dotyczących powikłań sercowo-naczyniowych, szczególnie u starszych kobiet”.

Dyskusja uzyskanych wyników przeprowadzona jest bardzo dobrze. Zwraca uwagę podrozdział o ograniczeniach prowadzonych badań. Jest on tak wyczerpujący, że recenzent nie ma innych uwag.

Reasumując uważam, że rozprawa doktorska lekarza Krzysztofa Klimasa pt.: Aortalne ciśnienie nadmierowe (excess pressure) oraz jego determinanty w populacji osób zdrowych spełnia wymogi do uzyskania stopnia doktora wg Dz. U. nr 204, poz. 1200 z dnia 22 września 2011 roku.

Mam przyjemność wystąpić do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Krzysztofa Klimasa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto stawiam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej. W uzasadnieniu wskazuję na istotność podjętego problemu badawczego, bardzo dobrą koncepcję badań, ich rozległość i precyzyjne przeprowadzenie, uzyskanie istotnych rzetelnych danych oraz opublikowanie wyników w renomowanym czasopiśmie medycznym.

Gdańsk 14 marca 2020 roku

profesor dr hab. med. Janusz Siebert

