



UNIwersYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI



KLINIKA ELEKTROKARDIOLOGII UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

**CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY UM w ŁODZI
Regionalne Centrum Chorób Serca im. dr. Seweryna Sterlinga**

CENTRUM KLINICZNO-DYDAKTYCZNE UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
tel. 42 201 43 60; fax. 42 201 43 61
e-mail: elektro@kardio-sterling.lodz.pl; www.elektrokardiologia.umed.pl

Łódź, dnia 30. kwietnia 2020 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Klimasa

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

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią aktualnie jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych w krajach rozwiniętych. Zazwyczaj występowanie tych chorób wiąże się z narażeniem pacjentów na czynniki ryzyka zarówno modyfikowalne, jak i niemodyfikowalne oraz współistnienie u pacjenta innych chorób nasilających niekorzystne przemiany metaboliczne i homeostatyczne. Do takich chorób bez wątplenia zaliczyć należy nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę powiązane szczególnie często z otyłością. Do tej niekorzystnej konstelacji bardzo często dołącza się przewlekła niewydolność nerek wymagająca niekiedy złożonego i bardzo intensywnego leczenia.

Rozpowszechnienie występowania nadciśnienia tętniczego stawia ten czynnik ryzyka jako jeden z najważniejszych w prewencji chorób układu krążenia. Klasyczny pomiar ciśnienia tętniczego jest prosty i szeroko dostępny. Pojawiała się także możliwość zastosowania

1

bardziej złożonych systemów oceniających poszczególne składowe ciśnienia tętniczego oraz elementy, które mogą go modyfikować na poziomie naczyniowym, tkankowym a nawet komórkowym.

Tematem rozprawy lek. Krzysztofa Klimasa jest ocena aortalnego ciśnienia nadmiarowego oraz jego determinantów w populacji osób zdrowych.

Przedstawiona do oceny praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Liczy 58 stron, zawiera 8 rycin, 7 tabel i 63 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest przejrzysto. Całość rozprawy napisana jest w języku polskim z załączonym angielskim streszczeniem. Praca zawiera na wstępie użyteczny alfabetyczny wykaz użytych skrótów. Zwraca natomiast uwagę brak umieszczonego w pracy spisu tabel i rycin, który może być użyteczny nie tylko dla recenzentów.

Tematyka rozprawy jest niezwykle interesująca pod kątem poznawczym, jak i klinicznym. Wpisuje się w aktualny zakres badań nad mechanizmami patofizjologicznymi nadciśnienia tętniczego.

Dużą wartość pracy stanowi fakt upowszechnienia przeprowadzonych przez autora badań w wysoko indeksowanym piśmie medycznym.

Tytuł pracy jest zgodny z przedstawioną treścią rozprawy.

Wstęp jest obszerny i dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy element rozprawy i doskonałe wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Dokumentuje on bardzo dobre zrozumienie przez Autora złożonych zagadnień związanych z omawianym w pracy doktorskiej tematem. Autor omówił historię metod pomiarów ciśnienia tętniczego ze szczególnym uwzględnieniem modelu Windkessel oraz modelu zbiornikowo-nadmiarowego z ilustracją zjawiska na kolorowych rycinach. W opisie historii pomiarów ciśnienia tętniczego za pomocą sfingomanometru brakuje recenzentowi opisu metody pomiaru skurczowego ciśnienia tętniczego opisanego w 1896 roku przez Scipiona Riva-Rocci. To od jego nazwiska pomiar ciśnienia tętniczego oznaczamy powszechnie skrótem RR. Modyfikacji metody palpacyjnej Riva-Rocci na osłuchową dokonał w 1905 roku Mikołaj Korotkow. Autor na stronie 12 błędnie zapisuje w języku polskim nazwisko rosyjskiego

chirurga jako Korotkov. Dla ścisłości należy zanotować, że metodę nieinwazyjnego ciągłego pomiaru ciśnienia tętniczego przy pomocy fotopletyzomografu opisał w 1969 Jan Penz (czes. *Jan Peňáz*) a nie Jerzy Penz jak zanotował na stronie 3 Autor rozprawy. Prace czeskiego fizjologa wymagałyby tutaj chociaż zacytowania. Na stronie 4 Autor błędnie wymienia urządzenia oparte na wspomnianej metodzie. Jest ich obecnie kilka – najbardziej popularne produkowane przez holenderską firmę Finapres Medical Systems to Finapres i aparat ambulatoryjny Portapres. Choć funkcjonuje na świecie potoczny termin „Holter ciśnieniowy” dla metod ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego, to Norman Holter nie miał z tą metodą nic wspólnego. „Holter” to powszechna nazwa długoterminowej, najczęściej 24 godzinnej rejestracji elektrokardiogramu, której odkrywcą był właśnie ten amerykański inżynier.

Założenia pracy Autor połączył trochę niezręcznie z celami w rozdziale 2. pod tytułem *Cele i założenia pracy*.

Cel pracy. Doktorant przyjął dwa ogólne cele pracy, to jest:

1. ocenę czynników mogących mieć wpływ na ciśnienie nadmierowe oraz ciśnienie zbiornika oraz
2. analizę ewentualnych różnic w ocenianych parametrach związanych z płcią.

Recenzentowi brakuje w tym miejscu jednoznacznego wskazania jakiej populacji dotyczy badanie. Z tytułu rozprawy wynika, że analiz dokonano u osób zdrowych.

Materiał badania. Doktorant przeprowadził badanie na grupie 438 zdrowych ochotników (258 kobiet, 180 mężczyzn, mediana wieku 54 lat).

Metody badań są opisane przejrzysto. U każdego chorego Doktorant dokonał pomiarów ciśnienia tętniczego na tętnicy ramiennej przy użyciu metody oscylometrycznej a do pomiarów ciśnienia centralnego użył metody tonometrii aplanacyjnej oraz analizy fali tętna. Uzyskane pomiary pozwoliły wyliczyć poszczególne parametry dla modelu



zbiornikowo-nadmiarowego. Dodatkowo dokonano pomiarów składu ciała metodą bioimpedancyjną.

Doktorant omówił definicje badanych problemów. Przedstawił również ogólny schemat badań. Wszystkie aspekty techniczne badania, szczególnie dotyczące pomiarów i analiz są omówione wyczerpująco.

Następnie Doktorant zaprezentował szczegółowo metody analizy statystycznej zastosowanej w omawianym badaniu. Przedstawione testy statystyczne zostały prawidłowo wybrane i użyte, co pozwoliło na wyciągnięcie właściwych wniosków z przeprowadzonego badania.

Wyniki stanowią wartościową i obszerną część pracy. Sposób prezentacji jest zwięzły i przejrzysty, a liczne tabele, kolorowe wykresy i ryciny pozwalają na ułatwiony odbiór przedstawionych danych.

Podsumowanie uzyskanych wyników autor zebrał w 7 punktach:

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 nadmiarowe 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 <51lat centralne skurczowe ciśnienie tętnicze nie różniło się między płciami, podczas gdy ciśnienie rozkurczowe było istotnie niższe u kobiet. Centralne ciśnienie pulsu, AP i cAIx były istotnie większe u kobiet. Czas powrotu fali odbitej był mniejszy u kobiet, podobnie jak wskaźnik wzmocnienia ciśnienia pulsu.

Rozdział 6 zatytułowany *Podsumowanie wyników* zawierający powyższe ustalenia Doktorant umieścił nie jako podsumowanie rozdziału omawiającego wyniki badania a po dyskusji, co wydaje się według recenzenta za nielogiczne i wprowadzające czytającego w pewne zakłopotanie.

Dyskusja jest przeprowadzona jasno i kompetentnie, stanowiąc silną stronę pracy. Doktorant szeroko omawia wyniki związane z różnicami w poszczególnych wskaźnikach i parametrach hemodynamicznych powiązanych z płcią ochotników biorących udział w badaniu. Doktorant szeroko omówił wyniki dotyczące parametrów związanych z koncepcją

ciśnienia nadmiarowego i rezerwuarowego. Wskazuje na istniejące koncepcje badawcze i porównuje wyniki z wcześniejszymi doniesieniami.

Doktorant w sposób obszerny przedstawia ograniczenia badania i konfrontuje wyniki z badaniami innych autorów, wskazując ewentualne kierunki dalszych badań.

Obszerna dyskusja prowadzona przez Doktoranta dowodzi pełnego zrozumienia podjętej przez Autora tematyki, właściwej oceny uzyskanych wyników oraz ich krytycznej analizy. Liczne odwołania do piśmiennictwa oraz łatwość prowadzenia polemiki przez Doktoranta sprawia, że pracę czyta się z zainteresowaniem.

Wniosek jest jeden i bardzo ogólny. Odpowiada on bezpośrednio na drugi postawiony cel pracy. Odpowiedź na cel pierwszy zawiera się generalnie w siedmiu punktach opisanych jako podsumowanie wyników. Recenzent jest zdania, że należy przenieść te punkty, po głębszej analizie, do generalnych wniosków pracy. Dotyczy to szczególnie czynników mogących mieć wpływ na ciśnienie nadmiarowe oraz ciśnienie zbiornika. Ogólnie przedstawione wyniki i wnioski stanowią merytoryczną odpowiedź na postawione przez Autora na początku rozprawy problemy. Ograniczeniem jest jednak wspomniane wcześniej zbyt ogólne postawienie celów projektu badawczego. Wnioski mają jednak dużą wartość kliniczną i z pewnością stanowią ciekawą podstawę do dalszych poszukiwań naukowych.

Piśmiennictwo jest obszerne i adekwatne do treści rozprawy, zawiera aktualne i ważne pozycje, a jego dobór potwierdza bardzo dobrą znajomość dostępnej literatury tematu poruszanego w rozprawie. Przedstawione przez Autora piśmiennictwo zostało umiejętnie wykorzystane w całym tekście rozprawy.

Uwagi

Praca przygotowana jest starannie, w tekście można odnaleźć jednak dość liczne, ale drobne błędy edytorskie i stylistyczne.

Należy jednak dobitnie podkreślić, że powyższe drobne uwagi nie umniejszają mojej bardzo pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. Krzysztofa Klimasa.

Z punktu widzenia i obowiązku recenzenta po przeanalizowaniu pracy doktorskiej lek. Krzysztofa Klimasa nasuwa się jeszcze kilka uwag i komentarzy:

6


- wszystkie metody analizy nieinwazyjnej ciśnienia tętniczego charakteryzują się dużą zmiennością oraz ryzykiem rejestracji licznych artefaktów. Jak Doktorant odnosi się do tego problemu mającego potencjalnie istotny wpływ na uzyskane wyniki?
- pozycja ciała to jeden z istotnych elementów wpływających na wyniki pomiaru ciśnienia tętniczego. Czy Autor widzi jakieś wnioski z tego zjawiska w swoich badaniach?
- posiadając rejestracje krzywej fali tętna oraz pomiary ciągłe ciśnienia tętniczego można dokonać analizy wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych np. metodą sekwencyjną lub spektralną. Czy Doktorant zna prace analizujące składowe ciśnienia tętniczego i ich związek z funkcją baroreceptorów tętniczych?

Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktoranta oraz świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyboru tematu badawczego.

W mojej ocenie rozprawa lek. Krzysztofa Klimasa pt. „Aortalne ciśnienie nadmierowe (*excess pressure*) oraz jego determinanty w populacji osób zdrowych” dowodzi dobrego przygotowania teoretycznego Autora w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi, świadczy o umiejętności samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej ocenie uzyskanych wyników. Jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego z ważnymi implikacjami praktycznymi. Praca w pełnym zakresie spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Krzysztofa Klimasa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. med. Paweł Ptaszyński