

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Wojciecha Rycharda

Temat rozprawy: „Analiza *wave intensity* w ocenie interakcji sercowo-naczyniowej w wybranych jednostkach chorobowych”

W kardiologii większość naszych zainteresowań dotyczy serca lub naczyń jako odrębnych patologii. Z fizjologii wiemy, że interakcje między sercem a naczyniami mają miejsce. Niestety zmiany obserwowane w tym zakresie w różnych patologich układu krążenia są rzadko dobrze rozumiane.

Co więcej sama ocena interakcji sercowo-naczyniowych może sprawiać trudności, metody diagnostyczne są mało dostępne, a analiza wykonanych badań wymaga specjalistycznej interpretacji.

W tą tematykę świetnie wpisuje się przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek.med. **Wojciecha Rycharda**. Praca dotyczy analizy *wave intensity* w ocenie interakcji sercowo-naczyniowej w wybranych jednostkach chorobowych. Jest to temat ambitny, rzadko podejmowany w piśmiennictwie. Badania prowadzone wśród przez Doktoranta są pracochłonne, mają unikalny charakter, wymagają wiedzy z zakresu fizjologii układu krążenia.

Warto podkreślić, że praca powstała w wiodącym ośrodku, jednym z niewielu w Polsce, który od lat zajmuje się badaniem interakcji sercowo-naczyniowych metodą *wave intensity* i ma w tym zakresie z pewnością największe doświadczenie.

Dysertacja przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom - zawarta jest na 134 stronach – układ pracy jest typowy, praca zawiera następujące rozdziały: Wprowadzenie, Założenia i Cele Pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Ograniczenia badania, Zalety badania, Wnioski, Streszczenia w języku polskim i angielskim, Piśmiennictwo. Pracę uzupełnia Spis treści, Wykaz skrótów zamieszczone na początku pracy. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje nie budzą zastrzeżeń.

Lektura Wstępu przygotowuje czytelnika do analizy dalszej części rozprawy oraz uzasadnia kierunek prowadzonych badań. Wstęp podzielony jest na dwie części – w pierwszej Doktorant przedstawia wskaźniki interakcji sercowo-naczyniowej takie jak ciśnienie tętna, iloraz czasu przedwyrzutowego do czasu wyrzutu komory lewej (PEP/LVET) oraz sprzężenie komorowo-tętnicze (VAC). Druga część wstępu poświęcona jest analizie *wave intensity* (WI) – tematu wiodącego dysertacji.

Doktorant w sposób przejrzysty definiuje podstawowe pojęcia dotyczące interakcji sercowo-naczyniowych. Rozpoczyna od podstaw teoretycznych analizy *wave intensity*. Następnie konsekwentnie przedstawia metody pomiarów danych wymaganych do analizy. Wprowadzenie obejmuje także metody analizy *wave intensity*, w tym analizę wypadkowej krzywej oraz metodę separacji fal. Wymienia zastosowanie kliniczne tej metody.

Z dużym zainteresowaniem przeczytałam cały Wstęp - ta część dysertacji mogłaby stanowić świetny materiał na pracę pogładową. Świadczy o dogłębnej wiedzy Doktoranta na temat analizowanych, trudnych zjawisk z pogranicza fizjologii i patofizjologii układu krążenia.

Praca ma charakter poznawczy – celem pracy była weryfikacja hipotezy, według której analiza *wave intensity* u chorych z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową (HFrEF) dostarcza nowych danych dotyczących funkcji układu krążenia. Cele szczegółowe są bardzo ambitne – Doktorant wyniki analizy *wave intensity* planował odnieść do tzw. standardowych parametrów sztywności naczyń, wskaźników interakcji sercowo-naczyniowej w dwóch odrębnych grupach badanych chorych oraz w grupie kontrolnej. Dodatkowo w analizę Doktorant planował włączyć wskaźniki echokardiograficzne funkcji skurczowej i rozkurczowej oraz wskaźniki przerostu lewej komory.

Do badań Doktorant włączył łącznie 127 badanych, w tym chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, chorych z HFrEF oraz osoby stanowiące grupę kontrolną. Badane grupy różniły się pod względem płci badanych – w grupie HFrEF było aż 80% mężczyzn, w pozostałych grupach ten odsetek był istotnie niższy (32-39%).

Zastosowano szereg kryteriów wyłączenia z badania – głównie zaburzeń rytmu serca, które w naturalny sposób ograniczają możliwość niewłaściwej interpretacji zapisów ultrasonograficznych.

Metodyka badania uwzględniała badanie podmiotowe, badanie elektrokardiograficzne, badania laboratoryjne – poddano ocenie stężenie kreatyniny i lipidogram,

wystandaryzowany pomiar ciśnienia tętniczego oraz badanie ultrasonograficzne aparatem Aloka ProSound 10 uwzględniające badanie echokardiograficzne oraz badanie tętnicy szyjnej wspólną metodą *echo-tracking*. Doktorant dokładnie opisuje zasady oceny / obliczeń parametrów sztywności naczyń – ta część Metodyki uwzględnia piękną dokumentację zdjęciową przykładowych badań naczyniowych.

Analiza statystyczna została dostosowana do postawionego celu badań.

Wyniki pracy przedstawiono bardzo rzetelnie na 43 stronach z wykorzystaniem 21 tabel.

Na wstępie *Wyników* Doktorant zamieszcza wartości referencyjne parametrów analizy *wave intensity* wyznaczone w grupie kontrolnej oraz określa czynniki niezależne determinujące wartości W1, W2 oraz pola powierzchni załamka fali odbitej.

Następnie zamieszcza dane dotyczące grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym i porównuje je danymi grupy kontrolnej, wyznacza korelacje między parametrami analizy *wave intensity* a danymi klinicznymi. Zasadnicze różnice dotyczące badanych grup to upośledzenie funkcji rozkurczowej i wzrost wskaźnika masy lewej komory, zwiększona sztywność tętnicy szyjnej, podwyższone ciśnienie tętna, większa wartość energii fali krwi wyrzuconej z lewej komory (W1) oraz energia fali odbitej w krążeniu systemowym (wartość NA) w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną. Niezależnym predyktorem parametru W1 okazało się jedynie ciśnienie tętna.

Doktorant prowadzi oddzielną analizę w podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym: w zależności od obecności przerostu lewej komory czy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Ważne obserwacje to stwierdzenie, że wskaźniki interakcji sercowo-naczyniowej PEP/LVET i VAC nie różniły się istotnie między badanymi podgrupami a grupą kontrolną. Z kolei wartość W1 – amplituda wczesnorozkurczowego załamka fali wyrzutu krwi z lewej komory była wyższa u chorych z nadciśnieniem tętniczym niezależnie od występowania przerostu czy dysfunkcji rozkurczowej komory lewej.

Podobna analiza przeprowadzona jest dla chorych z HFrEF. Analizując PEP/LVET i VAC stwierdzono upośledzenie interakcji sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą kontrolną. Ten model kliniczny wykazał zupełnie inny obraz analizy *wave intensity* – oceniane parametry W1, W2 i NA były niższe, ich wartości korelowały dodatnio ze wskaźnikami funkcji lewej komory oraz ujemnie ze wskaźnikami interakcji sercowo-naczyniowej: czasem przedwyrzutowym PEP/LVET i wskaźnikiem sprzężenia komorowo-tętniczego VAC. Ta

ostatnia obserwacja ma nowatorski charakter i potencjalne znaczenie praktyczne dla kompleksowego leczenia chorych z niewydolnością serca.

Chciałam podkreślić, że wyniki są przedstawione w sposób przejrzysty – cenne są podsumowania poszczególnych części w formie specjalnych podrozdziałów, co przy mnogości parametrów ułatwia ich zrozumienie.

Bardzo mocną stroną pracy jest Dyskusja – świetnie napisana pod względem merytorycznym

i językowym. Podobnie jak pozostałe części dysertacji – usystematyzowana – prowadzona w kolejnych podrozdziałach odpowiadających podrozdziałom Wyników pracy. Wielokrotnie Doktorant przytacza bardzo szczegółowe dane, także liczbowe, z innych publikacji porównując je ze swoimi wynikami. Niektóre ze swoich obserwacji traktuje jako „typowe zmiany obserwowane w nadciśnieniu tętniczym czy HFrEF”, a inne właściwie interpretuje jako nowe obserwacje, które stara się uzasadnić w oparciu o wiedzę z zakresu fizjologii czy patofizjologii. Oczywiście najwięcej miejsca poświęca danym na temat *wave intensity*. W dyskusji można jednak znaleźć odniesienia do badań epidemiologicznych czy randomizowanych badań klinicznych poświęconych nadciśnieniu tętniczemu i HFrEF.

Tak prowadzona dyskusja świadczy o dogłębnej wiedzy kandydata z zakresu interakcji sercowo-naczyniowych.

Warto podkreślić, że dyskusję kończą dwa ważne rozdziały: Ograniczenia badania i Zalety badania – kolejna cecha dobrze napisanej dysertacji naukowej. Doktorant jako ograniczenie podaje: wykorzystanie danych z oceny tętnicy ramieniowej dla szacowania zmiany ciśnienia w tętnicy szyjnej. W mojej ocenie jest to standardowe postępowanie i stanowi ograniczenie wszystkich tego typu badań. Ograniczeniem jest natomiast *inter-observer variability* w ocenie W2 i NA sięgająca nawet powyżej 30%. Warto w tej części wspomnieć także o różnicach w płci między badanymi grupami.

Praca zawiera aż 11 wniosków, które odnoszą się do wyników i doświadczeń zdobytych w trakcie realizacji projektu. Wnioski odpowiadają wyznaczonym szczegółowym celom pracy. Przy przygotowaniu pracy do druku – być może dwóch odrębnych publikacji – jednej podejmującej temat nadciśnienia tętniczego, drugiej dotyczącej HFrEF – wnioski będą wymagały pewnego przeredagowania / uogólnienia.

Właściwie dobrane piśmiennictwo ułożone według kolejności cytowań liczy 122 pozycji.

Chciałabym podkreślić, że oceniana rozprawa doktorska została opracowana nienagannie pod względem estetycznym i technicznym.

Drobne uwagi – sugerowałabym, aby:

- konsekwentnie stosować wprowadzone skróty np. HFrEF,
- podać dane dotyczące *intra-* i *inter-observer variability* dla ocenianych parametrów ultrasonograficznych w Metodycie pracy (pojedyncze informacje na ten temat znalazłam w Ograniczeniach badania),
- używać terminu „stężenie”, a nie „poziom” ... w odniesieniu np. do kreatyniny, cholesterolu.

Rozprawa doktorska

lek. Wojciecha Rycharda

Temat rozprawy: „Analiza *wave intensity* w ocenie interakcji sercowo-naczyniowej w wybranych jednostkach chorobowych”

stanowi dobrze opracowaną dysertację naukową. Praca dotyczy trudnego problemu jakim są interakcje sercowo-naczyniowe w chorobach układu krążenia. Weryfikuje znaczenie interakcji sercowo-naczyniowych w oparciu o standardowe parametry oraz analizę *wave intensity* w dwóch modelach klinicznych jakimi są nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca z upośledzoną funkcją skurczową komory lewej – ostateczne wnioski pracy mają znaczenie praktyczne.

Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, a równocześnie stanowi materiał, który może być podstawą publikacji w czasopiśmie naukowym.

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną **pracę oceniam bardzo wysoko i zgłaszam wniosek o jej wyróżnienie.**

Mam zaszczyt przedstawić **Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu** wniosek o dopuszczenie **lek. Wojciecha Rycharda** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, 20.08.2019r.

