

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Agnieszki Ziomek pt.: „Ocena funkcji poznawczych za pomocą testu CANTAB i MoCA u pacjentów bez neurologicznych objawów ubytkowych, z istotnym zwężeniem tętnicy wewnętrznej po operacji rewaskularyzacji metodą klasyczną i endowaskularną”.

U chorych z udarem mózgu upośledzenie funkcji poznawczych jest stosunkowo częste, przypisywane miejscu i zakresowi urazu mózgu. Istnieje jednak duże zainteresowanie tym, czy istnieje związek przyczynowy między bezobjawowym zwężeniem tętnic szyjnych (ang. ACS – asymptomatic carotid stenosis), a zaburzeniami funkcji poznawczych. W przeglądzie systematycznym w 9 na 10 badań obserwacyjnych potwierdzono istotny związek między ACS a zaburzeniami funkcji poznawczych (*Chang X-L, Zhou H-Q, Lei C-Y, Wu B, Chen YC, Hao ZL, et al. Association between asymptomatic carotid stenosis and cognitive function: a systematic review. Neurosci Behav Rev 2013;37:1493e9*). W badaniu Framingham, które obejmowało 1975 uczestników, którzy w momencie rozpoczęcia badania nie mieli udaru mózgu ani demencji, grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej (ale nie grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wspólnej) była związana z widocznym w badaniu MRI niedokrwieniem mózgu, a także z upośledzeniem funkcji poznawczych chorych (*Romero JR, Beiser A, Seshadri S, Benjamin EJ, Polak JF, Vasan RS, et al. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study. Stroke 2009;40:1590e6*).

Buratti podjął się wykonania badań Doppler USG u 159 pacjentów z obustronnym, 70-99% bezobjawowym zwężeniem tętnic szyjnych w okresie 3 lat. Obniżenie zdolności poznawczych był najniższy u pacjentów, u których nie było dowodów na upośledzenie rezerwy czynnościowej naczyń mózgowych (ang. CVR - cerebral vascular reserve) na poziomie wyjściowym, stając się bardziej widocznym u pacjentów z jednostronnym upośledzeniem CVR. Natomiast najwyższy poziom upośledzenia funkcji poznawczych występował u pacjentów z obustronnie upośledzoną CVR (*Buratti L, Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Altamura C, Avitabile E, et al. Cognitive deterioration in bilateral asymptomatic severe carotid stenosis. Stroke 2014;45:2072e7*).

Upośledzenie funkcji poznawczych może być wynikiem "cichej embolizacji", wraz z rozwojem zawałów mózgu i wzrostem uszkodzenia podkorowej istoty białej i kory mózgu, które są związane z upośledzeniem funkcji poznawczych. Innym wytłumaczeniem tych zmian poznawczych może być przewlekła hipoperfuzja, szczególnie u pacjentów z upośledzeniem CVR. Alternatywnym wyjaśnieniem może być jednak fakt, że ponieważ u

pacjentów z ACS występują te same czynniki ryzyka, co u pacjentów z demencją, obecność bezobjawowego zwężenia tętnic szyjnych może być po prostu markerem ryzyka, a nie przyczyną zaburzeń funkcji poznawczych.

W badaniu Cardiovascular Health Study potwierdzono utrzymywanie się istotnej zależności między zaawansowanym bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej po stronie lewej, a upośledzeniem funkcji poznawczych, po potwierdzeniu obecności zwężenia również tętnicy szyjnej wewnętrznej po stronie prawej. Z badania tego wynika, że omawianej zależności nie można przypisać jedynie współlistnieniu czynników ryzyka naczyniowego lub ogólnie miażdżycy (*Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. Ann Int Med 2004; 140:237e47*).

Istnieje prawdopodobnie więcej dowodów na poparcie hipotezy, że przewlekła hipoperfuzja, w połączeniu z zaburzeniami CVR, wiąże się z większą częstością występowania zaburzeń funkcji poznawczych. W miarę jak zwężenie tętnic szyjnych staje się coraz większe, pacjenci z niewystarczającym ukrwieniem mózgu poprzez krąg Willisa kompensują je postępującym poszerzeniem tętniczek (arterioli) w półkuli ipsilateralnej. Utrzymuje to przepływ krwi przez mózg, ale dochodzi do punktu, w którym naczynia nie mogą się już rozszerzać, co powoduje upośledzenie CVR bez możliwości do dalszej kompensacji.

Zakłada się, że zabiegi naczyniowe, zarówno CEA jak i CAS mają potencjał do poprawy funkcji poznawczych poprzez zwiększenie perfuzji mózgu, jak również usunięcie źródła embolizacji.

Do chwili obecnej nie ma jednak niezbitych dowodów na to, że interwencje w obrębie tętnic szyjnych poprawiają lub zapobiegają upośledzeniu funkcji poznawczych. Istnieje jednak szereg powodów, dla których korzystny efekt operacji na tętnicach szyjnych mógł zostać pominięty, w tym "efekt uczenia się" poprzez powtarzanie testów pacjentów, rodzaj zastosowanego testu neuropsychologicznego, brak zaangażowania wyspecjalizowanego neuropsychologa, badana półkula, rodzaj pacjenta (objawowy/bezobjawowy), brak kontroli, krótki czas obserwacji (większość badań koncentrowała się na wczesnym okresie okołoperacyjnym), mała liczebność próby i niewystarczająca ilość badań, oraz brak znormalizowanego czasu oceny pooperacyjnej.



Przedstawione we wstępie dane wskazują, że podjęty przez Koleżankę Agnieszkę Ziomek temat uważam za bardzo celowy i praktycznie ważny. Rozprawa doktorska pt.: „Ocena funkcji poznawczych za pomocą testu CANTAB i MoCA u pacjentów bez neurologicznych objawów ubytkowych, z istotnym zwężeniem tętnicy wewnętrznej po operacji rewaskularyzacji metodą klasyczną i endowaskularną”.
obejmuje 98 stron tekstu.

Układ pracy i poszczególnych rozdziałów są typowe dla prac doktorskich. Dokumentacja zawarta jest w 15 tabelach, 5 ilustracjach i 6 wykresach przedstawiających uzyskane wyniki, dobrze ilustrujące prezentowane badania. Piśmiennictwo zawiera 110 pozycji, w tym również, publikacje polskich autorów.

W obszernym wstępie, który jest przeglądem piśmiennictwa, lekarka medycyny Agnieszka Ziomek przedstawia informacje dotyczące epidemiologii, etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia zwężeń tętnic szyjnych. Jednocześnie wprowadza czytelnika w zagadnienie mechanizmów zaburzeń funkcji poznawczych. W końcowej części wstępu Autorka krytycznie charakteryzuje różne dostępne metody badań funkcji kognitywnych i uzasadnia wybór testów psychologicznych zastosowanych w pracy.

Celem pracy ujętym w 4 punktach była:

1. Ocena funkcji poznawczych u pacjentów z bezobjawowym, istotnym zwężeniem tętnic szyjnych za pomocą testu CANTAB i MoCA.
2. Określenie czynników, które mają wpływ na funkcje poznawcze u badanych pacjentów.
3. Ocena wpływu niepowikłanej operacji udrożnienia tętnicy szyjnej wewnętrznej metodą klasyczną i endowaskularną na zmianę w funkcjach poznawczych badaną testem CANTAB i MoCA.
4. Określenie czynników, które wpływają na zmianę funkcji poznawczych po zabiegu udrożnienia tętnic szyjnych.

Te wyżej wymienione cele pracy Autorka realizowała w badaniu prospektywnym opartym na grupie 70 chorych leczonych w latach 2017 - 2019 z powodu bezobjawowego, istotnego ($\Rightarrow 70\%$) zwężenia tętnic szyjnych, w Klinice Chirurgii Naczyniowej IV Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu z powodu

Grupę badaną stanowiło 50 chorych, u których wykonano chirurgiczne udrożnienie tętnicy szyjnej i 20 chorych, których leczono wewnątrznacyniowo. Grupę kontrolną stanowiło 20 chorych leczonych chirurgicznie z powodu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych i 15 chorych operowanych z powodu przepukliny pachwinowej.

U wszystkich chorych 24 godziny przed planowaną operacją wykonano badanie psychologiczne w postaci testów poznawczych MoCA i CANTAB. Sześć miesięcy po zabiegu operacyjnym u chorych ponownie wykonywano testy funkcji poznawczych MoCA i CANTAB. Jednocześnie oceniano w ultrasonografii dopplerowskiej przepływ w leczonej tętnicy.

Autorka wykazała, że poprawa w funkcji poznawczych zarówno po operacji CEA jak i po stentowaniu tętnicy szyjnej wewnętrznej w teście MoCA nastąpiła w domenach takich jak: funkcje wzrokowo – przestrzenne, nazywanie, język, abstrahowanie i pamięć. W teście CANTAB poprawa została zanotowana w zakresie pamięci wzrokowej uczenia się, a także pamięci operacyjnej funkcji poznawczych

Za najbardziej innowacyjną i klinicznie wartościową uważam też, tę część pracy, w której Autorka oceniła, że rodzaj zabiegu operacyjnego - klasyczny czy wewnątrznacyniowy nie wpływa na stopień poprawy funkcji poznawczych.

Bardzo ważnym wnioskiem wynikającym z pracy jest też sugestia, że wpływ na występowanie zaburzeń poznawczych ma również przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych.

Rozprawa jest zakończona 4 wnioskami, które są odpowiedzią na postawione przez Doktorantkę pytania w założonym przez nią celu pracy.

Ocenianą rozprawę doktorską uważam za niezwykle wartościową ponieważ praca jednoznacznie potwierdziła, że pacjenci z bezobjawowym zwężeniem tętnic szyjnych nie są wolni od występowania objawów neurologicznych. Wydaje się więc celowe nie tylko zastosowanie w tej grupie osób prawidłowego leczenia zachowawczego, ale rozważenie leczenia operacyjnego.



W dobie poszukiwania najlepszych rozwiązań terapeutycznych w chorobach tętnic w tym także zwężenia tętnic szyjnych indywidualizacja wskazań do leczenia wydaje się mieć kluczowe znaczenie.

Całość pracy świadczy o dobrej znajomości Kandydatki w zakresie wiedzy o chorobach naczyń, a także o umiejętności wyszukiwania problemów, stawiania hipotez, ich rozwiązywania, a więc o umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Rozprawa Doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz.595, z późn. zm.)

Dlatego przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wnioski o dopuszczenie lek. med. Agnieszki Ziomek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Opole, dnia 06.01.2021r.


Prof. dr hab. med. Grzegorz Oszkinis