

Kraków, 7 listopada 2018 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej
magistra pielęgniarstwa **Michała Dąbrowskiego**

zatytułowanej: „**Wydolność pomiaru wskaźnika kostkowo-ramiennego w populacji chorych z migotaniem przedsionków**“

Choroba tętnic kończyn dolnych (ChTKD) jest jedną z częstszych klinicznych manifestacji schorzenia ogólnoustrojowego jakim jest miażdżycy. Podobnie jak w przypadku innych lokalizacji miażdżycy ChTKD przez długi okres pozostaje bezobjawowa. Jednak w odróżnieniu od np. choroby wieńcowej, czy różnych postaci tzw. choroby tętnic obwodowych *peripheral artery disease* (PAD) dysponujemy w przypadku ChTKD znakomitą, nieinwazyjną, łatwo dostępną, wysoce powtarzalną i czułą metodą screeningu wczesnych postaci choroby w postaci badania tzw. wskaźnika kostkowo-ramiennego *ankle-brachial index* (ABI). Wartość wskaźnika ABI $\leq 0,90$ ma czułość 75% i swoistość 86% dla rozpoznania choroby tętnic kończyn dolnych. Jednocześnie wartości wskaźnika ABI poniżej 0,9 zostały uznane przez wiele wytycznych i stanowisk ekspertów za wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego a przez wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego za postać tzw. związanego z nadciśnieniem uszkodzenia narządowego. W istocie obniżone wartości ABI pozostają w istotnej zależności, ze śmiertelnością ogólną i sercowo-naczyniową, częstością występowania zawału serca i udaru mózgu. Wyniki niektórych badań wskazują na podwyższone ryzyko miażdżycy również w przypadku granicznych dla rozpoznania ChTKD wartości ABI (0,9-0,99) a nawet „prawidłowych niskich“ ABI (1-1,09). Stąd w pełni zrozumiałe staje się wspólne stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Naczyniowych (ESVS) z 2017 rekomendujące wykonywanie badań przesiewowych wskaźnika kostkowo-ramiennego w różnych grupach potencjalnego ryzyka miażdżycy np. u wszystkich osób >65 r.ż., u osób < 65 r.ż. z wysokim

szacownym ryzykiem sercowo-naczyniowym w oparciu o skalę SCORE, u osób powyżej 50 r.ż z wywiadem ChTKD w rodzinie. Wspomniane wyżej wytyczne wskazują jednocześnie że, ChTKD często współwystępuje z migotaniem przedsionków. Migotanie przedsionków (AF) stwierdza się u 10 - 13% chorych z ChTKD. Współwystępowanie AF pogarsza rokowanie chorych z ChTKD zwiększając między innymi ryzyko amputacji, zawału serca, udaru mózgu i zgonu sercowo-naczyniowego. W tm miejscu pozwolę sobie zacytować bezpośrednio zdanie z wytycznych ESC/ESVS: „*Mimo znacznej zmienności BP z powodu zmian objętości wyrzutowej z uderzenia na uderzenie serca wydaje się, że pomiar ABI jest wiarygodną metodą wykrywania uprzednio nierozpoznanej ChTKD u chorych z AF.*” Zdanie to po wskazuje wyraźnie na istnienie wątpliwości w tej sprawie w gronie eksperckim, odwołującym się zresztą do niezbyt bogatego piśmiennictwa źródłowego. Tym samym podjęta przez Doktorana tematyka badań jest aktualna a uzyskane wyniki, dzięki oryginalnemu rozwiązaniu problemu naukowego oraz ich opublikowaniu w recenzowanych i impaktowanych czasopismach stanowią cenny wkład w naukę.

Na przedstawioną do recenzji pracę doktorską magistra Michała Dąbrowskiego składa się **cykl trzech publikacji:**

1. *Michał Dąbrowski: Zastosowanie i znaczenie rokownicze wskaźnika kostkowo-ramiennego w diagnostyce chorób układu sercowo-naczyniowego.*

Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2014; 3: 11-115

2. *Michał Dąbrowski, Jacek Lewandowski, Piotr Abramczyk, Izabela Łoń, Zbigniew Gaciong, Maciej Siński.: Atrial fibrillation does not affect ankle-brachial index measured using the Doppler method. Hypertension Research 2018; 41(1): 60-65*

3. *Michał Dąbrowski, Jacek Lewandowski, Cezary Szmigielski, Maciej Siński Atrial fibrillation influences automatic oscillometric anklebrachial index measurement. Archives of Medical Science DOI 10.5114/aoms.2018.75891*

o łącznym wskaźniku oddziaływania (IF) równym 5,82.

We wszystkich podanych pracach Doktorant jest pierwszym autorem.

Pierwsza praca w omawianym cyklu stanowi obszerne kompendium wiedzy na temat zasadniczego przedmiotu rozprawy tzn. zastosowania i znaczenia rokowniczego wskaźnika kostkowo-ramiennego w diagnostyce chorób układu

sercowo-naczyniowego. W pracy tej a następnie **we wstępie do rozprawy** doktorskiej, w oparciu o bieżące piśmiennictwo, autor omawia między innymi: zasady diagnostyki choroby naczyń obwodowych, metody pomiaru wskaźnika kostkowo-ramiennego, w tym metodę Dopplerowską i oscylometryczną wykorzystywane dalej w prowadzonych badaniach a także: zasady interpretacji, znaczenie kliniczne i ograniczenia pomiaru ABI. Praca ta dowodzi dobrej wiedzy teoretycznej Doktoranta w zakresie dziedziny i przedmiotu prowadzonych badań. Dobrze uzasadnia też wybór **celu badania**, który został zdefiniowany w dwu punktach:

- 1. Ocena wpływu migotania przedsionków na ocenę wskaźnika kostkowo-ramiennego w przypadku zastosowania referencyjnej Dopplerowskiej metody pomiaru*
- 2. Porównanie wpływu migotania przedsionków na referencyjną metodę Dopplerowską i automatyczną oscylometryczną metodę pomiaru wskaźnika kostkowo-ramiennego.*

Druga praca cyklu opublikowana w Hypertension Research (IF= 3,49) w 2018 roku stanowi realizację pierwszego z celów badania. Jednocześnie opisuje wyczerpująco zastosowaną metodykę w zakresie doboru grupy, przebiegu i organizacji badania prospektywnego oraz zastosowaną metodę dopplerowską pomiaru ABI. **Wyniki** uzyskane w tej pracy w pełni uzasadniają wyciągnięty z niej **wniosek**:

„Migotanie przedsionków nie ma klinicznie istotnego wpływu na wyniki wskaźnika kostkowo-ramiennego uzyskiwane przy pomocy metody Dopplerowskiej”.

Zważywszy jednak na uzyskaną jako wynik tej pracy istotną różnicę wartości wskaźnika ABI mierzonego metodą dopplerowską między badaniem wykonanym przed i po umiarowaniu migotania przedsionków kardiowesją elektryczną warto było być może w omówieniu wyników lub w rozdziale podsumowania rozprawy doktorskiej wyjaśnić bliżej tok rozumowania i uzasadnienie tegoż wniosku. Tak naprawdę staje się on w pełni zrozumiały dopiero po pełnej lekturze wyników pracy oryginalnej.

W trzeciej pracy cyklu opublikowanej w 2018 roku w Archives of Medical Science (IF= 2,33) przedstawione zostały **wyniki porównania dwu metod** oceny ABI referencyjnej- dopplerowskiej i automatycznej- oscylometrycznej. ABI mierzone

metodą oscylometryczną w odróżnieniu od metody dopplerowskiej nie różniło się istotnie u chorych przed i po kardiowersji elektrycznej. Natomiast różnice w ABI między metodą oscylometryczną i dopplerowską występowały zarówno przed jak i po wykonanej kardiowersji elektrycznej. Wyniki ABI z obu metod wykazywały słabą korelację przed kardiowersją elektryczną i jej brak po kardiowersji (tzn. w pomiarze wykonanym w rytmie zatokowym. Także analiza Blanda i Altmana wskazywała na słabą zgodność wyników pomiaru ABI obiema metodami. **We wnioskach** autorzy trafnie stwierdzają:

„Istnieje istotna różnica uzyskiwanych wyników między metodą Dopplerowską oraz oscylometryczną, zarówno podczas migotania przedsionków, jak i rytmu zatokowego. Metoda Dopplerowska nie powinna być zastępowana przez metodę oscylometryczną u pacjentów z migotaniem przedsionków“.

Obie metody wyznaczania ABI w istocie bazują na pomiarze skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP). W przypadku metody dopplerowskiej punkt identyfikacji SBP bazuje na wychwyceniu Dopplerowskiego sygnału przepływu. W przypadku metody oscylometrycznej rzeczywistym obiektem pomiaru jest maksymalna amplituda oscylacji wywołana przepływem pulsacyjnym, która odpowiada ciśnieniu tętniczemu średniemu (MAP). SBP w tej metodzie jest wyliczane jako pochodna MAP w oparciu o wewnętrzny algorytm urządzenia. Różnic w wartościach ABI między metodami oscylometryczną i Dopplerowską należy więc oczekiwac z powodu różnych metod pomiaru ciśnienia. Dodatkowo sprawę komplikuje sytuacja typowa dla migotania przedsionków tzn. zmiana objętości wyrzutowej lewej komory z każdego cyklu na cykl serca a zatem i wielkości przepływu i siły sygnału Dopplerowskiego, w oparciu o który identyfikowana jest wartość SBP (zjawisko to nasila i tak przypisany do tej metody błąd obserwatora). W przypadku metody oscylometrycznej przy dużej zmienności częstości tętna w migotaniu przedsionków pojawia się z kolei trudność w wyznaczeniu punktu maksymalnej oscylacji. Brak jednoznacznego stanowiska w rekomendacjach ekspertów i w wytycznych towarzystw naukowych co do wartości obu metod w pomiarze ABI w migotaniu przedsionków i preferencji w wyborze metody.

Wspólny dla prac cyklu **opis metodyki** prowadzonych badań znajdujemy w streszczeniu rozprawy. **Materiał badany** stanowiło 115 kolejnych chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i

Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego celem wykonania zabiegu kardiowersji elektrycznej migotania przedsionków. 16 z nich nie zostało ostatecznie włączonych do badania ze względu na: brak możliwości wykonania badania ABI (N=6), nieuzyskanie trwałego powrotu rytmu zatokowego po kardiowersji (N=9), wycofanie zgody (N=1). U pozostałych 99 pacjentów wykonano w sali intensywnego nadzoru kardiologicznego pomiary wskaźnika kostkowo-ramiennego dwiema metodami: metodą oscylometryczną przy pomocy aparatu Microlife oraz metodą Dopplerowską przy pomocy „ślepej” sondy Dopplerowskiej Echosound (Echo Sounder ES-101EX, Hadeco, Japan). Wszystkie pomiary wykonywane były przez jednego badacza. Pomiary wskaźnika kostkowo-ramiennego wykonywano trzykrotnie metodą Dopplerowską, a następnie przeprowadzane zostały pomiary przy użyciu metody automatycznej, także trzykrotnie. Wszyscy badani pacjenci byli na czczo, a badania odbywały się w pozycji leżącej. Po udanym zabiegu kardiowersji elektrycznej procedury związane z pomiarem wskaźnika kostkowo ramiennego były powtarzane.

Czytelna Rycina 1. zamieszczona w opisie metodyki badania ułatwia zrozumienie jego planu i organizacji.

Zasadnicze **wyniki** Doktorant przytacza raz jeszcze w tekście „Streszczenia pracy” w rozprawie doktorskiej. Ponieważ opisywałem je omawiając kolejne publikacje cyklu, w tym miejscu pragnę jedynie podkreślić, że niewątpliwie wnoszą one nową wiedzę teoretyczną w problematykę badania ABI u chorych z migotaniem przedsionków oraz mają bezpośrednie przełożenie na praktyczną rekomendację: *Metoda Dopplerowska nie powinna być zastępowana przez metodę oscylometryczną u pacjentów z migotaniem przedsionków*“.

W rozdziale 7 rozprawy doktorskiej zatytułowanym: „*Podsumowanie i wnioski*” Autor **omawia** uzyskane wyniki podkreślając że:

Najistotniejszym wynikiem uzyskanym w toku badań wchodzących w skład przedstawionej rozprawy doktorskiej jest stwierdzenie braku istotnego wpływu migotania przedsionków na pomiary wskaźnika kostkowo–ramiennego, przy założeniu zastosowania pomiarów powtarzanych i wykonywanych metodą Dopplerowską.

Ponadto stwierdza że:

„Subiektywna ocena wyniku badania, uzyskana nawet przez bardzo doświadczonego badacza może być eliminowana poprzez zastosowanie automatycznej metody oscylometrycznej pomiaru wskaźnika kostkowo-ramiennego.“

a w kolejnym akapicie:

„Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują jednak, że wartości wskaźnika kostkowo-ramiennego uzyskane metodą oscylometryczną i Dopplerowską różnią się od siebie, przy czym metoda Dopplerowska traktowana jest jako referencyjna. Co ważniejsze, różnice między obiema metodami były większe w trakcie migotania przedsionków niż przy rytmie zatokowym“.

Omawiany rozdział zawiera również opis ograniczeń pracy, do których autor zalicza między innymi małą liczebność grupy badanej i potencjalny wpływ znieczulenia stosowanego podczas kardiowersji na wysokość uzyskanego w pomiarach ciśnienia tętniczego, będącego podstawą wyliczenia ABI.

Ograniczenia te w mojej opinii nie mają istotnego znaczenia dla uzyskanych wyników oceny i porównania metod oscylometrycznej i Dopplerowskiej.

Być może jednak, jeżeli ten kierunek badań będzie nadal kontynuowany, warto by ocenić ABI u pacjentów z utrzymanym rytmem zatokowym w dłuższym (np. kilkumiesięcznym) okresie obserwacji. Pozwoliłoby to zbadać wpływ przywrócenia rytmu zatokowego na ABI.

Zwykle w typowym układzie pracy doktorskiej pisanej jako monografia po omówieniu wyników następuje właściwa **dyskusja**. Na pewno, poprowadzenie, choćby krókiej dyskusji podniosłoby walory samej rozprawy. Jej braku w tym miejscu nie można jednak na dobrą sprawę wytknąć Doktorantowi jako błędu ponieważ zarówno w drugiej jak i trzeciej pracy oryginalnej cyklu znajdziemy wyczerpującą **dyskusję** uwzględniającą wyniki własne, ich interpretację w zestawieniu z bieżącym piśmiennictwem (łącznie- 36 pozycji) oraz oryginalne, krytyczne i kompleksowe zajęcie stanowiska wobec badanego problemu. Wszystko to dowodzi dobrej znajomości badanego zagadnienia i zarówno analitycznej jak i syntetycznej zdolności myślenia magistra Michała Dabrowskiego, które jak widać znalazły uznanie w oczach recenzentów i redakcji czasopism, w których prace zostały opublikowane.

Przedstawiona rozprawa liczy 55 stron i zawiera obok kopii opublikowanych prac i Streszczenia następujące rozdziały: Wstęp, Założenia i cele pracy, Podsumowanie i wnioski, oraz załączniki: Opinię komisji bioetycznej, Formularz

świadomej zgody i informację da pacjenta, Oświadczenie współautorów publikacji i Bibliografię. Rozprawa spełnia wszystkie wymogi formalne. Najważniejsze jednak, że spełnia również swoją zasadniczą rolę tzn. w przekonujący sposób przedstawia opublikowane prace jako łączący się w logiczną całość cykl.

Podsumowując:

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska magistra Michała Dąbrowskiego zatytułowana: „Wydolność pomiaru wskaźnika kostkowo-ramiennego w populacji chorych z migotaniem przedsionków” w pełni odpowiada warunkom określonym w artykule 13. Ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu RP z dnia 2 grudnia 2014 r. Dz. U.poz1852). Rozprawa i składające się na nią publikacje cyklu stanowią oryginalne rozwiązanie problemu badawczego tzn. oceny wpływu migotania przedsionków na wartość wskaźnika kostkowo-ramiennego ocenianego metodą dopplerowską i oscylometryczną.

Założone cele badania zostały w pełni zrealizowane. Przedstawiona rozprawa dowodzi wiedzy teoretycznej kandydata do stopnia naukowego doktora oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej zwieńczonej sukcesem w postaci publikacji w impaktowanych periodykach medycznych.

Dlatego wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie magistra Michała Dąbrowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego i o wyróżnienie rozprawy.

Dr hab. med. Marek Rajzer, Prof. UJ
I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii
Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego

 7.11.2018