



**UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2025r.



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Aleksandra Chyrek-Tomaszewska

**Kliniczne i genetyczno-molekularne korelaty aspektów
neuropsychologicznych i temperamentalnych w populacji pacjentów
z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor:

dr hab. n. med. Maciej Bieliński, prof. UMK

Promotor pomocniczy:

dr n. med. Małgorzata Piskunowicz

Bydgoszcz 2025r.

SPIS TREŚCI:

Wykaz skrótów

Wykaz tabel

	strona
1. Publikacje wchodzące w skład pracy doktorskiej	2
2. Wstęp	3
3. Podstawy kliniczne i metodologiczne	4 - 8
4. Cele pracy	9 - 10
5. Metodologia	11 - 13
6. Cykl publikacji	
6.1 <i>Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure</i>	14
6.2 <i>Examining Psychological Factors in Peripheral Artery Disease: Affective Temperament, Anxiety, and Depression in Patients Undergoing Revascularization Procedures</i>	15 - 18
6.3 <i>Gender-Modulated Influence of BDNF Concentration and Val66Met Polymorphism on Cognitive Outcomes in Chronic Limb Ischemia Patients</i>	19 - 26
7. Podsumowanie i implikacje kliniczne	27 - 28
8. Piśmiennictwo	29 - 36
9. Streszczenia	
9.1 Streszczenie w języku polskim	37 - 38
9.2. Streszczenie w języku angielskim	39 - 40
10. Załączniki	
10.1 Tekst publikacji 1	41 - 45
10.2 Tekst publikacji 2	46 - 56
10.3 Tekst publikacji 3	57 - 65
10.4 Oświadczenia współautorów	66 - 98
10.5 Zgoda komisji bioetycznej	99 - 103

WYKAZ SKRÓTÓW

BDNF - Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. Brain-derived neurotrophic factor)

GnG - test GoNoGo

HADS - szpitalna skala oceny lęku i depresji (ang. Hospital Anxiety and Depression Scale)

HADS_A - szpitalna skala oceny lęku i depresji, podskala lęku

HADS_D - szpitalna skala oceny lęku i depresji, podskala depresji

Met - metionina

NRS - skala numeryczna do oceny nasilenia bólu (ang. Numerical Rating Scale)

SRT - test czasu prostej reakcji (ang. simple reaction time)

SNP - polimorfizm pojedynczego nukleotydu

TEMPS-A - autokwestionariusz oceny temperamentu (ang. The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego-Autoquestionnaire)

TrkB - kinaza receptora tropomiozyny (ang. Tropomyosin receptor kinase B)

Val - walina

Val66Met - wariant genu BDNF, w którym metionina zastępuje walinę w kodonie 66

WKR - wskaźnik kostkowo- ramienny

VMDT - test odroczonej pamięci werbalnej (ang. verbal memory delayed test)

VM 1,2,3,4,5 - próby 1,2,3,4,5 testu pamięci werbalnej

VMT - test pamięci werbalnej (ang. verbal memory test)

VWMT - wizualny test pamięci roboczej (ang. visuospatial working memory task)

WYKAZ TABEL

	strona
Tabela 1 Ocena zależności skali HADS i parametrów klinicznych	16
Tabela 2 Zależności objawów lęku i depresji mierzonych w skali HADS od czynników klinicznych	17
Tabela 3 Wyniki testów poznawczych "Neurotest" w grupie badanej z podziałem według płci i polimorfizmu BDNF Val66Met	20
Tabela 4 Wyniki "Neurotestu" w grupie AS-1 po podziale według płci	22
Tabela 5 Wyniki "Neurotestu" w grupie AS-2 po podziale według płci	23
Tabela 6 Korelacja pomiędzy stężeniem BDNF w surowicy a wynikami "Neurotestu"	25

1. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD PRACY DOKTORSKIEJ

1. Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Linkowska K, Kozakiewicz M., Szelągowski A, Budzyński J, Bieliński MK. Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure. *Medical Research Journal*. 2023; 8(3), 203-207. doi: 10.5603/MRJ.a2023.0032 (MNiSW: 100 pkt)
2. Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Piskunowicz M, Borkowska A, Budzyński J, Bieliński MK. Examining Psychological Factors in Peripheral Artery Disease: Affective Temperament, Anxiety, and Depression in Patients Undergoing Revascularization Procedures. *Psychol Res Behav Manag*. 2024; 17:2533-2543. doi: 10.2147/PRBM.S463587. (MNiSW: 100 pkt; IF: 2,8)
3. Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelągowski A, Borkowska A, Bieliński MK. Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients. *Front. Endocrinol*. 2024 Nov 15;15:1417292. doi: 10.3389/fendo.2024.1417292. (MNiSW: 100 pkt; IF: 3,9)

2. WSTĘP

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych to choroba, w której na skutek zwężenia tętnic dochodzi do upośledzenia przepływu krwi skutkującego nieadekwatną podażą tlenu do tkanek kończyn dolnych. Te zaburzenia krążenia mogą prowadzić do zmiany barwy skóry czy powstawania zmian troficznych obejmujących w najbardziej zaawansowanych przypadkach owrzodzenia lub martwicę. Chorzy najczęściej skarżą się na ból o charakterze chromania przestankowego, który występuje w mięśniach poniżej miejsca zwężenia, po pokonaniu konkretnego dystansu i ustępuje maksymalnie po kilku minutach od zatrzymania się. Wraz z progresją zwężeń w naczyniach, dochodzi do skracania dystansu chromania, a w zaawansowanych przypadkach do pojawienia się bólu spoczynkowego.

Rozpoznanie przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych stawia się w oparciu o obraz kliniczny oraz pomiar wskaźnika kostkowo-ramiennego (WKR). Do interpretacji pomiaru WKR posługujemy się zakresem wartości: 1,0-1,4 (norma), < 0,9 (obecność zwężeń), > 1,4 (nieprawidłowa sztywność naczyń) [1]. Ponadto WKR jest również uznanym czynnikiem prognostycznym. Dotychczas udowodniono jego znaczenie w przewidywaniu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, śmiertelności całkowitej, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz istotnych niepożądanych zdarzeń dotyczących kończyn. WKR jest również opisywany jako czynnik predykcyjny gojenia ran [2]. Współcześnie przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych dotyka ponad 230 milionów osób na całym świecie [3] i stanowi jedną z najczęstszych klinicznych manifestacji miażdżycy. Patomechanizm choroby jest złożony. Obejmuje zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe, wśród których szczególne znaczenie mają palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, płeć męska i starszy wiek. Tymczasem coraz więcej badań dowodzi również udziału czynników psychologicznych w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych [4].

3. PODSTAWY KLINICZNE I METODOLOGICZNE

Choroby somatyczne, a w sposób szczególny choroby przewlekłe przebiegające z dolegliwościami bólowymi, związane są z obniżeniem jakości życia oraz obciążeniem sfery psychicznej prowadząc do rozwoju jej zaburzeń. Najczęstszymi zaburzeniami psychicznymi towarzyszącymi chorobom somatycznym są nasilone objawy depresyjne i zaburzenia lękowe. Ich występowanie wiąże się z istotnym obciążeniem przebiegu klinicznego i pogorszeniem rokowania wklajając przebieg chorób pierwotnych. Istnieje wiele doniesień wiążących choroby o etiologii miażdżycowej z zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi [5,6]. I chociaż istnieją doniesienia koncentrujące się na przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych [6,7,8] nie dostarczają one wyczerpujących danych. Wcześniejsze badania konsekwentnie wskazywały, że zaburzenia depresyjne i lękowe mogą pogorszyć rokowanie w chorobie tętnic obwodowych [7,8,9,10]. Opisywano między innymi zwiększenie ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn [9], ryzyka amputacji, wydłużenie hospitalizacji [8] oraz zwiększenie śmiertelności [11,12]. Analiza piśmiennictwa nasuwa wniosek, iż powyższe relacje są złożone i wzajemne. Postuluje się, że są w nie zaangażowane czynniki biologiczne, takie jak rozregulowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, układu autonomicznego, czynników krzepnięcia czy układu odpornościowego. Ponadto istotny wydaje się być podwyższony poziom homocysteiny wraz z dysfunkcją śródbłonna [5,6,13]. Dodatkowo nie pozostają bez znaczenia wspólne behawioralne czynniki ryzyka, w tym palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej i nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich [5,6,14,15]. Warto również zauważyć, że zaburzenia nastroju mogą nasilać odczuwanie bólu [16], a przecież podstawowym objawem przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, związanym z ograniczeniami w życiu codziennym, jest właśnie ból. Pomimo znaczącego wpływu zaburzeń psychicznych na pogorszenie przebiegu klinicznego choroby somatycznej często wydają się one nie być odpowiednio wcześnie rozpoznane. Według najnowszych doniesień depresja w populacji obciążonej chorobą tętnic obwodowych jest wciąż niewystarczająco często rozpoznawana i nieskutecznie leczona, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zgonu [12]. Jednakże choć istnieje wiele doniesień wiążących choroby o etiologii miażdżycowej z zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi, to zależność ta nie została do końca wyjaśniona.

Objawy lękowe i depresyjne to nie jedyne czynniki psychologiczne modyfikujące przebieg kliniczny schorzeń somatycznych. Istnieje wiele doniesień dowodzących, że unikatowa dla każdego człowieka konfiguracja cech personalnych, charakterologicznych, czy

temperamentalnych ma znaczenie dla symptomatologii innych chorób. W niniejszym opracowaniu jako czynnik nowatorski wprowadzono ocenę nasilenia temperamentów afektywnych w przebiegu choroby tętnic obwodowych. Temperament jest to biologicznie zdeterminowany, dziedziczny fundament osobowości człowieka. Jest względnie niezmienny w ciągu całego ludzkiego życia i odpowiada za podstawowy poziom reaktywności, nastroju i energii każdego z nas. Kluczowym badaczem dla pojęć temperamentów afektywnych, ich podłoża biologicznego, genetycznego i metod oceny jest osoba Hagop'a Akiskal'a. To on na podstawie historycznych tez Kraepelina i Kretschmera wyróżnił typy temperamentów afektywnych oraz stworzył narzędzie do ich oceny [17]. Wyróżniamy 5 typów temperamentów afektywnych: depresyjny, hipertymiczny, cyklotymiczny, lękowy i drażliwy. Temperament depresyjny charakteryzuje: niski poziom energii, sztywność myślenia, unikanie kontroli, niezdolność do nawiązania relacji z innymi ludźmi, poczucie winy, nieśmiałość, brak asertywności, wrażliwość na krytykę, ale również wytrwałość i niezawodność. Z kolei ludzie o temperamencie hipertymicznym lubią zabawę, nie potrzebują dużej ilości snu, są towarzyscy, optymistyczni, dowcipni, pewni siebie, pomysłowi, elokwentni, mobilni, uczuciowi, wytrzymali i mają zdolności przywódcze. Z drugiej jednak strony wykazują się też jednostronnością w myśleniu, skłonnością do zachowań ryzykownych i brakiem obiektywizmu co do własnego charakteru. Temperament cyklotymiczny natomiast cechuje się zmiennością: nastroju, poziomu energii, poczucia własnej wartości i relacji społecznych oraz powierzchownością myślenia. Aczkolwiek wyróżnia go również wysoka kreatywność, romantyzm i intensywne przeżywanie emocji. Dla temperamentu drażliwego są typowe: sceptycyzm, krytycyzm myślenia, zrzędlliwość, narzekanie, niezadowolenie, niższy poziom empatii, zazdrość, łatwe wpadanie w złość i sięganie po przemoc. Ostatni z temperamentów - lękowy wyróżnia się tendencją do zamartwiania i ruminacji oraz zwiększonym napięciem [17]. Do tej pory ustalono, że konkretny typ temperamentu może predysponować do zaburzeń nastroju [18], ale również sprzyjać występowaniu chorób somatycznych, w tym chorób sercowo-naczyniowych. Opisano zależność pomiędzy temperamentem cyklotymicznym oraz drażliwym a większym zwężeniem tętnic wieńcowych [19]. Sam temperament cyklotymiczny wiązał się z przyspieszonym starzeniem się naczyń u kobiet [20], podczas gdy temperament hipertymiczny wykazywał działanie ochronne przed chorobą wieńcową [19,21]. Dostrzeżono również zależności pomiędzy temperamentem cyklotymicznym a nadciśnieniem tętniczym [22], występowaniem ostrego zespołu wieńcowego w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym [23], przerostem lewej komory u

pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [24]. Pomimo licznych doniesień podkreślających znaczenie czynników psychologicznych w chorobach sercowo-naczyniowych, przewlekłemu niedokrwieniu kończyn dolnych poświęcono niewiele uwagi.

Aktualne badania nad funkcjonowaniem poznawczym skupiają się na analizach neuroobrazowych, genetycznych oraz molekularnych. Wymienia się szereg czynników biochemicznych będących markerami bądź przyczynami deterioracji poznawczej. W tym kontekście ciekawym związkiem jest neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, z ang. Brain-derived neurotrophic factor), który jest jednym z lepiej zbadanych czynników wzrostu. Działa poprzez wiązanie i aktywację receptora TrkB (tropomyosin receptor kinase B). Reguluje rozwój i prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego, w tym neurogenezę, neuroregenerację, regulację transmisji synaptycznej i jej plastyczności. BDNF można uznać również za rosnący na znaczeniu marker kliniczny. Jego obniżone obwodowe stężenia obserwuje się w różnych schorzeniach neuropsychiatrycznych [25–33]. Rośnie również liczba badań dotyczących znaczenia BDNF w chorobach wewnętrznych. Niskie stężenia obwodowego BDNF odnotowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym, w tym otyłością i dyslipidemią [34]. Ponadto stężenia BDNF w surowicy próbuje się powiązać z dysfunkcją układu sercowo- naczyniowego. Dotychczas opisano obniżone stężenia BDNF w miażdżycy [35], przewlekłej niewydolności serca [36,37], nadciśnieniu tętniczym [38] i chorobie niedokrwiennej serca [39]. Zaobserwowano również korelacje stężenia BDNF w surowicy z przebiegiem chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i niższym stężeniem BDNF w surowicy opisywano bardziej zaawansowaną przebudowę i dysfunkcję serca obserwowaną w badaniu echokardiograficznym [36]. W tej grupie chorych wykazano również zależność pomiędzy obniżonym poziomem BDNF w surowicy a większą śmiertelnością i ponownym ryzykiem hospitalizacji [37]. Z kolei w grupie chorych obciążonych chorobą wieńcową przy niższym poziomie BDNF w surowicy w tomografii komputerowej obserwowano bardziej nasilone zwapnienia tętnic wieńcowych wyrażone przy pomocy wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych w skali Agatstona [38]. Paradoksalnie wyższe stężenia BDNF zmierzono u pacjentów z dławicą mikronaczyniową i zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [40,41].

Gen kodujący BDNF znajduje się na chromosomie 11. W literaturze powiązano polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) genu BDNF, w którym metionina (Met) zastępuje walinę (Val) w kodonie 66 (Val66Met) z chorobami neuropsychiatrycznymi, metabolicznymi oraz sercowo-

naczyniowymi [42,43]. Wyniki prezentowane w opracowaniach nie są jednak jednoznaczne. Z jednej strony sugerują wyższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i bardziej zaawansowane zmiany w naczyniach wieńcowych u homozygot Val/Val [44] oraz protekcyjne działanie wariantu Met/Met wobec występowania niestabilnej dławicy piersiowej [45], z drugiej strony łączą homozygotyczność pod względem allelu Met z predyspozycją do zawału serca, niezależnie od wieku, płci i głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [46].

Proces starzenia wiąże się z szeregiem zmian w zakresie zachowania, funkcji poznawczych jak i struktury ośrodkowego układu nerwowego. W obrębie mózgu wraz ze starzeniem obserwujemy zmniejszenie grubości warstw istoty szarej, ale też powolny zanik połączeń synaptycznych [47,48]. Jednak choć gorsze funkcjonowanie poznawcze jest naturalną konsekwencją zaawansowanego wieku, w niektórych przypadkach swoim nasileniem wykracza poza ramy fizjologii i powoduje rozwój otępienia. Samo otępienie może być przejawem wielu chorób, które z czasem prowadzą w różnorodnych mechanizmach do destrukcji neuronów i upośledzenia funkcji poznawczych takich jak myślenie, język, percepcja, uwaga, pamięć czy funkcje wykonawcze. Za najczęstszą przyczynę otępienia uważa się chorobę Alzheimera, ale często występują też formy mieszane z nakładaniem się otępienia naczyniopochodnego i trudno jest rozgraniczyć ich poszczególne komponenty [49]. W przewlekłym niedokrwieniu kończyn dolnych często mamy do czynienia z już zaawansowanym i rozsianym procesem miażdżycowym, który poza kończynami dotyka również naczyń szyjnych czy też mózgowych i prowadzi do powstawania zmian niedokrwiennych bądź krwotocznych w mózgowiu, mogących stać się podłożem otępienia naczyniopochodnego [50]. Tymczasem, według piśmiennictwa jedna z ról BDNF polega właśnie na ochronie fizjologicznej funkcji śródbłonna naczyniowego. Działanie to zachodzi poprzez stymulację komórek macierzystych i komórek progenitorowych naczyń, pobudzanie syntazy tlenu azotu oraz regulację śródbłonkowego stresu oksydacyjnego co ostatecznie prowadzi do mniejszego uszkodzenia śródbłonna naczyniowego [51]. Obserwacją przemawiającą za prawdziwością tej zależności było znalezienie niższego poziomu BDNF w surowicy chorych z potwierdzoną w badaniach obrazowych istotną miażdżycą [35].

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, zaburzenia depresyjno-lękowe, otępienie oraz niewydolność serca są chorobami o zasięgu globalnym, stanowiącymi coraz większy problem społeczny. Literatura obfituje zarówno w opisy czynników sprzyjających wystąpieniu tych chorób, jak i w wyjaśnienia dotyczące ich patomechanizmu, skupiając się również na znaczeniu BDNF. Choroba nie jest tylko patologią pojedynczego narządu, lecz zaburzeniem,

które z czasem rozprzestrzenia się w całym organizmie, wywołując kolejne odchylenia i dotykając również mózgu. Szersze spojrzenie na wzajemne zależności pomiędzy różnymi objawami i jednostkami chorobowymi daje nam szansę na znalezienie skuteczniejszego leczenia. Dlatego w opisywanym cyklu publikacyjnym podjęto próbę określenia istotności powiązań pomiędzy BDNF oraz polimorfizmem jego genu Val66Met w odniesieniu do niewydolności serca, przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, zaburzeń depresyjno-lękowych oraz dysfunkcji poznawczych, wzbogacając analizę o czynniki temperamentalne.

4. CELE PRACY

Celem głównym pracy była ocena klinicznych i genetyczno-molekularnych korelatów aspektów neuropsychologicznych i temperamentalnych w populacji pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych. Dla realizacji celu pracy, postawiono następujące pytania i hipotezy badawcze oraz wyznaczono cele szczegółowe:

Pytania badawcze:

- Czy stężenie BDNF w surowicy i rozkład wariantów polimorfizmu Val66Met genu BDNF różnią się u osób zdrowych i u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych oraz czy na stężenie BDNF w surowicy osób chorych mają wpływ inne choroby współistniejące takie jak niewydolność serca?
- Czy chorzy z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych są bardziej predysponowani do depresji, lęku oraz czy charakteryzują się specyficznym nasileniem konkretnych typów temperamentu afektywnego?
- Czy czynniki psychiczne modyfikują przebieg kliniczny przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych?
- Czy funkcjonowanie poznawcze chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych jest modulowane przez stężenie BDNF w surowicy, polimorfizm genu BDNF Val66Met, płeć bądź parametry kliniczne?

Hipotezy badawcze:

- W populacji chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych stężenie BDNF w surowicy jest obniżone. Stężenie to jest szczególnie niskie przy współwystępowaniu niewydolności serca.
- Chorzy z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych są bardziej predysponowani do zaburzeń depresyjno-lękowych oraz konkretnych typów temperamentu afektywnego.
- Czynniki psychiczne modyfikują przebieg kliniczny przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych.

- Funkcjonowanie poznawcze chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych różni się w zależności od stężenia BDNF w surowicy, polimorfizmu genu BDNF Val66Met oraz płci.

Cele szczegółowe:

- Oznaczenie stężenia BDNF w surowicy oraz polimorfizmu genu BDNF Val66Met
- Ocena temperamentu afektywnego
- Ocena nasilenia objawów depresyjnych i lękowych
- Ocena funkcjonowania poznawczego
- Wykonanie badań dodatkowych: pomiar WKR oraz ocena nasilenia bólu
- Analizy i korelacje uzyskanych danych z wynikami parametrów klinicznych

5. METODOLOGIA

Cykl publikacji powstał w oparciu o analizę wyników badania przeprowadzonego na 159 pacjentach, w tym 52 kobietach i 107 mężczyznach, z chorobą tętnic obwodowych. Badani byli narodowości polskiej, rasy kaukaskiej, w przedziale wiekowym 59-73 lat. Rekrutacja odbywała się wśród pacjentów Kliniki Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2, im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy hospitalizowanych celem przeprowadzenia planowych interwencji naczyniowych z powodu objawowego przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych w dniach od 13.06.2017r. do 31.12.2017r. oraz od 25.06.2019r. do 31.12.2019r. Na większość interwencji składały się zabiegi wewnątrznaczyniowe wykonane u 124 pacjentów, natomiast 35 chorych przeszło operację klasyczną. Kryteria wykluczenia z badania stanowiły: niestabilny stan kliniczny (w tym ostre niedokrwienie kończyny), istotne schorzenia neurologiczne bądź zaburzenia psychiczne oraz brak zgody chorego. Po wyrażeniu świadomej zgody na udział w badaniu, każdy chory został poddany ocenie klinicznej obejmującej badanie przedmiotowe i podmiotowe, miał pobraną krew do badań laboratoryjnych, wypełniał kwestionariusze badań oraz rozwiązywał testy neuropsychologiczne. Do analizy statystycznej uzyskanych danych wykorzystano program Statistica 13. Komisja Bioetyczna przy Collegium Medicum wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania (nr 471/2017r.) oraz zgodę na przedłużenie badania z dnia 25.06.2019r.

Ocena kliniczna obejmowała wywiad chorobowy dotyczący wcześniejszego leczenia naczyniowego z uwzględnieniem liczby przebytych zabiegów, czasu od pierwszej interwencji i ewentualnie przebytych amputacji oraz choroby współistniejące takie jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i niewydolność serca.

Poziom odczuwanego przez pacjentów bólu mierzono z użyciem skali The Numerical Rating Scale (NRS) raportującej subiektywne uczucie bólu wyrażone przez chorego poprzez podanie liczby od 0 do 10, przy założeniu, że 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból jaki możemy sobie wyobrazić. Wartości w zakresie od 1 do 9 odpowiadają odczuciom pośrednim, począwszy od łagodnych dolegliwości bólowych ulegających nasileniu do bólu umiarkowanego i silnego.

Pomiary wskaźnika kostkowo-ramiennego (WKR) przeprowadzono z użyciem dopplerowskiego detektora przepływu krwi Hadeco Minidop ES100VX i sfigmomanometru.

Oznaczenie stężenia BDNF w surowicy wykonano zgodnie z instrukcją producenta (Biovendor) w Katedrze Geriatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika. BDNF oznaczono dwukrotnie celem kontroli z zastosowaniem metody ELISA. Do badanej grupy dobrano grupę kontrolną składającą się z 57 osób, nieleczących się z powodu chorób przewlekłych i nieróżniących się istotnie pod względem wieku i płci celem porównania stężeń BDNF w surowicy.

Badanie genetyczne przeprowadzono w Zakładzie Genetyki Molekularnej i Sądowej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika. Genomowy DNA wyizolowano z krwi przy użyciu zestawu GeneMatrix Bio-Trace DNA Purification Kit zgodnie z protokołami producenta (Eurx, Gdańsk, Polska). Ilość DNA oceniano spektrofotometrycznie (DeNovix Inc., Wilmington, USA). Genotypy BDNF-AS SNP rs6265 ustalono przy wykorzystaniu testu genotypowania TaqMan SNP (identyfikator testu: C_11592758_10) z systemem ViiA™ 7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Carlsbad, Kalifornia) zgodnie z zaleceniami producenta.

Badanie psychologiczne dotyczyło temperamentu afektywnego, objawów lęku i depresji oraz funkcjonowania poznawczego. Do badanej grupy dobrano grupę kontrolną, z badań walidacyjnych skali TEMPS-A w populacji polskiej, w zakresie wymiarów temperamentów, składającą się z 160 osób, nieleczonych z powodu chorób przewlekłych oraz nieróżniących się istotnie pod względem proporcjonalnego rozkładu płci.

Ocena temperamentu afektywnego została przeprowadzona z użyciem polskiej wersji autokwestionariusza The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego- Autoquestionnaire (TEMPS-A). Zastosowana wersja TEMPS-A składa się z 110 pytań (109 w wersji dla mężczyzn) i mierzy afektywne cechy temperamentu obecne podczas całego życia badanego na 5 skalach. Pytania dotyczące poszczególnych typów są pogrupowane tematycznie dla każdego z temperamentów: depresyjnego, cyklotymicznego, hipertymicznego, drażliwego oraz lękowego.

Ewaluację objawów lęku i depresji wykonano w oparciu o polską wersję skali The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Ten autokwestionariusz składa się z 2 części oceniających oddzielnie poziomy lęku i depresji. Każda część obejmuje 7 pytań, w których badany określa nasilenie swoich objawów w okresie ostatniego tygodnia. Poszczególnym odpowiedziom jest przyporządkowana punktacja od 0 do 3 punktów. Wyższy wynik świadczy o większym nasileniu objawów lękowych bądź depresyjnych.

Elementy oceny neuropsychologicznej opierały się o baterię testów komputerowych „Neurotest” składającej się z testu czasu prostej reakcji (SRT), testu GoNoGo (GnG), testu pamięci werbalnej (VMT), testu odroczonej pamięci werbalnej (VMDT) oraz wzrokowego testu pamięci roboczej (VWMT).

Test czasu prostej reakcji mierzy czas pomiędzy zaprezentowaniem bodźca na ekranie komputera a reakcją uczestnika wyrażoną poprzez jak najszybsze wciśnięcie klawisza klawiatury po zobaczeniu na ekranie zielonego koła. Test ocenia również samą liczbę poprawnych odpowiedzi i służy do oceny czujności, uwagi oraz szybkości psychomotorycznej.

Test GoNoGo bada dwie reakcje pacjenta: naciśnięcie klawisza, gdy na ekranie komputera pojawi się zielony kwadrat (reakcja „Go”) oraz powstrzymanie się od naciśnięcia klawisza (reakcja „NoGo”), gdy zostanie wyświetlony niebieski kwadrat. Ocenie podlega ilość i procent prawidłowych i nieprawidłowych reakcji „Go” i „NoGo” oraz czas poprawnych reakcji „Go”.

Test służy ocenie funkcji wykonawczych, kontroli poznawczej i zdolności hamowania reakcji.

Test pamięci werbalnej jest oparty na liście 10 słów odczytywanych na głos przez badacza 5-krotnie. Po każdej próbie badany ma za zadanie powtórzyć jak największą liczbę wyrazów z listy. Mierzy się liczbę poprawnie powtórzonych słów, liczbę wtrąceń - słów spoza listy oraz liczbę persewencji- powtórzeń tych samych słów. Następnie po upływie 20 minut (zazwyczaj jest to czas wykonywania innych testów) przeprowadza się test odroczonej pamięci werbalnej, który wymaga od uczestnika odtworzenia słów z wcześniej usłyszanego dziesięciopunktowego spisu, bez ponownego ich usłyszenia. Testy oceniają natychmiastową pamięć słuchową, zdolność uczenia się oraz pamięć odroczoną.

Wizualny test pamięci roboczej polega na wyświetleniu na ekranie komputera 7 różnych, zakrytych kart do gry, które są po kolei odkrywane na 2 sekundy. Zadanie badanego polega na zapamiętaniu układu kart. Następnie na ekranie pokazują się zapytania o lokalizację zaprezentowanych wcześniej kart. Oceniana jest liczba poprawnie i błędnie wskazanych kart. Test ten punktuje pamięć przestrzenną.

6. CYKL PUBLIKACJI

W oparciu o przeprowadzone badania i uzyskane wyniki powstał cykl trzech artykułów w czasopismach recenzowanych.

6.1 Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure.

Pierwsza z publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej dotyczyła oceny stężenia BDNF w surowicy, wariantów polimorfizmu Val66Met genu BDNF oraz czynników klinicznych w populacji chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

Oznaczone stężenie BDNF w surowicy było istotnie niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wśród badanych obciążonych dodatkowo niewydolnością serca obserwowano szczególnie niskie stężenie BDNF w surowicy (1,38 vs. 2,69 pg/ml, $p=0,02$). Należy jednak zaznaczyć, że ta grupa była także istotnie bardziej obciążona współchorobowością. Częściej wśród nich stwierdzano cukrzycę i chorobę niedokrwinną serca. Wynik jest o tyle ciekawy, że dane z piśmiennictwa sugerują ochronną rolę BDNF w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i jego niższy poziom w surowicy przy występowaniu chorób krążenia [35, 36, 37, 38, 39, 44], w tym w przewlekłej niewydolności serca [36,37], chorobie wieńcowej [39] oraz cukrzycy typu 2 [34]. Wykonana w pracy analiza wieloczynnikowa nie potwierdziła, że niewydolność serca jest niezależnym czynnikiem związanym z niskim poziomem BDNF. Ponadto część doniesień łączy stężenie BDNF w surowicy z nasileniem chorób krążenia [36, 37, 44]. W opisywanym badaniu nie potwierdzono zależności pomiędzy stężeniem BDNF w surowicy a parametrami klinicznymi opisującymi zaawansowanie przebiegu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych w postaci WKR, liczby przebytych interwencji naczyniowych oraz amputacji w obrębie kończyn dolnych. Nie wykazano również istotnych korelacji z polimorfizmem genu BDNF Val66Met, który jest postrzegany jako czynnik predysponujący do chorób sercowo-naczyniowych o nieustalonym do końca znaczeniu [44, 45, 46].

6.2 Examining Psychological Factors in Peripheral Artery Disease: Affective Temperament, Anxiety, and Depression in Patients Undergoing Revascularization Procedures.

W drugiej publikacji przeanalizowano zależności pomiędzy nasileniem lęku i depresji, temperamentem afektywnym i czynnikami klinicznymi w badanej grupie.

Zaobserwowano, że w grupie chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych cechy temperamentu depresyjnego i lękowego są bardziej nasilone ($p = <0,000001$, $p = 0,0007$), a hipertymicznego i drażliwego mniej wyrażone w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,00001$, $p = 0,01$). W piśmiennictwie jak dotąd brakowało danych dotyczących rozkładu temperamentów w grupie chorych dotkniętych przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

W kolejnym etapie w badanej grupie zmierzono wyższy poziom objawów depresji i lęku w porównaniu z grupą kontrolną, co pokrywa się z danymi z literatury [6,7,52]. Następnie w obrębie badanej grupy porównano chorych leczonych operacyjnie i wewnątrznaczyniowo. Istotną różnicę pomiędzy obiema podgrupami stwierdzono jedynie w kwestii nasilenia objawów depresyjnych, które były istotnie bardziej nasilone u osób zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego ($p = 0,02$). Do leczenia operacyjnego z reguły kwalifikowani są chorzy z bardziej zaawansowanymi zmianami chorobowymi niż w przypadku pacjentów, u których można przeprowadzić interwencję przezskórną. Nie dziwi zatem, że u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą obserwowano większą tendencję do objawów depresyjnych. Zależność ta nie jest jednak oczywista i w piśmiennictwie są też doniesienia o braku związku nasilenia lęku czy depresji z rodzajem przeprowadzanego zabiegu u pacjentów leczonych z powodu innej klinicznej manifestacji miażdżycy - choroby wieńcowej [53]. Jednakże co do samego negatywnego wpływu zaburzeń depresyjnych na przebieg przewlekłego niedokrwienia kończyn autorzy są zgodni i przywołują gorszy efekt rewaskularyzacji chirurgicznej bądź zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, progresji zwężeń w obrębie drugiej kończyny czy też słabsze wyniki testów sprawnościowych [10,54,55].

Przeprowadzono również kolejne analizy by powiązać objawy depresji i lęku z parametrami klinicznymi (Tabela 1 i 2).

Tabela 1 Ocena zależności skali HADS i parametrów klinicznych

	HADS_A		HADS_D	
	R	p	R	P
Wiek [lata]	-0,05	0,53	0,15	0,06
Liczba przebytych uprzednio interwencji naczyniowych w obrębie kończyn dolnych	0,08	0,31	-0,01	0,09
Czas od pierwszej interwencji na naczyniach kończyn dolnych [miesiące]	-0,02	0,80	0,05	0,53
WKR nogi operowanej	-0,17	0,03	-0,38	0,000001
WKR nogi nieoperowanej	0,10	0,20	-0,03	0,70
NRS przy przyjęciu	0,01	0,02	0,32	0,00004

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono na czerwono. Skróty: HADS, szpitalna skala oceny lęku i depresji; HADS_A, szpitalna skala oceny lęku i depresji, podskala lęku; HADS_D- szpitalna skala oceny lęku i depresji, podskala depresji; WKR, wskaźnik kostka- ramię; NRS, skala numeryczna do oceny bólu; R, korelacja rangowa Spearmana; p, współczynnik istotności statystycznej

Tabela 2 Zależności objawów lęku i depresji mierzonych w skali HADS od czynników klinicznych

	HADS_A				HADS_D			
	Wartość modelu	p	β	CI [95% CI] –95%	Wartość modelu	P	β	CI [95% CI] –95%
wiek	6,48	0,16	–0,11	–0,19/0,08	–0,04	0,36	–0,11	–0,14/0,05
płeć	0,49	0,40	0,12	–0,68–1,66	1,02	0,09	0,32	0,18/1,8
rodzaj interwencji naczyniowej	–0,48	0,45	–0,10	–1,75/0,81	–0,24	0,60	–0,06	–1,1/0,68
przebyte wcześniejsze interwencje	–0,21	0,51	0,02	–0,21/0,29	0,11	0,68	0,03	–0,44/0,66
liczba wcześniejszych interwencji	0,13	0,68	0,06	–0,55/0,82	0,65	0,01	0,29	0,16/1,1
przebyte amputacje kończyn dolnych	4,1	0,01	0,42	1,16–7,2	3,28	0,03	0,31	6,2/0,27
czas od pierwszej interwencji	–0,02	0,19	–0,18	–0,05/0,01	–0,004	0,67	–0,05	–0,02/0,01
NRS przy przyjęciu	0,06	0,83	0,03	–0,52/0,64	0,40	0,03	0,30	0,02–0,79
cukrzyca	0,56	0,65	0,08	–1,92/3,04	0,36	0,73	0,05	–1,8/2,54
nadciśnienie tętnicze	0,60	0,45	0,12	–1,68/0,77	–0,31	0,51	–0,09	–1,3/0,66
przewlekła niewydolność serca	0,91	0,51	0,12	–1,26/2,45	0,33	0,56	0,08	–0,83
choroba niedokrwienna serca	0,63	0,57	0,09	–0,94/1,66	0,19	0,64	0,06	–0,65/1,04
TEMPS-temperament depresyjny	–1,66	0,71	–0,08	–10/7,4	–3,55	0,27	–0,20	–10,0/2,97
TEMPS-temperament cyklotymiczny	1,63	0,62	0,11	–5,1/8,4	0,91	0,70	0,07	–3,9/5,7
TEMPS-temperament hipertymiczny	2,45	0,07	0,27	0,11/10,0	–1,03	0,55	–0,07	–4,5/2,5
TEMPS-temperament drażliwy	–1,79	0,55	–0,11	–7,9/4,3	–4,5	0,07	–0,26	–8,8/–0,14
TEMPS-temperament lękowy	–0,70	0,82	–0,05	–6,9/5,5	3,6	0,10	0,33	–0,8/8,1

Analiza wieloczynnikowa- model regresji. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono na czerwono. Skróty: HADS, szpitalna skala oceny lęku i depresji; HADS_A, szpitalna skala oceny lęku i depresji, podskala lęku; HADS_D- szpitalna skala oceny lęku i depresji, podskala depresji; NRS, skala numeryczna do oceny bólu; TEMPS, Skala The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego-Autoquestionnaire; p, współczynnik istotności statystycznej; β , standaryzowany współczynnik regresji; CI, przedział ufności

Zaobserwowano istotną dodatnią korelację między objawami lęku i depresji a intensywnością bólu. Także przebyta amputacja oraz niższy WKR operowanej kończyny wiązały się z wyższym nasileniem tych parametrów. Samo natężenie depresji było natomiast powiązane z uprzednio przebytymi zabiegami rewaskularyzacji w obrębie kończyn dolnych. Dane te wskazują, że zaburzenia nastroju pogarszają przebieg kliniczny przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Z kolei nie udało się potwierdzić istotnych korelacji pomiędzy natężeniem temperamentów afektywnych a wynikami HADS.

6.3. Gender-Modulated Influence of BDNF Concentration and Val66Met Polymorphism on Cognitive Outcomes in Chronic Limb Ischemia Patients.

W ostatniej publikacji analizowano korelacje stężenia BDNF w surowicy oraz polimorfizmu genu BDNF Val66Met z wynikami testów kognitywnych wśród chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych z uwzględnieniem różnic między płciami. W początkowej fazie analiz zaobserwowano istotne różnice w wynikach komputerowej baterii testów neuropsychologicznych „Neurotest”, które były zależne od płci (Tabela 3).

Tabela 3 Wyniki testów poznawczych "Neurotest" w grupie badanej z podziałem według płci i polimorfizmu BDNF Val66Met

	Kobiety (n = 52)	Mężczyźni (n = 107)	p	BDNF Val66Met	
				AS-1 (n=106)	AS-2 (n=53)
SRT poprawne odpowiedzi [liczba]	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,75	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)
SRT czas reakcji [ms]	381,4 (283,1 – 494,4)	318,5 (271,9 – 393,5)	0,02	327,9 (275,6 – 432,7)	318,5 (275,6 – 392,8)
GnG niepoprawne reakcje NoGo [liczba]	7,0 (3,0 – 11,0)	6,0 (4,0 – 10,0)	0,79	6,0 (3,0 – 11,0)	7,0 (5,0 – 10,0)
GnG poprawne reakcje Go [liczba]	71,0 (66,0 – 74,0)	74,0 (69,0 – 75,0)	0,01	73,0 (68,0 – 75,0)	73,0 (71,0 – 75,0)
GnG czas reakcji [ms]	384,8 (325,2 – 448,4)	373,8 (338,0 – 413,8)	0,39	380,7 (341,8 – 419,2)	362,9 (333,1 – 427,6)
VM1	4,0 (3,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)	0,15	4,0 (3,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)
VM2	6,0 (5,0 – 7,0)	5,0 (5,0 – 6,0)	0,007	6,0 (5,0 – 7,0)	6,0 (5,0 – 6,0)
VM3	7,0 (6,0 – 8,0)	6,0 (5,0 – 7,0)	0,022	6,0 (5,0 – 7,0)	7,0 (6,0 – 7,5)
VM4	8,0 (6,0 – 9,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,012	7,0 (6,0 – 8,0)	7,0 (6,0 – 8,0)
VM5	8,0 (6,0 – 9,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,01	7,0 (6,0 – 8,0)	7,0 (6,0 – 8,0)
VMDT [poprawne odpowiedzi]	6,0 (4,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 7,0)	0,091	6,0 (4,0 – 7,0)	6,0 (5,0 – 6,5)
VWMT, brak odpowiedzi	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	0,94	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 0,0)
VWMT, czas niepoprawnych odpowiedzi [ms]	4672 (2750 – 6515)	4187 (2454 – 5752)	0,40	4359 (2640 – 5836)	3934 (0,0 – 5752)
VWMT, czas poprawnych odpowiedzi [ms]	3329 (2546 – 4282)	3429 (2625 – 4695)	0,22	3429 (2625 – 4742)	3153 (2586 – 4187)
VWMT, poprawne odpowiedzi	4,0 (2,0 – 6,0)	4,0 (2,5 – 6,0)	0,88	4,0 (2,0 – 6,0)	5,0 (3,0 – 6,5)

Dane prezentowane jako mediana lub kwartyle. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono na czerwono. Skróty: SRT, prosty test czasu reakcji; GnG, test GoNoGo; VM 1-5, test pamięci werbalnej próby 1,2,3,4,5; VMDT, test odroczonej pamięci werbalnej; VWMT, wizualny test pamięci roboczej

Kobiety osiągały lepsze rezultaty w teście pamięci werbalnej (próby VM2 - VM5), natomiast mężczyźni radzili sobie lepiej w teście czasu prostej reakcji oraz teście GoNoGo - udzielili więcej poprawnych odpowiedzi Go. Takie obserwacje poczynili też inni autorzy w zagadnieniach dotyczących męskiej dominacji w testach czasu reakcji i przewagi kobiet w testach pamięci [56, 57]. W przypadku testu GoNoGo nie obserwowano jednoznacznego wyróżniania się którejs z płci [56,58,59].

Kolejne analizy dotyczyły wariantów polimorfizmu Val66Met genu BDNF, których rozkład w badanej grupie przedstawiał się następująco: 106 nosicieli allelu Met (Met/Met lub Met/Val-AS-1) oraz 53 homozygoty Val/Val (AS-2).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie wyników „Neurotestu” pomiędzy całymi podgrupami AS-1 i AS-2, natomiast wykazano istotne zależności po wyodrębnieniu płci w poszczególnych podgrupach (Tabela 4 i 5).

Tabela 4 Wyniki "Neurotestu" w grupie AS-1 po podziale według płci

	Kobiety (n=33)	Mężczyźni (n=73)	p
SRT, liczba poprawnych odpowiedzi	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,23
SRT, czas reakcji [ms]	381,4 (291,1 – 494,4)	319,1 (269,1 – 407,4)	0,076
GnG, ilość niepoprawnych reakcji NoGo	9,0 (5,0 – 12,0)	6,0 (3,0 – 10,0)	0,19
GnG, ilość poprawnych reakcji Go	70,0 (66,0 – 73,0)	74,0 (69,0 – 75,0)	0,0055
GnG, czas reakcji [ms]	384,8 (321,4 – 430,0)	378,4 (346,1 – 406,9)	0,73
VM1, liczba poprawnych odpowiedzi	4,0 (4,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)	0,052
VM2, liczba poprawnych odpowiedzi	6,0 (5,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 6,0)	0,043
VM3, liczba poprawnych odpowiedzi	7,0 (6,0 – 8,0)	6,0 (5,0 – 7,0)	0,017
VM4, liczba poprawnych odpowiedzi	8,0 (6,0 – 9,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,011
VM5, liczba poprawnych odpowiedzi	8,0 (6,0 – 9,0)	7,0 (5,0 – 8,0)	0,010
VMDT, liczba poprawnych słów	6,0 (4,0 – 8,0)	5,0 (3,0 – 7,0)	0,09
VWMT, liczba braku odpowiedzi	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	0,85
VWMT, czas niepoprawnej odpowiedzi [ms]	4906 (2953 – 6789)	4227 (2475 – 5500)	0,35
VWMT, czas poprawnej odpowiedzi [ms]	3320 (2215 – 4313)	3507 (2688 – 4835)	0,13
VWMT, liczba prawidłowych odpowiedzi	4,0 (2,0 – 6,0)	4,0 (2,0 – 6,0)	0,94

Dane przedstawiono jako mediany i kwartyle. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono na czerwono. Skróty: SRT, prosty test czasu reakcji; GnG, test GoNoGo; VM 1-5, próby 1,2,3,4,5 testu pamięci werbalnej; VMDT, test odroczonej pamięci werbalnej; VWMT, wizualny test pamięci roboczej; n, liczba

Tabela 5 Wyniki "Neurotestu" w grupie AS-2 po podziale według płci

	Kobiety (n=19)	Mężczyźni (n=34)	p
SRT, liczba poprawnych odpowiedzi	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,85
SRT, czas reakcji [ms]	379,2 (277,9 – 568,2)	304,8 (276,2 – 384,3)	0,29
GnG, liczba niepoprawnych reakcji NoGo	20,0 (12,0 – 34,0)	8,5 (5,0 – 11,0)	0,043
GnG, liczba poprawnych reakcji Go	73,0 (70,0 – 75,0)	74,0 (71,0 – 75,0)	0,51
GnG, czas reakcji [ms]	388,2 (337,4 – 484,6)	361,8 (333,1 – 419,8)	0,37
VM1, liczba poprawnych odpowiedzi	4,0 (3,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)	0,91
VM2, liczba poprawnych odpowiedzi	6,0 (6,0 – 6,0)	5,0 (5,0 – 6,0)	0,07
VM3, liczba poprawnych odpowiedzi	7,0 (6,0 – 7,0)	6,5 (6,0 – 8,0)	0,66
VM4, liczba poprawnych odpowiedzi	7,0 (6,0 – 8,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,36
VM5, liczba poprawnych odpowiedzi	7,0 (6,0 – 8,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,36
VMDT, liczba poprawnych odpowiedzi	6,0 (4,0 – 7,0)	5,0 (5,0 – 6,0)	0,28
VWMT, liczba braku odpowiedzi	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,95
VWMT, czas niepoprawnej odpowiedzi [ms]	4516 (0,0 – 6515)	3794 (0,0 – 5756)	0,82
VWMT, czas poprawnej odpowiedzi [ms]	3448 (2625 – 3828)	3130 (2532 – 4187)	0,98
VWMT, liczba poprawnych odpowiedzi	4,0 (3,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 6,0)	0,93

Dane przedstawiono jako mediany i kwartyle. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono na czerwono. Skróty: SRT, prosty test czasu reakcji; GnG, test GoNoGo; VM 1-5, próby 1,2,3,4,5 testu pamięci werbalnej; VMDT, test odroczonej pamięci werbalnej; VWMT, wizualny test pamięci roboczej; n, liczba

Kobiety będące nosicielkami allelu Met osiągały lepsze wyniki w próbach od 2 do 5 testu pamięci werbalnej, jednocześnie rzadziej wykazywały prawidłową reakcję Go w teście GoNoGo w porównaniu z mężczyznami z podgrupy AS-1 (Tabela 4). Z kolei kobiety homozygotyczne pod względem allelu Val częściej niż homozygotyczni mężczyźni wykazywały nieprawidłową reakcję NoGo w teście GoNoGo (Tabela 5). Zaobserwowano też znaczenie polimorfizmu Val66Met dla korelacji stężenia BDNF w surowicy z wynikami „Neurotestu”. Wśród wszystkich mężczyzn występowała dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem BDNF a ilością prawidłowych reakcji Go w teście GoNoGo (Tabela 6).

Tabela 6 Korelacja pomiędzy stężeniem BDNF w surowicy a wynikami "Neurotestu"

	Cała grupa (n=159)		BDNF AS-1 (n=106)		BDNF AS-2 (n=53)	
	Kobiety (n = 52)	Mężczyźni (n = 107)	Kobiety (n = 33)	Mężczyźni (n = 73)	Kobiety (n = 19)	Mężczyźni (n = 34)
SRT, liczba prawidłowych odpowiedzi	0,125 p=0,37	-0,024 p=0,80	-0,108 p=0,54	-0,021 p=0,86	-0,056 p=0,81	0,057 p=0,74
SRT, czas reakcji	0,143 p=0,31	-0,144 p=0,13	0,066 p=0,71	-0,118 p=0,32	0,241 p=0,32	-0,273 p=0,11
GnG, liczba nieprawidłowych reakcji NoGo	0,139 p=0,32	-0,134 p=0,16	0,034 p=0,85	-0,076 p=0,52	0,271 p=0,26	-0,271 p=0,12
GnG, liczba prawidłowych reakcji Go	0,086 p=0,54	0,248 p=0,01	0,179 p=0,31	0,235 p=0,04	-0,104 p=0,67	0,341 p=0,04
GnG, czas reakcji	0,082 p=0,56	-0,056 p=0,56	-0,142 p=0,43	-0,127 p=0,28	0,399 p=0,09	0,001 p=0,99
VM1, liczba prawidłowych odpowiedzi	-0,198 p=0,15	-0,013 p=0,89	-0,115 p=0,52	-0,084 p=0,47	-0,300 p=0,21	0,164 p=0,35
VM2, liczba prawidłowych odpowiedzi	-0,097 p=0,49	0,047 p=0,63	0,073 p=0,68	0,158 p=0,18	-0,456 p=0,04	-0,192 p=0,27
VM3, liczba prawidłowych odpowiedzi	-0,027 p=0,84	0,021 p=0,83	0,219 p=0,22	-0,027 p=0,38	-0,483 p=0,03	0,153 p=0,38
VM4, liczba prawidłowych odpowiedzi	-0,171 p=0,22	0,173 p=0,07	-0,052 p=0,77	0,077 p=0,51	-0,367 p=0,12	0,475 p=0,004
VM5, liczba prawidłowych odpowiedzi	-0,172 p=0,22	0,180 p=0,06	-0,053 p=0,76	0,088 p=0,45	-0,377 p=0,11	0,480 p=0,004
VMDT, liczba prawidłowych odpowiedzi	-0,185 p=0,18	0,099 p=0,31	-0,301 p=0,08	0,099 p=0,40	0,089 p=0,71	0,171 p=0,33
VWMT, liczba braku odpowiedzi	0,089 p=0,53	-0,123 p=0,20	0,051 p=0,77	-0,101 p=0,39	0,132 p=0,59	-0,216 p=0,21
VWMT, czas nieprawidłowej odpowiedzi	0,099 p=0,48	-0,110 p=0,25	-0,092 p=0,61	-0,046 p=0,69	0,416 p=0,07	-0,371 p=0,03
VWMT, czas prawidłowej odpowiedzi	-0,046 p=0,74	0,039 p=0,69	0,128 p=0,47	-0,084 p=0,47	-0,466 p=0,04	0,306 p=0,07
VWMT, liczba prawidłowych odpowiedzi	0,101 p=0,47	0,124 p=0,12	0,234 p=0,49	0,038 p=0,74	-0,086 p=0,72	0,365 p=0,03

Dane przedstawiono jako współczynnik korelacji Spearmana i współczynnik istotności- p. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono na czerwono. Skrót: n, liczba; SRT, prosty test czasu reakcji; GnG, test GoNoGo; VM 1-5, próby 1,2,3,4,5 testu pamięci werbalnej; VMDT, test odroczonej pamięci werbalnej; VWMT, wizualny test pamięci roboczej

Wśród homozygot Val wraz ze wzrostem stężenia BDNF w surowicy u kobiet zaobserwowano gorsze wyniki w próbach 2 i 3 testu pamięci werbalnej i jednocześnie krótszy czas poprawnej reakcji w teście pamięci werbalnej, a u mężczyzn dodatkowo lepsze wyniki w próbach 4 i 5 testu pamięci werbalnej, teście odroczonej pamięci werbalnej oraz krótszy czas niepoprawnej odpowiedzi w teście odroczonej pamięci werbalnej (Tabela 6). Dostępne publikacje łączą głównie allel Met z chorobami neurodegeneracyjnymi, w tym z chorobą Alzheimera [60], czy też z gorszymi wynikami w zakresie struktury i funkcji mózgu badanego z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego, szczególnie zaznaczonymi w obszarach kory przedczołowej i hipokampa [61,62]. Odzwierciedleniem dowiedzionych zależności są słabsze wyniki testów poznawczych badających pamięć deklaratywną [63] czy funkcje wykonawcze [64] u osób z obecnością allelu Met. Publikacje nie są jednak spójne w tym temacie. Opublikowano również metaanalizę, w której homozygoty Val/Val lepiej radziły sobie w testach pamięci, a nosiciele allelu Met osiągnęli lepsze rezultaty w zadaniach sprawdzających funkcje wykonawcze [65]. Z kolei inne badanie dowodziło, że nosiciele allelu Met mają bardziej rozwinięte zdolności językowe i wzrokowo - przestrzenne, pamięć, uwagę i funkcje wykonawcze w porównaniu do homozygot Val/Val [66]. Nasze badanie również wykazało ochronną rolę allelu Met wobec pogorszenia funkcji poznawczych, ale nie u wszystkich badanych. Zatem wydaje się, że wpływ polimorfizmu BDNF Val66Met na funkcje poznawcze może wykazywać wzorce specyficzne dla płci. Negatywna rola allelu Met może być mniej wyrażona u kobiet lub allel Met może nawet mieć potencjał protekcyjny. W literaturze również pojawiają się doniesienia o odmiennym znaczeniu polimorfizmu Val66Met u obu płci. U kobiet łączył się on z szybkością percepcji [67], aczkolwiek nam nie udało się potwierdzić takiej zależności. U pacjentek z chorobą Parkinsona mających allel Met i niższy poziom BDNF w surowicy, opisywano bardziej sprawne funkcje wykonawcze [68]. Te powiązania mogą wynikać z zależnego od płci wpływu polimorfizmu Val66Met na takie regiony mózgu jak kora przedczołowa lub hipokamp. Nie bez znaczenia jest również poziom estrogenu, który w badaniach na zwierzętach podnosił stężenie BDNF w surowicy [69]. Jednak otrzymane wyniki nie potwierdziły istotnej różnicy w poziomie BDNF między płciami.

7. PODSUMOWANIE I IMPLIKACJE KLINICZNE

W przeprowadzonym cyklu publikacji dokonano analizy stężenia BDNF w surowicy, polimorfizmu Val66Met genu BDNF, temperamentu afektywnego, nasilenia lęku i depresji, funkcjonowania poznawczego oraz innych parametrów klinicznych w populacji chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

W pierwszej z przeprowadzonych analiz wykazano, że poziom BDNF w surowicy jest niższy u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych. Stężenie jest szczególnie niskie przy współwystępowaniu niewydolności serca. Te wyniki sugerują, że większe obciążenie układu sercowo-naczyniowego wiąże się z mniejszym stężeniem BDNF w surowicy.

W drugiej analizie stwierdzono zwiększone nasilenie objawów depresyjnych i lękowych u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych. Szczególnie wysokie natężenie objawów depresyjnych obserwowano u chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego. Zauważono również, że nasilenie depresji i lęku wykazywało ujemną korelację z WKR zmierzonym na kończynie poddawanej interwencji naczyniowej, a dodatnią korelację z natężeniem odczuwanego bólu i przebytymi amputacjami. Ponadto same objawy depresyjne były skorelowane z liczbą przebytych zabiegów naczyniowych. Współwystępowanie zaburzeń nastroju może przyczyniać się do pogorszenia przebiegu przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Ocena temperamentu afektywnego u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych wskazała cechy temperamentu depresyjnego i lękowego jako bardziej nasilone, a hipertymicznego i drażliwego jako mniej wyrażone. Wobec szerokiego rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych i ich oddziaływania na przebieg kliniczny przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, odpowiednio szybkie rozpoznanie i włączenie adekwatnego leczenia wydają się mieć ważny wpływ na losy chorego. Również znajomość cech temperamentu pacjenta, a co za tym idzie także jego skłonności do bycia depresyjnym czy lękowym, może wspierać zachowanie czujności diagnostycznej i odpowiednie zaplanowanie badań przesiewowych w kierunku zaburzeń nastroju. Dodatkowe strategie postępowania u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych powinny obejmować ogólne wsparcie psychologiczne lub opiekę psychiatryczną. Takie postępowanie mogłoby wpłynąć na poprawę jakości życia, współpracy przy leczeniu i przebieg choroby podstawowej.

W trzeciej analizie zobrazowano różnice w wynikach testów poznawczych między płciami w kontekście polimorfizmu genu BDNF Val66Met. Kobiety osiągały lepsze rezultaty w

VMT, a mężczyźni w SRT i teście GoNoGo. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy całymi podgrupami Met/Met lub Met/Val i Val/Val, jednakże zauważalne różnice pojawiły się po wyodrębnieniu płci w tych podgrupach. Nosicielki allelu Met miały lepsze wyniki w teście pamięci werbalnej, przy czym częściej wykazywały nieprawidłowe odpowiedzi Go w teście GoNoGo. Z kolei żeńskie homozygoty Val znacznie częściej nieprawidłowo odpowiadały NoGo w porównaniu z homozygotami Val płci męskiej. U ogółu mężczyzn wyższe stężenia BDNF korelowały z poprawą wyników testu GoNoGo. Natomiast u osób z wariantem polimorfizmu Val/Val: wśród kobiet niższe stężenia BDNF wiązały się z lepszymi wynikami testu pamięci werbalnej, a u mężczyzn przeciwnie. Przeprowadzone badanie uwypukla specyficzny dla płci wpływ poziomów BDNF w surowicy i polimorfizmu BDNF na procesy poznawcze u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych. Identyfikacja potencjalnych biomarkerów genetycznych może stanowić użyteczne narzędzie do identyfikacji osób zagrożonych pogorszeniem funkcji poznawczych w przyszłości.

8. PIŚMIENICTWO

1. Szczeklik A., Gajewski P. Interna Szczeklika. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2023.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ME, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(2):111. doi:10.1016/j.rec.2017.12.014.
3. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res.* 2021;128(12):1818–1832. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318535.
4. Hare DL. Depression and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2021 Jun 1;32(3):167-174. doi: 10.1097/MOL.0000000000000749.
5. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(14):1827–1845. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.041.
6. Tully PJ, Harrison NJ, Cheung P, Cosh S. Anxiety and Cardiovascular Disease Risk: a Review. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:120. doi:10.1007/s11886-016-0800-3.
7. Brostow DP, Petrik ML, Starosta AJ, Waldo SW. Depression in patients with peripheral arterial disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2017;16(3):181–193. doi:10.1177/1474515116687222.
8. Harris KM, Mena-Hurtado C, Burg MM, Vriens PW, Heyligers J, Smolderen KG. Association of depression and anxiety disorders with outcomes after revascularization in chronic limb-threatening ischemia hospitalizations nationwide. *J Vasc Surg.* 2023 Feb;77(2):480-489. doi: 10.1016/j.jvs.2022.09.008
9. Abi-Jaoudé JG, Naiem AA, Edwards T, Lukaszewski MA, Obrand DI, Steinmetz OK, et al. Comorbid Depression is Associated with Increased Major Adverse Limb Events in Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Jul;64(1):101-110. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.04.020
10. Scierka LE, Mena-Hurtado C, Ahmed ZV, Yousef S, Arham A, Grimshaw AA, et al. The association of depression with mortality and major adverse limb event outcomes in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022;320:169–177. doi:10.1016/j.jad.2022.09.098.

11. Welch KG, Faria I, Browder SE, Drudi LM, McGinigle KL. Depression in Patients with Peripheral Artery Disease: An Underdiagnosis with Increased Mortality. *Ann Vasc Surg.* 2023 Sep;95:80-86. doi: 10.1016/j.avsg.2023.03.002.
12. Shalaeva E, Bano A, Kasimov U, Atakov S, Mirakhmedova K, Dadabaeva N, et al. Depression and anxiety symptoms are underestimated risk factors for postoperative prognosis in patients with Type 2 diabetes and peripheral artery disease undergoing partial foot amputation: Results from a prospective cohort study. *J Psychosom Res.* 2024 Aug;183:111824. doi: 10.1016/j.jpsychores.2024.111824.
13. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem.* 2019;26(16):2948–2961. doi:10.2174/0929867325666180313105949.
14. Ramirez JL, Drudi LM, Grenon SM. Review of biologic and behavioral risk factors linking depression and peripheral artery disease. *Vascular Medicine.* 2018;23(5):478-488. doi:10.1177/1358863X18773161.
15. Shakt G, Tsao NL, Levin MG, Walker V, Kember RL, Klarin D, et al. Major Depressive Disorder Impacts Peripheral Artery Disease Risk Through Intermediary Risk Factors. *J Am Heart Assoc.* 2024 Feb 20;13(4):e030233. doi: 10.1161/JAHA.123.030233.
16. Woo AK. Depression and Anxiety in Pain. *Reviews in Pain.* 2010;4(1):8–12. doi: 10.1177/204946371000400103
17. Dembińska-Krajewska D, Rybakowski J. Skala TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego Autoquestionnaire)--ważne narzędzie do badania temperamentów afektywnych [The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A)--an important tool to study affective temperaments]. *Psychiatr Pol.* 2014 Mar-Apr;48(2):261-76. Polish.
18. Akiskal HS, Akiskal KK, Hafykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord.* 2005;85(1–2):3–16. doi:10.1016/j.jad.2004.12.001

19. Vecsey-Nagy M, Szilveszter B, Kolossváry M, Boussoussou M, Vattay B, Gonda X et al. Association between affective temperaments and severe coronary artery disease. *J Affect Disord.* 2021;295:914–919. doi:10.1016/j.jad.2021.08.063.
20. Vecsey-Nagy M, Szilveszter B, Kolossváry M, Boussoussou M, Vattay B, Gonda X et al. The association between accelerated vascular aging and cyclothymic affective temperament in women. *J Psychosom Res.* 2021;145:110423. doi:10.1016/j.jpsychores.2021.110423.
21. Nemcsik J, Vecsey-Nagy M, Szilveszter B, Kolossváry M, Karády J, László A, et al. Inverse association between hyperthymic affective temperament and coronary atherosclerosis: a coronary computed tomography angiography study. *J Psychosom Res.* 2017;103:108–112. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.10.013.
22. Eory A, Gonda X, Lang Z, Torzsa P, Kalman Jr J, Kalabay L, et al. Personality and cardiovascular risk: association between hypertension and affective temperaments-a cross-sectional observational study in primary care settings. *Eur J Gen Pract.* 2014;20(4):247–252. doi:10.3109/13814788.2013.868431.
23. Eory A, Rozsa S, Torzsa P, Kalabay L, Gonda X, Rihmer Z. Affective temperaments contribute to cardiac complications in hypertension independently of depression. *Psychother Psychosom.* 2014;83(3):187–189. doi:10.1159/000357364.
24. Vecsey-Nagy M, Szilveszter B, Kolossváry M, Boussoussou M, Vattay B, Gonda X et al. Cyclothymic affective temperament is independently associated with left ventricular hypertrophy in chronic hypertensive patients. *J Psychosom Res.* 2022;160:110988. doi:10.1016/j.jpsychores.2022.110988.
25. Chen Z, Zhang H. A meta-analysis on the role of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease patients. *Adv Clin Exp Med.* 2022; 32(3): 285–295. doi: 10.17219/acem/154955.
26. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci.* 2015; 11(6): 1164–1178. doi: 10.5114/aoms.2015.56342.
27. Karantali E, Kazis D, Papavasileiou V, Prevezianou A, Chatzikonstantinou S, Petridis F, et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(3). doi: 10.3390/medicina57030297.

28. Nowroozi A, Salehi MA, Mohammadi S. Brain-derived neurotrophic factor in patients with epilepsy: A systematic review and meta- -analysis. *Epilepsy Res.* 2021; 178: 106794. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106794.
29. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2011; 16(9): 960–972. doi: 10.1038/mp.2010.88.
30. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015; 174: 432–440. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044.
31. Brandys MK, Kas MJH, van Elburg AA, Campbell IC, Adan RA. A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry.* 2011; 12(6): 444–454. doi: 10.3109/15622975.2011.562244.
32. Ornell F, Hansen F, Schuch FB, Rebelatto FP, Tavares AL, Scherer JN et al. Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders: A systematic review and meta- -analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018; 193: 91–103. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.08.036.
33. Hao LS, Du Y, Chen L, Jiao YG, Cheng Y. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2022; 151: 676–682. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.05.026.
34. Davarpanah M, Shokri-Mashhadi N, Ziaei R, Saneei P. A systematic review and meta-analysis of association between brain-derived neurotrophic factor and type 2 diabetes and glycemic profile. *Sci Rep.* 2021 Jul 2;11(1):13773. doi: 10.1038/s41598-021-93271-z.
35. Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review. *Thromb J.* 2020; 18: 28. doi: 10.1186/s12959-020-00240-z.
36. Pytka MJ, Pałasz-Borkowska A, Tarchalski JL, Nowak A, Przymuszała-Staszak D, Schneider A, et al. The serum concentration of brain-derived neurotrophic factor is

- lower in ambulatory and clinically stable patients with more advanced systolic heart failure. *Pol Arch Intern Med.* 2022; 132(10). doi: 10.20452/pamw.16303.
37. Barman HA, Şahin I, Atıcı A, Durmaz E, Yurtseven E, Ikitimur B, et al. Prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor levels in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Anatol J Cardiol.* 2019; 22(6): 309–316, doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.37941.
 38. Jin H, Ji JJ, Zhu Yi, Wang XD, Li YP, Shi QY, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor, a New Predictor of Coronary Artery Calcification. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021; 27: 1076029621989813, doi: 10.1177/1076029621989813.
 39. Sustar A, Perkovic MN, Erjavec GN, Strac DS, Pivac N. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease. *Indian J Med Res.* 2019; 150(1): 43–49, doi: 10.4103/ijmr. IJMR_1566_17.
 40. Montone RA, Camilli M, Del Buono MG, Russo M, Rinaldi R, Canonico F, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with acute coronary syndrome. *Transl Res.* 2021; 231: 39–54, doi: 10.1016/j.trsl.2020.11.006.
 41. Aslan G, Polat V, Bozcali E, Şahin MH, Çetin N, Ural D. Evaluation of serum platelet-derived growth factor receptor- β and brain-derived neurotrophic factor levels in microvascular angina. *Anatol J Cardiol.* 2020; 24(6): 397–404, doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.44388.
 42. Bieliński M, Lesiewska N, Jaracz M, Tomaszewska M, Sikora M, Mieczkowski A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism in Context of Executive Functions and Working Memory in Obese Patients. *Neuropsychiatry.* 2018; 08(01). doi: 10.4172/neuropsychiatry.1000331.
 43. Sandrini L, Castiglioni L, Amadio P, Werba JP, Eligini S, Fiorelli S, et al. Impact of Val66Met Polymorphism on Myocardial Infarction: Exploring the Macrophage Phenotype. *Cells.* 2020; 9(5). doi: 10.3390/cells9051084.
 44. Jiang R, Babyak MA, Brummett BH, Hauser ER, Shah SH, Becker RC, et al. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism is associated with

- disease severity and incidence of cardiovascular events in a patient cohort. *Am Heart J.* 2017 Aug;190:40-45. doi: 10.1016/j.ahj.2017.05.002.
45. Jiang H, Wang R, Liu Y, Zhang Y, Chen ZY. BDNF Val66Met polymorphism is associated with unstable angina. *Clin Chim Acta.* 2009 Feb;400(1-2):3-7. doi: 10.1016/j.cca.2008.10.017.
 46. Amadio P, Colombo GI, Tarantino E, Gianellini S, Ieraci A, Brioschi M, et al. BDNFVal66met polymorphism: a potential bridge between depression and thrombosis. *Eur Heart J.* 2017 May 7;38(18):1426-1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehv655.
 47. Ramanoël S, Hoyau E, Kauffmann L, Renard F, Pichat C, Boudiaf N, et al. Gray Matter Volume and Cognitive Performance During Normal Aging. A Voxel-Based Morphometry Study. *Front aging neurosci.* 2018; 10. doi: 10.3389/fnagi.2018.00235/47.
 48. Henstridge CM, Pickett E, Spires-Jones TJ. Synaptic pathology: A shared mechanism in neurological disease. *Ageing Res Rev.* 2016; 28: 72-84. doi: 10.1016/j.arr.2016.04.005.
 49. Dementia. *Who.int.* Retrieved April 4, 2024.
 50. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *The Lancet.* 2015; 386:(10004):1698-1706. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8.
 51. Descamps B, Saif J, Benest AV, Biglino G, Bates DO, Chamorro-Jorganes A, et al. BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Promotes Embryonic Stem Cells Differentiation to Endothelial Cells Via a Molecular Pathway, Including MicroRNA-214, EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2), and eNOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):2117-2125. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311400.
 52. Aragão JA, de Andrade LGR, Neves OMG, Aragão ICS, Aragão FMS, Reis FP. Anxiety and depression in patients with peripheral arterial disease admitted to a tertiary hospital. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20190002. doi: 10.1590/1677-5449.190002.
 53. Roohafza H, Sadeghi M, Khani A, Andalib E, Alikhasi H, Rafiei M. Psychological state in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery or percutaneous

- coronary intervention and their spouses. *Int J Nurs Pract*. 2015 Apr;21(2):214-20. doi: 10.1111/ijn.12234.
54. Cherr GS, Wang J, Zimmerman PM, Dosluoglu HH. Depression is associated with worse patency and recurrent leg symptoms after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg*. 2007 Apr;45(4):744-50. doi: 10.1016/j.jvs.2006.11.057.
55. Cherr GS, Zimmerman PM, Wang J, Dosluoglu HH. Patients with depression are at increased risk for secondary cardiovascular events after lower extremity revascularization. *J Gen Intern Med*. 2008 May;23(5):629-34. doi: 10.1007/s11606-008-0560-x.
56. Sjoberg EA, Cole GG. Sex Differences on the Go/No-Go Test of Inhibition. *Arch Sex Behav*. 2018 Feb;47(2):537-542. doi: 10.1007/s10508-017-1010-9.
57. Blough PM, Slavin LK. Reaction time assessments of gender differences in visuospatial performance. *Percept Psychophys*. 1987 Mar;41(3):276-81. doi: 10.3758/bf03208225.
58. Stibbe T, Huang J, Paucke M, Ulke C, Strauss M. Gender differences in adult ADHD: Cognitive function assessed by the test of attentional performance. *PLoS One*. 2020 Oct 15;15(10):e0240810. doi: 10.1371/journal.pone.0240810.
59. Kertzman S, Fluhr A, Vainder M, Weizman A, Dannon PN. The role of gender in association between inhibition capacities and risky decision making. *Psychol Res Behav Manag*. 2018. 11:503-510. doi:10.2147/PRBM.S167696.
60. Azman KF, Zakaria R. Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 19;23(12):6827. doi: 10.3390/ijms23126827.
61. Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry*. 2005 Jul;10(7):631-6. doi: 10.1038/sj.mp.4001656
62. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human

- cortical morphology. *J Neurosci.* 2004 Nov 10;24(45):10099-102. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004 34.
63. Kambeitz JP, Bhattacharyya S, Kambeitz-Illankovic LM, Valli I, Collier DA, McGuire P. Effect of BDNF val(66)met polymorphism on declarative memory and its neural substrate: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012; 36(9):2165-2177. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.002.
64. Nagel IE, Chicherio C, Li SC, von Oertzen T, Sander T, Villringer T, et al. Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Front Hum Neurosci.* 2008 May 3;2:1. doi: 10.3389/neuro.09.001.2008.
65. Toh YL, Ng T, Tan M, Tan A, Chan A. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review. *Brain Behav.* 2018 Jul;8(7):e01009. doi: 10.1002/brb3.1009.
66. Szabo AJ, Alosco ML, Miller LA, McGeary JE, Poppas A, Cohen RA, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and cognitive function in persons with cardiovascular disease. *Psychogeriatrics.* 2013; 13(4), 206-212. doi: 10.1111/psyg.12013.
67. Laing KR, Mitchell D, Wersching H, Czira ME, Berger K, Baune BT. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: a gender-specific role in cognitive function during normal cognitive aging of the MEMO-Study? *Age (Dordr).* 2012 Aug;34(4):1011-22. doi: 10.1007/s11357-011-9275-8.
68. Foltynie T, Lewis SGJ, Goldberg E, Blackwell AD, Kolachana BS, Weinberger DR, et al. The BDNF Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005; 252: 833–838. doi: 10.1007/s00415-005-0756-5.
69. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol.* 2006 Dec;27(4):404-14. doi: 10.1016/j.yfrne.2006.09.003.

9. STRESZCZENIA

9.1 STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych to jedna z najczęstszych manifestacji klinicznych miażdżycy. Podstawą jej leczenia jest modyfikacja stylu życia właściwa dla prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych oraz regularny trening marszowy. Część chorych wymaga leczenia inwazyjnego, do którego zaliczamy: przesz skórne zabiegi wewnątrznaczyniowe oraz leczenie operacyjne. Choroba dla większości pacjentów wiąże się głównie z bólem, jednak jest też obciążeniem sfery psychicznej. Coraz szerzej podkreśla się znaczenie czynników psychologicznych takich jak lęk, depresja czy temperament afektywny w chorobach sercowo-naczyniowych, jednak w przypadku przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych zagadnienie to nie zostało wyczerpane. Potencjalny wpływ na przebieg choroby może mieć również BDNF oraz polimorfizm Val66Met jego genu kodującego, które również są połączone z neuropsychologią. BDNF jest białkiem regulującym funkcjonowanie układu nerwowego i jego obniżone stężenia obwodowe opisywano w licznych schorzeniach neuropsychiatrycznych. Jednak ostatnio rolę BDNF i polimorfizmu jego genu Val66Met coraz szerzej dostrzega się również w chorobach sercowo-naczyniowych.

Celem pracy była analiza klinicznych i genetyczno- molekularnych korelatów neuropsychologicznych i temperamentalnych w populacji pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

Analizie poddano łącznie 159 pacjentów (52 kobiet i 107 mężczyzn) w wieku 59-73 lat, którzy w latach 2017-2019 byli poddani leczeniu inwazyjnemu z powodu objawowego przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych (zabiegi wewnątrznaczyniowe- 124 pacjentów, operacje klasyczne- 35 pacjentów) w Klinice Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy. Pacjenci, po wyrażeniu świadomej zgody na udział w badaniu, zostali ocenieni klinicznie, neuropsychologicznie oraz mieli pobraną krew na badania genetyczno- molekularne. Na ocenę neuropsychologiczną składała się ocena: temperamentu afektywnego (z wykorzystaniem polskiej adaptacji kwestionariusza TEMPS-A) oraz nasilenia objawów depresyjnych i lękowych (przy pomocy skali HADS). Natomiast badania laboratoryjne obejmowały oznaczenie stężenia BDNF w surowicy oraz oznaczenie polimorfizmu genetycznego BDNF Val66Met. Uzyskane w badaniu dane przeanalizowano z użyciem programu Statistica 13.

Wykazano, że poziom BDNF w surowicy jest niższy u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych. Stężenie to jest szczególnie niskie przy współwystępowaniu niewydolności serca. W tym kontekście nie znaleziono istotnych korelacji dla polimorfizmu genu BDNF Val66Met. W badanej grupie zaobserwowano również zwiększone nasilenie objawów depresyjnych i lękowych. Szczególnie wysokie natężenie objawów depresyjnych obserwowano u chorych planowanych do leczenia operacyjnego. Ponadto wykazano ujemną korelację nasilenia depresji i lęku z WKR zmierzonym na kończynie poddawanej interwencji naczyniowej a dodatnią korelację z natężeniem odczuwanego bólu i amputacjami. Dodatkowo bardziej nasilone objawy depresyjne były powiązane z liczbą przebytych zabiegów naczyniowych. Spośród cech temperamentalnych osób z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych wyróżniały się cechy depresyjne i lękowe, natomiast cechy drażliwe i hipertymiczne były mniej nasilone. Funkcjonowanie poznawcze badanych różniło się w zależności od płci. Kobiety lepiej radziły sobie w testach pamięci, a mężczyźni wykazywali się szybszym czasem reakcji i lepszymi odpowiedziami w teście GoNoGo. Dodatkowo obserwowano, że na funkcje poznawcze może wpływać polimorfizmu BDNF Val66Met, ale w sposób specyficzny dla płci.

Podsumowując, omówione aspekty psychologiczne i genetyczno- molekularne mają wpływ na przebieg przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Świadomość takich zależności może poprawić opiekę nad chorymi i jednocześnie wpłynąć na ich rokowanie.

9.2 STRESZCZENIE W JEZYKU ANGIELSKIM

Chronic lower limb ischemia is one of the most common manifestation of atherosclerosis. Its treatment is based on a lifestyle modification in secondary prevention and regular walking training. Some patients require invasive treatment, which includes: percutaneous endovascular procedures and surgery. Mainly, the disease is associated with pain, but it is also a psychological burden. The importance of psychological factors such as anxiety, depression and affective temperament in cardiovascular diseases is increasingly emphasized. In the case of chronic lower limb ischemia, this matter has not been exhausted. BDNF and the BDNF gene polymorphism Val66Met are also linked to neuropsychology. They may also have a potential impact on the course of the disease. BDNF is a protein that regulates the functioning of the nervous system. Its reduced peripheral concentration has been described in numerous neuropsychiatric diseases. Furthermore, the role of BDNF and its Val66Met gene polymorphism has been increasingly recognized in cardiovascular diseases.

The aim of the study was to analyze the genetic and molecular correlates of neuropsychological and temperamental factors in patients with peripheral artery disease.

The analysis included 159 patients (52 women and 107 men) with the age range 59-73 years. All of them suffered from symptomatic chronic lower limb ischemia and were qualified for an invasive treatment (endovascular procedures - 124 patients, surgery - 35 patients). The study was conducted in the Department of Vascular and Internal Diseases of Jan Bizieli's University Hospital No. 2 in Bydgoszcz. Subjects, after giving their informed consent to participate in the study, were clinically and neuropsychologically assessed. Their blood was collected for genetic and molecular tests. The neuropsychological examination included the assessment of affective temperament (using the Polish adaptation of the TEMPS-A questionnaire) and the severity of depressive and anxiety symptoms (using the HADS scale). Laboratory tests included BDNF concentration in serum and the BDNF Val66Met genetic polymorphism. The data obtained in the study were analyzed using the Statistica 13 program.

The findings revealed that serum BDNF concentrations were lower in patients with chronic lower limb ischemia. The concentrations were particularly low in patients with the coexisting heart failure. In that context, no significant correlations were found for the BDNF Val66Met gene polymorphism. Furthermore, an increased severity of depressive and anxiety symptoms was observed. Especially high levels of depressive symptoms were observed in

patients required surgical treatment. Moreover, there was a negative correlation between the severity of depression and anxiety, and the ABI measured on the treated limb. There was also a positive correlation with the intensity of pain and amputations. Additionally, more severe depressive symptoms were associated with the number of past vascular procedures. Affective temperament traits such as tendency to be depressive or anxious were more often. Hyperthymic and irritable temperaments, on the other hand, were less intense. The cognitive functioning of the subjects differed depending on gender. Women performed better in memory tests, and men showed faster reaction times and better answers in the GoNoGo test. Additionally, it was observed that cognitive functions may be influenced by the BDNF Val66Met polymorphism, but in a sex-specific manner.

To sum up, the psychological, genetic and molecular factors influence the course of chronic lower limb ischemia. Awareness of such relationships may improve patient care and influence on prognosis.

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1 Tekst publikacji 1



Aleksandra Chyrek-Tomaszewska^{1, 2}, Alicja Katarzyna Popiołek¹, Katarzyna Linkowska³,
Mariusz Kozakiewicz⁴, Adam Szelągowski⁴, Jacek Budzyński⁵, Maciej Kazimierz Bieliński^{1, 2}

¹Department of Clinical Neuropsychology, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

²Department of Cardiac Rehabilitation and Experimental Cardiology, Władysław Biegański's Regional Specialist Hospital in Grudziądz, Poland

³Department of Forensic Medicine, Division of Molecular & Forensic Genetics, Faculty of Medicine, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland

⁴Department of Geriatrics, Nicolaus Copernicus University in Toruń, L. Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland

⁵Department of Vascular and Internal Diseases, Nicolaus Copernicus University in Toruń, L. Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland

Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure

Corresponding author:

Aleksandra Chyrek-Tomaszewska,
Department of Clinical
Neuropsychology, Nicolaus Copernicus
University in Toruń, Collegium Medicum
in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland;
e-mail: aleksandrachyrek@wp.pl

ABSTRACT

Introduction: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and BDNF Val66Met polymorphism have been associated with cardiovascular diseases such as atherosclerosis, congestive heart failure (CHF), hypertension and ischaemic heart disease (IHD). To the authors' knowledge, such connections have not been described in peripheral artery disease (PAD) yet.

Material and methods: 159 PAD subjects and 57 controls were included. All enrolled subjects underwent evaluation of clinical status. Information on comorbidities such as diabetes type 2, hypertension, IHD and CHF, was gathered. Serum concentrations of BDNF were measured by ELISA. Genotypes of the BDNF-AS SNP rs6265 were determined using TaqMan SNP Genotyping Assay.

Results: PAD patients had significantly lower BDNF serum concentrations compared to controls (median values of 7.2 vs. 35.1 ng/mL, $P < 0.001$). Concentrations were significantly lower in patients with concomitant CHF ($P < 0.05$). The CHF subgroup was characterised by a greater prevalence of diabetes and ischaemic heart disease ($P < 0.01$). There was no significant difference between BDNF serum concentrations and other comorbidities, ABI, and medical history including disease duration and past interventions. No important correlations were found for BDNF Val66Met polymorphism.

Conclusions: The present study adds to the body of evidence associating BDNF and atherosclerosis. The serum BDNF concentrations were lower in PAD, especially in a subgroup with comorbid CHF. These results suggest that a larger cardiovascular burden is connected with decreased BDNF serum concentrations. No evidence was found to support the hypothesis that BDNF gene polymorphism may be a contributing factor in the pathogenesis of cardiovascular diseases such as PAD.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor, peripheral arterial disease, heart failure, atherosclerosis, Val66Met

Medical Research Journal 2023;
Volume 8, Number 3, 203–207
10.5603/MRJ.a2023.0032
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2451-2591
e-ISSN 2451-4101

Med Res J 2023; 8 (3): 203–207

Introduction

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a widely studied neurotrophin produced principally by neurons. It has an important role in numerous brain

functions such as neurogenesis, neuroregeneration, regulation of synaptic transmission and synaptic plasticity. Besides the nervous system, BDNF also acts like exercise-induced cytokine [1]. It is synthesised in e.g. muscle tissues, fibroblasts, macrophages or platelets

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

www.journals.viamedica.pl/medical_research_journal

203

Table 1. Participant characteristics

Parameter	Without CHF group (n = 131)	CHF group (n = 28)	P-value
Age, [y]	65.0 (59.0–72.0)	69.0 (63.5–73.5)	0.02
Gender (♀/♂)	43/88	9/19	0.98
DM, n	45 (34.5%)	20 (71.5%)	< 0.01
HA, n	89 (68.5%)	24 (85.7%)	0.15
IHD, n	42 (32.3%)	24 (85.7%)	< 0.01
BDNF AS polymorphism	C/C n = 86 (65.7%) C/T n = 44 (33.6%) T/T n = 1 (0.7%)	C/C n = 19 (67.9%) C/T n = 8 (28.5%) T/T n = 1 (3.6%)	0.71
BDNF, [pg/L]	2.69 (1.11–5.29)	1.38 (0.92–3.1)	0.02
ABI operated leg	0.5 (0.25–0.69)	0.5 (0.2–0.66)	0.79
ABI unoperated leg (excluding patients with amputations)	0.66 (0.35–0.84)	0.77 (0.5–1.0)	0.25
No of leg revascularization in past	1.0 (0.0–2.0)	1.0 (0.0–2.0)	0.92
Duration from 1 st intervention [months]	6.0 (0.0–30.0)	18.0 (0.0–30.0)	0.74
Earlier amputations (yes/no)	10 (7.7%)	3 (10.5%)	0.55

Data shown as a median or number and per cent. CHF — chronic heart failure; HA — arterial hypertension; DM — diabetes; IHD — ischaemic heart disease; BDNF — brain-derived neurotrophic factor; BDNF AS — brain-derived neurotrophic factor's Val66Met polymorphisms; ABI — ankle-brachial index

and occurs in the heart, vessels or plasma, where other BDNF roles still have been uncovered [2]. As multiple studies have proved, BDNF could be considered a versatile biomarker in various diseases. Decreased peripheral concentrations of BDNF were observed in neuropsychiatric conditions [3–11], but there is a growing number of BDNF studies also in internal medicine. Low concentrations of circulating BDNF have been noted in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome, including obesity and dyslipidaemia [12]. Furthermore, serum BDNF concentrations relate to cardiovascular dysfunction. Consequently, reduced BDNF concentrations were noticed in atherosclerosis [13], chronic heart failure (CHF) [1, 14], hypertension [15] or ischaemic heart disease (IHD) [16]. Moreover, blood BDNF concentrations were inversely associated with the degree of coronary artery calcification [15] and progression of CHF [1]. In addition, reduced serum BDNF concentrations are related to poorer prognosis as an independent risk factor of death and rehospitalization in patients with CHF [14]. Contrastingly, higher BDNF concentrations were found in patients with microvascular angina and ST-elevation myocardial infarction [17, 18].

BDNF is encoded by a polymorphic BDNF gene, found on chromosome 11. A common single nucleotide polymorphism (SNP) in the BDNF gene, in which Methionine (Met) substitutes for Valine (Val) at codon 66 (Val66Met), has also been linked to neuropsychiatric, metabolic or cardiovascular diseases (CVDs) [19, 20].

This study aimed to examine the serum concentration of BDNF and BDNF gene Val66Met variants in a group of patients with peripheral artery disease (PAD) qualified for revascularization and to determine the clinical factors associated with BDNF concentration. To the authors' knowledge, up to now, this topic has not been described.

Material and methods

Patients and control group

A total of 159 adult Caucasian patients of Polish nationality were enrolled in this study, including 62 women and 97 men. All patients suffered from PAD and met the criteria for lower limb revascularization. The diagnoses of PAD and comorbidities such as diabetes, hypertension, IHD, and CHF were made using typical criteria [21–25]. The median age of all participants was 66.0 (range 39–87). Basic demographic and clinical data are presented in Table 1. Exclusion criteria comprised any acute condition, significant neurological or psychiatric disorders and lack of consent.

For the study group, a control group consisting of 57 healthy, chronically untreated people, 25 women and 32 men with a median age of 67.5 (range 45–78) years, was selected. The control group did not differ from the study group in terms of age ($p = 0.19$) and gender ($p = 0.10$).

Blood collection and biochemical analyses

BDNF concentrations were assessed in a peripheral blood sample. Tests were performed according to the manufacturer's instructions (Biovendor). BDNF was determined in duplicate using appropriately diluted serum samples. The applied ELISA method involved coating a plate with a monoclonal antibody specific for a BDNF (antigen). To verify the reliability of the results, standard solutions were applied to the plate. Concentrations were measured, and a calibration curve was prepared. Afterwards, plasma samples were added to the plate and incubated for 60 minutes. Once BDNF appeared in the serum, it was bound to a specific antibody. Having washed away unbound antigens, an enzyme-linked antibody specific for a BDNF was added. Samples were incubated for 30 minutes and plates were rinsed. After rinsing plates and removing unbound antibodies, a substrate solution was added to produce a colour reaction. Colour intensity corresponded to the concentration concentrations of BDNF in samples that were read at 450 nm.

Genomic DNA was isolated from blood using GeneMatrix Bio-Trace DNA Purification Kit according to the manufacturer's protocols (Eurx, Gdańsk, Poland). DNA quantity was assessed spectrophotometrically (DeNovix Inc., Wilmington, USA). Genotypes of the BDNF-AS SNP rs6265 were determined using a commercially available TaqMan SNP Genotyping Assay (Assay ID: C_11592758_10) with the ViiA™ 7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Carlsbad, California) in accordance with manufacturer's instructions.

Ethics

All participants gave informed consent to participate in the study. Permission for the study was obtained from the Local Bioethics Committee (No. 471/2017) and the study conforms to the recognised standards of the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

Computer software Statistica 13 was used to perform statistical analyses. A Shapiro–Wilk test revealed that the distribution of variables was not normal; therefore, nonparametric tests were used in subsequent analyses. Data are presented as median or number and per cent. The statistical significance of the differences between the two groups of data was calculated using Mann–Whitney U tests. The Spearman rank correlation test was used to determine correlations between variables. A logistic regression model was performed to determine factors relevant to BDNF concentration.

Results

The serum BDNF concentration was found to be significantly lower in the study group ($p = 9.28E-26$) with median values of 2.3 vs. 31.8 ng/mL. Moreover, the occurrence of CHF was associated with a significantly lower concentration of BDNF (Tab. 1). Patients with CHF have also more comorbidities like diabetes type 2 (71.5% vs. 34.5%, $p < 0.01$) and IHD (85.7% vs. 32.3%, $p < 0.01$). The subsequent multivariable analysis did not confirm CHF as an independent fundamental differentiating factor ($p = 0.12$). No relevant differences or significant correlations between the BDNF concentration and analysed clinical parameters (illness duration, number of vascular interventions, previous amputations, and ABI) were found. Also, no significant relationships were established for diabetes, hypertension, IHD, CHF and BDNF polymorphism.

Discussion

BDNF, besides its role in the nervous system, participates in energy homeostasis and cardiovascular function. The main mechanism of BDNF action is to bind the tyrosine receptor kinase B (TrkB). The activation of TrkB is essential for coronary vessel development. Besides, BDNF protects endothelium. It is suspected that this protective activity stems from decreasing endothelial oxidative stress, stabilizing the vascular smooth muscle cells, reducing their apoptosis and minimizing vascular calcification [15]. Furthermore, BDNF stimulates neovascularization in response to hypoxia [14, 26]. Similarly, an increase in circulating BDNF fosters the survival of cardiomyocytes [26]. BDNF also regulates myoblast activity and is necessary for the endogenous repair of the myocardium [2]. BDNF release is highly dependent on blood perfusion [1, 2]. CHF and PAD, due to lower capillary perfusion, are associated with ischaemia-induced myopathy. Dysfunctional skeletal muscles and myocardium are not capable of synthesising and releasing myokines, such as BDNF, in a proper way, which is a part of the vicious circle of adverse cardiac remodelling and myopathy progression [2]. Sympathetic hyperactivity connected with CHF and vasculitis or noninflammatory arteriopathies observed in PAD may also contribute to a reduction of BDNF blood concentration [21, 27]. The dysfunction of BDNF could also be indirectly related to the pathogenesis of CVDs, due to its involvement in the regulation of glucose and lipid metabolism and the development of obesity and dyslipidaemia [12], all of them redounding to CVDs.

The present study duplicated the finding that BDNF serum concentration is lower in patients with CHF. It also confirmed the reduced concentration of

circulating BDNF in atherosclerosis by measuring the concentration of BDNF in patients with PAD, a clinically relevant manifestation of atherosclerosis. A correlation between the serum BDNF concentration and severity of PAD expressed as parameters like ankle-brachial index, a number of past endovascular interventions or illness duration was not observed. Interestingly, in the present study, the co-occurrence of CHF and PAD was associated with a significantly lower concentration of BDNF. Such a dependence was not confirmed among other comorbidities such as diabetes, hypertension, and IHD. It is possible that CHF affects BDNF blood concentrations more than other CVDs. However, it should be noted that the subgroup of people with CHF was characterised by a significantly greater prevalence of diabetes and IHD.

Although the Val66Met polymorphism of BDNF gene in previous studies was associated with changes in circulating concentrations of BDNF and it may be linked to CVDs, no significant correlation was found for BDNF Val66Met polymorphism in the study group.

Growing evidence indicates that BDNF has a positive impact on the cardiovascular system and might prove itself as a risk factor for CVDs. Further experimental studies are needed to prove the importance of BDNF in clinical practice. The accumulated evidence on the BDNF's role in the pathogenesis of atherosclerosis and CHF may help to create an additional therapeutic approach for these diseases' prevention and treatment in the future.

There are limitations to this study that should be noted. The study population was relatively small. Serum BDNF concentrations are influenced by several factors, and not all of them were analysed. There are no detailed data regarding pharmacotherapy, blood pressure, heart rate, smoking, BMI or hypercholesterolemia.

Conclusions

To conclude, serum BDNF concentrations were lower in PAD patients. In addition, serum BDNF concentrations were significantly lower in patients with PAD and CHF. Although this connection may be an effect of the worse health status, which is a result of the coexistence of CHF, diabetes, and IHD.

Article information

Ethics statements: *The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The study was approved by the Bioethical Commission of the Nicolaus Copernicus University, Collegium Medicum in Bydgoszcz and informed consent was obtained from all individual participants.*

Conflict of interest: *None.*

Funding: *None.*

References

- Pytka MJ, Palasz-Borkowska A, Tarchalski JL, et al. The serum concentration of brain-derived neurotrophic factor is lower in ambulatory and clinically stable patients with more advanced systolic heart failure. *Pol Arch Intern Med.* 2022; 132(10), doi: 10.20452/pamw.16303, indexed in Pubmed: 35916461.
- Berezin AE, Berezin AA, Lichtenauer M, Myokines and Heart Failure: Challenging Role in Adverse Cardiac Remodeling, Myopathy, and Clinical Outcomes. *Dis Markers.* 2021; 2021: 6644631, doi: 10.1155/2021/6644631, indexed in Pubmed: 33520013.
- Chen Z, Zhang H. A meta-analysis on the role of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 2022; 32(3): 285–295, doi: 10.17219/acem/154955.
- Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci.* 2015; 11(6): 1164–1178, doi: 10.5114/aoms.2015.56342, indexed in Pubmed: 26788077.
- Karantali E, Kazis D, Papavasiliou V, et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(3), doi: 10.3390/medicina57030297, indexed in Pubmed: 33809965.
- Nowroozi A, Salehi MA, Mohammadi S. Brain-derived neurotrophic factor in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2021; 178: 106794, doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106794, indexed in Pubmed: 34773766.
- Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2011; 16(9): 960–972, doi: 10.1038/mp.2010.88, indexed in Pubmed: 20733577.
- Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015; 174: 432–440, doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044, indexed in Pubmed: 25553404.
- Brandys MK, Kas MJH, van Elburg AA, et al. A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry.* 2011; 12(6): 444–454, doi: 10.3109/15622975.2011.562244, indexed in Pubmed: 21486106.
- Ornelli F, Hansen F, Schuch FB, et al. Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018; 193: 91–103, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.08.036, indexed in Pubmed: 30347311.
- Hao LS, Du Y, Chen L, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2022; 151: 676–682, doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.05.026, indexed in Pubmed: 35667336.
- Davarpanah M, Shokri-Mashhadi N, Ziaei R, et al. A systematic review and meta-analysis of association between brain-derived neurotrophic factor and type 2 diabetes and glycemic profile. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 13773, doi: 10.1038/s41598-021-93271-z, indexed in Pubmed: 34215825.
- Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review. *Thromb J.* 2020; 18: 28, doi: 10.1186/s12959-020-00240-z, indexed in Pubmed: 33132762.
- Barman HA, Şahin I, Atıcı A, et al. Prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor levels in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Anatol J Cardiol.* 2019; 22(6): 309–316, doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.37941, indexed in Pubmed: 31789613.
- Jin H, Ji JJ, Zhu Yi, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor, a New Predictor of Coronary Artery Calcification. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021; 27: 1076029621989813, doi: 10.1177/1076029621989813, indexed in Pubmed: 33523719.
- Sustar A, Perkovic MN, Erjavec GN, et al. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease. *Indian J Med Res.* 2019; 150(1): 43–49, doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1566_17, indexed in Pubmed: 31571628.

17. Montone RA, Camilli M, Del Buono MG, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with acute coronary syndrome. *Transl Res*. 2021; 231: 39–54, doi: [10.1016/j.trsl.2020.11.006](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.11.006), indexed in Pubmed: [33221484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221484/).
18. Aslan G, Polat V, Bozcali E, et al. Evaluation of serum platelet-derived growth factor receptor-β and brain-derived neurotrophic factor levels in microvascular angina. *Anatol J Cardiol*. 2020; 24(6): 397–404, doi: [10.14744/AnatolJCardiol.2020.44388](https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.44388), indexed in Pubmed: [33253128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253128/).
19. Bieliaski M, Lesiewska N, Jaracz M, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism in Context of Executive Functions and Working Memory in Obese Patients. *Neuropsychiatry*. 2018; 08(01), doi: [10.4172/neuropsychiatry.1000331](https://doi.org/10.4172/neuropsychiatry.1000331).
20. Sandrini L, Castiglioni L, Amadio P, et al. Impact of Val66Met Polymorphism on Myocardial Infarction: Exploring the Macrophage Phenotype. *Cells*. 2020; 9(5), doi: [10.3390/cells9051084](https://doi.org/10.3390/cells9051084), indexed in Pubmed: [32349267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349267/).
21. Sampson UKA, Fowkes FGR, Naidoo NG, Criqui MH. Peripheral Artery Disease. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Nugent R, ed. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. 3rd ed. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, Washington (DC) 2017.
22. PTZ Z. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. 2017 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology*. 2017; 6(A): 1–80, doi: [10.5603/dk.2017.0001](https://doi.org/10.5603/dk.2017.0001).
23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7): 1281–1357, doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc), indexed in Pubmed: [23817082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817082/).
24. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Task Force Members. ESC Committee for Practice Guidelines, Document Reviewers. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2949–3003, doi: [10.1093/eurheartj/ehz296](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296), indexed in Pubmed: [23996286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996286/).
25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128), indexed in Pubmed: [27206819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/).
26. Trombetta IC, DeMoura JR, Alves CR, et al. Serum Levels of BDNF in Cardiovascular Protection and in Response to Exercise. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(2): 263–269, doi: [10.36660/abc.20190368](https://doi.org/10.36660/abc.20190368), indexed in Pubmed: [32876194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876194/).
27. Kadowaki S, Shishido T, Honda Y, et al. Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome. *Heart Vessels*. 2016; 31(4): 535–544, doi: [10.1007/s00380-015-0628-6](https://doi.org/10.1007/s00380-015-0628-6), indexed in Pubmed: [25616498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616498/).

Examining Psychological Factors in Peripheral Artery Disease: Affective Temperament, Anxiety, and Depression in Patients Undergoing Revascularization Procedures

Aleksandra Chyrek-Tomaszewska^{1,2}, Alicja Katarzyna Popiołek^{1,3}, Małgorzata Piskunowicz¹, Alina Borkowska¹, Jacek Budzyński⁴, Maciej Kazimierz Bieliński^{1,2}

¹Department of Clinical Neuropsychology, Collegium Medicum of Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz, Poland; ²Department of Cardiac Rehabilitation and Experimental Cardiology, Władysław Biegański's Regional Specialist Hospital, Grudziądz, Poland; ³Department of Internal Diseases, Jan Bielecki's University Hospital No. 2, Bydgoszcz, Poland; ⁴Department of Vascular and Internal Diseases, Collegium Medicum of Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Aleksandra Chyrek-Tomaszewska, Department of Cardiac Rehabilitation and Experimental Cardiology, Władysław Biegański's Regional Specialist Hospital in Grudziądz, Poland, ul. Rydygiera 15/17, 86-168, Grudziądz, Poland, Tel/fax +48 52 585 37 03, Email aleksandrachyrek@wp.pl

Purpose: This study aimed to assess the prevalence of depressive and anxiety symptoms in peripheral artery disease (PAD) patients, correlating these symptoms with clinical parameters and examining affective temperaments within the study group.

Material and Methods: A total of 159 PAD patients, predominantly male, admitted for vascular surgery due to lower limb atherosclerosis, participated in this cross-sectional study. Various assessments were conducted, including the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego-Autoquestionnaire (TEMPS-A) for affective temperaments, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) for anxiety and depression symptoms, and the Numerical Rating Scale (NRS) for pain intensity. Additionally, the Ankle-Brachial Index (ABI) was measured to assess circulation in the legs.

Results: The findings revealed a higher prevalence of depressive and anxiety symptoms in the PAD patient group compared to the control group. Notably, depressive and anxiety symptoms correlated with the severity of PAD, as indicated by lower ABI values in the operated leg. Patients undergoing surgical revascularizations exhibited higher depressive symptoms than those undergoing endovascular procedures. Furthermore, correlations were observed between depressive symptoms and the number of previous vascular procedures and amputations, alongside increased pain levels at admission. Clinical factors such as diabetes, hypertension, heart failure, ischemic heart disease, previous revascularization procedures, amputations, and the intensity of affective temperaments did not correlate with HADS scores.

Discussion: The study highlighted the intricate relationship between mood disorders and PAD severity, emphasizing the potential prognostic implications of untreated depression and anxiety in PAD patients. These findings suggest the importance of closely monitoring and addressing psychological well-being in PAD management. However, the study encountered limitations such as varying assessment timing and sample size discrepancies among comorbidities, impacting the observation of associations between mood disorders and certain conditions.

Conclusion: In conclusion, depressive and anxiety symptoms are often in PAD. Further research is needed to explore therapeutic interventions targeting mental health and pain management to improve the course and outcomes of PAD.

Keywords: *chronic limb* ischaemia, mood disorders, affective temperament, behavioral profiles, pain

Introduction

Peripheral artery disease (PAD) stands as one of the most prevalent cardiovascular diseases (CVDs). Its pathogenesis involves atherosclerotic narrowing of arteries, leading to inadequate blood flow and subsequent ischemia. Diagnosis of PAD typically relies on clinical symptoms and a reduced ankle-brachial index (ABI). Notably, ABI serves multiple roles,

Received: 25 March 2024
Accepted: 3 June 2024
Published: 1 July 2024

Psychology Research and Behavior Management 2024;17:2533–2543

2533



© 2024 Chyrek-Tomaszewska et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

including predicting total and cardiovascular mortality, major coronary or limb events, and wound healing.¹ The course of PAD is diverse, influenced by several factors like smoking, blood pressure, cholesterol levels, diabetes control, and physical activity. In addition, PAD often coexist with other manifestations of atherosclerosis.² Growing evidence suggests the involvement of psychological factors in PAD, echoing their impact on other CVDs.

Depression and anxiety represent prevalent mental health disorders, commonly associated with CVDs.^{3,4} While there are reports specifically addressing PAD,^{4,5} they lack comprehensiveness. The relationship between PAD and mood disorders is intricate and reciprocal. Shared mechanisms, such as stress axis activation, catecholaminergic, coagulation, and immune system responses, elevated homocysteine levels, and vascular endothelial lesions, create a complex interplay.^{3,4,6} Additionally, depression and anxiety exacerbate other cardiovascular risk factors and reduce adherence to therapy and healthy lifestyles.^{3,4} Notably, PAD predominantly affects the legs, resulting in various symptoms like intermittent claudication. Previous studies highlight the psychological component in pain, emphasizing that mood disorders can amplify pain experiences.⁷ However, data relating depression or anxiety to PAD progression, such as ABI, type of revascularization, or previous vascular interventions, remains scarce. Considering the necessity for numerous vascular procedures or surgeries in advanced disease stages, the literature surprisingly reports similar incidences of anxiety and depression in patients with chronic limb-threatening ischemia, irrespective of revascularization type.⁸ Previous studies have consistently pointed out that depressive and anxiety disorders worsen the prognosis in PAD.^{5,8-10}

The affective temperament, genetically determined and stable throughout life, reflects human behavior and emotions. Comprising five detailed types - hyperthymic, depressed, irritable, cyclothymic, and anxious - these temperaments may predispose individuals to mood disorders.¹¹ Recent studies have unveiled connections between affective temperaments and various CVDs like coronary artery disease and hypertension. For instance, cyclothymic and irritable temperaments showed associations with significant coronary artery stenosis.¹² Moreover, cyclothymic temperament correlated with accelerated vascular aging in women,¹³ while hyperthymic temperament demonstrated a protective effect against coronary artery disease.^{12,14} Cyclothymic temperament also revealed an important link to hypertension,¹⁵ left ventricular hypertrophy in hypertensive patients,¹⁶ and cardiac complications necessitating acute hospitalization.¹⁷ Despite reports highlighting psychological factors in CVDs, limited attention has been given to PAD. Therefore, this study aimed to assess depression and anxiety symptoms in PAD patients undergoing endovascular or surgical revascularizations and to explore their relationship with clinical parameters. Additionally, the study aimed to define affective temperaments within this group.

Materials and Methods

This cross-sectional study aimed to evaluate affective temperaments, anxiety, depressive symptoms, pain intensity, and ABI in 159 hospitalized patients undergoing surgical revascularization for PAD. The study cohort comprised predominantly male individuals admitted to the hospital for elective vascular surgery due to symptomatic atherosclerosis of the lower limbs. Of the total participants, 124 underwent endovascular surgery, and 35 underwent traditional surgical intervention. All patients received optimal medical therapy due to PAD (including statins, antiplatelet drugs). Also concomitant diseases were compensated and the pain treatment was adequate. The exclusion criteria were as follows: acute condition (also acute limb ischemia), significant neurological or psychiatric disorders and lack of consent.

For the study group, a control group consisting of 160 healthy, chronically untreated people. The control group did not differ from the study group in terms of gender ($p = 0.72$).

Assessment of Affective Temperaments

The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego-Autoquestionnaire (TEMPS-A) was employed as a self-report scale to assess five affective temperamental domains related to mood disorders. Developed by Dr. Hagop Akiskal et al, this scale evaluates Cyclothymic, Dysthymic, Hyperthymic, Irritable, and Anxious temperaments. Respondents rated their agreement or frequency of experiencing mood-related traits on a scale to identify predominant temperamental traits. The TEMPS-A scale measures the following affective temperaments:

- a) Cyclothymic: This dimension assesses cyclical mood changes characterized by alternating periods of hypomanic and depressive symptoms. Individuals scoring high on this dimension may experience mood swings and variability in energy levels.
- b) Dysthymic: This dimension evaluates a propensity toward depressive traits, including sadness, pessimism, low energy, and a general feeling of dissatisfaction with life.
- c) Hyperthymic: This dimension reflects a temperament associated with elevated, expansive, and overly positive moods. Individuals scoring high on this dimension may display high energy levels, optimism, and increased sociability.
- d) Irritable: This dimension measures irritability, often present in individuals experiencing mood disorders. It reflects a tendency to react with anger, annoyance, or impatience to various stimuli or situations.
- e) Anxious: This dimension assesses anxious temperament characterized by excessive worrying, nervousness, and a tendency to feel tense or apprehensive.

The comparison of TEMPS-A results in the study population was contextualized using a gender-matched control group derived from prior scale validation studies conducted in Polish conditions.¹⁸

Evaluation of Anxiety and Depression Symptoms

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), a self-assessment questionnaire, was utilized to measure anxiety and depression levels in patients. Developed by Zigmond and Snaith, this scale consists of Anxiety (HADS-A) and Depression (HADS-D) subscales, each containing seven items. Participants rated their experiences over the past week, enabling assessment of anxiety and depression symptoms separately.

- a) Anxiety Subscale (HADS-A): This subscale focuses on assessing symptoms related to anxiety. It includes questions about feelings of tension, apprehension, panic, and restlessness over the past week. Respondents rate their experiences on a scale ranging from 0 to 3 (eg, from “not at all” to “very much so”).
- b) Depression Subscale (HADS-D): This subscale concentrates on evaluating symptoms associated with depression. It covers feelings of low mood, lack of enjoyment or pleasure, hopelessness, and worthlessness experienced over the past week.

Both subscales, anxiety (HADS-A) and depression (HADS-D), are scored separately. The total scores for each subscale range from 0 to 21, with higher scores indicating more severe symptoms of anxiety or depression.

Quantification of Pain Intensity

The Numerical Rating Scale (NRS) served as a measurement tool to quantify subjective experiences, primarily pain intensity, on a scale from 0 to 10. This straightforward scale allowed patients to rate their current pain level, aiding in the assessment of pain severity.

The values are typically represented as follows:

- 0: No pain (or no symptoms)
- 1–3: Mild pain (or mild symptoms)
- 4–6: Moderate pain (or moderate symptoms)
- 7–10: Severe pain (or severe symptoms)

ABI Assessment

ABI, a non-invasive test evaluating leg circulation by comparing ankle and arm blood pressure, was conducted using a Hadeco Minidop ES100VX Doppler ultrasound device. Systolic blood pressure readings from arms and ankles were used to calculate ABI for each leg, aiding in the diagnosis of PAD and risk assessment for associated complications.

Statistical Analysis

Following the evaluation of the data distribution via the Shapiro–Wilk test, it was established that the data did not adhere to a normal distribution pattern. Subsequently, non-parametric tests were applied, and the data were primarily expressed in the form of medians (with interquartile ranges Q1–Q4). To evaluate the relationships between variables, the Spearman's rank correlation test was employed. Distinctions between groups were appraised using the Mann–Whitney *U*-test. Furthermore, a comprehensive analysis was conducted utilizing a regression model in a multivariate approach. Significance levels were determined at a threshold of $p < 0.05$ to ascertain statistical significance.

Ethical Standards

Prior to their involvement, all participants were fully briefed on the objectives of the study. Participation was contingent upon the completion of an informed consent form. Approval for the study was secured from the Bioethical Commission of the NCU, Collegium Medium in Bydgoszcz (Approval No. 471/2017), ensuring adherence to the esteemed principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Results

Demographic and clinical data in the study group are summarized in Table 1.

The initial analysis compared the intensity of affective temperaments in the study group with a gender-matched control group. Significantly higher expressions of depressive, irritable, and anxious temperaments were observed, along with a significantly lower expression of hyperthymic temperament in the study group (Table 2).

Further examination focused on differences in clinical and psychological outcomes among subgroups undergoing different revascularization procedures. It is noteworthy that nearly 30% of the participants exhibited clinically significant severity of drug-related symptoms, while over 16% displayed depressive symptoms. Notably, a significant difference was detected solely in depression symptom intensity, which was markedly higher in the subgroup of patients qualified for surgery (Table 3).

Table 1 Demographic and Clinical Data in Study Group

Parameter		All N=159	PTA (n=126)	Surgery (n=33)	p
Age, y		66,0 (59,0–73,0)	66,5 (60,0–73,0)	66,0 (59,0–70,0)	0,63
Gender (♀,♂)		52 (32,7%) / 107 (67,5%)	38 (30%) / 88 (70%)	20 (57,5%) / 14 (42,5%)	0,23
No of previous vascular treatments	Median Q25–Q75	1,0 (0,0–2,0)	1,0 (0,0–2,0)	1,0 (0,0–2,0)	0,67
No of patients with amputation		13 (8%)	10 (8%)	3 (10%)	0,31
ABI of operated limb [m]		0,50 (0,225–0,675)	0,5 (0,30–0,70)	0,365 (0,13–0,53)	0,09
ABI of non-operated limb [m]		0,69 (0,35–0,87)	0,675 (0,35–0,90)	0,695 (0,50–0,83)	0,61
DM, n		65 (41%)	51 (40,5%)	14 (42%)	0,87
HA, n		113 (71,5%)	88 (70%)	25 (76%)	0,52
CHF, n		28 (17,5%)	23 (18%)	5 (15%)	0,75
IHD, n		66 (42%)	51 (40,5%)	15 (45%)	0,63

Notes: Data are presented as medians and 25th and 75th quartiles or in number of subjects (n, %).

Abbreviations: ABI, ankle brachial-index; PTA, percutaneous transluminal angioplasty; DM, diabetes mellitus; HA, hypertension arterialis; CHF, congestive heart failure; IHD, ischemic heart disease;

Table 2 TEMPS_A Scale Results in the Study Group and the Control Group

	Study group	Control group	p
Gender (♀/♂)	52 (33%)/107 (67%)	56 (35%)/104 (65%)	0,72
TEMPS_depressive,	0,38 (0,28–0,47)	0,23 (0,19–0,38)	<0,000001
TEMPS_cyclothymic	0,28 (0,09–0,52)	0,29 (0,19–0,38)	0,25
TEMPS_hyperthymic	0,52 (0,33–0,61)	0,55 (0,35–0,67)	0011
TEMPS_irritable	0,10 (0,05–0,25)	0,20 (0,10–0,35)	0,00001
TEMPS_anxious	0,30 (0,11–0,53)	0,19 (0,11–0,34)	0,0007

Notes: Data are presented as medians and 25th and 75th quartiles or in number of subjects (n, %).
Abbreviations: TEMPS_A The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego-Autoquestionnaire.

Table 3 Results of the HADS Scale in the Patient Population Divided into Subgroups

	All	PTA (n=126)	Surgery (n=33)	p
Age (y)	66,0 (59,0–73,0)	66,5 (60,0–73,0)	66,0 (59,0–70,0)	0,62
Gender (♀/♂)	52 (32,7%) / 107 (67,5%)	38 (30%) / 88 (70%)	20 (57,5%) / 14 (42,5%)	0,28
NRS przy przyjęciu	0,0 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–5,0)	0,22
HADS_A result [p]	5,0 (3,0–8,0)	5,0 (3,0–8,0)	6,0 (4,0–9,0)	0,14
HADS_A [n/%]	0–7	99 (71%)	19 (65,5%)	0,47
	8–10	27 (19,5%)	7 (24%)	
	11–21	13 (9,5%)	3 (10,5%)	
HADS_D result [p]	5,0 (2,0–7,0)	4,0 (2,0–6,0)	6,0 (4,0–8,0)	0,02
HADS_D [n/%]	0–7	116 (83,5)	19 (65,5%)	0003
	8–10	17 (12%)	7 (24%)	
	11–21	6 (4,5%)	3 (10,5%)	

Notes: Data are presented as medians and 25th and 75th quartiles or in number of subjects (n, %).

Abbreviations: PTA, percutaneous transluminal angioplasty; NRS, numerical rating scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; y, years; m, meters; p points.

Correlation analyses were performed to explore the relationship between anxiety, depression severity, and quantitative parameters (Table 4). Results unveiled a significant positive correlation between anxiety, depression symptoms, and the intensity of pain. Conversely, a significant negative correlation was observed between anxiety, depressive symptoms, and the ABI score of the operated limb.

Table 4 Assessment of the Correlation of HADS Scale Parameters with Clinical Factors

	All			
	HADS_A		HADS_D	
	R	p	R	P
Age [y]	−0,05	0,53	0,15	0,059
No of previous vascular procedures [n]	0,08	0,31	−0,01	0,09
Time from first vascular procedure [months]	−0,02	0,80	0,05	0,53
ABI operated leg	−0,17	0,03	−0,38	0,000001
ABI nonoperated leg	0,10	0,20	−0,03	0,70
NRS ad admission	0,01	0,02	0,32	0,00004

Notes: R-Spearman correlations.

Abbreviations: ABI, Ankle-Brachial Index; NRS, numerical rating scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale.

Table 5 Assessment of Correlation of TEMPS Scale Parameters with HADS Scale Results

	HADS_A		HADS_D	
	R	p	R	P
TEMPS_depressive,	0,13	0,1	0,12	0,13
TEMPS_cyclothymic	0,14	0,08	−0,09	0,25
TEMPS_hyperthymic	0,11	0,16	−0,01	0,90
TEMPS_irritable	−0,03	0,70	−0,04	0,61
TEMPS_anxious	−0,01	0,90	−0,02	0,80

Notes: R-Spearman correlations.

Abbreviations: TEMPS_A The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego-Autoquestionnaire; HADS_A Hospital Anxiety and Depression Scale – anxiety scale; HADS_D Hospital Anxiety and Depression Scale – depression scale.

Interestingly, no significant correlations were found between the intensity of affective temperaments and the HADS results (Table 5).

Multivariate analysis was conducted to identify factors influencing anxiety and depressive symptoms (Table 6). The analysis revealed that only amputations significantly impacted anxiety severity. For depressive symptoms, significant factors included previous revascularization procedures, previous amputations, and the severity of pain upon admission to the hospital. Clinical factors such as diabetes, hypertension, heart failure, ischemic heart disease, previous revascularization procedures, and amputations did not exhibit significant associations with HADS scores.

Discussion

In the contemporary landscape of medical research, the intricate interplay between somatic diseases and psychological facets has garnered increasing attention. The association between atherosclerotic diseases, including PAD, and mood

Table 6 Multivariate Analysis – Regression Model for HADS Results

	HADS A				HADS D			
	Value of model	P	β	CI [95% CI] –95%	Value of model	P	β	CI [95% CI] –95%
Age	6,48	0,16	–0,11	–0,19/0,08	–0,04	0,36	–0,11	–0,14/0,05
Gender	0,49	0,40	0,12	–0,68–1,66	1,02	0,09	0,32	0,18/1,8
Type of intervention	–0,48	0,45	–0,10	–1,75/0,81	–0,24	0,60	–0,06	–1,1/0,68
Previous interventions I/0	–0,21	0,51	0,02	–0,21/0,29	0,11	0,68	0,03	–0,44/0,66
No of previous vascular treatments	0,13	0,68	0,06	–0,55/0,82	0,65	0,01	0,29	0,16/1,1
Amputation	4,1	0,008	0,42	1,16–7,2	3,28	0,03	0,31	6,2/0,27
Time from 1st vascular intervention	–0,02	0,19	–0,18	–0,05/0,01	–0,004	0,67	–0,05	–0,02/0,01
NRS at admission	0,06	0,83	0,03	–0,52/0,64	0,40	0,03	0,30	0,02–0,79
DM	0,56	0,65	0,08	–1,92/3,04	0,36	0,73	0,05	–1,8/2,54
HA	0,60	0,45	0,12	–1,68/0,77	–0,31	0,51	–0,09	–1,3/0,66
CHF	0,91	0,51	0,12	–1,26/2,45	0,33	0,56	0,08	–0,83/
IHD	0,63	0,57	0,09	–0,94/1,66	0,19	0,64	0,06	–0,65/1,04
TEMPS-D	–1,66	0,71	–0,08	–10/7,4	–3,55	0,27	–0,20	–10,0/2,97
TEMPS-C	1,63	0,62	0,11	–5,1/8,4	0,91	0,70	0,07	–3,9/5,7
TEMPS-H	2,45	0,07	0,27	0,11/10,0	–1,03	0,55	–0,07	–4,5/2,5
TEMPS-I	–1,79	0,55	–0,11	–7,9/4,3	–4,5	0,07	–0,26	–8,8/–0,14
TEMPS-A	–0,70	0,82	–0,05	–6,9/5,5	3,6	0,10	0,33	–0,8/8,1

Abbreviations: TEMPS_D, depressive temperament; TEMPS_C, cyclothymic temperament; TEMPS_H, hyperthymic temperament; TEMPS_I, irritable temperament; TEMPS_A, anxious temperament; HADS_A, Hospital Anxiety and Depression Scale – anxiety scale; HADS_D, Hospital Anxiety and Depression Scale – depression scale; DM, diabetes mellitus; HA, hypertension arterialis; CHF, congestive heart failure; IHD, ischemic heart disease; NRS, numerical rating scale.

disorders has been extensively documented, albeit still not comprehensively understood.¹⁹ This relationship is attributed to shared biological factors such as dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic, coagulation, and immune systems, along with endothelial dysfunction. Behavioral factors, including tobacco use, physical inactivity, and medical non-adherence, also contribute to this nexus.²⁰ Despite the prevailing focus on coronary artery disease, PAD, an equally significant cardiovascular disease associated with an increased risk of coronary heart disease, remains comparatively under-researched.²¹ With its global prevalence affecting over 230 million individuals and posing a substantial burden of disability,²² PAD stands as a critical cause of cardiovascular morbidity and mortality. Apart from traditional cardiovascular risk factors such as age, smoking or diabetes, which contribute to occurrence and progression of PAD, there are new epidemiological insights including also the role of psychology. Psychological facets seem to be very important considering the development of the disease and its course.

Our study sought to investigate the correlations between demographic and clinical parameters, psychological aspects such as temperaments, and the prevalence and intensity of depressive and anxiety symptoms in patients with PAD.

Consistent with prior research,^{4,5,10,21,23,24} our findings (Table 3) reaffirm the high incidence of depressive and anxiety symptoms in PAD patients. Recent studies have further indicated that depression and anxiety correlate with the progression and severity of PAD. Conventionally, the severity of lower extremity PAD has been assessed using Fontaine

and Rutherford classifications based on claudication distance. However, additional parameters, as demonstrated in meta-analyses, indicate a higher risk of all-cause mortality, impaired physical functioning, and poorer post-revascularization outcomes in patients with comorbid depressive symptoms.^{10,25,26}

Moreover, investigations have highlighted the association between depression and anxiety with adverse post-revascularization results. Furthermore, patients with PAD and depressive symptoms showed more impaired physical functioning confirmed by physical performance tests such as maximum walking distance, pain-free walking distance, 6-minute walk distance or walking speed.^{20,27} When present, depression and anxiety are associated with worse post-revascularization outcomes.

Studies by Cherr et al^{28,29} revealed that depressed patients undergoing revascularization exhibited reduced patency and increased risk of recurrent symptomatic PAD and coronary heart disease events. They also did not demonstrate an association between depression and type of intervention- endovascular, open, or hybrid.^{28,29} So did other researchers in the matter of depression and anxiety in the population with chronic limb threatening ischemia. A study by Harris et al⁸ demonstrated a higher incidence of major amputations and increased hospitalization costs in patients with coexisting depression and anxiety, particularly those undergoing surgical revascularization. Moreover, the coexistence of depression and anxiety in this group was associated with a longer length and higher costs of hospitalizations. On the other hand, hospitalizations during which depressed patients underwent surgical revascularization, were associated with a higher odds of major amputation and a longer length of stay.

Consistent with the previous observations, we also found that the course of PAD and the intensity of depressive and anxiety symptoms are codependent. Our analysis (Table 4) revealed significant positive correlations between depressive and anxiety symptoms and clinical manifestations of PAD, notably the ABI of the operated limb and pain intensity upon admission, although the significance was more pronounced for depressive symptoms. Contradictorily, the study of Aquarius et al³⁰ did not find a predictive relationship between ABI and depressive symptoms in PAD. However, ABI has been implicated as a potential marker for postoperative delirium and cognitive impairment in various studies. There was also a strong suggestion that ABI may be a predictive marker of cognitive impairment in general population.³¹

The co-occurrence of mood and memory disorders is frequently observed, and this trend extends to patients with CVDs. These conditions significantly impact a patient's ability to cope with self-management of their illness and adhere to treatment plans. In many cases, mood disorders and pain are intertwined, demonstrating a bidirectional relationship. In PAD, pain represents a fundamental symptom. Although the literature lacks precise information on the direct association between depression or anxiety and complaints of pain in PAD, this interplay has been extensively documented in various somatic diseases. The mechanism underlying this relationship is intricate and multifaceted, involving the activation or modification of common brain anatomical structures, as well as the engagement of shared neurocircuitries and neurochemicals.³²

The relationship between diseases stemming from atherosclerosis and temperament has been the subject of limited research, yielding inconsistent findings.

Hungarian researchers conducted a study that unveiled an independent and significantly negative association between hyperthymic temperament and the severity of atherosclerosis in coronary arteries.¹⁴ This temperament trait was also linked to a reduced risk of severe ischemic heart disease.¹² Furthermore, cyclothymic temperament has been identified as being associated with accelerated vascular aging in women.¹³

The concept of affective temperaments underscores their substantial role in the development of depressive and anxiety disorders, as highlighted in numerous population and clinical studies within the realms of mental and somatic illnesses.^{33–36} However, in our study, despite revealing significantly heightened depressiveness and anxiety traits and diminished hyperthymicism, there were no substantial correlations found in the severity of depression and anxiety symptoms measured using the HADS scale. Notably, the markedly lower intensity of irritability in the study group might have played a protective role. Cyclothymia did not differ significantly between the groups, although in prior studies, it was associated with mood disorders in addition to depression.

It's important to note that the HADS scale primarily assesses the presence of anxiety or depression states in medical non-psychiatric contexts within a given clinical setting,³⁷ and it may be less sensitive to the symptoms of endogenous depression. Nonetheless, the analysis of factors that exhibited a significant relationship with symptoms of anxiety and

depression in our study population underscores their strong association with illness-related suffering. A low ABI signifies a more advanced atherosclerotic process in the limb, subsequently leading to more severe symptoms. This is supported by the analysis of reported pain complaints, which correlate significantly with the severity of depression and, to a slightly lesser extent, anxiety. Consequently, it is plausible that pronounced somatic symptoms could overshadow the role of temperament in the development of anxiety and depression within the study group.

Interestingly, our findings indicate a statistical tendency between depressive symptoms and the number of previous vascular procedures, while multivariable analysis emphasized the significant association of complete or partial amputations with depressive and anxiety symptoms (Table 6). Surprisingly, parameters such as time from the first procedure and ABI of the non-operated leg turned out to be insignificant, contrary to expectations based on the disease's clinical stage. Nevertheless, previous studies have not extensively explored this aspect.

Psychometric properties for HADS subscales and NRS in our study cohort, categorized by the type of revascularization, demonstrated that surgical procedures were associated with higher levels of depressive symptoms than percutaneous transluminal angioplasty (PTA), akin to observations in ischemic heart disease.³⁸

Contrary to established associations between depression/anxiety and comorbidities like diabetes, hypertension, and ischemic heart disease in numerous studies,^{3,39–41} our study did not ascertain significant links between the incidence of these comorbidities and higher levels of anxiety or depression. This divergence might suggest that symptoms of PAD, notably chronic pain and functional disability, exert a more substantial influence on the development of depression and anxiety disorders compared to other factors. This speculation is plausible in light of the complex pathophysiology of pain and its psychological ramifications.

However, certain authors have failed to establish clear associations between depression and conditions like diabetes, hypertension, or ischemic heart disease.²⁸ This discrepancy might be explained by the fact that symptoms specific to PAD, such as chronic pain or functional disability, potentially hold more significance in the development of depression and anxiety disorders compared to other contributing factors. This assumption appears plausible, particularly given the intricate nature of pain's pathophysiology and its considerable psychological impact.

Nevertheless, our study has limitations. The psychological evaluation timings were not uniformly standardized, and sample sizes for specific comorbidities within PAD, especially chronic heart failure, were relatively small. Consequently, the inability to establish relationships between depressive or anxiety symptoms and other comorbidities may stem from the smaller population sizes for each comorbidity.

In conclusion, our study underscores a high prevalence of depressive and anxiety symptoms in PAD patients, suggesting an association between their intensity and the progression of PAD. It is concerning that depression and anxiety might still be underdiagnosed and undertreated. Their proper management appears crucial, given their impact on the progression of somatic diseases. However, integrating additional mental disorder screening tests for all patients into routine clinical practice remains challenging. Therefore, efficient identification of patients at risk becomes pivotal. Rigorous screening for mood disorders in PAD patients is crucial, given their predictive value for poor prognosis. Evidence indicates that untreated depression poses an increased risk of amputation in PAD patients.²⁵ Therapeutic interventions targeting mental health may potentially influence the course and prognosis of PAD and warrant further clinical exploration. Simultaneously, addressing pain-related symptoms is pivotal, as the complex interplay between pain and mood disorders significantly impacts patients' coping mechanisms and treatment adherence.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(2):111. doi:10.1016/j.rec.2017.12.014
2. Vrsalovic M, Vrsalovic Presecki A, Aboyans V. Cardiac troponins predict mortality and cardiovascular outcomes in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis of adjusted observational studies. *Clin Cardiol*. 2022;45(2):198–204. doi:10.1002/clc.23776
3. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14):1827–1845. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.041

4. Tully PJ, Harrison NJ, Cheung P, et al. Anxiety and Cardiovascular Disease Risk: a Review. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18:120. doi:10.1007/s11886-016-0800-3
5. Brostow DP, Petrik ML, Starosta AJ, Waldo SW. Depression in patients with peripheral arterial disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(3):181–193. doi:10.1177/1474515116687222
6. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2948–2961. doi:10.2174/0929867325666180313105949
7. Woo AK. Depression and Anxiety in Pain. *Reviews in Pain*. 2010;4(1):8–12. doi:10.1177/204946371000400103
8. Harris KM, Mena-Hurtado C, Burg MM, Vriens PW, Heyligers J, Smolderen KG. Association of depression and anxiety disorders with post-revascularization outcomes in chronic limb threatening ischemia hospitalizations nationwide. *J Vasc Surg*. 2022;14(22):S0741–S214. doi:10.1016/j.jvs.2022.09.008
9. Abi-Jaoudé JG, Naiem AA, Edwards T, et al. Comorbid depression is associated with increased major adverse limb events in peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;64(1):101–110. doi:10.1016/j.ejvs.2022.04.020
10. Scierka LE, Mena-Hurtado C, Ahmed ZV, et al. The association of depression with mortality and major adverse limb event outcomes in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;320:169–177. doi:10.1016/j.jad.2022.09.098
11. Akiskal HS, Akiskal KK, Hafykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord*. 2005;85(1–2):3–16. doi:10.1016/j.jad.2004.12.001
12. Vecsey-Nagy M, Szilveszter B, Kolossváry M, et al. Association between affective temperaments and severe coronary artery disease. *J Affect Disord*. 2021;295:914–919. doi:10.1016/j.jad.2021.08.063
13. Vecsey-Nagy M, Szilveszter B, Kolossváry M, et al. The association between accelerated vascular aging and cyclothymic affective temperament in women. *J Psychosom Res*. 2021;145:110423. doi:10.1016/j.jpsychores.2021.110423
14. Nemesik J, Vecsey-Nagy M, Szilveszter B, et al. Inverse association between hyperthymic affective temperament and coronary atherosclerosis: a coronary computed tomography angiography study. *J Psychosom Res*. 2017;103:108–112. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.10.013
15. Eory A, Gonda X, Lang Z, et al. Personality and cardiovascular risk: association between hypertension and affective temperaments—a cross-sectional observational study in primary care settings. *Eur J Gen Pract*. 2014;20(4):247–252. doi:10.3109/13814788.2013.868431
16. Vecsey-Nagy M, Szilveszter B, Kolossváry M, et al. Cyclothymic affective temperament is independently associated with left ventricular hypertrophy in chronic hypertensive patients. *J Psychosom Res*. 2022;160:110988. doi:10.1016/j.jpsychores.2022.110988
17. Eory A, Rozsa S, Torzsa P, Kalabay L, Gonda X, Rihmer Z. Affective temperaments contribute to cardiac complications in hypertension independently of depression. *Psychother Psychosom*. 2014;83(3):187–189. doi:10.1159/000357364
18. Borkowska A, Rybakowski JK, Drozd W, et al. Polish validation of the TEMPS-A: the profile of affective temperaments in a college student population. *J Affect Disord*. 2010;123(1–3):36–41. doi:10.1016/j.jad.2009.09.024
19. Hare DL. Depression and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2021;32(3):167–174. doi:10.1097/MOL.0000000000000749
20. Ramirez JL, Drudi LM, Grenon SM. Review of biologic and behavioral risk factors linking depression and peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2018;23(5):478–488. doi:10.1177/1358863X18773161
21. Reiner Z, De Sutter J, Ryden L, et al. Peripheral arterial disease and intermittent claudication in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol*. 2021;322:227–232. doi:10.1016/j.ijcard.2020.09.004
22. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1818–1832. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318535
23. Aragão JA, de Andrade LGR, Neves OMG, Aragão ICS, Aragão FMS, Reis FP. Anxiety and depression in patients with peripheral arterial disease admitted to a tertiary hospital. *J Vasc Bras*. 2019;18:e20190002. doi:10.1590/1677-5449.190002
24. Thomas M, Patel KK, Gosch K, et al. Mental health concerns in patients with symptomatic peripheral artery disease: insights from the PORTRAIT registry. *J Psychosom Res*. 2020;131:109963. doi:10.1016/j.jpsychores.2020.109963
25. Arya S, Lee S, Zahner GJ, et al. The association of comorbid depression with mortality and amputation in veterans with peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2018;68(2):536–545.e2. doi:10.1016/j.jvs.2017.10.092
26. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, et al. Incidence and prognostic significance of depressive symptoms in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e002959. doi:10.1161/JAHA.115.002959
27. Ruo B, Liu K, Tian L, et al. Persistent depressive symptoms and functional decline among patients with peripheral arterial disease. *Psychosom Med*. 2007;69(5):415–424. doi:10.1097/PSY.0b013e318063ef5c
28. Cherr GS, Zimmerman PM, Wang J, Dosluoglu HH. Patients with depression are at increased risk for secondary cardiovascular events after lower extremity revascularization. *J Gen Intern Med*. 2008;23(5):629–634. doi:10.1007/s11606-008-0560-x
29. Cherr GS, Wang J, Zimmerman PM, Dosluoglu HH. Depression is associated with worse patency and recurrent leg symptoms after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg*. 2007;45(4):744–750. doi:10.1016/j.jvs.2006.11.057
30. Aquarius AE, Denollet J, Hamming JF, Van Berge Henegouwen DP, De Vries J. Type-D personality and ankle brachial index as predictors of impaired quality of life and depressive symptoms in peripheral arterial disease. *Arch Surg*. 2007;142(7):662–667. doi:10.1001/archsurg.142.7.662
31. Kang J, An JH, Jeon HJ, Park YJ. Association between ankle brachial index and development of postoperative intensive care unit delirium in patients with peripheral arterial disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):12744. doi:10.1038/s41598-021-91990-x
32. Robinson MJ, Edwards SE, Iyengar S, Bymaster F, Clark M, Katon W. Depression and pain. *Front Biosci*. 2009;14(13):5031–5051. doi:10.2741/3585
33. Shahini M, Shala M, Xhyllani P, Gashi S, Borinca I, Erfurth A. Challenging predictions between affective temperaments, depression and anxiety in a Kosovo student community sample. *Int J Psych Clin Pract*. 2018;22(4):282–288. doi:10.1080/13651501.2018.1426771
34. Popiolek A, Brzozczyk B, Jarzemski P, et al. Quality of Life of Prostate Cancer Patients Undergoing Prostatectomy and Affective Temperament. *Cancer Manag Res*. 2022;14:1743–1755. doi:10.2147/CMAR.S358054
35. Bieliński M, Lesiewska N, Bielińska J, et al. Affective temperament in inflammatory bowel diseases: another brick in the wall of differentiation. *PLoS One*. 2018;13(11):e0205606. doi:10.1371/journal.pone.0205606
36. Sair A, Sair YB, Akyol A, Sevinçok L. Affective temperaments and lifetime major depression in female migraine patients. *Women Health*. 2020;60(10):1218–1228. doi:10.1080/03630242.2020.1815930

37. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (Hads) in a Spanish population. *Gen Hosp Psych*. 2003;25(4):277–283. doi:10.1016/s0163-8343(03)00043-4
38. Arzet A, Sibanda W, Naidoo DP, Somalingum P. The effect of lifestyle modification on depression among myocardial infarction patients after revascularisation. *Cardiovasc J Afr*. 2021;32(2):70–77. doi:10.5830/CVJA-2020-030
39. Hamam MS, Kunjummen E, Hussain MS, Nasereldin M, Bennett S, Miller J. Anxiety, Depression, and Pain: considerations in the Treatment of Patients with Uncontrolled Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(12):106. doi:10.1007/s11906-020-01117-2
40. Campayo A, Gómez-Biel CH, Lobo A. Diabetes and depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(1):26–30. doi:10.1007/s11920-010-0165-z
41. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psych*. 2018;26(4):175–184. doi:10.1016/j.jad.2004.12.001

Psychology Research and Behavior Management

Dovepress

Publish your work in this journal

Psychology Research and Behavior Management is an international, peer-reviewed, open access journal focusing on the science of psychology and its application in behavior management to develop improved outcomes in the clinical, educational, sports and business arenas. Specific topics covered in the journal include: Neuroscience, memory and decision making; Behavior modification and management; Clinical applications; Business and sports performance management; Social and developmental studies; Animal studies. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/psychology-research-and-behavior-management-journal>



OPEN ACCESS

EDITED BY
Ben Nephew,
Worcester Polytechnic Institute, United States

REVIEWED BY
Sonia Canterini,
Sapienza University of Rome, Italy
Jolanta Dorszewska,
Poznan University of Medical Sciences,
Poland

*CORRESPONDENCE
Aleksandra Chyrek-Tomaszewska
✉ aleksandrachyrek@wp.pl

RECEIVED 21 April 2024
ACCEPTED 29 October 2024
PUBLISHED 15 November 2024

CITATION
Chyrek-Tomaszewska A, Popiolek A,
Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J,
Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelągowski A,
Borkowska A and Bieliński M (2024) Gender-
modulated influence of BDNF concentration
and Val66Met polymorphism on cognitive
outcomes in chronic limb ischemia patients.
Front. Endocrinol. 15:1417292.
doi: 10.3389/fendo.2024.1417292

COPYRIGHT
© 2024 Chyrek-Tomaszewska, Popiolek,
Stachowicz-Karpińska, Budzyński, Linkowska,
Kozakiewicz, Szelągowski, Borkowska and
Bieliński. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The
use, distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in
this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients

Aleksandra Chyrek-Tomaszewska^{1*}, Alicja Popiolek¹,
Agnieszka Stachowicz-Karpińska¹, Jacek Budzyński²,
Katarzyna Linkowska³, Mariusz Kozakiewicz⁴,
Adam Szelągowski⁴, Alina Borkowska¹ and Maciej Bieliński¹

¹Chair and Department of Clinical Neuropsychology, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland, ²Department of Vascular and Internal Diseases, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland, ³Department of Forensic Medicine, Division of Molecular and Forensic Genetics, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland, ⁴Department of Geriatrics, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

Introduction: While numerous studies have established associations between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cognitive functioning, limited research has delved into the role of BDNF concerning cognitive outcomes in atherosclerosis-related conditions. This study aimed to investigate the correlations between cognitive performance, serum BDNF levels, and the BDNF Val66Met polymorphism in individuals diagnosed with chronic limb ischemia (CLI).

Participants and procedure: The study encompassed 159 CLI patients (52 females, 107 males) aged 59–73 years. Genetic analysis involved assessing the BDNF Val66Met single-nucleotide polymorphism using a TaqMan SNP Genotyping Assay and the ViiATM 7 Real-Time PCR System. Serum BDNF levels were quantified. Cognitive functioning was evaluated through a computerized battery of tests, including the simple reaction test (SRT) for speed and accuracy assessment, verbal memory test (VMT) for short and long-term memory evaluation, and the GoNoGo test for cognitive control and inhibition.

Results: Gender differences in cognitive performance were observed, with women excelling in VMT, while men demonstrated superior performance in SRT and the GoNoGo test. No statistically significant differences were noted between the Met/Met or Met/Val and Val/Val subgroups. However, notable differences emerged in female Met carriers, exhibiting superior VMT scores but more incorrect Go responses in the GoNoGo test. Conversely, female Val homozygotes showed significantly more incorrect NoGo responses compared to male Val homozygotes. In men carrying the Met allele, higher BDNF concentrations correlated with improved GoNoGo test results ($r = 0.248$, $p = 0.01$). Conversely, in women with the Val/Val variant, lower BDNF concentrations were associated with better VMT scores.

Conclusions: This study underscores the sex-specific impact of BDNF serum levels and the BDNF polymorphism on cognitive processes among CLI patients. The findings highlight the nuanced influence of BDNF in shaping cognitive functioning, emphasizing the need for further research into these sex-dependent associations.

KEYWORDS

brain-derived neurotrophic factor, cognition, gender, genetic polymorphism, val66met, chronic limb ischemia

Introduction

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) belongs to the neurotrophin family and plays a pivotal role in regulating essential processes like neurogenesis and neuroregeneration (1). Primarily synthesized by neurons, BDNF is prominently present in key brain structures, notably the hippocampal formation and cerebral cortex, which are integral for memory, learning, and higher cognitive functions (2). Although predominantly produced by neurons, lower concentrations of BDNF can be found in non-neuronal cells and are detectable in the periphery (2). BDNF primarily exerts its actions by binding to the tyrosine receptor kinase B (TrkB).

The BDNF is encoded by the BDNF gene, located on chromosome 11, and several of its polymorphisms have been extensively studied in various contexts (3–8) also in the field of cognitive (9) and atherosclerotic issues (10). Among these polymorphisms, a commonly investigated one is a single nucleotide polymorphism (SNP) known as rs6265 or Val66Met. This specific polymorphism involves a point mutation - a substitution of guanine with adenine at position 196 of the pro-BDNF coding sequence. Consequently, this leads to an amino acid exchange from valine to methionine at codon 66 (4). This alteration results in the disruption of BDNF secretion and a reduction in its binding to TrkB receptors (11).

Chronic limb ischemia (CLI) often stands as a significant manifestation of atherosclerosis, a systemic and progressive condition that affects multiple organs throughout the body. In individuals with CLI, various stages of atherosclerosis can concurrently affect cervical or cerebral vessels. This broader systemic involvement of atherosclerosis can have diverse impacts on the brain, leading to conditions such as infarcts, microinfarcts, or cerebral hemorrhages, all of which directly affect brain tissue (12). The progression of atherosclerosis is typically associated with aging. Consequently, apart from age-related changes, neurodegenerative processes such as gray matter shrinkage or the decline in synaptic connections contribute to cognitive deterioration (13, 14). In patients with CLI, both vascular and neurodegenerative dementia are believed to be principal contributors to cognitive impairment.

Research has indicated that BDNF plays a protective role in maintaining the physiological function of vascular endothelium. Decreased serum concentrations of BDNF have been observed in

patients affected by atherosclerosis, suggesting a potential link between BDNF levels and the condition (15). This protective effect is believed to occur through the stimulation of stem cells and vascular progenitor cells, the promotion of nitric oxide synthase expression, and the regulation of endothelial oxidative stress, ultimately reducing endothelial damage (16).

Given the established role of BDNF, particularly its Val66Met polymorphism, in the pathogenesis of cognitive decline associated with neurodegeneration, it is plausible to suspect an association between BDNF and vascular cognitive impairment linked to atherosclerosis as well.

Methods

The assessment encompassed 159 patients diagnosed with Chronic Limb Ischemia (CLI), comprising 52 women and 107 men (but gender was not a criterion for the selection of subjects) selection aged between 59 and 73 years. Demographic and clinical data are located in Table 1. According to the descriptive data of the study group, women were statistically significantly older than men. However, no other significant differences were found in terms of demographic and clinical characteristics. Though women had a lower rate of amputation, but this was not statistically significant. These individuals were referred to Jan Biziel's University Hospital No.2 in Bydgoszcz, Poland, for elective lower limb revascularization (surgical or endovascular) between May 2017 and July 2018. Diagnosis and treatment followed established criteria (17). Prior to their involvement, all patients provided written consent, and the study adhered strictly to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Approval for the research protocol was obtained from the Local Ethics Committee. Exclusion criteria for participation involved an unstable medical condition, emergency treatment, a history of dementia, or significant visual impairment.

The evaluation of cognitive functions was conducted using a computerized battery of cognitive tests known as the Neurotest (18). This battery comprises three main assessments:

1. Simple Reaction Test (SRT) is a psychological and neurological assessment tool used to measure an

TABLE 1 Demographic, clinical, and disease staging factors in study group.

Parameter	All N=159	Women (n=52)	Men (n=107)	P
Age, y	66,0 (59,0 – 73,0)	70,5 (62,5 – 76,0)	64,0 (59,0 – 71,0)	0,003
No of previous vascular treatments	1,0 (0,0 – 2,0)	1,0 (0,0 – 2,0)	1,0 (0,0 – 2,0)	0,73
No of patients with amputation	13 (8%)	3 (6%)	10 (9%)	0,46
ABI of operated limb [m]	0,50 (0,225 – 0,675)	0,5 (0,2 – 0,69)	0,5 (0,3 – 0,66)	0,86
ABI of non-operated limb [m]	0,69 (0,35 – 0,87)	0,78 (0,50 – 0,92)	0,6 (0,35 – 0,83)	0,14
DM, n	65 (41%)	22 (42%)	43 (40%)	0,72
HA, n	113 (71,5%)	35 (67%)	78 (73%)	0,58
CHF, n	28 (17,5%)	9 (17%)	19 (18%)	0,98
IHD, n	66 (42%)	23 (44%)	43 (40%)	0,56

Data is presented as medians and 25th and 75th quartiles or number and percentage. Significant results are marked in red.
ABI, ankle brachial-index; DM, diabetes mellitus; HA, hypertension arterialis; CHF, congestive heart failure; IHD, ischemic heart disease

individual's basic response time to a stimulus. This test measures the speed and accuracy of a simple reaction. Patients are required to react (press the button) as quickly as possible to the presented stimuli, in the version used these were visual stimuli. SRT is a recognized cognitive test in the population of patients with cardiovascular diseases (19)

2. Verbal Memory Test (VM): The computerized version of the test involves five consecutive administrations of a word list. In each administration, the researcher reads the same list of ten words to the participant. After each reading, the participant is asked to recall and recite as many words as possible in any order. The list remains constant across all five repetitions. During each recall attempt, three metrics are recorded: the number of correctly recalled words, the number of intrusions (incorrect words not on the list), and the number of perseverations (repeated words). To assess delayed memory, the participant is asked to recall the original list of ten words again after a 20-minute interval, this time without hearing the words repeated. The test evaluates three cognitive functions: immediate auditory memory (the number of words remembered after each reading), learning ability (the improvement in recall across the five repetitions), and delayed memory (the ability to remember the words after a delay). The test has demonstrated its effectiveness in individuals with cardiovascular diseases (20)
3. The Go/NoGo test, a classic neuropsychological assessment, evaluates functions associated with the prefrontal cortex, such as cognitive flexibility, response inhibition, and attention control. In the Neurotest cognitive battery, the Go/NoGo test involves two distinct responses: "Go" and "NoGo." For the "Go" response, participants are instructed to press a button when a green

square appears on the computer screen. Conversely, for the "NoGo" response, participants must refrain from pressing the button when a blue square appears. The stimuli, comprising 75 green squares and 25 blue squares, are presented in a random sequence. This test measures reaction time under conditions requiring cognitive control and inhibition. It evaluates the number and percentage of correct and incorrect "Go" and "NoGo" responses, as well as the reaction time (in milliseconds) for correct "Go" responses.

The Ankle-Brachial Index (ABI), a non-invasive test used to evaluate leg circulation, was conducted using a Hadeco Minidop ES100VX Doppler ultrasound device. Systolic blood pressure readings were taken from both the arms and ankles to calculate the ABI for each leg. This assessment aids in diagnosing peripheral artery disease and assessing the risk for associated complications.

Genomic DNA was extracted using the GeneMatrix Bio-Trace DNA Purification Kit from Eurx (Gdańsk, Poland) from peripheral whole blood collected with EDTA coagulant. The quantity of DNA was determined using spectrophotometry from DeNovix Inc. (Wilmington, USA). Genotyping of the BDNF-AS SNP rs6265 was carried out utilizing the TaqMan SNP Genotyping Assay with the Assay ID: C_11592758_10, in conjunction with the ViiA™ 7 Real-Time PCR System from Applied Biosystems (Carlsbad, California).

The quantification of BDNF levels was conducted using serum obtained from peripheral blood samples. The assessment followed the manufacturer's guidelines and was carried out in duplicate with appropriately diluted serum samples. The Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method was employed, beginning with the coating of a plate with a monoclonal antibody specific to BDNF (antigen). Standard solutions were used to establish a calibration curve and confirm result reliability. Subsequently,

plasma samples were added to the plate and incubated for 60 minutes, allowing BDNF to bind with a specific antibody. Following the incubation period, unbound antigens were removed by washing the plate, after which an enzyme-linked antibody specific to BDNF was introduced. Another 30-minute incubation ensued, followed by plate washing to eliminate unbound antibodies. A substrate solution was then added to induce a color reaction, and the intensity of the color was measured at 450 nm, corresponding to the concentration levels of BDNF in the samples.

Statistical analyses were performed using Statistica 13.0 software. Upon assessing the data distribution via the Shapiro-Wilk test, it was determined that the data did not conform to a normal distribution pattern. Consequently, non-parametric tests were employed, and the data were primarily represented using medians, incorporating interquartile ranges (Q1-Q4). The Spearman's rank correlation test was utilized to assess

associations between variables, while differences between groups were analyzed using the Mann-Whitney U test. A significance level of $p < 0.05$ was chosen to establish statistical significance.

Results

Significant differences in Neurotest results were evident between women and men (Table 2). Women displayed better performance on verbal memory tasks (VM2 to VM5), while men exhibited superior results in the Simple Reaction Test (SRT) and GoNoGo Test (correct Go answers). Women under 65 years old achieved better cognitive test results than women over 65 years old. Younger women acted faster in SRT and dealt with memory tasks more effectively (VM3-VM5, VWMT- no answers, incorrect time, numbers of correct answers). They also had more correct Go

TABLE 2 "Neurotest" cognitive battery tests results in study group.

	Female (n = 52)	Male (n = 107)	p	BDNF Val66Met	
				AS-1 n=106	AS-2 n=53
SRT correct answers, n	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,75	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)
SRT reaction time, ms	381,4 (283,1 – 494,4)	318,5 (271,9 – 393,5)	0,02	327,9 (275,6 – 432,7)	318,5 (275,6 – 392,8)
GnG incorrectNoGo, n	7,0 (3,0 – 11,0)	6,0 (4,0 – 10,0)	0,79	6,0 (3,0 – 11,0)	7,0 (5,0 – 10,0)
GnG correct Go, n	71,0 (66,0 – 74,0)	74,0 (69,0 – 75,0)	0,01	73,0 (68,0 – 75,0)	73,0 (71,0 – 75,0)
GnG reaction time, ms	384,8 (325,2 – 448,4)	373,8 (338,0 – 413,8)	0,39	380,7 (341,8 – 419,2)	362,9 (333,1 – 427,6)
VM1	4,0 (3,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)	0,15	4,0 (3,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)
VM2	6,0 (5,0 – 7,0)	5,0 (5,0 – 6,0)	0,007	6,0 (5,0 – 7,0)	6,0 (5,0 – 6,0)
VM3	7,0 (6,0 – 8,0)	6,0 (5,0 – 7,0)	0,022	6,0 (5,0 – 7,0)	7,0 (6,0 – 7,5)
VM4	8,0 (6,0 – 9,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,012	7,0 (6,0 – 8,0)	7,0 (6,0 – 8,0)
VM5	8,0 (6,0 – 9,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,01	7,0 (6,0 – 8,0)	7,0 (6,0 – 8,0)
VMDT, n	6,0 (4,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 7,0)	0,091	6,0 (4,0 – 7,0)	6,0 (5,0 – 6,5)
VWMT, no answers	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	0,94	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 0,0)
VWMT, incorrect time	4672 (2750 – 6515)	4187 (2454 – 5752)	0,40	4359 (2640 – 5836)	3934 (0,0 – 5752)
VWMT, correct time	3329 (2546 – 4282)	3429 (2625 – 4695)	0,22	3429 (2625 – 4742)	3153 (2586 – 4187)
VWMT, n	4,0 (2,0 – 6,0)	4,0 (2,5 – 6,0)	0,88	4,0 (2,0 – 6,0)	5,0 (3,0 – 6,5)

Data is presented as medians and 25th and 75th quartiles. Significant results are marked in red.

SRT, simple reaction test; GnG, GoNoGo test – incorrect Go answers, incorrect NoGo answers, correct Go answers, reaction VM 1-5, verbal memory trials 1,2,3,4,5; VMDT, verbal memory delayed test; VWMT, visual working memory test – number of no answers, incorrect answers time, correct answers time, number of correct answers

TABLE 3 "Neurotest" cognitive battery tests results in women broken down by gender.

	Female < 65y (n = 18)	Female ≥65 (n = 34)	p
SRT correct answers, n	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,99
SRT reaction time, ms	326,1 (260,7 – 429,4)	432,2 (336,0 – 511,2)	0,043
GnG incorrectNoGo, n	6,0 (2,0 – 8,0)	8,0 (5,0 – 11,0)	0,09
GnG correct Go, n	74,0 (71,0 – 75,0)	70,0 (66,0 – 72,0)	0,01
GnG reaction time, ms	380,7 (341,9 – 452,3)	389,9 (325,3 – 431,0)	0,55
VM1	5,0 (4,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)	0,06
VM2	6,0 (6,0 – 7,0)	6,0 (5,0 – 6,0)	0,08
VM3	7,5 (7,0 – 8,0)	7,0 (5,0 – 8,0)	0,023
VM4	8,5 (8,0 – 10,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,02
VM5	8,5 (8,0 – 10,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,02
VMDT, n	6,5 (5,0 – 9,0)	6,0 (4,0 – 7,0)	0,14
VWMT, no answers	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	0,022
VWMT, incorrect time	1375 (0,0 – 4672)	5109 (3744 – 6789)	0,003
VWMT, correct time	3128 (2453 – 3882)	3351 (2546 – 4282)	0,75
VWMT, n	6,5 (5,0 – 7,0)	3,0 (1,0 – 6,0)	0,001

Data is presented as medians and 25th and 75th quartiles. Significant results are marked in red.

SRT, simple reaction test; GnG, GoNoGo test; VM 1-5, verbal memory trials 1,2,3,4,5; VMDT, verbal memory delayed test; VWMT, visual working memory test – number of no answers, incorrect answers time, correct answers time, number of correct answers

reactions and less incorrect NoGo answers in GnG test (Table 3). The overall genotype frequency of BDNF Val66Met comprised 106 Met/Met or Met/Val (AS-1) and 53 Val/Val (AS-2) individuals. While no statistically significant differences were observed between AS-1 and AS-2 subgroups collectively, when these subgroups were stratified by gender, notable associations emerged (Tables 4, 5). Female Met carriers demonstrated notably improved results in the VMT VM2-VM5 trials but exhibited fewer correct Go reactions in the GoNoGo test (Table 4). In contrast, among Val homozygous individuals, significant differences were primarily identified in the frequency of incorrect NoGo reactions, where female Val homozygotes showed a higher incidence compared to male Val homozygotes (Table 5). Furthermore, a positive correlation between BDNF concentration and better GoNoGo test outcomes was observed in men (0.248; $p=0.01$) (Table 2). This correlation was

notably influenced by the presence of the Met allele (0.235; $p=0.04$). Conversely, among female Val homozygotes, a higher BDNF concentration was associated with poorer scores in VM2 and VM3 (Table 6).

Discussion

Numerous studies have already shown relationships between cardiovascular diseases and cognitive dysfunctions (21). Such correlations were notice also in CLI. Patients with symptomatic CLI occurred to have cognitive decline (22–24).

This study also focuses on patients diagnosed with CLI and examines their neurocognitive functioning. The investigation delves into the interplay between collected neurocognitive data, serum levels of BDNF, and the Val66Met BDNF polymorphism. Notably, our study unveils gender-specific correlations of the BDNF Val66Met polymorphism with various neurocognitive features, marking a novel contribution within the CLI patient population.

Initially, our findings revealed a notable superiority in short-term verbal memory among women, demonstrated by a higher recall of words in attempts 2-5 of the VMT. This aligns with existing literature indicating women's adeptness in handling verbal memory tasks compared to men (25). In addition, in the study group women were older than men ($p=0.003$). The median age of patients was 70,5 years in females and 64 years in males (Table 1). Age is the most obvious factor associated with cognitive deterioration (26). In that context, the fact that examined women, despite their older average age, still performed better on memory tests than men, makes our results more significant. Also it is not surprising that women over 65 years old accomplished worse scores in various cognitive tasks such as SRT, VMT, VWMT and GnG test than women under 65 years old.

Conversely, our study revealed that men exhibited superior executive control, as evidenced by their performance in the SRT and GoNoGo tasks. It's widely acknowledged that men tend to have faster reaction times (27). However, while executive control tests like GoNoGo often display male predominance, previous research lacks a clear consensus on this aspect. For instance, Sjöberg and Cole observed that women outperformed men in No-Go trials, with no discernible difference in reaction times during Go trials (25). Moreover, some studies indicated slower and more inconsistent reactions for both genders during the TAP Go/NoGo paradigm (28). Conversely, other researchers did not identify any sex-based differences in this test (29). Given the intricate neural networks involved in cognitive control, interpreting sex differences solely based on a simplistic tool such as the GoNoGo test remains challenging.

Numerous studies have established a connection between the Val66Met polymorphism and cognitive performance. In the general population, the presence of the Met allele has been associated with lower scores in cognitive tests, particularly in declarative memory tasks (30) and executive functions (31). Moreover, the Met allele has been linked to poorer outcomes in structural and functional MRI analyses of brain regions, notably the prefrontal cortex and hippocampus (32, 33), and has even been implicated in

TABLE 4 Neurotest results in BDNF AS-1 group broken down by gender.

	Female (n = 33)	Male (n = 73)	p
SRT correct answers, n	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,23
SRT reaction time, ms	381,4 (291,1 – 494,4)	319,1 (269,1 – 407,4)	0,076
GnG incorrectNoGo, n	9,0 (5,0 – 12,0)	6,0 (3,0 – 10,0)	0,19
GnG correct Go, n	70,0 (66,0 – 73,0)	74,0 (69,0 – 75,0)	0,0055
GnG reaction time, ms	384,8 (321,4 – 430,0)	378,4 (346,1 – 406,9)	0,73
VM1	4,0 (4,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)	0,052
VM2	6,0 (5,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 6,0)	0,043
VM3	7,0 (6,0 – 8,0)	6,0 (5,0 – 7,0)	0,017
VM4	8,0 (6,0 – 9,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,011
VM5	8,0 (6,0 – 9,0)	7,0 (5,0 – 8,0)	0,010
VMDT, n	6,0 (4,0 – 8,0)	5,0 (3,0 – 7,0)	0,09
VWMT, no answers	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 1,0)	0,85
VWMT, incorrect time	4906 (2953 – 6789)	4227 (2475 – 5500)	0,35
VWMT, correct time	3320 (2215 – 4313)	3507 (2688 – 4835)	0,13
VWMT, n	4,0 (2,0 – 6,0)	4,0 (2,0 – 6,0)	0,94

Data is presented as medians and 25th and 75th quartiles. Significant results are marked in red.

SRT, simple reaction test; GnG, GoNoGo test – incorrect Go answers, incorrect NoGo answers, correct Go answers, reaction VM 1-5, verbal memory trials 1,2,3,4,5; VMDT, verbal memory delayed test; VWMT, visual working memory test – number of no answers, incorrect answers time, correct answers time, number of correct answers

TABLE 5 Neurotest results in BDNF AS-2 group broken down by gender.

	Female (n = 19)	Male (n = 34)	p
SRT correct answers, n	25,0 (25,0 – 25,0)	25,0 (25,0 – 25,0)	0,85
SRT reaction time, ms	379,2 (277,9 – 568,2)	304,8 (276,2 – 384,3)	0,29
GnG incorrectNoGo, n	20,0 (12,0 – 34,0)	8,5 (5,0 – 11,0)	0,043
GnG correct Go, n	73,0 (70,0 – 75,0)	74,0 (71,0 – 75,0)	0,51
GnG reaction time, ms	388,2 (337,4 – 484,6)	361,8 (333,1 – 419,8)	0,37
VM1	4,0 (3,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,0)	0,91
VM2	6,0 (6,0 – 6,0)	5,0 (5,0 – 6,0)	0,07
VM3	7,0 (6,0 – 7,0)	6,5 (6,0 – 8,0)	0,66
VM4	7,0 (6,0 – 8,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,36
VM5	7,0 (6,0 – 8,0)	7,0 (6,0 – 8,0)	0,36
VMDT, n	6,0 (4,0 – 7,0)	5,0 (5,0 – 6,0)	0,28
VWMT, no answers	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,95
VWMT, incorrect time	4516 (0,0 – 6515)	3794 (0,0 – 5756)	0,82
VWMT, correct time	3448 (2625 – 3828)	3130 (2532 – 4187)	0,98
VWMT, n	4,0 (3,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 6,0)	0,93

Data is presented as medians and 25th and 75th quartiles. Significant results are marked in red.

SRT, simple reaction test; GnG, GoNoGo test – incorrect Go answers, incorrect NoGo answers, correct Go answers, reaction VM 1-5, verbal memory trials 1,2,3,4,5; VMDT, verbal memory delayed test; VWMT, visual working memory test – number of no answers, incorrect answers time, correct answers time, number of correct answers

neurodegenerative diseases characterized by cognitive decline, such as Alzheimer's disease (34). According to the metaanalysis of Yi Long Toh et al., including patients with cardiovascular diseases, other disease states and healthy people, Val/Val homozygous did better in tasks concerned the memory, while Met carriers performed better in the field of executive function, but the influence of Met allele has not been clearly determined (35). On the other hand, in the population of patients with cardiovascular diseases, Szabo et al. found out that subjects with one or more Met alleles had better language and visuospatial abilities, memory, attention and executive functions than Val/Val carriers (36). In our study Met allele also seemed to improve cognitive functioning, an interesting distinction emerged between subgroups AS-1 and AS-2. Women carrying the Met allele exhibited superior memory test performance compared to men, a

correlation not observed in Val homozygotes. This observation suggests that despite the well-established negative influence of the Met allele on cognitive function, its impact might be less pronounced among women or potentially display a protective effect. However, the influence of the BDNF Val66Met polymorphism on cognition may exhibit sex-specific patterns. For instance, Laing et al. described the association between Val66Met polymorphism and perceptual speed in females (37). Our analyses did not show significant differences between abilities in the field of perceptual speed. In turn, Foltynie et al. observed that female Parkinson's disease patients, possessing Met alleles and displaying lower BDNF secretion rates, demonstrated superior executive functioning (38). In our study, a similar trend was noticed, indicating a potentially protective role of the Met allele in

memory preservation among women (manifested in VM2-VM5 attempts), while this correlation was not evident in men. These findings suggest a potential sex-dependent impact of the Val66Met polymorphism on brain regions like the prefrontal cortex or hippocampus. Nonetheless, our study lacked neuroimaging protocols, which limited our ability to identify structural pathologies that might contribute to deficits in executive functioning and memory.

Some other researches reported an important reduction in plasma BDNF levels in woman (39). On the other hand, animal studies have indicated that estrogen can elevate BDNF levels (40). Therefore, in our investigation, female patients with CLI might exhibit higher BDNF levels than males, particularly noticeable in the Met carriers group where BDNF levels are typically lower, but our statistical analysis did not confirm the importance of results in BDNF serum levels depending on gender.

Furthermore, current findings suggest the involvement of BDNF in dopaminergic pathways through dopamine D3 receptors (41). In animal models, activation of these receptors has been linked to inhibited working memory ability. Similarly, human studies have shown that Met carriers with Parkinson's disease performed better on working memory tasks (41). This association might explain the negative correlation observed between BDNF levels and memory test scores presented in Table 6. However, elucidating these mechanisms requires further investigation.

Beyond the influence of BDNF gene variants, our study revealed that men outperformed women in the GoNoGo test. Moreover, the higher the serum level of BDNF was the more correct GnG answers were. The male advantage in this test consisted of an increased number of correct Go responses in the group of male Met carriers and an increased number of incorrect NoGo responses in the group of female Val homozygotes. Also literature pointed out

TABLE 6 Correlations of BDNF's serum level with Neurotest cognitive results in study group.

	ALL group (n=159)		BDNF AS-1 (n=106)		BDNF AS-2 (n=53)	
	Female (n = 52)	Male (n = 107)	Female (n = 33)	Male (n = 73)	Female (n = 19)	Male (n = 34)
SRT correct answers, n	0,125; p=0,37	-0,024; p=0,80	-0,108; p=0,54	-0,021; p=0,86	-0,056; p=0,81	0,057; p=0,74
SRT reaction time, ms	0,143; p=0,31	-0,144; p=0,13	0,066; p=0,71	-0,118; p=0,32	0,241; p=0,32	-0,273; p=0,11
GnG incorrectNoGo, n	0,139; p=0,32	-0,134; p=0,16	0,034; p=0,85	-0,076; p=0,52	0,271; p=0,26	-0,271; p=0,12
GnG correct Go, n	0,086; p=0,54	0,248; p=0,01	0,179; p=0,31	0,235; p=0,04	-0,104; p=0,67	0,341; p=0,04
GnG reaction time, ms	0,082; p=0,56	-0,056; p=0,56	-0,142; p=0,43	-0,127; p=0,28	0,399; p=0,09	0,001; p=0,99
VM1	-0,198; p=0,15	-0,013; p=0,89	-0,115; p=0,52	-0,084; p=0,47	-0,300; p=0,21	0,164; p=0,35
VM2	-0,097; p=0,49	0,047; p=0,63	0,073; p=0,68	0,158; p=0,18	-0,456; p=0,04	-0,192; p=0,27
VM3	-0,027; p=0,84	0,021; p=0,83	0,219; p=0,22	-0,027; p=0,38	-0,483; p=0,03	0,153; p=0,38
VM4	-0,171; p=0,22	0,173; p=0,07	-0,052; p=0,77	0,077; p=0,51	-0,367; p=0,12	0,475; p=0,004
VM5	-0,172; p=0,22	0,180; p=0,06	-0,053; p=0,76	0,088; p=0,45	-0,377; p=0,11	0,480; p=0,004
VMDT, n	-0,185; p=0,18	0,099; p=0,31	-0,301; p=0,08	0,099; p=0,40	0,089; p=0,71	0,171; p=0,33
VWMT, no answers	0,089; p=0,53	-0,123; p=0,20	0,051; p=0,77	-0,101; p=0,39	0,132; p=0,59	-0,216; p=0,21
VWMT, incorrect time	0,099; p=0,48	-0,110; p=0,25	-0,092; p=0,61	-0,046; p=0,69	0,416; p=0,07	-0,371; p=0,03
VWMT, correct time	-0,046; p=0,74	0,039; p=0,69	0,128; p=0,47	-0,084; p=0,47	-0,466; p=0,04	0,306; p=0,07
VWMT, n	0,101; p=0,47	0,124; p=0,12	0,234; p=0,49	0,038; p=0,74	-0,086; p=0,72	0,365; p=0,03

Data is presented as Spearman r correlation factor as p – significance coefficient. Significant results are marked in red.

SRT, simple reaction test; GnG, GoNoGo test – incorrect Go answers, incorrect NoGo answers, correct Go answers, reaction VM 1-5, verbal memory trials 1,2,3,4,5; VMDT, verbal memory delayed test; VWMT, visual working memory test – number of no answers, incorrect answers time, correct answers time, number of correct answer

go/no-go scores as significantly lower among the subjects with the Val/Val genotype than among the Met carriers for example in Alzheimer disease (42).

In summary, our study underscores that BDNF serum concentration and its polymorphism exert an influence on cognitive processes in a sex-dependent manner.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by The Bioethical Commission of the Nicolaus Copernicus University, Collegium Medicum in Bydgoszcz. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

AC-T: Data curation, Formal analysis, Writing – original draft. AP: Data curation, Writing – review & editing. AS-K: Data curation,

Writing – review & editing. JB: Supervision, Writing – review & editing. KL: Investigation, Writing – review & editing. MK: Investigation, Writing – review & editing. AS: Investigation, Writing – review & editing. AB: Funding acquisition, Supervision, Writing – review & editing. MB: Conceptualization, Formal analysis, Funding acquisition, Methodology, Software, Supervision, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

1. Cappoli N, Tabolacci E, Aceto P, Dello Russo C. The emerging role of the BDNFTrkB signaling pathway in the modulation of pain perception. *J Neuroimmunol.* (2020) 349:577406. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577406
2. Uhlen M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. In review Tissue-based map of the human proteome. *Science.* (2015) 347:1260419. doi: 10.1126/science.1260419
3. Shen T, You Y, Joseph C, Mirzaei M, Klistorner A, Graham SL, et al. BDNF polymorphism: A review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis.* (2018) 9:523–36. doi: 10.14336/AD.2017.0717
4. Tsai SJ. Critical issues in BDNF val66Met genetic studies of neuropsychiatric disorders. *Front Mol Neurosci.* (2018) 11:156. doi: 10.3389/fnmol.2018.00156
5. Watanabe Y, Nunokawa A, Someya T. Association of the BDNF C270T polymorphism with schizophrenia: updated meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci.* (2013) 67:123–5. doi: 10.1111/pcn.12018
6. Mirowska-Guzel D, Mach A, Gromadzka G, Członkowski A, Członkowska A. BDNF A196G and C270T gene polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis in the Polish population. Gender differences. *J Neuroimmunol.* (2008) 193:170–2. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.10.013
7. Dai L, Wang D, Meng H, Zhang K, Fu L, Wu Y, et al. Association between the BDNF G196A and C270T polymorphisms and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Int J Neurosci.* (2013) 123:675–83. doi: 10.3109/00207454.2013.798784
8. Akbarian SA, Salehi-Abargouei A, Pourmasoumi M, Kelishadi R, Nikpour P, Heidari-Beni M. Association of Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms with body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Adv Med Sci.* (2018) 63:43–56. doi: 10.1016/j.advsms.2017.07.002
9. Bieliński M, Lesiewska N, Jaracz M, Tomaszewska M, Sikora M, Mieczkowski A, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66Met polymorphism in context of executive functions and working memory in obese patients. *Neuropsychiatry.* (2018) 08:111–8. doi: 10.4172/neuropsychiatry.1000331
10. Chyrek-Tomaszewska A, Popiolek AK, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szlagowski A, In review Budzyński J, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure. *Med Res J.* (2023) 8:203–7. doi: 10.5603/MRJ.a2023.0032
11. de Las Heras B, Rodrigues L, Cristini J, Weiss M, Prats-Puig A, Roig M. Does the brain-derived neurotrophic factor val66Met polymorphism modulate the effects of physical activity and exercise on cognition? *Neuroscientist.* (2022) 28:69–86. doi: 10.1177/1073858420975712
12. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet.* (2015) 386:1698–706. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8
13. Ramanoël S, Hoyau E, Kauffmann L, Renard F, Pichat C, Boudiaf N, et al. Gray matter volume and cognitive performance during normal aging. A voxel-based morphometry study. *Front Aging Neurosci.* (2018) 10:235. doi: 10.3389/fnagi.2018.00235
14. Henstridge CM, Pickett E, Spires-Jones TJ. Synaptic pathology: A shared mechanism in neurological disease. *Ageing Res Rev.* (2016) 28:72–84. doi: 10.1016/j.jarr.2016.04.005
15. Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review. *Thromb J.* (2020) 18:28. doi: 10.1186/s12959-020-00240-z
16. Descamps B, Saif J, Benest AV, Biglino G, Bates DO, Chamorro-Jorganes A, et al. BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) promotes embryonic stem cells differentiation to endothelial cells via a molecular pathway, including microRNA-214, EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2), and eNOS (Endothelial nitric oxide synthase). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2018) 38:2117–25. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311400
17. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* (2007) 45 Suppl S:S5–S67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037

18. Jarzemski P, Brzoszczyk B, Popiolek A, Stachowicz-Karpińska A, Gołota S, Bieliński M, et al. Cognitive function, depression, and anxiety in patients undergoing radical prostatectomy with and without adjuvant treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* (2019) 15:1819–29. doi: 10.2147/NDT.S200501
19. McIntyre D, Ring C, Edwards L, Carroll D. Simple reaction time as a function of the phase of the cardiac cycle in young adults at risk for hypertension. *Psychophysiology.* (2008) 45:333–6. doi: 10.1111/j.1469-8986.2007.00619.x
20. Mietla B, Budzyński J, Bieliński M, Mieczkowski A, Pulkowska-Ulfig J, Borkowska A. Links between parameters of long-term latent memory and progression from paroxysmal to permanent atrial fibrillation during a five-year observation period. A preliminary study. *Kardiol Pol.* (2016) 74:754–61. doi: 10.5603/KP.a2016.0039
21. Cohen RA, Poppas A, Forman DE, Hoth KF, Haley AP, Gunstad J, et al. Vascular and cognitive functions associated with cardiovascular disease in the elderly. *J Clin Exp Neuropsychol.* (2009) 31:96–110. doi: 10.1080/13803390802014594
22. Rafnsson SB, Deary IJ, Smith FB, Whiteman MC, Fowkes FG. Cardiovascular diseases and decline in cognitive function in an elderly community population: the Edinburgh Artery Study. *Psychosom Med.* (2007) 69:425–34. doi: 10.1097/psy.0b013e318068f4e4
23. Rao R, Jackson S, Howard R. Neuropsychological impairment in stroke, carotid stenosis, and peripheral vascular disease, A comparison with healthy community residents. *Stroke.* (1999) 30:2167–73. doi: 10.1161/01.str.30.10.2167
24. Phillips NA, Mate-Kole CC, Kirby RL. Neuropsychological function in peripheral vascular disease amputee patients. *Arch Phys Med Rehabil.* (1993) 74:1309–14. doi: 10.1016/0003-9993(93)90085-o
25. Sjöberg EA, Cole GG. Sex differences on the go/no-go test of inhibition. *Arch Sex Behav.* (2018) 47:537–42. doi: 10.1007/s10508-017-1010-9
26. Cadar D. "Cognitive ageing". In: Çakmur H, ed. *Geriatrics Health.* London: IntechOpen. (2018). 49–65. doi: 10.5772/intechopen.79119
27. Blough PM, Slavin LK. Reaction time assessments of gender differences in visuospatial performance. *Percept Psychophys.* (1987) 41:276–81. doi: 10.3758/bf03208225
28. Stibbe T, Huang J, Paucke M, Ulke C, Strauss M. Gender differences in adult ADHD: Cognitive function assessed by the test of attentional performance. *PLoS One.* (2020) 15:e0240810. doi: 10.1371/journal.pone.0240810
29. Kertzman S, Fluhr A, Vainder M, Weizman A, Dannon PN. The role of gender in association between inhibition capacities and risky decision making. *Psychol Res Behav Manage.* (2018) 11:503–10. doi: 10.2147/PRBM.S167696
30. Kambeitz JP, Bhattacharyya S, Kambeitz-Ilanovic LM, Valli I, Collier DA, McGuire P. Effect of BDNF val(66)met polymorphism on declarative memory and its neural substrate: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* (2012) 36:2165–77. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.002
31. Nagel IE, Chicherio C, Li SC, von Oertzen T, Sander T, Villringer T, et al. Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Front Hum Neurosci.* (2008) 2:1.2008. doi: 10.3389/fnhum.0001.2008
32. Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry.* (2005) 10:631–6. doi: 10.1038/sj.mp.4001656
33. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci.* (2004) 24:10099–102. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004
34. Azman KF, Zakaria R. Recent advances on the role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* (2022) 23:6827. doi: 10.3390/ijms23126827
35. Toh YL, Ng T, Tan M, Tan A, Chan A. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review. *Brain Behav.* (2018) 8:e01009. doi: 10.1002/brb3.1009
36. Szabo AJ, Alosco ML, Miller LA, McGeary JE, Poppas A, Cohen RA, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and cognitive function in persons with cardiovascular disease. *Psychogeriatrics.* (2013) 13:206–12. doi: 10.1111/psyg.12013
37. Laing KR, Mitchell D, Wersching H, Czira ME, Berger K, Baune BT. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: a gender-specific role in cognitive function during normal cognitive aging of the MEMO-Study? *Age (Dordr).* (2012) 34:1011–22. doi: 10.1007/s11357-011-9275-8
38. Foltynie T, Lewis SGJ, Goldberg E, Blackwell AD, Kolachana BS, Weinberger DR, et al. The BDNF Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease. *J Neurol.* (2005) 252:833–8. doi: 10.1007/s00415-005-0756-5
39. Zhang XY, Chen DC, Tan YL, Tan SP, Wang ZR, Yang FD, et al. Gender difference in association of cognition with BDNF in chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* (2014) 48:136–46. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.06.004
40. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol.* (2006) 27:404–14. doi: 10.1016/j.yfrne.2006.09.003
41. Kim SW, Lee JY, Kang HJ, Kim SY, Baey KY, Kim JM, et al. Gender-specific associations of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism with neurocognitive and clinical features in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* (2016) 14:270–8. doi: 10.9758/cpn.2016.14.3.270
42. Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Yamada H, Nakayama K. Association between BDNF polymorphism (Val66Met) and executive function in patients with amnesic mild cognitive impairment or mild Alzheimer disease. *Dementia geriatric Cogn Disord.* (2012) 33:266–72. doi: 10.1159/000339358

10.4 Oświadczenia współautorów

Toruń, dnia 19.12.2024r.

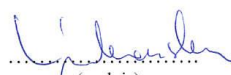
dr Katarzyna Linkowska
Katedra Medycyny Sądowej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek- Tomaszewska A, Popiołek AK, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelański A, Budzyński J, Bieliński MK, 2023, Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure, Medical Research Journal, 8(3), 203-207 mój udział polegał na diagnostyce laboratoryjnej oraz opiniowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 4%.


(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – w całości,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Toruń, dnia 19.12.2024r.

dr Katarzyna Linkowska
Katedra Medycyny Sądowej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek A, Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelański A, Borkowska A, Bieliński M, 2024, Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients, Front Endocrinol, 15, 1417292 mój udział polegał na diagnostyce laboratoryjnej oraz opiniowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 3%.


(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczyście,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.



Toruń, dnia 17.12.2024r.

prof. dr hab. Alina Borkowska
Katedra Neuropsychologii Klinicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Piskunowicz M, Borkowska A, Budzyński J, Bieliński MK, 2024, Examining Psychological Factors in Peripheral Artery Disease: Affective Temperament, Anxiety, and Depression in Patients Undergoing Revascularization Procedures. Psychol Res Behav Manag, 1;17:2533-2543 mój udział polegał na nadzorowaniu badania, zapewnieniu środków na badanie oraz recenzowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 5%.

.....
(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – w całości,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Toruń, dnia 17.12.2024r.

prof. dr hab. Alina Borkowska
Katedra Neuropsychologii Klinicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek A, Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelański A, Borkowska A, Bieliński M, 2024, Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients, Front Endocrinol, 15, 1417292 mój udział polegał na nadzorowaniu badania, zapewnieniu środków na badanie oraz recenzowaniu manuskryptu. Mój udział w powstaniu pracy wynosi 4%.


.....
(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczystie,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Toruń, dnia 17.12.2024r.

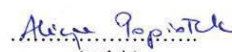
dr n. med. Alicja Popiołek
Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2
im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek A, Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelański A, Borkowska A, Bieliński M, 2024, Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients, Front Endocrinol, 15, 1417292 mój udział polegał na zbieraniu danych do badania oraz opiniowaniu i poprawianiu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 5%.


(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczyście,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.



Toruń, dnia 17.12.2024r.

dr n. med. Alicja Popiołek
Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2
im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek- Tomaszewska A, Popiołek AK, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelągowski A, Budzyński J, Bieliński MK, 2023, Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure, Medical Research Journal, 8(3), 203-207 mój udział polegał na zbieraniu danych do badania oraz opiniowaniu i poprawianiu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 4%.

.....
(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczysto,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Toruń, dnia 17.12.2024r.

dr n. med. Alicja Popiołek
Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2
im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Piskunowicz M, Borkowska A, Budzyński J, Bieliński MK, 2024, Examining Psychological Factors in Peripheral Artery Disease: Affective Temperament, Anxiety, and Depression in Patients Undergoing Revascularization Procedures. Psychol Res Behav Manag, 1;17:2533-2543 mój udział polegał na zbieraniu danych do badania oraz opiniowaniu i poprawianiu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 5%.

Alicja Popiołek
(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczysto,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.



Toruń, dnia 19.12.2024r.

lek. Agnieszka Stachowicz-Karpińska
Oddział Chorób Płuc, Gruźlicy i Sarkoidozy
Kujawsko-Pomorskie Centrum Pulmonologii
w Bydgoszczy

Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiolek A, Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelański A, Borkowska A, Bieliński M, 2024, Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients, Front Endocrinol, 15, 1417292 mój udział polegał na zbieraniu danych do badania oraz opiniowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 5%.

Agnieszka Stachowicz-Karpińska
.....
(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczysto,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.



Toruń, dnia 17.12.2024r.

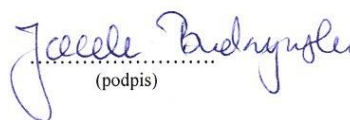
prof. dr hab. Jacek Budzyński
Katedra Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek A, Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelański A, Borkowska A, Bieliński M, 2024, Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients, Front Endocrinol, 15, 1417292 mój udział polegał na nadzorowaniu badania oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 3%.


(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczyście,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Joanna Budzyńska

Toruń, dnia 17.12.2024r.

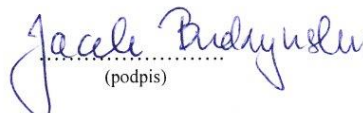
prof. dr hab. Jacek Budzyński
Katedra Chorób Naczyni i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek- Tomaszewska A, Popiołek AK, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelągowski A, Budzyński J, Bieliński MK, 2023, Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure, Medical Research Journal, 8(3), 203-207 mój udział polegał na nadzorowaniu badania oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 4%.


(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczyście,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowania ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Jacek Budzyski

Toruń, dnia 17.12.2024r.

prof. dr hab. Jacek Budzyński
Katedra Chorób Naczyni i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Piskunowicz M, Borkowska A, Budzyński J, Bieliński MK, 2024, Examining Psychological Factors in Peripheral Artery Disease: Affective Temperament, Anxiety, and Depression in Patients Undergoing Revascularization Procedures. Psychol Res Behav Manag, 1;17:2533-2543 mój udział polegał na nadzorowaniu badania oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 5%.


(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – w całości,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.

Janeta Budzyska

Toruń, dnia 17.12.2024r.

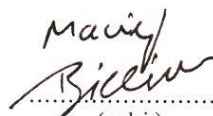
dr hab. Maciej Bieliński, prof. UMK
Katedra Neuropsychologii Klinicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek- Tomaszewska A, Popiołek AK, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelągowski A, Budzyński J, Bieliński MK, 2023, Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure, Medical Research Journal, 8(3), 203-207 mój udział polegał na sformułowaniu koncepcji badania, zapewnieniu niezbędnych środków, nadzorowaniu badania, analizie danych oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 10%.


(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – w całości,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.



Toruń, dnia 17.12.2024r.

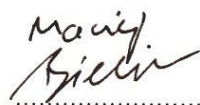
dr hab. Maciej Bieliński, prof. UMK
Katedra Neuropsychologii Klinicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja
Kopernika w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Piskunowicz M, Borkowska A, Budzyński J, Bieliński MK, 2024, Examining Psychological Factors in Peripheral Artery Disease: Affective Temperament, Anxiety, and Depression in Patients Undergoing Revascularization Procedures. Psychol Res Behav Manag, 1;17:2533-2543 mój udział polegał na sformułowaniu koncepcji, nadzorowaniu badania, analizie danych oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 10%.


.....
(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – wieczysto,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.



Toruń, dnia 17.12.2024r.

dr hab. Maciej Bieliński, prof. UMK
Katedra Neuropsychologii Klinicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek A, Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelągowski A, Borkowska A, Bieliński M, 2024, Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients, Front Endocrinol, 15, 1417292 mój udział polegał na sformułowaniu koncepcji badania, zapewnieniu niezbędnych środków, nadzorowaniu badania, analizie danych oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 10%.


.....
(podpis)

Informacja o przetwarzaniu danych osobowych

Na podstawie Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE, zwanego dalej „RODO”, informujemy, że:

1. Administratorem Pana/Pani danych osobowych będzie Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu z siedzibą przy ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń (dalej: Uczelnia, ADO).
2. Pana/Pani dane osobowe w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego będą przetwarzane:
 - a. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. c) RODO – obowiązek prawny wynikający z przepisów ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020, poz. 85);
 - b. na podstawie art. 6 ust. 1 lit. f) RODO – prawnie uzasadniony interes ADO:
 - do ustalenia, obrony lub dochodzenia roszczeń – przez okres do przedawnienia roszczeń, lub przez okres prowadzenia postępowania przez właściwe organy lub sądy w przypadku dochodzenia roszczeń,
 - na potrzeby wewnętrzne tworzenia zestawień, analiz i statystyk – przez okres obowiązywania umowy,
 - na potrzeby prowadzenia ewidencji korespondencji przychodzącej i wychodzącej – w całości,
 - na potrzeby marketingu produktów i usług ADO.
3. Z zastrzeżeniem przepisów powszechnie obowiązującego prawa przysługują Panu/Pani prawa, które zrealizujemy na wniosek o:
 - a. Żądanie dostępu do danych osobowych oraz prawo ich sprostowania,
 - b. Żądanie usunięcia lub ograniczenia przetwarzania.
4. Przysługuje Panu/Pani również prawo wniesienia sprzeciwu na przetwarzanie danych osobowych.
5. Podanie przez Pana/Panią danych osobowych jest niezbędne do wykonania celu wymienionego w pkt 2 lit. a i b., a brak ich podania uniemożliwi otwarcie i przeprowadzenie postępowania.
6. Przysługuje Panu/Pani prawo wniesienia skargi do Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych.
7. Pana/Pani dane osobowe mogą być udostępnione recenzentom lub organom administracji publicznej, sądom, komornikom w zakresie sytuacji przewidzianych w przepisach prawa.
8. Na dzień zbierania Pana/Pani danych osobowych nie planujemy przekazywać ich poza EOG (obejmujący Unię Europejską, Norwegię, Lichtenstein i Islandię), nie wykluczając tego w przyszłości, o czym zostanie Pan/Pani poinformowany ze stosownym wyprzedzeniem.
9. W stosunku do Pana/Pani nie będą prowadzone działania polegające na podejmowaniu decyzji w sposób zautomatyzowany, nie będą one również podlegały zautomatyzowanemu profilowaniu.
10. Jeżeli chce Pan/Pani skontaktować się z Uczelnią w sprawach związanych z przetwarzaniem danych osobowych, w szczególności w związku z wniesieniem wniosku o realizację przysługujących praw prosimy o kontakt pod adresem e-mail: iod@umk.pl lub adresem korespondencyjnym: UMK w Toruniu, ul. Gagarina 11, 87-100 Toruń, z dopiskiem „IOD”, dostępny jest również kontakt telefoniczny: 56 611 27 42.



Toruń, dnia 19.12.2024r.

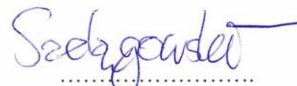
mgr Adam Szelański
Katedra Geriatrii
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek- Tomaszewska A, Popiołek AK, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelański A, Budzyński J, Bieliński MK, 2023, Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure, Medical Research Journal, 8(3), 203-207 mój udział polegał na diagnostyce laboratoryjnej oraz opiniowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 4%.


.....
(podpis)

Toruń, dnia 19.12.2024r.

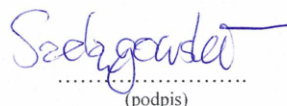
mgr Adam Szelański
Katedra Geriatrii
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek A, Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelański A, Borkowska A, Bieliński M, 2024, Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients, Front Endocrinol, 15, 1417292 mój udział polegał na diagnostyce laboratoryjnej oraz opiniowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 3%.


.....
(podpis)

Toruń, dnia 19.12.2024r.

dr hab. Mariusz Kozakiewicz, prof. UMK
Katedra Geriatrii
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek A, Stachowicz-Karpińska A, Budzyński J, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelągowski A, Borkowska A, Bieliński M, 2024, Gender-modulated influence of BDNF concentration and Val66Met polymorphism on cognitive outcomes in chronic limb ischemia patients, Front Endocrinol, 15, 1417292 mój udział polegał na diagnostyce laboratoryjnej oraz opiniowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 3%.


.....
(podpis)

Toruń, dnia 19.12.2024r.

dr hab. Mariusz Kozakiewicz, prof. UMK
Katedra Geriatrii
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek- Tomaszewska A, Popiolek AK, Linkowska K, Kozakiewicz M, Szelański A, Budzyński J, Bieliński MK, 2023, Brain-derived neurotrophic factor serum concentration and BDNF Val66Met polymorphism in patients with peripheral artery disease: the importance of heart failure, Medical Research Journal, 8(3), 203-207 mój udział polegał na diagnostyce laboratoryjnej oraz opiniowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 4%.


(podpis)

Toruń, dnia 19.12.2024r.

dr Małgorzata Piskunowicz
Katedra Neuropsychologii Klinicznej
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Rada Dyscypliny
Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
w Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy Chyrek-Tomaszewska A, Popiołek AK, Piskunowicz M, Borkowska A, Budzyński J, Bieliński MK, 2024, Examining Psychological Factors in Peripheral Artery Disease: Affective Temperament, Anxiety, and Depression in Patients Undergoing Revascularization Procedures. Psychol Res Behav Manag, 1;17:2533-2543 mój udział polegał na redagowaniu manuskryptu.

Mój udział w powstaniu pracy wynosi 5%.


.....
(podpis)

10.5 Zgoda Komisji Bioetycznej

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 471/2017

Bydgoszcz, 13.06.2017r.

Działając na podstawie art.29 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U.Nr 47 poz.480) oraz Zarządzeniem Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICII – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu 13.06.2017r. przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

dr n. med. Maciej Bieliński

Klinika Chorób Naczyni i Chorób Wewnętrznych

Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie:

- dr hab. n. med. Jacek Budzyński, prof. UMK, dr n. med. Grzegorz Pulkowski,
dr n. med. Maciej Bieliński, mgr Beata Czerniak, lek. Aleksandra Chyrek-Tomaszewska,
lek. Alicja Popiolek, mgr Wioletta Banaś,

w sprawie badania:

„Temperament afektywny i inne aspekty psychologiczne osób z objawowym, przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych a przebieg kliniczny choroby w kontekście badań genetycznych.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej zgody na takie badanie;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych pacjentów, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu na jednej karcie.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; Nr historii choroby pacjenta (l.ks.gl. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także klauzulę, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, z wyjątkiem publikacji danych osobowych.

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty posiedzenia (13.06.2017 r.) do końca 2017 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

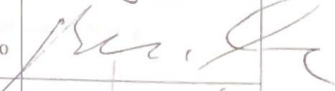
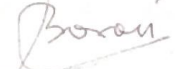
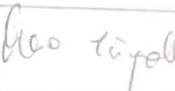
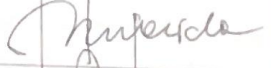
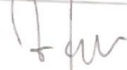
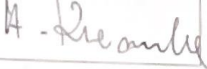
Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

dr n. med. Maciej Bieliński
Klinika Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej

w dniu 13.06.2017 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	przewodniczący	
2.	Prof. dr hab. Adam Buciniński	z-ca przewodniczącego	
3.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń		
4.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska		
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec		
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk		
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK		
8.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM		
9.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska		
10.	Dr hab. n. med. Maria Kłopocka		
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka		
12.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas		
13.	Mgr piel. Hanna Ziemniarska		

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 471/2017

Bydgoszcz, 25.06.2019 r.

Działając na podstawie art 29 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz. U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzeniem Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(której skład podano w załączeniu) na posiedzeniu w dniu **25.06.2019 r.** przeanalizowała prośbę o wyrażenie zgody na:

- wznowienie i kontynuację badania do końca 2019 roku,
- zmianę członków zespołu badawczego: dr hab. n. med. Maciej Bieliński, lek. Aleksandra Chyrek-Tomaszewska, lek. Alicja Popiolek, lek. Agnieszka Stachowicz-Karpińska, dr n. med. Grzegorz Pulkowski, dr hab. n. med. Jacek Budzyński, prof. UMK, mgr Beata Czerniak, mgr Wioletta Banaś,

którą złożył:

dr hab. n. med. Maciej Bieliński
Klinika Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

w sprawie badania:

„Temperament afektywny i inne aspekty psychologiczne osób z objawowym, przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych a przebieg kliniczny choroby w kontekście badań genetycznych.”

Po zapoznaniu się ze złożonym dokumentem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania jawnego Komisja przyjęła do wiadomości podane informacje i wyraża zgodę na powyższe pod warunkami określonymi w uchwale Komisji podjętej w dniu 13.06.2017 r. oraz w ewentualnych aneksach do tejże uchwały.

Zgoda na kontynuowanie przedmiotowego badania obowiązuje do końca 2019 r.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

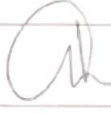
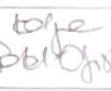
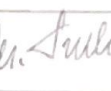
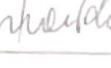
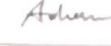
Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

dr hab. n. med. Maciej Bieliński
Klinika Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej

w dniu 25.06.2019 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący medycyna sądowa	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	Z – ca przewodniczącego prawniczka	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	pediatria, nefrologia	
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK	organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia	
8.	Dr hab. n. med. Maria Kłopotka	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukański, prof. UAM	duchowny	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	prawniczka	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	farmaceutka	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	pielęgniarska	