

Dr hab. n. med. Michał Hawranek
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska
Śląskie Centrum Chorób Serca
Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze

Zabrze, 15.03.2021

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych oraz doktora nauk o zdrowiu

lekarza Kajetana Grodeckiego

zatytułowanej

**„Zastosowanie tomografii komputerowej w przewidywaniu niekorzystnych wyników
przezcewnikowych interwencji sercowo-naczyniowych”**

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Zastosowanie tomografii komputerowej w przewidywaniu niekorzystnych wyników przezcewnikowych interwencji sercowo-naczyniowych” została przygotowana przez lekarza Kajetana Grodeckiego pod opieką naukową prof. Zenona Huczka oraz dr. n. med. Bartosza Rymuzy z I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Tomografia komputerowa (TK) należy obecnie do jednych z najważniejszych metod obrazowania struktur serca oraz naczyń. Technologia TK została opracowana przez Sir Godfrey Hounsfielda we wczesnych latach 70' XX wieku, za co wraz z Alanem M. Cormackiem zostali uhonorowani nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w 1979 roku. Początkowo, z uwagi na ograniczenia technologiczne obrazowano jedynie duże struktury organizmu. Rozwój metody, przede wszystkim wprowadzenie tomografii spiralnej oraz stopniowy wzrost rozdzielczości pozwoliły na szczegółową ocenę co raz mniejszych struktur, w tym tętnic wieńcowych. Wysoka rozdzielczość czasowa i przestrzenna pozwalały na szczegółową ocenę całego układu wieńcowego – w tym również gałęzi bocznych o średnicy poniżej 1 milimetra, ruchomości zastawek w trakcie trwania całego cyklu pracy serca czy funkcji mięśnia sercowego.

Możliwość tak dokładnej oceny istotnie zwiększyła rolę tomografii komputerowej w planowaniu zabiegów przezskórnych zarówno w zakresie tętnic wieńcowych jak i zastawek serca. TK pozwala na trójwymiarowe uwidocznienie danej struktury, dlatego stanowi cenne narzędzie w planowaniu strategii interwencji.

Od początku rozwoju przezskórnych zabiegów implantacji zastawki aortalnej (TAVI) podkreślono istotną rolę obrazowania celem optymalnego zaplanowania zabiegu. TK jest obecnie podstawową modalnością wykorzystywaną w planowaniu TAVI. Poza określeniem rozmiaru pierścienia TK umożliwia ocenę wskaźnika uwapnienia zastawki aortalnej dla którego wykazano związek z występowaniem takich powikłań jak przeciek okołozastawkowy, zaburzenia przewodzenia, uszkodzenie pierścienia zastawkowego czy śmiertelność pozabiegową. Wykonanie TK z podaniem kontrastu umożliwia dodatkowo wykonanie pomiarów miejsca implantacji zastawki aortalnej, ocenę możliwych dróg dostępu naczyniowego, morfologii płatków zastawki, ujścia lewej komory, szerokości zatoki Valsalwy oraz wysokości ujść tętnic wieńcowych. Ocena tych elementów wiąże się z wynikami zabiegu i w istotny sposób może wpłynąć na występowanie powikłań okołozabiegowych, a także rokowanie pacjentów.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 60-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bibliografię. Została ona oparta o cykl trzech spójnych tematycznie artykułów – dwóch oryginalnych i jednego komentarza. W skład cyklu wchodzi trzy artykuły opublikowane w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania:

Kajetan Grodecki, Sebastien Cadet, Adam D Staruch, Anna M Michałowska, Cezary Kępka, Rafał Wolny, Jerzy Pręgowski, Mariusz Kruk, Mariusz Dębski, Artur Dębski, Ilona Michałowska, Piotr J Słomka, Adam Witkowski, Damini Dey, Maksymilian P Opolski. Noncalcified plaque burden quantified from coronary computed tomography angiography improves prediction of side branch occlusion after main vessel stenting in bifurcation lesions: results from the CT-PRECISION registry. *Clinical Research in Cardiology* 2020; doi: 10.1007/s00392-020-01658-1

IF: 5,268 MNiSW: 100

Kajetan Grodecki, Balaji K Tamarappoo, Zenon Huczek, Szymon Jędrzejczyk, Sebastien Cadet, Jacek Kwieciński, Bartosz Rymuza, Radosław Parma, Anna Ołasińska-Wiśniewska, Jadwiga Fijałkowska, Marcin Protasiewicz, Andrzej Walczak, Adrianna Nowak, Radosław Gocoł, Piotr

J. Slomka, Krzysztof Reczuch, Dariusz Jagielak, Marek Grygier, Wojciech Wojakowski, Krzysztof J. Filipiak, Damini Dey. Non-calcific aortic tissue quantified from computed tomography angiography improves diagnosis and prognostication of patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2020; doi: 10.1093/ehjci/jeaa304

IF: 4,841 MNiSW: 140

Kajetan Grodecki, Zenon Huczek, Krzysztof J Filipiak. Commentary: Extended Reality in Percutaneous Interventions: Toward a Revolution, but in Baby Steps. *Journal of Endovascular Therapy* 2019; 26(4):548-549.

IF: 3,102 MNiSW: 100

Wkład Doktoranta w wyżej wymienione prace wynosi odpowiednio 68%, 80% i 90%. Łączny IF dla prac włączonych do cyklu wynosi 13,211 a punktacja MNiSW wynosi 340 punktów.

Praca doktorska została podzielona na 12 rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z wyraźnym podziałem na wstęp, cele, prace tworzące cykl publikacji oraz wnioski. W pracy doktorskiej zamieszczono 2 ryciny. Artykuły wchodzące w skład cyklu publikacji zawierają 11 rycin i 8 tabel. Doktorant zebrał pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo – 43 pozycje (w pracach cyklu jest to odpowiednio 34, 37 i 10 pozycji piśmiennictwa). Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktoranta zostało opublikowanych w czasopiśmie anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego przez Doktoranta wskazuje fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat. Praca zawiera ponadto streszczenie w języku polskim i angielskim, opinie komisji bioetycznej oraz oświadczenia współautorów.

Uwagi i komentarze

- Zamieszczone w rozprawie ryciny są opisane na stronie 6 w podrozdziale „Spis rycin”. Niemniej jednak w samej pracy ryciny nie są podpisane (strona 15 i 16). Dodatkowo, dla ryciny 2 brak odniesienia w piśmiennictwie oraz opisie ryciny – rycina pochodzi z polskiego tłumaczenia wytycznych ESC.

WSTĘP

Zawiera siedem stron, na których Doktorant w sposób syntetyczny opisuje krótką historię rozwoju tomografii komputerowej w odniesieniu do postępu technologicznego i możliwości oceny struktur serca, opisuje obecne wskazania do stosowania TK w kardiologii oraz opisuje możliwości związane z planowaniem oraz określaniem ryzyka przezskórnych interwencji sercowo-naczyniowych w oparciu o TK. Wstęp wskazuje na dobre przygotowanie merytoryczne Doktoranta, zorientowanie w przedmiocie tematu oraz umiejętność krytycznej analizy wyników literaturowych, co prowadzi w logiczny sposób do przedłożenia założeń i celów badania.

ZAŁOŻENIE I CELE PRACY

Cele pracy zostały przedstawiony zwięźle:

1. Analiza ilościowych parametrów kompozycji blaszki miażdżycowej pod kątem ich korelacji z zamknięciem naczynia bocznego w następstwie angioplastyki bifurkacji tętnic wieńcowych.
2. Ocena przydatności nieinwazyjnej analizy kompozycji tkankowej zastawek aortalnych w diagnostyce ciężkiej stenozy aortalnej oraz stratyfikacji ryzyka przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej.
3. Zaprezentowanie nowoczesnych metod projekcji obrazów TK, których użycie może wspomagać przewidywanie niekorzystnych wyników przezcewnikowych interwencji sercowo-naczyniowych.

Aby to osiągnąć, Doktorant przeprowadził ocenę obrazów TK w zakresie 377 bifurkacji wieńcowych oraz ocenę 671 zastawek aortalnych (447 pacjentów poddanych TAVI oraz 224 pacjentów bez stwierdzonej stenozy). Dodatkowo zamieścił artykuł opisujący miejsce nowoczesnych metod projekcji obrazów TK w kardiologii interwencyjnej.

Uważam, że cele pracy są ambitne. Obszar badawczy, którym zajmuje się Doktorant odgrywa co raz większą rolę w planowaniu przezskórnych interwencji sercowo-naczyniowych a wyniki włączonych do cyklu prac mogą stanowić cenne uzupełnienie specjalistycznej wiedzy, Dodatkowo, mogą również mieć przełożenie na zastosowanie kliniczne w codziennej praktyce.

PRACE TWORZĄCE CYKL PUBLIKACJI

W pierwszej pracy oryginalnej (*Noncalcified plaque burden quantified from coronary computed tomography angiography improves prediction of side branch occlusion after main vessel stenting in bifurcation lesions: results from the CT-PRECISION registry*) przeprowadzono analizę ilościowych parametrów kompozycji blaszki miażdżycowej ocenianych w TK pod kątem ich korelacji z zamknięciem naczynia bocznego jako powikłaniem PCI techniką *provisional-T stenting*. W tym celu do badania włączono retrospektywnie 340 chorych, którzy poddani zostali angiografii tętnic wieńcowych metodą TK najpóźniej 30 dni przed PCI i przeanalizowano u nich łącznie 377 bifurkacji wieńcowych. Na potrzeby analiz tomograficznych bifurkacje zostały podzielone na następujące segmenty o długości 5 milimetrów: proksymalne naczynie główne, dystalne naczynie główne oraz naczynie boczne. Każdy z segmentów został osobno oceniony pod kątem występowania blaszki miażdżycowej zdefiniowanej jako struktura związana z wewnętrzną ścianą naczynia o powierzchni zajmującej co najmniej 1 mm². W przypadku wzrokowego stwierdzenia jej obecności, skład podlegał półautomatycznej analizie ilościowej. Poszczególne komponenty miażdżycowe były wyodrębniane w oparciu o różnice w gęstości radiologicznej wyrażonej w jednostkach Hounsfielda. Zakresy tych wartości dla każdego z komponentów były indywidualnie generowane w odniesieniu do gęstości radiologicznej krwi w aorcie wstępującej, dzięki czemu możliwa była identyfikacja blaszek zwapniałych oraz niezwapniałych w sposób zwalidowany przez ultrasonografię wewnątrzwieńcową. Ilościowe parametry obejmowały całkowitą objętość danego komponentu blaszki miażdżycowej oraz obciążenie naczynia danym komponentem (objętość komponenty × 100%/ objętość segmentu bifurkacji). Blaszką miażdżycową została zidentyfikowana oraz oceniona ilościowo kolejno w 331 (87.8%) proksymalnych segmentach naczynia głównego, 334 (88.6%) dystalnych segmentach naczynia głównego oraz 133 (35.3%) segmentach naczynia bocznego, natomiast zamknięcie bocznicy zaobserwowano w przypadku 28 (7.4%) bifurkacji. Wykazano, że większa zawartość blaszki miażdżycowej w obrębie bifurkacji wieńcowych powikłanych zamknięciem bocznicy związana jest głównie ze zwiększonym depozytem niezwapniałych komponentów miażdżycowych. Ponadto, wzrokowo stwierdzona obecność blaszki miażdżycowej w obrębie naczynia bocznego posiadała wartość predykcyjną w stosunku do wystąpienia punktu końcowego (AUC = 0.792), która zwiększała się istotnie po dodaniu do niej obciążenia niezwapniałą blaszką miażdżycową (AUC = 0.840, p=0.003).

Przezkórne interwencje wieńcowe w zakresie bifurkacji tętnic wieńcowych stanowią 15-20% wszystkich interwencji. Z uwagi na złożoną anatomię oraz morfologię zwężeń w zakresie rozwidlenia interwencje w tym obszarze wiążą się z większym ryzykiem powikłań wczesnych i odległych, w tym utraty gałęzi bocznej. Obowiązujące obecnie wytyczne zalecają stosowanie techniki stentowania naczynia głównego z ratunkowym założeniem stentu do naczynia bocznego, gdy dojdzie do jego zamknięcia, istotnego zwężenia, dyssekcji lub zwolnienia przepływu. Gdy występuje konieczność zastosowania drugiego stentu stosowane są techniki stentowania w kształcie litery T (provisional T-stentig), techniki culotte lub crush. Konieczność takiego dodatkowego działania wiąże się z podaniem większej ilości kontrastu, dawki promieniowania a także większym ryzykiem niepowodzenia zabiegu. Tym samym, możliwość oszacowania ryzyka zamknięcia gałęzi bocznej przed planowanym zabiegiem może pozytywnie wpłynąć na wyniki leczenia pacjentów ze zwężeniem w obrębie bifurkacji pozwalając na wcześniejsze zaplanowanie jednej z technik z zastosowaniem dwóch stentów. W związku z powyższym, wyniki analizy przeprowadzonej w powyższej pracy mogą pozytywnie przełożyć się na wyniki leczenia zwężeń w zakresie bifurkacji tętnic wieńcowych.

Uwagi i komentarze:

- Częstość punktu końcowego jakim było zamknięcie gałęzi bocznej wystąpiła w niewielkim odsetku zwężeń (28/377, 7,5%) co może ograniczyć moc statystyczną w wykryciu różnic pomiędzy grupami. Powyższe zostało opisane przez autorów w ograniczeniach prezentowanej pracy.

- Pacjenci w obu analizowanych grupach są stosunkowo młodzi (64 i 63 lata, odpowiednio w grupie bez i z zamknięciem gałęzi bocznej). Biorąc pod uwagę zmieniającą się charakterystykę blaszek miażdżycowych wraz z wiekiem ciekawa byłaby analiza pacjentów z wieku > 75 lat pod kątem tych samych parametrów, które oceniano w pierwotnej analizie. Być może wraz z wiekiem i rosnącym udziałem zwapnień w komponentach blaszki miażdżycowej ryzyko zamknięcia gałęzi bocznej w tej grupie jest mniejsze?

- Większość pacjentów włączonych do badania prezentowało objawy przewlekłego zespołu wieńcowego (w grupie bez zamknięcia znalazło się 45 pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową, 15 z NSTEMI oraz 4 ze STEMI, w grupie z zamknięciem gałęzi bocznej jedynie 2 pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową). Tym samym wyników tej analizy nie można przełożyć na populację pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

W drugiej pracy oryginalnej (*Non-calcific aortic tissue quantified from computed tomography angiography improves diagnosis and prognostication of patients referred for transcatheter aortic valve implantation*) oceniona została przydatność nieinwazyjnej analizy kompozycji tkankowej zastawek aortalnych w diagnostyce ciężkiej stenozы aortalnej oraz stratyfikacji ryzyka TAVI. Na podstawie różnic w gęstości radiologicznej możliwa była półautomatyczna, ilościowa ocena tkanki zwapniałej oraz niezwapniałej (włóknistej) natywnej zastawki aortalnej. Dla każdego z komponentów tkankowych wyliczona została objętość bezwzględna oraz jej procentowy udział w całkowitej objętości tkankowej zastawki aortalnej. Do badania zostało retrospektywnie włączonych 447 pacjentów poddanych TAVI z powodu ciężkiej stenozы aortalnej oraz grupa kontrolna 224 pacjentów bez stwierdzonej stenozы, u których TK serca wykonano w toku diagnostyki bólów w klatce piersiowej. Wykazano, że istnieją istotne różnice w kompozycji tkankowej pomiędzy różnymi typami stenozы aortalnej. Co więcej, wartość predykcyjna parametrów uwapnienia zastawki aortalnej w stosunku do ciężkiej stenozы ulegała istotnej poprawie po dodaniu objętości niezwapniałej tkanki aortalnej. Po wykonaniu wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej zidentyfikowano objętość niezwapniałej tkanki jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia poważnego niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu 30 dni od zabiegu TAVI.

TK jest obecnie podstawowym badaniem obrazowym stosowanym w planowaniu zabiegów TAVI. Istotą zwężenia zastawki aortalnej są przemiany tkankowe płatków zastawki obejmujące procesy włóknienia oraz zwapnienia. Wapnienie jest uznawane za końcowy etap przebudowy tkanki włóknistej. Tomografia bez kontrastu pozwala na określenie wskaźnika uwapnienia zastawki aortalnej. Wartość wskaźnika uwapnienia jest niezależna od charakterystyki przepływu krwi przez zastawkę i dlatego często ułatwia rozpoznanie ciężkiego zwężenia u pacjentów z niskogradentową stenozą aortalną. Ponadto wskaźnik może być wykorzystywany w celu identyfikacji pacjentów narażonych na ryzyko powikłań okołozabiegowych. Angiografia metodą TK istotnie zwiększa dokładność oceny zastawki. Niemniej jednak, u około 10% pacjentów ocena zwłóknienia nie oddaje rzeczywistego stopnia zwężenia, ponieważ dominują u nich procesy włóknienia z małą ilością zwapnień. Tym samym ocena tomograficzna całej kompozycji tkankowej zdegenerowanej zastawki, zarówno zwapnień jak i elementów włóknistych daje potencjalną możliwość poprawy planowania oraz predykcji powikłań okołozabiegowych u pacjentów poddawanych TAVI. W prezentowanej pracy wykazano, że zarówno w przypadku zwężenia wysokogradentowego jak i niskogradentowego objętość zastawki aortalnej ulega zwiększeniu, zwężenia

nieskokradientowe charakteryzują się większym udziałem tkanki włóknistej, uwzględnienie tkanki włóknistej zwiększa wartość predykcyjną TK w rozpoznawaniu stenozy aortalnej, tkanka włóknista jest predyktorem niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej.

Uwagi i komentarze:

- Praca jest doskonale przeprowadzona metodologicznie i statystycznie. Recenzent właściwie nie ma uwag. Wydaje się, że wyniki generują hipotezę, której pozytywna weryfikacja może wpłynąć na zwiększenie roli TK w diagnostyce stenozy aortalnej, w tym zwężenia niskogradentowego. Ponadto może przełożyć się na planowanie zabiegu TAVI w kontekście ograniczenia ryzyka występowania niekorzystnych zdarzeń (zgon sercowo-naczyniowy, udar mózgu lub zawał serca).

- Ocena kompozycji składu tkankowego zastawki aortalnej w prezentowanej pracy opiera się na różnicy w gęstości radiologicznej tkanki włóknistej i zwapniałej. Ostateczna weryfikacja stwierdzonych zależności wymagałaby dodatkowej oceny histopatologicznej. Powyższe zostało opisane przez autorów w ograniczeniach prezentowanej pracy.

- U większości pacjentów zarówno w grupie ze zwężeniem wysokogradentowym jak i niskogradentowym stosowano zastawki samorozprężalne (odpowiednio u 81,4% oraz 79,8% pacjentów). Czy występowały różnice w odniesieniu do kompozycji tkankowej zastawki aortalnej i częstości niekorzystnych zdarzeń w obserwacji 30 dniowej w zależności od stosowanej zastawki (samorozprężalna w porównaniu do rozprężonej na balonie)? Podobne pytanie dotyczy ewentualnych różnic w przypadku stosowanego dostępu naczyniowego (udowy vs. alternatywny).

Trzecia praca włączona do cyklu to komentarz (*Commentary: Extended Reality in Percutaneous Interventions: Toward a Revolution, but in Baby Steps*) opisujący nowoczesne metody śródzabiegowej prezentacji obrazów tomograficznych podczas przezcewnikowych interwencji sercowo-naczyniowych. Prezentuje ponadto potencjalne kierunki rozwoju tej nowej modalności. Powyższa praca świadczy o dużej wiedzy Doktoranta dotyczącej możliwości zastosowania różnych form rozszerzonej rzeczywistości w medycynie, w tym w trakcie przezskórnych interwencji sercowo-naczyniowych.

Uwagi i komentarze

- Uważam, że załączony komentarz, z uwagi na swój charakter i zakres poruszanej tematyki w niewielkim stopniu wpisuje się w cykl publikacji. Ponadto uważam, że dwie prace oryginalne włączone do cyklu w zupełności wyczerpują cele pracy założone przez Doktoranta.

WNIOSKI

Wnioski są sformułowane zwięźle i całkowicie wynikają z wyników przeprowadzonej pracy badawczej, a także w całości odpowiadają na postawione na wstępie cel badania. Potwierdzają one nie tylko znaczenie poznawcze uzyskanych wyników, ale także wskazują potencjalne możliwości zastosowania uzyskanych wyników w praktyce klinicznej.

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lekarza Kajetana Grodeckiego pt.: „Zastosowanie tomografii komputerowej w przewidywaniu niekorzystnych wyników przecewnikowych interwencji sercowo-naczyniowych” spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 Nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1669 z późniejszymi zmianami). W związku z powyższym rozprawa doktorska może być skierowana do publicznej obrony.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Kajetana Grodeckiego jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze w zakresie roli tomografii komputerowej w planowaniu przezskórnych interwencji sercowo-naczyniowych. Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lekarza Kajetana Grodeckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, zważywszy na nowatorskie elementy poznawcze zawarte w recenzowanej dysertacji, zastosowanie złożonych technik badawczych, a także potencjalne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej.

98485
dr hab. n. med.
Michał Hawranek
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG