

Profesor dr hab. n. med.

Kraków, 17-07-2020

Barbara Małecka

Klinika Elektrokardiologii

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Lekarza Pawła Walka:

„Ocena przydatności badania echokardiograficznego uszka lewego przedsionka w przewidywaniu skuteczności kardiowersji elektrycznej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków”

Promotorem rozprawy jest Pani Prof. dr hab. n. med. Beata Woźakowska-Kapłon a promotorem pomocniczym Pan Dr n. med. Janusz Sielski.

Rozprawa powstała w I Klinice Kardiologii i Elektroterapii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach.

Rozprawa doktorska składa się z wymaganych w Uchwale Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr 34/2019 z dnia 27.11.2019 r części: co najmniej dwóch opublikowanych artykułów w czasopiśmie z IF oraz wstępu teoretycznego stanowiącego przegląd aktualnej literatury światowej związanej z jej tematem. Dodatkowo Doktorant opracował listę użytych skrótów i dwa streszczenia rozprawy polskie i angielskie,

Doktorant jest pierwszym autorem obu opublikowanych artykułów a Pani Profesor Woźakowska-Kapłon autorem seniorem.

Rozprawa doktorska jest efektem prospektywnego, jednoosobowego badania przeprowadzonego w I Klinice Kardiologii i Elektroterapii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach. Do badania włączono 141 pacjentów, których zakwalifikowano do kardiowersji elektrycznej z powodu przetrwałego, niezastawkowego AF. Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Świętokrzyskiej Izby Lekarskiej nr 1/2015-D.

Recenzja rozprawy:

We wstępie Doktorant wyczerpująco i niezwykle dydaktycznie przedstawił zagadnienie obrazowania echokardiograficznego serca dla przewidywania skuteczności kardiowersji migotania przedsionków. Omówił indywidualne i społeczne znaczenie najczęstszej arytmii nadkomorowej jaką jest migotanie przedsionków oraz praktyczne znaczenie prognozowania skuteczności zabiegu kardiowersji elektrycznej. Zabieg kardiowersji elektrycznej obarczony ryzykiem związanym przede wszystkim z możliwymi powikłaniami ogólnego znieczulenia zobowiązuje do poszukiwania predyktorów jego skuteczności.

Zgodnie z piśmiennictwem Doktorant przedstawił 3 główne typy remodelingu przedsionków serca w migotaniu przedsionków: elektryczny, mechaniczny i strukturalny. Podkreślił, że wszystkie wymienione powyżej typy remodelingu przedsionków możemy pośrednio oceniać za pomocą badania echokardiograficznego. Podstawowym badaniem obrazowym wykonywanym u pacjentów z AF jest badanie TTE – echokardiografia przezklatkowa. Doktorant na podstawie piśmiennictwa krytycznie przedstawił najczęściej wykorzystywane parametry badania TTE opisujące remodeling strukturalny lewego przedsionka (LA) jak wymiar przednio-tylny mierzony w projekcji przymostkowej podłużnej, gdy tymczasem powiększanie lewego przedsionka odbywa się głównie w wymiarze dolnogórnym. Zostały wyczerpująco przedstawione pozostałe możliwe do uzyskania w badaniu TTE pomiary LA i prawego przedsionka (RA) opisujące przebudowę strukturalną i wykorzystywane do oceny skuteczności kardiowersji AF wraz z ryzykiem nawrotu arytmii w odległej obserwacji.

W dalszej części wstępu Doktorant na podstawie piśmiennictwa przedstawił wyższość parametrów echokardiograficznych opisujących remodeling mechaniczny LA i RA w przewidywaniu nawrotu arytmii = AF po kardiowersji; w tym także metodę oceny czynności skurczowej LA, którą można wykonać w trakcie AF.

Poza parametrami oceniającymi remodeling elektryczny, mechaniczny i strukturalny Doktorant omówił znaczenie prognostyczne ciśnienia napełniania lewej komory (LV), które w badaniu TTE można oszacować w trakcie rytmu zatokowego poprzez pomiar fal E i A napływu mitralnego oraz fali e' rozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego. Te parametry dopplerowskie oceniające przepływ przez zastawkę mitralną są częściowo niedostępne w trakcie arytmii=AF.

W ten sposób Doktorant doszedł do przedstawienia potrzeby dalszych poszukiwań parametrów oceny przebudowy serca mających znaczenie prognostyczne w AF. Omówił

sposoby oceny odkształcenia (strain) oraz tempa odkształcenia (strain rate) miokardium. Do oceny odkształcenia i tempa odkształcenia służą dwie metody: tkankowa echokardiografia dopplerowska (TDI) oraz technika śledzenia markera akustycznego (STE). Doktorant opisał wady i zalety każdej z powyższych technik: - STE jest preferowaną techniką służącą do oceny prędkości i odkształcenia miokardium ponieważ pozbawiona jest zależności kątowej, która to jest głównym ograniczeniem TDI; - głównym ograniczeniem STE jest konieczność uzyskania bardzo dobrej jakości obrazowania co przy cienkich ścianach szczególnie uszka lewego przedsionka (LAA) jest trudne do wykonania.

Doktorant podkreślił, że wraz z rozwojem technik echokardiograficznych rozpoczęto badania uszka lewego przedsionka (LAA), a funkcja skurczowa LAA oceniana jest głównie za pomocą pomiaru prędkości wypływu lub napływu krwi z lub do jamy LAA, pomiaru prędkości ściany LAA przy pomocy techniki TDI lub STE oraz pomiaru odkształcenia ściany LAA przy pomocy techniki STE.

W konsekwencji Doktorant przeszedł do potrzeby wykonywania badania echokardiograficznego przezprzełykowego (TEE) u pacjentów poddawanych kardiowersji migotania przedsionków. Badanie TEE dostarcza dodatkowych informacji związanych głównie z oceną ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Badanie TEE poprzez bliskość głowicy echokardiograficznej może z większą dokładnością ocenić jamę LA, LAA a także prędkości wybranych struktur wchodzących w skład LA i LAA. Badanie TEE jako jedyne pozwala ocenić prędkość napływu i wypływu krwi z jamy LAA a także prędkości i odkształcenia ściany LAA przy pomocy STE. Pomiary prędkości ściany LAA przy użyciu TDI można wykonać przy pomocy badania TTE, jaki i TEE.

Doktorant wyznaczył cel główny rozprawy doktorskiej:

Ocena przydatności pomiaru LAAWMV u pacjentów z niezastawkowym AF w przewidywaniu bliskiej i odległej skuteczności planowej DCCV.

Oraz cele szczegółowe:

- 1. Charakterystyka kliniczna grupy pacjentów z niezastawkowym AF i prawidłową funkcją skurczową mięśnia LV włączonych do badania.*
- 2. Charakterystyka echokardiograficzna grupy pacjentów z niezastawkowym AF i prawidłową funkcją skurczową mięśnia LV poddanych planowej DCCV.*
- 3. Ocena LAAWMV w badaniu TEE u pacjentów poddanych planowej DCCV.*

4. Ocena skuteczności terapii farmakologicznej i procedury DCCV w obserwacji bliskiej i odległej.

5. Próba prognozowania skuteczności DCCV i utrzymania SR w obserwacji bliskiej i odległej na podstawie badania LAWMV oraz innych parametrów echokardiograficznych, klinicznych i biochemicznych.

W streszczeniu omawiającym dwie publikacje Doktorant zwięźle przedstawił kryteria włączenia Pacjentów i metodę postępowania badawczego. Do głównej publikacji w PLOS ONE w 2020 roku (IF = 2,74) „*Left atrial mechanical remodelling assessed as the velocity of left atrium appendage wall motion during atrial fibrillation is associated with maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation*” będącej realizacją głównego celu badawczego włączono 121 pacjentów, u których poza badaniem TTE wykonano pomiary prędkości ruchu ściany uszka lewego przedsionka w badaniu TEE przed kardiowersją elektryczną przetrwałego migotania przedsionków. W grupie tej uzyskano ustąpienie arytmii u 97 pacjentów, ale ten efekt utrzymał się po 12 miesiącach u tylko 51 pacjentów (42%). Stosując prawidłowe metody analizy matematycznej Doktorant udowodnił, że prędkość ruchu ściany uszka lewego przedsionka oceniana od koniuszka metodą TDI jest niezależnym predyktorem zachowania rytmu zatokowego po kardiowersji elektrycznej w obserwacji dwunastomiesięcznej. Dodatkowo wyznaczył optymalny punkt odcięcia dla wartości $\geq 7,16$ cm/sek z oznaczeniem czułości 76,5% i specyficzności 70%. Dodatkowo Doktorant podzielił się swoją opinią na temat wyższości metody TDI na STE w ocenie prędkości ruchu ściany uszka LA ze względu na cienkość ściany i związaną z tym gorszą widoczność. Podkreślić należy, że w opublikowanym artykule Doktorant wraz ze współautorami przyłożyli dużą wagę do rzetelności w pomiarach echokardiograficznych wykonywanych tylko przez jednego doświadczonego echokardiografistę z uważnym zbadaniem powtarzalności interpretacji obrazu u wybranych 30 pacjentów.

Ponadto w drugim z opublikowanych artykułów w Cardiology Journal w 2019 roku (IF=1,669) „*Echocardiographic assessment of left atrial morphology and function to predict maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion in patients with non-valvular persistent atrial fibrillation and normal function of left ventricle*” Doktorant przedstawił efekty analizy wybranych parametrów echokardiograficznych uzyskanych w badaniu TTE

wykonanym dzień po skutecznej kardiowersji elektrycznej przetrwałego migotania przedsionków w grupie 117 pacjentów. Spośród tych chorych 47,8% utrzymało rytm zatokowy w obserwacji 12-miesięcznej. Udowodnił, że parametry oceniające ciśnienie napelniania LV, tj. E/e' śr oraz E/A były niezależnymi determinantami utrzymania SR i wyznaczył optymalny punkt odcięcia dla E/A na $\leq 2,2$ z czułością 72,13% oraz specyficznością 73,21%, oraz dla E/e' śr na $\leq 9,17$ z czułością 72,1% oraz specyficznością 74,1%.

Doktorant wysnuł z opublikowanych analiz następujące wnioski: 1. Prędkość ruchu ściany LAA może być mierzona przy użyciu TDI w trakcie TEE u pacjentów z AF. 2. Wynik pomiaru prędkości ruchu ściany LAA mierzonej w trakcie AF przy użyciu TDI może być przydatny w prognozowaniu bliskich i odległych wyników skuteczności DCCV wykonanej z powodu przetrwałego, niezastawkowego AF u pacjentów z LVEF >40%. 3. Pacjenci z $LAAMV \geq 7,16$ cm/s mają lepsze rokowanie odległe w aspekcie utrzymania SR po DCCV wykonanej z powodu przetrwałego, niezastawkowego AF. 4. Pacjenci z podwyższonym ciśnieniem napelniania LV oszacowanym za pomocą współczynnika E/e' oznaczanym w trakcie trwania AF mają gorsze rokowanie odległe w odniesieniu do utrzymania SR po DCCV wykonanej z powodu przetrwałego, niezastawkowego AF u pacjentów z LVEF >40%. 5. W badanej grupie pacjentów współczynnik E/e' oznaczany w trakcie trwania AF przed DCCV nie ma wartości rokowniczej w prognozowaniu powrotu SR po DCCV u pacjentów z przetrwałym, niezastawkowym AF. 6. Pacjenci z podwyższonym ciśnieniem napelniania LV oszacowanym w trakcie rytmu zatokowego po skutecznej DCCV za pomocą współczynników E/A oraz E/e' mają gorsze rokowanie, co do utrzymania SR po DCCV wykonanej z powodu przetrwałego, niezastawkowego AF u pacjentów z LVEF >40%. 7. Parametry echokardiograficzne służące do oceny remodelingu mechanicznego LA są lepszymi predyktorami wyników bliskich i odległych DCCV u pacjentów z przetrwałym, niezastawkowym AF w porównaniu z parametrami echokardiograficznymi służącymi do oceny remodelingu strukturalnego.

Rozprawa doktorska napisana jest przejrzysto mimo analizy ogromnej ilości danych. Jest nowatorska i mogąca mieć znaczenie w codziennej praktyce lekarskiej.

Z obowiązku recenzenta wytykam dwa niewielkie uchybienia:

1. Przy porównaniu wniosków z postawionymi celami brakuje odpowiedzi na 5 szczegółowy cel: *Próba prognozowania skuteczności DCCV i utrzymania SR w obserwacji bliskiej i odległej na podstawie innych parametrów klinicznych i biochemicznych*. Tym niemniej informacja ta zawarta jest w omówieniu wyników opublikowanych prac.
2. W spisie użytych skrótów brakuje wyjaśnienia parametrów określających ciśnienie napelniania lewej komory.

W podsumowaniu oceniam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz.1669 z późn.zm) i zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dalsze procedowanie w postępowaniu doktorskim lekarza Pawła Wałka.

Jednocześnie występuję o wyróżnienie przedłożonej mi pracy.

Prof. dr hab. n. med. Barbara Małecka

Prof. dr hab. med. Barbara Małecka
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog
tel. 506 084 478 1625577

