

Dr hab. n.med. Iwona Gorczyca-Głowacka
Collegium Medicum,
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
I Klinika Kardiologii i Elektroterapii,
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii w Kielcach

Kielce, 03.05.2022

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	06-05-2022
L. dz. RN-BM/	699/2022

VIDI:
A. Malon
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY Nauki Medycyny
Przewodnictwo
prof. dr hab. Agnieszka Malon

Recenzja rozprawy doktorskiej

lekarza Jacka Zawadzkiego

**pt. Czas trwania załamka P u chorych z arytmiami przedsionkowymi – ocena manualna
oraz z zastosowaniem automatycznego algorytmu.**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jacek Gajek

Teoria dotycząca dyspersji załamka P jest powszechna od lat, choć jej podstawy są dyskusyjne. Pomiar czasu trwania załamka P jest złożony, ponieważ odzwierciedla on czas aktywacji elektrycznej mięśnia przedsionków i jest zależny od drogi, którą pokonuje impuls elektryczny oraz od prędkości z jaką rozprzestrzeniają się pobudzenia. W różnych schorzeniach serca, obie wymienione składowe różnią się a wraz z uszkodzeniem miokardium zmniejsza się prędkość przewodzenia, jak i zmienia się geometria poszerzonych przedsionków, co prowadzi do tego, że czas trwania załamka P wzrasta w porównaniu do osób zdrowych. Pomimo dostępu do zaawansowanych narzędzi pomiarowych, precyzyjna ocena czasu trwania załamka P wciąż pozostaje trudnym zagadnieniem. Istotnym jest fakt, że miokardium przedsionków ma mniejszą masę i jest bardziej podatne na uszkodzenie w porównaniu z miokardium komór co powoduje, że załamek P w porównaniu z innymi składowymi badania elektrokardiograficznego

znacznie szybciej ulega zniekształceniom, a przede wszystkim wydłużeniu i spłaszczeniu, co istotnie utrudnia jego precyzyjną ocenę.

Wobec tego analizy przeprowadzone przez lekarza Jacka Zawadzkiego poświęcone ocenie czasu trwania załamka P u chorych z arytmiami przedsionkowymi w aspekcie wyznaczenia nowego standardu precyzyjnego pomiaru tego czasu, wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie i mają wysokie wartości poznawcze.

Rozprawa doktorska lekarza Jacka Zawadzkiego jest cyklem następujących publikacji: trzech prac oryginalnych oraz jednej pracy poglądowej. Prace zostały opublikowane w międzynarodowych pismach recenzowanych: *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, *Reviews in Cardiovascular Medicine* oraz *Folia Cardiologica*.

Łączna punktacja prac wchodzących w skład cyklu publikacji wynosi: współczynnik oddziaływania Impact Factor 4,657 oraz 190 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Należy podkreślić fakt, lekarz Jacek Zawadzki sprawnie przeprowadził zaplanowane badania i niezwłocznie opublikował wyniki. Komisja Bioetyczna zaopiniowała zgodę na przeprowadzenie badań w 2019 roku, a prace wchodzące w skład cyklu publikacji opublikowane były w latach 2020-2022. Oddaje to zaangażowane Doktoranta w przeprowadzenie przewodu doktorskiego.

Na uwagę zasługuje fakt, że lekarz Jacek Zawadzki przeprowadził swoje badania pod opieką doświadczonego naukowca i znakomitego, interdyscyplinarnego klinicysty Pana Prof. dr hab. n. med. Jacka Gajka z Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego, co istotnie podnosi wartość poznawczą pracy doktorskiej.

Rozprawa doktorska liczy 88 stron i ma układ klasyczny dla rozpraw doktorskich w formie cyklu publikacji. Składa się ze wstępu, omówienia zagadnień badawczych i celów,

materiału, zastosowanych metod, etyki, podsumowania wniosków, wniosków, piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim. Załączone są także kopie publikacji wchodzące w skład cyklu oraz oświadczenia współautorów, a także opinia komisji bioetycznej.

Praca jest napisana starannie, edytorsko poprawnie, proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami są zachowane.

We wstępie Doktorant szeroko omawia aktualny stan wiedzy na temat dyspersji załamka P, sposoby oceny czasu trwania załamka P oraz kliniczne zastosowanie tej wiedzy.

Następnie Doktorant omawia zagadnienia badawcze i cele swojej pracy. Jako główny cel określono ocenę czasu trwania załamka P u chorych z arytmiami przedsionkowymi w aspekcie wyznaczenia nowego standardu precyzyjnego pomiaru tego czasu, co mogłoby zostać wykorzystane jako składowa w określeniu nowych czynników predykcyjnych nawrotów arytmii oraz do bardziej trafnych ocen klinicznych elektrycznej kondycji przedsionków. Cel główny zamierzono zrealizować za pomocą wymienionych celów szczegółowych:

1. Precyzyjna ocena czasu trwania załamka P w grupach wiekowych osób zdrowych oraz cierpiących na różne, najbardziej typowe arytmie przedsionkowe – AVNRT (częstoskurcz węzłowy nawrotny), AVRT (częstoskurcz nawrotny przedsionkowo-komorowy), AFL (trzepotanie przedsionków).
2. Ocena rzeczywistego czasu trwania załamka P w 12-odprowadzeniowym EKG, ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska samo-ukrywania się długości trwania fali P u pacjentów ze zniszczonymi strukturalnie przedsionkami.

3. Ostateczne udowodnienie, że czas trwania załamka P, po precyzyjnym pomiarze, nie różni się istotnie statystycznie w różnych odprowadzeniach elektrokardiograficznych, co będzie zaprzeczeniem zjawiska dyspersji załamka P opublikowanej w 1998r.

4. Stworzenie autorskiego algorytmu komputerowego, który korzystając z właściwości grafiki wektorowej, w sposób automatyczny analizuje każdą milisekundę zapisu EKG i dokonuje bardzo dokładnych pomiarów czasów trwania załamków P. Pomiary te dokonywane są w 12 odprowadzeniach, symultanicznie, biorąc pod uwagę kilka kolejnych ewolucji, co zwiększa ich wiarygodność.

Cele są jasno sprecyzowane, cele szczegółowe uzupełniają cel główny.

W kolejnej części Doktorant omawia materiał i metody jakimi posługiwano się w trzech pracach oryginalnych. Grupę badaną stanowiło 362 pacjentów (łącznie w trzech pracach) poddawanych zabiegom elektrofizjologicznym z najczęściej występującymi arytmiami nadkomorowymi: AF, AFL, AVNRT, AVRT. Metodologia prac oryginalnych jest odmienna, co Autor dokładnie opisał. W pierwszej i drugiej pracy oryginalnej zestawiono ze sobą metodologie pomiarów czasu trwania załamków P przy precyzyjnych oraz nieprecyzyjnych parametrach systemu elektrofizjologicznego, którym posłużono się jako narzędziem. W trzeciej pracy oryginalnej zestawiono ze sobą precyzyjną metodologię manualną z metodologią opartą na automatycznych pomiarach prowadzonych przez specjalnie w tym celu wytworzony algorytm komputerowy „APPA” (Automatic Precise P-wave Assesment). Zaawansowane zastosowane metody, w szczególności algorytm w trzeciej pracy oryginalnej świadczą o dojrzałości naukowej lekarza Jacka Zawadzkiego. W pracy poglądowej omówiono, na podstawie aktualnego stanu wiedzy, związek pomiędzy rodzajem użytej metodologii a wynikami pomiarów czasu trwania załamków P.

Omówienie w rozprawie doktorskiej analiz wykonanych przez lekarza Jacka Zawadzkiego jest poprawne i we właściwy sposób naświetla znaczenie kliniczne podjętych badań. W pierwszej pracy zastosowanie mało precyzyjnej metody pomiarowej skutkowało istotnie różnym czasem trwania załamka P w porównaniu z metodą precyzyjną. Wykazano, również, że wartość dyspersji fali P wyznaczonej na podstawie nieprecyzyjnych pomiarów czasu trwania załamka P koreluje silnie z P max mierzonym w podobny sposób. Korelacja między precyzyjnie zmierzonym P max, a precyzyjnie zmierzonym P min wynosiła $r=0,987$. W przeciwieństwie do nieprecyzyjnej metody pomiaru, dokładnie zmierzone wartości P max i P min były więc praktycznie identyczne. W drugiej pracy w wynikach testów Wilcoxon dla par obserwacji dotyczących dyspersji fali P mierzonej metodą dokładną i niedokładną różnica była bardzo znacząca. Współczynniki zmienności oszacowane na podstawie obu metodologii pomiarowych czasu trwania fali P różnią się znacznie i pozostają nieporównywalnie niższe w przypadku precyzyjnych pomiarów. Wykazano, że zmienność pomiaru maksymalnego i minimalnego czasu trwania fali P jest znacznie większa przy nieprecyzyjnej metodzie pomiaru niż przy precyzyjnej. Dyspersja czasu trwania fali P określona w mniej dokładnej metodzie zależała od wartości zarówno Pmax, jak i Pmin, natomiast w metodzie dokładnej takiej zależności nie ma, a sama wartość dyspersji była znacznie mniejsza. W trzeciej pracy oryginalnej porównano precyzyjną metodologię manualną z metodologią opartą na automatycznych pomiarach prowadzonych przez specjalnie w tym celu wytworzony algorytm komputerowy „APPA”. W badanych podgrupach najdłuższy czas trwania załamków P stwierdzono u pacjentów z AF, zarówno dla manualnej jak i automatycznej metodologii. Przeciwnie – w grupie z AVNRT, dla obu metodologii, stwierdzono najkrótszy czas trwania załamków P. W podgrupach analizowanych oddzielnie, mediana czasu trwania załamka P okazała się nieco

wyższa w przypadku metody manualnej. Dla całej grupy badanej rozpatrywanej pod kątem metodologii manualnej/automatycznej test istotności wynosił $p < 0,001$. Średnia różnica pomiaru pomiędzy dwoma metodologiami wynosiła 3,72ms. Różnica pomiędzy pomiarami w odniesieniu do różnych metodologii oraz arytmii była największa w podgrupie pacjentów z AF, a najmniejsza w AVNRT. W pracy poglądowej omówiono, na podstawie aktualnego stanu wiedzy, związek pomiędzy rodzajem użytej metodologii a wynikami pomiarów czasu trwania załamków P. Autor przedstawił w niej rzetelne i obiektywne ujęcie problemu. Opis wyników w pracach oryginalnych uzupełniony jest rycinami i tabelami, które są istotnym urozmaiceniem i uzupełnieniem.

Dyskusje w artykułach oryginalnych napisane są w sposób logiczny i poprawny. Doktorant celnie porównuje wyniki swoich prac z doniesieniami innych autorów i w krytyczny sposób odnosi się do swoich wyników. O dojrzałości naukowej Doktoranta świadczy zamieszczenie w treści prac oryginalnych sekcji ograniczenia badania.

Na podstawie przeprowadzonych analiz Doktorant opracował siedem wniosków (strony 21-23 rozprawy doktorskiej):

1. Dyspersja załamków P nie istnieje jako osobny parametr i jest jedynie artefaktem pomiarowym.
2. Czas trwania załamków P okazuje się dłuższy po pomiarach przy użyciu precyzyjnych metodologii wliczając w to zarówno „minimalny” jak i „maksymalny” czas jego trwania, oraz rodzaj arytmii.
3. Rozważania na temat przydatności oraz wartości klinicznej zaawansowanych pomiarów dotyczących załamka P są możliwe tylko po zastosowaniu odpowiednio precyzyjnej metodologii pomiarowej.

4. Przy stosowaniu mniej precyzyjnych metod i parametrów pomiarowych, czas trwania załamka P będzie więc interpretowany jako krótszy oraz o innej morfologii niż faktycznie obecny, co wyklucza wartość diagnostyczną oraz kliniczną takiego pomiaru.

5. Zastosowanie automatycznego algorytmu, który analizuje dane zapisane z wykorzystaniem właściwości grafiki wektorowej, do badań czasu trwania załamka P jest równie precyzyjne, co użycie precyzyjnej metodologii manualnej.

6. Najbardziej pożądanym parametrem służącym określeniu kondycji przedsionków byłoby wyznaczenie „całkowitego czasu aktywacji przedsionków”.

7. Należy stwierdzić, że im bardziej zniszczone strukturalnie przedsionki tym bardziej płaskie, nieregularne oraz wydłużone stają się załamki P.

Wnioski zostały wyczerpująco omówione przez Doktoranta.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską lekarza Jacka Marcina Zawadzkiego należy podkreślić jej bardzo wysokie walory naukowe, ale jednocześnie szerzej skomentować następujące zagadnienia:

1. W prezentowanym badaniu oceniono pacjentów z arytmiami nadkomorowymi. Czy Doktorant badał dyspersję załamka P w populacji pacjentów bez arytmii nadkomorowych?

2. Jakie są ograniczenia algorytmu APPA? Jaka jest wiarygodność pomiarów z zastosowaniem algorytmu APPA?

3. Chętnie poznałabym opinię Doktoranta na temat potencjalnych implikacji klinicznych przeprowadzonych badań, czy w praktyce klinicznej wyniki rozprawy doktorskiej zmieniają postępowanie u pacjentów z arytmiami nadkomorowymi?

W podsumowaniu należy podkreślić wysoką wartość naukową przedstawionej pracy. Rozprawa doktorska świadczy o rozległej wiedzy Doktoranta w zakresie podjętego zagadnienia, ale także o znakomitych umiejętnościach planowania, przeprowadzenia badań naukowych i zaprezentowania oraz omówienia ich wyników. Należy podkreślić fakt, że Promotor tej rozprawy od lat prowadzi badania dotyczące czasu trwania załamka P, co stanowi o bardzo wysokiej wartości merytorycznej tych badań i ich znacznym zaawansowaniu.

Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Jacka Zawadzkiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy. Wniosek o wyróżnienie pracy motywuję wysoką wartością naukową prezentowanej pracy, a także faktem, że wyniki badań zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. 2018 poz. 1668).

Kielce, 03.05.2022

Iwona Gorczyca-Głowacka

dr hab.n.med.
Iwona Gorczyca-Głowacka
kardiolog
2312791

I. Gorczyca-Głowacka