

KLINIKA
KARDIOLOGII
Uniwersytet Medyczny
Ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A



CARDIOLOGY DEPT.

Medical University
M. Skłodowska-Curie str.24A

Tel.(+48 85) 831 86 56
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Bożena Sobkowicz

Białystok, 4.05.2022r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Jacka Zawadzkiego
pt: „Czas trwania załamka P u chorych z arytmiami przedsionkowymi
– ocena manualna oraz z zastosowaniem automatycznego algorytmu.”

Wydłużony czas trwania fali załamka P odzwierciedla wydłużenie czasu przewodzenia wewnątrzpredsionkowego i międzypredsionkowego oraz niejednorodną propagację impulsów zatokowych, które są znaną charakterystyką elektrofizjologiczną u pacjentów z arytmiami przedsionkowymi, a zwłaszcza z napadowym migotaniem przedsionków. Dyspersję załamka P definiuje się jako różnicę między maksymalnym i minimalnym czasem trwania załamka P zarejestrowanym z wielu odprowadzeń EKG. Czas trwania załamka P oraz dyspersja załamka P były wykorzystywane w celu oceny ryzyka migotania przedsionków lub też wystąpienia udaru mózgu u pacjentów bez strukturalnej choroby serca, z nadciśnieniem tętniczym oraz chorobą wieńcową.

Dlatego też szczegółowa analiza czasu trwania załamka P oraz znaczenia innych parametrów dotyczących załamka P u chorych z arytmiami przedsionkowymi jest cenna i ciekawa. Temat pracy lek. Jacka Zawadzkiego oceniam jako aktualny i mający ważne znaczenie kliniczne. Myślę, że niewielu lekarzy, w tym kardiologów, zastanawiało się nad tym zagadnieniem głębiej, mimo że wszyscy mamy do czynienia z oceną EKG na co dzień.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest oparta o spójny cykl 3 prac oryginalnych, artykułów opublikowanych w zagranicznych i krajowych czasopismach naukowych oraz jednej pracy przeglądowej. Łączna wartość wskaźnika IF dla cyklu prac wynosi 4,657, zaś łączna liczba punktów MNiSW 190.

Doktorant jest pierwszym Autorem we wszystkich 4 publikacjach, a dołączone do rozprawy oświadczenia Współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład

Doktoranta w opracowanie koncepcji badań, zbieranie materiału, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu manuskryptów.

Rozprawa zawiera spis treści, wstęp, omówienie zagadnienia badawczego i cel badań, szczegółowy opis materiału badawczego i metod, krótki rozdział dotyczący etyki, podsumowanie wyników oraz wnioski. Zamieszczono także streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografię oraz załączniki, w skład których wchodzi oryginalne artykuły, opinia Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia Współautorów. Rozprawa obejmuje 87 stron. Całość została zredagowana bardzo przejrzyście i starannie.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. We **wstępie** Doktorant w zwięzły sposób przedstawia analizy czasu trwania załamka P, ich znaczenie oraz ewolucję poglądów na ten temat na przestrzeni lat. Ten fragment rozprawy świadczy o dobrej znajomości tematu przez Autora, który trafnie identyfikuje luki w aktualnym stanie wiedzy, uzasadniając podjęcie tematu badawczego.

Bibliografia, w liczbie 95 pozycji, jest aktualna, starannie dobrana i odnosi się bezpośrednio do poruszanej w rozprawie problematyki. Jej rozszerzeniem jest piśmiennictwo cytowane w poszczególnych publikacjach składających się na cykl prac.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane jednoznacznie. **Głównym celem badania** była ocena czasu trwania załamka P u chorych z różnymi arytmiami przedsionkowymi w aspekcie wyznaczenia nowego standardu precyzyjnego pomiaru tego czasu, co mogłoby zostać wykorzystane jako nowy czynnik predykcyjny nawrotów arytmii oraz do bardziej trafnych ocen elektrycznej kondycji przedsionków.

Szczegółowe cele pracy obejmowały: precyzyjną ocenę czasu trwania załamka P u osób zdrowych oraz cierpiących na różne, najbardziej typowe arytmie przedsionkowe – AVNRT (częstoskurcz węzłowy nawrotny), AVRT (częstoskurcz nawrotny przedsionkowo-komorowy), AFL (trzepotanie przedsionków). Dodatkowo oceniano rzeczywisty czas trwania załamka P w 12-odprowadzeniowym EKG, ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska „samoukrywania się” długości trwania fali P u pacjentów ze zniszczonymi strukturalnie przedsionkami.

Interesującym celem było udowodnienie, że czas trwania załamka P, po precyzyjnym pomiarze, nie różni się istotnie statystycznie w różnych odprawieniach elektrokardiograficznych, co okaże się wg Autora zaprzeczeniem zjawiska dyspersji załamka P opisanego w 1998r.

Dodatkowo Doktorant ambitnie założył sobie, że użyje autorskiego algorytmu komputerowego, który korzystając z właściwości grafiki wektorowej, w sposób automatyczny

zanalizuje każdą milisekundę zapisu EKG i dokona bardzo dokładnych pomiarów czasów trwania załamków P.

Pragnę podkreślić, że kompleksowa ocena załamka P została przeprowadzona pod okiem Promotora Pana Prof. Jacka Gajka - eksperta oraz znanego praktyka w dziedzinie elektrofizjologii.

Metodyka została szczegółowo przedstawiona w poszczególnych publikacjach.

Pierwsza praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej to:

The true nature of P wave dispersion. [AUT. KORESP.] ZAWADZKI JACEK MARCIN, [AUT.] KATARZYNA ZIMMER, WOJCIECH PRZYWARA, DOROTA ZYŚKO, JADWIGA RADZIEJEWSKA, AGNIESZKA SŁAWUTA, JACEK GAJEK. Advances in Clinical and Experimental Medicine 2020 Vol.29 no.12 s.1443-1447.

Jest to praca oryginalna, której celem była ocena dyspersji załamka P. Badaniem objęto 104 pacjentów poddawanych różnym zabiegom elektrofizjologicznym przy użyciu systemu LabSystem™ Pro EP Recording System. Zastosowanie mało precyzyjnej metody pomiarowej skutkowało istotnie różnym czasem trwania załamka P w porównaniu z metodą precyzyjną. Zarówno „minimalny” jak i „maksymalny” czas trwania załamka P był dłuższy przy precyzyjnym pomiarze. 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. Co ciekawe, okazało się, że dokładnie zmierzone wartości P max i P min były praktycznie identyczne. Dyskusja została poprowadzona rzeczowo i oparta została na 23 pozycjach piśmiennictwa.

Druga praca wchodząca w skład cyklu to:

The P wave dispersion - one pixel, one millisecond. [AUT. KORESP.] JACEK ZAWADZKI, [AUT.] GRZEGORZ ZAWADZKI, JADWIGA, RADZIEJEWSKA, PETER-STEPHAN WOLFF, AGNIESZKA SŁAWUTA, JACEK GAJEK. Reviews in Cardiovascular Medicine 2021 Vol.22 no.4 s.1633-1640.

W badaniu wzięło udział 186 pacjentów poddawanych różnym zabiegom elektrofizjologicznym z wykorzystaniem LabSystem™ Pro EP Recording System. Grupę podzielono na pacjentów z częstoskurczem nawrotnym węzłowym, trzepotaniem przedsionków oraz migotaniem przedsionków.

Wyniki badań potwierdziły obserwowane do tej pory przez Doktoranta trendy związane z precyzyjnymi pomiarami załamków P. W wynikach testów Wilcoxon dla par obserwacji dotyczących dyspersji fali P mierzonej metodą dokładną i niedokładną różnica jest 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. Na podstawie powyższej analizy można wnioskować, że

zmiennosc pomiaru maksymalnego i minimalnego czasu trwania fali P jest znacznie wieksza przy nieprecyzyjnej metodzie pomiaru niz przy precyzyjnej. Dyspersja czasu trwania fali P okreslona w mniej dokladnej metodzie zalezy od wartosci zarowno Pmax, jak i Pmin, natomiast w metodzie dokladnej takiej zalezności nie ma, a sama wartosc dyspersji jest znacznie mniejsza.

Trzecia publikacja to praca oryginalna:

APPA – Automatic Precise P-wave Assessment. [AUT. KORESP.] JACEK ZAWADZKI, [AUT.] MARCIN KOTECKI, GRZEGORZ ZAWADZKI, JACEK GAJEK. Folia Cardiologica 2022 Vol.

Do badania włączono 72 pacjentów, których podzielono na trzy podgrupy zależne od rodzaju arytmii: AVNRT, AFL, AF. Pomiary załamka P zostały wykonane dwukrotnie w ramach badanych podgrup: po raz pierwszy ręcznie i po raz drugi, automatycznie, przy użyciu autorskiego algorytmu. Do pomiarów automatycznych wykorzystano specjalnie zaprojektowane oprogramowanie - APPA (Automatic Precise P-wave Assessment). Algorytm został skalibrowany tak, aby naśladować umiejętności doświadczonych badaczy i zachować powtarzalność pomiarów.

W badanej grupie pacjentów najdłuższe wyniki pomiarów czasu trwania załamków P mierzonych zarówno ręcznie jak i automatycznie występują w podgrupie z napadowym AF. Najkrótsze są obecne w podgrupie AVNRT. Mediana czasu trwania załamka P jest nieco wyższa w przypadku metody manualnej, w przeciwieństwie do pomiaru automatycznego w 3 podgrupach analizowanych oddzielnie.

Czwarta publikacja to praca poglądowa:

Why the P-wave should be measured precisely?. [AUT. KORESP.] ZAWADZKI JACEK MARCIN, [AUT.] GRZEGORZ ZAWADZKI, JADWIGA RADZIEJEWSKA, JACEK JERZY GAJEK. Folia Cardiologica 2021 T.16 no.1 s.23-29.

W opisywanej pracy poglądowej rozważano problem precyzji pomiarów załamków P, poprzez porównanie materiałów oraz metodologii publikacji, w ramach których dokonywano pomiarów długości trwania oraz dyspersji załamków P. Dyskusję ze światowym piśmiennictwem oparto na 29 pozycjach literaturowych.

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano kilka wniosków:

1. Pierwszym wnioskiem płynącym z wyników opublikowanych prac jest fakt, że dyspersja załamka P nie istnieje jako osobny parametr i jest jedynie artefaktem pomiarowym. Sądzę, że wniosek ten brzmi bardzo kategorycznie. Wobec istniejącej literatury na ten temat, złagodziłabym go nieco, pisząc, że wyniki te

wymagają jeszcze potwierdzenia na większych grupach chorych. Cenna byłaby także odległa obserwacja kliniczna.

Opublikowane w kwietniu 2022 standardy dotyczące załamka P: *P Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research—A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology*. Lin Yee Chen, Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Pyotr G. Platonov, Iwona Cygankiewicz, et al. Originally published, 25 Mar 2022, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2022;15. nie poświęcają wiele miejsca znaczeniu dyspersji załamka P, niemniej całkowicie jej nie eliminują. Autorzy opracowania powołują się na badania, które wykazały, że większa dyspersja fali P jest związana z napadowym AF i nawrotem AF po kardiowersji. Ponadto w badaniu pacjentów z udarem kryptogennym, którzy otrzymali wszczepialny rejestrator zdarzeń, jedynym niezależnym predyktorem wystąpienia AF była dyspersja fali P wynosząca 40 ms.

2. Drugi wniosek wskazuje, że czas trwania załamków P okazuje się dłuższy po pomiarach przy użyciu precyzyjnych metodologii i to jest cenna obserwacja.
3. Zgadzam się, że rozważania na temat przydatności oraz wartości klinicznej zaawansowanych pomiarów dotyczących załamka P są możliwe tylko po zastosowaniu odpowiednio precyzyjnej metodologii pomiarowej. Fakt ten związany jest m.in. ze zjawiskiem „samo-ukrywania” się faktycznego czasu trwania załamka P, z powodu spłaszczonej, wydłużonej oraz zmienionej jego morfologii na skutek strukturalnego uszkodzenia przedsionków.
4. Doktorant wskazuje, że użycie 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. Automatyczny algorytm wg Autora jest w stanie przeprowadzić w czasie o wiele więcej równie precyzyjnych operacji, co badacz metodami manualnymi.
5. Stąd najbardziej pożądanym parametrem służącym określeniu kondycji przedsionków byłoby wyznaczenie „całkowitego czasu aktywacji przedsionków”.
6. Ostatecznym wnioskiem wysuniętym na podstawie dotychczasowych badań oraz zebranego doświadczenia jest stwierdzenie faktu, że ocena załamka P w kontekście wyznaczenia czynnika predykcyjnego nawrotu migotania

przedSIONKÓW pozostaje kwestią otwartą i wymaga pogłębienia, gdyż obecnie wyznaczone parametry pozostają nie do końca wystarczające.

Przy okazji chciałabym zadać Doktorantowi następujące pytania:

1. Czy leki antyarytmiczne powszechnie stosowane w kardiologii mogły mieć potencjalny wpływ na wyniki?
2. Czy takie czynniki jak otyłość, neuropatia cukrzycowa, nieprawidłowe stężenie potasu utrudniają pomiary załamka P?
3. Jak jest wg Doktoranta wymiar praktyczny przeprowadzonych badań? Czy ocena czasu trwania złamka P może mieć rzeczywisty wpływ na wybór leczenia w praktyce klinicznej? Jeśli tak, to u jakich pacjentów ?

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze wyniki badań i wnioski całej rozprawy. W pracy występują drobne potknięcia stylistyczne i interpunkcyjne, o których nie warto wspominać, ponieważ nie wpływają na moją ocenę pracy doktorskiej.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o jego dojrzałości naukowej i klinicznej oraz o opanowaniu warsztatu pracy naukowej. Chciałabym podkreślić, że uzyskane wyniki stanowią nowe i dodatkowe źródło wiedzy dotyczące oceny załamka P. Chcę podkreślić, że badania obejmują pacjentów z bardzo częstymi i poważnymi zaburzeniami rytmu serca. W ich przypadku każda potencjalna poprawa diagnostyki i oceny rokowania ma kolosalne znaczenie.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz. 1668)”. Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z prośbą o dopuszczenie lek. Jacka Zawadzkiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Anne Tomaszewska
- Kwasberna