

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Jacka Zawadzkiego zatytułowanej:

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

Załamek P, jak powszechnie wiadomo, odzwierciedla czas aktywacji elektrycznej mięśnia obu przedsionków. Czas ten jest zależny od dwóch czynników: drogi, którą pokonuje impuls elektryczny oraz szybkości rozprzestrzeniania się pobudzenia. Załamek ten ulega poważnym modyfikacjom w atriopatiach różnego pochodzenia. Najczęściej patologie przedsionków związane są z uszkodzeniem miokardium, co przekłada się na zmniejszenie prędkości przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego i zmianę czasu trwania załamka przedsionkowego. Dlatego też coraz powszechniej próbuje się dokładnie zmierzyć fluktuacje jego czasu trwania, co jednak nadal nastrocza trudności bo jest zagadnieniem złożonym. Miokardium przedsionków ma bowiem mniejszą masę, jest bardziej podatne na uszkodzenie w porównaniu z mięśniówką komór a prąd płynący w jego obrębie generuje impuls o znacznie niższej amplitudzie. Najlepiej widać to zresztą w dyselektrolitemiach. Skutkiem tego, załamek P w porównaniu z innymi składowymi EKG znacznie szybciej ulega zniekształceniom i utrudnia tym samym jego precyzyjną ocenę w różnych arytmiiach przedsionkowych. Niektórzy autorzy wysunęli więc hipotezę, że załamek P jest tak zmienny że może przyjmować różny obraz w poszczególnych odprowadzeniach EKG. Aby tę zmienność zobiektywizować utworzono pojęcie tzw. dyspersji załamka P, która miała odzwierciedlać niejednolite anizotropowe i niejednorodne przewodzenie śródprzedsionkowe (grupa greckich naukowców pod kierownictwem Dilaverisa). Według twórców pojęcia parametr ten był różnicą pomiędzy najdłuższym i najkrótszym zmierzonym czasem trwania załamka P w dwóch różnych odprowadzeniach. Niestety pomiar tej dyspersji stał się tak niejednoznaczny, że z kolei inni autorzy zaczęli podważać w ogóle możliwość dokładnego pomiaru i zaprzeczać istnieniu

takiego zjawiska (grupa polskich naukowców pod przewodnictwem Gajka). Ostatnia z wymienionych hipotez została oryginalnie sprecyzowana i poddana analizie.

Przedstawiona mi do recenzji dySSERTACJA lek. Med. Jacka Zawadzkiego powstała w odpowiedzi na rozbieżności pomiarowe załamka P w różnych arytmiiach przedsionkowych celem ujednoczenia oceny rzeczywistego czasu jego trwania i ewentualnej dyspersji w 12-odprowadzeniowym EKG. Wybór problemu badawczego jest bardzo ciekawy i ma praktyczne uzasadnienie. Był on już analizowany przez różnych badaczy, ale niektóre zagadnienia i hipotezy są oryginalne i zostały zbadane po raz pierwszy przez doktoranta. Na podkreślenie zasługuje również wykorzystanie w badaniach nowoczesnego narzędzia badawczego jakim jest stworzenie autorskiego algorytmu komputerowego, który korzystając z właściwości grafiki wektorowej, w sposób automatyczny analizował każdą milisekundę zapisu EKG i dokonywał bardzo dokładnych pomiarów czasów trwania załamków P. Umożliwiało to uchwycenie nawet subtelnych zmian funkcji mięśnia przedsionka i ocenę załamka P.

Praca powstała w oparciu o monotematyczny cykl 4 artykułów opublikowanych w czasopismach *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, *Review in Cardiovascular Medicine*, *Folia Cardiologica*, na przestrzeni lat 2020-2022. dla których sumaryczny współczynnik oddziaływania wynosi IF- 4,657, a ilość punktów ministerialnych wg ogólnie obowiązującej listy czasopism-190 pkt. Ma układ typowy dla tego typu opracowań. Składa się z 40 stron, w tym 12 stron piśmiennictwa (połowa to pozycje opublikowane w okresie ostatnich 5 lat), oraz załączonych przedruków prac, które stanowią monotematyczny cykl będący jej podstawą. Jest starannie i estetycznie opracowana. Podział rozprawy doktorskiej na rozdziały i podrozdziały nie budzi żadnych zastrzeżeń, a ich proporcje są prawidłowe. Zawiera obszerny wstęp z dostatecznie szerokim przeglądem piśmiennictwa powiązanego z tematem badań, cele pracy, materiał i metodykę. Podsumowanie wyników i wnioski odnoszą się do każdej z załączonych prac. Kolejne rozdziały to streszczenia w języku polskim i poszerzone w języku angielskim, a pracę kończą przedruki prac będących zasadniczym elementem omawianej rozprawy.

Wstęp do rozprawy jest zwarty, rzeczowy i skoncentrowany na problemie badawczym. Doktorant w zwięzły sposób przedstawia hipotezy dotyczące analizy czasu trwania załamka P, ich znaczenie oraz ewolucję poglądów na ten temat zjawiska dyspersji przedsionkowej. Rozdział czyta się swobodnie i z przekonaniem, że Doktorant wykazuje się bardzo dobrą znajomością tematu. Cele badania są jasno sformułowane aczkolwiek w odczuciu recenzenta

zbyt mocno rozbudowane. Dobrze, że autor rozprawy nazywa je szczegółowymi i jak się wydaje wpływają one bezpośrednio z pojedynczych celów opublikowanych prac. W takim aspekcie uzasadnia to w pełni ich wylistowanie. Podobnie do metodologii zastosowanej w celach badania autor postąpił w materiałach i metodach. Dzięki temu rozprawa stała się jednolita, zwarta i homogenna.

Praca pierwsza to praca oryginalna zatytułowana "*The true nature of P wave dispersion*" napisana w oparciu o badania 186 pacjentów (78M 108F) w wieku 59,7 +/- 12,9 lat, poddawanych różnym zabiegom elektrofizjologicznym z wykorzystaniem LabSystem™ Pro EP Recording System (Boston Scientific, Boston, MA, USA). Grupę podzielono na trzy równie liczne podgrupy: AVNRT (62), AFL (62) i AF (62). Czas trwania fali P mierzono we wszystkich odprowadzeniach dwukrotnie: za pierwszym razem przy prędkości papieru 50 mm/s, wzmocnienie $\times 8$ (pomiar podstawowy), oraz za drugim przy prędkości papieru 200 mm/s, wzmocnienie $\times 64$ –256. Dyspersję fali P obliczano jako różnicę między Pmax i Pmin w różnych odprowadzeniach dla obu ustawień parametrów. Doktorant wykazał, że zastosowanie nieprecyzyjnej metody pomiarowej skutkowało istotnie różnym czasem trwania załamka P w porównaniu z metodą precyzyjną. Wykazał także, że czas trwania załamka P był dłuższy przy precyzyjnym pomiarze. Korelacja między nieprecyzyjnym Pmax/Pmin wykazała wysoki współczynnik, wynoszący 0,7, zaś przy precyzyjnych pomiarach $r=0,987$.

Druga praca oryginalna zatytułowana "*The P wave dispersion - one pixel, one millisecond*" została opublikowana rok później, bo w 2021 roku na łamach *Reviews in Cardiovascular Medicine*. W ramach tej pracy, na grupie 186 pacjentów (78M 108F) w wieku 59,7 +/- 12,9 lat, oceniano czas trwania fali P podobnie jak poprzednio. W celu uniknięcia niedokładności pomiarowych zdecydowano się na zastosowanie systemu elektrofizjologicznego aby mieć wgląd w każdą milisekundę rejestrowanego impulsu. Wyniki badań potwierdziły obserwowane wcześniej trendy związane z precyzyjnymi pomiarami załamków P. W wynikach testów Wilcoxon dla par obserwacji dotyczących dyspersji fali P mierzonej metodą dokładną i niedokładną różnica była bardzo znacząca (odpowiednio 46,6 ms vs. 4,6 ms; $p < 0,001$). Współczynniki zmienności oszacowane na podstawie obu metodologii pomiarowych czasu trwania fali P różniły się znacznie i pozostawały nieporównywalnie niższe w przypadku precyzyjnych pomiarów. To bardzo oryginalny wynik uzyskany przez Doktoranta.

Trzecia praca oryginalna zatytułowana "APPA – *Automatic Precise P-wave Assessment*" została opublikowana w kolejnym roku bo w 2022. Do badania włączono 72 pacjentów, których podzielono znów na trzy podgrupy zależne od rodzaju arytmii: AVNRT, AFL, AF. Pomiary załamka P zostały wykonane ręcznie i 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. Dla wszystkich pacjentów analizowanych łącznie pod kątem metodologii manualnej/automatycznej test istotności wynosił $p < 0,001$. Średnia różnica pomiędzy ręczną i automatyczną metodologią pomiaru wynosiła 3,72 ms a najwyższa gęstość wyników zawierała się w przedziale 110-130 ms. To bardzo ważny wynik badania uzyskany przez Doktoranta.

Wszystkie powyższe trzy prace oryginalne zostały napisane w sposób jasny i przejrzysty. Ich metodyka, w tym analiza statystyczna, zostały dobrane prawidłowo, a uzyskane wyniki nie budzą wątpliwości. Prowadzone dyskusje zawierają krytyczną analizę uzyskanych wyników. Są poparte własnymi komentarzami i adekwatnym doбором piśmiennictwa. Świadczą o dużej znajomości poruszanej problematyki. Ostatnia z prac, poglądowa ("*Why the P-wave should be measured precisely?*") stanowi pewne podsumowanie przeprowadzonych badań i dowodzi, że na podstawie zastosowanej precyzyjnej metodologii uzyskano dyspersję załamka P na poziomie 2.8 ± 3.4 ms oraz w kolejnych badaniach 4.0 ± 3.4 ms; 4.1 ± 3.9 ; 4.6 ± 3.7 ms dla poszczególnych podgrup. Najważniejszym wnioskiem z przeprowadzonych badań było więc stwierdzenie faktu, że dyspersja załamka P nie istnieje jako osobny parametr i jest jedynie artefaktem pomiarowym. Po zwiększeniu precyzji pomiarowej i zastosowaniu właściwości grafiki wektorowej wartość dyspersji załamka P spada do wartości pomijalnych, co jest szczególnie ważne zarówno dla koncepcji braku dyspersji jak i dla metodologii pomiaru automatycznego, Wyniki te otrzymano, stosując metodologię opartą na precyzyjnych pomiarach manualnych oraz na analizie przeprowadzonej za pomocą automatycznego, autorskiego oprogramowania. Doktorant, główny członek grupy prof. J.Gajka zajmujący się zagadnieniem, stwierdził ponadto, że zaawansowane pomiary załamka P są możliwe tylko po zastosowaniu odpowiednio precyzyjnej metodologii pomiarowej. Co ważne 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.

Oceniając tę niewątpliwie wartościową pracę chciałbym z obowiązku recenzenta zwrócić uwagę także i na jej słabe punkty i/lub jej niedociągnięcia:

- 1) Doktorant bardzo precyzyjnie dokonywał pomiarów załamka P, ale ta precyzja doprowadziła w rezultacie do jego znacznego wydłużenia. W analizowanych przeze mnie pracach lek. Zawadzkiego załamek P zawierał się on w granicach 105 ms (Pmin) – 134 ms (Pmax). Wydaje się, że w badanych grupach nie napotkał on żadnych krótszych załamków P, a przecież można się było spodziewać ich normy pomiędzy 60-120 ms – np. u chorych z AVNRT? Jest to logiczne – jeśli spoglądnąć na jednostki chorobowe badanych pacjentów takie jak AFL czy AF – ale nie do końca tłumaczy uzyskanie takich wyników. Brakuje więc tutaj chorych, poddawanych badaniu elektrofizjologicznemu z innymi, niż arytmie przedsionkowe, przyczyn. A może warto pokusić się o zmianę norm załamka P? Jak Doktorant odniósłby się do najnowszych standardów w tej mierze opublikowanych w tym roku?
- 2) Recenzent zdaje sobie sprawę, że zastosowane metody pozwalały na maksymalnie precyzyjny pomiar załamka, ale nawet przedstawione w pracach pomiary zastosowane przez Doktoranta nie do końca tłumaczą ich wyników. Mam tu na myśli wyznaczone subiektywnie granice początku i końca załamków P. Jakich metod używał Doktorant, a jakich powinno się użyć (oprócz porównywania przez różnych niezależnych obserwatorów) aby precyzję granic dokładnie wykreślić? Czy stosowano dodatkowe techniki pomiarowe z użyciem nałożenia zapisów wewnątrz sercowych? W jakim układzie elektrod?
- 3) Zaintrygowała mnie rycina 1 i 2 z ostatniej cytowanej pracy autora – skąd taka różnica czasu trwania załamka 80 ms vs 160 ms? Zaznaczony koniec załamka P przez Doktoranta jest 1 mm przed początkiem zespołu Rs, a przy zapisie 50 mm/sek (powiększonym oczywiście) to 20 ms. To gdzie byłoby miejsce na przewodzenie p-k? A Doktorant przecież nie badał osób z preekscytacją?
- 4) Ostatnia rzecz to wpływ potencjalnych leków antyarytmicznych i poziomu elektrolitów na morfologię, czas trwania i amplitudę załamków P w przebadanych 3 grupach chorych. Wiem, że kryterium włączenia do badania był dobrze widoczny załamek P, ale

co to znaczyło? Jakie było kryterium widoczności. I czy w poszczególnych grupach zadbano o jednorodność stosowanego leczenia?

Przytoczone przeze mnie uwagi mają jedynie charakter dyskusyjny i w żadnym stopniu nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej tej rozprawy doktorskiej. Doktorant wykazał się naprawdę szeroką wiedzą i dużą dojrzałością w zakresie prowadzenia badań, jak i analizowania uzyskanych wyników. Poza tym wykonał wręcz benedyktyńską pracę oceniając setki załamek P pochodzących od różnych pacjentów. Dotknął przez to bardzo ważnego problemu precyzyjnej oceny załamka P, która to zresztą stała się obecnie przedmiotem zainteresowania wielu naukowców („P wave parameters and indicices”, *Circulation* 2022).

Dysertacja, w moim przekonaniu, jest bardzo oryginalna i zarazem odważna, bowiem próbuje korygować istniejące pojęcia i definicje. Z tego punktu widzenia, w moim przekonaniu, spełnia wszystkie wymogi przewidziane w postępowaniu o nadaniu stopnia doktora nauk medycznych, które są określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz. 1668)”.

Mam przeto 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.

Gdański Uniwersytet Medyczny
II Katedra Kardiologii
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
ul. Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk
58 584 47 60


Prof. dr hab. med. Tomasz Kozłowski
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog, hipertensjolog
6562812