

Prof. dr hab. med. Jarosław D. Kasprzak  
Katedra Kardiologii  
  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź

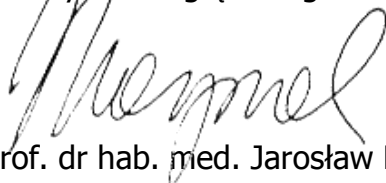
Łódź, 2017/06/10

W. Sz. P. Profesor Andrzej Januszewicz  
Przewodniczący Rady Naukowej  
Instytutu Kardiologii w Warszawie

Wielce Szanowny Panie Profesorze,

Przesyłam niniejszym recenzję rozprawy doktorskiej lek. med. Patrycjusza Stokłosa p.t. "**Multimodalne obrazowanie kompleksu aortalnego, anatomia drogi odpływu lewej komory a reklasyfikacja stopnia zwężenia zastawki aortalnej u chorych kwalifikowanych do TAVI**" – którą niniejszym rekomenduję jako wartościowe, oryginalne dokonanie Doktoranta umożliwiające dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnoszę o jej wyróżnienie. Praca z całą pewnością stanowi materiał na znaczące w skali międzynarodowej publikacje.

Z wyrazami głębokiego szacunku,



Prof. dr hab. med. Jarosław D. Kasprzak  
Kierownik Katedry Kardiologii UM w Łodzi



**” Multimodalne obrazowanie kompleksu aortalnego, anatomia drogi odpływu lewej komory a reklasyfikacja stopnia zwężenia zastawki aortalnej u chorych kwalifikowanych do TAVI ”**

Przedstawiona do oceny praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ, jest obszerna - liczy 158 stron (uwzględniając appendix z uzupełniającymi analizami, słusznie wyodrębniony z zasadniczej, bardzo bogatej naukowo części), uwzględnia listę 85 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie, z właściwym wykorzystaniem możliwości komputerowej edycji w odniesieniu do tekstu, tabel i przemyślanych rycin. Staranna redakcja wyeliminowała niemal z niewielkimi wyjątkami usterki interpunkcji i błędy typograficzne.

Praca napisana jest stosownym dla dysertacji naukowej językiem. Rozprawę otwiera bardzo użyteczny spis skrótów używanych w treści pracy – wyróżniającej się mnogością analizowanych parametrów.

**Temat dysertacji** dotyczy porównania echokardiografii klasycznej, trójwymiarowej i tomografii komputerowej serca u chorych kwalifikowanych do przezskórnej implantacji zastawki aortalnej (TAVI). Autor słusznie akcentuje rosnące znaczenie populacyjne degeneracyjnej stenozы aortalnej, stąd temat należy uznać za wybrany trafnie. Zasadniczy walor naukowy pracy leży w porównaniu różnych metod ilościowej oceny morfologii kompleksu drogi odpływu lewej komory (LVOT)-zastawka w kontekście funkcjonalnej klasyfikacji stenozы aortalnej i ewentualnych konsekwencji dla doboru wielkości zastawki, która w odróżnieniu od tradycyjnej chirurgii dokonywana jest na podstawie obrazowania nieinwazyjnego przed zabiegiem. Wybór optymalnej sekwencji badań obrazowych poprzedzających TAVI stanowi temat ożywionej międzynarodowej dyskusji naukowej, w której głos polskich badaczy jest bardzo oczekiwany.

**Tytuł** pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy, akcentując wpływ wyników badań obrazowych na określenie patofizjologii stenozy aortalnej.

**Wstęp** jest zwięzły i prawidłowo opracowany merytorycznie, dowodząc dogłębnej znajomości sedna analizowanego problemu i kluczowych badań przeprowadzonych do tej pory.

**Cele pracy** są jasno i prawidłowo sformułowane, obejmując porównania pomiarów kompleksu zastawki aortalnej czterema metodami, analizę ich wpływu na reklasyfikację typu wady oraz, co szczególnie ciekawe, próby identyfikacji czynników sprzyjającej mylnej klasyfikacji w oparciu standardowe echo przezklatkowe 2D – cel bardzo ambitny, przy uwzględnieniu umiarkowanej liczebności grupy badanej. Są to cele znakomicie dobrane w nowoczesnym rozumieniu zadań badawczych kardiologii klinicznej, ważne z punktu widzenia praktycznego oraz poznawczego. Co istotne, zbliżone dostępne w literaturze światowej są ubogie. Należy podkreślić, że cele opisano niezwykle precyzyjnie, wręcz purystycznie z punktu widzenia poprawności metodyki naukowej, z rzadko spotykaną w dysertacjach identyfikacją hipotez zerowych dla poszczególnych celów szczegółowych.

**Grupa badana** jest prawidłowo dobrana i, uwzględniając polskie realia dostępu do najnowszych technologii kardiologicznych, liczna - stanowi serię 54 chorych kwalifikowanych do zabiegu TAVI.

Należy podkreślić, że znacząca liczebność grupy zapewnia realizację założonego celu pracy, chociaż moc statystyczna pewnych drugorzędowych analiz (reklasyfikacje) może być ograniczona.

**Metodyka** pracy opisana jest przejrzysto i w sposób kompletny. Ważnym elementem jest opis metodyki echokardiograficznej 2D i 3D, odpowiadający w pełni eksperckiemu poziomowi wykorzystania tej metody. Z racji złożoności problemu aspekty metodyczne nasuwają jednak pewne wątki dyskusji:

- jaki był odstęp czasu pomiędzy echem, TEE i MSCT?
- opis lokalizacji płaszczyzny pomiaru LVOT i PA w technice TTE 2D nie jest jednoznacznie opisany, w przeciwieństwie do TEE – gdzie pojawia się ciekawe

określenie „biegunów” (str.26), sugerujące nierównoległość płaszczyzn pomiaru w tej właśnie metodzie. Wymaga to bardziej szczegółowej dyskusji. Piszący te słowa z przyjemnością pozna poglądy Autora na niejednoznacznie (a niekiedy zamiennie) stosowane w wielu prestiżowych publikacjach określenia typu „pierścień anatomiczny”, „pierścień chirurgiczny”, „pierścień wirtualny”, „dystalny LVOT”, licząc na ich zdefiniowanie i uporządkowanie pewnego chaosu nomenklaturowego (nieobecnego, na szczęście, w omawianej dysertacji).

- opis rejestracji techniki 3D nie zaspokaja ciekawości czytającego. Tu z kolei LVOT lokalizowano „tuż poniżej przyczepu płatków” (?). Czy do rejestracji wykorzystywano akwizycję sekwencyjną multibeam? Jakie rozdzielczości czasowe uzyskiwano? Załączona ilustracja IV.B-3 sugeruje posługiwanie się zoomem 3D. Ta sama rycina pokazuje zresztą pomiar bardziej odpowiadający opisowi oceny LVOT, chociaż opis sugeruje tu analizę pierścienia zastawki. Ciekawy aspekt stanowi też czas analizy – zwłaszcza TEE 3D vs MSCT, czy Autor rejestrował tę informację?

- kluczowa (w świetle niewielkich identyfikowanych w Wynikach różnic) jest informacja, czy określono jednolitą konwencję obrysowywania i włączania lub nie struktury tkanki (leading/trailing edge w echu 2D; po zarysie tkanki, krwi lub po granicy pikseli w obrysach planimetrycznych – wymienione elementy metodyki warto określić zwłaszcza w kontekście przewidywanych, wysoko mierzących publikacji, na jakie rozprawa z pewnością zasługuje). Analogicznie, jaki był standard analizy echokardiogramu u pacjentów z migotaniem przedsionków (uśrednianie pomiarów?).

- trudno jednoznacznie stwierdzić czy, w istocie rzeczy losowy, dobór płaszczyzny pomiaru TEE i TTE 2D jest zawsze wymiarem mniejszym (str. 28 w.4)

- odnośnie MSCT – tu LVOT lokalizowano 5mm poniżej zastawki – konieczny jest komentarz o możliwym wpływie tych definicji na porównania – LVOT lubi być lejkowaty!

- jak traktowano pacjentów z migotaniem przedsionków? (duża grupa; ilu z nich miało faktyczną arytmie podczas badania CT?) jest to parametr rzutuujący na dokładność wyniku LVOT/AV w MSCT – czy zdaniem Autora nadal stanowi ono wtedy złoty standard, górując nad echokardiografią – techniką czasu rzeczywistego?

Dobór metod statystycznych jest właściwy, a opis analizy statystycznej – wyczerpujący, co dowodzi dobrego opanowania warsztatu metodycznego i metod

analitycznych przez Doktoranta. Pewien niedosyt pozostawia jedynie prezentacja danych (nie „krzywych”) z analizy wg Bland-Altmana, które powinny zawierać dane o znamienności obserwowanych różnic, istotniejszej dla oceny powtarzalności i zgodności od analizy korelacji pomiarów (dotyczących wszak tej samej struktury). Godne uznania jest uwzględnienie w protokole badania analizy odtwarzalności zasadniczych parametrów, znamionujące krytycyzm i staranność metodyczną.

**Wyniki** stanowią bardzo bogatą część pracy, jak na doktorat - wręcz „rokokową” (z racji obfitości szczegółu) i stanowią o jej wysokiej wartości poznawczej i praktycznej. Przeniesienie uzupełniających informacji do aneksu jest bardzo słuszną decyzją, dokumentująca umiejętność selekcji danych i ustalania hierarchii ich ważności.

O wartości pracy stanowi bardzo logiczna i precyzyjna sekwencja analizy danych pochodzących z 4 metod i poszukiwanie implikacji klinicznych rozbieżności. Lektura wyników stanowi spore wyzwanie dla czytelnika – w subiektywnej ocenie dużą liczbę przywoływanych liczb zagęszcza jeszcze „nadmiarowa” konwencja podawania większości pomiarów do 2 miejsc po przecinku. Mile natomiast są widziane, niestety użyte tylko w części pracy, wykresy słupkowe (np. VI.D.1-9), pozwalające klarownie porównać serie pomiarów.

Odnośnie analizy wyników – nasuwa się oczywiste pytanie: jak uzyskane pomiary przełożyły się na wybór wielkości protezy i jakie były wyniki kliniczne tego wyboru. Podejrzewam, że stanowi to temat odrębnej pracy, jednak obrona stanowi dobrą okazję dla krótkiego komentarza na ten temat. Wymiar protezy po udanej TAVI stanowi swego rodzaju „standard of truth” – ciekaw jestem opinii Autora, czy za taki uznałby u każdego pacjenta którąś z ocenianych metod – a może ich uśrednienie? Nawiązuję tu szczególnie do trudnej podgrupy z migotaniem przedsionków, która może stanowić podmiot ciekawej subanalizy zgodności 3D i MSCT.

**Dyskusja** ma adekwatną objętość i stanowi wartościowy punkt rozprawy, prowadząc Czytelnika tropem kolejnych celów badania. Dowodzi dobrej znajomości piśmiennictwa i umiejętności jego analizy w innowacyjnej tematyce małoinwazyjnych interwencji zastawkowych.

**Wnioski** pracy są poprawnie sformułowane, chociaż ich pierwsza połowa stanowi raczej stwierdzenia ogólne (prawidłowe, lecz niewypływające bezpośrednio z badań Autora); cały akapit IX stanowi jednak adekwatne podsumowanie ciekawej dysertacji, potwierdzając osiągnięcie zakładanych celów badania w wyniku krytycznej syntezy prawidłowo uzyskanych wyników.

**Piśmiennictwo** jest adekwatne i, co nieczęsto spotykane w monografiach, idealne pod względem formalnej poprawności i jednolitości formatu.

Podsumowując, pragnę stwierdzić, iż oceniana dysertacja stanowi oryginalne, wartościowe dokonanie Doktoranta, świadcząc o sprawnym opanowaniu warsztatu pracy naukowej w stopniu oczekiwanym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych. W mojej ocenie rozprawa doktorska lek. med. Patryka Stokłosa wyróżnia się trafnym wyborem aktualnej tematyki, bardzo nowoczesną metodyką, umożliwiającą uzyskanie znaczących poznawczo i praktycznie wyników, prowadzących z kolei do precyzyjnych wniosków. Rozprawa stanowi wartościowy wkład w główny nurt badań kardiologii klinicznej XXI wieku i wykracza poza podstawowe wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Proponuję zatem (z uwzględnieniem regulaminowych zasad Instytutu Kardiologii) o rozpatrzenie możliwości wyróżnienia pracy, biorąc pod uwagę fakt, że publikacje z niej się wywodzące mają pełne szanse trafić do czasopism o międzynarodowym zasięgu.

Łódź , 2017/06/10

prof. dr hab. med. Jarosław D. Kasprzak

