Katowice 02.01.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Jan Baron

Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Recenzja pracy na stopień naukowy doktora nauk medycznych

lek. **Anny Marii Michałowskiej**

na temat: **„Wybrane wrodzone anomalie tętnic wieńcowych u dorosłych – częstość występowania, znaczenie kliniczne i obraz tomograficzny"**

Przedstawiona mi do recenzji praca porusza ciekawe zagadnienie kliniczne dotyczące wrodzonych anomalii tętnic wieńcowych. Wrodzone anomalie tętnic wieńcowych są najczęściej przypadkowo rozpoznawane. Częstość ich występowania szacowana jest na 0,21-5,79% w zależności od badanej populacji, metody diagnostycznej oraz przyjętych definicji. W 3-36% przypadków współwystępują z innymi wrodzonymi wadami sercowo-naczyniowymi. Mimo iż wrodzone anomalie tętnic wieńcowych są najczęściej bezobjawowe, część z nich może mieć istotne znaczenie kliniczne i wymagać leczenia, zachowawczego lub inwazyjnego. Zajęcie się przez Doktorantkę w/w zagadnieniem uważam za oryginalne i ważne.

Wymaga to od Doktorantki wiedzy związanej z interpretacją badań angiografii tomografii komputerowej naczyń wieńcowych, jak również wiedzy związanej z zagadnieniami klinicznymi dotyczącymi omawianej patologii naczyń wieńcowych.

Rozprawa zawarta jest na 121 stronach starannie napisanego maszynopisu. Składa się następujących rozdziałów: wykazu stosowanych skrótów, spisu treści, wstępu, celu badania, materiału i metodyki, analizy statystycznej, wyników, dyskusji, ograniczeń badania, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, spisu tabel i rycin, załączniki, piśmiennictwa.

Rozdział 1. Wstęp.

Na 20 stronach Wstępu, Autorka z podziałem na podrozdziały przedstawiła najważniejsze zagadnienia związane z rozwojem, anatomią oraz metodą obrazowania tętnic wieńcowych. Bardzo dokładnie jest opisana klasyfikacja wrodzonych anomalii tętnic wieńcowych. W kolejnym podrozdziale przedstawia wybrane wrodzone anomalie tętnic wieńcowych;

- pojedyncza tętnica wieńcowa, z podaniem rysu historycznego, klasyfikacji pojedynczej tętnicy wieńcowej wg Lipton'a oraz współwystępowania anomalii sercowo – naczyniowych z pojedynczą tętnicą wieńcową.

- nieprawidłowe odejście tętnicy wieńcowej od pnia płucnego z podaniem 4 wariantów nieprawidłowego odejścia tętnicy wieńcowej od pnia płucnego.

Autorka omawia nieprawidłowe odejście lewej, prawej oraz pojedynczej tętnicy wieńcowej od pnia płucnego zwracając uwagę na rys historyczny, obraz kliniczny oraz leczenie w poszczególnych anomaliach.

- przetoki wieńcowe.

Podobnie jak w wyżej przedstawionych anomaliach przedstawia definicję przetok wieńcowych, rys historyczny, klasyfikację przetok wieńcowych ich podział ze względu na etiologię, miejsce odejścia oraz ujścia. Omawia również patofizjologię oraz obraz kliniczny pacjentów z przetoką wieńcową jak również ich leczenie.

W rozdziale tym przedstawiono 9 rycin oraz 1 tabelę. Rozdział jest bardzo szczegółowy i merytoryczny. Ryciny są wysokiej jakości.

Rozdział 2. Cele badania.

Cele badania zostały przedstawione w 3 punktach:

1. Ocena częstości występowania, charakterystyka anatomiczna oraz znaczenie kliniczne pojedynczej tętnicy wieńcowej w grupie osób dorosłych.
2. Ocena częstości występowania, charakterystyka anatomiczna oraz znaczenie kliniczne nieprawidłowego odejścia tętnicy wieńcowej od pnia płucnego w grupie osób dorosłych.
3. Ocena częstości występowania, charakterystyka anatomiczna oraz znaczenie kliniczne przetok wieńcowych w grupie osób dorosłych.

Rozdział 3 Materiał i metodyka

Rozdział ten zawarty jest na 12 stronach i również podzielony na podrozdziały.

W rozprawie jest zawarta informacja:

Przed rozpoczęciem realizacji badania uzyskano zgody Komisji Bioetycznej na retrospektywną ocenę badań CT (IK-NPIA-0021-27/1693/18; IK-NPIA-0021-109/1760/18; IK. NPIA.0021.73.1888/20) oraz na ocenę aktualnego stanu klinicznego pacjentów przy użyciu wywiadu kwestionariuszowego (IK.NPIA.0021.7.1895/21).

Grupa badana:

Retrospektywnej analizie opisów badań tomografii komputerowej poddano 45 817 badań CT tętnic wieńcowych wykonanych w Narodowym Instytucie Kardiologii (NIKard) w latach 2008-20 u 39 066 pacjentów. Spośród opisów badań CT dostępnych w systemie Clininet (cyfrowa baza danych obejmująca pacjentów leczonych w NIKard) wyszukano opisy badań CT tętnic wieńcowych spełniające kryteria słów-kluczy.

Zastosowano następujące słowa - klucze:

1) dla SCA: „pojedyncza tętnica wieńcowa", „anomalia tętnic wieńcowych pod postacią niewykształcenia się prawej tętnicy wieńcowej", „brak prawej tętnicy wieńcowej", „anomalia odejścia prawej tętnicy wieńcowej", „agenezja prawej tętnicy wieńcowej", „anomalia tętnic wieńcowych pod postacią niewykształcenia się lewej tętnicy wieńcowej", „brak lewej tętnicy wieńcowej", „anomalia odejścia lewej tętnicy wieńcowej", „agenezja lewej tętnicy wieńcowej", „odmiana anatomiczna – odejście prawej tętnicy wieńcowej od gałęzi okalającej",

2) dla nieprawidłowego odejścia tętnicy wieńcowej od pnia płucnego:

„ALCAPA", „ARCAPA", „zespół Blanda-White'a-Garlanda", „zes. BWG", „BWG", „odejście pnia lewej tętnicy wieńcowej od pnia płucnego", „odejście lewej tętnicy wieńcowej od pnia płucnego", „odejście tętnicy wieńcowej od pnia płucnego", „odejście prawej tętnicy wieńcowej od pnia płucnego",

3) dla przetok: „przetoka", „przetoka tętnicy wieńcowej", „nieprawidłowe zakończenie tętnicy wieńcowej", „nieprawidłowe połączenie tętnicy wieńcowej", „nieprawidłowe ujście tętnicy wieńcowej". Następnie dokonano ponownej oceny obrazów CT spełniających kryteria słów-kluczy zgodnie z przyjętymi definicjami wybranych anomalii tętnic wieńcowych, które zostały zdefiniowane jako:

1. pojedyncza tętnica wieńcowa (SCA) – odejście wspólnego, pojedynczego pnia tętnicy wieńcowej od prawej lub lewej zatoki Valsalvy, dającego początek tętnicy wieńcowej, która następnie rozgałęzia się na naczynia odpowiadające trzem głównym gałęziom (RCA, LAD i Cx), i zaopatrującej cały mięsień sercowy,

2. – nieprawidłowe odejście tętnicy wieńcowej od pnia płucnego (ACAPA)

3. – nieprawidłowe, bezpośrednie połączenia między jedną lub więcej tętnic wieńcowych a jamą serca bądź też połączenie tętnicy wieńcowej z dużymi naczyniami (CAFs)

Na podstawie informacji z systemu Clininet zebrano retrospektywnie dane demograficzne oraz kliniczne pacjentów dotyczące: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii, nikotyznimu, nadciśnienia płucnego (ciśnienie skurczowe w prawej komorze ≥40 mmHg w echokardiografii przezklatkowej, przebytego zawału serca, przebytego infekcyjnego zapalenia wsierdzia, przebytego nagłego zatrzymania krążenia oraz przebytego zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej. Niewydolność serca z dysfunkcją skurczową lewej komory rozpoznawano na podstawie współistnienia typowych objawów klinicznych oraz upośledzonej funkcji skurczowej lewej komory, wyrażonej frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą od 50% w echokardiografii przezklatkowej.

Obecność zmian miażdżycowych oraz ich stopień zaawansowania oceniono u wszystkich pacjentów stosując dedykowaną do oceny zmian miażdżycowych w CT klasyfikację CAD-RADS Coronary Artery Disease – Reporting and Data System towarzystw Society of Cardiovascular Computed Tomography, American College of Radiology oraz North American Society for Cardiovascular Imaging.

Choroba jednonaczyniowa została zdefiniowana jako obecność zmian miażdżycowych zwężających światła naczynia ≥70% lub stan po PCI w jednej z trzech głównych tętnic: RCA, LAD lub Cx, choroba dwunaczyniowa jako obecność zmian miażdżycowych zwężających o ≥70% światło lub stan po PCI 2 z 3 głównych naczyń (RCA, LAD, Cx), natomiast choroba trójnaczyniowa jako obecność zmian miażdżycowych redukujących o ≥70% światło w każdym z 3 naczyń (RCA, LAD oraz Cx) lub o >50% LMCA, lub stan po PCI każdej z 3 tętnic. Za pomocą wywiadu kwestionariuszowego przeprowadzonego telefonicznie (02-04.2021) uzyskano dane dotyczące aktualnego stanu klinicznego pacjentów oraz uzupełniono wywiad medyczny - wzór kwestionariusza – załącznik nr 1.

Badania tomografii komputerowej tętnic wieńcowych były wykonywane przy użyciu dwuźródłowego aparatu CT firmy Siemens Healthcare, Forchheim, Germany – od lutego 2008 do maja 2011 (6 414 badań, 14%) przy użyciu dwuźródłowego aparatu pierwszej generacji (Somatom Definition), od czerwca 2011 do maja 2015 (13 745 badań, 30%) przy użyciu skanera drugiej generacji (Somatom Definition Flash), natomiast od czerwca 2015 do listopada 2020 (25 658 badań, 56%) przy użyciu aparatu trzeciej generacji (Somatom Force).

W rozprawie są podane parametry akwizycji dla poszczególnych typów aparatów oraz metodyka badania.

Doktorantka bardzo dokładnie omówiła parametry oceniane w przypadku:

- pojedynczej tętnicy wieńcowej
- nieprawidłowego odejścia tętnicy wieńcowej od pnia płucnego
- przetok wieńcowych

W rozdziale są podane kryteria wyłączenia z grupy badanej, jak również jest informacja: *Metodyka pracy oraz wyniki uzyskane na mniejszej grupie pacjentów zostały przedstawione w publikacji pt. „Prevalence and Anatomic Characteristics of Single Coronary Artery Diagnosed by Computed Tomography Angiography." Autorstwa: Michalowska AM, Tyczynski P, Pregowski J i in. (Am J Cardiol. 2019;124:939-946).*

W rozdziale tym przedstawiono 7 rycin oraz 1 tabelę. Ryciny są wysokiej jakości, a tabela czytelna, cały rozdział bardzo dokładnie przedstawia w/w zagadnienia.

Rozdział 4 Analiza statystyczna, zawarty jest na 1 stronie. Zastosowane metody statystyczne nie budzą moich zastrzeżeń.

Rozdział 5 Wyniki zawarty jest na 31 stronach. Poza częścią opisową uzyskanych wyników zostały one również przedstawione w postaci 29 tabel oraz 6 rycin. Zastosowane tabele, są bardzo szczegółowe i ułatwiają czytającemu zapoznanie się z uzyskanymi wynikami.

Rozdział ten przedstawia ogrom pracy jaki został wykonany przez Doktorantkę w opracowanie uzyskanych wyników, które przedstawiają tak wiele analizowanych danych. Nie zauważyłem błędów merytorycznych w przedstawionych wynikach.

Rozdział 6 Dyskusja zawarty jest na 13 stronach. Porównanie wyników uzyskanych przez Doktorantkę z wynikami uzyskanymi przez innych Autorów świadczy również o dużej wartości merytorycznej pracy. Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością literatury i umiejętnością porównania wyników swojej pracy w odniesieniu do piśmiennictwa. Znalazło się w nim wiele interesujących stwierdzeń wynikających z otrzymanych wyników, które Autorka odniosła do dostępnego piśmiennictwa.

Rozdział 7 Ograniczenia badania

Doktorantka w tym rozdziale zwraca uwagę, że *przeprowadzone badanie posiada kilka ograniczeń, na co należy zwrócić uwagę podczas interpretacji wyników. Po pierwsze, przedstawione wyniki stanowią retrospektywną, jednoośrodkową analizę danych wyselekcjonowanej grupy pacjentów skierowanych do jednostki referencyjnej. Po drugie, do pracy zostały włączone badania wykonane na trzech różnych aparatach tomograficznych,*

różniących się rozdzielczością czasową, jednakże posiadających podobną rozdzielczość przestrzenną. Należy podkreślić również fakt, iż wybrane badania tomografii komputerowej zostały wyszukane spośród wszystkich opisów CT dostępnych w systemie Clininet za pomocą ograniczonej liczby słów-kluczy. Ponowna ocena obrazów CT dotyczyła tylko wybranej grupy, a nie wszystkich badań wykonanych w tym okresie. W przypadku części poświęconej SCA, grupę kontrolną stanowili pacjenci z tętnicami wolnymi od zmian miażdżycowych, podczas gdy w grupie pacjentów z SCA zmiany miażdżycowe zaobserwowano u 51,8%. Nie można zatem wykluczyć wpływu zmian miażdżycowych w dystalnej części naczyń na wymiary pni SCA tychże pacjentów, przy czym zależy podkreślić, iż zmiany miażdżycowe w obrębie pni SCA były obecne tylko u 1 pacjenta. W odniesieniu do obserwacji odległej, należy zaznaczyć, iż była ona dostępna dla ograniczonej liczby pacjentów (88%), jak również była to obserwacja polegająca na subiektywnej ocenie aktualnego stanu zdrowia pacjentów dokonana na podstawie rozmowy telefonicznej.

Przedstawione wyżej uwagi świadczą o bardzo rzetelnym i merytorycznym podejściu Doktorantki do przedstawionej rozprawy doktorskiej.

Rozdział 8. Wnioski są odpowiedzią na postawione cele pracy. Są one szczegółowe i przedstawione w postaci 3 punktów:

8.1. Pojedyncza tętnica wieńcowa

1. Pojedyncza tętnica wieńcowa jest rzadką anomalią, przy czym najczęściej odchodzi od prawej zatoki Valsalvy i często współistnieje z wrodzonymi wadami sercowo naczyniowymi.

2. Pień pojedynczej tętnicy wieńcowej jest istotnie krótszy i szerszy w porównaniu z pniem prawidłowej lewej tętnicy wieńcowej.

3. Pojedyncza tętnica wieńcowa jest anomalią praktycznie niemą klinicznie.

8.2. Nieprawidłowe odejście tętnicy wieńcowej od pnia płucnego

1. Nieprawidłowe odejście tętnicy wieńcowej od pnia płucnego jest bardzo rzadką anomalią u dorosłych.

2. Najczęstszym typem jest odejście lewej tętnicy wieńcowej od pnia płucnego.

3. Charakteryzuje się zazwyczaj ciężkim przebiegiem klinicznym i często wymaga leczenia inwazyjnego, aczkolwiek u kobiet nawet z nieskorygowaną anomalią możliwy jest niepowikłany przebieg ciąży.

8.3. Przetoki wieńcowe

1. Przetoki wieńcowe są najczęstszą spośród ocenianych wrodzonych anomalii tętnic wieńcowych.

2. Przetoki istotne klinicznie są większe, pojedyncze, częściej uchodzą do jam prawej części serca lub zatoki wieńcowej i występują u młodszych pacjentów oraz pacjentów płci męskiej.
3. Przetoki wieńcowe najczęściej rozpoczynają się w prawej tętnicy wieńcowej i uchodzą do pnia płucnego.

4. Duże przetoki wieńcowe są najczęściej przetokami pojedynczymi, ze zwapnieniami w ścianie, uchodzącymi do zatoki wieńcowej.

5. Przetoki uchodzące do pnia płucnego częściej są mnogie, kręte i złożone.

Piśmiennictwo zawiera 245 pozycji, w zdecydowanej większości anglojęzyczne, jest prawidłowo dobrane i cytowane w pracy.

Nie wnoszę żadnych uwag merytorycznych. Bardzo wysoko oceniam wartość merytoryczną i kliniczną pracy.

Przedstawiona mi do oceny Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Dz. U. 2018 poz.1668.

Wnoszę więc do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek Anny Marii Michałowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.
Biorąc pod uwagę bardzo dużą wartość merytoryczną i kliniczną rozprawy, jej niezwykle staranne opracowanie wnoszę o jej wyróżnienie, jeżeli spełnia kryteria wyróżnienia obowiązujące w Narodowym Instytucie Kardiologii.

Prof. dr hab. n. med. Jan Baron
SPECJALISTA RADIOLOG
Nr Prawa Wyk. Zawodu
5192839