WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Kierownik: płk dr hab. n. med. Paweł Krzesiński

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
tel. 261 817 294, tel. kom. 665 707 580

Warszawa, 22.03.2021

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Natalii Anny Ojrzyńskiej-Witek pt. *„Rola rezonansu magnetycznego w diagnostyce etiologii niewydolności serca"*

Promotor: dr hab. n. med. Mateusz Śpiewak, prof. inst.
Promotor pomocniczy: dr n. med. Magdalena Marczak
Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie
Oddział Kardiomiopatii

Wprowadzenie do recenzji

Niewydolność serca (NS) stanowi istotny problem kliniczny, społeczny i ekonomiczny. Wiąże się ona ze znaczną śmiertelnością i jednocześnie stanowi najczęstszą przyczynę hospitalizacji osób dorosłych w Polsce. Mimo szczegółowych wytycznych, rozpoznanie przyczyny NS u istotnego odsetka chorych jest niemożliwe lub sprowadza się do tzw. rozpoznania z wykluczenia. Wydaje się jednak, że w rutynowej praktyce nie wykorzystuje się w pełni możliwości diagnostycznych, w tym zbyt rzadko sięga po badanie metodą rezonansu magnetycznego serca (CMR). Najpewniej wynika to z ograniczonej dostępności tego badania i uznawanych za wysokie kosztów, co niekoniecznie może być prawdą wobec możliwych korzyści klinicznych. Wydaje się również, że świadomość wartości tej metody w diagnostyce niejasnych przypadków NS jest ograniczona. Być może wynika to z małego zainteresowania kardiologów badaniem, które uznają jako „trudne do wykonania". Dlatego też słusznym należy uznać podejmowanie prac naukowych na grupach pacjentów „real-life", w których można poszukiwać kolejnych dowodów naukowych i argumentów praktycznych za przydatnością i znaczeniem klinicznym CMR. To powinno zachęcić kardiologów do zlecania tego badania.

U pacjentów z NS nie powinno się zbyt pochopnie stawiać rozpoznania z wykluczenia (najczęściej kardimiopatii rozstrzeniowej). Zidentyfikowanie przyczyny NS ma istotne implikacje kliniczne – pozwala, przynajmniej u części pacjentów, wdrożyć leczenia przyczynowe, jak również ukierunkowuje na diagnostykę w zakresie innych układów, z czym możemy mieć do czynienia np. w przypadku amyloidozy, hemochromatozy, chorób spichrzeniowych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Natalii Anny Ojrzyńskiej-Witek pt. *„Rola rezonansu magnetycznego w diagnostyce etiologii niewydolności serca"* **dotyczy zatem tematu jak najbardziej aktualnego, o istotnej wartości klinicznej**.

Omówienie rozprawy

Opis ogólny

Rozprawa doktorska ma układ poprawny, typowy dla rozpraw doktorskich o typie monografii, liczy 73 strony. Zasadniczą rozprawę rozpoczyna **Wstęp** (5 stron). Opis badanego obszaru tematycznego jest przejrzysty i zwięzły, wprowadza czytelnika w problematykę pracy i przekonuje o zasadności pojęcia tematu badawczego. Na oddzielnej stronie umieszczono **Cele pracy** (1 strona), są one sformułowane jako cel główny i rozwinięte jako 2 hipotezy badawcze. W rozdziale **Materiał i Metody** (7 stron) zwięźle przedstawiono grupę badaną, protokół badania, zasady wykonania i interpretacji badań CMR. Badanie uzyskało odpowiednie zgody Komisji Bioetycznej i Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie (obecnie Narodowy Instytut Kardiologii). Na kolejnych 29 stronach rozprawy zostały zaprezentowane **Wyniki** pracy, podzielone na cześć ogólną i omówienie szczególnych grup chorych. Na 8 stronach **Dyskusji** rezultaty pracy zostały zwięźle omówione, a zasadniczą cześć rozprawy kończą jasno sformułowane **Wnioski**. **Streszczenia** w języku polskim i angielskim są napisane w sposób komunikatywny, przejrzysty, dobrze oddają pełną treść rozprawy.

Spośród 82 pozycji **Bibliografii** niemal ¾ to o prace z ostatniej dekady. Wskazuje to pośrednio, jak ważny współcześnie temat został w rozprawie poruszony. **Spis Rycin i Tabel** jest przejrzysty, choć wkradły się drobne błędy nieścisłości w tytułach, np. Rycina 15 i 16.

Praca jest przygotowana bardzo starannie, Tabele i Ryciny przygotowano, zwracając uwagę na niezbędne szczegóły ale równocześnie unikając danych nadmiarowych. Cenne są Ryciny z przykładami wyników CMR.

Szczegółowa ocena merytoryczna

Czytelnika w temat pracy wprowadza bardzo dobrze napisany Wstęp. Autorka rozprawy przedstawia trafnie kontekst kliniczny podjętego problemu. Prezentuje dane dotyczące epidemiologii, etiologii, zasad diagnostyki i leczenia NS. Wywód jest klarowny i przejrzysty, ukierunkowany na te aspekty, których dotyczy temat rozprawy. Choć w samym Wstępie nie przedstawiono zbyt szczegółowo zalet CMR to informacje zawarte w Metodyce pracy (w tym schematyczne Ryciny 2 i 3) stanowią tego uzupełnienie i taki wybór Autorki można jak najbardziej zaakceptować.

Jak wskazałem powyżej **Cele i hipotezy badawcze zostały sformułowane poprawnie**. Zaplanowano ocenę roli CMR w diagnostyce przyczyn NS o nieznanej etiologii w populacji pacjentów z dużego ośrodka kardiologicznego w codziennej praktyce klinicznej (tzw. *real-life population*). NIK jest

wiodącym ośrodkiem w Polsce a co za tym idzie dane są najwyższej jakości. Jest to istotny walor pracy. **Opis Metodyki jest klarowny i uporządkowany**, dokładnie opisano proces doboru grupy do analizy (Rycina 1), szczegółowo opisano metodykę badania CMR oraz zasady interpretacji wyników. Cenna byłaby informacja dotycząca wykonanych badań echokardiograficznych – czy były to badania z jednej Pracowni/jednego Ośrodka? Ilu badaczy wykonywało badania? Jaki był czas (np. mediana, wartość maksymalna) od wykonania echo do CMR? Dla porządku warto opisać metodykę rozpoznawania poszczególnych typów NS (kryteria ESC) oraz uszczegółowić metodą wyliczania frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w echokardiografii. Brak jest informacji czy wyliczano LVEF z CMR. To informacje istotne z punktu widzenia warsztatu badawczego i możliwość oceny ograniczeń pracy retrospektywnej. Dobór narzędzi statystycznych jest trafny i zostały one zastosowane prawidłowo.

Wyniki zostały zaprezentowane w sposób uporządkowany i jasny, układ odpowiada logice wywodu naukowego. Pierwsza część wyników ma charakter ogólny. W drugiej zaś skupiono uwagę na poszczególnych grupach pacjentów.

Najczęstszą przyczyną idiopatycznej NS była kardiomiopatia rozstrzeniowa (58,8%), a następnie choroba wieńcowa (n=23, 9,5%), zapalenie mięśnia sercowego (n=17, 7,0%). 13 pacjentów (5,3%) miało zdiagnozowaną kardiomiopatię restrykcyjną, z czego u 7 (2,9%) wysnuto podejrzenie amyloidozy. 7 (2,9%) pacjentów miało niescalenie mięśnia lewej komory, 3 (1,2%) - kardiomiopatię przerostową. W 38,7% (n=94) przypadków badanie CMR prowadziło do nowej diagnozy, a w rezultacie do konsekwencji terapeutycznych i/lub zmiany rokowania. U bardzo niewielkiego odsetka badanych po badaniu CMR diagnoza pozostała nieustalona. To podkreśla wartość diagnostyczną badania. U 16,9% (n=41) pacjentów implikacje kliniczne zostały uznane za szczególnie istotne. Cennym jest przedstawienie wyników dla poszczególnych typów NS według najpowszechniejszego podziału opartego na wartości LVEF oraz w podziale na kategorie wieku i płci.

W opisie szczególnych grup chorych wprowadzono elementy dyskusji, komentując wyniki własne poprzez odniesienie się do piśmiennictwa. Choć może to być potraktowane jako odbiegające od ogólnie przyjętej konwencji schematu rozpraw doktorskich, to w przypadku tej pracy jest to w mojej ocenie jej walor. Taka forma przedstawienia, ilustrowana obrazami CMR jest bardzo komunikatywna. Za szczególnie cenne uważam zwrócenie uwagi na przypadku choroby niedokrwiennej serca z prawidłowym wynikiem koronarografii (w tym INOCA/MINOCA). Jest to grupa pacjentów, dla których potwierdzenia niedokrwienia, mimo prawidłowych dużych tętnic nasierdziowych, ma istotne implikacje kliniczne. Odsetek takich chorych w badanej populacji bliski 10% wskazuje, że nie jest to rozpoznanie marginalne. Podobnie dla amyloidozy, choroby z pewnością niedoszacowanej w grupie chorych kardiologicznych, przedstawiona praca zwraca uwagę na jej niemałą prewalencję u osób z nierozpoznaną etiologią NS.

Z obowiązku Recenzenta przedstawiam moje uwagi do Wyników, które mają głównie charakter metodyczny/edycyjny i nie podważają ich wartości naukowej:

1. W wynikach nie opisano szczegółowo jakiej metody (echokardiografia czy CMR) dotyczą wyniki LVEF/LVEDV/LVESV. Metodyka też tego jednoznacznie nie wskazuje.
2. W Tabelach warto byłoby rozwinąć skróty oraz jednoznacznie wskazać jaką metodą oceniono LVEF/LVEDV/LVESV (patrz uwaga 1).
3. Ciekawą formą prezentacji byłoby przedstawienie w Wynikach częstości (liczba n) rozpoznań na Rycinie analogicznej do Ryciny 3 z Metodyki.

Dyskusja jest poprowadzona poprawnie i odwołuje się do dobrze dobranego piśmiennictwa. Doktorantka dogłębnie przeanalizowała otrzymane wyniki. Na początku tego rozdziału przedstawiono różne stanowiska towarzystw naukowych, pośrednio wskazując, że podjęta tematyka badań jest potrzebna i wpisuje się w nurt dyskusji ogólnoświatowej. Klarownie przedstawiono aktualny stan wiedzy i wyniki prac innych badaczy. W Tabeli 8 można by pokusić się o umieszczenie dla porównaniu danych własnych. W części *Implikacje kliniczne* wskazano zalety CMR, np. w odniesieniu do biopsji endomiokardialnej. Zwrócono uwagę, jakie znaczenie dla poszczególnych „nowych" rozpoznań ma wynik CMR, wskazując możliwe scenariusze diagnostyczne i terapeutyczne. Wskazuje to na szeroką świadomość kliniczną Doktorantki. Zaletą tych rozważań jest ich wyważony charakter, oparty na obecnym stanie wiedzy medycznej.

Wnioski obejmują syntetyczne podsumowanie interpretacji wyników badania. Są one oparte na wykonanych analizach. Co ważne, w pełni odpowiadają na postawione cele.

Części **Ograniczenia pracy** warto byłoby uzupełnić o: informację na temat wykonawców i protokołów badania echokardiograficznego, ponieważ najpewniej trudno było zachować ich jednolitość w retrospektywnym schemacie badania. A do LVEF wyniki są odnoszone w dość istotnym stopniu, choćby z uwagi na stosowany podział NS. Warto również zwrócić uwagę na większą reprezentację mężczyzn i wyjściowe różnice miedzy nimi a kobietami (wiek, LVEF).

Dobór piśmiennictwa jest bardzo dobry i świadczy zarówno o dobrej znajomości piśmiennictwa w temacie, jak również umiejętności jego trafnego wykorzystania. Jak wskazano powyżej oparto się na bardzo współczesnej literaturze.

Uwagi dodatkowe

Praca zawiera drobne i sporadyczne usterki edycyjne i stylistyczne (drobne literówki, kropka jako separator, nie zawsze konsekwentne korzystanie ze skrótów) ale nie mają one istotnego wpływu na jej ocenę.

Pytania dodatkowe do Doktorantki

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską nasuwają mi się następujące pytania:
Czy w badanej grupie byli pacjenci, u których wykonano echokardiograficzną oceną odkształcenia podłużnego lewej komory (tzw. strain, GLS) i czy podejmowano próby odniesienia wyników CMR do tego parametru? A jeżeli nie to czy Doktorantka widziałaby zasadność tego typu analiz?
Coraz częściej rozpoznajemy zawał serca na podłożu zatoru w tętnicach wieńcowych bez zmian miażdżycowych (lub podejrzewamy taki mechanizm uszkodzenia miokardium w przeszłości). Czy z doświadczenia Doktorantki w badaniu CMR można doszukać się przesłanek w tym kierunku, a co za tym idzie ukierunkować diagnostykę na intensywne poszukiwanie źródła zatoru (np. ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej/PFO, nieme migotanie przedsionków)?

Wnioski końcowe

Rozprawę doktorską lek. Natalii Anny Ojrzyńskiej-Witek oceniam bardzo dobrze. **Otrzymane wyniki mają istotną wartość poznawczą w obszarze diagnostyki niewydolności serca oraz ważne implikacje dla codziennej praktyki klinicznej**. Uważam, że rozprawa doktorska lek. Natalii Anny Ojrzyńskiej-Witek może służyć propagowaniu wiedzy o zastosowaniu rezonansu magnetycznego w niewydolności serca i powinna być opublikowana.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa lek. Natalii Anny Ojrzyńskiej-Witek spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz 1669 z późń. zm.)

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii wniosek o dopuszczenie lek. Natalii Anny Ojrzyńskiej-Witek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Paweł Krzesiński
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
1316359

płk dr hab. med. Paweł Krzesiński, profesor Instytutu