Warszawa, 14.08.2020

Dr hab. n. med. Marek Roik

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ul. Lindleya 4

02-095 Warszawa

mroik@wum.edu.pl; tel 22 502 11 12;

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Dariusza Nolla pt:

„Charakterystyka zwapnień naczyń wieńcowych i jej wpływ na wartość diagnostyczną tomografii komputerowej naczyń wieńcowych"

Promotor: dr hab. med. Cezary Kępka, prof. Narodowego Instytutu Kardiologii

Rozprawa doktorska lekarza Dariusza Nolla powstała na podstawie trzech monotematycznych publikacji, które zostały opublikowane w latach 2013-2018 w prestiżowych czasopismach recenzowanych o zasięgu międzynarodowym posiadających wysoki wskaźnik oddziaływania (Impact Factor):

1. Lumen and calcium characteristics within calcified coronary lesions. Comparison of computed tomography coronary angiography versus intravascular ultrasound. Postępy Kardiol Interwencyjnej. 2013;9(1):1-8.
2. Impact of coronary artery calcium characteristics on accuracy of CT angiography. JACC Cardiovasc Imaging. 2014; 7(1):49-58.

3. Patterns of Coronary Calcification and Their Impact on the Diagnostic Accuracy of Computed Tomography Coronary Angiography. J Comput Assist Tomogr. 2018;42(2):263-268.

Lekarz Dariusz Noll w dwóch pracach jest pierwszym autorem, w jednej drugim, a łączny wskaźnik oddziaływania (IF) wynosi 8,546.

Zwapnienia w tętnicach wieńcowych od zawsze stanowiły ogromne wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne dla kardiologów interwencyjnych. Niezwykle istotne są więc informacje o charakterze blaszki miażdżycowej, stopniu jej uwapnienia oraz parametrów zwapnień m.in. kąta całkowitego i kąta maksymalnego zwapnień, przylegania zwapnień do światła naczynia, odległości pomiędzy krawędzią zwapnienia a ścianą naczynia po przeciwnej stronie. Uzyskanie danych na temat w/w parametrów pozwala na odpowiednią kwalifikację chorego do zabiegów terapeutycznych i zastosowanie w trakcie ich wykonywania dodatkowych urządzeń pozwalających zmodyfikować lub zmniejszyć objętość złogów wapnia. W erze przed rutynowym wykorzystaniem tomografii komputerowej tętnic wieńcowych narzędziem uzupełniającym klasyczną koronarografię i pozwalającym na dokładne oszacowanie blaszek miażdżycowych była ultrasonografia wewnątrzwieńcowa (IVUS). Wybrany przez doktoranta temat rozprawy jest aktualny, nowatorski o wysokim aspekcie praktycznym. Rozprawa doktorska napisana jest bardzo syntetycznie, liczy dwadzieścia trzy strony i zawiera opublikowane manuskrypty oraz dwadzieścia siedem pozycji piśmiennictwa. We wstępie autor w sposób zwięzły omawia aktualne kliniczne zastosowanie tomografii komputerowej tętnic wieńcowych u chorych z podejrzeniem choroby wieńcowej. Przedstawia także istotne ograniczenia metody w ocenie morfometrycznej pośrednich oraz istotnych zmian miażdżycowych.

Upoważnia to doktoranta do sformułowania celów badawczych obejmujących szczegółowe poznanie wpływu obecności i cech zwapnień na zniekształcenie obrazu światła tętnicy wieńcowej widocznego w badaniu angiografii tętnic wieńcowych przy pomocy tomografii komputerowej oraz na podstawie uzyskanych wyników pozwala na opracowanie sposobu oceny badań tomografii komputerowej tętnic wieńcowych poprawiającego trafność diagnostyczną metody.

Materiał badawczy pozyskano prospektywnie w ramach grantu MNiSZW pt. „Ocena światła naczynia w uwapnionej blaszce miażdżycowej w tętnicy wieńcowej przy użyciu tomografii komputerowej. Korelacja z obrazem echa wewnątrzwieńcowego". Badanie miało charakter przekrojowy, grupę badawczą stanowiło 60 kolejnych chorych (19 kobiet, wiek 63 +/- 10 lat) z klinicznym podejrzeniem choroby wieńcowej. Protokół badania uzyskał pozytywną opinię komisji bioetycznej. Przeanalizowano łącznie 525 zmian w tętnicach wieńcowych (252 segmentów uwapnionych oraz 273 odcinki referencyjne bez zwapnień) w obrębie 97 tętnic. U wszystkich chorych włączonych do badania początkowo wykonano tomografię komputerową tętnic wieńcowych z użyciem dwuźródłowego 64 rzędowego skanera, następnie w średnim interwale 43 +/- 37 dni po badaniu tomografii komputerowej wykonano inwazyjną koronarografię oraz ultrasonografię wewnątrzwieńcową. Zwapnienie w tomografii komputerowej tętnicy wieńcowych zostało zdefiniowane w oparciu o wizualną ocenę uzyskanych obrazów jako zawierające co najmniej jeden złóg (depozyt) wapnia. W obrębie każdego zwapnienia dokonano pomiarów zgodnie z przyjętym protokołem. Uzyskane pomiary następnie zostały skorelowane z pomiarami uzyskanymi metodą referencyjną za którą autor przyjął ultrasonografię wewnątrzwieńcową. Analiza statystyczna jest prawidłowo przeprowadzona, zastosowano nowoczesne metody statystyczne, które podnoszą wartość rozprawy. Doktorant na podstawie uzyskanego materiału badawczego sformułował sześć wniosków, które w pełni znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach:

1. Dane wskazują na znaczną rozbieżność między CTCA i IVUS w ocenie uwapnionych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Rozbieżności dotyczą zarówno światła naczynia jak i wymiarów wapnia i są zależne od wielkości tych struktur.

2. Ocena uwapnionych zmian w tętnicach wieńcowych za pomocą CTCA jest najmniej dokładna w przypadkach niewielkiego światła naczynia (na granicy istotności hemodynamicznej). W takich okolicznościach nawet stosunkowo niewielkie zaburzenia pomiaru światła spowodowane zwapnieniami mogą prowadzić do istotnych jakościowo błędów diagnostycznych.

3. Błędy diagnostyczne w ocenie uwapnionych zmian miażdżycowych w CTCA można w dużej mierze przypisać braku precyzji oznaczeń w pomiarze mniejszych struktur, wtórnej do ograniczonej rozdzielczości przestrzennej CTCA.

4. Obecność całkowitego łuku zwapnienia przekraczającego 47° oraz średniej średnicy światła naczynia poniżej 2,8 mm najlepiej przewiduje niedoszacowanie światła naczynia w obrazie CTCA.

5. Połączenie 2 spośród 3 cech: maksymalna gęstość wapnia <869 HU, lub całkowita długość wapnia <2,4 mm, lub całkowita objętość wapnia <6,4 mm^3 najlepiej przewiduje przeszacowanie światła naczynia w obrazie CTCA.

6. Zarówno obecność masywnych jak i umiarkowanych zwapnień wprowadza znaczące zaburzenia w dokładności oceny pola światła naczynia w CTCA, systematyczny błąd niedoszacowania wynosi średnio 1,2 mm2 w przypadku masywnych zwapnień. Ta rozbieżność może się przełożyć na fałszywie dodatnie rozpoznanie istotnego zwężenia w obrębie zmian granicznych lub rozpoznanie pośredniego zwężenia w obrębie zmian nieistotnych.

Uwagi językowe i natury ogólnej.

Autor wielokrotnie w trackie rozprawy używa różnorodnych określeń dla ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (IVUS) – (m.in. echokardiografia wewnątrzwieńcowa, echo wewnątrzwieńcowe) oraz tomografii komputerowej tętnic wieńcowych (CCTA) – m.in. angiografia TK. Wprowadzenie jednolitych nazw poprawiłoby przejrzystość całej rozprawy i posłużyło do właściwego używania nazewnictwa procedur medycznych w języku polskim. Ze względów poprawności językowej jak również merytoryki pracy istotne wydaje się zastosowanie jednolitej nomenklatury dla określenia cech zwapnień w blaszkach miażdżycowych. Używanie słowa i zwrotów takich jak „ wapń" „depozyt, objętość, długość, gęstość wapnia" jest zbyt dosłownym tłumaczeniem wyrażeń angielskich.

Ponadto pod tabelami brak pełnego rozwinięcia użytych skrótów, a w tekście brakuje konsekwentnego wprowadzenia skrótów oraz ich dalszego stosowania w dysertacji. W pracy należy także odnotować nieprawidłową kolejność stron: po stronie 11 występuje strona 18, po stronie 17 umieszczona jest strona 19. W rozdziale 5 (kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej): strony wszystkich publikacji ułożone są z pominięciem kolejności, a pierwsza strona trzeciej publikacji umieszczona jest odwrotnie. Pomimo tych uwag zgromadzony przez lekarza Dariusza Nolla materiał oceniam wysoko biorąc pod uwagę doskonały warsztat naukowy oraz fakt, że uzyskane wyniki przekładają się na praktyczne zastosowanie tomografii komputerowej tętnic wieńcowych w diagnostyce choroby wieńcowej. Uzyskane wyniki zostały zrecenzowane i opublikowanie w trzech renomowanych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania.

Pytanie, które nasuwa się po analizie zebranego materiału dotyczy możliwości potencjalnego wyeliminowania ograniczenia tomografii komputerowej polegającego na fałszywie dodatniej ocenie istotności zwężeń zawierających zwapnienia. Czy dalszy rozwój metody tomografii

komputerowej pozwoli na zmniejszenie ilości pacjentów kierowanych z powyższego powodu na inwazyjną ocenę tętnic wieńcowych? Czy wystarczające będzie udoskonalanie oprogramowania („postprocessing") istniejących skanerów, czy konieczne są zmiany i wprowadzanie kolejnych generacji skanerów czy technik rekonstrukcji w metodzie tomografii komputerowej?

Podsumowując, **rozprawa doktorska spełnia warunku określone** w art.13 ust. 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).

Niniejszym wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii o dopuszczenie lek. Dariusza Nolla do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab.n.med. Marek F. Rolk
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
1166175

Warszawa, 26.11.2020

Dr hab. n. med. Marek Roik
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby
Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Ul. Lindleya 4
02-095 Warszawa
mroik@wum.edu.pl; tel 22 502 11 12;

Dot: IK.NPIA.0622.2.80/20

Sz. Pan
Prof. dr hab. med. Tomasz Hryniewiecki
Dyrektor Narodowego Instytutu Kardiologii

Szanowny Panie Profesorze,

pragnę poinformować iż uzupełnienie rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Dariusza Nolla pt: „**Charakterystyka zwapnień naczyń wieńcowych i jej wpływ na wartość diagnostyczną tomografii komputerowej naczyń wieńcowych**" o wymagany rozdział, na wniosek drugiego recenzenta dr hab. n. med. Tomasza Pawłowskiego, nie wpływa na przesłaną wcześniej moją recenzje. **Rozprawa doktorska spełnia warunki określone** w art.13 ust. 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).

Niniejszym wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii o dopuszczenie lek. Dariusza Nolla do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab.n.med. Marek F. Roik
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
1166175