Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko
Dyrektor Instytutu Kardiologii Wydziału Lekarskiego
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Klinika Kardiologii Interwencyjnej UJ CM
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
Ul. Prądnicka 80, 32-031 Kraków
Tel.: 12 614 35 01, Fax: 12 614 30 47
E-mail: jacek.legutko@uj.edu.pl

Kraków, 17 października 2020 r.

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Jarosława Skowrońskiego

„Wymiary proksymalnych i środkowych segmentów prawidłowych tętnic wieńcowych ocenianych w badaniu tomografii komputerowej w populacji europejskiej i azjatyckiej".

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Jarosław Skowroński posługując się angiografią metodą tomografii komputerowej (ang: computed tomography angiography - CTA) wyznaczył średnie oraz minimalne wartości normy dla wymiarów proksymalnych i środkowych segmentów tętnic wieńcowych u pacjentów rasy kaukaskiej i azjatyckiej z wykluczoną chorobą wieńcową, a także wpływ wybranych czynników demograficznych, etnicznych oraz klinicznych na wartości tych wymiarów.

Choroba niedokrwienna serca pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Wprowadzenie do praktyki klinicznej zabiegów chirurgicznej i przezskórnej rewaskularyzacji serca poprawiło rokowanie chorych z ostrymi i przewlekłymi zespołami wieńcowymi, przyczyniając się do wydłużenia średniej długości życia mężczyzn i kobiet. Prawidłowa kwalifikacja pacjentów do rewaskularyzacji serca uwzględniać musi zarówno przebieg kliniczny choroby, lokalizację oraz morfologię zwężeń w przebiegu tętnic wieńcowych, jak również potwierdzenie obecności niedokrwienia wywołanego obecnością zwężeń kwalifikowanych do zabiegu. Jednym z parametrów uwzględnianych przy kwalifikacji pacjentów z granicznym zwężeniem pnia głównego lewej tętnicy wieńcowego do rewaskularyzacji jest minimalne pole powierzchni poprzecznego przekroju światła naczynia (MLA_{min}) oceniane w IVUS. Istnieją jednak rozbieżności co do wartości MLA_{min}, będącej optymalnym punktem odcięcia dla decyzji o rewaskularyzacji. Wynikają one z różnic w

wynikach badań przeprowadzonych na populacji rasy kaukaskiej i azjatyckiej, które dotychczas nie zostały odpowiednio wyjaśnione. Najczęściej postulowano, iż pacjenci rasy azjatyckiej mają mniejszą powierzchnię ciała i z tego powodu mniejsze wymiary tętnic wieńcowych. Hipoteza ta nie została jednak dotychczas potwierdzona w wiarygodnych badaniach klinicznych. Dokładność pomiaru średnicy tętnicy wieńcowej ma decydujące znaczenie dla planowania przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI) oraz prawidłowej oceny uzyskanego wyniku zabiegu. Zastosowanie cewników balonowych i stentów o większym wymiarze, niż średnica referencyjna naczynia zwiększa ryzyko wczesnych powikłań zabiegu (perforacja, rozwarstwienie, krwiak w ścianie naczynia), a implanatcja stentu o zbyt małej średnicy i/lub jego niewystraczające rozprężenie w naczyniu jest najczęstszą przyczyną zakrzepicy i restenozy w stencie. Dlatego znajomość zakresów normy dla średnicy poszczególnych segmentów tętnic wieńcowych może być pomocna przy planowaniu i prowadzeniu zabiegów PCI wykonywanych pod kontrolą samej angiografii. Biorąc powyższe fakty pod uwagę należy stwierdzić, iż tematyka rozprawy doktorskiej lek. Jarosława Skowrońskiego obejmuje zagadnienia istotne z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej, zwłaszcza dla kardiologów interwencyjnych.

Praca ma układ formalny typowy dla rozprawy doktorskiej, obejmuje 89 stron, w tym 11 stron wstępu, jedną stronę opisującą cele pracy i hipotezy badawcze, 14 stron prezentujących metodykę badania, 30 stron opisujących wyniki badania, 9 stron dyskusji wraz z ograniczeniami badania, jedną stronę z wnioskami z pracy oraz 5 stron zawierających streszczenie pracy w języku polskim i angielskim. Autor powołuje się na 78 pozycji piśmiennictwa, trafnie dobranych względem omawianych i dyskutowanych problemów, w większości opublikowanych w ostatnich latach. Na początku pracy Autor zamieścił wykaz i rozwinięcie skrótów stosowanych w tekście, a na końcu wykaz tabel i rycin. W istotny sposób ułatwia to studiowanie pracy. **W mojej opinii rozprawa doktorska jest bardzo starannie zredagowana, napisana jasnym i przejrzystym językiem, z zachowaniem przez Autora poprawności formalno-językowej, stylistycznej i interpunkcyjnej.**

We wstępie Doktorant omówił zwięźle anatomię prawidłową oraz znaczenie kliniczne wiarygodnej oceny wymiarów poszczególnych segmentów tętnic wieńcowych, poznane dotąd czynniki wpływające na zmienność tej anatomii, pojęcie dominacji anatomicznej tętnicy wieńcowej, a także dostępne metody badania anatomii tętnic wieńcowych

z uwzględnieniem ich podstawowych zalet i wad. Szczególną uwagę poświęcił angiografii metodą tomografii komputerowej (CTA), która posłużyła za podstawowe narzędzie diagnostyczne w niniejszej rozprawie doktorskiej. **Wstęp napisany jest w sposób logiczny, systematyczny i przejrzysty, a sposób w jaki Doktorant omawia poruszane zagadnienia świadczy o doskonałym przygotowaniu merytorycznym, niezbędnym dla prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia pracy badawczej.**

Cele pracy i hipotezy badawcze zostały sformułowane w sposób przejrzysty i logiczny. Głównym celem pracy było wyznaczenie wartości średnich oraz dolnego limitu normy (ang: lower limit of normal - LLN) dla wymiarów proksymalnych i środkowych segmentów prawidłowych tętnic wieńcowych u pacjentów rasy kaukaskiej i azjatyckiej oraz ocena wpływu wybranych czynników demograficznych, biometrycznych, a także czynników ryzyka miażdżycy na wartości tych parametrów. Hipoteza badawcza zakładała istotny wpływ typu dominacji oraz uwarunkowań etnicznych na wymiary tętnic wieńcowych u ludzi z wykluczoną chorobą wieńcową.

Materiał i metodyka, a także charakterystyka kliniczna badanych populacji pacjentów zostały opisane w sposób klarowny i wyczerpujący. Badanie składało się z dwóch logicznie ze sobą powiązanych części. W części pierwszej przeprowadzono retrospektywną analizę 2849 kolejnych badań CTA przeprowadzonych w latach 2012-2014 w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie. Zidentyfikowano 201 osób (77 mężczyzn i 124 kobiety, w wieku 49,8 ± 13,1 lat), u których na podstawie badania CTA wykluczono obecność choroby wieńcowej (brak jakichkolwiek blaszek miażdżycowych oraz zwapnień w tętnicach wieńcowych). Typ dominacji oraz podział na segmenty tętnic wieńcowych dokonano w oparciu metodykę przyjętą w badaniu SYNTAX. Pomiary pól przekroju światła naczynia (ang: cross-sectional area – CSA) oraz średnicy światła naczynia (ang: lumen diameter - LD) zostały wykonane na dedykowanej stacji roboczej z wykorzystaniem oprogramowania Syngo.via firmy Siemens. Dane biometryczne, płeć i czynniki choroby wieńcowej zostały pozyskane z historii choroby pacjenta. W drugiej części badania porównano wyniki uzyskane u 201 pacjentów rasy kaukaskiej z wynikami uzyskanymi u 440 pacjentów rasy azjatyckiej poddanych CTA w Szpitalu Uniwersyteckim Chung- Ang, w Seulu (CAUH) w oparciu o analizę ilościową przeprowadzoną przez Autora pracy z wykorzystaniem dedykowanej stacji roboczej i oprogramowania TeraRecon. Stosując procedurę statystyczną doboru par skoncentrowaną

na ocenie wypływu czynnika etnicznego na analizowane parametry uzyskano 112 par zgodnych pod względem płci, pola powierzchni ciała (BSA), wieku oraz typu dominacji wieńcowej. Ponieważ badania CTA w obydwu populacjach wykonane zostały na dwóch różnych tomografach komputerowych, a analizy ilościowe z wykorzystaniem dwóch różnych stacji roboczych i programów komputerowych, to dla weryfikacji wiarygodności uzyskanych wyników Autor pracy przeprowadził dodatkowe porównanie wyników pomiarów wykonanych u 25% losowo dobranych pacjentów rasy kaukaskiej z wykorzystaniem zarówno stacji roboczej jak i oprogramowania Syngo.via oraz Terarecon. Ponadto wykonał analizę zmienności wyników pomiarów uzyskiwanych przez tego samego obserwatora w dwóch różnych pomiarach wykonanych na tej samej stacji roboczej w odstępie 2 miesięcy (ang: intra-observer variability). Analiza statystyczna została zaplanowana w sposób odpowiedni do weryfikowanej hipotezy badawczej. **W mojej ocenie zastosowana metodyka badania została trafnie dobrana, a doktorant wykonał wszystkie pomiary samodzielnie, zarówno w swoim macierzystym ośrodku w Warszawie, jak również w Szpitalu Uniwersyteckim w Seulu. Wykonał przy tym benedyktyńską pracę, biorąc pod uwagę liczbę pacjentów oraz ilość wykonanych pomiarów, a także wnikliwą weryfikację wiarygodności uzyskanych wyników. Istotnym ograniczeniem badania pozostaje z pewnością wykorzystanie w pracy wyników badań obrazowych wykonanych na dwóch tomografach komputerowych, różniących się między sobą w zakresie istotnych parametrów technicznych, a także dwóch różnych stacji roboczych oraz programów do analizy ilościowej obrazów. W trakcie publicznej obrony pracy doktorskiej chętnie dowiedziałbym się, dlaczego do analizy danych wykorzystano dwie różne stacje robocze i programy analityczne, skoro była możliwość wykonania analizy części badań pochodzących z Instytutu Kardiologii w Warszawie na obydwu stacjach roboczych. Nie umniejsza to jednak faktu, iż dzięki zastosowaniu dodatkowej analizy porównawczej wiarygodność uzyskanych wyników jest bardzo wysoka, co potwierdza ich publikacja w renomowanym czasopiśmie medycznym.**

Wyniki pracy przedstawione zostały w sposób uporządkowany i przejrzysty w formie 22 tabel i 7 rycin uzupełnionych o opisy w tekście. W pierwszej części pracy określono wymiary proksymalnych i środkowych segmentów tętnic wieńcowych w zależności od płci oraz od typu dominacji tętnic wieńcowych. Stworzono w ten sposób normogramy prawidłowego drzewa wieńcowego. Kobiety miały mniejsze wymiary tętnic wieńcowych w porównaniu do

mężczyzn. W szczególności dotyczyło to CSA pnia lewej tętnicy wieńcowej (PLTW) (odpowiednio 23,0 ± 6,1 mm2 vs. 20,2 ± 6,6 mm2, p<0,01), który był o 14% większy u mężczyzn w porównaniu do kobiet. Stwierdzono, że wpływ typu dominacji wieńcowej na wymiary odpowiednich pól powierzchni naczyń przekracza 20%. Najbardziej widoczne było to dla PLTW którego CSA przy dominacji lewej tętnicy wieńcowej było większe o 27% (odpowiednio 26,2 ± 9,2 mm^2 natomiast przy dominacji prawej tętnicy wieńcowej 20,7 ± 6 mm^2, p<0,01). Stwierdzono istotne, lecz słabe korelacje pomiędzy BSA oraz sumą CSA PLTW i proks. PTW (r=0,28, p<0,01), pomiędzy masą mięśnia lewej komory i sumą CSA PLTW i proks. PTW (r=0,35, p<0,01) oraz pomiędzy wiekiem i sumą CSA PLTW i proks. PTW (r=0,21, p<0,01). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w wymiarach segmentów tętnic wieńcowych pomiędzy grupą z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, a grupą bez żadnego czynnika choroby wieńcowej. W części drugiej średnia różnica wymiarów dla 841 par segmentów naczyniowych pomiędzy grupą kaukaską i azjatycką wyniosła 5,2% dla LD (p<0,01); 11,4% (p<0,01) dla CSA i 1,8% dla długości (p=0,52). Azjaci mieli istotnie mniejsze wartości CSA i LD segmentów proksymalnych, lecz nie środkowych. Różnica była szczególnie wyrażona dla CSA PLTW który był większy aż o 27% w populacji kaukaskiej (20,6 ± 5,6 mm^2 vs. 16,0 ± 4,6 mm^2). Przy wykorzystaniu regresji logistycznej wykazano, że niezależnymi czynnikami większych CSA i LD segmentów proksymalnych w tym PLTW były: lewa dominacja wieńcowa (p<0,05), kaukaskie pochodzenie etniczne (p<0,05) oraz płeć męska (p<0,05). **Uważam, że uzyskane wyniki mają duże znaczenie praktyczne dla wszystkich kardiologów zajmujących się diagnostyką obrazową i leczeniem inwazyjnym tętnic wieńcowych. Zaobserwowana duża zmienność wymiarów analizowanych segmentów tętnic wieńcowych wskazuje, że zastosowanie jakiegokolwiek uśrednienia w stosunku do indywidualnego pacjenta związane jest z dużym ryzkiem istotnego niedoszacowania lub przeszacowania wymiarów, a często słyszane w trakcie zabiegów stwierdzenia, iż „pień główny lewej tętnicy wieńcowej ma zawsze minimum 4,0 mm średnicy", a „gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej w odcinku początkowym ma zawsze minimum 3,5 mm średnicy" są dalece nieuprawnione. Ponadto z dużą ostrożnością musimy podchodzić do ekstrapolacji na populację rasy kaukaskiej wartości parametrów ilościowych opisujących istotność kliniczną zwężenia oraz skuteczność zabiegu stentowania pnia lewej tętnicy wieńcowej uzyskanych dla populacji rasy azjatyckiej.**

W dyskusji Autor omówił uzyskane wyniki badania w kontekście aktualnego piśmiennictwa światowego. **Wykazał się przy tym doskonałą znajomością tematu, a sposób prowadzenia dyskusji jest systematyczny, co ułatwia jej czytanie. W odrębnym paragrafie Doktorant przeprowadził krytyczną ocenę głównych ograniczeń pracy, co w mojej opinii potwierdza dużą dojrzałość naukową.**

Autor sformułował 4 wnioski ze swojego badania, które w pełni odpowiadają celom pracy oraz hipotezom badawczym. **Zwrócił przy tym uwagę na znaczenie praktyczne uzyskanych wyników oraz konieczność opracowania nowych kryteriów diagnostycznych dla oceny istotności zwężenia oraz wyniku PCI pnia lewej tętnicy wieńcowej, z uwzględnieniem czynników etnicznych, demograficznych oraz typu dominacji tętnicy wieńcowej. Otwiera to przed doktorantem pole do prowadzenia dalszych badań naukowych, które mogą zaowocować kolejnymi publikacjami i awansami naukowymi.**

Podsumowując stwierdzam, że założenia i cele pracy oraz hipotezy badawcze leżące u podstaw rozprawy doktorskiej lek. Jarosława Skowrońskiego zostały jasno sformułowane. Badanie zostało dobrze zaplanowane i przeprowadzone z wykorzystaniem odpowiednich narzędzi diagnostycznych i analitycznych oraz testów statystycznych. Uzyskane wyniki potwierdzają istnienie różnic w wymiarach tętnic wieńcowych związanych z płcią, typem dominacji tętnicy wieńcowej oraz uwarunkowaniami etnicznymi. Potwierdzają także istnienie szerokich zakresów normy dla wymiarów analizowanych segmentów tętnic wieńcowych, co wskazuje na konieczność indywidualnej oceny średnicy oraz pola powierzchni poprzecznego przekroju naczynia w każdym kolejnym przypadku, do czego często niezbędne jest obrazowanie wewnątrznaczyniowe. W rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę literatury światowej oraz aktualnego stanu wiedzy, co świadczy o doskonałej wiedzy i doświadczeniu naukowym Autora. Wnioski z pracy oraz przeglądu źródeł naukowych sformułowano w sposób jasny i przekonywujący. Autor w sposób właściwy rozwiązał postawione przed sobą zagadnienia i użył do tego celu nowoczesnej i adekwatnie dobranej metody badawczej, a sama praca jest zwięzła, jasno i poprawnie zredagowana. Zasięg międzynarodowy uzyskanych wyników najlepiej obrazują dwie prace oryginalne opublikowane w renomowanych czasopismach medycznych (American Journal of Cardiology, European Journal of Radiology) o łącznym współczynniku wpływu IF=5,257. Oceniana rozprawa doktorska spełnia wymogi określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 13 marca 2003

roku 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 czym pozwalam sobie wystąpić do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. Jarosława Skowrońskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. **Jednocześnie z pełnym przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie pracy.**

Łączę wyrazy szacunku,

Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko