UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
Collegium Medicum, Instytut Kardiologii
KLINIKA ELEKTROKARDIOLOGII
31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80
tel./fax (012) 633-52-99, (012) 633-23-99

Kraków, dnia 12.04.2016 r.

Prof. dr hab. med. Jacek Lelakowski
Klinika Elektrokardiologii Instytutu Kardiologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Recenzja Pracy Doktorskiej

lek. med. Rafała Kuteszko, pt. *„Skuteczność automatycznej analizy mapowania stymulacyjnego w trakcie ablacji idiopatycznych komorowych zaburzeń rytmu wywodzących się z drogi odpływu prawej oraz lewej komory serca".*

Promotor pracy: dr hab. med. Mariusz Pytkowski, prof. nadzw. I.K.

Lek. med. Rafał Kuteszko podjął bardzo oryginalną problematykę, dotyczącą oceny skuteczności automatycznej analizy mapowania stymulacyjnego w trakcie ablacji idiopatycznych komorowych zaburzeń rytmu wywodzących się z drogi odpływu prawej (RVOT) oraz lewej komory serca (LVOT).

Oceniana rozprawa doktorska ma objętość 66 stron maszynopisu, ma układ typowy, zawiera 20 rycin. Autor wykorzystał 62 pozycji piśmiennictwa.

Wstęp zawarty jest na 16 stronach. Wprowadza nas w następujące zagadnienia dotyczące: mechanizmu powstawania arytmii wywodzących się z RVOT i LVOT, form oraz lokalizacji ognisk idiopatycznych arytmii komorowych, ryzyka rozwoju kardiomiopatii arytmicznej, farmakoterapii, ablacji oraz klasycznych technik lokalizacji źródła arytmii komorowych.
Na podkreślenie zasługuje fakt, że idiopatyczna arytmia komorowa z dróg odpływu komór serca należy do grupy łagodnych arytmii, o niskim ryzyku nagłego zgonu sercowego. Arytmie tego rodzaju rzadko są przyczyną omdleń czy zasłabnięć typowych dla arytmii komorowych związanych z organiczną chorobą serca. W przypadku bezobjawowego przebiegu najczęściej nie wymagają one leczenia, a rolą lekarza powinno być przeprowadzenie diagnostyki wykluczającej organiczne tło arytmii oraz uświadomienie choremu niskiego ryzyka związanego z arytmią. Do terapii kwalifikują się pacjenci objawowi

oraz pacjenci z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory powstałą z powodu arytmii (tachykardiomiopatia). Ablacja prądem o częstotliwości radiowej, z uwagi na coraz większą dostępność, wysoką skuteczność oraz bezpieczeństwo, a także wobec często obserwowanej nietolerancji oraz małej skuteczności leczenia farmakologicznego, jest u tych chorych coraz częściej wybierana jako pierwsza linia terapii. Dotychczas powstało wiele prac naukowych dotyczących techniki mapowania stymulacyjnego, większość z nich potwierdza skuteczność metody w lokalizacji ogniska idiopatycznych komorowych zaburzeń rytmu serca wywodzących się z RVOT oraz LVOT. Główne ograniczenia metody dotyczą braku jednolitych standardów interpretacji mapowania. Dotychczasowe badania dotyczyły głównie klasycznej, subiektywnej interpretacji zgodności pomiędzy wzorcem arytmii a pobudzeniami wystymulowanymi. Każda z pracowni elektrofizjologicznych kieruje się własnymi wypracowanymi kryteriami porównawczymi, uzyskiwane wyniki są subiektywne, co stawia znak zapytania dotyczący ich powtarzalności, a co za tym idzie nie ma możliwości rzetelnego porównania takich wyników pomiędzy różnymi pracowniami elektrofizjologicznymi. Dlatego powstała idea automatycznej analizy mapowania stymulacyjnego (ATM), której wyniki byłyby obiektywne i powtarzalne, a szybkość ich generowania dawałaby nadzieję na znaczne skrócenie mapowania podczas zabiegu ablacji. Prezentowana praca jest jedną z nielicznych ocen automatycznej analizy mapowania stymulacyjnego u pacjentów z arytmiami komorowymi bez organicznej choroby serca. Jednocześnie jest to pierwsze badanie analizujące populację pacjentów z arytmią z RVOT oraz z LVOT. Stąd praca **doktora Rafała Kuteszko** uzasadnia celowość przeprowadzonych poniższych badań, a temat dysertacji staje się bardzo aktualny. Autor postanowił ocenić skuteczność automatycznej analizy mapowania stymulacyjnego w lokalizacji ogniska arytmii komorowych wywodzących się z RVOT oraz LVOT, porównać wyniki mapowania stymulacyjnego uzyskanych metodą automatyczną oraz klasyczną oraz przeanalizować, które z 12 odprowadzeń powierzchniowego zapisu EKG mają największe znaczenie w lokalizacji ogniska arytmii.

Grupa badana jak i ***metodyka*** pracy nie budzą zastrzeżeń.

Do badania włączono 42 (średnia wieku 51,5±12,7; 28 kobiet) ze 105 pacjentów, u których w latach 2008 - 2013, w II Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii, przeprowadzono skuteczny zabieg ablacji idiopatycznych ogniskowych arytmii komorowych z RVOT (21 osób) oraz LVOT (21 osób). Do zabiegu ablacji kwalifikowani byli pacjenci z bardzo

nasiloną arytmią z liczbą PVC >20 tyś/dobę, w ramach profilaktyki kardiomiopatii arytmicznej oraz pacjenci objawowi z VT lub PVC o co najmniej umiarkowanym nasileniu arytmii definiowanym jako liczba PVC >7 tyś/dobę. W celu wykluczenia choroby organicznej serca każdy z pacjentów poddany był badaniu podmiotowemu, przedmiotowemu oraz miał przed zabiegiem ablacji wykonane badanie echokardiograficzne oraz próbę wysiłkową. Mężczyźni > 40, kobiety > 55 roku życia oraz pacjenci z objawami choroby wieńcowej mieli wykonaną koronarografię.

Doktorant uzyskał niezwykle interesujące i oryginalne ***wyniki badań***, które analizowano bardzo wszechstronnie. Są one przedstawione na 7 stronach, w sposób zrozumiały w tekście i na rycinach.

Wyniki mapowania stymulacyjnego otrzymane metodą automatyczną oraz klasyczną. Obiektywny wynik zgodności (OMS) w miejscu skutecznej ablacji występował w zakresie pomiędzy 78 a 99% (średnio 94,1 ± 3,8), natomiast w miejscu nieskutecznej ablacji między 47 a 95% (średnio 80,2 ± 12,6%). OMS w miejscach nieskutecznej ablacji wykazywał istotnie statystycznie mniejszą zgodność ze wzorcem spontanicznej arytmii komorowej niż w miejscach skutecznej ablacji (P=0,0001). Obserwowano duży rozrzut wyników OMS (od 47 do 95%) w miejscach nieskutecznej ablacji. Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy obiektywnymi (OMS) oraz subiektywnymi (EMS) wynikami zgodności zarówno dla miejsc skutecznej, jak również nieskutecznej ablacji (r = 0,82; P< 0.0001). Obiektywny wynik zgodności (OMS), który wskazuje na optymalne miejsce ablacji wyliczono na >89% (czułość 95%, swoistość 80%). Subiektywny wynik zgodności (EMS), który wskazuje na optymalne miejsce ablacji wyliczono na >20,5/24 (czułość 97,5%, swoistość 100%). Najmniejsze wahania wyników zgodności mapowania stymulacyjnego oraz nieistotne różnice między wynikami zgodności w miejscach skutecznej, jak również nieskutecznej ablacji wykazano dla odprowadzeń II, III, aVF oraz aVR.

Różnice pomiędzy wynikami mapowania stymulacyjnego dla RVOT oraz LVOT.

Obiektywny wynik zgodności (OMS) w miejscu skutecznej ablacji wahał się w zakresie 78 a 99% (średnio 93,1 ± 4,9) dla arytmii z LVOT oraz pomiędzy 91 a 98% (średnio 95,1 ± 1,8) dla arytmii z RVOT. Obiektywny wynik zgodności (OMS) w miejscu nieskutecznej ablacji wynosił między 56 a 95% (średnio 81,5 ± 14,2) dla arytmii z LVOT oraz między 47 a 88% (średnio 79,0 ± 11,6) dla arytmii z RVOT. W miejscach skutecznej ablacji w LVOT obserwowano większy rozrzut wyników OMS (od 78 do 99%) aniżeli w RVOT (od 91 do

98%). W miejscach nieskutecznej ablacji OMS wykazywał istotnie statystycznie mniejszą zgodność ze wzorcem spontanicznej arytmii komorowej niż w miejscach skutecznej ablacji zarówno dla LVOT (p=0,0287), jak i RVOT (p=0,0005). Wykazano istotną korelację pomiędzy wynikami obiektywnymi (OMS) oraz subiektywnymi (EMS) zarówno dla arytmii z LVOT (r = 0,89; p = 0,0001), jak również z RVOT (r = 0,75; p = 0,0001). Obiektywny wynik zgodności (OMS), który wskazywał optymalne miejsce ablacji wyliczono na >88% (czułość 95%, swoistość 60%) dla arytmii z LVOT oraz >90% (czułość 100%, swoistość 100%) dla arytmii z RVOT. Subiektywny wynik zgodności (EMS), który wskazywał optymalne miejsce ablacji wyliczono na >20,5/24 (czułość 95%, swoistość 100%) dla arytmii z LVOT oraz >21/24 (czułość 100%, swoistość 100%) dla arytmii z RVOT. W miejscach skutecznej ablacji największe wahania wyników mapowania stymulacyjnego wykazano w odprowadzeniach I, aVL, VI-V3 dla LVOT oraz w I, aVL, V3-V4 dla RYOT. Reasumując na podstawie uzyskanych wyników doktorant stwierdził skuteczność automatycznej analizy mapowania stymulacyjnego podczas lokalizacji ognisk arytmii komorowych, zarówno z RVOT, jak LVOT.

Z przyjemnością chciałbym stwierdzić, że **rozdział** ***dyskusja*** przeczytałem z dużym zainteresowaniem. Liczy on 10 stron i został zredagowany z dużym znawstwem badanych problemów i bieżącego piśmiennictwa krajowego i światowego. Oceniam go bardzo wysoko pod względem merytorycznym. Doktorant należycie tłumaczy wykryte fakty. Bardzo analitycznie omówił zagadnienia takie jak:

1/skuteczność metody automatycznej w lokalizacji ogniska arytmii,

2/ średni wynik mapowania stymulacyjnego wskazujący optymalne miejsce ablacji,

3/ odprowadzenia powierzchniowego zapisu EKG kluczowe dla lokalizacji ogniska arytmii,

4/ zjawisko zmienności morfologii arytmii.

Na zakończenie jeszcze raz podkreślił, że metoda automatycznej analizy mapowania stymulacyjnego jest narzędziem mającym na celu zwiększenie skuteczności zabiegów ablacji idiopatycznych arytmii komorowych, w których największym wyzwaniem jest lokalizacja ogniska arytmii. Metoda ATM pomaga w prosty oraz szybki sposób osiągnąć wynik mapowania stymulacyjnego w oparciu o algorytmy matematyczne, co sprawia, iż jest on obiektywny oraz powtarzalny.

Pracę doktorską wieńczą 5 ***wniosków*** wywodzące się z przeprowadzonych badań. Wszystkie one są o dużym znaczeniu poznawczym jak i praktycznym. Na uwagę zasługuje wniosek 5: „Odprowadzenia I, aVL, VI-V3 dla LVOT oraz I, aVL, V3-V4 dla RVOT mają

największe znaczenie w procesie automatycznego mapowania stymulacyjnego oraz lokalizacji ogniska idiopatycznych arytmii komorowych".

Piśmiennictwo, do którego w swoich rozważaniach odwołuję się lek. med. **Rafał Kuteszko** zostało wybrane właściwie i w większości pochodzi z lat 2000-2015.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną, bardzo starannie przygotowana pod względem graficznym.

Podczas studiowania rozprawy doktorskiej nasunęły mi się uwagi, spostrzeżenia, pytania, które poniżej przedstawiam. I tak:

1/ We wstępie - brak omówienia zastosowania elektrod chłodzonych (Thermocool) w wykonywaniu zabiegu ablacji ektopii komorowej z uwzględnieniem ustawień mocy oraz max dopuszczalnej temperatury. Zabrakło omówienia roli systemów mapowania elektroanatomicznego 3 D (CARTO, EnSite) w wykonywaniu mapowania arytmii. Systemy mapowania 3 D ułatwiają zabieg ablacji oraz umożliwiają wykonanie go bez użycia skopi RTG, co jest niezmienne istotne zarówno dla pacjenta jak i operatora.

2/ W prezentowanej pracy zabrakło korelacji mapowania stymulacyjnego (PM) (ATM, EMS) z mapowaniem aktywacyjnym. Przykładowo czy przy PM z zgodnością 85 % vs 95% - wyprzedzenie było zawsze > -30 ms?. W przypadku założenia, że wykonujemy PM gdy mamy wyprzedzenie > - 30 ms (dość rygorystyczne kryterium) to z praktycznego punktu widzenia PM z założenia powinien być dobry (dziwi mnie fakt iż z pracy wynika, że można wyprzedzać zespół QRS o – 30 ms i w trakcie PM mieć zgodność np. tylko 78 % (dla RVOT - 78-99 %, śr. 95 %).

3/ Ponadto nasuwa się również sytuacja odwrotna – czy w grupie badanej uzyskiwano optymalną zgodność PM > 90 % (strona 41) dla RVOT (lub LVOT) i obserwowano suboptymalne wartości mapowania aktywacyjnego (< - 30ms).

4/ Ciekawe byłoby wykazanie skuteczności PM (ATM vs EMS) w grupie pacjentów z nielicznymi PVCs lub ich brakiem w trakcie ablacji !! (w pracy włączono do badania pacjentów z licznymi PVCs > 20 tyś/dobę). Ponadto miejsce aplikacji RF musiało spełniać kryteria mapowania aktywacyjnego.

5/ Należy pamiętać, iż w większości przypadków PM (z użyciem ATM) wartości zgodności procentowych w kolejnych próbach stymulacji z tego samego miejsca różnią się od siebie w niewielkim zakresie (kilka procent).

6/ Podpisy pod ryciną 12 i 13 są identyczne, natomiast w podpisie pod ryciną 13 powinno się uwzględnić podane na rycinie odchylenia standardowe i znamienności statystyczne.

7/ Na rycinie 14 podano szczegółową analizę graficzną wyników mapowania stymulacyjnego uzyskanych za pomocą ATM dla poszczególnych odprowadzeń EKG, szkoda, że dla porównania nie podano w ten sam sposób analizy otrzymanej metodą klasyczną.

Praca ciekawa poruszająca ważny wątek techniki mapowania ogniskowej arytmii komorowej z użyciem PM - ATM. Jak wynika z pracy jak i z praktyki klinicznej w naszej pracowni elektrofizjologii system ten przyspiesza proces mapowania oraz ułatwia decyzje o aplikacji RF w optymalnym miejscu. Należy jednak pamiętać iż technika PM jest składową mapowania arytmii i łącznie z mapowaniem aktywacyjnym oraz (w dobie rozwoju systemów 3 D) systemem mapowania elektroanatomicznego tworzy ostatecznie skuteczne narzędzie do lokalizowania arytmogennego ogniska. Uważam, że te bardzo interesujące obserwacje powinny być kontynuowane na większej liczebnie populacji pacjentów.

Powyższe uwagi, pytania czy spostrzeżenia w niczym nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę merytoryczną pracy a jedynie stanowią przyczynek dyskusji. Podsumowując, praca **lek. med. Rafała Kuteszko** jest przykładem wzorcowo zaplanowanego modelu doświadczalnego, w którym Autor posługując się nowoczesnymi metodami uzyskał ciekawe wyniki o dużej wartości poznawczej i praktycznej, które pozwoliły na wypełnienie założonego celu. Praca jest nowatorska a podjęty temat oryginalny.

Stąd opracowanie to spełnia wszelkie warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Uważam, że praca jest wartościowym uzupełnieniem współczesnej wiedzy na temat metody ATM mającej na celu zwiększenie skuteczności zabiegów ablacji idiopatycznych arytmii komorowych, w których największym wyzwaniem jest lokalizacja ogniska arytmii.

Dlatego też zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Rafała Kuteszko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
KLINIKI ELEKTROKARDIOLOGII I.K.
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Prof. dr hab. med. Jacek Lelakowski