
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Krzysztof Wranicz

CENTRUM KLINICZNO-DYDAKTYCZNE
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
Tel. 42 201 43 60, fax 42 201 43 61;
www.elektrokardiologia.umed.pl

Łódź, dnia 22.10.2020 r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Pawła Moskala
pt.: „Rola elektrokardiogramu jako narzędzia diagnostycznego
w zespole Wolfa-Parkinsona-White’a”

The role of electrocardiogram as a diagnostic tool in Wolff-Parkinson-White syndrome

Z uwagą i dużym zainteresowaniem zapoznałem się z przedstawioną mi do recenzji rozprawą doktorską lek. Pawła Moskala pt.: „Rola elektrokardiogramu jako narzędzia diagnostycznego w zespole Wolfa-Parkinsona-White’a” (The role of electrocardiogram as a diagnostic tool in Wolff-Parkinson-White syndrome) przygotowaną pod opieką naukową Promotora prof. dr hab. n. med. Danuty Czarneckiej z Kliniki Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego UJCM w Krakowie. Poniżej przedstawiam komentarze i wnioski wynikające z oceny formalnej i merytorycznej.

Wstęp

Przyczyną zespołu Wolffa-Parkinsona-White’a (WPW) jest obecność nieprawidłowych szlaków dodatkowych łączących przedsionki i komory serca, które zostały opisane już na przełomie XIX i XX wieku.

Chociaż od tego czasu minęło już 90 lat, nadal badanie EKG stanowi podstawę w rozpoznaniu tej jednostki chorobowej. U chorych z WPW współistnieć mogą różnego rodzaju arytmie nadkomorowe w tym szczególnie niebezpieczne okazać się może migotanie przedsionków (AF), prowadząc do zawiązania się migotania komór (VF).

W praktyce klinicznej właśnie EKG, metoda znana od 1903 roku, wprowadzona do użytku klinicznego przez Wilhelma Einthovena, za co otrzymał nagrodę Nobla, jest wykorzystywana w

zespołe WPW do rozpoznawania preekscytacji, oceny ryzyka złośliwych arytmii, określenia przybliżonego położenia drogi dodatkowej, a także do różnicowania częstoskurczy z szerokimi zespołami QRS.

Ocena formalna

Recenzowana praca to monotematyczny cykl 3 oryginalnych publikacji, anglojęzycznych o łącznej punktacji czynnika oddziaływania Impact Factor=4,583. Na recenzowane osiągnięcie naukowe składają się następujące prace:

1. **Paweł Moskal**, Marek Jastrzębski, Maciej Pitak, Kamil Fijorek, Piotr Weryński, Danuta Czarnecka

Malignant ventricular arrhythmias and other complications of untreated accessory pathways: analysis of prevalence and risk factors in over 600 ablation cases.

Kardiologia Polska (2020) 78: 203-208. DOI: 10.33963/KP.15161, IF = 1.674

2. **Paweł Moskal**, Adam Bednarski, Grzegorz Kielbasa, Danuta Czarnecka, Marek Jastrzębski

Increased pre-excitation in ECG improves accuracy of algorithms for accessory pathway localization in Wolff-Parkinson-White syndrome.

Kardiologia Polska (2020) DOI: 10.33963/KP.15378, IF = 1.674

3. Marek Jastrzębski, **Paweł Moskal**, Piotr Kukła, Kamil Fijorek, Roksana Kisiel, Danuta Czarnecka

Specificity of wide QRS complex tachycardia criteria and algorithms in patients with ventricular preexcitation.

Annals of Noninvasive Electrocardiology (2018) 23: e12493 DOI: 10.1111/anec.12493, IF = 1.235

W dwóch pierwszych wspomnianych artykułach stanowiących osiągnięcie naukowe lek. med. Paweł Moskal jest pierwszym autorem, trzeciej pracy drugim autorem.

W rozprawie Autor umieścił syntetyczne opracowanie w języku polskim uzyskanych wyników oraz wnioski, odbitki prac składających się na osiągnięcie naukowe, a także odpowiednich streszczeń po polsku i po angielsku. Dodatkowo Doktorant spełnił obowiązek i przedłożył oświadczenia wszystkich współautorów, którzy określili swój udział i wyrazili zgodę na wykorzystanie poszczególnych publikacji jako części rozprawy doktorskiej lek. Pawła Moskala oraz potwierdzili jego indywidualny wkład w poszczególnych pracach.

Nie zgłaszam żadnych formalnych uwag do dysertacji doktorskiej.

Ocena merytoryczna

W rozprawie doktorskiej Autor podjął się oceny roli elektrokardiogramu jako narzędzia diagnostycznego w zespole WPW. W dobie coraz bardziej skomplikowanych, drogich i trudno osiągalnych badań diagnostycznych powrót do starej, ogólnodostępnej sprawdzonej od 117 lat metody diagnostycznej wydaje się niezwykle ciekawym i ważnym klinicznie pomysłem, wartym rzetelnej oceny.

Dlatego też zainteresowanie dr Moskala tym tematem wydaje się być w pełni uzasadnione. Doktorant we wstępie do rozprawy przedstawił sens podjętych badań, płynnie prowadzący do postawionego celu pracy, którym było określenie roli elektrokardiogramu jako narzędzia diagnostycznego w zespole WPW.

Autor w przedmiotowej dysertacji postawił sobie następujące cele szczegółowe pracy:

1. Określenie cech elektrokardiograficznych związanych z wysokim ryzykiem wystąpienia złośliwych arytmii w przebiegu zespołu WPW.
2. Określenie wpływu nasilenia preekscytacji w elektrokardiogramie na dokładność algorytmów lokalizujących położenie drogi dodatkowej.
3. Porównanie dokładności tradycyjnych algorytmów lokalizujących położenie drogi dodatkowej.
4. Analiza wartości diagnostycznej algorytmu lokalizującego stworzonego dla elektrokardiogramów z maksymalną preekscytacją.
5. Porównanie specyficzności pojedynczych kryteriów elektrokardiograficznych oraz algorytmów elektrokardiograficznych (skala ventricular tachycardia score, algorytm Brugady, algorytm aVR, algorytm Steurera) w różnicowaniu częstoskurczów komorowych od częstoskurczów przedsionkowo-komorowych z obecną preekscytacją.

Metody

Przeprowadzone przez Doktoranta badania miały charakter retrospektywnej analizy zabiegów ablacji dróg dodatkowych wykonanych w latach 2002–2019 w Klinice Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego UJCM w Krakowie. Do badań byli włączani pacjenci skierowani do szpitala z powodu rozpoznanego zespołu WPW lub z bezobjawową preekscytacją. Autor poddał analizie dokumentację szpitalną, opisy zabiegowe, zapisy z systemu elektrofizjologicznego, obrazy z fluoroskopii z położeniem elektrody ablacyjnej oraz zapisy 12-odprowadzeniowego EKG.

Podczas badania elektrofizjologicznego wykonywano rejestrację wysokiej jakości spoczynkowego EKG stosując przesuw 25 mm/s oraz filtrację sygnału w zakresie 0.01–100 Hz. Zapis EKG z maksymalną preekscytacją otrzymano stosując:

1. szybką stymulację z elektrody umieszczonej w prawym przedsionku,
2. indukcję częstoskurczu przedsionkowo-komorowego antydromowego,
3. indukcję migotania przedsionków z szybką akcją komór.

Położenie drogi dodatkowej było określone na podstawie położenia elektrody ablacyjnej w projekcji lewej przedniej skośnej oraz prawej przedniej skośnej w miejscu skutecznej ablacji. Badanie elektrofizjologiczne było przeprowadzone u pacjentów niebędących pod wpływem leków antyarytmicznych. Użycie izoprenaliny zależało od decyzji operatora.

Szczegółowa metodyka każdego z badań zawarł Doktorant w sekcji „Methods” w załączonych publikacjach.

Wyniki

Celem pierwszej pracy z cyklu była ocena wartości diagnostycznej EKG do diagnozowania cech wysokiego ryzyka wystąpienia AF lub „złośliwego” AF. Do badania Doktorant włączył 385 pacjentów z jawną preekscytacją. Przeanalizował opis zabiegów ablacji, zapis z systemów elektrofizjologicznych oraz zapis 12-odprowadzeniowego EKG wszystkich pacjentów skierowanych do wykonania badania elektro-fizjologicznego oraz ablacji drogi dodatkowej. Na podstawie dokumentacji medycznej ocenił objawy arytmii przed ablacją, występowanie incydentów zatrzymania krążenia, „złośliwego” AF, udaru niedokrwiennego mózgu oraz innych powikłań, które mogą być związane z obecnością drogi dodatkowej. „Złośliwe” AF zdefiniował jako: (1) konieczność pilnej kardiowersji elektrycznej lub (2) omdlenie/stan przedomdleniowy z najkrótszym preekscytowanym interwałem RR (SPRRI) ≤ 250 ms. Podczas badania elektrofizjologicznego Autor mierzył SPRRI przy szybkiej stymulacji przedsionkowej lub po indukcji szybkiego AF. Oceniał również indukowalność AVRT oraz AF. Ciężkie powikłania spowodowane obecnością drogi dodatkowej stwierdził u 26 pacjentów: 14 zatrzymań krążenia (w tym 1 zgon oraz 2 przypadki ciężkiego uszkodzenia neurologicznego) oraz 16 epizodów „złośliwego” AF. W analizie regresji logistycznej wykazał wzrost ryzyka migotania komór lub „złośliwego” AF wraz ze skróceniem parametru SPRRI (na każde skrócenie o 10 ms: iloraz szans [OR] 1.30, 95% przedział ufności [95% CI] 1.16–1.47, $P < 0.001$). Indukowalność AF lub AF i częstoskurczu przedsionkowo-komorowego było związane z wyższym ryzykiem wystąpienia złośliwych arytmii. U 3 pacjentów, którzy przeżyli epizod VF, parametr SPRRI był dłuższy niż 250 ms, co jest aktualnym zalecanym punktem odcięcia dla profilaktycznej ablacji drogi dodatkowej.

Celem jaki postawił sobie Doktorant w drugiej pracy była ocena wpływu nasilenia preekscytacji na dokładność czterech elektrokardiograficznych algorytmów lokalizujących drogę dodatkową oraz porównanie ich do algorytmu zaprojektowanego dla EKG z maksymalną preekscytacją (algorytm Pambruna). Autor do badania włączył 300 pacjentów, którzy mieli wykonaną skuteczną ablację jawną drogi dodatkowej. Przeanalizował zapisy spoczynkowego EKG oraz EKG z maksymalną preekscytacją uzyskaną jedną z metod: (1) szybką stymulacją przedsionków, (2) indukcją anty-dromowego częstoskurczu przedsionkowo-komorowego, oraz (3) indukcją szybkiego AF. Do analizy wybrał cztery tradycyjne algorytmy elektrokardiograficzne: Xie, d'Avila, Iturralde oraz Taguchi. Algorytmy te stworzono do analizy zapisów EKG ze spoczynkową preekscytacją i nie wymagają subiektywnej oceny fali delta. Zapisy EKG z maksymalną preekscytacją były również przeanalizowane za pomocą algorytmu Pambruna. Doktorant porównał precyzję algorytmów w określaniu położenia drogi dodatkowej (zarówno dokładnego położenia jak i sąsiadującego anatomicznie). Dokładność tradycyjnych algorytmów lokalizujących wynosiła od 26% do 53.7%, a dla lokalizacji sąsiadujących anatomicznie ulegała poprawie do 47.3%–69.7%. Jeżeli algorytmy zastosowano w EKG z maksymalną preekscytacją, to precyzja wszystkich algorytmów ulegała istotnej poprawie, ze średnim wzrostem dokładności o 14.3 punktu procentowego. Algorytm Pambruna miał najwyższą dokładność, zarówno dla dokładnej lokalizacji, jak i anatomicznie sąsiadujących (odpowiednio 89.7% i 97%).

Celem trzeciej pracy jaki wyznaczył sobie Autor było określenie specyficzności pojedynczych kryteriów elektro-kardiograficznych oraz wybranych algorytmów EKG: algorytm Brugadów, algorytm aVR, algorytm Steurera oraz algorytmu ventricular tachycardia score (VT score) do diagnozowania częstoskurczu komorowego w populacji pacjentów z jawną preekscytacją. Doktorant do badania włączył 329 pacjentów: 30 z zarejestrowanym preekscytowanym częstoskurczem nadkomorowym w obrazie preekscytacji oraz 299 z ekwiwalentem częstoskurczu nadkomorowego o morfologii typowej dla preekscytacji, uzyskanego za pomocą szybkiej stymulacji przedsionkowej. Zapisy EKG przeanalizowało dwóch niezależnych obserwatorów. Autor zaobserwował wysoką specyficzność niektórych kryteriów EKG w rozpoznawaniu częstoskurczu komorowego. Należą do nich brak zespołów RS w odprowadzeniach V1-V6, dominujący załamek R w odprowadzeniu aVR, rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe, VT score ≥ 3 , VT score ≥ 4 oraz zazębiony załamek S w odprowadzeniu aVR. Stwierdził wysoką specyficzność dwóch narzędzi diagnostycznych — VT score oraz algorytmu Steurera. Algorytm Brugadów, aVR, kryterium aVR V_i/V_t oraz VT score ≥ 1 z uwagi na niską specyficzność okazały się mało przydatne do różnicowania VT od SVT z preekscytacją.

Wnioski:

W badaniu opisanym w publikacji nr1 Autor potwierdził znaczenie elektrokardiograficznego parametru najkrótszego preekscytowanego odstępu RR (SPRRI) oraz indukowalności arytmii podczas badania elektrofizjologicznego w wykrywaniu chorych z grupy wysokiego ryzyka migotania komór lub złośliwej arytmii nadkomorowej. Doktorant zwraca uwagę, że wartość predykcyjna tych parametrów nie pozwala na identyfikację wszystkich pacjentów z podwyższonym ryzykiem ciężkich powikłań. Konkluduje, że nawet niewielkie ryzyko istotnych powikłań związanych z obecnością drogi dodatkowej nie powinno być akceptowane, a próg decyzyjny dla ablacji profilaktycznej powinien być niski.

W badaniu opisanym w publikacji nr 2 Doktorant po raz pierwszy potwierdził zależność czułości elektrokardiograficznych algorytmów lokalizujących drogę dodatkową od nasilenia cech preekscytacji w EKG. Algorytm Pambruna stworzony dla elektrokardiogramu z maksymalną preekscytacją posiadał najwyższą dokładność i powinien być preferowany. Autor podkreśla, że przy wykorzystywaniu innych algorytmów, należy używać elektrokardiogramów z najbardziej nasilonymi cechami preekscytacji dla optymalizacji wyników schematów diagnostycznych.

Obserwacje zawarte przez Doktoranta w publikacji nr 3 podważyły powszechny pogląd, że nie można odróżnić preekscytacji od ektopii komorowej. Wg Autora pomimo podobieństwa cech morfologicznych w obu tych zjawiskach, EKG z reguły pozwala na ich zróżnicowanie. Algorytm VT score lub algorytm Steurera powinny być wg Doktoranta preferowane u pacjentów z wyższym prawdopodobieństwem preekscytacji, u których wystąpił częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS. Autor podkreśla, że mimo upływu czasu, EKG pozostaje nadal podstawowym narzędziem diagnostycznym w zespole preekscytacji.

Cykl przytoczonych publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej potwierdził wartość diagnostyczną opisanych wcześniej cech EKG, jak również pokazał nowe zastosowania elektrokardiografii, które mogą być przydatne w codziennej praktyce klinicznej. Tym samym Doktorant zrealizował postawiony sobie cel pracy zawarty w tytule dysertacji: „Rola elektrokardiogramu jako narzędzia diagnostycznego w zespole Wolfa-Parkinsona-White’a”.

Ocena pozostałego dorobku Doktoranta wpisuje się w obszar Jego zainteresowań elektrokardiologią, świadczą o tym 24 prace oryginalne opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych o łącznym współczynniku IF=55. Tematyka prac obejmuje klasyczną elektrofizjologię kliniczną, w tym zespół Wolfa-Parkinsona-White’a oraz elektroterapię, ze szczególnym uwzględnieniem stymulacji fizjologicznej serca. Ponadto Doktorant jest autorem wielu wystąpień ustnych i plakatowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

Lekarz Paweł Moskał, aktualnie realizuje program specjalizacyjny z kardiologii w Klinice Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Ukończył Studia Doktoranckie Wydziału Lekarskiego na Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum. Swoje doświadczenie zawodowe poszerzał również podczas stażów zagranicznych, między innymi w Szpitalu Royal Brompton w Londynie oraz na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego i Uniwersytecie Loma Linde w Kalifornii.

Uwagi i pytania do Doktoranta

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Pawła Moskala nasuwają się następujące pytania i uwagi:

1. Proszę o wyjaśnienie co Doktorant rozumie pod pojęciem „preekscytowanego migotania przedsionków” i „preekscytowanego częstoskurczu nadkomorowego”?
2. Te terminy w moim przekonaniu nie są zbyt zręczne i należałoby je zastąpić innymi określeniami, choćby opisowymi.
3. W przypadku wprowadzenia skrótów sugerowałbym ich używanie w tekście cały czas bez powrotu do form pełnych np. AF/migotanie przedsionków.
4. Wydaje się, że krótkie podsumowanie dyskusji przeprowadzonej bardzo wnikliwie w cytowanych pracach byłoby dobrym pomysłem.
5. Jakie jest znaczenie obecnie stymulacji przezprzełykowej serca w diagnostyce zaburzeń rytmu, w tym u chorych z zespołem WPW?
6. Który ze znanych algorytmów EKG zaproponowałby Doktorant do różnicowania VT od częstoskurczu z „szerokim” QRS-em, bez widocznych cech preekscytacji?

Podsumowanie recenzji

Należy podkreślić, że Doktorant mimo młodego wieku posiada już znaczące doświadczenie kliniczne i naukowe, a całościowy wszystkich Jego prac IF=55, budzi duże uznanie i szacunek. Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktoranta oraz świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyborze jej tematyki. Praca badawcza wnosi nowe praktyczne przesłania kliniczne (diagnostyczne) i naukowe. Rozprawa przygotowana jest starannie, a temat, który podjął Doktorant w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący z uwagi na jego znaczenie kliniczne.

Lek. Paweł Moskał za cel pracy wyznaczył sobie określenie roli elektrokardiogramu jako narzędzia diagnostycznego w zespole WPW. Wyniki Jego badań doprowadziły do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy przyczyniając się do poszerzenia wiedzy w tym zakresie.

Pojedyncze uwagi zawarte w recenzji mają pomniejsze znaczenie i nie zmieniają mojej ogólnej bardzo pozytywnej oceny klinicznej pracy badawczej, przedstawionej w rozprawie doktorskiej.

Rozprawa lek. Pawła Moskala „Rola elektrokardiogramu jako narzędzia diagnostycznego w zespole Wolfa-Parkinsona-White’a.” spełnia kryteria stawiane pracom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w art.179 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. - Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018.0.1669).

Niniejsza dysertacja dowodzi bardzo dobrego przygotowania teoretycznego w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi, świadczy o umiejętności samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej ocenie uzyskanych wyników.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum wniosek o dopuszczenie lek. Pawła Moskala do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi wysokie walory praktyczne dysertacji i dorobek naukowy Doktoranta wnioskuje o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.

Jerzy Krzysztof Wranicz



KIEROWNIK
Kliniki Elektrokardiologii
Centrum Diagnostyki i Winięzowego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. dr hab. med. Jerzy Krzysztof Wranicz