
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. 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 19.02.2023 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Macieja Lisa

*Pulmonary valve morphology in light of modern
catheter ablation methodology*

*Morfologia zastawki pnia płucnego w świetle nowoczesnych
technik ablacji przezcewnikowych*

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Mateusz K. Hołda

Praca wykonana w Katedrze Anatomii Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. n. med. Jerzy A. Walocha

Wprowadzenie do recenzji

Rozprawa doktorska pt.: „Morfologia zastawki pnia płucnego w świetle nowoczesnych technik ablacji przezcewnikowych” powstała w oparciu o monotematyczny cykl dwóch artykułów oryginalnych opublikowanych w czasopismach naukowych (punkty MEiN - 240, łączny Impact Factor - 5,351).

Połączenie stosunkowo statycznej dziedziny nauk medycznych jaką jest anatomia z dynamiczną wiedzą jaką reprezentuje nowoczesna elektrokardiologia, to mariaż wydawałoby się mało realny. A jednak Doktorant znalazł tu bardzo bliskie związki, które sprawiły, że jako klinicyści z zainteresowaniem wracamy do podstaw naszej wiedzy.

Morfometria struktur zastawki pnia płucnego uważana była przez lata za mało znaczącą klinicznie. Zapewne dlatego temat ten jest słabo reprezentowany w piśmiennictwie naukowym.

Wśród istniejących źródeł jest wiele sprzecznych informacji prowadzących do błędnych interpretacji podstaw anatomicznych patologii zastawki tętnicy płucnej.

Postęp jaki dokonał się w ostatnich latach w leczeniu arytmii komorowych wywodzących się z drogi odpływu prawej komory (RVOT) przy pomocy ablacji przezcewnikowych, znacząco podniósł kliniczną użyteczność opisów anatomicznych okolic zastawki pnia płucnego. Prawdopodobnie jest to związane z wynikami badań sugerującymi większą niż poprzednio przypuszczano częstość występowania źródeł takich arytmii w lokalizacjach ponadzastawkowych. Miejscem, któremu przypisuje się punkt wyjścia ww. arytmii komorowych są tzw. rękawy mięśniowe zastawki czyli wypustki miokardium wnikaające w strukturę zastawki. Przyniosło to za sobą zmianę w metodologii mapowania ognisk arytmii oraz ich ablacji. Skutkiem zmiany tego podejścia jest m.in. konieczność precyzyjnego manewrowania cewnikiem naczyniowym w kształcie litery „U” w obrębie zatok Valsalvy pnia płucnego. Należy pamiętać, że w czasie tego typu zabiegów operator opiera się na obrazie radiologicznym (skopii) i mapach elektroanatomicznych tworzonych przez komputer. Elektrokardiolog musi zatem poza wiedzą anatomiczną dysponować odpowiednią wyobraźnią przestrzenną, aby w trakcie manipulacji nie uszkodzić struktur zastawki pnia płucnego. Niestety dotychczas opisywane parametry morfometryczne tej zastawki nie są użytecznym punktem odniesienia w stosunku do tego typu zabiegów. Zwykle opierano się na pomiarze tzw. pierścienia podstawnego, który jest zwyczajowo stosowanym parametrem opisującym rozmiar zastawki, stosowanym np. w kardiochirurgii.

O bezpieczeństwie zabiegów ablacji wykonywanych w tym obszarze decyduje znajomość dokładnej anatomii topograficznej regionu zastawki, w tym wzajemnych relacji struktur zastawki oraz samej zastawki do pozostałych elementów układu sercowo-naczyniowego. Niestety nadal brakuje charakterystyki i opisów morfometrycznych tkanek stanowiących substrat arytmii (rękawy mięśniowe) wywodzących się z tego obszaru.

Niniejsza dysertacja ma na celu uzupełnienie tych podstawowych i klinicznie istotnych informacji. Stąd temat, którego opracowaniem zainteresował się Doktorant uważam za ważny i potrzebny, tak z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa ma układ typowy, dla prac opierających się na opublikowanych wcześniej artykułach. Powstała w oparciu o monotematyczny cykl dwóch publikacji oryginalnych opublikowanych w czasopismach naukowych:

1. *Pulmonary valve morphometry revisited: clinical implications for valvular and supra-valvular interventions*

Maciej Lis, Agata Krawczyk-Ożóg, Jakub Hołda, Kamil Tyrak, Damian Dudkiewicz, Artem Yakovliev, Marcin Strona, Filip Bolechała, Rafał Jakiel, Marcin Jakiel, Mateusz K. Hołda

Clinical Anatomy, 2022, doi: 10.1002/ca.23959. IF=2,40

2. *Microanatomy of the myocardial extensions of the pulmonary valve in light of modern catheter ablation methodology*

Maciej Lis, Bernard Solewski, Jan Chrzanowski, Damian Dudkiewicz, Marcin Strona, Katarzyna A Jasińska, Jerzy Wiater, Kamil Wartalski, Grzegorz J. Lis, Mateusz K. Hołda

Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2021, doi: 10.1111/jce.15125. IF=2,942

Dla wymienionych publikacji łączna wartość „Impact factor” na rok publikacji wynosi 5,351 oraz 240 punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki na rok 2021.

Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem, przez co czyta się ją z przyjemnością.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp Stanowi doskonale wprowadzenie do poruszanych w dwóch kolejnych pracach zagadnień. Dokumentuje on bardzo dobrą znajomość przez Autora zagadnień związanych z omawianym tematem, czyta się go z zainteresowaniem, prowadzi płynnie i logicznie do uzasadnienia podjętego celu badań.

Cel badania

Celem rozprawy doktorskiej jaki postawił sobie Doktorant był kompleksowy opis makro- i mikroskopowy struktury zastawki pnia płucnego. Realizację zaplanowanego badania wyznaczały cztery cele szczegółowe:

1. Precyzyjny opis anatomiczny regionu zastawki pnia płucnego, adekwatny w kontekście zabiegów ponadzastawkowych ablacji przezcewnikowych.
2. Ocenę zmienności parametrów morfometrycznych zastawki pnia płucnego wraz z oceną ich zależności od charakterystyki antropometrycznej.
3. Ustalenie częstości występowania i analizę mikroskopową architektury rękawów mięśniowych zastawki pnia płucnego.
4. Weryfikację poprzednich doniesień oraz ustanowienie aktualnych podstaw anatomicznych dla zabiegów przezcewnikowych ablacji w rejonie zastawki pnia płucnego.

Realizację powyższych celów opisał Doktorant w dwóch artykułach oryginalnych, na których bazuje niniejsza rozprawa.

Metodyka badań

Do części makroskopowej badania Doktorant włączył 182 pni płucnych wraz z zastawkami płucnymi, które wyizolowano z serc ludzkich zabezpieczonych w 10% wodnym roztworze formaldehydu. Następnie materiał autopsyjny został poddany preparatyce i ocenie morfometrycznej. Analizie mikroskopowej poddany został osobny materiał 65 zastawek pni płucnych pobranych z serc ludzkich. Pobrane tkanki zostały poddane wstępnej preparatyce i utrwalone w 10% buforowanej formalinie i z wykorzystaniem rutynowych procedur zatopione w parafinie, pocięte na seryjne skrawki i wybarwiono Trichromem wg. Massona. Protokół badań został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego numer 10.72.6120.28.2017, 1072.6120.31.2019 oraz 1072.6120.216.201 i zostały przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej wraz z jej późniejszymi zmianami. Podstawowym kryterium włączenia do badania był wiek donatorów powyżej 18 lat. Dla materiału autopsyjnego czynniki wykluczające z badania obejmowały: ciężkie wady anatomiczne układu sercowo-naczyniowego, operacje w obrębie serca lub przeszczepy serca, uraz serca i makroskopowe oznaki rozkładu zwłok.

Zastosowane narzędzia badawcze

Makroskopowo struktury anatomiczne Doktorant mierzył przy użyciu elektronicznych suwmiarek z precyzją pomiaru wynoszącą 0.03mm, parametry wyrażone w stopniach kątowych zostały zmierzone za pomocą kątomierza. Wszystkie pomiary były wykonywane dwukrotnie

przez różnych badaczy w celu redukcji błędu pomiarowego. Pomiarów mikroskopowe wykonywał na skanach całych preparatów wykonanych z wykorzystaniem mikroskopu Olympus IX83 wyposażonego w cyfrową kamerę DP-73.

W materiale poddanym analizie makroskopowej oceniał w szczególności:

- średnice pnia płucnego zmierzone w płaszczyźnie łączącej szczyty zatok Valsalvy,
- odległości pomiędzy spoidłami zastawki,
- głębokości zatok Valsalvy,
- kąty pomiędzy spoidłami płatków zastawki,
- wysokości płatków zastawki,
- wysokości zatok Valsalvy,
- obecność guzków Arancjusza na poszczególnych płatkach zastawki,
- obecność fenestracji w poszczególnych płatkach zastawki.

W obrazach mikroskopowych określał w szczególności:

- obecność wypustek miokardium prawej komory w strukturę pnia płucnego i jego zastawki,
- wysokości rękawów mięśniowych oraz zbitej tkanki łącznej pokrywającej zatoki Valsalvy,
- grubości tkanki mięśniowej rękawów oraz zbitej tkanki łącznej w różnych punktach zastawki,
- morfologię tkanki mięśniowej oraz tkanki łącznej występujących w zatokach Valsalvy zastawki płucnej oraz zakres występowania tych tkanek w stosunku do wysokości zatok.

Uzasadnienie podjęcia badań

Jak podkreśla Doktorant znajomość dokładnej anatomii topograficznej regionu zastawki, w tym wzajemnych relacji struktur zastawki oraz samej zastawki do pozostałych elementów układu sercowo-naczyniowego jest szczególnie istotna w aspekcie bezpieczeństwa wykonywanych w tym rejonie zabiegów. Autor podkreśla, że zarówno na poziomie makroskopowym, jak i mikroskopowym brakuje wciąż charakterystyki i opisów morfometrycznych tkanek stanowiących substrat arytmii (rękawy mięśniowe) wywodzących się z tego obszaru, stąd zainteresowanie tym tematem wydaje się być w pełni zasadne.

Analizy statystyczne

Wszystkie dane zebrane w trakcie oceny materiału autopsyjnego i danych obrazowych zostały wprowadzone przez Doktoranta do arkusza kalkulacyjnego Microsoft Office Excel (Redmond, WA, USA), a następnie opracowane przy użyciu programu StatSoft Statistica (Tulsa, OK, USA). Wyczerpujący opis stosowanych metod statystycznych Doktorant zawarł w dwóch artykułach wchodzących w skład dysertacji. Nie zgłaszam żadnych uwag dotyczących przeprowadzonych analiz i sposobu interpretacji danych z nich uzyskanych.

Najważniejsze uzyskane wyniki

Wyniki pracy oryginalnej nr 1

“Pulmonary valve morphometry revisited: clinical implications for valvular and supra-valvular interventions”

Pierwsza publikacja przedstawia kompleksową analizę morfologiczną i morfometryczną zastawki pnia płucnego.

Praca ta wprowadza do piśmiennictwa wiele nowych parametrów morfometrycznych opisujących zastawkę płucną w zakresie obszarów istotnych z punktu widzenia nowoczesnych procedur medycznych, a w szczególności ablacji przezcewnikowych. Należy podkreślić, że jest to pierwsze w literaturze doniesienie, zawierające pomiary przestrzenne poszczególnych zatok zastawki płucnej oraz pomiary pola powierzchni przekroju zastawki uwzględniające różne płaszczyzny przekroju. Doktorant wykazał, iż pole powierzchni przekroju zastawki różni się znacząco na przebiegu pnia płucnego, w związku z czym dotychczasowa interpretacja wielkości zastawki wyłącznie w oparciu o jeden wymiar, tzn. pierścień podstawny wydaje się niewystarczająca. Istotny wydaje się również fakt, podkreślany przez Autora, iż zatoki, które w zastawkach półksiężycowatych są często interpretowane jako struktury równych wymiarów w obrębie jednej zastawki, w praktyce często znacząco różnią się swoimi wymiarami. Publikacja weryfikuje także zasadność szacowania rozmiaru zastawki na podstawie danych antropometrycznych. Lekarz Maciej Lis zwraca uwagę, iż poza płcią to wiek, a nie jak przyjmowano dotychczas BSA, w największym stopniu tłumaczy zmienność w rozmiarach zastawki pomiędzy osobami.

Wyniki przedstawione przez Doktoranta uzupełniają istniejące luki informacyjne w literaturze i stanowią nowy punkt odniesienia dla badań z zakresu nauk klinicznych.

Wyniki szczegółowe pracy oryginalnej nr 2

“Microanatomy of the myocardial extensions of the pulmonary valve in light of modern catheter ablation methodology”

Doktorant poświęcił uwagę mikroskopowej analizie zastawki płucnej, a w szczególności tkanek wchodzących w skład ścian zatok Valsalvy. Celem badania była analiza tzw. rękawów mięśniowych, stanowiących wypustki miokardium prawej komory w pierścień zastawki, czyli ponad linie przyczepów płatków do ścian zatok.

W celu uszczegółowienia opisu struktury mikroskopowej pnia płucnego w omawianej publikacji Doktorant wprowadził pojęcie przejścia włóknisto-tętniczego. Charakteryzuje ono obszar, w którym zbita włóknista tkanka łączna wyściełająca zatoki w części proksymalnej przechodzi w typowej budowy naczyniową warstwę środkową pnia płucnego. W artykule lek. Maciej Lis zawarł również dokładne pomiary grubości tkanek mięśniowej i włóknistej na przebiegu rękawa mięśniowego.

Doktorant przedstawił analizę częstości występowania oraz zmienności parametrów morfometrycznych rękawów mięśniowych w populacji osób bez choroby strukturalnej serca, ustanawiając aktualne podstawy anatomiczne dla zabiegów ponadzastawkowych ablacji przezcewnikowych. Pomimo, iż bezwzględna długość rękawów nie różni się pomiędzy zatokami, względny zakres zajęcia zatoki przez tkankę mięśniową jest największy w zatoce tylnej. Długie rękawy mięśniowe, wykraczające poza przejście włóknisto- mięśniowe obecne są w około 1/3 serc. Doktorant podkreśla, że należy o tym pamiętać szczególnie w kontekście zabiegów ablacji przezcewnikowych, ponieważ powyżej tego przejścia zmienia się znacząco charakterystyka oraz grubość tkanki znajdującej się ponad mięśniówką. Wyniki zaprezentowanego badania pozwalają lepiej zrozumieć mikroskopową topografię zastawki płucnej, a w szczególności uzupełniają wiedzę na temat budowy ścian i otoczenia zatok Valsalvy, przekładając się na bezpieczeństwo przeprowadzanych zabiegów ablacji.

Dyskusja została prowadzona jasno i kompetentnie w każdej z dwóch publikacji, stanowiąc silną stroną tych prac, wskazując na sprawność intelektualną Doktoranta i łatwość poruszania się w badanym przez Niego obszarze wiedzy. Wszystkie najważniejsze i dyskusyjne wyniki zostały bardzo wnikliwie omówione przez Doktoranta w kolejnych dwóch pracach, z uwzględnieniem licznych pozycji piśmiennictwa (które jest dobrze dobrane i aktualne) w

bardzo dojrzały i wnikliwy sposób. Niewątpliwie fakt publikacji wyników badania własnego Doktoranta w recenzowanych pismach naukowych o wysokim IF stanowi dodatkowy silny atut tej dysertacji.

W ocenie Recenzenta wnioski w obu pracach są wyważone, wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym.

Z obowiązku Recenzenta i zainteresowania przedstawionym tematem chciałbym przedstawić swoje pytania do Doktoranta:

1. Czy Doktorant może przybliżyć zakres grubości ścian zatok zastawki płucnej w okolicach, w których znajdowały się rękawy mięśniowe?
2. Czy Doktorant obserwował wśród badanego materiału, aby tkanka mięśniowa wnikała do płatków zastawki płucnej. Jeżeli tak to jak często i na jakiej długości?
3. Jakie główne zastosowania praktyczne w aktualnej elektrofizjologii klinicznej widziałby Doktorant dla uzyskanych wyników?
4. Czy Doktorant widzi jakieś ograniczenia swojej pracy, jeśli tak to jakie?

Podsumowanie recenzji

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 poznawcze i praktyczne przesłania kliniczne. Rozprawa przygotowana jest bardzo starannie, z niezwykle ciekawą i imponującą szatą graficzną (zdjęcia i ryciny), temat, który podjął Doktorant w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący i na czasie wobec stale rosnącej liczby chorych wymagających leczenia z wykorzystaniem technik przeznaczyniowej ablacji zaburzeń rytmu. Podkreślenia wymaga fakt dużego nakładu pracy Doktoranta w zaprojektowanie i przeprowadzenie tego badania.

Lekarz Maciej Lis za cel pracy wyznaczył sobie kompleksowy opis makro- i mikroskopowy struktury zastawki pnia płucnego w kontekście zastawkowych i nadzastawkowych zabiegów interwencyjnych, a wyniki Jego badań doprowadziły do

sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy i będących istotnym przyczynkiem do aktualnej wiedzy na ten temat.

Należy podkreślić, że powyższa dysertacja powstała jako cykl monotematyczny dwóch artykułów oryginalnych opublikowanych w czasopismach naukowych o łącznym Impact Factor 5,351 oraz 240 punktach MEiN. Uzyskane wyniki przez Doktoranta mogą mieć wpływ na lepsze zrozumienie patogenezy arytmii oraz na przebieg przeprowadzanych w tym rejonie zabiegów ablacji. Należy podkreślić, iż w części są one innowacyjne.

Rozprawa lek. Macieja Lisa „Morfologia zastawki pnia płucnego w świetle nowoczesnych technik ablacji przezcewnikowych” spełnia warunki stawiane pracom naukowym na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021 r. poz. 478 ze zm.). 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 Dyscypliny Nauki Medyczne UJ* wniosek o dopuszczenie lek. Macieja Lisa do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na wysoką wartość przedstawionej mi do oceny pracy wnioskuję o jej wyróżnienie.



Elektronicznie
podpisany przez
Jerzy Krzysztof
Wranicz
Data: 2023.03.01
09:34:22 +01'00'