

Poznań, dnia 15 maja 2020 r.

Prof. dr hab. med. Bartłomiej Perek

Klinika Kardiochirurgii i Transplantologii

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego

ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

RECENZJA

osiągnięcia naukowego, dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego

dr n. med. Macieja Brzezińskiego

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dr n. med. Maciej Brzeziński ukończył w roku 1992 Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Gdańsku uzyskując tytuł lekarza medycyny a w roku 2000 na tej samej Uczelni stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy „*Wpływ niedokrwienia kończyn dolnych na wyniki chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego*”, której promotorem była prof. dr hab. Mirosława Narkiewicz. Jest specjalistą pierwszego stopnia w chirurgii ogólnej, co potwierdził egzamin w roku 1995, a od roku 2003 specjalistą drugiego stopnia w dziedzinie kardiochirurgii. Od początku swojej kariery zawodowej związał się z Kliniką Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego), najpierw na stanowisku asystenta, potem adiunkta a od roku 2013 starszego wykładowcy. W międzyczasie w roku 1997 odbył sześciomiesięczny staż naukowy w Szpitalu Onze Lieve Vrouwe Gasthuis w Amsterdamie.

Recenzji w postępowaniu o nadanie stopień doktora habilitowanego **dr n. med. Maciejowi Brzezińskiemu** dokonano zgodnie z art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Dz. U. z dnia 30 sierpnia 2018 r., poz. 1668 ze zm.

Ocena osiągnięcia naukowego

Dr n. med. Maciej Brzeziński swoje osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w myśl artykułu 16 ust. 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789) zatytułował „**Zamykanie uszka lewego przedsionka serca i opracowanie metody własnej**”. Składa się ono z 4 stanowiących spójną całość prac oryginalnych o sumarycznej wartości IF 12.354 oraz punktacji KBN/MNiSW równej 130 punktów, co spełnia kryterium niezbędne do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. Habilitant jest pierwszym autorem dwóch z nich i jednym ze współautorów (pierwszym z Kliniki Kardiochirurgii i

Chirurgii Naczyniowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego) w dwóch pozostałych. Temat osiągnięcia naukowego dotyczy bardzo ważnego problemu klinicznego, a mianowicie niefarmakologicznego leczenia migotania przedsionków. Choroba ta dotyka milionów osób na całym świecie (szacuje się, że nawet do kilku procent w populacji dorosłych), wiąże się z licznymi powikłaniami, głównie zakrzepowo-zatorowymi, a zalecane obecnie formy leczenia farmakologicznego też nie są wolne od wad. Kardiochirurdzy już od wielu lat zaszywali i podwiązywali uszko lewego przedsionka, miejsce ze względu na strukturę swojej powierzchni wręcz idealnie do powstawania w nim skrzeplin, ale jedynie podczas operacji innych wad serca, głównie poreumatycznie zniszczonej zastawki mitralnej. Jednak migotanie przedsionków znacznie częściej występuje bez makroskopowych wad serca wymagających inwazyjnej interwencji kardiochirurgicznej czy kardiologicznej. Około 10 lat temu zaproponowano przezcewnikowe formy odizolowania uszka od światła przedsionka. Habilitant w swojej pracy twórczej za cel postawił stworzenie autorskiego systemu zamykania uszka lewego przedsionka, począwszy od krytycznej analizy możliwości technicznych, poprzez ocenę biokompatybilności zastosowanego materiału na uzyskaniu odpowiedniego patentu/ów kończąc. By tego dokonać musiał nawiązać współpracę, jak widać owocną, z innymi instytucjami naukowo-badawczymi, Katedrą Konstrukcji Maszyn i Pojazdów Wydziału Mechanicznego Politechniki Gdańskiej, Wydziałem Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko – Mazurskiego, jak i przedsiębiorstwem - firmą JITMED Sp. z O. O. z siedzibą w Gdyni. Za ten aspekt pracy, należą się **dr n med. Maciejowi Brzezińskiemu** słowa uznania. Takiej umiejętności współtworzenia projektów naukowych, wdrożeniowo-patentowych z jednostkami zewnętrznymi, dodatkowo z zaangażowaniem sektora przedsiębiorstw oczekuje się od samodzielnych pracowników nauki, a o dołączenie do ich grona Habilitant wnioskuję. Co więcej, można pokusić się o stwierdzenie, że **dr n. med. Maciej Brzeziński** w dziedzinie niefarmakologicznego leczenia migotania przedsionków jest osobą rozpoznawaną poza granicami naszego kraju. Dowodem tego jest opatentowanie urządzenia w zagranicznych urzędach patentowych oraz udział w międzynarodowym badaniu klinicznym LAAOS (Left Atrial Appendage Occlusion Study) III finansowanym przez Population Health Research Institute/McMaster University (Hamilton, Ontario, Kanada).

W pierwszej pracy stanowiącej cykl osiągnięcia naukowego a zatytułowanej „*The new 3D printed left atrial appendage closure with a novel holdfast device: a preclinical feasibility animal study*” i opublikowanej na łamach PLoS ONE (2016; 11: e0154559) Habilitant opisał projekt urządzenia wraz z jego aplikatorem, technikę chirurgiczną implantacji zacisku, jak również ocenił jego skuteczność. Do osiągnięcia powyższego celu wykonano zabiegi na doświadczalnym modelu zwierzęcym (17-to tygodniowe świny rasy Wielka Biała Polska). Po 14 dniach obserwacji dokonano eutanazji a pojedyncze osobniki obserwowano dłużej, odpowiednio przez 3 i 6 miesięcy. Praca dowiodła skutecznego zamknięcia uszka lewego przedsionka wydrukowanym na laserowej drukarce 3D urządzeniem u wszystkich osobników. Wysoka wartość naukowa i poziom

innowacyjności/oryginalności zostały potwierdzone przyznaniem w roku 2016 wyróżnienia Polskiego Towarzystwa Nauk Weterynaryjnych w kategorii „za oryginalną pracę badawczą ogłoszoną w krajowym lub zagranicznym czasopiśmie z listy JCR, w języku polskim lub obcym”. Obiecujące wyniki zaprezentowane w pierwszej publikacji zmotywowały do kontynuacji badań w zakresie oceny biokompatybilności zaprojektowanego systemu, która znalazła odzwierciedlenie w publikacji *„Evaluation of Local Tissue Reaction After the Application of a 3D Printed Novel Holdfast Device for Left Atrial Appendage Exclusion”* wydanej na łamach *Ann Biomed Eng* (2020; 48: 133–143). Habilitant dokonał w niej analizy porównawczej biokompatybilności użytego proszku poliamidowego (PA 2200) z powszechnie używaną protezą naczyniową Vascutek Gelsoft Prosthesis (Terumo, Szkocja, Wielka Brytania). Po eutanazji zwierzętom doświadczalnym pobierano serca poddając ocenie makro- i mikroskopowej reakcję miejscową na wspomniany powyżej proszek poliamidowy. Po zamierzonym okresie obserwacji stwierdzono, że powierzchnia przedsionka od strony zaciśniętej pokryta była pojedynczą warstwą komórek śródbłonkowych, a pomiędzy zaciskami oraz w ich otoczeniu obserwowano pojawienie się dojrzałej tkanki ziarninowej oraz elementy przewlekłego nacieku zapalnego. Dodatkowo stwierdzano, że w niektórych miejscach ziarnina była zastępowana przez tkankę łączną włóknistą. Nie wykazano istotnych różnic statystycznych w zakresie przekrwienia czy bliznowacenia pomiędzy analizowanymi podgrupami, natomiast potwierdzono istotnie bardziej nasiloną reakcję zapalną i większą liczbę komórek olbrzymich w okolicy zacisku pokrytego protezą naczyniową. Reasumując badanie to udowodniło, że proszek poliamidowy wykazuje cechy o co najmniej podobnej, jak nie lepszej biokompatybilności w porównaniu do powszechnie stosowanego materiału w komercyjnie dostępnych protezach naczyniowych.

Słów oddzielnego komentarza wymaga część "eksperymentalna" przedstawionego mi do recenzji osiągnięcia naukowego. Należy pochwalić umiejętność Habilitant i Jego zespołu przeprowadzenia "chronicznego" eksperymentu na doświadczalnym modelu zwierzęcym. Z własnego doświadczenia wiem, że świnie są zwierzętami trudno znoszącymi eksperymenty, znieczulenie ogólne, inwazyjne procedury (a to takich bez najmniejszej wątpliwości zaliczamy minitorakotomię) i niestety wiele z nich pada przed zakończeniem okresu obserwacji wymaganego opracowanym uprzednio protokołem. Natomiast przedstawione wyniki przez zespół **dr n. med. Macieja Brzezińskiego** są dla mnie jednoznacznym potwierdzeniem bardzo solidnego warsztatu badawczego.

Żaden, nawet najlepiej przeprowadzony eksperyment w doświadczalnym modelu zwierzęcym jest wart niewiele bez odniesienia jego do potencjału wykorzystania w codziennej działalności klinicznej. Zatem bezcenne było nawiązanie współpracy naukowej z Kliniką Kardiologii i Transplantologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w zakresie analizy wyników klinicznych zamykania uszka przy użyciu komercyjnie dostępnego i powszechnie stosowanego systemu LARIAT (SentreHEART Inc, Redwood, CA). Zaowocowała ona opublikowaniem dwóch prac oryginalnych, w której Habilitant, co prawda nie jest pierwszym autorem, ale miał istotny (25%) wkład w ich powstanie. W pierwszej z nich zatytułowanej *„Long term outcomes after left atrial appendage closure*

with the LARIAT device - stroke risk reduction over five years follow-up” PLoS ONE (2018; 13: e0208710) przedstawiono pięcioletnie wyniki stosowania urządzenia LARIAT na materiale klinicznym 139 pacjentów leczonych w Klinice Kardiochirurgii i Transplantologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Przeanalizowano występowanie epizodów zakrzepowo-zatorowych, ciężkich krwotoków oraz śmiertelność. Oceniono redukcję ryzyka wystąpienia tych zdarzeń u pacjentów u których zamknięto uszko lewego przedsionka. W okresie obserwacji odległej trwającej średnio $4,2 \pm 1,0$ lat, epizody zakrzepowo-zatorowe wystąpiły bardzo rzadko (jedynie u 0,6% przypadków; redukcja częstości o 81%), podobnie i krwotoki (u 0,8%; zmniejszenie zdarzeń oszacowano na 78%). Śmiertelność ogólna wynosiła 1,6%. Powyższe wyniki odległe wykazały, że zamknięcie uszka lewego przedsionka urządzeniem LARIAT jest bezpiecznym i skutecznym leczeniem w zapobieganiu udarom i redukcji krwotoków u pacjentów z migotaniem przedsionków. Podobnie obiecujące rezultaty wykazano w szczególnej grupie chorych, tj. tych z cukrzycą, w publikacji zatytułowanej „*Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in diabetes mellitus patients with atrial fibrillation: long-term results*” wydrukowanej w J. Diabetes (2019; 11: 75–82). Porównując dwie podgrupy (z i bez cukrzycy) nie zaobserwowano istotnych różnic w śmiertelności odległej (ponad 50-cio miesięczny okres obserwacji) (4,0% vs 5,9%) oraz występowaniu epizodów zakrzepowo-zatorowych (4,0% vs 1,9%) czy ciężkich krwotoków (0% vs 3,1%). U osób z cukrzycą szacunkowa redukcja ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych wynosiła 77% a krwawień aż 100%. U pacjentów bez cukrzycy wartość tych wskaźników oszacowano odpowiednio na 85% i 62%. A zatem potwierdzono, że zamknięcie uszka lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą cukrzycą ma taką samą skuteczność długoterminową, jak w przypadku chorych bez cukrzycy.

Podsumowując cykl 4 prac wskazanych przez **dr n. med. Macieja Brzezińskiego** jako osiągnięcie naukowe należy stwierdzić, że jest on spójny, powiązany tematycznie i dotyczy istotnego problemu klinicznego. Wkład Habilitanta w opracowanie autorskiego urządzenia do zamykania uszka lewego przedsionka od samego pomysłu, poprzez zakończone sukcesem wymagające eksperymenty na modelu świńskim, do uzyskania ochrony patentowej w Unii Europejskiej, Stanach Zjednoczonych, Japonii i Chinach jest niezaprzeczalny i budzi szacunek. Zostało to docenione przez organizatorów konkursu „Złoty Skalpel”. W jego edycji w roku 2018 znalazł się On w gronie laureatów za projekt: „Zacisk do zamykania uszka lewego przedsionka”. Na ten moment brakuje jednak wyników użycia opracowanego urządzenia u ludzi, ale biorąc pod uwagę znany w środowisku entuzjazm **doktora Brzezińskiego** jestem przekonany, że i wkrótce się tego doczekamy. Jak wspomniałem wcześniej w pracach "klinicznych" Habilitant nie był pierwszym autorem, ale Jego wkład był istotny. Niezależnie jednego od powyższego, przedstawiony cykl 4 prac opublikowanych w liczących się czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania (IF) świadczy o dojrzałości i samodzielności naukowej, której oczekujemy od osób aplikujących o przyznanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. Nie ulega

również najmniejszej wątpliwości, że wyniki pracy naukowej i twórczej Habilitanta stanowią znaczący wkład w rozwój niefarmakologicznego leczenia migotania przedsionków.

Pozostały dorobek naukowo-badawczy

Drugim obszarem zainteresowań naukowych Habilitanta były i nadal są problemy hemostazy. Brał czynny udział w badaniach układu krzepnięcia u pacjentów operowanych w i bez krążenia pozaustrojowego w Klinice Kardiochirurgii w Gdańsku. Zaowocowało to nie tylko doniesieniami zjazdowymi, ale również zaproszeniem **dr n. med. Macieja Brzezińskiego** do grona ekspertów opracowujących rekomendacje postępowania w masywnych krwotokach okołoperacyjnych. Wyniki prac zespołu zostały opublikowane jako „Zalecenia postępowania w masywnym krwotoku pourazowym lub okołoperacyjnym” (Paluszkiewicz P. i wsp.) Sepsis 2011; 5(4): 341-351. Dodatkowo w roku 2014 rozpoczął owocną współpracę z Katedrą Chirurgii i Rentgenologii, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego (Sobiech P. i wsp. *Thromboelastographic profile of goat blood after the experimental injury of the femoral artery and use of QuikClot gauze and Celox gauze dressings*. Pol J Vet Sci 2017) i kontynuował badania nad układem krzepnięcia u zwierząt w ramach projektu NCBiR „Zestaw opatrunkowy zabezpieczający urazy powstałe w trakcie pełnienia obowiązków służbowych przez służby mundurowe” (DOB-BIO6/19/98/2014). Wymiernym efektem badań był cykl publikacji „*Thromboelastometry: diagnostic examination method of clot formation in pigs subjected to experimental procedures of the left atrial appendage*.” (Głodek J. i wsp. Ciencja Rural 2017), „*The effect of haemostatic dressing prototypes for the emergency services in the porcine haemostatic system*” (Tobolska A i wsp. In Vivo 2019) i „*The influence of haemostatic dressing prototypes for the emergency services on the histopathological parameters of porcine muscle*” (Holak P. i wsp.; In Vivo 2019).

Kolejnym obszarem zainteresowań naukowych **dr n. med. Macieja Brzezińskiego** jest ocena wyników leczenia chorych z ciężką wadą aortalną z zastosowaniem technik małoinwazyjnych, czy typowo chirurgicznych (z ministernotomii) (Filip G. i wsp. *Ministernotomy or sternotomy in isolated aortic valve replacement? Early results*. Kardiochir Torako-chir Pol 2018; Filip G. i wsp. *Patient-prosthesis mismatch after minimally invasive aortic valve replacement*. Kardiologia Pol. 2018) czy opartych o metody wewnątrznaczyniowe (TAVI) (Stańska A. i wsp. *Improvement of quality of life following transcatheter aortic valve implantation in the elderly: a multi-centre study based on the Polish national TAVI registry*. Kardiologia Pol 2017; Stańska A. i wsp. *Health-related quality of life following transcatheter aortic valve implantation using transaortic, transfemoral approaches and surgical aortic valve replacement : a single-center study*. J Geriatr Cardiol 2018). Powyższy obszar badań jest to o tyle ważny, że współczesna kardiochirurgia wpisuje się w ogólnoswiatowy trend w medycynie a polegający na maksymalnym zmniejszeniu urazu okołoperacyjnego. Żyjąc w dobie evidence-based medicine musimy być pewni, że nowatorskie formy leczenia proponowane naszym

chorym są bezpieczne i przynoszą wymierne korzyści zdrowotnego w obserwacji odległej, a temu celowi podporządkowane były wspomniane prace naukowe z aktywnym udziałem Habilitanta.

Należy również wspomnieć, że oprócz wcześniej wspomnianych projektów naukowych (LAAOS III i drugiego realizowanego we współpracy z Uniwersytetem Warmińsko-Mazurskim) brał lub nadal bierze udział, w charakterze badacza, w wielośrodkowych i międzynarodowych badaniach, takich jak STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure; 2002-2011; instytucja finansująca Duke Clinical Research Institute) i VISION (od 2018; instytucja finansująca Canadian Institutes of Health Research) mającego na celu ocenę przydatności markerów niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów po operacjach kardiologicznych.

Podsumowując całokształt dorobku naukowego Habilitanta należy podkreślić, że praktycznie cały, nie tylko w sensie ilościowym, ale przede wszystkim jakościowym, został zbudowany po uzyskaniu w roku 2000 stopnia doktora nauk medycznych. Analizując prace wydane w czasopiśmie umieszczonych w bazie JCR, przed doktoratem Habilitant nie publikował w tych periodykach, a po nadaniu stopnia doktora wydał w nich aż 19 manuskryptów (na 34; 56%) i co zasługuje na podkreślenie, jako prace oryginalne. Na dzień wszczęcia postępowania habilitacyjnego **dr n. med. Maciej Brzeziński** legitymował się istotnym dorobkiem naukowym obejmującym współautorstwo lub autorstwo 45 prac pełnotekstowych opublikowanych w liczących się (IF w większości między 1-2) czasopiśmie recenzowanych (z czego 11 przed doktoratem, 34 po doktoracie, w tym 4 stanowiące osiągnięcia naukowe) o sumarycznym współczynniku Impact Factor równym 37.564 (z wyłączeniem osiągnięcia naukowego 25.210) i 470 punktami MNiSW (z czego 323 po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych i wyłączeniu osiągnięcia naukowego). Prace były cytowane, zgodnie z analizą bibliometryczną sporządzoną dnia 27.08.2019 przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, 117 razy (111 bez autocytowań) według bazy Scopus lub 90 (89 bez autocytowań) Web of Science Core Collection.

Podkreślenia wymaga również, znana w całym środowisku kardiologów polskich, umiejętność nawiązywania przez Habilitanta współpracy naukowej i współtworzenia projektów o zasięgu ponadregionalnym.

Dorobek dydaktyczno-organizacyjny

Od początku pracy w Klinice Kardiologii **dr n. med. Maciej Brzeziński** prowadzi działalność dydaktyczną, która obejmuje pełen zakres od ćwiczeń klinicznych poprzez seminaria do wykładów włącznie, dla studentów Wydziału Lekarskiego i Wydziału Nauk o Zdrowiu, zarówno w języku polskim i angielskim. Aktywnie angażuje się również w edukację studentów szczególnie zainteresowanych rozwojem własnej kariery naukowej poprzez wspieranie działalności studenckich kół naukowych. W 2014 roku był opiekunem uczestników programu NUPACE (Nagoya University

Program for Academic Exchange) a pięć lat później członkiem jury podczas Studenckiej Międzynarodowej Konferencji Naukowej (23th International Student Scientific Conference – ISSC).

Inne osiągnięcia

Choć działalność kliniczna i zaangażowanie w pracę jako lekarza-chirurga nie jest kluczowym elementem oceny osoby ubiegającej się o status samodzielnego pracownika nauki, to jednak nie można o tym nie wspomnieć w ocenie osiągnięć Habilitanta. Jest on aktywnym, kreatywnym i odpowiedzialnym chirurgiem o uznanej pozycji w środowisku kardiochirurgów polskich. Dostrzegły to również władze Województwa Pomorskiego powierzając jemu w 2018 roku pełnienie funkcji Konsultanta Wojewódzkiego Wojewody Pomorskiego w Dziedzinie Kardiochirurgii.

Podsumowanie

Podsumowując recenzję w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu **dr n. med. Maciejowi Brzezińskiemu** stwierdzam, że dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny a także główne osiągnięcie naukowe uzasadniają wniosek i **stanowią podstawę do przyznania** Jego osobie statusu samodzielnego pracownika naukowego. Posiada zdolność prowadzenia zadań badawczych z zaangażowaniem zespołów współpracowników o wielodyscyplinarnym doświadczeniu naukowym. Z łatwością nawiązuje również owocne kontakty z zagranicznymi instytutami naukowymi, czego dowodem jest udział w kilku międzynarodowych badaniach klinicznych. Sumaryczny dorobek naukowy Habilitanta wyrażony wskaźnikami bibliometrycznymi jest znaczący i osiągnięty właściwie całkowicie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Pewien niedosyt budzić może relatywnie mała liczba doniesień naukowych, w których jest On pierwszym autorem, choć spełnia w tym aspekcie kryterium przyjęte przez Gdański Uniwersytet Medyczny. Należy jednak bardzo wyraźnie zaznaczyć, że główne osiągnięcie naukowe, a właściwiej naukowo-wdrożeniowe, cechujące się wyjątkowym nowatorstwem, uwieńczone budzącym szacunek uzyskaniem patentów w kilku krajach i na trzech kontynentach (w Europie, Ameryce Północnej i Azji) w pełni rekompensuje powyżej wspomniany niedostatek. Konkludując, **rekomenduję nadanie dr n. med. Maciejowi Brzezińskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego** nauk medycznych oraz nauk o zdrowiu i wnioskuję do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o kontynuację dalszych etapów postępowania.

