

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: Marcin Wiecheć.

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe / artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

1998 r. - dyplom lekarza medycyny, Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie;

2004r. - certyfikat umiejętności Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego w zakresie położnictwa, ginekologii i diagnostyki prenatalnej;

2007 r. - ukończona specjalizacja lekarska w zakresie położnictwa i ginekologii z oceną *bardzo dobrą* – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi;

2009 r.- certyfikat kompetencji w zakresie procedur inwazyjnych w ciąży, Fundacja Medycyny Płodowej (*Fetal Medicine Foundation, Wielka Brytania*);

2015 r. - doktor nauk medycznych na podstawie rozprawy: „Rola ultrasonografii w wykrywaniu zaburzeń czynnościowych układu krążenia płodu i wrodzonych wad serca na etapie późnego pierwszego trymestru ciąży.” Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego, – *rozprawa z wyróżnieniem*.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- 2000 r. - 2007 r. młodszy asystent w Zespole Klinik Ginekologiczno-Położniczych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (2000-2004 Klinika Ginekologii I Położnictwa; 2004-2006 Klinika Ginekologii i Niepłodności; 2006-2007 Klinika Ginekologii i Onkologii);
- 2007 r. - starszy asystent w Oddziale Klinicznym Kliniki Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie;
- 2008 r. - 2009 r. lekarz specjalista (*ang. Specialist Registrar*) w Oddziale Medycyny Płodowej (Centre for Fetal Care), Imperial College Healthcare, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Londyn, Wielka Brytania;
- 2009 r. – obecnie - starszy asystent w Zespole Klinik Ginekologiczno-Położniczych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (Klinika Położnictwa i Perinatologii);
- 2012 r. - obecnie - asystent w Katedrze Ginekologii i Położnictwa – Klinice Ginekologii i Onkologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić

oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Jednotematyczny cykl publikacji:

„ Analiza wydolności skriningu w kierunku trisomii 21, trisomii 18 oraz monosomii X u płodu za pomocą ultrasonografii późnego pierwszego trymestru ciąży bez wspomaganie surowiczymi oznaczeniami biomarkerów.”

Jest to cykl 5 publikacji będący indywidualnym wkładem w naukę i rozwój wiedzy, dotyczącym zastosowania współczesnej ultrasonografii w wykrywaniu najczęstszych trisomii oraz monosomii X u płodu.

Wymienione publikacje, zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych pozycjonowanych w bazie *Journal Citation Reports (JSC)* w dziedzinie ginekologii i położnictwa pod względem liczby cytowań:

- ***Fetal Diagnosis and Therapy, Karger AG, Bazylea, Szwajcaria;***
- ***Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, Taylor & Francis Group, Wielka Brytania*** – oficjalne czasopismo Europejskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej (*European Association of Perinatal Medicine*); Międzynarodowego Towarzystwa Położników Perinatalnych (*the International Society of Perinatal Obstetricians*); oraz Federacji Towarzystw Perinatalnych Azji i Oceanii (*the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies*);
- ***Journal of Perinatal Medicine, De Gruyter, Niemcy*** - czasopismo związane ze Światowym Stowarzyszeniem Medycyny Perinatalnej (*World Association of Perinatal Medicine*).

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem **5 oryginalnych** prac. **Sumaryczny IF** dla tych publikacji wynosi **9,64 (KBN/MNiSW – 115 pkt.)**. Wymienione prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):

Publikacja nr 1

Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Matyszkiewicz A, Juszcak M, Wiercinska E, Latała E. How Effective Is First-Trimester Screening for Trisomy 21 Based on Ultrasound Only? Fetal Diagn Ther. 2016; 39:105-12.

IF – 2,7; KBN/MNiSW – 25 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej, zapewnieniu integralności całego badania, przeglądzie piśmiennictwa, zawartości intelektualnej manuskryptu, redakcji manuskryptu, poprawie i ostatecznej akceptacji wersji do publikacji. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 70%.

Publikacja nr 2

Wiechec M, Nocun A, Knafel A, Wiercinska E, Sonek J, Rozmus-Warcholinska W, Orzechowski M, Stettner D, Plevak P. Combined screening test for trisomy 21 - is it as efficient as we believe? J Perinat Med. 2016 Mar 23. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2016-0031/jpm-2016-0031.xml. DOI: 10.1515/jpm-2016-0031.

IF – 1.798; KBN/MNiSW – 25 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i projektu badania, koordynacji badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej, zapewnieniu integralności całego badania, przeglądzie piśmiennictwa, zawartości intelektualnej manuskryptu, redakcji manuskryptu, poprawie i ostatecznej akceptacji wersji do publikacji. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 60%.

Publikacja nr 3

Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Matyszkiewicz A, Wiercinska E, Latała E. How effective is ultrasound-based screening for trisomy 18 without the addition of biochemistry at the time of late first trimester? J Perinat Med. 2016; 44:149-59.

IF – 1,798; KBN/MNiSW – 25 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej, zapewnieniu integralności całego badania, przeglądzie piśmiennictwa, zawartości intelektualnej manuskryptu, redakcji manuskryptu, poprawie i ostatecznej akceptacji wersji do publikacji. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 70%.

Publikacja nr 4

Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Ludwin A; Ludwin I, Maczka M, Zietek D, Pasternok M, Moosburger D, Zalewski S, Rozmus-Warcholinska W (2016). Screening for trisomy 18 using traditional combined screening vs. ultrasound-based protocol in tertiary centre environment. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: 10.1080/14767058.2016.1224837

IF – 1,674; KBN/MNiSW – 20 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej, zapewnieniu integralności całego badania, przeglądzie piśmiennictwa, zawartości intelektualnej manuskryptu, redakcji manuskryptu, poprawie i ostatecznej akceptacji wersji do publikacji. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 60%.

Publikacja nr 5

Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Wiercinska E, Ludwin A, Ludwin I (2016): What are the most common first trimester ultrasound findings in cases of Turner Syndrome? The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI:10.1080/14767058.2016.1220525.

IF – 1,674; KBN/MNiSW – 20 pkt. (praca oryginalna)

Mój wkład w powstanie pracy polegał na: stworzeniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, analizie statystycznej, zapewnieniu integralności całego badania, przeglądzie piśmiennictwa, zawartości intelektualnej manuskryptu, redakcji

manuskryptu, poprawie i ostatecznej akceptacji wersji do publikacji. Mój proporcjonalny udział w realizacji pracy szacuję na 70%.

W załączeniu:

- kopie powyższych prac (załącznik nr 3)
- oświadczenie współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim (załącznik nr 4)
- potwierdzenie IF z poświadczeniem przez Bibliotekę Naukową Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki (załącznik nr 7)

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Wstęp:

Wg raportu Eurostat z 2015 roku średni wiek kobiet rodzących pierwsze dziecko w krajach europejskich wynosi 29 lat. Aktualnie ponad 40% obywaterek Unii Europejskiej zostaje po raz pierwszy matką po trzydziestym roku życia. Ta zauważalna tendencja opóźniania wieku zajścia w ciążę powoduje stopniowo zwiększającą się o 0,9% na rok częstość występowania trisomii 21 sięgającą w ostatnich latach 11,8 przypadków na 10 tysięcy urodzeń (Shin et al., 2009). Analogiczny trend odnotowano w zakresie występowania trisomii 18. W przypadku tej aberracji chromosomowej współczynnik występowania wynosił 3,95 przypadków na 10 tysięcy urodzeń w latach 1995-1999 i osiągnął wartość 6,94 na 10 tysięcy urodzeń w rejestrach z lat 2005-2009 (Nicolaidis, 2011). Nie obserwuje się wpływu wieku zajścia w ciążę na częstość występowania monosomii X wynoszącą 1 na 2500 żeńskich urodzeń. Jest to jednak jedna z najczęstszych aneuploidii u człowieka obserwowana z częstością 1-2% po zapłodnieniu (Barr et al. 2002).

Zalecanym obecnie badaniem przesiewowym u ciężarnych w kierunku podstawowych trisomii i przy okazji dla monosomii X jest test zestawiony (ang. *Combined Screening Test=CST*), który opracowano na początku XXI wieku. Jest on oparty na korekcie podstawowego ryzyka urodzenia dziecka z trisomią wynikającego z wieku ciężarnej za pomocą ultrasonograficznego pomiaru grubości warstwy płynu na karku płodu oraz surowiczych poziomów dwóch biomarkerów: wolnej podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *free β -Human Chorion Gonadotropin= f β -HCG*) i osoczowego białka ciążowego A (ang. *Pregnancy-Associated Plasma Protein A =PAPP-A*). Wspomniana warstwa płynu na karku płodu występuje między 10 a 15 tygodniem ciąży i została nazwana przeziernością karkową (ang. *Nuchal Translucency=NT*; Nicolaidis 1992). Jest ona traktowana jako pierwszorzędowy ultrasonograficzny marker aberracji chromosomowej. Ostatecznym wynikiem testu CST jest wartość indywidualnego ryzyka dla najczęstszych trisomii, która kwalifikuje ciężarną do dalszego postępowania. Jak dotąd opracowano szereg algorytmów obliczeniowych tego testu, jednak najpowszechniej stosowanym na świecie jest algorytm wg Fundacji Medycyny Płodowej (ang. *Fetal Medicine Foundation=FMF*) (Snijders et al. 1996; Luthgens 2008). Wg publikacji autorów metody, a także innych współpracujących z FMF, czułość (ang. *Detection Rate=DR*) CST w wykrywaniu trisomii 21 sięga ok. 90%, wykazując wskaźnik wyników fałszywie dodatnich (ang. *False Positive Rate=FPR*) na poziomie 2-3% (Spencer 2003; Nicolaidis 2005, Kagan 2008). Należy zaznaczyć, że niezależnie od FMF grupy naukowców nie uzyskały tak dobrych wyników uzyskując DR rzędu 80% przy FPR 5-10% (Wapner 2005; Norton 2015). Dalsze badania nad skriningiem w kierunku aneuploidii w pierwszym trymestrze ciąży miały na celu zoptymalizowanie wydolności testu CST za pomocą uwzględnienia drugorzędowych ultrasonograficznych

parametrów korygujących zwanych markerami takich jak ocena kostnienia nosa, czynności zastawki trójdzielnej, czy spektrum przepływu w przewodzie żylnym, które pozwalają na obniżenie FPR (Nicolaidis et al. 2011; Ghaffari et al. 2012; Karadzov-Orlic et al. 2012). Te parametry wykazują wysoką swoistość dla płodu obciążonego najczęstszymi trisomiami, a także monosomią X. Z drugiej strony biomarkery surowicze wskazują jedynie w sposób nieswoisty na zaburzenie czynności łożyska, które jest dość często związane z aberracją chromosomową u płodu. W wielu publikacjach uznano, że drugorzędowe markery ultrasonograficzne są zbyt wymagające, aby móc je wprowadzić do powszechnego zastosowania z uwagi na krzywą uczenia oraz konieczność wprowadzenia programów weryfikacji poprawności ich oceny (Senat et al. 2003; Falcon et al. 2006; Maiz et al. 2008). Badacze zagadnienia pracowali nad zmianą klasycznej strategii skryningowej opartej na sztywnej wartości punktu odcięcia indywidualnego ryzyka (*najczęściej stosowana wartość to 1/300*) i w konsekwencji na podziale wyników na wykazujące niskie lub podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z trisomią. W takiej strategii wynik podwyższonego ryzyka jest równoznaczny ze wskazaniem do testu diagnostycznego. W celu poprawy czułości dla wykrywania aberracji chromosomowych u płodu analizowano strategię skryningu stopniowanego (*ang. step-wise screening*), którego przykładem jest test zintegrowany (*ang. Integrated Test=IT*) uwzględniający biomarkery drugiego trymestru ciąży (Currier et al. 2012). Opóźnienie uzyskania ostatecznego wyniku badania przesiewowego za pomocą tej strategii prawie do połowy ciąży zdyskwalifikowało ją z powszechnego użycia. Udowodniono natomiast, że inna strategia tzw. skryningu warunkowego (*ang. contingent screening*) polegającego na podziale na trzy zakresy wartości ryzyka jest najbardziej optymalna z punktu widzenia statystycznego. Polega ona na zastosowaniu następujących zakresów wartości ryzyka dla wyników prostego testu CST: niskie ryzyko, pośrednie ryzyko oraz podwyższone ryzyko. Za pomocą tej strategii pacjentki wykazujące wartości pośredniego ryzyka w teście CST poddaje się dalszej ocenie np. za pomocą drugorzędowych parametrów ultrasonograficznych i na podstawie wtórnej korekty ryzyka kwalifikuje się je do grup ostatecznego niskiego lub podwyższonego ryzyka dla trisomii u płodu (Nicolaidis et al. 2005; Cuckle et al. 2008). Wprowadzone w ostatnich latach nieinwazyjne testy wysokiej czułości z surowicy ciężarnej oparte na sekwencjonowaniu wolnego DNA płodu pochodzenia kosmówkowego (*ang. Non-Invasive Prenatal Testing=NIPT*) są coraz częściej stosowane jako metoda weryfikująca wyniki pośredniego ryzyka właśnie w strategii skryningu warunkowego zamiast drugorzędowych parametrów ultrasonograficznych (Gyselaers et al. 2015). Póki co testy NIPT z uwagi na wysoki koszt w żadnym kraju nie zastąpiły tradycyjnej metody skryningowej opartej na teście CST (Neyt et al. 2014). NIPT wykazuje czułość dla trisomii 21 rzędu 99% przy FPR na poziomie poniżej 1%, jednak ma ograniczenia w przypadkach niskiej masy kosmówki objawiającej się niskimi poziomami PAPP-A. Może to mieć miejsce np. w przypadkach trisomii 18 u płodu, co przekłada się na niepowodzenia tej metody określane na poziomie 8% oznaczeń. NIPT wykazuje także słabszą czułość w zakresie aberracji chromosomów płciowych na poziomie 88% dla monosomii X przy 0,12% FPR (Gil et al. 2014).

W ostatnich latach zaczęto zauważać alarmujące wskaźniki wyników fałszywie dodatnich testu zestawionego CST u ciężarnych po 40-tym roku życia. Niektórzy autorzy zaproponowali eliminację czynnika wieku do określenia indywidualnego ryzyka urodzenia dziecka z trisomią w tej grupie ciężarnych proponując tzw. koncepcję ryzyka absolutnego (Wapner et al. 2003; Gebb et al. 2019; Schmidt et al. 2010; Engels et al. 2013).

Warunki skryningowe pod kątem aberracji chromosomowych u płodu w Polsce są nietypowe w odniesieniu do krajów Europy zachodniej. Jednym z powodów jest refundacja

skriningu przez Narodowy Fundusz Zdrowia jedynie dla pacjentek spełniających jedno z następujących kryteriów: wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie w danym roku kalendarzowym, w którym kończy 35 lat), wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka, stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka, stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową, oraz stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu ([wymogi Małopolskiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ](#)). Jednocześnie średni wiek ciężarnych w naszym kraju wg rocznika statystycznego z 2012 roku wynosi 29 lat. Wobec tego duża grupa ciężarnych nie spełnia wskazań do refundacji skriningu. Wśród nich znajdują się ciężarne, które często rezygnują z oceny biomarkerów z powodów ekonomicznych i poddają się jedynie badaniom przesiewowym w oparciu o parametry ultrasonograficzne. Należy w tym miejscu podkreślić, że ta praktyka wpłynęła na wysoki poziom kompetencji ultrasonograficznych polskich lekarzy przeprowadzających skrining i skupienie ich uwagi na tym elemencie testu zestawionego. Wg danych ze strony FMF z grudnia 2015 roku 94% z nich przeszło z powodzeniem audyt w zakresie oceny kostnienia nosa, 65% w zakresie oceny czynności zastawki trójdzielnej, a 73% w zakresie oceny spektrum przewodzenia żylnego. Dla porównania w tym samym czasie w Wielkiej Brytanii, ojczyźnie skriningu w kierunku aneuploidii u płodu, jedynie 77% aktywnych badających potwierdziło kompetencję oceny kostnienia nosa, 37% zastawki trójdzielnej i tylko 35% przewodzenia żylnego.

Kolejną równie istotną przyczyną odmienności warunków skriningowych w Polsce są złe doświadczenia polskich ginekologów i ich pacjentek z nieakredytowanymi przez FMF analizatorami biomarkerów surowicy wykazującymi wysokie wskaźniki wyników fałszywie dodatnich. W konsekwencji przeprowadzano nadmierną liczbą niepotrzebnych testów diagnostycznych stanowiących potencjalne zagrożenie dla utrzymania ciąży. Poza dobrze opisanym w literaturze ujemnym wpływem na efektywność biomarkerów w teście CST takich czynników jak podwyższone BMI, palenie tytoniu, cukrzyca, niewydolność nerek, czy zastosowanie technik wspomaganego rozrodu, z pewnością istnieją w tym przypadku niezbadane czynniki modulujące (Gierris et al. 2009; Spencer 2014; Valentin et al. 2015). Nie można wykluczyć w tym zakresie wpływu na surowicze poziomy biomarkerów szerokiego stosowania w Polsce gestagenów, których nie używa się w krajach Europy zachodniej w patologjach wczesnej ciąży oraz nieznanego wpływu coraz częściej obserwowanych w naszym kraju zaburzeń tarczycy u ciężarnych. Jednak do tej pory nie przeprowadzono w Polsce większych szczegółowych badań wydolności testu CST w oparciu o rodzimą populację. Równocześnie nie oceniono dotąd na polskiej populacji różnic wydolności skriningowej testu CST w poszczególnych grupach wiekowych ciężarnych.

Biorąc pod uwagę opisane powyżej fakty i wykorzystując unikatowe polskie warunki skriningowe postanowiłem jako pierwszy na świecie przeanalizować wydolność wieloparametrowego badania ultrasonograficznego późnego pierwszego trymestru jako samodzielnego testu skriningowego dla wykrywania trisomii 21, trisomii 18 oraz monosomii X u płodu. Do tej pory żadna grupa autorów nie podjęła tego zagadnienia z pominięciem zastosowania surowiczych biomarkerów. Kolejnym celem moich badań było ustalenie najczęstszych wzorców kombinacji podejrzanych parametrów ultrasonograficznych występujących u płodów z trisomią 21, trisomią 18, oraz z monosomią X w odniesieniu do płodów bez aberracji chromosomowej. Z uwagi na dostępność specyficznego algorytmu FMF dla wykrywania trisomii 21 i trisomii 18 przeprowadziłem pierwsze polskie badania

dwuramienne porównujące klasyczny test zestawiony CST z zaproponowaną przeze mnie metodą w oparciu o samodzielną wieloparametrową ultrasonografię w wykrywaniu trisomii 21 oraz trisomii 18. Biorąc pod uwagę kwestionowany przez niektórych autorów czynnik wieku u ciężarnych po 40 roku życia dokonałem również szczegółowej oceny wydolności skringingu w kierunku trisomii 21 w poszczególnych grupach wiekowych ciężarnych w oparciu o polską populację.

Publikacja nr 1

Cele **Publikacji nr 1** opublikowanej w *Fetal Diagnosis and Therapy* (Karger AG, Szwajcaria) obejmowały:

1. analizę dodatnich markerów aneuploidii i anomalii strukturalnych u płodów z trisomią 21 w odniesieniu do płodów bez aberracji chromosomowej;
2. ocenę wydolności skringingowej wieloparametrowego testu ultrasonograficznego zestawionego z wiekiem oraz testu porównawczego opartego na NT i wieku ciężarnej;
3. ocenę wydolności skringingowej testów wymienionych w punkcie 2 w poszczególnych grupach wiekowych 26 do 30 lat, 31-35 lat, 36-40 lat oraz powyżej 40 r.ż.

Podstawowym i jednocześnie oryginalnym elementem metodyki tej pracy było przeprowadzenie analizy prospektywnej na podstawie 6265 badań USG wykonanych tylko przez trzech lekarzy, w tym dwóch o bardzo wysokich kompetencjach diagnostycznych (ponad 8 lat skutecznego audytu w zakresie całego panelu ultrasonograficznych markerów aneuploidii). W badanej grupie wykazano 84 płody z trisomią 21. Zastosowano wystandaryzowany protokół obejmujący markery aneuploidii (*NT, kostnienie nosa, czynność zastawki trójdzielnej, ocena spektrum przepływu w przewodzie żylnym, liczba naczyń w pępowinie*); ocenę pod kątem wad strukturalnych wykazujących ustalone ryzyko aneuploidii (*wspólny kanał przedstonkowo-komorowy, holoprozencefalię, olbrzymi pęcherz moczowy, przepuklinę przeponową i przepuklinę pępkową/pępowinową*); oraz dużych wad strukturalnych bez wpływu na algorytm ryzyka aneuploidii wg FMF (*wady kończyn, bezczaszkowie, przepuklina mózgowa, rozszczep podniebienia, serce jednokomorowe, podejrzany obraz o wadę stożka tętniczego na poziomie projekcji trzech naczyń z tchawicą, torbiele jamy brzusznej, poszerzenie kieszonek limfatycznych szyi*). Ważnym elementem metodyki tej pracy było zastosowanie po raz pierwszy w literaturze algorytmu oceny ryzyka FMF bez udziału biomarkerów. W tej publikacji oparłem się na podawanych w literaturze wysokich wskaźnikach procentowych występowania dodatnich markerów aneuploidii u płodów z trisomią 21 takich jak podwyższona przezierność karkowa (obserwowana u 76% wg Snijdersa et al. 1996), opóźnione kostnienie nosa (u 68,8% wg Cicero 2004), niedomykalność zastawki trójdzielnej (u 65,1% wg Faiola et al. 2005), oraz nieprawidłowy profil przepływu w przewodzie żylnym (u 73,3% wg Huggon et al. 2004). Użyłem w tej pracy testu wieloparametrowego obejmującego wszystkie ultrasonograficzne markery aneuploidii wpływające na wartość indywidualnego ryzyka, wartość częstości rytmu serca płodu oraz wiek ciężarnej (test „NT+”). Porównałem go z testem odniesienia opartego na NT, częstości rytmu serca oraz wieku ciężarnej (test „NT”).

W **Publikacji 1** wykazałem, że płody z trisomią 21 w 71,4% prezentują dodatnie markery aneuploidii w koincydencjach. Najczęstszą stwierdzoną kombinacją obserwowaną w tej aneuploidii jest zestawienie pogrubiałej przezierności karkowej i niewydolności zastawki trójdzielnej (63,5%), drugie co do częstości zestawienie to pogrubiała przezierność karkowa i osłabione kostnienie nosa (28,6%). Z kolei koincydencje dodatnich markerów aneuploidii

u płodów z euploidią wykazałem w badanej grupie tylko u 1,1% z nich. Samodzielnie występujące markery aneuploidii występowały u 28,6% płodów z trisomią 21, z czego 19% stanowiły płody z izolowaną pogrubiałą przeziernością karkową. W grupie płodów z euploidią 7,7% z nich wykazywało izolowane markery, w tym 3,2% stanowiła pogrubiała przezierność karkowa. Analiza koincydencji występowania dodatnich markerów aneuploidii w trisomii 21 bez powiązania z poziomami biomarkerów nie była do tej pory publikowana przez żadną grupę badaczy. W zakresie pozasercowych anomalii strukturalnych płody z trisomią 21 wykazywały 5,3 razy więcej anomalii, głównie o charakterze obrzęku. Wady serca wykazałem 35,8 razy częściej w trisomii 21 względem euploidii. W tej grupie anomalii dominowały wady przeciekowe. Analiza wydolności skringingu testu wieloparametrowego „NT+” za pomocą metody ROC (*ang. Receiver Operating Characteristic*) wykazała czułość 91,7% przy wskaźniku FPR 3% natomiast przy FPR 5% czułość 95,2%. Tą metodą wyznaczyłem odcięcie wartości ryzyka 1/100. W pracy wykazałem, że wydolność skringingu za pomocą testu „NT+” w dużym stopniu zależy od wieku ciężarnej. W zakresie czułości zaobserwowałem tendencję wzrostową dla czułości od wartości 94,7% dla grupy wiekowej 26-30 lat do 100% dla ciężarnych po 41 roku życia. Trudny do wyjaśnienia jest spadek czułości w grupie 31-35 lat do 83,9%. Wskaźnik wyników fałszywie dodatnich rośnie z wiekiem i wynosi od 1,6% dla kobiet w wieku 26-30 lat do 12,9% u ciężarnych po 41 r.ż.

Najważniejsze wnioski z Publikacji nr 1:

1. Wyniki pracy udowadniają znaczenie ultrasonograficznej oceny wieloparametrowej płodu w celu wykrywania trisomii 21 z uwagi na obserwowane częste koincydencje występowania dodatnich ultrasonograficznych markerów aneuploidii obserwowane w przypadkach zespołu Downa.
2. Zastosowanie wczesnej oceny serca ma istotne znaczenie w wykrywaniu trisomii 21 w oparciu o ultrasonografię bez wspomaganie biomarkerami.
3. Wieloparametrowy ultrasonograficzny test „NT+” wykazuje wydolność skringingową na porównywalnym poziomie, co publikowane dane na temat wydolności złożonego testu CST wspomaganego drugorzędowymi ultrasonograficznymi markerami aneuploidii. Może on w związku z tym stanowić skuteczną alternatywę dla testu CST w zakresie wykrywania trisomii 21.

Znaczenie praktyczne i naukowe wyników Publikacji 1:

Wyniki tej pracy są istotne dla ośrodków diagnostyki prenatalnej. Wyniki moich badań z całą pewnością pomogą lekarzom konsultującym przypadki skringowe pierwszego trymestru. Dotyczy to głównie pacjentek, u których istnieje ryzyko fałszywie dodatnich wyników testu CST wynikających ze składnika biochemicznego. W tej grupie należy wyróżnić pacjentki z cukrzycą, chorobami nerek, leczone technikami wspomaganego rozrodu, a także te z ciążami wielopłodowymi. W takich przypadkach można zastosować opisany w tej pracy test „NT+”. W **Publikacji 1** zwróciłem także uwagę na różnice wynikające z wydolności skringingu za pomocą testu „NT+” w zależności od wieku ciężarnej, szczególnie u kobiet po 40 roku życia. Jest to pierwsza publikacja pokazująca wydolność skringingu pierwszego trymestru w kierunku trisomii 21 w oparciu o samodzielną wieloparametrową ultrasonografię.

Publikacja nr 2

Na podstawie wyników **Publikacji 1** oraz obserwowanych w codziennej pracy licznych przypadków z wynikami fałszywie dodatnimi prostego testu zestawionego CST, które wykazywały podwyższone ryzyko dla trisomii 21 zaprojektowałem prospektywne badanie dwuramienne dotyczące skriningu w kierunku zespołu Downa będące przedmiotem **Publikacji 2** (*Journal of Perinatal Medicine, De Gruyter, Niemcy*). Pierwsze ramię badania obejmowało 5733 ciężarne, w tym 87 płodów z trisomią 21 i było oparte na wynikach testu „NT+” wg metodyki opisanej powyżej z odcięciem ryzyka 1/100 jak w **Publikacji 1**. Nazwałem to ramię USG (*ang. Ultrasound Screening Group*). Drugie ramię badania-CSG (*ang. Combined Screening Group*) obejmowało 5145 ciężarne, w tym 51 płodów z trisomią 21 i opierało się na wynikach tradycyjnego testu złożonego CST, które analizowałem z użyciem odcięć wartości ryzyka 1/100 i 1/300. Oba ramiona badania nie różniły się statystycznie pod względem występowania trisomii 21. W obu ramionach badania zastosowałem dodatkowo oryginalną metodę ryzyka absolutnego (*ang. Absolute Risk=AR*) pomijającą aspekt wieku z odcięciem 1,2.

Cele **Publikacji 2** obejmowały:

1. porównanie dwóch metod skriningowych późnego pierwszego trymestru dla wykrywania trisomii 21: testu złożonego CST oraz testu „NT+” wprowadzonego przeze mnie do piśmiennictwa w **Publikacji 1**;
2. ocenę wpływu wieku na zastosowane w pracy metody skriningowe.

Według dostępnej wiedzy jest to pierwsze badanie porównujące wymienione dwie metody skriningowe w oparciu o łączną grupę 10 878 ciężarnych. W tej populacji wykazałem 138 płody z trisomią 21. Badane ciężarne nie różniły się statystycznie pod względem BMI pomiędzy ramionami badania. W zakresie analizowanych płodów nie wykazano istotnych różnic w średniej grubości NT ani długości głowowo-siedzeniowej. Testy zastosowane w ramieniu USG („NT+” oraz „AR NT+”) wykazały wyższą swoistość, dodatnią wartość predykcyjną i dokładność diagnostyczną w porównaniu z testami zastosowanymi w ramieniu CSG („CST 1/100”; „CST 1/300” oraz „AR CST”). Za pomocą oceny metodą ROC, test „NT+” wykazał czułość 90% przy FPR 3%, oraz 94% przy 5% FPR. Test CST z kolei zaprezentował czułość 78% przy 3% FPR, oraz 85% przy 5% FPR.

Najważniejsze wnioski z publikacji nr 2:

1. Test „NT+” jest skuteczną alternatywą skriningową w kierunku trisomii 21 dla tradycyjnego testu CST;
2. Test CST na badanej przez autora i współpracowników populacji wykazuje dużo wyższe wartości wskaźnika wyników fałszywie dodatnich w porównaniu z danymi literaturowymi, co może wynikać z niższych surowiczych poziomów PAPP-A u analizowanych ciężarnych i stosunkowo dużego odsetka płodów w obu ramionach badania wykazujących pogrubiałe NT;
3. Metoda ryzyka absolutnego skutecznie zmniejsza liczbę wyników fałszywie dodatnich w przypadku testów „NT+” oraz CST w grupie ciężarnych powyżej 41 roku życia.

Znaczenie praktyczne i naukowe Publikacji nr 2:

Wyniki tej pracy stanowią mocny argument, aby ponownie przedyskutować wydolność testu CST, szczególnie w aspekcie wyników fałszywie dodatnich. Jest to pierwsze

większe polskie badanie demonstrujące wydolność testu CST. Praca ma olbrzymie znaczenie dla polskiej populacji wykazującej suboptymalną wydolność tej metody przesiewowej. Być może inne populacje także wykazują podobny profil biomarkerów, powodujący osłabienie wydolności skringingu. Opisując we wstępie polską specyfikę lekarze ginekolodzy i genetycy kliniczni napotykając w codziennej pracy wyniki badań skringingowych bez udziału biochemii do czasu tej publikacji nie mieli podstaw merytorycznych w interpretacji takich wyników pod względem czułości, wyników fałszywie dodatnich oraz wpływu wieku na wydolność skringingu w zakresie trisomii 21. Analogicznie jak w pracach innych autorów, w Publikacji 2 wykazałem trudne do zaakceptowania wartości wyników fałszywie dodatnich testu CST u ciężarnych po 40rż przekraczające 40%. W tej grupie skutecznie zmniejszyłem FPR za pomocą metody ryzyka absolutnego nie obserwując negatywnego wpływu na czułość wykrywania trisomii 21. Ta strategia ma olbrzymie znaczenie praktyczne, ponieważ pozwala w znaczny sposób zredukować liczbę niepotrzebnych testów diagnostycznych u kobiet po 40-tym roku życia. Obecnie w literaturze trwają dyskusje nad zastosowaniem strategii skringingu warunkowego z użyciem testu CST jako metody wstępnej uzupełnionej testami wysokiej czułości NIPT. W mojej ocenie test „NT+” stanowiłby w tym miejscu bardziej odpowiednią rolę wstępną z uwagi na większą swoistość i niezależność od biomarkerów podlegających szeregu wpływom w organizmie ciężarnej.

Publikacja nr 3

Biorąc pod uwagę stopniowo rosnącą częstość występowania trisomii 18, wysoki odsetek potencjalnego błędu oznaczenia w testach wysokiej czułości NIPT w przypadku tej aneuploidii, brak jednoznacznych wytycznych skringingowych dla zespołu Edwardsa u płodu oraz doświadczenia z **Publikacji 1 i 2** zaprojektowałem metodykę **Publikacji 3**, którą zamieściłem w *Journal of Perinatal Medicine, De Gruyter, Niemcy*. W odróżnieniu od zespołu Downa, na którym skupiały się wyżej wymienione prace założyłem, że w przypadku trisomii 18 skuteczność wieloparametrowego badania ultrasonograficznego będzie bardziej wydajna z uwagi bardzo wysoką częstość występowania anomalii strukturalnych u płodów z tą aberracją chromosomową. W literaturze podkreśla się w tym zakresie obecność przepukliny pępkowej/pępowinowej (*obserwowane u 49% płodów*), nieprawidłowości kończyn górnych (*u 6%*), olbrzymi pęcherz moczowy (*u 4%*), oraz wady serca (*u 83-84%*) wg publikacji Yeo et al. 2003, Yang et al. 2005, oraz wg Sepulveda et al. 2010. Dodatkowo płody z trisomią 18 wykazują w dużym procencie obecność dodatnich markerów aneuploidii takich jak pogrubienie przezierności karkowej (*u 76% płodów wg Snijders et al. 1996 oraz 91% wg Sepulveda et al. 2010*), opóźnienie kostnienia nosa (*u 57,1% wg Cicero et al. 2003*), niedomykalność zastawki trójdzielnej (*u 53% wg Faiola et al. 2005*), nieprawidłowy profil przepływu w przewodzie żylnym (*u 37,9% wg Huggon 2004*) oraz dwunaczyniową pępowinę (*u 77% wg Rembouskos et al. 2003*). Biorąc pod uwagę wcześniej opisane fakty, w metodyce badania ująłem wczesną ocenę anatomii płodu wraz z oceną serca pod kątem liczby nąpyłów do komór, proporcji wielkości komór, dużych przecieków w przegrodzie międzykomorowej oraz nieprawidłowego obrazu projekcji trzech naczyń z tchawicą.

Publikacja 3 jest pierwszą na świecie analizą skuteczności skringingu w kierunku trisomii 18 wg algorytmu swoistego dla trisomii 18 opracowanego przez FMF jednak bez zastosowania biomarkerów. Z uwagi na dane literaturowe na temat stosowania metodyki łączenia algorytmu dla trisomii 18 z algorytmem dla trisomii 21 w celu skuteczniejszego wykrywania zespołu Edwardsa w **Publikacji 3** zastosowałem dodatkowo analizę wydolności

oceny indywidualnego ryzyka dla trisomii 21 (Breathnach et al 2007, Kagan et al. 2008).

Cele **Publikacji 3** obejmowały:

1. analizę dodatnich markerów aneuploidii i anomalii strukturalnych u płodów z trisomią 18 względem płodów bez aberracji chromosomowej;
2. opracowanie modelu regresji logistycznej na podstawie najczęściej obserwowanych nieprawidłowych obrazów ultrasonograficznych w przypadkach trisomii 18;
3. ocenę wydolności skriningu w kierunku trisomii 18 za pomocą wieloparametrowych algorytmów opracowanych przez FMF dla trisomii 18 oraz dla trisomii 21 bez uwzględnienia surowiczego poziomu biomarkerów, natomiast ze szczególnym uwzględnieniem badania ultrasonograficznego wczesnej anatomii płodu;
4. analizę wpływu wieku na wydolność skriningu w kierunku trisomii 18 wg metody opisanej w punkcie 1.

Populacja badana obejmowała 5650 ciężarnych, w tym 37 przypadków trisomii 18. W zakresie podstawowych parametrów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy przypadkami euploidii i trisomii 18 pod względem wieku ciężarnych, długości głowowo-siedzeniowej płodu oraz częstości rytmu serca. Te różnice występowały natomiast w zakresie grubości przezierności karkowej.

Podobnie jak w **Publikacji 1** koncentrującej się na trisomii 21, w **Publikacji 3** przedstawiłem analizę koincydencji występowania dodatnich markerów aneuploidii. Jedynie 2,7% przypadków trisomii 18 w badanej grupie nie wykazała obecności żadnego dodatniego markera aneuploidii, co dotyczyło 91,1% płodów z euploidią. Samodzielnie występujące dodatnie markery ultrasonograficzne występowały tylko w 5,4% przypadków trisomii 18 oraz w 7,8% u płodów z euploidią. Najczęstsze obserwowane koincydencje dodatnich markerów aneuploidii u badanych płodów z trisomią 18 to zwiększona przezierność karkowa oraz niedomykalność zastawki trójdzielnej (43,2%) i kolejno pogrubiała przezierność karkowa wraz z opóźnionym kostnieniem nosa (40,7%). Te kombinacje występowały jedynie w 0,3% każda u płodów z euploidią. Anomalie pozasercowe wykazałem w 35,1% przypadków trisomii 18 w odniesieniu do 0,8% przypadków płodów bez aberracji chromosomowej. W zakresie wrodzonych wad serca u 70,3% płodów z trisomią 18 potwierdziłem anomalie, które występowały tylko u 0,5% przypadków euploidii. Najczęstsze cechy trisomii 18 wykazane w **Publikacji 3** ująłem w modelu regresji logistycznej i uzyskałem istotność statystyczną dla następujących parametrów: przezierność karkowa powyżej 95 percentyla (OR=6), niedomykalność zastawki trójdzielnej (OR=63,6), dwunacyniową pępowinę (OR=23,9), dominację prawego serca (OR=134,6) oraz przepuklinę pępkową (OR=50,7).

Przy wartościach odcięcia ryzyka na poziomie 1/100 wieloparametrowy algorytm swoisty dla trisomii 18 wykazał czułość wykrywania zespołu Edwardsa rzędu 94,6% przy 1,1% FPR. Dla porównania dane literaturowe na podstawie prostego testu złożonego CST, a także wspomaganego drugorzędowymi ultrasonograficznymi markerami aneuploidii wykazują czułość między 79% a 93% przy FPR 0,2-0,5 (Tul et al. 1999; Spencer et al. 2002; Breathnach 2007; Kagan et al. 2008). Nieswoisty algorytm dedykowany trisomii 21 w **Publikacji 3** wykazał czułość wykrywania zespołu Edwardsa rzędu 78,4% przy 3,3% FPR. Badając wpływ wieku na wydolność skriningu w kierunku trisomii 18 za pomocą wieloparametrowej ultrasonografii specyficznej dla tej aneuploidii wykazałem tendencję wzrostową czułości od wartości 90% dla grupy wiekowej 26-30 lat do 100% dla ciężarnych powyżej 36 roku życia ze spadkiem czułości w grupie 31-35 lat do 85,7%. Wskaźnik wyników fałszywie dodatnich rósł wraz z wiekiem ciężarnych i wynosił od 2% dla kobiet w wieku 26-30 lat do 12,9% u ciężarnych po 41 r.ż.

Najważniejsze wnioski z Publikacji nr 3:

1. Wyniki pracy udowadniają znaczenie ultrasonograficznej oceny wieloparametrowej płodu w celu wykrywania trisomii 18 z uwagi na często obserwowane koincydencje markerów aneuploidii występujące w przypadkach tej aberracji chromosomowej.
2. Ocena wczesnej anatomii ze zwróceniem szczególnej uwagi na wczesne badanie serca w znacznym stopniu poprawia wykrywalność trisomii 18.
3. Wieloparametrowy algorytm opracowany przez FMF dla trisomii 18 bez uwzględnienia biomarkerów przy zastosowaniu odcięcia 1/100 wykazuje wyższą czułość wykrywania zespołu Edwardsa w odniesieniu do danych literaturowych przy nieznacznie wyższym wskaźniku wyników fałszywie dodatnich rzędu 1%.

Znaczenie praktyczne i naukowe Publikacji nr 3:

Jest to pierwsza praca potwierdzająca wysoką wydolność skringową w kierunku trisomii 18 na podstawie samodzielnego wieloparametrowego badania ultrasonograficznego i oceny indywidualnego ryzyka wg algorytmu FMF jednak bez udziału biomarkerów. Tą metodę można traktować jako alternatywę dla testu CST. Wyniki tej pracy są istotne dla ośrodków diagnostyki prenatalnej szczególnie w zakresie skringu w kierunku aneuploidii u pacjentek, gdzie istnieje potencjalne ryzyko fałszywie dodatnich wyników testu CST wynikających ze składnika biochemicznego, takich jak cukrzyca, choroby nerek, zastosowanie technik wspomaganego rozrodu, czy ciąża wielopłodowa. Należy także brać pod uwagę znaczenie tej pracy w obecnym czasie transformacji skringu opartego na teście CST do skringu z zastosowaniem w pierwszej linii testów NIPT. Trisomia 18 u płodu z uwagi na obserwowane w dużym odsetku przypadków niskie poziomy PAPP-A świadczące o niskiej masie łożyska stanowi ryzyko niepowodzenia oznaczeń NIPT rzędu ok. 8% (Revello et al. 2016). Wieloparametrowe badanie ultrasonograficzne o wysokiej swoistości nie wykazuje tego mankamentu. W **Publikacji 3** zwróciłem także uwagę na różnice wynikające z wydolności skringu opisaną metodą w zależności od wieku ciężarnej, szczególnie u kobiet po 40 roku życia.

Publikacja nr 4

Na podstawie wyników **Publikacji 3** pokazującej wiarygodną wydolność ultrasonograficznego skringu w kierunku trisomii 18 oraz pracy dwuramiennej na temat trisomii 21 (**Publikacja 2**) opracowałem metodykę pozwalającą na porównanie wydolności powszechnie używanego testu skringowego CST w wykrywaniu trisomii 18 względem metody opisaną w **Publikacji 3**. Z uwagi na podawane w literaturze różne wartości odcięcia testów skringowych stosowane w przypadku wykrywania trisomii 18 dodatkowo zastosowałem najczęściej opisywane w literaturze granice odcięcia: 1/50, 1/100 oraz 1/300 (Spencer et al. 2003; Wojdemann et al. 2005; Koster et al. 2010; Breathnach et al. 2007). W **Publikacji 4** wprowadziłem koncepcję dwuramiennego badania prospektywnego podobnie jak w **Publikacji 2** na temat trisomii 21. **Publikacja 4** została zamieszczona w *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, Taylor&Francis Group, Wielka Brytania*.

Cele **Publikacji 4** obejmowały:

1. porównanie dwóch metod skringowych późnego pierwszego trymestru dla wykrywania trisomii 18: testu złożonego CST oraz testu wieloparametrowego w oparciu o zmienne ultrasonograficzne z pominięciem biomarkerów.
2. ocenę wpływu wieku na zastosowane w pracy metody skringowe.

Według przeprowadzonego przeglądu literatury jest to pierwsze badanie porównujące

wymienione dwie metody skringowe w oparciu o łączną grupę 10 820 ciężarnych. W tej populacji wykazałem 57 płodów z trisomią 18. Pierwsze ramię badania obejmowało 5688 ciężarne, w tym 29 płodów z trisomią 18 i było oparte na wynikach ultrasonograficznego testu wieloparametrowego wg metodyki opisanej w **Publikacji 3** z odcięciami ryzyka 1/50, 1/100 oraz 1/300. Nazwałem to ramię USG (*ang. Ultrasound Screening Group*). Drugie ramię badania-CSG (*ang. Combined Screening Group*) obejmowało 5132 ciężarne, w tym 28 płodów z trisomią 18 i opierało się na wynikach tradycyjnego testu złożonego CST, które analizowałem z użyciem odcięć wartości ryzyka 1/50, 1/100 i 1/300. Oba ramiona badania nie różniły się statystycznie pod względem występowania trisomii 18.

Metody skringowe zastosowane w ramieniu USG wykazały skuteczniejszą wydolność w zakresie czułości dla trisomii 18 oraz wskaźnika wyników fałszywie dodatnich. Test ultrasonograficzny z odcięciem ryzyka 1/50 odznaczał się DR=89,7% przy FPR=1,3%; stosując odcięcie 1/100, DR=100% przy FPR=1,6%, natomiast przy odcięciu 1/300 DR=100% przy FPR=2,6%. W ramieniu CSG przy tych samych odcięciach odpowiednio zaobserwowałem DR=71,4% przy FPR 1,7%; DR=82,1 przy FPR=2,4%; oraz DR=89,3% przy FPR=4,2%.

Analizując wpływ wieku na wydolność skringu w ramieniu USG stosując odjęcia 1/100 i 1/300 w zakresie czułości wykazałem stałą tendencję dla czułości na poziomie 100% dla wszystkich grup wiekowych. Natomiast przy odjęciu 1/50 w tym samym ramieniu zaobserwowałem spadek czułości między 26 a 40 r.ż. najbardziej wyrażony w zakresie wieku 31-35 lat, gdzie sięgał on 83,3%. Wskaźnik wyników fałszywie dodatnich w tym ramieniu wykazywał niskie wartości we wszystkich grupach wiekowych wynosząc maksymalnie 6,6% w zakresie wieku powyżej 41 lat. Z kolei ramię CSG wykazało dużą zależność wydolności skringu od zakresu wieku. Dla odjęcia 1/300, test CST odznaczał się czułością na poziomie 75% w grupach wiekowych poniżej 26 lat oraz między 31 a 35 lat. W pozostałych zakresach wieku zastosowanie odjęcia 1/300 wykazywało czułość 100%. Odcięcie 1/100 dla testu CST odznaczało się podobnym wpływem wieku na czułość za wyjątkiem grupy wiekowej poniżej 26 r.ż., gdzie odnotowano wyraźny spadek czułości do wartości 25%. Odcięcie 1/50 wykazywało w porównaniu z poprzednimi suboptymalne wartości czułości. Podobnie jak w ramieniu USG, test CST wykazuje niskie wartości wskaźnika wyników fałszywie dodatnich o najwyższych wartościach w grupie wiekowej powyżej 41 r.ż. W tym ramieniu dla odjęcia 1/300 wykazano wartość FPR na poziomie 10,1%, natomiast dla odjęcia 1/100 wartość 6%.

Najważniejsze wnioski z Publikacji nr 4:

1. Zastosowanie wieloparametrowego badania ultrasonograficznego wraz ze swoistym algorytmem FMF dla trisomii 18 przy wartości odjęcia 1/100 stanowi bardziej wydajne narzędzie skringowe w porównaniu do tradycyjnego testu zestawionego CST z odcięciem 1/300 pod względem czułości (100% vs 89%) oraz wskaźnika wyników fałszywie dodatnich (1,6% vs 4,2%).
2. Skringowy test ultrasonograficzny z pominięciem biomarkerów dla trisomii 18 nie podlega wpływowi wieku w zakresie czułości wykazując stałą wartość 100% w przeciwieństwie to testu CST wykazującego jedynie 75% czułości w grupach wiekowych poniżej 26 roku życia oraz między 31-35 lat.

Znaczenie naukowe i praktyczne Publikacji nr 4:

Do tej pory w literaturze nie konfrontowano testu CST z metodą skringową opartą o czyste parametry ultrasonograficzne zestawione z wiekiem ciężarnej. Wyniki tej pracy dowodzą, że skring w kierunku trisomii 18 może być skutecznie przeprowadzony za pomocą

wieloparametrowej ultrasonografii bez udziału biomarkerów. Opisując we wstępie polskie warunki skriningowe lekarze ginekolodzy i genetycy kliniczni napotykać w codziennej pracy wyniki badań skriningowych bez udziału biochemii do czasu tej publikacji nie mieli podstaw merytorycznych w interpretacji takich wyników pod względem czułości, wyników fałszywie dodatnich oraz wpływu wieku na wydolność skriningu w zakresie trisomii 18.

Publikacja nr 5

Poza najczęstszymi trisomiami 21 i 18 pary chromosomów stosunkowo częstą aberracją chromosomową jest monosomia X, czyli zespół Turnera. Do tej pory nie opracowano swobodnego algorytmu matematycznego przeznaczonego do skriningu w kierunku tej aneuploidii, ponieważ w życiu płodowym zdecydowana większość przypadków wykazuje znacznie pogrubiałą przezierność karkową rzędu 8,5mm (Kagan et al. 2006) i często cechy obrzęku uogólnionego. Te cechy powodują, że monosomia X jest wychwytywana jako uboczne działanie algorytmów FMF przeznaczonych dla najczęstszych trisomii. Jednocześnie prenatalny obraz ultrasonograficzny obserwowany w zespole Turnera jest trudno różnicować z innymi aberracjami chromosomowymi, chorobami jednogenowymi, wczesnymi postaciami niewydolności krążenia płodu z przyczyn pozagenetycznych. Nie należy także pominąć faktu, że obecnie coraz powszechniejsze testy skriningowe wysokiej czułości NIPT wykazują ograniczenia w zakresie wykrywania zespołu Turnera u płodu wykazując czułość 88% przy wskaźniku wyników fałszywie dodatnich 0,12%, co w porównaniu z czułością obserwowaną za pomocą tej metody dla trisomii 21 rzędu ponad 99% stanowi niską wydolność skriningową (Gil et al. 2014). W związku z tymi faktami zaplanowałem badanie, które opublikowałem na łamach *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, Taylor&Francis Group, Wielka Brytania*.

Cele **Publikacji 5** obejmowały:

1. analizę dodatnich markerów aneuploidii i anomalii strukturalnych u płodów z monosomią X względem płodów bez aberracji chromosomowej;
2. opracowanie modelu regresji wstecznej na podstawie najczęstszych parametrów ultrasonograficznych występujących prenatalnie w zespole Turnera w celu wyłonienia cech, które najbardziej zwiększają prawdopodobieństwo monosomii X u płodu.

Analizie poddano 9632 płody, jednak po zastosowaniu kryteriów wykluczających głównie wynikających z płci płodu badana populacja obejmowała 5644 ciężarne, w tym 31 płodów obarczonych monosomią X. W zakresie podstawowych parametrów badane płody z euploidią nie różniły się statystycznie pod względem długości głowowo-siedzeniowej od płodów z monosomią X. Wykazano natomiast istotne statystycznie różnice w zakresie grubości przezierności karkowej oraz częstości rytmu serca. Wszystkie płody z zespołem Turnera wykazały obecność przynajmniej jednego ultrasonograficznego markera aneuploidii. Brak tych markerów występował u płodów bez aberracji chromosomowej w 91,4% przypadków. Jedynie 25,8% przypadków monosomii X wykazywało obecność izolowanych markerów. Wśród najczęstszych kombinacji markerów ultrasonograficznych obserwowanych w tej aberracji chromosomowej wykazałem pogrubienie przezierności karkowej wraz z wrodzonym brakiem przewodu żylnego (32,5%) oraz pogrubiałą przezierność karkową wraz z ujemną falą a w spektrum przepływu w przewodzie żylnym. 50% przypadków zespołu Turnera wykazywało anomalie pozasercowe w odniesieniu do 0,95% przypadków euploidii. W zakresie wrodzonych wad serca aż u 54,8% przypadków monosomii X potwierdzono anomalie (z czego 94,1% stanowiła koarktacja aorty i 5,9% zespół niedorozwoju lewego serca) w odniesieniu do 0,5% płodów bez aberracji chromosomowej. Na podstawie najczęstszych parametrów ultrasonograficznych opracowałem model regresji wstecznej,

który wykazał istotność statystyczną dla grubości przezierności karkowej powyżej 3,5mm (OR=991) oraz dla dominacji prawego serca wskazującej na wadę lewego serca (OR=314).

Najważniejsze wnioski z Publikacji nr 5:

1. ultrasonografia późnego pierwszego trymestru stanowi główne narzędzie skринingowe w wykrywaniu monosomii X u płodu.
2. wczesna ocena serca skuteczna w ocenie dominacji prawego serca na podstawie dominacji napływu do prawej komory względem napływu do komory lewej oraz wyraźnej przewagi średnicy ramienia płucnego nad średnicą ramienia aortalnego na poziomie projekcji trzech naczyń z tchawicą jest cennym elementem pomocnym w wykrywaniu prenatalnym monosomii X.
3. prenatalny obraz fenotypowy zespołu Turnera w oparciu o badanie ultrasonograficzne obejmuje najczęściej znaczne pogrubienie przezierności karkowej, częstość rytmu serca powyżej 95 percentyla, nieprawidłowy profil przepływu w przewodzie żylnym- głównie wrodzony bark przewodu żylnego, cechy obrzęku uogólnionego oraz dominację prawego serca.

Znaczenie naukowe i praktyczne Publikacji nr 5:

Do tej pory inni autorzy nie zwracali uwagę na takie cechy ultrasonograficzne badania późnego pierwszego trymestru u płodów z zespołem Turnera jak wrodzony brak przewodu żylnego oraz ocenę dominacji prawego serca. Moim zdaniem są to istotne cechy różnicujące dla płodu podejrzanego o aberrację chromosomową.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych:

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych (wrzesień 2015) opublikowałem prace o łącznym **IF=20,312 (KBN/MNiSW – 230 pkt)**, zarejestrowałem **dwa międzynarodowe patenty** o znaczeniu edukacyjnym, zgłosiłem **kolejny patent**, napisałem **1 rozdział** w międzynarodowym podręczniku i wygłosiłem **3 doniesienia** na kongresach międzynarodowych.

Moje zainteresowania naukowo-badawcze od początku pracy w Katedrze Ginekologii i Położnictwa UJ CM koncentrują się wokół diagnostyki ultrasonograficznej w zakresie:

- obrazowania płodu ze szczególnym uwzględnieniem wczesnej oceny anatomicznej oraz wczesnej oceny serca u płodu w późnym pierwszym trymestrze;
- zastosowania ultrasonografii trójwymiarowej w badaniu płodu oraz w ginekologii, głównie w zakresie nowotworów złośliwych narządu rodowego;
- opracowania modeli trójwymiarowych serca prawidłowego i obciążonego wadami wrodzonymi metodą wydruku 3D na podstawie bazy zapisanych obrazów objętościowych serca płodu techniką czasowo-przestrzennej korelacji obrazu (*ang. Spatial and Temporal Image Correlation = STIC*);
- dydaktyki w zakresie praktycznego zastosowania ultrasonografii w diagnostyce prenatalnej, ze szczególnym naciskiem na badanie anatomiczne pierwszego trymestru, nowoczesne techniki obrazowania ultradźwiękowego, oraz udziału ultrasonografii w wykrywaniu i ocenie stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych narządu rodowego u kobiet.

Aby móc realizować swoje zainteresowania naukowe zdobywałem stopniowo ultrasonograficzne umiejętności diagnostyczne na bogatym materiale dostępnym dzięki pracy w ośrodku referencyjnym współpracującym z siecią 28 szpitali w rejonie Polski

południowej. Dodatkowo doskonaliłem swój warsztat w trakcie licznych szkoleń i staży krajowych i zagranicznych, wśród których należy wymienić: staż w zakresie badania serca płodu w Pracowni Perinatologii i Kardiologii Płodowej II Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiej Akademii Medycznej (2004); staż w zakresie diagnostyki prenatalnej, ultrasonografii objętościowej i oceny drożności jajowodów w ultrasonografii w Tennessee Woman's Care Ultrasound Office, Nashville w Stanach Zjednoczonych pod kierunkiem Prof. P. Jeanty, (2006); staż w zakresie procedur inwazyjnych pod kontrolą USG i echokardiografii płodowej w Yale University- Fetal Maternal Medicine Department, New Haven, Stany Zjednoczone pod kierunkiem Prof. J. Copel (2006); staż w Oddziale Medycyny Płodowej w King's College Hospital w Londynie (Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine) w zakresie [procedur inwazyjnych w ciąży \(2008\)](#) zakończony egzaminem praktycznym i uzyskaniem certyfikatu kompetencji w tym zakresie (*aktualnie jestem jednym z siedmiu certyfikowanych lekarzy w Polsce*).

W latach 2008 – 2009 pracowałem na stanowisku lekarza specjalisty (*Specialist Registrar*) w Oddziale Medycyny Płodowej Imperial College w Londynie doskonaląc swoje kompetencje i uczestnicząc w projektach naukowych:

1. *Fetal Transverse Limb Defects –zakończony publikacją oryginalną:*

Saeed F, Paramasivam G, **Wiechec M**, Kumar S. Fetal transverse limb defects: case series and literature review. J Clin Ultrasound. 2011; 39:454-7. **IF=0,806; KBN/MNiSW – 20 pkt.**

2. *Radiofrequency ablation for selective reduction in complex monochorionic pregnancies –zakończony publikacją oryginalną:*

Paramasivam G, Wimalasundera R, **Wiechec M**, Zhang E, Saeed F, Kumar S. Radiofrequency ablation for selective reduction in complex monochorionic pregnancies. BJOG. 2010;117: 1294-8. **IF=3,349; KBN/MNiSW – 32 pkt.**

Swoje obserwacje naukowe stopniowo prezentowałem na krajowych i międzynarodowych kongresach ultrasonografii położniczo-ginekologicznej m.in. organizowanych przez Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne; Polskie Lekarskie Towarzystwo Radiologiczne; Międzynarodowe Towarzystwo Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (*The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology= ISUOG*).

A. Trójwymiarowe wydruki serca płodu prawidłowego i obciążonego wadami wrodzonymi przeznaczone do edukacji lekarzy w diagnostyce prenatalnej płodu i konsultowania pacjentek w wykrytą przedurodzeniowo wrodzoną wadą serca:

Jest to oryginalne osiągnięcie naukowe o znaczeniu dydaktycznym, które mogłem zrealizować na podstawie własnej bogatej biblioteki ultrasonograficznych obrazów trójwymiarowych serca płodu i współpracy ze studium projektowym GRID z Krakowa. Unikatowość projektu polega na zastosowaniu w modelach serca płodu podziału na warstwy zgodne z prenatalnymi projekcjami ultrasonograficznymi oraz ich spójności uzyskanej za pomocą umieszczonych magnesów w zakresie każdej z warstw. Te cechy pozwoliły mi na uzyskanie patentów:

1. na kraje Unii Europejskiej z numerem 002834531-0001 uzyskanego dnia 23/10/2015 w *Office for Harmonization in the Internal Market (Trade Marks and Design) OHMI* – <http://oami.europa.eu> oraz;
2. na Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (*The International Bureau of the Intellectual Property Organisation*) z numerem DM/090 269 uzyskanego 01/12/2015 www.wipo.int

Wspólnie ze studium GRID opracowałem 4 rodzaje wydruków serca prawidłowego dla celów szkoleniowych: 2 serca skierowane osią na lewo z przekrojami poprzecznymi i strzałkowymi oraz 2 serca skierowane osią na prawo z przekrojami poprzecznymi i strzałkowymi.

W zakresie modeli serca obarczonego wadą wrodzoną powstały następujące modele: zespołu niedorozwoju lewego serca na bazie atrezji zastawki mitralnej (*HLHS-MA*); zespołu niedorozwoju lewego serca na bazie atrezji zastawki aortalnej (*HLHS-AA*); zwężenia zastawkowego aorty (*AS*); krytycznego zwężenia zastawki aorty (*Critical AS*); koarktacji aorty (*CoA*); przerwanego łuku aorty (*IAA*); dwunapływowej lewej komory (*DILV*); częściowego nieprawidłowego spływu żył płucnych typu sercowego (*PAPVR*); całkowitego nieprawidłowego spływu żył płucnych w trzech odmianach nadsercowego, sercowego i podsercowego (*TAPVR*); zespołu Ebsteina (*EA*); atrezji zastawki pnia płucnego z ciągłą przegrodą międzykomorową (*PAIVS*); atrezji zastawki trójdzielnej typu I i II (*TA*); zespołu Fallota (*ToF*); przełożenia wielkich pni tętniczych typu d (*d-TGA*); przełożenia wielkich pni tętniczych typu l (*l-TGA*); wspólnego pnia tętniczego (*CAT*); dwuuściowej prawej komory typu Fallota i typu Taussig-Bing (*DORV*); prawostronnego łuku aorty w wariantach z lewostronnym i prawostronnym łukiem przewodu tętniczego (*RAA*); podwójnego łuku aorty (*DAA*); wspólnego kanału przedsionkowo komorowego typu całkowitego i częściowego (*AVSD*); oraz ubytku w przegrodzie międzykomorowej w wariantach typu napływowego, beleczkowego i odpływowego (*VSD*).

Przydatność edukacyjną modeli 3D serca płodu zaprezentowałem 27/09/2016 na ostatnim Dwudziestym Szóstym Światowym Kongresie Międzynarodowego Towarzystwa Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (*ISUOG*) w Rzymie:

1. **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A. OC14.04. Understanding of congenital heart defects by STIC training and 3D-printed fetal heart models. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48:26. 26th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Rome 2016.

B. Zastosowanie ultrasonografii trójwymiarowej w położnictwie i ginekologii:

Rozwijając kompetencje diagnostyczne w zakresie ultrasonografii trójwymiarowej prezentowałem badane przeze mnie przypadki na kongresach i seminariach naukowych. W konsekwencji zostałem zaproszony do napisania rozdziału na temat badania serca płodu technikami trójwymiarowymi w międzynarodowym podręczniku pod redakcją prof. A. Kurjaka i prof. F. Chervenaka:

- **Wiechec M**, Nocun A, Beithon J. Application of Spatial and Temporal Image Correlation in the Fetal Heart Evaluation. In Donald School Textbook of Ultrasound In Obstetrics & Gynecology Third Ed. Kurjak A, Chervenak FA. Jaypee Brothers Medical Publishers 2011: 333-360.

Po 5 latach od tej publikacji redaktorzy kolejnego wydania podręcznika zaprosili mnie ponownie do napisania rozdziału z perspektywy dalszych doświadczeń w trójwymiarowej ultrasonografii serca płodu:

- **Wiechec M**, Nocun A. Spatial and Temporal Image Correlation and other volume ultrasound techniques in the fetal heart evaluation after 10 years of practice. In Donald School Textbook of Ultrasound In Obstetrics & Gynecology 4th Ed. Kurjak A, Chervenak FA. Jaypee Brothers

Medical Publishers 2016: 333-357.

Po zapoznaniu się z moimi doniesieniami na temat nowoczesnych ultrasonograficznych technik trójwymiarowych w dziedzinie położnictwa i ginekologii Prezes Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego, prof. W. Jakubowski zaprosił mnie do opracowania pierwszych polskich standardów badań trójwymiarowych w położnictwie i ginekologii, które ukazały się w ramach „Standardów badań ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego” w 2011 roku:

1. **Wiechec M**, Nocun A. Standardy diagnostycznego badania 3D w położnictwie. w Standardy badań ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego (red. Jakubowski W). Warszawa, Zamość 2011.
2. Nocun A, **Wiechec M**. Standardy diagnostycznego badania 3D w ginekologii. w Standardy badań ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego (red. Jakubowski W.). Warszawa, Zamość 2011.

W oparciu o doświadczenia w obrazowaniu trójwymiarowym opracowałem nowatorską klasyfikację obrazów prenatalnych w przypadkach całkowitej agenezji ciała modzelowatego i zaproponowałem na tej podstawie schemat badania mózgu płodu pod kątem tej jednej z najczęstszych wad wrodzonych centralnego układu nerwowego. Opublikowałem tą metodę na łamach *Ultraschall in der Medizin, Thieme, Niemcy*:

- **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A, Beithon J, Stettner D. Four Steps in Diagnosing Complete Agenesis of the Corpus Callosum in Prenatal Life. *Ultraschall in Med* 2016; 37: 92-99.

IF – 4,434; KBN/MNiSW – 40 pkt. (praca oryginalna)

Dalsze publikacje z zakresu zastosowania ultrasonografii trójwymiarowej z moim udziałem:

1. Nocuń A., Pityński K, **Wiecheć M**, Ludwin A, Jach R, Knafel A, Pietrus M, Kszyk Z. Wartość trójwymiarowego obrazowania wielopłaszczyznowego (MPV) i kontrastowego (VCI) w ultrasonograficznej ocenie patologii błony śluzowej jamy macicy. *Prz. Lek.* 2012; 69:1271-1275.
2. **Wiechec M**, Nocun A. 3D Ultrasound Diagnostics in Contemporary Obstetrics and Gynecology. *Moderni Gynecologie a Porodnictvi* 2012; 21: 440-458.
3. Panek D, Stangel-Wójcikiewicz K, Nocuń A., **Wiechec M**, Petko M. Segmentacja cewki moczowej na obrazach MRI i USG w Projektowanie mechatroniczne: zagadnienia wybrane. Akademia Górniczo-Hutnicza, Kraków 2015.

Doniesienia zjazdowe z zakresu ultrasonografii trójwymiarowej:

1. **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A. Complete agenesis of corpus callosum. 3D-ultrasound based simple diagnostic approach and a new second trimester prenatal classification. *Obstetrica si Ginecologia* 2013; 59: 5. 10th National Congress of Perinatal Medicine, Cluj-Napoka, Romania.
2. **Wiechec M**, Nocun A. OP08.02: Early fetal heart assessment using 4D ultrasound - STIC technique in 11-13 + 6 scans. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 3: 333. 18th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Chicago 2008.

3. **Wiechec M**, Nocun A. P05.11: 3D ultrasound in complete agenesis of corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 195. 19th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg 2009.
4. Gardiner HM, Matsui H, Gindes L, **Wiechec M**, Mohun T, Ho SY, Achiron R. OP28.01: Pilot study comparing ex-vivo HREM imaging and in-vivo 4DHRTV ultrasound of the first trimester human fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 152. 19th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg 2009.
5. Ludwin I, Ludwin A, **Wiechec M**, Nocun A, Banas T, Basta P, Pitynski K. Accuracy of 2D/3D high-definition flow imaging HyFoSy and 2D/3D HyFoSy in comparison to 2D air/saline HyCoSy and laparoscopy. OP22.02 *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:122. 26th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Rome 2016.

C. Badania ultrasonograficzne wczesnej anatomii i czynności płodu w późnym pierwszym trymestrze:

Jednym z moich najistotniejszych zagadnień badawczych jest ocena wydolności diagnostycznej szczegółowego badania ultrasonograficznego późnego pierwszego trymestru ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem wczesnej oceny serca. Moje badania w tym zakresie zaowocowały szeregiem doniesień zjazdowych, publikacjami poglądowymi i pracami oryginalnymi, które częściowo złożyły się na moją dysertację doktorską. Wprowadziłem do literatury metodę wykrywania wrodzonych wad serca w pierwszym trymestrze w oparciu o wzorce napływów do komór serca zestawione z wzorcami obrazu projekcji trzech naczyń z tchawicą mapowanych Dopplerem kolorowym. Aktualnie ta metoda wykazuje najwyższą czułość w wykrywaniu wrodzonych wad serca na wczesnym etapie rozwoju płodu w odniesieniu do metod publikowanych przez innych autorów (Wiechec M 2015; Khalil A & Nicolaides KH 2013). Moje badania dotyczące aspektów czynnościowych w późnym pierwszym trymestrze wykazały, że izolowane występowanie niedomykalności zastawki trójdzielnej, czy też nieprawidłowego profilu przepływu w przewodzie żylnym stanowią najczęściej nieistotną klinicznie obserwację wskazującą najpewniej na niedojrzałość układu krążenia płodu. Natomiast wszelkie zestawienia tych cech czynnościowych z dodatkowymi ultrasonograficznymi markerami aneuploidii w znaczący sposób podwyższają jej ryzyko lub występowania wrodzonych wad serca.

Publikacje:

1. **Wiechec M**, Nocun A, Matyszkiewicz A, Wiercinska E, Latala E. First trimester severe ductus venosus flow abnormalities in isolation or combination with other markers of aneuploidy and fetal anomalies. *J Perinat Med* 2016; 44: 201-209. **IF – 1.79; KBN/MNiSW – 25 pkt.** (*praca oryginalna*)

2. **Wiechec M**, Nocun A, Wiercinska E, Beithon J, Knafel A. First trimester tricuspid regurgitation and fetal abnormalities. *J Perinat Med* 2015; 43: 597-603. **IF – 1.79; KBN/MNiSW – 25 pkt.** (*praca oryginalna*)
3. **Wiechec M**, Knafel A, Nocun A. Prenatal detection of congenital heart disease at 11-13 weeks scan using a simple protocol of color Doppler of the four-chamber-view and the three-vessel and trachea view. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 585-594. **IF – 1.54; KBN/MNiSW – 25 pkt.** (*praca oryginalna*)
4. **Wiechec M**, Nocun A, Stettner D. Diagnostic Concept for Detecting Congenital Heart Defects in the First Trimester: Principles of Pattern Recognition. *OMICS J Radiol* 2015; 4:5 <http://dx.doi.org/10.4172/2167-7964.1000207>
5. **Wiechec M**, Nocun A, Beithon J. Early Fetal Echocardiography at the Time of 11+0 – 13+6 Weeks Scan. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 3: 75-81.

Doniesienia zjazdowe:

1. **Wiechec M**, Nocun A. OP01.03: Discrepancies between nuchal translucency measurements in neutral fetal position in quiescence and during spontaneous movement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 308. 18th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Chicago 2008.
2. **Wiechec M**, Nocun A. OP20.03: Early anomaly scan and early fetal echocardiography—effectiveness at 11 – 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 125. 19th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg 2009.
3. **Wiechec M**, Nocun A. Early Fetal Echocardiography updated and simplified. Can we adopt early cardiac evaluation into the nuchal scan? *Obstetrica si Ginecologia* 2013; 59: 6. 10th National Congress of Perinatal Medicine, Cluj-Napoka, Romania.
4. **Wiechec M**, Nocun A. Tricuspid regurgitation at 11-14 weeks scan. Is this a transient phenomenon or an indicator of pathology? *Obstetrica si Ginecologia* 2013; 59: 21. 10th National Congress of Perinatal Medicine, Cluj-Napoka, Romania.
5. **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A. Diagnostyka USG płodu. *Polish Journal of Radiology* 2013; 78: 55. 40th Congress of Radiology, Wroclaw 2013.
6. **Wiechec M**, Nocun A. OC15.05: The role of simple protocol based on 4CV and 3VTV in color mapping at the time of nuchal scan in diagnosing congenital cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 31. 23rd World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Sydney 2015.
7. **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A. OC02.02: Conotruncal anomalies: how effective is first trimester diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 3. 24th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Barcelona 2014.
8. **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A, Stettner D. OP18.10: First trimester “Y sign” at the level of three-vessel and trachea view: a new sensitive early marker of tetralogy of Fallot and Fallot-like double outlet right ventricle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 108-109. 25th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Montreal 2015.

D. Badania ultrasonograficzne guzów jajnika w zakresie zastosowania systemu prostych zasad wg IOTA (*The International Ovarian Tumor Analysis*):

Uczestniczyłem jako jeden z głównych badaczy na poziomie eksperta w dwuletnim badaniu wykonanym w Klinice Ginekologii i Onkologii UJ CM obejmującym 226 pacjentki z guzami jajnika, w tym 36,3% ze zmianami złośliwymi. Praca została opublikowana w *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound* (Thieme, Niemcy).

- Knafel A, Banas T, Nocun A, **Wiechec M**, Jach R, Ludwin A, Turek M, Pietrus M, Pityński K. The prospective external validation of IOTA Simple Rules in the hands of level I and II examiners. *Ultraschall in der Medizin / European Journal of Ultrasound* 2016;37:516-523.
IF – 4,434; KBN/MNiSW – 40 pkt. (praca oryginalna)

E. Badania dotyczące histeroskopii i jej związku z diagnostyką ultrasonograficzną:

1. Zastosowanie transrektalnej ultrasonografii śródoperacyjnej w monitorowaniu histeroskopowej miomektomii:

Przeprowadziłem część badań ultrasonograficznych wspomagających trudne histeroskopowe resekcje mięśniaków podśluzówkowych stopnia G2 wg klasyfikacji ESH (*The European Society of Hysteroscopy*) penetrujące w głąb ściany macicy w ponad 50%. Jest to oryginalna metoda unikatowa na skalę światową opracowana przez dr hab.med. Artura Ludwina w Klinice Ginekologii i Onkologii UJ CM. Praca w jego zespole badawczym zaowocowała publikacją na łamach *Journal of Minimally Invasive Gynecology, Elsevier Science, Stany Zjednoczone*:

- Ludwin A, Ludwin I, Pityński K, Basta P, Basta A, Banas T, Jach R, **Wiecheć M**, Grabowska R, Stangel-Wójcikiewicz K, Milewicz T, Nocuń A. Transrectal ultrasound-guided hysteroscopic myomectomy of submucosal myomas with a varying degree of myometrial penetration. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013; 20: 672-85.
IF – 1,575; KBN/MNiSW – 25 pkt. (praca oryginalna)

2. Opracowanie trenażera do nauki histeroskopii:

Wraz ze Studium Projektowym GRID i dr Andrzejem Zmaczyńskim ze Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie opracowałem narzędzie dydaktyczne:

Zestaw do nauki histeroskopii diagnostycznej i operacyjnej oparte na silikonowych modelach trójwymiarowych macicy zawieszonych za pomocą odwzorowania układu więzadeł macicy na stelarzu. Jestem w trakcie postępowania patentowego obowiązującego na kraje Unii Europejskiej pod numerem 003373232, które rozpoczęto dnia 9/09/2016 w *Office for Harmonization in the Internal Market (Trade Marks and Design) OHMI*.

F. Dydaktyka w ultrasonografii położniczo-ginekologicznej:

Od 2012 roku jestem pełnoetatowym nauczycielem akademickim, prowadzę dydaktykę przed- oraz podyplomową dla studentów Wydziału Lekarskiego UJ oraz lekarzy specjalizujących się. W latach 2000-2007 pracowałem jako nauczyciel kontraktowy Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców UJ CM.

Brałem udział jako prelegent w ponad osiemdziesięciu szkoleniach, seminariach i kursach dotyczących ultrasonografii głównie o znaczeniu międzynarodowym w Polsce i dwudziestu trzech krajach m.in. w Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych, Danii, Szwecji, Grecji,

Hiszpanii, Zjednoczonych Emiratach Arabskich, Katarze, Kuwejcie, Czechach, czy Słowacji.

Mój wkład w międzynarodową dydaktykę został doceniony w sierpniu 2015 przez Międzynarodowe Towarzystwo Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (*International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology=ISUOG*), gdzie przeszedłem pozytywnie akredytację i zostałem wpisany jako jedyny przedstawiciel z Polski do poczetu - [Członków Międzynarodowej Rady \(International Faculty Member\)](#). Ta akredytacja pozwala mi jeszcze skuteczniej promować polskie osiągnięcia w dziedzinie, którą reprezentuję.

Podsumowanie dorobku naukowego:

Mój łączny dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje **58** pozycji, w tym **22** publikacji oryginalnych pełnotekstowych w recenzowanych czasopismach zagranicznych i krajowych, w tym **14** publikacji pełnotekstowych w czasopismach z *Impact Factor*, **6** rozdziałów w podręcznikach, **8** prac poglądowych, **6** opisów przypadków, **15** opublikowanych streszczeń zjazdowych oraz **2** patenty.

Łączny współczynnik oddziaływania moich wszystkich publikacji pełnotekstowych **IF = 30,777 (KBN/ MNiSW = 441,5 pkt.; IC = 93,58)**. Liczba cytowań: **40** (*Web of Science Core Collection* z dnia 26/08/2016), **92** (*Google Scholar*). Współczynnik Hirscha wg bazy *Web of Science* wynosi: **3**.

6. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych:

Część moich badań, była prezentowana w formie referatów wygłoszonych na międzynarodowych i krajowych konferencjach, których ogółem było 15. Wszystkie z nich stanowiły referaty o zasięgu międzynarodowym i jednocześnie były zamieszczone w suplementach renomowanych czasopism naukowych (*Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Obstetrica si Ginecologia, Polish Journal of Radiology, Ultrasonografia*).

REFERATY O ZASIĘGU MIĘDZYNARODOWYM:

1. **Wiechec M**, Nocun A. OP01.03: Discrepancies between nuchal translucency measurements in neutral fetal position in quiescence and during spontaneous movement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 308. 18th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Chicago 2008.
2. **Wiechec M**, Nocun A. OP08.02: Early fetal heart assessment using 4D ultrasound - STIC technique in 11-13 + 6 scans. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 3: 333. 18th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Chicago 2008.
3. **Wiechec M**, Nocun A. P05.11: 3D ultrasound in complete agenesis of corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 195. 19th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg 2009.
4. Gardiner HM, Matsui H, Gindes L, **Wiechec M**, Mohun T, Ho SY, Achiron R. OP28.01: Pilot study comparing ex-vivo HREM imaging and in-vivo 4DHRTV ultrasound of the first trimester

- human fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 152. 19th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg 2009.
5. **Wiechec M**, Nocun A. OP20.03: Early anomaly scan and early fetal echocardiography—effectiveness at 11 – 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 125. 19th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg 2009.
 6. **Wiechec M**, Nocun A. Early Fetal Echocardiography updated and simplified. Can we adopt early cardiac evaluation into the nuchal scan? *Obstetrica si Ginecologia* 2013; 59: 6. 10th National Congress of Perinatal Medicine, Cluj-Napoka, Romania.
 7. **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A. Complete agenesis of corpus callosum. 3D-ultrasound based simple diagnostic approach and a new second trimester prenatal classification. *Obstetrica si Ginecologia* 2013; 59: 5. 10th National Congress of Perinatal Medicine, Cluj-Napoka, Romania.
 8. **Wiechec M**, Nocun A. Tricuspid regurgitation at 11-14 weeks scan. Is this a transient phenomenon or an indicator of pathology? *Obstetrica si Ginecologia* 2013; 59: 21. 10th National Congress of Perinatal Medicine, Cluj-Napoka, Romania.
 9. **Wiechec M**, Nocun A. OC15.05: The role of simple protocol based on 4CV and 3VTV in color mapping at the time of nuchal scan in diagnosing congenital cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 31. 23rd World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Sydney 2013.
 10. **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A. OC02.02: Conotruncal anomalies: how effective is first trimester diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 3. 24th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Barcelona 2014.
 11. **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A, Stettner D. OP18.10: First trimester “Y sign” at the level of three-vessel and trachea view: a new sensitive early marker of tetralogy of Fallot and Fallot-like double outlet right ventricle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 108-109. 25th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Montreal 2015.
 12. **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A. OC14.04. Understanding of congenital heart defects by STIC training and 3D-printed fetal heart models. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48:26. 26th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Rome 2016.
 13. Ludwin I, Ludwin A, **Wiechec M**, Nocun A, Banas T, Basta P, Pitynski K. Accuracy of 2D/3D high-definition flow imaging HyFoSy and 2D/3D HyFoSy in comparison to 2D air/saline HyCoSy and laparoscopy. OP22.02 *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:122. 26th World Congress of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Rome 2016.

REFERATY KRAJOWE:

1. Karasińska-Siepak K, Kalita J, Kempf-Haber M, **Wiecheć M**, Kula M, Zdebski Z. Doppler and biometric analysis of fetal hypotrophy not resulting from maternal hypertension. *Ultrasonografia* 2002; 8:87. 14th Congress of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology and VI Scientific Congress of Polish Ultrasound Society, Warsaw,

4th-7th July 2002.

2. **Wiechec M**, Nocun A, Knafel A. Diagnostyka USG płodu. Polish Journal of Radiology 2013; 78: 55. Czterdziesty Zjazd PLTR, Wrocław 2013.

7. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej:

A) Uczestniczyłem w międzynarodowych programach edukacyjnych oraz innych formach współpracy międzynarodowej, mających znaczenie dydaktyczne i popularyzatorskie:

-od 2015 wykładowca corocznego seminarium Expert in Fetal Medicine, organizowanego przez Imperial College, Londyn, Wielka Brytania (brałem udział w dwóch edycjach seminarium);

-2014 wykładowca w ramach projektu Unii Europejskiej z funduszu cross-border: Timisoara (Rumunia)-Vrsac (Serbia) „PRENATAL DIAGNOSIS NETWORK”, kod projektu MIS-ETC 1347;

-2009-2014 zajęcia w ramach międzynarodowych szkół ultrasonografii w Austrii, Bośni i Hercegowinie, Bułgarii, Chorwacji, Czechach, Danii, Estonii, Emiratach Arabskich, Grecji, Hiszpanii, Katarze, Kuwejcie, Macedonii, Nigerii, Rumunii, Serbii, Słowacji, Stanach Zjednoczonych, Szwecji, Turcji, Węgrzech, Wielkiej Brytanii (*Międzynarodowa Szkoła Ultrasonografii im. Iana Donalda; IAMU-VISUS Międzynarodowa Akademia Ultrasonografii Medycznej i Wiedeńska Międzynarodowa Szkoła Ultrasonografii Trójwymiarowej*);

-2013-2014 Kapitał Ludzki, Narodowa Strategia Spójności, Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Funduszu Społecznego, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie oraz Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie jako wykładowca w kursach specjalizacyjnych z zakresu ultrasonografii w ginekologii onkologicznej;

- od 2010 roku współpracuję z Roztoczańską Szkołą Ultrasonografii jako kierownik naukowy kursów “Ultrasonografia trójwymiarowa w położnictwie I ginekologii”;

-od 2004 prowadzę zajęcia w ramach Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego UJ dla lekarzy w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii, genetyki klinicznej i radiologii z zakresu ultrasonografii ginekologiczno-położniczej I diagnostyki prenatalnej;

-2006, 2007 - pomagałem w organizacji szkoleń w zakresie endoskopii Endoexpert w Katedrze Ginekologii i Położnictwa UJ CM we współpracy z firmą Karl Storz;

-2003, 2004, 2007 poroważyłem zajęcia na kursach kolposkopowych z zakresu stanów zapalnych w kolposkopii. Polskie Towarzystwo Kolposkopii I Patofizjologii Szyjki Macicy. Kraków.

B) Brałem aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych:

1. od 2006 roku czynny uczestnik międzynarodowych kongresów organizowanych przez *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)*;

2. prelegent na międzynarodowych kongresach: Ceska Gynekologicka a Porodnicka Spolecnost (*CLS JEP*); Hellenic Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Romanian Association of Perinatal Medicine (*ARMP*), Romanian Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (*SRUOG*) oraz krajowych kongresach Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego oraz Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego;
3. uczestnik konferencji naukowo-szkoleniowych i kongresów organizaowanych przez Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy.

C) byłem aktywnym członkiem w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych:

1. III Krakowskie Sympozjum Medycyny Peinatalnej w Krakowie, 2001, członek komitetu organizacyjnego;
2. Zjazd Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, 2003, Kraków, członek komitetu organizacyjnego;
3. International Congress of Colposcopy and Pathophysiology of Lower Female Genital Tract for the Central and Eastern European Countries, 2003, Kraków 2003, członek komitetu organizacyjnego;
4. Polsko-Niemiecki Kongres "Nowe perspektywy w diagnostyce i leczeniu niektórych schorzeń ginekologiczno-onkologicznych", 2011, Kraków, członek komitetu organizacyjnego;
5. IX Sympozjum „Aktualne Problemy Perinatologii”. 2016, Zakopane, członek komitetu organizacyjnego.

D) Inne osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki:

1. Dwupłytowe praktyczne nagranie edukacyjne w formacie DVD: Wiehec M. „[Introduction to the effective diagnostic application of clinical features on the Voluson Signature Series](#)” 2011, General Electric Company, Zipf, Austria dotyczące zastosowania nowoczesnych technik obrazowania trójwymiarowego płodu w zakresie podniebienia kostnego, korpusu, serca, kręgosłupa i mózgu; a także wad macicy oraz objętości pęcherzyków jajnika. Nagranie to dystrybuowano dla użytkowników ultrasonografów firmy General Electric oraz jest ono dostępne w internecie. Volusonclub 2011, General Electric Company, Zipf, Austria;
2. Opracowanie techniczne (*ang. whitepaper*): A.Nocuń, M.Wieheć „[Application of transabdominal STIC color in the first trimester](#)” Volusonclub White Paper Collection 2010, General Electric Company, Solingen, Germany: 51-57. Jest to optymalny z punktu widzenia badającego techniczny opis metody zapisu trójwymiarowego serca płodu w pierwszym trymestrze za pomocą techniki czasowo-przestrzennej korelacji obrazu mapowanej kolorowym Dopplerem.
3. Opracowanie ultrasonograficznych plakatów edukacyjnych we współpracy z firmą

Holbex, które były dystrybuowane bezpłatnie do lekarzy ginekologów w nakładzie po 1500 egzemplarzy w zakresie:

- a. Wczesnego badania anatomii płodu (11 tyg. + 0 dni do 13 tyg. + 6 dni) (2013);
- b. Badania anatomicznego płodu w drugim trymestrze (2014).

4. Przeprowadziłem dwie ekspertyzy techniczne w zakresie ultrasonografii:

- a. 2/09/2011- Ekspertyza na zamówienie *General Electric Healthcare, Zipf, Austria*: nazwa projektu „VE6_VE8_VE10 BT12.” Ekspertyza dotyczyła oceny nowych rozwiązań technicznych w ultrasonografach Voluson serii Expert w warunkach klinicznych na etapie przedprodukcyjnym. Opiniowałem wydolność diagnostyczną objętościowego algorytmu usuwania artefaktów (V-SRI); nowych technik renderowania powierzchni metodami 3D i 4D (HDlive); oraz zastosowanie nowego modelu przezbrzuszej głowicy objętościowej typu convex (RAB6-D).
- b. 25/04/2012- Ekspertyza na zamówienie *General Electric Healthcare, Zipf, Austria*: nazwa projektu: „Voluson S8/S6 BT12 Clinical Customer Survey OB Result.” Ekspertyza dotyczyła oceny nowych rozwiązań technicznych w ultrasonografach Voluson serii Signature w warunkach klinicznych na etapie przedprodukcyjnym. Opiniowałem: wydolność diagnostyczną aparatu w trybach: 2D, Dopplera mocy, dwukierunkowego Dopplera mocy; 3D- w aplikacji przekrojów dowolnych OmniView; oraz zastosowanie głowic RAB4-8-RS, RIC5-9W-RS, E8C-RS, oraz C1-5-RS.

E) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji:

- opiekun specjalizacji z zakresu położnictwa i ginekologii; 2012-2015:
Klinika Położnictwa i Perinatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie - 1 osoba.

8. Nagrody i wyróżnienia:

1. 2016- drugie miejsce w konkursie Gazety Krakowskiej „[Człowiek Roku](#)” za opracowanie trójwymiarowego modelu serca płodu wspólnie z dr med. Agnieszką Nocuń i dr hab. Jackiem Kołczem.
2. Uzyskałem status członka honorowego dwóch towarzystw naukowych:
 - 2013- Romanian Association of Perinatal Medicine (*ARMP*);
 - 2016- Romanian Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (*SRUOG*).

9. Kierowanie projektami badawczymi:

Nie kieruję i nie kierowałem żadnym projektem badawczym.

10. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych:

Jestem recenzentem w 3 zagranicznych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym:

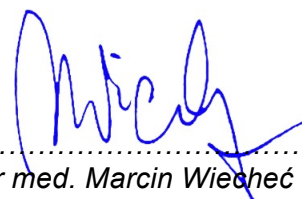
1. *Fetal Diagnosis and Therapy*, Karger AG, Bazylea, Szwajcaria;
2. *Actual Gynecology and Obstetrics*, Praga, Czechy;

3. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine (AJUM)* – akceptacja: wrzesień 2016, jeszcze nie przeprowadziłem żadnej recenzji.

Dodatkowo pełnię funkcję członka rady naukowej *Actual Gynecology and Obstetrics, Praga, Czechy*.

11. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych:

1. Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne:
 - członek od 2010 roku,
 - od 2014 roku Przewodniczący Sekcji Położnictwa, Diagnostyki Prenatalnej i Ginekologii;
2. Międzynarodowe Towarzystwo Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (*International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology=ISUOG*):
 - członek od 2006 roku,
 - od 2015 aktualnie jako jedyny przedstawiciel z Polski - [Członek Międzynarodowej Rady \(*International Faculty Member*\)](#);
3. Romanian Association of Perinatal Medicine (*ARMP*), członek honorowy;
4. Romanian Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (*SRUOG*), członek honorowy;
5. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, od 2001, członek;
6. Międzynarodowa Grupa Skriningu Prenatalnego (*International Prenatal Screening Group*), członek;
7. Amerykański Instytut Ultrasonografii w Medycynie (*American Institute of Ultrasound in Medicine*), *international e-associate*.



dr med. Marcin Wiecheć