

Dr hab. n. med. mgr inż. Andrzej Ząbek
Klinika Elektrokardiologii Instytutu Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 11 grudnia 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej
Lekarza **Jakuba Mercika**

zatytułowanej:

„Obniżenie odcinka ST w częstoskurczach nawrotnych: węzłowym i przedsionkowo-komorowym”.

U pacjentów z częstoskurczem z wąskimi zespołami QRS częstym zjawiskiem jest obniżenie odcinka ST. Dotyczy to głównie osób młodych, u których podłoże niedokrwienne jest mało prawdopodobne.

Wśród możliwych przyczyn obniżek odcinka ST podczas częstoskurczów z wąskimi zespołami QRS wymienia się: nakładanie się załamka T na następujący po nim zespół QRS i zmianę punktu odniesienia, histerezę odcinka QT, obecność fali U, obecność wstecznego załamka P oraz zjawisko alternansu zespołów QRS w nawrotnym częstoskurczu przedsionkowo-komorowym (*Atrio-Ventricular Reentry Tachycardia*, AVRT).

Z drugiej strony obniżki odcinka ST mogą sugerować niedokrwienie mięśnia sercowego lub wystąpienie ostrych zespołów wieńcowych, co w pewnych sytuacjach może wiązać się ze stawianiem błędnych rozpoznań przewlekłego zespołu wieńcowego oraz może się wiązać ze zwiększoną liczbą wykonywanych niepotrzebnie koronarografii lub angio-CT tętnic wieńcowych.

W pełni uzasadnione wydaje się zatem podjęcie przez doktoranta celu pracy doktorskiej: **„Obniżenie odcinka ST w częstoskurczach nawrotnych: węzłowym i przedsionkowo-komorowym”.**

Podstawą rozprawy doktorskiej jest monotematyczny cykl 3 publikacji. We wszystkich pracach doktorant jest pierwszym autorem. Dwie spośród wymienionych prac posiadają współczynnik oddziaływania (*Impact Factor*, IF), jedna praca jest bez

współczynnika oddziaływania, jednak posiada wysoką punktację MNiSW wynoszącą 140 punktów. Sumaryczny IF cyklu publikacji zgodne z rokiem opublikowania wynosi IF: 3,336, a punktacją MNiSW: 280. Zostały zamieszczone stosowne oświadczenia o współautorstwie, a także zgoda Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu na wyżej wymieniony projekt badawczy.

OCENA FORMALNA

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 45 stron, włączając w to streszczenie w języku polski i angielskim, bibliografię i załączniki. Jak już wcześniej wspomniano dysertacja została oparta o cykl trzech spójnych tematycznie artykułów, w skład których wchodzi:

1. **Mercik JS**, Radziejewska J, Pach K, Zyśko D, Gajek J. ST-segment depression in atrioventricular nodal reentrant tachycardia: Preliminary results. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(12):1323-1328. doi: 10.17219/acem/144161. IF: 1,736, MNiSW: 70.
2. **Mercik J**, Radziejewska J, Pach K, Zawadzki G, Zyśko D, Gajek J. ST-segment depression in atrioventricular nodal reentrant tachycardia: Important finding or just an artifact? *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(49):e31806. doi: 10.1097/MD.00000000000031806. IF: 1,6, MNiSW: 70.
3. **Mercik JS**, Kuniewicz M, Radziejewska J, Pach K, Zyśko D, Gajek J. ST segment depression in atrioventricular reentrant tachycardia. *Eur J Transl Clin Med*. 2023;6(2). Published 22 Sep. 2023. doi: 10.31373/ejtc/172311. IF: 0, MNiSW: 140.

W kwestii formalnej pierwsza z cyklu prac przedstawiona przez Doktoranta ma charakter „Research letters”.

Dysertacja została podzielona na osiem rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z podziałem na wstęp, cel, materiał i metody, wyniki, wnioski oraz piśmiennictwo. Na końcu zostało umieszczone streszczenie w języku polskim i angielskim, zostały załączone prace wchodzące w skład cyklu publikacji oraz oświadczenia autorów i zgoda Komisji Bioetycznej. Brakuje tutaj dyskusji wyników badań w odniesieniu do piśmiennictwa, jednak dyskusja zawarta jest w każdej pracy wchodzącej do cyklu publikacji.

Dobór piśmiennictwa jest odpowiedni. Większość cytowanych przez Doktoranta pozycji piśmiennictwa została opublikowanych w czasopismach anglojęzycznych i pochodzi z ostatnich 10 lat. W poszczególnych publikacjach w cyklu jest odpowiednio 20, 22 i 11 pozycji piśmiennictwa. W sumie cały cykl publikacji został oparty na 40 publikacjach. Warto nadmienić, że wśród cytowanych publikacji są także prace polskich autorów.

WSTĘP

We wstępie Doktorant odwołując się do bieżącego piśmiennictwa omawia aktualny stan wiedzy i uzasadnia podjęcie badania będącego przedmiotem rozprawy doktorskiej.

ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Cele pracy są jasno określone. Głównym celem pracy była ocena obniżenia odcinka ST u pacjentów z nawrotnym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym węzłowym (nawrotny częstoskurcz węzłowy, ang. *Atrio-Ventricular Nodal Reentry Tachycardia*, AVNRT) oraz AVRT podczas częstoskurczu w porównaniu z rytmem zatokowym.

Ponadto Doktorant przedstawił cztery cele szczegółowe, które odpowiadają tematyce poszczególnych prac wchodzących w skład cyklu publikacji.

MATERIAŁ I METODY

Doktorant, po uzyskaniu zgody Lokalnej Komisji Bioetycznej, do badania zakwalifikował pacjentów z częstoskurczami z wąskimi zespołami QRS, u których wykonano badania elektrofizjologiczne oraz ablację.

Wszyscy pacjenci mieli rozpoznany częstoskurcz typu AVNRT lub AVRT z wąskimi zespołami QRS (poniżej 100 ms), który trwał co najmniej 20 sekund. Pacjenci nie mieli śródkomorowych bloków przewodzenia ani zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego podczas rytmu zatokowego. W mierzonych częstoskurczach nie było cech aberracji typu LBBB albo RBBB, bloku przedniej wiązki lewej odnogi ani bloku tylnej wiązki lewej odnogi. W przypadku AVRT pod uwagę brano jedynie częstoskurcze o typie ortodromowym.

U każdego pacjenta z potwierdzoną preekscytacją określono lokalizację drogi dodatkowej przedsionkowo-komorowej.

W kolejnych publikacjach wchodzących w skład cyklu włączono:

- **Publikacja nr 1:** Do badania włączono 50 pacjentów (35 kobiet i 15 mężczyzn) w średnim wieku ok. 49 lat, z klinicznie istotnym napadowym częstoskurczem. U wszystkich badanych wykonano badania elektrofizjologiczne, postawiono rozpoznanie AVNRT i skutecznie wyeliminowano arytmie za pomocą ablacji użyciu energii o częstotliwości radiowej.
- **Publikacja nr 2:** Do badania włączono 104 pacjentów (71 kobiet i 33 mężczyzn) w średnim wieku ok. 50 lat, z klinicznie istotnym napadowym częstoskurczem z wąskimi zespołami QRS. U wszystkich chorych wykonano badanie elektrofizjologiczne i postawiono rozpoznanie częstoskurczu nawrotnego w węźle przedsionkowo-komorowym. Następnie skutecznie wyeliminowano substrat arytmogenny poprzez ablację przy użyciu energii o częstotliwości radiowej.
- **Publikacja nr 3:** Do badania włączono 11 pacjentów (7 kobiet i 4 mężczyzn), w średnim wieku ok. 28 lat. U wszystkich chorych wykonano badanie elektrofizjologiczne, podczas którego postawiono rozpoznanie AVRT, a następnie wykonano skuteczną ablację drogi dodatkowej prądem o częstotliwości radiowej.

W rozdziale „Metody” oraz w rozdziałach „Materials and methods” poszczególnych publikacji zostały dokładnie omówione techniki badawcze, które są adekwatne do celów.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Opis zastosowanych metod statystycznych w poszczególnych publikacjach ogólnie jest poprawny, aczkolwiek identyczny. Jednak w publikacji nr 3 z uwagi na populację złożoną jedynie z 11 pacjentów bardziej odpowiednie byłoby zastosowanie *a priori* testów nieparametrycznych.

WYNIKI

Doktorant w poszczególnych publikacjach w rozdziale „Results” omówił uzyskane wyniki. Najważniejsze zostały wymienione poniżej:

- **Publikacja nr 1:** Zmiany związane z częstoskurczem u pacjentów z AVNRT obejmują uniesienie punktu referencyjnego, na co wskazuje zmniejszona amplituda QR, a także obniżenie punktu J, co ma wpływ na różnicę RJ–QR skutkującą obniżeniem odcinka ST w EKG. Autorzy wykazali istotną ujemną korelację między różnicą RJ–QR, a długością cyklu tachykardii, oraz brak powyższej korelacji w rytmie zatokowym. Dodatkowo wykazano dodatnią korelację między długością cyklu tachykardii, a wiekiem badanych pacjentów.
- **Publikacja nr 2:** Wyniki badań potwierdziły obserwowany do tej pory trend korelacji różnicy RJ - QR podczas częstoskurczu, a długością cyklu tachykardii, oraz brak zależności RJ - QR podczas rytmu zatokowego (jak w publikacji nr 1). Autorom udało się również wyznaczyć precyzyjny przedział wartości cyklu tachykardii przy której korelacja jest istotna statystycznie oraz dynamikę zmian: różnica RJ-QR rośnie wraz ze zmniejszaniem się cyklu tachykardii, najpierw powoli, potem gwałtownie osiągając maksymalną wartość przy cyklu tachykardii około 300 ms. Zawężając długość cyklu tachykardii między 280 a 520 ms, zależność jest praktycznie liniowa.
- **Publikacja nr 3:** W badanej grupie pacjentów z AVRT Autorzy wykazali istotną różnicę między amplitudą odcinka RJ w częstoskurczu i podczas rytmu zatokowego, jednocześnie nie wykazując różnic między amplitudą QR i RS. Dodatkowo wykazano istotną ujemną korelację między długością cyklu tachykardii, a różnicą RJ-QR – im szybsza arytmia, tym większa deniwelacja odcinka ST. W rytmie zatokowym nie stwierdzono istotnej różnicy między RJ-QR.

DYSKUSJA

W rozdziale „Discussion”, w każdym z trzech artykułów cyklu Doktorant omawia uzyskane wyniki badań, które zostały skonfrontowane z trafnie dobranym, w większości z bieżącym piśmiennictwem, co potwierdza dobre przygotowanie Doktoranta do prowadzenia badań naukowych.

WNIOSKI

W oparciu o uzyskane wyniki Doktorant sformułował 4 wnioski, odpowiadające na cele pracy, które wymieniono poniżej:

1. Pierwszym i najważniejszym wnioskiem płynącym z wyników opublikowanych prac jest fakt, że zmiana odcinka ST w nawrotnych częstoskurczach węzłowych i przedsionkowo-komorowych wynika w największej mierze z nakładania się poszczególnych komponentów zespołu QRS - poprzedzającego załamka T na następujący po nim zespół QRS, co powoduje zmianę punktu odniesienia linii bazowej i wrażenie obniżenia odcinka ST.
2. W przypadku częstoskurczów nawrotnych węzłowych występuje istotna zależność między stopniem obniżenia odcinka ST, a długością cyklu tachykardii, w szczególności między długością cyklu od 280 do 520 ms (gdzie zależność przyjmuje wartości zbliżone do funkcji liniowej).
3. W przypadku częstoskurczów nawrotnych przedsionkowo- komorowych istnieje zależność między obniżeniem odcinka ST podczas częstoskurczu w porównaniu z rytmem zatokowym. Ze względu na różne lokalizacje drogi dodatkowej oraz obecność wstecznego załamka P oszacowanie dokładnej wartości funkcji wydaje się o wiele trudniejsze niż w przypadku AVNRT.
4. W przypadku napadowych częstoskurczów z wąskimi zespołami QRS obniżenie odcinka ST, dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, oraz podwyższone stężenie troponin nie posiadają wartości diagnostycznej dla rozpoznania choroby wieńcowej.

Za naprawdę istotne z punktu widzenia naukowego i praktyki klinicznej uważam jednak dwa wnioski (wniosek nr 1 i wniosek nr 4).

Procesowi wnioskowania w odniesieniu do wszystkich przedstawionych wniosków nie można odmówić poprawności logicznej i merytorycznej.

UWAGI, KOMENTARZE I PYTANIA

Pomimo niewątpliwych walorów poznawczych i merytorycznych, rozprawa zawiera pewne ograniczenia, o których częściowo wspominają sami Autorzy.

Do głównych ograniczeń rozprawy należy, moim zadaniem, bardzo mała liczba pacjentów z AVRT (11 chorych), z uwagi na rzadkie występowanie tej arytmii. Wnioski z takiej pracy powinny być wyciągnięte z ostrożnością.

Do innych ograniczeń rozprawy, zresztą jak wspominają sami Autorzy, należy brak oceny anatomii tętnic wieńcowych przy użyciu tomografii komputerowej lub

koronarografii, w grupie pacjentów z AVNRT (średnia wieku w grupach około 49 i 50 lat). Jak wynika z opisu populacji w publikacji nr 1 i nr 2 odpowiednio 2 (4,0%) i 7 (6,7%) pacjentów miało rozpoznany przewlekły zespół wieńcowy. Stąd wynika moje pierwsze pytanie do Doktoranta. Na jakiej podstawie u powyższych chorych postawiono rozpoznanie przewlekłego zespołu wieńcowego? Uważam, że dodatni wywiad w kierunku przewlekłego zespołu wieńcowego może mieć wpływ na ostateczną interpretację wyników. To moje kolejne pytanie do Doktoranta (proszę o komentarz w tej kwestii).

Podczas czytania dysertacji zauważyłem kilka drobnych błędów edytorskich, np.:

- strona nr 4. – Rozdział 6.3 – błędnie podany nurem publikacji jako „Praca nr 2 pt.”, powinno być „Praca nr 3 pt.”,
- strona nr 8. – sentencja: „Głównym celem poniższych pracy była ocena obniżenia odcinka ST...”, powinno być: „Głównym celem poniższych prac była ocena obniżenia odcinka ST...”,
- dwukrotnie zacytowana praca: „Habash F, Albashaireh A, Madmani ME, Paydak H. ST segment elevation and depressions in supraventricular tachycardia without coronary artery disease. Case Reports in Cardiology, vol. 2018, Article ID 2716312”, na pozycji 2 i 5, w publikacji nr 3.

Zamieszczona powyżej lista wątpliwości i usterek nie wpływa negatywnie na końcową ocenę rozprawy doktorskiej.

Do niewątpliwych walorów rozprawy doktorskiej należy jej aspekt praktyczny, stwierdzający, że w przypadku napadowych częstoskurczów z wąskimi zespołami QRS obniżenie odcinka ST, dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, oraz podwyższone stężenie troponin nie posiadają wartości diagnostycznej dla rozpoznania choroby wieńcowej.

WNIOSEK KOŃCOWY (KONKLUZJA)

W mojej opinii badania będące podstawą przewodu doktorskiego lek. Jakuba Mercika zostały dobrze zaplanowane i przeprowadzone. Stanowią one wartościowy wkład w rozwój wiedzy dotyczący badań nad obniżkami odcinka ST w zapisie EKG, w częstoskurczach nawrotnych.

Podsumowując stwierdzam, że założenia i cele pracy doktorskiej zostały przez Autora

jasno sformułowane. W rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę literatury światowej oraz aktualnego stanu wiedzy, co świadczy o odpowiedniej wiedzy i doświadczeniu naukowym Autora. Wnioski z pracy oraz przegląd źródeł naukowych sformułowano w sposób jasny i przekonujący. Autor odpowiednio uzasadnił przyjęte założenia, rozwiązał postawione przed sobą zagadnienia i użył do tego celu odpowiednich metod badawczych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

W oparciu o przedłożoną rozprawę doktorską pt. „Obniżenie odcinka ST w częstoskurczach nawrotnych: węzłowym i przedsionkowo-komorowym” mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Pana doktora Jakuba Mercika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Dr hab. med. mgr inż. Andrzej Ząbek
Klinika Elektrokardiologii Instytutu Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum