

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

Kraków, 01 lipca 2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej
Lekarza **Magdaleny Sokołowskiej**

zatytułowanej:

„Charakterystyka elektrofizjologiczna częstoskurczu nawrotnego węzłowego a przebieg ablacji RF, jej bezpieczeństwo i odległe następstwa”.

Częstoskurcz nawrotny w węzle przedsionkowo-komorowym (ang. atrioventricular nodal reentry tachycardia – AVNRT), zwany również częstoskurczem nawrotnym węzłowym jest najczęstszą formą częstoskurczu nadkomorowego z miarową akcją komór. Pojawia się zwykle w młodości albo w 4. lub 5. dekadzie życia, najczęściej u osób bez choroby strukturalnej serca.

Występowanie tej arytmii w populacji ogólnej szacowane jest na 0,2% i w większości przypadków dotyczy kobiet. Ablacja częstoskurczu nawrotnego węzłowego jest procedurą powszechnie stosowaną w leczeniu tego rodzaju zaburzeń rytmu serca i jest związana z wysoką skutecznością bezpośrednią oraz malejącą częstością powikłań okołozabiegowych. Aktualnie zabiegi elektrofizjologiczne w leczeniu AVNRT mają wysoką pozycję w aktualnych wytycznych (klasa IB). Zabieg polega na wytworzeniu blizny w okolicy drogi wolnej AVNRT. Skuteczność bezpośrednia zabiegu wynosi między 95% a 99%, ryzyko nawrotu i konieczności wykonania drugiego zabiegu to 1–5%. Skuteczność zabiegu jest niższa w populacji chorych z wrodzoną wadą serca i po operacjach kardiologicznych. Najistotniejszym powikłaniem zabiegu ablacji jest powstanie bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia. Odległe występowanie bloku przedsionkowo-komorowego może zależeć od wyjściowych parametrów przewodzenia, bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia

i rozwoju zaburzeń przewodzenia wraz z postępem innych chorób (kardiomiopatie, choroby tkanki łącznej i choroby spichrzeniowe, zapalenia mięśnia sercowego).

W świetle powyższego, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska poświęcona efektywności, bezpieczeństwu i odległej obserwacji chorych poddanych zabiegowi ablacji AVNRT poszerza wiedzę w tym zakresie. Wybór tematu uważam za trafny i użyteczny ze względu na jego powszechność w codziennej praktyce lekarskiej.

OCENA FORMALNA

Rozprawa doktorska jest tak zwaną klasyczną monografią napisaną w języku polskim, zawierającą 104 strony, podzieloną na 7 rozdziałów. Na początku został umieszczony spis treści oraz wykaz skrótów. Na końcu zostało umieszczone streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin oraz piśmiennictwo. Analiza retrospektywna obejmuje 193 kolejnych Pacjentów poddanych zabiegowi ablacji z użyciem prądu o wysokiej częstotliwości (ang. radiofrequency ablation – RF) częstoskurczu nawrotnego węzłowego z udokumentowanym wcześniej objawowym częstoskurczem w węźle przedsionkowo-komorowym. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w Oddziale Kardiologicznym w Zespole Opieki Zdrowotnej w Kłodzku w latach 2012-2020.

OCENA SZCZEGÓŁOWA

A. WPROWADZENIE

Na wstępie Doktorantka zaznajamia czytelnika z rozwojem i fizjologią układu bodźcoprzewodzącego serca oraz omawia patofizjologię i epidemiologię wybranych nadkomorowych zaburzeń rytmu serca.

W kolejnym podrozdziale skupia się na metodach leczenia AVNRT, omawiając zarówno metody farmakologiczne jak i niefarmakologiczne oraz stosowane doraźnie lub przewlekłe. Ostatni podpunkt dotyczy ablacji AVNRT ze szczególnym uwzględnieniem powikłań związanych z tą metodą leczenia.

Należy zaznaczyć, że Doktorantka we wstępie, odwołując się do bieżącego piśmiennictwa omawia aktualny stan wiedzy i uzasadnia podjęcie badania będącego przedmiotem rozprawy doktorskiej.

B. CEL PRACY

Główny cel pracy został jasno określony, a jest nim ocena i dokładna charakterystyka częstoskurczu oraz przebieg zabiegu ablacji w aspekcie jego skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z częstoskurczem nawrotnym w węźle przedsionkowo-komorowym. Dodatkowo Doktorantka precyzuje szereg celów dodatkowych, którymi są:

1. Ocena różnic w parametrach elektrofizjologicznych przeprowadzanych procedur ablacji między grupą mężczyzn i kobiet.
2. Analiza wpływu ablacji na występowanie zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego oraz konieczność implantacji stymulatora serca.
3. Ocena związku efektu zabiegu (ocenianego według zaproponowanej przez Autorkę skali) lub ewentualnego występowania powikłań pod postacią bloku przedsionkowo-komorowego, a parametrami elektrofizjologicznymi ablacji.
4. Wpływ przeprowadzenia zabiegu ablacji w drodze wolnej na przewodzenie przedsionkowo-komorowe w obserwacji odległej.
5. Analiza zasadności dążenia do maksymalizacji parametrów zabiegu ablacji pod kątem jej efektu końcowego, zarówno pod kątem oceny klinicznej, jak i elektrofizjologicznej.

C. MATERIAŁ I METODY

W rozdziale tym Doktorantka przedstawiła w sposób precyzyjny i dokładny badaną populację, kryteria włączenia do badania, metodologię badania oraz opis zastosowanych metod statystycznych. Dobór metod statystycznych i analiza statystyczna została przeprowadzona standardowymi i uznanymi metodami, odpowiednimi do zakresu przeprowadzonych badań.

Brakuje tutaj kryteriów wykluczających z badania (np. brak zgody Pacjenta).

Wartym podkreślenia jest fakt, że Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na przeprowadzenie badań.

Jak już wcześniej wspomniano, do badania włączono 193 kolejnych Pacjentów poddanych zabiegowi ablacji RF częstoskurczu nawrotnego węzłowego z udokumentowanym wcześniej objawowym częstoskurczem w węźle przedsionkowo-

komorowym. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w Oddziale Kardiologicznym w Zespole Opieki Zdrowotnej w Kłodzku w latach 2012-2020.

D. WYNIKI

Wyniki zostały przedstawione szeroko w oparciu o liczne tabele i ryciny. Tabele i ryciny są czytelne, przejrzyste, rzetelnie dokumentują przeprowadzone badania.

Najważniejszymi wynikami płynącymi z pracy są:

- Istotne statystycznie wydłużenie czasu trwania załamka P po zabiegu ablacji, który po roku obserwacji pozostał nadal zwiększony.
- Istotne statystycznie wydłużenie czasu trwania odcinka PQ po zabiegu ablacji, który powrócił do stanu wyjściowego po roku od procedury.
- Brak zależności statystycznej pomiędzy cyklem indukowanego częstoskurczu, a efektem ablacji.
- Lepszy efekt zabiegu ablacji u Pacjentów z HV>39ms oraz cyklem punktu Wenckebacha <370ms.
- Istotnie niższa impedancja oraz wyższe natężenie prądu w trakcie ablacji RF w grupie kobiet w stosunku do mężczyzn.
- Brak istotnych różnic w zakresie mocy, temperatury, napięcia oraz czasu aplikacji w trakcie zabiegu ablacji RF pomiędzy kobietami i mężczyznami.
- W follow-up, 78,9% pacjentów oceniło swoje samopoczucie po zabiegu jako znacząco lepsze lub deklarowało brak dolegliwości od czasu zabiegu.
- W subiektywnej ocenie lepsze samopoczucie oraz mniejsze nasilenie i częstotliwość epizodów kołatania serca, deklarowali mężczyźni.
- Predyktorami elektrofizjologicznego efektu ablacji w zależności od podejścia okazały się: czas trwania aplikacji w trakcie zabiegu ablacji <348s i dawka promieniowania <1038cGy/m² w podejściu opartym na całkowitym ustąpieniu przewodzenia w drodze wolnej oraz dodatnia korelacja związana z impedancją, a ujemna z liczbą aplikacji w podejściu opartym na Autorskiej trójstopniowej skali.
- Wyższy elektrofizjologiczny efekt zabiegu korelował dodatnio z wyższą subiektywną oceną samopoczucia w okresie follow-up.

E. DYSKUSJA

Dyskusja prowadzona jest w sposób usystematyzowany i analityczny. Wszystkie najważniejsze wyniki zostały omówione przez Doktorantkę. Autorka konfrontuje otrzymane przez siebie wyniki z danymi dostępnymi w literaturze światowej. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane. Zwraca uwagę udział polskich autorów.

F. WNIOSKI

W oparciu o uzyskane wyniki Doktorantka sformułowała wnioski, odpowiadające celom pracy, które wymieniono poniżej:

1. Ablacja częstoskurczu nawrotnego w węźle przedsionkowo-komorowym jest procedurą o wysokim profilu skuteczności i niskim odsetku powikłań.
2. Zabieg ablacji AVNRT czasowo, bezpośrednio w okresie okołozabiegowym, może wydłużać odcinek PQ, jednak ta zmiana nie jest trwała i w rocznym okresie obserwacji powraca do parametrów wyjściowych, nie powodując trwałego wydłużenia czasu przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym.
3. Procedura ablacji AVNRT nie zwiększa ryzyka wystąpienia konieczności implantacji układu stymulującego.
4. Kobiety częściej doświadczają objawów klinicznych po zabiegu ablacji w porównaniu do mężczyzn.
5. Zidentyfikowanymi czynnikami wpływającymi na lepszy elektrokardiograficzny (a w konsekwencji również – kliniczny), efekt ablacji są: krótszy czas aplikacji energii oraz mniejsza ich liczba, wyższa impedancja jak również $HV > 39\text{ms}$ oraz $WL < 370\text{ms}$.
6. Osoby z wyższą oceną efektu elektrofizjologicznego według zastosowanej w niniejszej pracy, deklarowały lepsze samopoczucie. Zasadnym wydaje się być dążenie do ustąpienia przewodzenia w drodze wolnej jako optymalnego efektu zabiegu. Należy jednak pamiętać, że nie u wszystkich pacjentów możliwym będzie uzyskanie takiego efektu.

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

G. OGRANICZENIA PRACY

W dysertacji Doktorantka umieściła informację o ograniczeniach związanych z uzyskanymi wynikami. Do najważniejszych ograniczeń pracy, jak stwierdza sama

Autorka należy retrospektywny charakter pracy, badanie przeprowadzone w jednym ośrodku, utrata części populacji z follow-up-u, analiza dotycząca tylko chorych rasy kaukaskiej. Świadczy to o krytycznym spojrzeniu na wyniki własnych badań i stanowi wyraz obiektywizmu. Jest to dobry obyczaj warsztatowy świadczący o świadomym i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

UWAGI, KOMENTARZE I PYTANIA

Pomimo niewątpliwych walorów poznawczych i merytorycznych, rozprawa zawiera pewne ograniczenia, które zostały przedstawione przez Doktorantkę w rozdziale „Ograniczenia Pracy”.

Z pozycji Recenzenta sugerowałbym dodatkowe korekty. W pracy występują dość liczne błędy gramatyczne oraz interpunkcyjne, które nie naruszają jednak spójności wyrażanych treści (np. str. 11: „Wówczas arytmia jest zlokalizowana jest w prawym przedsionku, a pobudzenie najczęściej krąży w pętli przeciwie ruchu wskazówek zegara (counterclockwise) wokół zastawki trójdzielnej, przechodząc przez cieśń trójdzielno-żylną, wstępująco wzdłuż części przegrodowej prawego przedsionka, a zstępująco – wzdłuż jego ściany bocznej z pasywną, regularną aktywnością hemodynamiczną skurczu przedsionka [18].”, str. 22: „W ramach kontrolnej oceny wykonywano również elektrokardiogramu i oceniano czasu trwania poszczególnych załamków.”).

Sporadycznie widnieje rozbieżność pomiędzy informacjami zawartymi w tekście, a umieszczonymi w tabeli (np. tabela 7, str. 34: średnia impedancja K 105,3+/-14,5 vs M 111,7+/-15,5; w tekście [str. 75 oraz 85: „Impedancja w grupie kobiet była istotnie niższa (średnia K 105,3+/-14,3 vs M 11,7+/-15,5;)]).

Zwracają uwagę także inne błędy, np. błędne numeracje tabel i rycin, np. po tabeli 9 na str. 38-40 występują zamiast tabeli 10 i 11 numery tabeli 2 i 3, po tabeli 16 na str. 50 występuje tabela nr 47. Podobnie dla rycin, np. po ryc. 14 występuje na str. 47 ryc. 25. W tabeli 21: Predyktory optymalnego efektu zabiegu – parametry fizyczne – brak jednostek. W tabeli 24 na str. 62 – niektóre wiersze zostały zdublowane oraz błędnie podano Cykl arytmii w sek zamiast w ms (podobnie w tabeli 29 na str. 67, tab. 30, str. 69 oraz na ryc. 28, str. 68). Zwraca uwagę także błędnie podany czas aplikacji w ms zamiast w sek (str. 77, 83 i 87).

Błędnie został podany, w tabelach i na rycinach, mnożnik przy RBC 10^9 , zamiast 10^{12} .

W wykazie piśmiennictwa da się zauważyć niespójność, dotyczącą zarówno liczby autorów jak i samego stylu cytowania. Pozycja nr 86 została zdublowana (taka sama jak pozycja nr 83).

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

Do niewątpliwych walorów rozprawy doktorskiej należy jej aspekt praktyczny, polegający na zidentyfikowaniu czynników wpływających na lepszy elektrokardiograficzny (a w konsekwencji również – kliniczny), efekt ablacji którymi są: krótszy czas aplikacji energii oraz mniejsza ich liczba, wyższa impedancja jak również $HV > 39\text{ms}$ oraz $WL < 370\text{ms}$.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską mam do Doktorantki jedno pytanie:

Wg danych z piśmiennictwa kobiety istotnie później zostają poddane zabiegowi ablacji od momentu wykrycia arytmii, zatem można się spodziewać większego nasilenia arytmii przed zabiegiem ablacji. Efekty zabiegu w grupie kobiet i mężczyzn były porównywalne. Jednak w dalszej obserwacji kobiety częściej doświadczały objawów klinicznych po zabiegu ablacji w porównaniu do mężczyzn. Skąd może wynikać ta różnica?

WNIOSEK KOŃCOWY (KONKLUZJA)

W mojej opinii badania będące podstawą przewodu doktorskiego lek. Magdaleny Sokołowskiej zostały dobrze zaplanowane i przeprowadzone. Stanowią one wartościowy wkład w rozwój wiedzy dotyczący oceny i dokładnej charakterystyki częstoskurczu oraz przebiegu zabiegu ablacji w aspekcie jego skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z częstoskurczem nawrotnym w węźle przedsionkowo-komorowym.

Podsumowując stwierdzam, że założenia i cele pracy doktorskiej zostały przez Autorkę jasno sformułowane. W rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę światowej literatury oraz aktualnego stanu wiedzy, co świadczy o odpowiedniej wiedzy i doświadczeniu naukowym Doktorantki. Wnioski z pracy oraz przegląd źródeł naukowych sformułowano w sposób jasny i przekonujący. Autorka odpowiednio uzasadniła przyjęte założenia, rozwiązała postawione przed sobą zagadnienia i użyła do tego celu odpowiednich metod badawczych. Wymienione powyżej drobne niedociągnięcia nie wpływają negatywnie na końcową ocenę rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

W oparciu o przedłożoną rozprawę doktorską pt. „**Charakterystyka elektrofizjologiczna częstoskurczu nawrotnego węzłowego a przebieg ablacji RF, jej bezpieczeństwo i odległe następstwa**” mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie Pani lek. Magdaleny Sokołowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



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