



Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. prof. nadzw. Jerzy Krzysztof Wranicz

CENTRUM KLINICZNO-DYDAKTYCZNE
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
Tel. 42 201 43 60, fax 42 201 43 61;
www.elektrokardiologia.umed.pl

Łódź, dnia 11 września 2018 r.

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Jana Ciszewskiego

**pt.: „Wpływ stymulacji prawokomorowej i parametrów
echokardiograficznych na występowanie migotania przedsionków**

**u pacjentów z zespołem tachykardia-bradykardia i
z wszczepionymi dwujamowymi układami stymulującymi”**

z Oddziału Zaburzeń Rytmu, II Kliniki Choroby Wieńcowej

Instytutu Kardiologii w Warszawie

im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego

Wprowadzenie do recenzji

Ciągle rosnąca ilość chorych z różnymi postaciami migotania przedsionków (AF) skłania nas do coraz bardziej wnikliwej analizy tych pacjentów. Jeśli nasze zainteresowanie skupimy na tych, którzy z powodu współistnienia wolnych rytmów - zespół tachykardia-bradykardia (TBS),

spełnili wskazania do implantacji stymulatora serca na stałe, pojawia się grupa chorych, u których poza leczeniem farmakologicznym mamy do czynienia z możliwym wpływem stałej stymulacji serca na występowanie AF. Wpływ stymulacji prawokomorowej (RVp), a szczególnie niskich wartości odsetka stymulacji prawokomorowej (RVp%), jak też wpływ różnych profilów zmian RVp% w czasie na progresję AF pozostaje nieznany w tej grupie chorych. Piśmiennictwo dotyczące tego problemu jest ograniczone, a dotychczasowe sposoby oceny progresji AF w przeprowadzonych badaniach bazują głównie na występowaniu objawowych napadów tej arytmii pomijając obecność napadów niemych klinicznie i nie biorąc pod uwagę całkowitego ładunku AF (AFB). Od lat wiadomo, że niektóre parametry echokardiograficzne, a szczególnie wymiar lewego przedsionka (LAd) mogą mieć istotny wpływ na występowanie i progresję AF, ale brak jest szczegółowych danych dotyczących chorych z TBS.

Stąd temat rozprawy: „Wpływ stymulacji prawokomorowej i parametrów echokardiograficznych na występowanie migotania przedsionków u pacjentów z zespołem tachykardia-bradykardia i z wszczepionymi dwujamowymi układami stymulującymi” jakim zainteresował się lekarz Jan Ciszewski wydaje się być niezwykle aktualny, ciekawy i ważny klinicznie, tak z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa ma układ typowy, liczy 66 stron, zawiera 6 rycin i 3 tabele oraz odnosi się do 53 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Rozprawa doktorska przedstawia wyniki prospektywnego, jednoośrodkowego rejestru pacjentów z TBS, u których wszczepiono układ DDD w jednym z wiodących w Polsce ośrodków kardiologicznych.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp jest dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy element rozprawy i dobre wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Dokumentuje on bardzo dobrą znajomość przez Autora zagadnień związanych z omawianym tematem. Doktorant przedstawił w aspekcie dostępnego piśmiennictwa sposoby szacowania stopnia nasilenia AF. Odwołał się do dobrze znanej metody stosowanej w licznych badaniach klinicznych, pozwalającej na ocenę przy pomocy urządzeń wszczepialnych posiadających algorytm diagnostyczny AFB, czyli ocenę odsetka całkowitego czasu rejestracji podczas, którego występuje AF. Metoda ta daje najbardziej wiarygodną ocenę rzeczywistego udziału AF w

rytmie dobowym ocenianym w długich odstępach czasu, nawet powyżej kilku miesięcy obserwacji. Omówił również znaczenie stymulacji prawokomorowej w aspekcie progresji niewydolności serca, stawiając pytanie: „czy niekorzystny wpływ stymulacji prawokomorowej ma charakter ciągły i zauważalny jest również przy niskich wartościach RVp%, czy też istnieje minimalna wartość progowa, poniżej której stymulacja prawokomorowa nie jest „szkodliwa”?

Doktorant przedstawił znaczenie badania echokardiograficznego w ocenie wymiaru lewego przedsionka (LAd) wskazując, że korelacja pomiędzy LAd a AFB wydaje się być kluczową w grupie chorych z TBS ze względu na fakt, iż to LAd uznawany jest za jeden z głównych czynników tłumaczących wpływ stymulacji prawokomorowej na nasilenie występowania AF. Odwołał się również do hipotez, że stymulacja prawokomorowa powodować może dyssynchronię międzykomorową oraz nasilać tym samym niedomykalność mitralną poprzez dysfunkcję mięśni brodawkowatych i wpływać na zwiększenie LAd oraz ciśnienia w lewym przedsionku, przez co może nasilać ryzyko występowania AF. Wstęp do rozprawy prowadzi płynnie i logicznie do uzasadnienia podjętego celu badań.

Cele pracy

Podstawowymi celami pracy jaki postawił sobie Doktorant było:

1. Ustalenie, czy u pacjentów z TBS leczonych stałą stymulacją serca istnieje zależność pomiędzy odsetkiem stymulacji prawokomorowej a ładunkiem migotania przedsionków.
2. Ustalenie, czy u tych pacjentów istnieje zależność pomiędzy wymiarem lewego przedsionka a ładunkiem migotania przedsionków.

Ponadto Doktorant sformułował cele dodatkowe w postaci oceny:

1. wpływu wszczęcia układu DDD na występowanie napadów migotania przedsionków w tym objawowych.
2. skuteczności najprostszego algorytmu programowania dwujamowych układów stymulujących (DDD) w celu unikania stymulacji prawokomorowej.

Doktorant do przeprowadzenia swojej dysertacji posłużył się zbudowanymi przez siebie hipotezami, które w przebiegu swojej pracy badawczej skrupulatnie zweryfikował.

Metodyka badań

Badanie było przeprowadzone przez Doktoranta w ramach Pracy Statutowej Instytutu Kardiologii w Warszawie nr 2.25/IV/10. Na przeprowadzenie w/w badania lekarz Jan Ciszewski otrzymał zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii w Warszawie. Praca miała charakter prospektywny, był to jednoośrodkowy rejestr chorych z TBS, u których wszczepiono dwujamowy układ stymulujący (DDD). Czas obserwacji zaplanowany przez Doktoranta wynosił 12 miesięcy. Na wizytach kontrolnych Autor analizował odsetek stymulacji przedsionkowej, odsetek stymulacji komorowej oraz AFB, parametry echokardiograficzne, a także liczbę objawowych napadów AF.

Do rejestru będącego przedmiotem recenzowanej dysertacji Doktorant włączył łącznie 82 kolejnych chorych z TBS, spełniających przyjęte przez Niego kryteria włączenia i wyłączenia, którzy zostali poddani zabiegowi wszczepienia dwujamowego układu stymulującego w II Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii. Rekrutację lekarz Jan Ciszewski przeprowadził od lutego 2010 do stycznia 2013 roku. Do ostatecznej analizy włączył 65 chorych, średni ich wiek wynosił 72 (± 7) lata. Kobiety stanowiły 65% badanej populacji. Średni okres obserwacji wyniósł 368 (± 63) dni. Metody użyte następnie do analiz statystycznych, zostały dobrze dobrane i nie budzą zastrzeżeń.

Najważniejsze uzyskane wyniki

Przedstawione wyniki odnoszą się konsekwentnie do założonych celów badawczych. W związku z tym, że w całej grupie Doktorant nie znalazł korelacji pomiędzy skumulowanym Ap% ani skumulowanym RVp% a AFB (odpowiednio: $r = -0,13$, $P = 0,2$ i $r = 0,09$, $P = 0,5$), opierając się na zmianie RVp% w trakcie obserwacji, dokonał podziału badanej populacji na podgrupy malejącego, stabilnego oraz rosnącego RVp%. W grupie stabilnego RVp% Doktorant wykazał istotną korelację pomiędzy skumulowanym 12 miesięcznym RVp%+ a AFB w kształcie krzywej J z wierzchołkiem dla wartości RVp% = 22,3% ($r = 0,71$, $P = 0,0003$). W podgrupie chorych ze stabilnym niskim RVp% $\leq 20\%$ (S-RVp% $\leq 20\%$), AFB był stabilny w czasie u większości pacjentów (85%) w stosunku do grupy z stabilnym wysokim RVp% $> 20\%$ (S-RVp% $> 20\%$), gdzie AFB był stabilny jedynie u 37,5% chorych, a u pozostałych 62,5% wartości AFB wzrastały ($P = 0,01$). Podgrupy S-RVp% $\leq 20\%$ i S-RVp% $> 20\%$ różniły się całkowitą zmianą AFB podczas obserwacji (Δ AFB), odpowiednio 0,0% vs +1,8%, przy $P < 0,03$.

W grupie z malejącym RVp% Autor obserwował stabilizację AFB w czasie, w porównaniu do grupy z rosnącym RVp%, gdzie AFB wykazywał tendencję wzrostową: Δ AFB w grupach M-RVp% i R-RVp% wynosiła odpowiednio 0,0 vs +0,67%, $P = 0,04$.

Doktorant odnotował też liniową zależność pomiędzy wartościami AFB i LAd w 12 miesiącu obserwacji ($r=0,31$, $P=0,02$). W podgrupie chorych z frakcją wyrzucania lewej komory $<60\%$ niniejsza korelacja wzmacniała się ($r = 0,44$, $P = 0,04$).

W trakcie obserwacji u 9 chorych lekarz Jan Ciszewski nie obserwował napadów AF, co stanowiło istotną redukcję występowania napadowego AF w stosunku do 12 miesięcznego okresu poprzedzającego wszczęcie (100% vs 87,3%, $P = 0,003$). Redukcja występowania objawowych napadów arytmii była większa: 30 chorych (49,2%) w ogóle nie zgłaszało objawowych napadów AF podczas obserwacji (100% vs 50,8%, $P < 0,0001$).

Dyskusja jest niewątpliwie silną stroną tej pracy, została prowadzona jasno i kompetentnie, w sposób logiczny i konsekwentny wskazując na łatwość poruszania się w badanym przez Autora obszarze wiedzy. Wszystkie najważniejsze i dyskusyjne wyniki zostały omówione przez Doktoranta w dojrzały i wnikliwy sposób w kolejnych akapitach tematycznych, z uwzględnieniem piśmiennictwa dobrze dobranego i właściwie cytowanego. W rozprawie, jako uzupełnienie dyskusji, Doktorant zamieścił ograniczenia swojej pracy, jest to dość obszerny podrozdział uwzględniający praktycznie rzecz biorąc znaczącą większość uwag merytorycznych, które pojawiają się w trakcie czytania powyższej rozprawy. Świadczy to niewątpliwie o Jego dojrzałości naukowej i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo

Jest dobrze dobrane pod kątem analizowanej tematyki, tak w zakresie treści jak też ilości przywoływanych publikacji, co istotne zawiera również pozycje nowsze z 2015 roku i późniejsze. Jedyną uwagę nasuwającą się przy jego analizie, to skromny udział publikacji polskich autorów.

Wnioski

Pracę kończą dwa wnioski główne będące logiczną konsekwencją przeprowadzanego badania, stanowiące odpowiedź na postawione sobie przez Doktoranta cele pracy:

1. W grupie pacjentów z TBS leczonych stałą stymulacją serca według aktualnych zaleceń (charakteryzujących się niskim RVp%) zależność pomiędzy RVp% a AFB nie jest związana jedynie z wartością kumulacyjnego RVp%, ale zależy też od jego zachowania się w czasie:

- a. w grupie ze stabilnym RVp% obserwuje się kwadratową zależność pomiędzy RVp% a AFB, gdzie istotny wpływ RVp na wzrost AFB stwierdza się dla wartości RVp% powyżej 20%
 - b. w grupie chorych ze wzrastającym RVp% ładunek migotania przedsionków istotnie wzrasta w czasie w porównaniu do chorych z malejącym odsetkiem RVp%, gdzie obserwuje się tendencję do stabilizacji lub regresji AFB.
2. W grupie chorych z TBS i wszczepionym dwujamowym układem stymulującym występuje istotna korelacja pomiędzy wymiarem lewego przedsionka a AFB.

Ponadto, Doktorant odpowiadając na postawione na początku pracy cele dodatkowe pracy sformułował kolejne trzy wnioski:

1. W grupie chorych z TBS wszczęcie dwujamowego układu stymulującego wiąże się z redukcją częstości występowania napadów AF w obserwacji śródoterminowej.
2. W grupie chorych z TBS wszczęcie dwujamowego układu stymulującego wiąże się z redukcją częstości występowania objawowych napadów AF w obserwacji śródoterminowej.
3. Proste zalecenia programowania dwujamowych urządzeń stymulujących (DDD) polegające na wydłużeniu odstępu AV do 250ms i unikaniu stymulacji DDDR wydają się wystarczające w celu osiągnięcia zadowalająco niskiego RVp% u chorych z TBS, bez istotnych zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.

W ocenie recenzenta wnioski wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym, pozwalając na weryfikację hipotez badawczych. Być może w przyszłości po potwierdzeniu w/w wniosków w kolejnych badaniach, staną się one istotną wskazówką w programowaniu PM celem optymalizacji odsetka RVp% u chorych z TBS.

Pytania i uwagi do Doktoranta

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Jana Ciszewskiego nasuwają się następujące pytania i uwagi :

1. Proszę o wyjaśnienie, czemu służyło postawienie dwóch bliskoznacznych celów dodatkowych:

„Ocena wpływu wszczęcia układu DDD na występowanie napadów AF i objawowych napadów AF.”

„Ocena wpływu wszczęcia układu DDD na występowanie objawowych napadów AF.”

Takie postawienie dodatkowych celów pracy sugeruje w moim przekonaniu próbę poszukiwania znaczenia niemych incydentów AF, których Doktorant nie miał możliwości porównać z okresem przed wszczęciem stymulatora.

2. Rozdział podsumowanie i **wnioski** zawiera jedynie wnioski, zatem tak proponuję zatytułować tę część pracy.
3. Do jakich wartości A-V delay uważa Doktorant za celowe wydłużenie czasu jego trwania, aby zmniejszyć odsetek stymulacji prawokomorowej ?
4. Jak Doktorant tłumaczy, pozorną sprzeczność wynikającą z wniosków tej dysertacji: *...”u chorych z TBS wszczęcie dwujamowego układu stymulującego wiąże się z redukcją częstości występowania napadów AF w obserwacji średnioterminowej”* (wniosek dodatkowy nr 1) przy stwierdzeniu, że : *...”przy wzrastającym RVp% ładunek migotania przedsionków istotnie wzrasta w czasie w porównaniu do chorych z malejącym odsetkiem RVp%, gdzie obserwuje się tendencję do stabilizacji lub regresji AFB”* (wniosek nr 1b).
5. We wnioskach określenie *„średnioterminowej obserwacji”* zastąpiłbym zwrotem *„rocznej obserwacji”* oddającym precyzyjniej czas przeprowadzonej oceny.
6. Pojawiające się w tekście błędy edytorskie w tekście rozprawy wymagają korekty.

Podsumowanie recenzji

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktoranta oraz świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyborze jej tematyki. Praca badawcza udowadnia wpływ prawokomorowej stymulacji, jak również LAd na ilość incydentów AF u chorych z TBS. Rozprawa przygotowana jest starannie, zgodnie z wymogami dotyczącymi tego typu prac, a temat, który podjął Doktorant w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący i na czasie wobec ciągle rosnącej liczby chorych z AF z implantowanymi stymulatorami serca w przebiegu TBS.

Lekarz Jan Ciszewski za cel pracy wyznaczył sobie ocenę zależności pomiędzy różnymi parametrami elektrofizjologicznymi i LAd a AFB u chorych z TBS leczonych stałą stymulacją serca. Autor przeprowadził prospektywne badanie obserwacyjne, a wyniki doprowadziły Go do sformułowania wniosków stanowiących odpowiedź na pytania będące celami tej pracy. Niewątpliwie podjęty przez Autora temat stwarza duże możliwości do kolejnych analiz wielośrodkowych w oparciu o znacznie większą populację chorych, których wyniki pozwolą poszerzyć naszą wiedzę o znaczeniu stałej stymulacji prawokomorowej u chorych z TBS.

Uwagi i pytania zawarte w recenzji nie zmieniają mojej pozytywnej oceny klinicznej pracy badawczej, przedstawionej w rozprawie doktorskiej.

Rozprawa lekarza lek. Jan Ciszewskiego „**Wpływ stymulacji prawokomorowej i parametrów echokardiograficznych na występowanie migotania przedsionków u pacjentów z zespołem tachykardia-bradykardia i z wszczepionymi dwujamowymi układami stymulującymi**” spełnia kryteria stawiane pracom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w art.13, ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz. 595, z późn. zmianami). Recenzowana dysertacja dowodzi bardzo dobrego przygotowania teoretycznego Doktoranta w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi, świadczy o Jego dużych umiejętnościach samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej ocenie uzyskanych wyników.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie wniosek o dopuszczenie lekarza Jana Ciszewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jerzy Krzysztof Wranicz

