Gdański Uniwersytet Medyczny
II Katedra i Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Raczak
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
fax (58) 349 39 20; tel. 349 39 10 - sekretariat

Gdańsk 2019-05-17

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Jakuba Stępniewskiego, zatytułowanej *„Dyssynchronia mechaniczna serca u pacjentów z upośledzoną kurczliwością lewej komory i współistniejącymi zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego w zapisie EKG."*

Niewydolność serca (*heart failure*, HF) jest bardzo ważnym i coraz częściej występującym schorzeniem układu krążenia. Z uwagi na niekorzystne rokowanie oraz wysokie koszty terapii HF stanowi bardzo istotny problem współczesnej medycyny. U pacjentów z HF często występuje dyssynchronia mechaniczna serca, która niekorzystnie wpływa na rokowanie. Przełomowa okazała się obserwacja, że dyssynchronię można skutecznie leczyć przy pomocy terapii resynchronizującej (*cardiac resynchronization therapy*, CRT). Od czasu pierwszej implantacji stymulatora CRT w połowie lat 90.tych ubiegłego wieku zainteresowanie patofizjologią dyssynchronii mechanicznej serca gwałtownie wzrosło. Od początku zastanawiano się nad związkiem między zaburzeniami przewodzenia w zapisie EKG a zjawiskami mechaniki skurczu serca. Nowoczesne techniki echokardiograficzne z zastosowaniem m.in. doplera tkankowego umożliwiły ilościową ocenę dyssynchronii, jednak jej dokładna ocena wciąż pozostaje wyzwaniem. Wyodrębniono różne typy dyssynchronii skurczu serca tj przedsionkowo-komorową, między- i śródkomorową, a wraz z rozwojem prac badawczych zwrócono uwagę na dyssynchronię międzyprzedsionkową, prawokomorową, czy też rozkurczową. Wciąż nie wiadomo jednak, który typ dyssynchronii ma największe znaczenie hemodynamiczne, a zarazem wpływ na tolerancję wysiłku fizycznego. Różne czynniki tj niedokrwienie, wysiłek fizyczny lub leki mogą znacząco zmienić stopień nasilenia dyssynchronii mechanicznej. Zmiany synchronii skurczu lub rozkurczu lewej komory występują niezależnie od szerokości QRS. Stopień dyssynchronii

mechanicznej różni się znacznie w zależności od pacjenta. Znajomość patomechanizmów wpływających stopień nasilenia dyssynchronii jest bardzo ważna, ponieważ może ona pomóc w wyborze optymalnego pacjenta do CRT oraz modulować odpowiedź na leczenie. Te wszystkie czynniki sprawiają, że temat, którego podjął się Doktorant w swojej pracy badawczej jest niezwykle aktualny i ważny klinicznie.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów oryginalnych opublikowanych w indeksowanych czasopismach o łącznym IF 4,446, które dodatkowo opatrzone zostały wstępem, omówieniem metodyki, podsumowaniem wyników, wnioskami, piśmiennictwem oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim. Dobór piśmiennictwa jest trafny i aktualny. Manuskrypt przygotowany jest bardzo starannie.

Wstęp do rozprawy jest zwarty, rzeczowy i skoncentrowany na problemie badawczym. Doktorant zaznajamia czytelnika ze złożonością zjawiska dyssynchronii oraz przedstawia aktualny stan wiedzy na temat dynamicznej zmiany synchronii pracy serca podczas wysiłku fizycznego. Podkreśla, że większość z wciąż nielicznych badań, dotyczących dynamicznej dyssynchronii serca, ogranicza się do analizy fazy skurczowej natomiast zjawiska występujące podczas rozkurczu są praktycznie nieznane. W literaturze światowej brakuje również badań analizujących dynamikę dyssynchronii podczas wysiłku fizycznego i jej wpływ na wydolność wysiłkową.

Cele pracy sformułowane są prawidłowo, są bardzo istotne z punktu widzenia klinicznego i świadczą o nowatorskim podejściu doktoranta do swojej pracy badawczej.

Badaną populację stanowili kolejni chorzy hospitalizowani w celach diagnostycznych w latach 2013-2014 z typowymi wskazaniami do zastosowania CRT. Ostatecznie do badań włączono około 60 chorych. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania są dobrze przemyślane. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż metodyka pracy oprócz standardowo wykonywanych u takich pacjentów badań, obejmuje również test spiroergometryczny oraz obciążeniowe badanie echokardiograficzne z oceną spoczynkowej i wysiłkowej dyssychronii skurczu serca. Doktorant analizuje ponadto zmianę funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory podczas wysiłku. Metodyka analizy echokardiograficznej, a zwłaszcza oceny dyssynchronii śródkomorowej serca jest przemyślana i obejmuje najważniejsze parametry, które uwzględniają również zmianę częstości akcji serca podczas wysiłku. Warto zaznaczyć również, że ocena dysfunkcji rozkurczowej oparta jest na pojedynczym parametrze E/e' co nie do końca jest zgodne z obecnie obowiązującymi wytycznymi, jednak z uwagi na analizę dynamiki zmian tego parametru jest moim zdaniem trafnie dobrany. W metodyce badania zabrakło mi jednak analizy dyssynchronii przedsionkowo-komorowej oraz międzykomorowej,

parametrów łatwych do pomiaru i charakteryzujących się dużą powtarzalnością. W żadnej z prac nie znalazłam analizy powtarzalności zastosowanej metodyki oceny dyssynchronii śródkomorowej, zwłaszcza między 2 obserwatorami. Zagadnienie to jest o tyle ważne, iż u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, wyodrębnienie szczytu prędkości skurczowej lub rozkurczowej jest często ambiwalentne lub wręcz niemożliwe. Zdarza się, że fala skurczowa jest dwuszczytowa, dwufazowa, a czasem na skutek zjawiska skurczu postsystolicznego zwrot fali skurczowej jest ujemny. Jak mierzono dyssynchronię w takich segmentach? Jak często Badacz napotkał tego typu problemy? Nie określono również w jaki sposób wyodrębniano poszczególne fazy skurczu i rozkurczu serca.

Analiza statystyczna przeprowadzona jest prawidłowo, a zastosowane metody trafnie dobrane.

Pierwsza z dołączonych prac oryginalnych dotyczy wpływu wydłużenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego w zapisie EKG na tolerancję wysiłku fizycznego u pacjentów z HF i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Opublikowana została w *Medical Science Monitor* w 2017 roku. Doktorant wykazał, że odstęp PQ ≥ 200ms w spoczynkowym zapisie EKG, płeć żeńska oraz niedokrwienna etiologia HF determinują niższą wydolność fizyczną pacjentów w badanej populacji. Lek Jakub Stępniewski analizował również dynamiczną zmianę odstępu PQ pod wpływem wysiłku stwierdzając, że ten parametr nie ma istotnego wpływu na wyniki osiągnięte w badaniu spiroergometrycznym. Interesująca jest obserwacja, że pacjenci z PQ ≥ 200ms w spoczynku mieli istotnie krótszy czas trwania zespołu QRS, aniżeli grupa z prawidłowym odstępem PQ. W tej grupie szerokość QRS wynosiła średnio 160 ms, a mimo wszystko tolerancja wysiłku fizycznego była wyższa, aniżeli w grupie z prawidłową szerokością zespołu QRS. Czy to oznacza, zdaniem Autora, że zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego mają większy wpływ na wydolność, aniżeli zaburzenia przewodzenia śródkomorowego? Drugie zagadnienie, który mnie zastanowiło dotyczy niewydolności chronotropowej w badanej populacji. Częstość jej występowania wynosiła 70% i była istotnie częstsza w grupie chorych z wydłużonym odstępem PQ. W pracy brakuje analizy zależności między odstępem PQ i niewydolnością choronotropową. Wydaje się, że nieprawidłowości te współistnieją u tych samych chorych. Czy w modelu analizy regresji wieloczynnikowej analizowano osobno wpływ wydłużenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego i niewydolności chronotropowej?

Druga z prac oryginalnych, opublikowana w Kardiologii Polskiej w 2018 roku, dotyczy związku między etiologią niewydolności serca u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory a nasileniem dyssynchronii skurczu serca pod wpływem wysiłku fizycznego. Badacz analizował bardzo trudne i mało poznane zjawisko jakim jest dynamika

zmian skurczowej synchronii skurczu serca w populacji chorych spełniających kryteria do implantacji CRT. Doktorant poszukiwał czynników predykcyjnych wystąpienia dyssynchronii skurczu serca podczas wysiłku, wykazując, że niedokrwienna etiologia HF jest jej główną przyczyną. Z kolei mniejszy stopnień dysfunkcji rozkurczowej wiązał się z częstszą resynchronizacją skurczu serca pod wpływem wysiłku. Obserwacje te są zgodne z danymi klinicznymi wskazującymi, że korzyść z CRT odnoszą częściej chorzy z etiologią niedokrwienną oraz mniej nasiloną dysfunkcją rozkurczową serca. Autor wykazał ponadto, że dyssynchronia skurczu serca może zarówno nasilić się, jak i zmniejszyć pod wpływem wysiłku, a zjawisko to zaobserwował u 40% badanych. Należy podkreślić, że w literaturze światowej istnieją dotychczas jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące tego zagadnienia. Nie można wykluczyć, że zjawisko de- lub resynchronizacji skurczu podczas wysiłku ma zasadniczy wpływ na skuteczność leczenia przy pomocy stymulacji CRT. Praca Doktoranta jest bardzo ważna i przyczynia się do wyjaśnienia patomechanizmu tych obserwacji klinicznych. Z racji mojego zadania, jako recenzenta, muszę zwrócić uwagę na kilka zagadnień, które budzą moja wątpliwość. Doktorant wskazuje, że wszyscy chorzy, u których podczas wysiłku pojawiła się dyssynchronia skurczu mieli niedokrwienna etiologię HF. Jednak zastanawia mnie, czy zjawisko desynchronizacji skurczu nie było to wyrazem niedokrwienia ujawniającego się pod wpływem obciążenia? Czy u żadnego spośród 48 chorych poddanych analizie nie doszło do nasilenia zaburzeń kurczliwości podczas wysiłku? Na jakiej zasadzie wykluczano aktywne niedokrwienie w badanej populacji chorych? Zabrakło mi również analizy korelacji zmiany stopnia niedomykalności mitralnej ze zmianą synchronii skurczu serca.

Trzecia z prac tworzących monografię dotyczy zależności między występowaniem dyssynchronii rozkurczowej serca w spoczynku i podczas wysiłku a wydolnością fizyczną u chorych z typowymi wskazaniami do CRT. Badanie zostało opublikowane w bieżącym roku w *Cardiology Journal*. Z punktu widzenia badawczego jest to w mojej ocenie najważniejsza praca, ponieważ w literaturze światowej nie ma badań analizujących dynamiczną dyssynchronię rozkurczową serca u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i poszerzonym zespołem QRS, a tym bardziej wpływu tego zjawiska na wydolność wysiłkową. Doktorant wykazał, że podczas wysiłku może dojść zarówno do de-, jak i resynchronizacji rozkurczowej serca, a stopień synchronii rozkurczowej serca ściśle koreluje ze szczytowym pochłanianiem tlenu w badaniu spiroergomerycznym. Praca jest prawidłowo skonstruowana, a dyskusja poprowadzona wartko i logicznie z odniesieniem do najnowszej literatury. Wniosek pracy zawarty w abstrakcie wydaje się jednak zbyt skromny. Moim zdaniem czynnikiem predykcyjnym wydolności fizycznej była nie tylko poprawa synchronii rozkurczowej podczas wysiłku, ale również obecność dyssynchronii rozkurczowej, zarówno

spoczynkowej, jak i wysiłkowej. Bardzo interesująca jest również obserwacja, że wydolność fizyczna warunkowana była dyssynchronią rozkurczową, a nie skurczową, która również była analizowana w pracy. Te obserwacje wskazują na nowatorski charakter badania. Mam jednak również kilka uwag krytycznych. Podobnie jak w poprzedniej pracy, zastanawia mnie, czy u wszystkich chorych wykonano badanie koronarograficzne, w jakim okresie przed badaniem i czy wyeliminowano wpływ niedokrwienia na obserwowane zjawiska? Zabrakło mi analizy dyssynchronii międzykomorowej, a zwłaszcza dyssynchronii przedsionkowo-komorowej, która najpewniej może być również wskaźnikiem dyssynchronii rozkurczowej serca. Podobnie jak w pierwszej analizowanej pracy zastanawia mnie, jaki wpływ na zaobserwowane wyniki miała niewydolność chronotropowa. Maksymalna częstość akcji serca w teście wysiłkowym wynosiła 115' / min i wg moich obliczeń stanowi to jedynie około 70% częstości maksymalnej dla średniej wieku badanej populacji. W dyskusji Doktorant szeroko omawia brak korelacji między dyssynchronią skurczową i rozkurczową u danego pacjenta, jednak moim zdaniem obserwacja ta wynika głównie z przyjętych kryteriów rozpoznawania odpowiednich typów dyssynchronii.

Powyższe uwagi w niczym nie umniejszają wartości merytorycznej recenzowanej rozprawy doktorskiej. Poza walorami naukowymi i poznawczymi wyniki prac mogą mieć istotną wartość praktyczną oraz przyczynić się do lepszego kwalifikowania pacjentów do CRT, jak i optymalizacji ustawień urządzenia już po implantacji. Doktorant jasno przedstawia cele badawcze, dokonuje ich weryfikacji z wykorzystaniem odpowiednich narzędzi statystycznych i umiejętnie przedstawia wyniki, a następnie przekonywująco prowadzi dyskusję. Wymienione uwagi nie wpływają na ostateczną bardzo wysoką merytoryczną ocenę pracy, w której Doktorant wykazał, że jest dojrzałym i krytycznym badaczem. Uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca całkowicie spełnia warunki ustawowe stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Należy dodatkowo podkreślić, że łączny *Impact Factor* dotychczas opublikowanych prac Doktoranta wynosi 50,498.

Stawiam zatem wniosek o dopuszczenie lek. Jakuba Stępniewskiego przez Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę nowatorski i ważny klinicznie charakter badań oraz wysoki *Impact Factor* wchodzących w skład rozprawy publikacji (4,446), wnoszę o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.

Proszę o następujące komentarze:

1. Dlaczego w metodyce badania nie uwzględniono analizy dyssynchronii przedsionkowo-komorowej i międzykomorowej ?

2. Jaka była powtarzalność analizy wysiłkowej śródkomorowej dyssychronii skurczowej i rozkurczowej
3. Który typ dyssynchronii w opinii Doktoranta ma największy wpływ na wydolność wysiłkową serca w analizowanej populacji?
4. Jaki wpływ na uzyskane wyniki miała niewydolność chronotropowa serca ?
5. Czy i na podstawie jakich badań wykluczono obecność aktywnego niedokrwienia w analizowanej populacji ?

Kugacka

dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka

dr hab. Alicja Dąbrowska-Kugacka
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog
7733757