Katowice, 3 sierpnia 2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Lesław Szydłowski
Kierownik Katedry i Kliniki Kardiologii Dziecięcej
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Recenzja pracy doktorskiej
lek. med. Magdaleny Okólskiej, opartej na monotematycznym cyklu 3 prac p.t.
"The arrhythmias and conduction disorders in adults after Fontan operation"

Przedstawiona do oceny dysertacja powstała w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów przedstawionych poniżej, opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters, Clarivate Analytics) i posiadają punktację MNiSW.

1. **„ Prevalence of arrhythmia in adults after Fontan operation"**
Okólska M., Karkowski G., Kuniewicz M., Bednarek J., Pająk J., Róg B., Łach J., Legutko J., Tomkiewicz-Pająk L. J Clin Med. 2022 Apr 1; 11(7):1968.

2. **„ Chronotropic incompetence causes multiple organ complications in adults after the Fontan procedure".**
Okólska M., Skubera M., Matusik P., Płazak W., Pająk J., Róg B., Podolec P., Tomkiewicz-Pająk L.. Kardiol Pol. 2021 Apr 23;79(4):410-417.

3. **„ Heart Rate Variability and Its Association with Organ Complications in Adults after Fontan Operation".**
Okólska M., Łach J., Matusik PT., Pająk J., Mroczek T., Podolec P., Tomkiewicz-Pająk L.
J Clin Med. 2021 Sep 29;10(19):4492.

Niniejsza praca doktorska napisana jest zgodnie z nowymi przepisami dotyczącymi postępowań wszczętych po 30 kwietnia 2019.

Autorka zajmuje się analizą przebiegu choroby u pacjentów operowanych metodą Fontana, która od wielu lat jest preferowaną metodą leczenia operacyjnego dla większości chorych z wrodzoną wadą serca o typie serca jednokomorowego.

Doktorantka wyznaczyła trzy cele:

1. Ocenę rodzaju oraz częstości występowania zaburzeń rytmu i przewodzenia w grupie dorosłych chorych po operacji Fontana.
2. Ocenę tolerancji wysiłku fizycznego, odpowiedzi chronotropowej serca na wysiłek oraz jej wpływu na wybrane powikłania narządowe.
3. Ocenę dobowej zmienność rytmu zatokowego (HRV) oraz jej związku z występowaniem powikłań narządowych.

Materiał kliniczny i metody badania w trzech pracach są spójne i bazują na grupie kolejnych 50 pełnoletnich pacjentów po wykonanej w dzieciństwie operacji metodą Fontana,

pozostających pod opieką Poradni Wad Wrodzonych oraz hospitalizowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń KSS im. Jana Pawła II w Krakowie. Grupę kontrolną stanowili zdrowi, dobrani pod względem płci i wieku ochotnicy. Z badania wykluczono pacjentów, którzy nie wyrazili świadomej zgody na udział w projekcie.

Autorka przeprowadziła analizę w oparciu o przygotowany protokół badania zawierający wyniki badania przedmiotowego i podmiotowego, badanie fizykalne, oraz przezklatkowe badanie echokardiograficzne. Ponadto wykonywano test spiroergometryczny na bieżni ruchomej oraz 12 – odprowadzeniowe EKG i 24 – godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z określeniem szeregu parametrów. Ponadto u wszystkich wykonano badania laboratoryjne. Uzyskane wyniki poddano szczegółowej analizie statystycznej.

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisją Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego nr 1072.6120.110.2017 z dnia 30 czerwca 2017r.

Analiza artykułów:

Artykuł numer 1

„ Prevalence of arrhythmia in adults after Fontan operation"

Autorka wskazuje, że u pacjentów po operacji Fontana obserwować można w terminie odległym dysfunkcję węzła zatokowego, arytmie nadkomorowe, trzepotanie i migotanie przedsionków oraz arytmie komorowe. Wystąpienie tych zaburzeń istotnie zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności krążenia oraz nagłego zgonu. Celem pracy była ocena rodzaju oraz częstości występowania zaburzeń rytmu i przewodzenia oraz prezentacja własnych doświadczeń w leczeniu pacjentów po operacji metodą Fontana pozostających w kontroli Poradni Wad Wrodzonych Serca w Szpitalu Jana Pawła II w Krakowie.

Badanie przeprowadzono na grupie 50 dorosłych pacjentów, wśród których nadkomorowe zaburzenia rytmu były obecne u 28% chorych. U 3 pacjentów (6%) zarejestrowano utrwalone częstoskurcze przedsionkowe, u jednego z nich obecne było także napadowe migotanie przedsionków. Natomiast komorowe zaburzenia rytmu zarejestrowano u 6 pacjentów (12%) i były to we wszystkich przypadkach zarówno liczne dodatkowe pobudzenia komorowe jak i nieutrwalone częstoskurcze komorowe. U jednego z pacjentów przeprowadzono z tego powodu skuteczny zabieg ablacji. Autorka konkluduje, że morfologia prawej komory w miejscu komory systemowej wiązała się z tendencją do częstszego występowania komorowych zaburzeń rytmu, natomiast wykonana podczas operacji fenestracja nie była związana z większą częstością występowania zaburzeń rytmu i przewodzenia. Wnioski z tej pracy pozwalają stwierdzić, że zaburzenia rytmu i przewodzenia są częstym powikłaniem u dorosłych pacjentów po operacji Fontana i wczesne rozpoznanie jest ważne, ponieważ arytmia może w krótkim czasie przyczynić się do rozwoju niewydolności krążenia, zatorowości i nagłego zgonu. Dlatego tacy pacjenci wymagają wysokospecjalistycznych procedur, w tym zabiegu ablacji.

Artykuł numer 2

„ Chronotropic incompetence causes multiple organ complications in adults after the Fontan procedure"

Badaniami objęto 50 chorych po operacji Fontana, których wyniki porównano z grupą 30 zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku, płci oraz BSA. Przeprowadzono u nich badanie fizykalne, badania biochemiczne z krwi żylnej, badanie echokardiograficzne oraz test spiroergometryczny (CPET).

Autorka wykazała, że parametry wydolności chronotropowej oraz rezerwy tętna (heart rate reserve, HRR) u dorosłych pacjentów po operacji Fontana są obniżone w porównaniu do grupy kontrolnej. Obserwowano także ujemną korelację pomiędzy HRR i szczytowym zużyciem tlenu (VO_{2peak}) oraz pozytywną korelację pomiędzy HRR i szczytowym wentylacyjnym ekwiwalentem dla dwutlenku węgla. Analiza krzywych ROC wykazała istotną wartość diagnostyczną parametru HRR w przewidywaniu wystąpienia powikłań narządowych.

Na podstawie uzyskanych wyników Autorka stwierdziła, że obniżona wydolność wysiłkowa pacjentów po operacji Fontana, może być wynikiem szeroko rozpowszechnionej w tej grupie chorych niewydolności chronotropowej, współistniejącej z upośledzeniem funkcji wątroby oraz zaburzeniami w układzie płytek krwi, oraz że HRR może być wskaźnikiem identyfikacji pacjentów zagrożonych wystąpieniem powikłań narządowych.

Artykuł numer 3

„ Heart rate variability and its influence on organ complications in adults after Fontan operation"

W tej pracy, Doktorantka oceniła związek pomiędzy parametrami HRV, wydolnością wysiłkową i powikłaniami wielonarządowymi u dorosłych po operacji Fontana.

Do analizy włączono kolejnych 30 pacjentów po korekcji wady, których wyniki porównano z 30 zdrowymi ochotnikami. Podobnie jak w pracach poprzednich, analizowano wyniki badań laboratoryjnych, parametrów echokardiograficznych, testu spiroergometrycznego (CPET), niewydolności chronotropowej oraz 24-godzinnego monitorowania ekg metodą Holtera. Analizowano związek pomiędzy parametrami HRV, CPET i indeksu chronotropowego stosując metodę analizy jednowymiarowej i model wielowymiarowy.

W toku prowadzonego badania stwierdzono, że w porównaniu z grupą kontrolną, pacjenci po operacji Fontana mają obniżone parametry HRV zarówno w zakresie parametrów analizy czasowej, jak i parametrów analizy częstotliwościowej. Ponadto, obniżone wartości parametrów HRV korelowały z wiekiem pacjenta w czasie operacji, czasem jaki minął od zabiegu, wiekiem pacjenta w chwili badania, frakcją wyrzutową komory systemowej, parametrami wydolności fizycznej w teście spiroergometrycznym, parametrami niewydolności chronotropowej oraz dysfunkcją wątroby.

Przeprowadzone badania sugerują, że pacjenci po operacji metodą Fontana mają obniżone parametry HRV, wskazujące na dysfunkcję AUN, co jest związane z niższą tolerancją wysiłku i zaburzeniami czynności wątroby. Dane z badania sugerują istnienie nowych mechanizmów patofizjologicznych, które łączą HRV, wydolność fizyczną i powikłania narządowe u pacjentów po operacji Fontana.

Z przedstawionych do oceny 3 prac Autorka wyciągnęła wspólne wnioski mówiące, że:

1. Zaburzenia rytmu i przewodzenia są częstym powikłaniem u dorosłych po operacji Fontana, mogą w krótkim czasie nasilać niewydolności krążenia i dlatego chorzy ci powinni być leczeni z wykorzystaniem najnowszych metod w ośrodkach wielodyscyplinarnych.
2. Pacjenci po operacji Fontana mają obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego w porównaniu do zdrowej populacji. Obniżona tolerancja wysiłku fizycznego jest związana z niewydolnością chronotropową, która jest szeroko rozpowszechnionym i znanym problemem w tej grupie pacjentów. Z kolei niewydolność chronotropowa wydaje się współistnieć z upośledzeniem funkcji wątroby oraz zaburzeniami w układzie płytek krwi. Zaburzone parametry wydolności chronotropowej mogą okazać się pomocnym wskaźnikiem we wczesnej identyfikacji osób zagrożonych wystąpieniem bradyarytmii, która może w przyszłości wymagać implantacji kardiostymulatora.
3. Przeprowadzone badania sugerują, iż pacjenci po operacji Fontana mają obniżone parametry HRV wskazujące na dysfunkcję AUN, co jest związane z niższą tolerancją wysiłku i zaburzeniami czynności wątroby. Dane z badania sugerują nowe mechanizmy patofizjologiczne, które łączą HRV, wydolność fizyczną i powikłania narządowe u pacjentów po operacji Fontana.

Uwagi końcowe:

Stwierdzam, że poruszona tematyka jest nowatorska, ma istotne znaczenie naukowe oraz zawiera nowe informacje na temat tej złożonej wrodzonej wady serca, jaką jest serce jednokomorowe. Materiał kliniczny jest imponujący, zaś ranga zawodowa i naukowa Promotora, Prof. Lidii Tomkiewicz-Pająk gwarantuje najwyższą jakość prezentowanych prac. Przedstawiony cykl prac potwierdza, że u chorych z sercem jednokomorowym po operacji metodą Fontana zachodzi uzasadniona konieczność ciągłego pogłębiania badań naukowych co przekłada się na coraz lepsze wyniki wczesne i odległe leczenia operacyjnego i na coraz to dłuższą przeżywalność tych chorych.
Wszystkie trzy prace opublikowanie zostały w renomowanych czasopismach naukowych, dla których łączny wskaźnik oddziaływania jest imponujący: IF= 11.592, a punktacja MNiSW= 380. Doktorantka jest pierwszym autorem w wszystkich trzech pracach, jak również przedstawiła pisemne oświadczenia wszystkich współautorów prac tworzących cykl o wyrażeniu zgody na wykorzystanie publikacji do potrzeb przewodu doktorskiego.
Wszystkie prace wzbogacone są czytelną dokumentacją graficzną a wyniki zamieszczone w tabelach. Piśmiennictwo jest zgodne z omawianą tematyką i zostało cytowane w odpowiednich miejscach.

Uwagi do Doktorantki:

1. Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę, że określenie w dziale „Materiał i metody – dobór grup"... cyt.: „Bezwzględnym kryterium wykluczenia z badania był brak świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu" . W mojej ocenie stwierdzenie to jest dość niefortunne, gdyż albo pacjenta kwalifikujemy do badań, albo nie. Wydaje mi się, że nie precyzujemy wskazań jako „bezwzględne" oraz „względne". To powinno być zmienione.

2. Ponadto, brak w wykazie skrótów, wyjaśnienia skrótu „AUN"

Te drobne uwagi w żaden sposób jednak nie umniejszają wartości dysertacji, natomiast gdyby monografia miałaby być opublikowana, wówczas warto uwzględnić moje uwagi przed przygotowaniem pracy do druku.

Wniosek końcowy

Przedstawiony do oceny cykl prac oceniam bardzo wysoko i biorąc pod uwagę tematykę, istotny wkład w naukę, oraz wcześniejszą akceptację prac przez zespół anonimowych recenzentów powołanych przez redaktorów naczelnych czasopism, które opublikowały te prace, wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki medyczne Wydziału Lekarskiego Collegium Medium Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Okólskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie ze względu na unikalny i bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionych wyników **jak również wysoki sumaryczny współczynnik oddziaływania i wysoką punktacją MNiSW, wnoszę o wyróżnienie rozprawy zgodnie z zasadami i regulaminem UJ**.

Z poważaniem,

Bogusław Grychtołowski