

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych p. mgr Marty Oknińskiej pt. „Wpływ wieku i płci na częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu serca w szczurzym modelu ostrego niedokrwienia lewej komory. Próba identyfikacji mechanizmów powstawania arytmii”.

Promotor: dr hab. n. med. Urszula Mackiewicz, prof. CMKP

Celem pracy doktorskiej była ocena częstości występowania i rodzaju arytmii w modelu ostrego niedokrwienia lewej komory u szczura w zależności od płci i wieku. Kolejnym celem rozprawy doktorskiej była identyfikacja czynników sprzyjających wystąpieniu arytmii niedokrwiennych. Autorka zbadała, że częstość występowania u szczurów arytmii wywołanych niedokrwieniem jest zależna od płci i wieku - pozawałowe arytmie są najczęstsze u samców w podeszłym wieku. Zagrożenie arytmiczne jest najwyższe w pierwszej godzinie po niedokrwieniu. Stwierdzono ponadto, że nasilone i heterogenne włóknienie w obrębie mięśnia sercowego, zwiększona śródścienna dyspersja repolaryzacji, wydłużenie odcinka QT oraz zaburzenia wewnątrzkomórkowego obiegu jonów wapnia sprzyjają wystąpieniu arytmii niedokrwiennych. Kolejnym wnioskiem z badania było, że po indukcji niedokrwienia, następuje wydłużenie odcinka QT, sprzyjające powstawaniu wczesnych pobudzeń dodatkowych komorowych oraz wzrost częstości rytmu serca.

Należy podkreślić nowatorstwo podejścia do problemu – uwzględnienie w badaniu nie tylko samców i samic szczurów, ale też badanie zwierząt w różnym wieku. Można się przy tym nauczyć, że zasadnicza większość badań eksperymentalnych na szczurach odbywa się na osobnikach młodych płci męskiej, co znacząco zmienia perspektywę interpretacji takich badań i odnoszenia wyników do ludzi.

Rozprawa doktorska jest napisana jasno i przejrzysto. We wstępie nakreślono szeroko teoretyczną podstawę dla podjęcia zadania. Wyjaśniono przejrzysto patofizjologiczne podstawy dla zaplanowanego badania. Cele badawcze są przedstawione w sposób zrozumiały.

Metodyka jest napisana szczegółowo, klarownie. Należy podkreślić, że opisana metodologia była wykorzystywana już wcześniej w pracowni prof. Mackiewicz, dlatego schematy badawcze są zweryfikowane i zwalidowane od lat.

Wyniki są przedstawione bardzo starannie. Liczba rycin obrazujących wyniki jest na tyle duża, że całość wyników – pomimo dużej liczby danych – jest przedstawiona jasno i przejrzysto. Wyniki są przedstawione w logicznym porządku, podzielone na podrozdziały.

Dyskusja obejmuje całokształt problemu i podsumowuje jasno i klarownie uzyskane wyniki. Jest treściwa, omawia problemy poruszane i przedstawiane wcześniej. Świetnie przedstawione pogrubioną czcionką kluczowe treści ułatwiają orientację w tej części dokumentu.

Zalety pracy doktorskiej:

- 1) Tematyka badania – analiza szczurów nie uwzględnianych do tej pory w badaniach eksperymentalnych – samic oraz szczurów 24 miesięcznych. Ma to szczególne znaczenie w kontekście populacji ludzkiej, w której wszyscy lekarze za wyjątkiem pediatrów leczą populację z dominacją osób w podeszłym wieku.
- 2) Metodyka badania – zaawansowane metody analizy patofizjologicznej – od analizy EKG aż po analizy przepływu jonów wapnia w komórkach i analizy patomorfologiczne.
- 3) Całościowe podejście do tematu – od zdarzeń „klinicznych” (częstoskurcze, zgony) po zmiany komórkowe.

Uwagi:

1. Metodologia, str. 36, definicja częstoskurczu komorowego wielokształtnego. Co to znaczy zmiana parametru jest progresywna i jak to ocenić przy 4 pobudzeniach? Przy takiej definicji nie ma możliwości odróżnienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego od migotania komór.
2. Metodologia str. 47. Stopień zwłóknienia tkanki oceniano w przegrodzie międzykomorowej, jako miejsca odległego od niedokrwienia. U ludzi gałąź przednia zstępująca (którą podwiązywano u szczurów) unaczynia również przegrodę międzykomorową. Proszę o komentarz.
3. Wyniki str. 51-53, ryc. 16-18. Nie jest jasne czy to jest mediana wartości na jednego szczura?
4. Wyniki – brakuje informacji ile szczurów z każdej z grup doświadczyło zgonu w trakcie obserwacji. Czy wszystkie szczury ginęły w mechanizmie migotania komór?
5. Dyskusja – wielokrotnie powtarza się informacja, że induktorem VT/VF podczas niedokrwienia są wczesne pobudzenia dodatkowe komorowe (EPVB). To nie jest wprost napisane w wynikach. Teoretycznie wydaje się możliwe przeanalizowanie początków VT/VF pod kątem rodzaju pobudzeń dodatkowych, które je indukują.
6. Uwaga ogólna – przy analizie obiegu jonów wapnia w izolowanych kardiomiocytach jest kilka porównań kontrola – niedokrwienie. Pytanie co my tak naprawdę w tym przypadku porównujemy? Czy rzeczywiście kontrola vs. niedokrwienie czy może kontrola vs. reakcja zdrowych komórek na uszkodzenie części mięśnia sercowego, albo kontrola vs. ostra niewydolność serca?

Drobne uwagi edycyjne:

Str. 24. Drugi akapit – kilkukrotne użycie sformułowania „, pobudzenie szuka/poszukuje drogi”. Pobudzenie elektryczne po prostu się rozprzestrzenia tam gdzie jest to możliwe.

Str. 27. Drugi akapit – „rodzaj arytmii poprzedzającej NZS [...], u kobiet to najczęściej asystolia, u mężczyzn częstoskurcz komorowy i migotanie komór”. Zarówno asystolia, jak i migotanie komór to jest zatrzymanie krążenia, a nie arytmia poprzedzająca.

Str 37 ryc. 8A. Czy to na pewno są pobudzenia dodatkowe a nie artefakty?

Str. 99, punkt 2 – groźne arytmie wystąpiły u prawie 90% 24-miesięcznych samców (nie jak napisano – 80%).

Podsumowanie

1. Składam wniosek do Rady Naukowej CMKP o dopuszczenie mgr Marty Oknińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

2. Składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Marty Oknińskiej. Za wyróżnieniem przemawia:

- bardzo ciekawie dobrany temat rozprawy doktorskiej (wyjście poza dotychczasowe standardy eksperymentalne)
- kompleksowe opracowanie tematu

Warszawa 23.06.2020

Dr hab. n. med. Marek Kiliszek

Wojskowy Instytut Medyczny,

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

