Kraków 27.09.2023

Recenzja pracy doktorskiej lek med. Anety Fronczak-Jakubczyk pt.

Przydatność scyntygrafii systemu adrenergicznego serca przy użyciu (^{123}J)mIBG w kwalifikacji do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD) u pacjentów z pozawałową niewydolnością serca.

Regulacja układu współczulnego serca jest jednym z neurohormonalnych mechanizmów kompensacyjnych, które odgrywają ważną rolę w patogenezie przewlekłej niewydolności serca. W odpowiedzi na spadek pojemności minutowej aktywowane są mechanizmy neurohormonalne, które nasilają swoje działanie w związku z pogłębianiem dysfunkcji skurczowej i zmniejszaniem pojemności minutowej. Zmiany te prowadzą do rozwoju groźnej arytmii komorowej, bradyarytmii lub nieskutecznej aktywności elektrycznej, które doprowadzają w konsekwencji do nagłego zgonu sercowego. Od wielu lat uznano rolę obrazowania ^{123}I-mIBG w ocenie globalnego i regionalnego unerwienia współczulnego w różnych narządach, również w sercu.

Ważnym elementem leczenia pacjentów z niewydolnością serca jest stosowanie wszczepialnych urządzeń elektronicznych, które choć rokują poprawę przeżycia i jakości życia, w części przypadków nie spełniają pokładanych w nich nadziei oraz ich koszt jest stosunkowo wysoki. Do takich urządzeń należy wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD) stosowany u pacjentów niewydolnością serca, których rokowanie przy pełnym leczeniu farmakologicznym jest pomyślne.

Jakkolwiek w chwili obecnej wg wytycznych frakcja wyrzutowa lewej komory jest zwykle kluczowym parametrem kwalifikującym pacjenta z

niewydolnością serca do wszczepienia ICD, jednakże ta kwalifikacja wydaje się być niewystarczająca, ponieważ według danych z piśmiennictwa nawet ok.65% kwalifikowanych na tej podstawie pacjentów nie uzyskało adekwatnej terapii ICD w ciągu pierwszych 3 lat po wszczepieniu. Dlatego też w celu osiągnięcia skuteczniejszych wyników leczenia, prowadzone są badania w kierunku bardziej precyzyjnej metody diagnostycznej. Badaniem, które jest przydatne w ocenie unerwienia współczulnego u pacjentów z niewydolnością serca jest badanie scyntygraficzne z użyciem znakowanego radioaktywnym jodem znacznika ^{123}ImIBG. Radioznacznik ^{123}ImIBG jest pochodną guanidyny, analogiem noradrenaliny, gromadzi się i jest wydzielany przez włókna presynaptyczne układu adrenergicznego, jednak w przeciwieństwie do noradrenaliny nie jest metabolizowany. Jakkolwiek obrazowanie z użyciem ^{123}I-mIBG było stosowane w wielu schorzeniach kardiologicznych i neurologicznych, najszersze zastosowanie znalazło właśnie w diagnostyce niewydolności serca.

Istnieją również liczne doniesienia w piśmiennictwie, że obrazowanie adrenergiczne za pomocą scyntygrafii ^{123}I-mIBG lub podobnych znaczników w badaniu PET może poprawić selekcję pacjentów kwalifikowanych do wszczepienia ICD, jednocześnie pozwalając na uniknięcie niepotrzebnej, potencjalnie szkodliwej implantacji urządzenia. Co ciekawe, zaobserwowano, że w przeciwieństwie do liniowej zależności pomiędzy parametrami uzyskanymi z ^{123}I-mIBG a ogólnym rokowaniem, badania wykonane w odniesieniu do właściwej terapii ICD wykazały krzywą „dzwonową" dla wczesnego i późnego stosunku H/M. Pacjenci z pośrednimi nieprawidłowościami w stosunku H/M mają większe szanse na odpowiednią terapię ICD w porównaniu z pacjentami z bardzo niskim oraz z prawidłowym stosunkiem H/M. Przyczynę tego „dzwonowego kształtu" można wytłumaczyć faktem, że u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną uszkodzona część mięśnia sercowego może nie

wywoływać dalszej arytmii, ponieważ nie ma już w niej zakończeń nerwowych. Połączenie tkanki zawałowej z żywą tkanką mięśnia sercowego o zaburzonej w przebiegu niewydolności strukturze predysponuje do rozwoju ognisk arytmogennych. Jakkolwiek konieczne są większe badania, aby określić dokładną rolę obrazowania ^{123}ImIBG serca przy kwalifikacji pacjentów do wszczepienia ICD, odkrycia te zachęcają do lepszego rozróżniania tych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść od tych, którzy nie odnoszą korzyści z wszczepienia ICD.

Ocena wartości badania scyntygraficznego systemu adrenergicznego serca przy użyciu ^{123}ImIBG w kwalifikacji do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD) u pacjentów z pozawałową niewydolnością serca była przedmiotem przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej lek med .Anety Fronczak-Jakubczyk. Dysertacja jest przygotowana zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom - zawarta jest na 79 stronach – układ pracy jest typowy, praca zawiera kolejne rozdziały: Wstęp, Hipotezę Badawczą, Cele Pracy, Metody, Wyniki, Dyskusję i Wnioski oraz Piśmiennictwo. Pracę uzupełniają Streszczenia w języku polskim i angielskim, Lista Skrótów, Spis Rycin i Tabel. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje nie budzą zastrzeżeń.

Wstęp pracy uwzględnia kilka tematów i może być traktowany jako podsumowanie aktualnych danych na temat niewydolności serca, danych dotyczycących terapii kardiowertera-defibrylatora, oraz radioizotopowego badania systemu adrenergicznego serca z użyciem ^{123}ImIBG.

Celem pracy była ocena przydatności scyntygrafii ^{123}ImIBG w:

- przewidywaniu wystąpienia adekwatnej interwencji ICD

- ocenie rokowania w grupie pacjentów z pozawałową niewydolnością serca zakwalifikowanych do implantacji ICD.

Do badań Doktorantka włączyła, po podpisaniu świadomej zgody na udział w badaniu i po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej, łącznie 85 pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną , 89% w prewencji pierwotnej i 11% w prewencji wtórnej.

Analiza scyntygraficzna została przeprowadzona w grupie 52 chorych, u pozostałych jakość badania została oceniona jako nie nadająca się do analizy. Wyniki pracy przedstawiono na 13 stronach z wykorzystaniem 8 tabel oraz 5 rycin. W tym rozdziale Doktorantka zamieszcza charakterystykę kliniczną badanej grupy, następnie porównanie grupy chorych, u których wystąpiła interwencja ICD z grupą bez interwencji. Ocena jest przeprowadzona pod kątem klinicznym, oraz w analizie jednio i wieloczynnikowej z uwzględnieniem badania scyntygraficznego. W analizie jednoczynnikowej wiek był predykatorem zarówno adekwatnej interwencji ICD jak i zgonu i przeszczepu serca, przy czym młodsi pacjenci byli obciążeni większym ryzykiem interwencji ICD, a starsi większym ryzykiem zgonu. Istniał również związek w odniesieniu do funkcji skurczowej lewej komory, u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 25% stwierdzano większe ryzyko zgonu, u pacjentów z frakcją wyrzutową 30-35% większą częstość interwencji ICD.

Biorąc pod uwagę parametry scyntygraficzne parametr sumarycznego upośledzenia wychwytu (SDS) uzyskany w pierwszej fazie badania SPECT był dodatnim prognostykiem wystąpienia zgonu . Nie wykazano wartości predykcyjnej pozostałych parametrów scyntygraficznych.

Dyskusja napisana jest bardzo rzetelnie: zawarta jest na 12 stronach, konsekwentnie jest podzielona na podrozdziały odpowiadające kolejnym

przeprowadzanym analizom. Autorka przedstawia swoje obserwacje, oraz odnosi wyniki do danych literaturowych, przedstawiając w sposób krytyczny zarówno zalety jak i ograniczenia metody. Piśmiennictwo liczy 68 pozycji, ułożone wg kolejności cytowań. Pracę kończy przedstawienie wniosków, które w dużym stopniu prezentują wyniki pracy. We wniosku końcowym Autorka potwierdza konieczność kontynuacji badania wskaźnika SDS w grupie chorych z granicznymi wskazaniami do wszczepienia ICD.

Czytając dostarczoną mi rozprawę doktorską mam następujące uwagi:

- Interesująca wydaje się być informacja, czy w przedstawionym badaniu wyniki badań scyntygraficznych ocenione jako nie nadające się do analizy występowały w grupie pacjentów ze znacznie upośledzoną frakcją wyrzutową, czy w prewencji pierwotnej czy wtórnej, czy też na taki wynik badania miały wpływ inne czynniki, które Autorka wymienia w Dyskusji –w podrozdziale Ograniczenia Badania.

- stosunkowo wysoki odsetek obrazów odrzuconych może być tłumaczony poprzez niski wychwyt ^{123}I-mIBG przez mięsień sercowy, przez co anatomiczne granice lewej komory są trudne do rozpoznania. Pomocne w rozwiązaniu tego problemu jest, stosowanie w wielu ośrodkach, skojarzenie badania SPECT z CT o niskiej dawce, wyłącznie do celów korekcji pochłaniania. Czy takie skojarzenie było stosowane i analizowane w przedstawionym badaniu?

- biorąc pod uwagę niewielką liczebność badanej grupy wniosek nr 7 ograniczający celowość dalszych badań jedynie do parametru SDS wydaje się być zbyt wąski. W mojej ocenie powinien on objąć całość badania scyntygraficznego ^{123}ImIBG w grupie pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną oraz porównanie uzyskanych wyników w grupie z prewencją

pierwotną i prewencją wtórną, ponieważ jak wiadomo z piśmiennictwa wartość prognostyczna w tych grupach może się różnić.

- należałoby podkreślić ,że pomimo wszelkich działań niepożądanych wymienionych słusznie prze Autorkę, badanie ^{123}mIBG jest stosowane w diagnostyce zarówno kardiologicznej jak i neurologicznej u dorosłych i u dzieci od ponad 30 lat i uznane przez Towarzystwa Medycyny Nuklearnej jako bezpieczne i stwarzające stosunkowo niewielkie narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące.

- proponuję stosować skrót wskaźnika H/M (ang. Heart to Mediastinum Ratio) jako serce/śródpiersie – co jest przyjęte w polskim nazewnictwie

- drobna uwaga edytorska - w spisie treści brak jest tytułu rozdziału Wyniki

Powyższe uwagi nie mają wpływu na pozytywną ocenę pracy. Na uwagę zasługuje doskonała znajomości piśmiennictwa, zwięzłość i logika wypowiedzi oraz dokładna analiza wyników badań własnych, co świadczy o dobrym przygotowaniu lek med. Anety Fronczak-Jakubczyk do dalszego prowadzenia badań naukowych.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek med .Anety Fronczak-Jakubczyk pt *Przydatność scyntygrafii systemu adrenergicznego serca przy użyciu ^{123}ImIBG w kwalifikacji do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD) u pacjentów z pozawałową niewydolnością serca* stanowi dobrze opracowaną dysertację i spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego

wniosek o dopuszczenie lek med Anety Fronczak-Jakubczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku i poważania

Prof. dr hab. med. Magdalena Kostkiewicz