



**Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu magister Iwony Waleckiej**

**pt.: „Rzetelność i przydatność aplikacji EliteHRV z opaską na klatkę piersiową w pomiarze zmienności zatokowego rytmu serca u pacjentów pediatrycznych kardiologicznych”.**

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska dotyczy analizy zmienności rytmu serca (HRV) w grupie pediatrycznej kardiologicznej będące nowatorskim podejściem do badania układu sercowo-naczyniowego oraz jego interakcji z Autonomicznym Układem Nerwowym (AUN). Analiza parametrów HRV jest metodą nieinwazyjną oceny zmienności odstępów pomiędzy kolejnymi uderzeniami serca (interwały RRi) i odzwierciedla dynamiczną równowagę pomiędzy komponentami współczulną a przywspółczulną AUN. Pomiary HRV uznawane są za cenne wskaźniki zdolności organizmu do adaptacji, regeneracji oraz ogólnego stanu psychofizycznego organizmu. Podkreśla się, że wysoka zmienność HRV koreluje z lepszą tolerancją stresu, niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu, a obniżona zmienność interpretowana jest jako przejaw zaburzeń równowagi autonomicznej i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. HRV wspomaga identyfikację dysregulacji i pełni rolę wskaźnika prognostycznego incydentów sercowo-naczyniowych u dzieci. Temat zmienności rytmu serca był przedmiotem licznych opracowań naukowych w grupie osób dorosłych natomiast w populacji pediatrycznej pozostaje nadal nie do końca zbadany.

Złotym standardem rejestracji RRi i wykorzystywanych w analizie HRV pozostaje badanie EKG zapewniając wysoką precyzję i wiarygodność pomiarów. Obserwuje się jednak stale rosnące zainteresowanie innymi metodami rejestracji interwałów RR i pomiarów HRV w postaci monitorów pracy serca i aplikacji mobilnych. Głównym tematem pracy Doktorantki była ocena przydatności i rzetelności aplikacji EliteHRV z opaską na klatkę piersiową Polar H10 w pomiarze zmienności zatokowego rytmu serca u pacjentów pediatrycznych kardiologicznych w porównaniu z jednocześnie wykonanym 5 min

zapisem ekg. Analiza elektrokardiograficzna została połączona z monitorowaniem wzorca oraz częstości oddechów za pomocą rejestru kamery.

Praca mgr Iwony Walecka dotyczy zatem bardzo ważnego i aktualnego tematu, jakim jest ocena zmienności rytmu serca w grupie dzieci z wrodzonymi wadami serca, zaburzeniami rytmu serca, kardiomiopatiami/zapaleniem mięśnia sercowego będących podopiecznymi Kliniki Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej UM w Warszawie.

Przedstawiona mi do oceny praca ma układ typowy dla rozprawy na stopień doktora. Rozprawa liczy w sumie 73 strony, w tym 7 tabel, 9 rycin i kwestionariusz dla pacjenta przed badaniem. Obejmuje słowa kluczowe w języku polskim i angielskim, szczegółowy spis treści, wykaz skrótów stosowanych w pracy, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cele pracy, rozdział materiał i metody, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, spis tabel i rycin, oraz załączniki w postaci kwestionariusza dla pacjenta przed badaniem, praca opublikowana w oparciu o dane z pierwszego etapu badań i zgoda komisji bioetycznej. Mgr Iwona Walecka powołuje się na 98 pozycji aktualnego i w znacznym stopniu anglojęzycznego piśmiennictwa. Swoje wyniki omawia również w oparciu o piśmiennictwo krajowe, w tym prace pochodzące z własnego ośrodka.

We wstępie, liczącym 10 stron, Doktorantka w bardzo przejrzysty i skondensowany sposób opisuje na początku epidemiologię wrodzonych wad serca. Następnie omawia anatomię i funkcję układu nerwowego ze szczególnym uwzględnieniem autonomicznego układu nerwowego. W dalszej części wstępu dużo miejsca poświęca regulacji częstości skurczów serca przez AUN. Autorka w tej części dysertacji opisuje poszczególne elementy zapisu elektrokardiograficznego. Kolejno opisuje metody oceny zmienności rytmu serca w postaci parametrów liniowych (czasowe i częstotliwościowe) i nieliniowe (wykresy Poincarego, wskaźniki entropii, analiza beztrendowa fluktuacji DFA). Kolejna część rozdziału zajmuje omówienie asymetrii rytmu serca HRA w tym definicji i jej występowania w populacji pediatrycznej. W ostatnim etapie wstępu mgr Iwona Walecka opisuje przenośne/ mobilne czujniki służące do monitorowania HRV. Warto podkreślić, że cały ten rozdział może stanowić odrębny materiał na bardzo ciekawą pracę pogładową.

Praca została zaplanowana w oryginalny i niezwykle nowatorski sposób. Składa się z trzech etapów z których każdy posiada określone cele:

Etap I: Ocena zgodności parametrów HRV uzyskanych za pomocą opaski na klatkę piersiową Polar H10 połączonej z aplikacją Elite HRV z parametrami HRV uzyskanymi ze standardowego 12-odprowadzeniowego zapisu EKG.

Etap II: Przegląd piśmiennictwa dotyczące asymetrii rytmu serca (HRA) u dzieci.

Etap III: Ocena zgodności parametrów HRV uzyskanych za pomocą opaski na klatkę piersiową Polar H10 połączonej z aplikacją Elite HRV do analizy HRA w porównaniu z zapisem EKG.

Następnie mgr Iwona Walecka omawia badane grupy pacjentów oraz zastosowane metody badawcze i statystyczne. Grupę badaną stanowiło ostatecznie 69 pacjentów (dla etapu I), 67 dla etapu III) w tym 40 z wrodzonymi wadami serca, 21 z zaburzeniami rytmu serca oraz 8 z kardiomiopatią lub zapaleniem mięśnia sercowego. Doktorantka wykluczyła z badania pacjentów bez potwierdzonego rozpoznania i z powodu niestacjonarnego sygnału RRI. W pracy zastosowano współczesne, nie budzące zastrzeżeń metody statystyczne, zgodnie z rozkładem analizowanych zmiennych oraz wynikające z założeń pracy. Prezentacja wyników odpowiada zastosowanym testom i rozkładowi badanych zmiennych.

W uzyskanych wynikach I etapu Doktorantka wykazała, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy parametrami HRV obliczonymi na podstawie RRI z obu urządzeń — ani w całej grupie badanej ( $p > 0,05$ ), ani w podgrupach diagnostycznych (CHD, zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia/zapalenie mięśnia sercowego). Wyniki analizy III etapu potwierdziły zgodność statystyczną parametrów HRA pomiędzy Elite HRV z wykorzystaniem opaski Polar H10 a rejestracją EKG. Rozbieżności dotyczyły wyszczególnionych dwóch parametrów N1 i N2. W związku z tym przeanalizowano potencjalne czynniki mające wpływ na te rozbieżności wykazując w analizie regresji, iż wiek okazał się istotnym czynnikiem determinującym różnice dla parametru AR3. Płeć natomiast nie miała wpływu na żaden z analizowanych parametrów HRA. Obecność arytmii serca w porównaniu do wady serca była istotnym czynnikiem różnicującym dla parametrów DR3 i AR3.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki obliczone na podstawie wstępnie przetworzonych RRI zarejestrowanych za pomocą urządzenia Polar H10 i aplikacji Elite HRV w pozycji leżącej w spoczynku wykazały wystarczającą zgodność z ekg, który uznawany jest za złoty standard u pacjentów pediatrycznych kardiologicznych. Z kolei w odniesieniu do HRA, analiza zmiennych rozkładu różnic pomiędzy obiema metodami dotyczyła arytmii serca.

Ograniczeniem w recenzowanej pracy (etap I oraz III) jest przede wszystkim zbyt mała liczba pacjentów w poszczególnych grupach badawczych oraz dodatkowe wykluczenie 25 pacjentów co ostatecznie pomniejszyło i tak niewielką grupę badawczą. Budzi zastrzeżenie powód wykluczenia 17 pacjentów z powodu braku potwierdzonej diagnozy. O czym może to świadczyć? Braku dostępu do dokumentacji medycznej w momencie wykonywania badań lub niewystarczającej ilości badań diagnostycznych potrzebnych do postawienia rozpoznania. Kolejna kwestia dotyczy zakwalifikowania 40 dzieci z różnymi wadami serca do jednej podgrupy, a przecież każda z nich mająca odmienny obraz kliniczny może mieć inną zmienność rytmu serca i odmienne HRA. Zatem w mojej opinii zwiększenie liczby

badanych i ich analiza w większych liczbowo podgrupach poszczególnych wada serca, mogła by lepiej oceniać funkcje układu autonomicznego i mieć zdecydowanie większą wartość predykcyjną.

Etap II dotyczy przeglądu piśmiennictwa obejmującego HRA (heart rate asymmetry) u dzieci. W jej początkowej fazie wybrano 16 publikacji, jednak po dalszej analizie kryteria włączenia ostatecznie spełniły tylko 4 publikacje. W mojej opinii jest to niewielka liczba piśmiennictwa być może wynikająca ze zbyt rygorystycznych kryteriów włączenia i ograniczenia się tylko do HRA z pominięciem zmienności rytmu serca w tej populacji. Większa liczba prac umożliwiłaby lepsze poznanie zagadnienia którego temat jest niezwykle interesujący.

Dyskusja jest napisana w sposób jasny, przejrzysty, Doktorantka sprawnie odnosi uzyskane wyniki do danych literaturowych dotyczących omawianych wcześniej etapów dysertacji. Dodatkową wartością dodaną jest wskazanie ograniczenia badania i zaproponowanie praktycznych rozwiązań w postaci:

1. przeprowadzenie analizowanych wcześniej badań nie tylko w spoczynku, ale także w trakcie określonej formy wysiłku fizycznego,
2. zaleca utworzenie grupy kontrolnej dzieci zdrowych.

Rozprawę kończą trzy prawidłowo sformułowane wnioski, które wynikają z przeprowadzonych badań i stanowią klarowną odpowiedź na trzy szczegółowe cele dysertacji.

1. Aplikacja Elite HRV w połączeniu z opaską na klatkę piersiową Polar H10 stanowi wiarygodne narzędzie do krótkoterminowej analizy zmienności rytmu zatokowego (HRV) u pacjentów pediatrycznych kardiologicznych.
2. Aby zapewnić porównywalność wyników dotyczących zmienności rytmu serca (HRV) oraz asymetrii rytmu serca (HRA) należy stosować się do obowiązujących zaleceń metodologicznych. Potrzebne są dalsze badania nad mechanizmami oraz klinicznym znaczeniem HRA w populacji dziecięcej.
3. Polar H10 wraz z Elite HRV może być również wykorzystywany w codziennym monitorowaniu RRI, służącym do oceny wybranych parametrów asymetrii rytmu serca (HRA) u pacjentów pediatrycznych kardiologicznych w warunkach spoczynkowych. Rozbieżności pomiędzy pomiarami RRI wykonanymi za pomocą Polar H10 a zapisem EKG dotyczą pacjent głównie z zaburzeniami rytmu serca.

Oceniana dysertacja niewątpliwie stanowi niezwykle nowatorskie rozwiązanie podjętego problemu naukowego, a wyniki uzyskane przez Doktorantkę wskazują na realną możliwość wykorzystania urządzeń mobilnych do oceny HRV i HRA u dzieci z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wyniki prezentowane w rozprawie doktorskiej mają istotne znaczenie dla rozwoju kardiologii dziecięcej. Wielkim życzeniem recenzenta, a zapewne również wszystkich lekarzy nie tylko

kardiologów jest, aby metoda oceny HRV za pomocą urządzeń mobilnych została zwalidowana dla całej populacji pediatrycznej.

Poczynione przez mnie drobne uwagi krytyczne nie umniejszają wartości pracy, którą przeczytałem z dużym zainteresowaniem. Całość pracy świadczy o dużych umiejętnościach Doktorantki w planowaniu i przeprowadzeniu badań oraz wyciąganiu prawidłowych wniosków. Pragnę potwierdzić wysoką jakość merytoryczną, kliniczną i naukową ocenianej przeze mnie pracy, co zapewne jest także wynikiem ogromnego doświadczenia Promotora pracy doktorskiej, Pani Prof. Bożeny Werner. Gorąco zachęcam do kontynuacji podjętego tematu.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Iwony Waleckiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U 2018 poz. 1668 z późn. zm). W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr Iwony Waleckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Prof. zw. dr hab. Artur Bossowski