OPONENTSKY POSUDEK

disertační práce *„3D volumetrie a synchronie levé komory v různých režimech kardiostimulace sledovaná echokardiografií"*

Autor: MUDr. Jiří Vondrák

Předložená disertační práce je členěna podle přijatých pravidel. Ve třiatřicetistránkovém úvodu je popsán mechanismus elektrické i mechanické dyssynchronie, principy biventrikulární kardiostimulace, možnosti léčby srdečního selhání vyvolaného dyssynchronií kontrakcí s pomocí této metody i její současný klinický přínos. Dále je úvodní část věnována současným doporučením k resynchronizační léčbě (CRT – cardiac resynchronization therapy). Popsán je způsob praktického provádění CRT, tj. implantace elektrod, úskalí implantace i možné komplikace výkonu.

Další část popisuje způsob výběru pacientů k tomuto typu léčby a způsoby měření odpovědi na ni. Pozornost je věnována možným způsobům optimalizace nastavitelných parametrů, a to jak síňokomorového nebo mezikomorového zpoždění.

Poslední část úvodu uvádí možnosti hodnocení mechanické dyssynchronie pomocí 3D echokardiografie se zaměřením na změny vyvolané optimalizací a popisuje podrobně veličinu nazvanou *systolic dyssynchrony index.*

Dále je formulována pracovní hypotéza a je uveden souhrn cílů práce.

V textu je definován soubor nemocných s jejich základními charakteristikami, popsáno vstupní vyšetření a sledované klinické a echokardiografické parametry. Nemocní jsou rozděleni do dvou skupin – ekg skupina a 3D skupina – nelišících se statisticky v základních charakteristikách.

Následuje krátký popis procedury implantace a optimalizace kardiostimulátoru, přičemž u první skupiny nemocných je k optimalizaci zvolena šířka QRS komplexu, zatímco u druhé 3D echokradiografický parametr *systolic dyssynchrony index.*

Ke srovnání pozitivního efektu obou způsobů optimalizace je pro levou srdeční komoru zvolen parametr *echokardiogarfický responder* a pro levou síň redukce jejího objemu (obojí v odstupu > 6 měsíců od implantace). V závěru kapitoly je popsáno statistické zpracování získaných dat.

K nejvýznamnějším výstupům uvedeným ve výsledkové části patří zjištění, že v této randomizované otevřené studii o 63 nemocných bylo zjištěno, že optimalizace mezikomorového zpoždění pomocí *systolic dyssynchrony index* vedla v odstupu jednoho roku k podobným echokardiografickým, ale i klinickým a laboratorním výsledkům jako nastavení mezikomorového zpoždění dle šířky QRS komplexu na ekg. Oběma metodami bylo také dosaženo podobného počtu echokardiografických responderů. Práce neuvádí srovnání nemocných, kteří podstoupili optimalizaci, s těmi, kteří tuto proceduru nepodstoupili.

Výsledky podstudie srovnávající magnetickou resonanci s echokardiografií v hodnocení velikosti a funkce LK odpovídají publikovaným datům.

K předložené disertační práci nemám podstatnější připomínky. Téma práce i zvolená echokardiografická metoda jsou bezesporu stále aktuální. I když je počet vyšetřených v jednotlivých skupinách relativně malý, větší soubory nemocných jsou k této problematice publikovány jen zřídka. Jedním z hlavních důvodů je vysoká časová náročnost echokardiografických metod.

Třebaže práce neprokázala prioritu jedné z obou zvolených metod hodnocení výstupu CRT, její význam tkví v tom, jak ukázala, že přístrojově, časově i odborně velmi náročná metoda nemusí přinést lepší výsledky než metoda jednoduchá a osvědčená. Procento non responderů CRT v obou sledovaných skupinách pak ukazuje, že jak ve výběru nemocných, tak v samotné proceduře CRT jsou stále ještě rezervy, které echokardiografie zatím nepřekonala.

Práce byla zahájena v době, kdy bylo k dispozici jen malé množství dat o dalších nových echokardiografických metodách hodnocení dyssynchronie. I když poslední publikované výsledky nasvědčují tomu, že by např. metoda používající *global longitudinal strain* mohla přispět ke zvýšení počtu responderů, výsledky hodnotící optimalizaci parametrů CRT touto metodou ve srovnání s ekg křivkou nejsou k dispozici.

Formální uspořádání práce odpovídá přijatým požadavkům. Odborná úroveň práce je nesporně velmi dobrá. Autor vykonal na sběru dat velmi časově náročnou práci, prováděl všechna echokardiografická vyšetření a nastavení parametrů biventrikulární stimulace.

Práce je napsána velmi dobrou a čtivou češtinou, občas s drobnými gramatickými chybami (nejvíce asi v psaní číslovek). Úprava práce je velmi dobrá.

Citovaná literatura je rozsáhlá a chybějící větší počet českých publikací svědčí o tom, že tato problematika nebyla u nás dosud podstatněji zkoumána. Vlastní citovaná literatura je

dostatečná.

Otázky:

1. Jaké metody v současnosti užíváte k výběru nemocných k CRT na vašem pracovišti? Optimalizujete parametry CRT, a pokud ano, jakou metodou?
2. Jak vidíte do budoucna roli echokardiografie v CRT?

Závěr:

Předložená disertační práce splňuje jak po stránce obsahové, tak po stránce formální, všechna přijatá kritéria. Autor prokázal, že je schopen vědecké problémy formulovat a samostatně řešit a že má všechny předpoklady k další samostatné tvořivé vědecké práci. Disertační práci hodnotím jednoznačně kladně a doporučuji ji k obhajobě. Zároveň doporučuji, aby byl autorovi předložené práce po úspěšně provedené obhajobě udělen titul „Ph.D." za jménem.

Praha, 26. 6. 2018

doc. MUDr. Eva Mandysová, CSc.

kardiologické oddělení Nemocnice na Homolce
Roentgenova 2
150 00 Praha 5

Posudek oponenta disertační práce

Disertant:
MUDr. Jiří Vondrák

Název práce: 3D volumometrie a synchronie levé komory v různých režimech kardiostimulace sledovaná echokardiografií

Pracoviště:

Krajská nemocnice Pardubice a.s., Kardiologické oddělení
Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta

Doktorský studijní program:
Vnitřní nemoci

Oponent:
Doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc.
Pracoviště:
I. interní kardioangiologická klinika, Pekařská 664/53, 656 91 Brno

1) Kvalita disertační práce

Po formální stránce má dizertační práce MUDr. Vondráka 105 stránek, včetně obsahu a seznamu zkratek, 9 tabulek, 11 obrázků, 4 grafy a 4 přílohy. Literatura má 136 citací – je citována většina významných prací metodických, echokardiografických, a to jak v unicentrických tak multicentrických studiích v dané problematice. Práce autora v impaktovaných časopisech jako prvoautor: 1x, v recenzovaných časopisech jako první autor nebo spoluautor: 8x, publikovaná abstrakta: 3x. Autor opakovaně prezentoval přednášky s touto problematikou na odborných kongresech, sympoziích a seminářích v České republice.

Text disertační práce je členěn logicky a má přehlednou strukturu. Rozsáhlý úvod do problematiky (33 stran) nás seznámí podrobně s problematikou srdeční resynchronizační léčby od jejích počátků až do současnosti, včetně současných doporučení pro implantace a možnosti hodnocení této léčby. Na dalších 31 stranách je vlastní výzkumná práce doktoranda – cíl, soubor, statistika, vlastní výsledky, diskuse a závěr. V diskuzi se autor věnuje potenciálnímu přínosu výsledků své práce pro klinickou praxi.

Po obsahové stránce je disertační práce na velmi vysoké úrovni.

2) Aktuálnost zvoleného tématu

I přes neustálé pokroky v srdeční resynchronizační léčbě biventrikulární stimulací zůstává až 1/3 non-respondérů této ekonomicky náročné terapie.

Jak správně autor disertační práce poukazuje, aby srdeční resynchronizační léčba vedla ke klinickému zlepšení pacienta, ale i tvrdšímu cíli – reverzní remodelaci srdce, je nutný nejen správný výběr pacientů a optimální umístění elektrod, ale i správné nastavení přístroje u každého individuálního pacienta.

Téma disertační práce je aktuální a přináší nové důležité poznatky k pochopení patogenetických procesů resynchronizační léčby probíhajících po zavedení biventrikulárního systému a v prvním roce této léčby.

3) Naplnění cílů disertační práce

Základním cílem této práce bylo na základě vlastních zkušeností a jejich porovnání s literárními údaji zhodnotit význam nejnovějších parametrů 3D echokardiografie (3DE) při optimalizaci V-V zpoždění v porovnání s klasickými metodami – šíří QRS komplexu - u srdeční resynchronizační léčby.
Těmito cíli bylo: a) zhodnotit inter- a intraindividuální variabilitu 3D hodnocení levé komory.

b) porovnat rozdíly v klinických a echokardiografických parametrech před a po implantaci CRT
a stanovit počet respondérů a non-respondérů v obou skupinách.
c) porovnat velikost a EF levé komory pomocí MRI a 3DE.
d) zhodnotit použitelnost V-V optimalizace dle 3DE v běžné klinické praxi.

Do studie bylo zařazeno 63 pacientů (v EKG skupině 31, v 3DE skupině 32). Jednotlivé parametry byly hodnoceny na vstupu, po (1), 6-ti a 12-ti měsících. Statistické metody byly zvoleny správně. Všechny cíle této práce byly naplněny.

4) Přínos výsledků disertační práce pro obor a pro klinickou praxi

Tato práce přinesla jako první ve světovém písemnictví jednoroční sledování pacientů po optimalizaci V-V zpoždění pomocí „systolic dyssynchrony indexu" (SDI).

a) Dosažená inter- a intraindividuální variabilita 3D echokardiografických parametrů (velikost a ejekční frakce levé komory a SDI) byla srovnatelná s publikovanými výsledky jiných autorů.
b) Optimalizace V-V zpoždění pomocní SDI vedla během roku k podobným echokardiografickým, klinických a laboratorním výsledkům jako nastavení V-V zpoždění dle šíře QRS komplexu. Obdobný byl i počet respondérů v obou skupinách.
c) 3D echokardiografie podhodnocovala velikost levé komory ve srovnání s měřením pomocí MRI, měřené hodnoty ejekční frakce levé komory byly dle obou metod srovnatelné.
d) Optimalizace pomocí 3D echokardiografie je časově nepoměrně náročnější (průměrně 125 minut na pacienta) než pomocí šíře QRS komplexu (průměrně 17 minut na pacienta) při prakticky stejném efektu na remodelaci levé komory, resp. síně.

Poznámky k disertační práci a otázky pro disertanta

Práce je dobře zpracovaná jak po didaktické, tak po vědecké stránce a nemám k ní závažnější připomínky.

Ojedinělé pravopisné chyby nevedou k nepochopení textu.

Snad jen v seznamu uvedené kopie 3 hlavních článků autora nejsou v práci vytištěny a mohly být i pro recenzenta přiloženy.

Otázky pro disertanta

1. Co považuje autor za nejdůležitější při výběru kandidáta CRT z hlediska respondérství na tuto léčbu?
2. Kterou z metod bude autor používat při optimalizaci AV a VV intervalu ve své další klinické praxi?

Závěr:

Disertační práci **MUDr. Jiřího Vondráka** hodnotím jako práci s aktuálním tématem, vhodně zvolenými cíli, odpovídající metodikou, kvalitním zpracováním výsledků, které obohatily studovanou problematiku, a s potenciálem přenosu některých poznatků do klinické praxe. Práci považuji za nadprůměrnou. Autor splnil publikační i přednáškovou činnost pro obhajobu disertační práce.

Autor prokázal, že má předpoklady k samostatné vědecké práci, a proto doporučuji po úspěšné obhajobě udělení titulu **Ph.D. podle § 47 odst. 4 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.**

Doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc.
1. interní-kardioangiologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno

V Brně, 17. června 2018

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Název práce: **3D volumometrie a synchronie levé komory v různých režimech kardiostimulace sledovaná echokardiografií**
Autor: MUDr. Jiří Vondrák
Pracoviště: Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta,
I. interní klinika – kardiologická

Práce čítá 76 stran, 4 grafy, 9 tabulek, 11 obrázků a 136 citací odborné literatury. Vlastní práce je přehledně rozčleněna do 7 základních kapitol – úvod zahrnující i přehled současného stavu problematiky, cíle práce, soubor nemocných a statistická analýza, výsledky, diskuze, závěry a literatura.

I. Téma práce

Práce se zabývá resynchronizační léčbou pomocí biventrikulární stimulace u pacientů s pokročilým srdečním selháním levé komory. V dnešní době je tato nákladná resynchronizační léčba běžným standardem, nicméně až 40% pacientů na tuto léčbu adekvátně neodpovídá. V literatuře se problematikou optimalizace biventrikulární stimulace zabývá řada prací již více jak 20 let, ale publikované výsledky jsou stále nejednotné a doposud nebyl nalezen prediktor, který by podstatně zlepšil výsledky této léčby a zvýšil procento respondérů na tuto léčbu. Práce je aktuální v tom, že si stanovila za cíl zhodnotit klinický efekt srdeční resynchronizační léčby na základě nejmodernějších parametrů 3D echokardiografie ve srovnání s dlouhodobě doporučovanými klasickými metodami.

II. Metodika zpracování

Práci lze vytknout, že nemá samostatnou podkapitolu metodiky, nicméně tato je uvedena v podkapitole soubor nemocných, statistická analýza a v podkapitole 1.7.1. – ukazatele mechanické dyssynchronie. Autor prokázal velmi dobré znalosti v problematice elektromechanického podkladu srdečního selhání, resynchronizační léčby i v problematice echokardiografických metod při stanovení míry desynchronizace srdeční kontrakce. Z těchto znalostí vycházejí správně zvolené cíle práce a logicky navazující pracovní metody. V diskuzi rozebírá vlastní výsledky, porovnává je s literárními výsledky citačně významných studií a zamýšlí se nad příčinou tohoto stavu. Spis je po vědecké i formální stránce dobře zpracován, provázen srozumitelnou a přehlednou dokumentací. Jsou zde zanedbatelné formální nedostatky ve smyslu ojedinělých překlepů či drobných nepřesností v popisech (obr. 8). Statistické hodnocení výsledků bylo rovněž provedeno správně.

III. Výsledky disertační práce

- Interindividuální a intraindividuální variabilita 3D echokardiografických parametrů byla srovnatelná s ostatními publikovanými výsledky.
- 3D echokardiografie podhodnocovala velikost levé komory ve srovnání s MRI, zatímco hodnoty ejekční frakce levé komory byly srovnatelné.
- Optimalizace ventrikulo-ventrikulárního zpoždění pomocí nového 3D echokardiografického parametru (SDI – systolic dyssynchrony index) vedla ke stejnému výsledku jako klasická optimalizace pomocí šíře QRS komplexu – obě metody měly podobný počet respondérů.
- Optimalizace ventrikulo-ventrikulárního zpoždění pomocí 3D echokardiografie je časově náročnější než klasická optimalizace pomocí šíře QRS komplexu při srovnatelném efektu na remodelaci levé komory.

IV. Splnění cíle disertační práce

Hodnocená disertační práce jednoznačně splnila stanovené cíle a splněním těchto cílů kandidát také prokázal schopnost a připravenost k samostatné činnosti v oblasti výzkumu. Nic na tom nemění fakt, že výsledky ukázaly, že srdeční resynchronizační léčba optimalizovaná na základě nejmodernějších parametrů 3D echokardiografie má srovnatelný klinický efekt v porovnání s resynchronizační léčbou optimalizovanou klasickými metodami, přitom optimalizace pomocí 3D echokardiografie je proti klasickým metodám časově náročnější.

V. Význam pro společenskou praxi nebo pro další rozvoj vědy

Srdeční selhání se dnes začíná pokládat za epidemii a zjištění jakéhokoli faktoru, který by zlepšil prognózu těchto nemocných, bude mít značný společenský přínos. Práce potvrdila, že jedna z nových vyšetřovacích metod tento přínos mít nebude, nicméně se domnívám, že právě v tomto negativním zjištění tkví společenský přínos.

VI. Otázka pro autora

Odborná veřejnost se stále více odklání od průkazu dyssynchronické kontrakce levé komory a průkaz dyssynchronie se dnes nedoporučuje jako kriterium k indikaci resynchronizační léčby. Indikace resynchronizační léčby se dnes řídí pouze sníženou ejekční frakcí levé komory a šíří QRS komplexu. Čím si vysvětlujete tento odklon od průkazu mechanické dyssynchronie? Mohl by být tento parametr někdy užitečný a pokud ano, tak za jakých okolností?

VII.Doporučení k obhajobě

Na základě výše uvedeného doporučuji disertační práci *MUDr. Jiřího Vondráka* k obhajobě a dále na základě úspěšné obhajoby k udělení akademického titulu Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci dne 5. 6. 2018

Doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.
I. interní klinika - kardiologická
Fakultní nemocnice Olomouc