

## Posudek oponenta habilitační práce

Univerzita Karlova v Praze

Fakulta	3. lékařská fakulta
Uchazeč	MUDr. Ing. Karol Čurila, Ph.D.
Habilitační obor	Kardiologie
Habilitační práce	Komorová dyssynchronie při trvalé kardiostimulaci, její hodnocení a ovlivnění v klinické praxi
Oponent	Doc. MUDr. Martin Fiala, Ph.D.
Pracoviště	Centrum kardiiovaskulární péče, Neuron Medical s.r.o., Brno Interní kardiologická klinika FN Brno a MU v Brně

V předložené habilitační práci jsou prezentovány výsledky práce MUDr. Ing. Karola Čurily, Ph.D. a jeho spolupracovníků z Kardiologické kliniky 3. LF UK a FNKV v Praze a dalších spolupracujících pracovišť v oblasti stimulace převodního srdečního systému. Tyto výsledky jsou v příloze doplněny třemi původními pracemi na toto téma publikovanými ve významných časopisech s IF. MUDr. Ing. Karol Čurila, Ph.D. je prvním, druhým, respektive třetím autorem těchto publikací.

Hlavním tématem práce je využití ultra-vysokofrekvenčního EKG při bezprostředním hodnocení optimálního místa stimulace převodního systému v průběhu implantace s cílem nalézt kompromis mezi maximální korekcí dyssynchronie komorové aktivace a současně technickou proveditelností výkonu a trvanlivostí efektu.

První dvě části práce jsou věnovány obecným znalostem o kardiomyopatii indukované trvalou kardiostimulací a možnostech jejího ovlivnění standardními stimulačními metodami. Dále jsou zde uvedeny poznatky o stimulaci převodního systému srdce ve vztahu k anatomii Hisova svazku a patofyziologii poruch síňokomorového převodu. Jsou zde shrnuta klinická data, která (při absenci prospektivních randomizovaných studií) naznačují zlepšení ejekční frakce levé komory a zlepšení projevů srdečního selhání u pacientů s indikací kardiostimulace pro bradykardii i u pacientů jinak indikovaných k biventrikulární stimulaci. Je zde přehledné teoretické rozdělení typů stimulace převodního systému srdce na kategorie selektivní a neselektivní stimulace Hisova svazku v intrahisální a parahisální pozici stimulační elektrody s uvedením jejich výhod a nevýhod.

Další dvě části práce obsahují výsledky dvou stěžejních prací, v nichž byl využit přístroj na hodnocení ultra-vysokofrekvenčního EKG (UHF-EKG), které je schopné detailně zobrazit průběh depolarizace komor a rozlišit elektrickou aktivitu různých oblastí myokardu. Pracoviště předkladatele se významně podílelo na vývoji této technologie s vývojovým týmem Ústavu přístrojové techniky Akademie věd, s Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně, a s firmou MŠI Praha.

Ve třetí části práce jsou shrnuty možnosti hodnocení dyssynchronie srdečních komor od prostých EKG parametrů, přes echokardiografické metody až po UHF-EKG. Součástí této části jsou výsledky studie provedené s původní jednotkou pro záznam UKF-EKG. Její výsledky byly dříve publikovány (viz příloha 1). Hlavním cílem této práce u 46 pacientů s nativním QRS komplexem bez raménkové blokády bylo srovnání charakteru depolarizace komor při spontánním rytmu vs. selektivní a neselektivní stimulaci Hisova svazku, resp. čisté myokardiální stimulaci. V této práci byla pozice stimulační elektrody buď intrahisální (n=28) nebo parahisální (n=18) a bylo pořízeno 133 pětiminutových nahrávek při spontánním rytmu (n=44), při selektivní (n=28) a neselektivní (n=43) stimulaci Hisova svazku a při čisté myokardiální stimulaci (n=18). Výsledky ukázaly, že neselektivní stimulace Hisova svazku je sice spojena s delším trváním QRS komplexu (QRSd), ale že parametry odvozené z UHF-EKG signálů, eDYS (elektrická dyssynchronie komor) a Vd (průměr z trvání ultra-vysokofrekvenčního QRS komplexu) se při ní nelišily od hodnot získaných při selektivní stimulaci Hisova svazku, čili že oba typy stimulace Hisova svazku zachovávají srovnatelně elektrickou synchronii komor.

Ve čtvrté části práce byla použita zdokonalená verze analyzátoru UHF-EKG signálů - VDI monitor, který je schopen zpracovávat vysokofrekvenční signály v reálném čase a podávat informace o komorové dyssynchronii do 3 minut v průběhu implantace. Cílem této studie u 51 pacientů s indikací k implantaci kardiostimulátoru pro bradykardii bylo porovnat vzory komorové depolarizace při stimulaci různých míst pravé komory a zjistit použitelnost UHF-EKG k optimalizaci uložení stimulační elektrody v průběhu implantace. Elektroda ke stimulaci převodního systému byla zavedena do bazálního komorového septa několik milimetrů od buněk převodního systému, tedy do míst s vyšší stabilitou elektrody a vyššími hodnotami komorového potenciálu. Oblast septální stimulace byla dále rozdělena vtokovou (RVIT) a výtokovou (RVOT) část pravé komory. Data byla získána při 2-3 minutové stimulaci komor frekvencí 100-120/min a po retrospektivní analýze RTG pozic stimulační elektrody bylo nakonec analyzováno 32 spontánních rytmů, 46 stimulací septa s uchvácením převodního systému (c-Sp), 69 stimulací septa bez uchvácení převodního systému (m-Sp) (30 RVIT a 39 RVOT), 39 stimulací přední stěny a 47 stimulací volné stěny pravé komory a 46 stimulací hrotu pravé komory.

Práce ukázala schopnost UHF-EKG podrobně popsat depolarizaci komor při stimulaci pravé komory. Hlavním výsledkem je zjištění, že stimulace bazálního septa komor s uchvácením převodního systému (c-SP) je spojena s nejvíce fyziologickým způsobem depolarizace komor, a že existují významné rozdíly v charakteru depolarizace LK při stimulaci septa v závislosti na uchvácení či neuchvácení převodního systému, respektive stimulaci RVIT či RVOT. Při stimulaci c-SP bylo nejkratší trvání QRS komplexu, nejkratší parametr e-Dys charakterizující elektrickou dyssynchronii komor, a nejkratší parametr LWLWd charakterizující aktivační čas mezi prvním aktivovaným segmentem komor a aktivací volné stěny.

Vlastní práce obsahuje 58 stran textu, 24 obrázků, 3 tabulky a opírá se o 108 citací. Její koncepce je celkem přehledná, formální stránce by prospělo zvětšení některých EKG obrázků. Práce dokládá odbornou kvalitu, vyzrálou a zkušenou předkladatele a současně vysokou úroveň celého pracoviště, odrážející se mj. v jeho široké mezioborové a mezinárodní spolupráci. Je nutné ocenit pionýrskou aktivitu a celkový přínos MUDr. Ing. Karola Čurily, Ph.D. v oblasti fyziologické kardiostimulace v České republice.

Výsledky práce mohou významně ovlivnit klinický přístup k trvalé kardiostimulaci převodního srdečního systému. Naznačují rovnocenný efekt sub-trikuspidální implantace stimulační elektrody implantaci na zachování interventrikulární a intraventrikulární levokomorové synchronie jako při přímé stimulaci atriální či anulární části Hisova svazku, přičemž tato technika poskytuje bezpečnější fixaci stimulační elektrody v pozici lepšími stimulačními parametry a nižším rizikem reintervence. Současně představuje technologii hodnocení UHF-EKG signálů jako metodu k intraprocedurální selekci optimálního místa stimulace.

K práci mám následující komentáře a dotazy:

1. U případu vzniku stimulací indukované kardiomyopatie při neselektivní stimulaci Hisova svazku popsaném v odstavci 2.9 je evidentní rozšíření QRS komplexu a změna jeho osy s pozitivním QRS komplexem v inferiorních svodech. Obecně osu doprava generuje ektopická aktivita/stimulace nad úrovní Hisova svazku/RBB, kterou autoři ve své práci označují jako segment výtokového traktu (RVOT) a u níž prokázali horší dyssynchronii než při stimulaci vtokového traktu (RVIT). Kazuistice by prospěla dokumentace deklarovaného odlišení neselektivního typu stimulace Hisova svazku od čisté myokardiální stimulace (tj. změny QRS komplexu při programované stimulaci Hisova svazku); předpokládám, že tento typ průkazu byl zvolen proto, že změna QRS komplexu při prosté změně stimulačního výdeje nebyla schopna uchvácení vs. neuchvácení převodního systému stimulací od sebe odlišit.
2. Ve vztahu k předchozímu komentáři mám otázku, zda byla pozorována změna osy QRS komplexu při myokardiální stimulaci septa v RVIT (měla by být bez zásadní změny osy QRS komplexu ve srovnání s nativním neaberovaným QRS) vs. RVOT (měla by být spojena se změnou osy QRS komplexu doprava), a zda případné změny osy QRS komplexu korelovaly s Rtg kritérii RVIT vs. RVOT? Koncčně, zda byl sledován nějaký rozdíl v dyssynchronii při septální stimulaci s uchvácením převodního systému mezi pacienty, kteří měli podle čisté myokardiální stimulace hodnocenou pozici elektrody v RVIT vs. RVOT?
3. Od subtrikuspidální pozice stimulační elektrody lze očekávat zlepšení úspěšnosti implantace, menšího rizika poranění převodního systému s rozvojem výstupní blokády, zkrácení času výkonu a skiaskopie a redukci revizí elektrody pro ztrátu stimulačních parametrů. Mají autoři data, která by v tomto smyslu srovnala čistou stimulaci Hisova svazku proti neselektivní stimulaci Hisova svazku (= septální stimulaci s uchvácením převodního systému)?
3. Jedním ze základních parametrů implantací je radiační dávka resp. skiaskopický čas výkonu, které ani v práci ani příložených publikacích nikde nenacházím. Mají autoři data o radiačních dávkách ( $\mu\text{Gym}^2$ ) nebo skiaskopických časech (min), které by vyjadřovaly tento aspekt proveditelnosti a bezpečnosti výkonu?

Habilitační práce MUDr. Ing. Karola Čurily, Ph.D., „Komorová dyssynchronie při trvalé kardiostimulaci, její hodnocení a ovlivnění v klinické praxi“, splňuje všechny požadavky standardně kladené na habilitační práci, a proto doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě udělit titul docent.

28. 12. 2020

Doc. MUDr. Martin Fiala, Ph.D.