

## Oponentský posudek disertační práce

Název disertační práce:

**Role echokardiografie v hodnocení funkční a strukturálních změn myokardu**

Autor disertační práce:

**MUDr. Daniel Rob**

Doktorské studijní programy v biomedicině

Obor: Zobrazovací metody v lékařství

Školitel: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Oponent:

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D., I. interní kardioangiologická klinika LFUK a FN, Hradec Králové

### Základní charakteristika disertační práce:

Disertační práce zahrnuje 102 stran textu, z nichž je 15 stran recentních literárních pramenů a příloh. Práce má obvyklé členění.

**V úvodních 31 stranách textu** se disertant věnuje obecné problematice Fabryho choroby (FCH), kde zmiňuje definici onemocnění, jeho epidemiologii, etiopatogenezu, diagnostiku, klinický průběh a léčbu. V samostatné kapitole se věnuje kardiovaskulární manifestaci FCH (postižení obou srdečních komor, převodního systému, chlopenního aparátu, cévního systému). V obecném přehledu se dále věnuje roli echokardiografie v diagnostice, stratifikaci rizika a léčbě onemocnění. Zde připomíná roli echokardiografie při určení hmotnosti levé komory, systolického a diastolického objemu komory, zmiňuje možnost detekce ztenčení v oblasti posterolaterálního segmentu levé komory jako projevu pokročilých fibrotických změn a fenoménu „binary sign“, který je některými autory vysvětlován jako projev akumulace glykosfingolipidů v endokardiální vrstvě. Při hodnocení systolické funkce připomíná roli stanovení ejekční frakce podle Simpsona a pokročilejších metod (globální longitudinální strain). Dále se věnuje metodikám hodnocení diastolické funkce levé komory, obstrukce výtokového traktu. V další části se disertant soustředí na roli magnetické rezonance v diagnostice FCH.

**V části Cíle práce a výzkumné hypotézy** disertant předkládá základní hypotézy a cíle práce. První hypotézou bylo, že kyselina močová koreluje s rozvojem a progresí hypertrofie levé komory a výskytem srdečních příhod a může tak sloužit jako dostupný marker pro identifikaci pacientů ve zvýšeném riziku. Hypotézou pro druhou část bylo: „alterace TDI bude u pacientů s FCH častější než v obecné populaci, ale senzitivita ani specifita tohoto vyšetření neumožní spolehlivou diagnostiku FCH v klinické praxi.“ Třetí hypotézou bylo: „současná echokardiografická kritéria pro srdeční selhání budou mít vyšší senzitivitu a nízkou specifitu v porovnání s obecnou populací, na kterou jsou validována a cílena, a pokročilé metody zobrazení budou hrát důležitou roli v diagnostice a stratifikaci rizika pacientů s FCH.“

Pro testování první a druhé hypotézy byla volena metoda retrospektivní studie, třetí hypotéza byla testována v prospektivní studii.

### Poznámky k úvodní části disertační práce:

- K úvaze je preciznější formulace jednotlivých hypotéz, v předložené podobě předjímají výsledky studií.

### Jednotlivé studie disertanta:

#### **1. Analýza role kyseliny močové v predikci rozvoje a progresu hypertrofie levé komory srdeční a významných klinických událostí**

Disertant uvádí, že: „cílem retrospektivní studie bylo zhodnotit potenciální roli kyseliny močové v predikci rozvoje a progresu hypertrofie LK srdeční, rizika úmrtí, kardiovaskulárních událostí a zhoršení

renální insuficience v kohortě Fabry pacientů“. Retrospektivní analýza byla provedena v souboru 124 dospělých pacientů. Z finální analýzy bylo vyřazeno 5 pacientů (3 z nich byli ztraceni v průběhu sledování).

Disertant shrnuje, že „výsledky této části studie ukázaly silný vztah mezi hladinou kyseliny močové a hypertrofií stěny LK a významnými událostmi včetně celkové mortality. Disertant uvádí, že hladinu kyseliny močové lze používat u pacientů s FCH jako dostupný marker KV rizika, který velmi dobře predikuje rozvoj a progresi hypertrofie LK srdeční, kardiovaskulárních událostí, progresi renální insuficience a úmrtí.

#### **Poznámky k první části:**

- S ohledem na ztrátu sledování 3 pacientů by bylo zajímavé pátrat, proč tito vymizeli ze sledování (pokud by bylo příčinou ztráty sledování jejich úmrtí, pak by šlo o velmi významný endpoint, který by mohl podstatně ovlivnit výsledky studie). Z toho plyne otázka, zda nedošlo k úmrtí těchto pacientů.

Některé poznámky k formální prezentaci dat:

- V tabulce č. 3.1. doporučuji ujednotit psaní velkých a malých písmen v jednotkách (např. ml, ale L), autor uvádí méně obvyklé prezentace mediánu, 25. a 75. percentilu jako 3 čísla oddělená lomítkem - není to chyba, ale v odborné literatuře jde o méně obvyklou prezentaci mediánu a IQR.
- V tabulkách 3.1. a 3.2. by bylo vhodné sjednotit vyjádření četností (počet a procenta): 76 % (42) vs. 11 (20 %)
- Bylo by vhodné také sjednotit psaní desetinných teček/čárek v číslech.
- Ke zvážení je rovněž oslabení autorova tvrzení: „hladinu kyseliny močové lze používat u pacientů s FCH jako dostupný marker KV rizika, který velmi dobře predikuje rozvoj a progresi hypertrofie LK srdeční, kardiovaskulárních událostí, progresi renální insuficience a úmrtí...“ Takové tvrzení budí dojem řadou studií prokázané role kyseliny močové v této oblasti, proto by byla vhodnější opatrnější formulace (např. dosažené výsledky podporují...).

## **2. Analýza senzitivity a specifity tkáňové dopplerovské echokardiografie v diagnóze Fabryho choroby**

Cílem druhé části retrospektivní studie bylo „ověřit diagnostickou přesnost a použitelnost hodnot vrcholových rychlostí mitrálního anulu hodnocených technikou PW-TDI včasné identifikaci a diferenciální diagnostice Fabry kardiomyopatie.“

Předmětem analýzy byla data 124 pacientů sledovaných na pracovišti disertanta mezi roky 2000-2015. Kontrolní skupinou byla data 1785 pacientů ze studie POST-MONICA. Výsledky ukázaly, že hodnoty PW-TDI parametrů pohybu mitrálního anulu byly obecně nižší než v kontrolní skupině, avšak se velmi významně překrývaly především u pacientů bez hypertrofie LK (na rozdíl od literárních pramenů). Autor správně postuluje, že v jeho studii byly sice hodnoty vrcholových rychlostí pohybů mitrálního anulu významně sníženy, avšak neumožňují spolehlivou diagnostiku Fabryho kardiomyopatie.

#### **Poznámky ke druhé části:**

- Tato část je velmi dobře zpracována, k úvaze je uvedení rychlostí pohybu mitrálního anulu pomocí PW-TDI v kontrolní skupině (pouze náznakem jsou uvedeny v grafu 4.2.).

## **3. Prospektivní analýza prevalence, charakteristiky srdečního selhání, aplikovatelnosti echokardiografických kritérií a jejich prognostického významu u Fabryho choroby**

Cílem této části bylo definovat prevalenci a charakteristiku srdečního selhání, analyzovat aplikovatelnost současných echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání a zjistit prognostický význam klíčových echokardiografických kritérií v průběhu longitudinálního sledování pacientů s FCH. Analýzy byly provedeny v souboru 126 pacientů s FCH.

Výsledky studie jsou velmi cenné, prokazují důležitost řady klinických parametrů, které mají význam pro stratifikaci rizika této skupiny pacientů.

### Poznámky ke třetí části:

- S ohledem na metodiku, kde se disertant věnuje srdečnímu selhání a určení LVEF v jednotlivých pásmech, roli objemu levé síně a dalším, by bylo vhodné v odstavci definice srdečního selhání tyto parametry doplnit (podle doporučení, na které se autor odkazuje, je průkaz srdečního selhání založen na morfologických a funkčních parametrech srdečního selhání).
- V metodice by měl disertant připomenout metodiku stanovení jednotlivých typů poruchy diastolické funkce levé komory (zatímco ostatní parametry jsou uvedeny, tato část absentuje).

V dalších částech práce disertant shrnuje výsledky všech studií a ukazuje na jejich potenciální klinickou využitelnost.

### Celkové hodnocení disertační práce

Pracoviště disertanta patří mezi špičková nejenom na úrovni České republiky, ale i Evropy, a to také pro velmi rozsáhlý soubor pacientů s Fabryho chorobou, kteří jsou sem odesíláni k potvrzení diagnózy a následné terapii. MUDr. Daniel Rob přispěl svou disertační prací k dalšímu rozvoji poznání o patofyziologii onemocnění a především o některých klinických a laboratorních parametrech (zejména echokardiografických), které mohou přispět ke zpřesnění diagnostiky a stratifikaci rizika této skupiny nemocných.

Problematika všech 3 studií je aktuální, cíle studií byly realizovatelné. Použité metody pro řešení dílčích cílů studie byly adekvátní. Výsledky byly prezentovány jasně. V diskuzi autor prokázal znalost ostatních výsledků současných studií, souhrn literatury byl recentní a dostatečný.

Celkově lze hodnotit práci MUDr. Daniela Roba velmi kladně. Některé výsledky jeho studií přinesly nové poznatky na nadnárodní úrovni a mají potenciál přenosu do klinické praxe.

Závěrem lze konstatovat, že MUDr. Daniel Rob prokázal předpoklady pro samostatnou vědeckou práci a proto doporučuji udělení titulu Ph.D.

### Otázky pro disertanta:

1. V první studii byli ztraceni ze sledování 3 pacienti. Je znám jejich bližší osud v otázce přežití? Toto by mohlo velmi významně ovlivnit výsledky studie. Provedli jste kontrolu, zda nedošlo k jejich úmrtí?
2. Ad studie č. 2: Mohl byste uvést data o rychlostech pohybu mitrálního anulu metodou PW-TDI u kontrolní skupiny?

FAKULTNÍ NEMOCNICE  
500 05 HRADEC KRÁLOVÉ  
I. INTERNÍ KARDIOANGIOLOGICKÁ KLINIKA  
IČ 00179906

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LFUK a FN, Hradec Králové

V Hradci Králové, dne 2. prosince 2022