



### Oponentský posudek

na disertační práci MUDr. Tomáše Palečka

Název práce:

**Ultrasonografické hodnocení změn kardiovaskulárního systému u nemocných s Fabryho chorobou**

Pracoviště:

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Školitel:

Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Aktuálnost zvoleného tématu

Tématem disertační práce je ultrasonografické hodnocení změn kardiovaskulárního systému z nemocných s Fabryho chorobou (FCH).

Zvolené téma je velmi aktuální z několika důvodů:

1. Ač byla Fabryho choroba patřící do skupiny vrozených střádavých lyzozomálních onemocnění poprvé popsána před více než 100 lety, teprve v poslední době je možné těmto nemocným nabídnout terapii, která je schopna ovlivnit průběh choroby a proto diagnostika jejích časných stadií velký klinický význam.
2. Práce přináší nové poznatky o patofyziologii onemocnění (především diagnostika poruchy diastolické funkce levé komory srdeční, jako jedna z prvních hodnotí morfologické a funkční změny pravostranných oddílů, změny chlopenního aparátu srdce, v jejich kontextu hodnotí změny v oblasti karotického řečiště).  
V experimentální práci byla s ohledem na některé nové poznatky o patogenezi FCH hodnocena *in vitro* proliferační aktivita plazmy nemocných s tímto onemocněním. Tyto nové poznatky bylo možné získat se zavedením některých nových metod do praxe i výzkumu (tkáňová dopplerovská echokardiografie, nové postupy k hodnocení funkce pravé komory aj.).



3. Pracoviště disertanta shromáždilo v důsledku mnohaleté systematické práce jeden z největších souborů pacientů s FCH na světě. Výzkum, který provedl disertant, zapadá do mozaiky vysoce kvalitního výzkumu, který se zde provádí na špičkové úrovni řadu let.

#### Použité metody a postupy

Cíle práce byly definovány jasně a reálně (1. popsání charakteru a prevalence strukturálních a funkčních změn levé komory, chlopního aparátu myokardu a posouzení jejich vztahu k věku a k tíži onemocnění, 2. srovnání diagnostické přesnosti nových echokardiografických metod v hodnocení změn diastolické funkce levé komory srdeční, 3. hodnocení karotického řečiště u nemocných s FCH a vztahem jeho postižení k postižení myokardu, 4. hodnocení morfologických a funkčních změn pravé komory u nemocných s FCH a jejich vztahu k postižení levé komory.

Soubor nemocných pro realizaci studie a jejich podstudií dostatečně velký. Zde je třeba si uvědomit, že vzhledem k relativní vzácnějšímu výskytu onemocnění v populaci patřil soubor disertanta v porovnání se světovou literaturou k největším na světě.

Zvolené ultrasonografické metody hodnocení změn struktury a funkce levé i pravé komory srdeční byly odpovídající. Autoři použili moderní metodiky k hodnocení diastolické funkce levé komory srdeční (metody tkáňově dopplerovské echokardiografie, testovali metodu mitral valve velocity propagation time). Podobně byly vhodně zvolené metody hodnocení karotického řečiště. Navíc byla jasně definována metodika hodnocení proliferativní aktivity plazmy.

Statistická analýza byla podobně provedena s využitím odpovídajících metod (nepárový t-test,  $\chi^2$  test či Fischerův test. Pro hodnocení vztahů mezi proměnnými byly zvoleny metody lineární regrese a stanovení Pearsonova korelačního koeficientu. Dále byly využity metody ROC analýzy.

#### Výsledky práce

Autor dospěl k cenným výsledkům, které obohacují znalosti o patofyziologii onemocnění a mají potenciál využití v klinické praxi.

1. Autor potvrdil, že hypertrofie levé komory je u nemocných s FCH častá a souvisí s věkem nemocných. Dominantní morfologickou změnou je koncentrický typ hypertrofie levé komory.
2. Změny struktury stěny levé komory se projevují především v poruše její diastolické funkce, zatímco systolická funkce zůstává zachována. Těžká porucha diastolické funkce (restriktivní postižení) byla ve sledovaném souboru výjimečná. Metodou volby pro detekci těchto časných změn funkce levé komory jsou metody dopplerovské a tkáňově dopplerovské echokardiografie.



3. Disertant našel v porovnání s kontrolní skupinou ve sledovaném souboru vyšší výskyt abnormalit aortální a mitrální chlopně, které neměly ve sledovaném souboru větší hemodynamický význam.
4. Ve spolupráci se zahraničním pracovištěm autor prokázal, že změny ve struktuře karotických tepen souvisí s věkem a mírou hypertrofie stěny LK srdeční.
5. V experimentální práci prokázal proliferační efekt plazmy nemocných s FCH na krysí kardiomyocyty a svalové buňky cévní stěny.

Celkově lze říci, že stanovené cíle se podařilo velmi úspěšně realizovat.

#### Kvalita formálního zpracování práce

Disertační práce sestává ze 111 stran textu, ke kterým jsou přiloženy fotokopie 4 klíčových prací publikovaných in extenzo. U jedné je disertant uveden jako první autor, u ostatních zaujímá čelné místo mezi autory.

Textová část má obvyklé členění, tj. úvod, cíle a hypotézy, metodika, výsledky, diskuse, závěry, literatura. Je přiložen seznam použitých zkratk, seznam 14 tabulek, 10 grafů a 10 obrázků. Seznam publikací autora je uveden před částí příloh.

Po formální stránce má disertační práce veškeré náležitosti. Její členění je účelné, text je vhodně doplněn tabulkami, grafy a obrázky. Jejich popisy jsou jasné. Prezentace výsledků v tabulkách či grafech je na dobré úrovni.

#### Význam práce pro další rozvoj oboru fyziologie a patofyziologie člověka a možnosti aplikace výsledků do praxe

Na základě dosažených výsledků disertant přinesl nové poznatky o patofyziologii Farbryho choroby. Ve sledovaném souboru pacientů potvrdil, že dominantní změnou postižení myokardu levé komory u nemocných FCH je její koncentrická hypertrofie a porucha diastolické funkce, zatímco systolická funkce může zůstat dlouho zachována. Tyto změny ve sledovaném souboru souvisely s věkem nemocných. Dále potvrdil, že v průběhu FCH dochází ke změnám chlopněho aparátu – především dochází k postižení aortální a mitrální chlopně.

Při studiu změn struktury karotického řečiště práce prokázala jeho změny, které souvisely se změnami struktury levé komory srdeční (index hmotnosti levé komory). Tento nálezn podporuje hypotézu společného patogenetického mechanismu jejich vzniku.

Hypotézu přítomnosti dosud neznámých proliferativních faktorů v plazmě nemocných s FCH podporují výsledky experimentální části, kde plazma mužských hemizygotů i žen heterozygotek indukovala proliferaci primárních kultur myších buněk hladké svaloviny aorty i neonatálních kardiomyocytů. Tyto poznatky jsou v souladu s dříve zjištěnou skutečností, že



na rozdíl od jiných strádavých onemocnění, je akumulace globotriaosylceramidu (ceramid trihexosidu) v myokardu svým množstvím relativně malá a dominantním v patogenezi onemocnění je právě proliferační aktivita plazmy, která pak vede ke změnám struktury orgánů kardiovaskulárního systému ústící ve změny jejich funkce.

Význam práce pro klinickou praxi spočívá v otestování a porovnání metod, které vedou k efektivnímu rozpoznání změn struktury a funkce kardiovaskulárního systému. Jde o metodiky, které jsou v klinické praxi užívané a autor přináší novou možnost jejich efektivního použití v detekci velmi časných stádií onemocnění, které mohou předcházet jejich klinické manifestaci.

#### Otázky pro disertanta:

1. Autor použil echokardiografické metodiky vyšetření struktury a funkce myokardu naprosto dobře. Jím navržené metody jsou velmi dobře přenositelné i do běžné klinické praxe. V práci se objevuje zmínka (Weidmann et al.) o hodnocení funkce levé komory srdeční metodou hodnocení regionální deformace myokardu (longitudinální či radiální funkce myokardu). Mohou tyto metody nějakým způsobem zpřesnit hodnocení změn funkce levé komory srdeční v porovnání s autorem zvolenými metodami, a jaký má autor názor na efektivitu jejich použití v běžné klinické praxi.
2. Jaký má autor názor na použití některých kardiálních markerů změn struktury či funkce myokardu u nemocných s Fabryho chorobou popřípadě při jejich sledování v čase (srdeční troponiny, hFABP, GPBB či markery poruchy funkce komor – natriuretické peptidy).

#### Závěr:

Pracovat na oponentuře disertační práce MUDr. Tomáše Palečka bylo pro mne potěšením, neboť jde o práci s velmi zajímavým tématem, velmi vhodně zvolenými cíli, odpovídající metodikou, kvalitním zpracováním výsledků, které obohatily studovaný obor a s potenciálem přenosu některých poznatků do klinické praxe. Autor prokázal, že má předpoklady k samostatné vědecké praxi a proto doporučuji po úspěšné obhajobě udělení titulu Ph.D. podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Doc. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

1.interní klinika

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Sokolská 581

Hradec Králové

500 05