

Posudek dizertační práce MUDr. Petera Wohlfahrta, 1. LF UK Praha:

Vztah mezi vlastnostmi tepen dolních končetin a aortální tuhostí a jejich vliv na kardiovaskulární riziko

Školitelka: prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a TN

Předložená dizertační práce MUDr. P. Wohlfahrta je prezentována na 71 stránkách textu mimo citací relevantní literatury. Jednotlivé závěry uvedené práce jsou podloženy citacemi doktoranda – jde o 6 publikací v časopisech s IF (nejvyšší 3,71), kde je prvním autorem. Mimo těchto uvádí P. Wohlfahrt dalších 13 publikací (většinou opět s IF), kde je spoluautorem. Součástí práce, na závěr každé z podkapitol, jsou in extenso přetištěné články autora ve výše zmíněných 6 publikacích v renomovaných časopisech s IF.

Většina dat byla získána vyšetřením necelého tisíce pacientů ze studie post-MONICA z okresu Plzeň-město, získaného náhodným výběrem (ve věku 25-75 let, prům. věk činil 54,3 let, 47% byli muži). Tito probandi byli vyšetřeni (kromě laboratorních a dalších metod) také oscilometricky a dopplerometricky, se zaměřením na hodnotu periferních systolických tlaků, k detekci ev. ischemické choroby dolních končetin, a dále pomocí přístroje SphygmoCor jim byla měřena karoticko-femorální a femoro-tibiální rychlost šíření pulsově vlny. Získané parametry byly porovnávány a korelovány s vypočtenou tuhostí aorty.

Základní řešené cíle předložené práce byly:

1. porovnání oscilometrické a doppl. metody stanovení tzv. indexu kotník paže (Ankle Brachial Index: ABI – parametr klíčový pro stanovení diagnózy ischemické choroby dolních končetin, ICHDK), v kontextu patologicky sníženého a abnormálně vysokého ABI
2. detekce faktorů působících tuhost tepen dolních končetin (DK) a jejich porovnání s faktory rigidity aorty
3. zjištění možnosti zpřesnění parametru tuhosti tepen DK přidaného k tuhosti aorty na záchyt kardiovaskulárních onemocnění
4. hledání vztahu mezi mechanismy působícími patologické zvýšení ABI a tuhostí aorty
5. zjištění vztahů mezi hypertrofií LK a tlaky centrálními a brachiálními

Práce tedy neřeší jedno téma, ale sleduje několik aspektů v posuzování „abnormity vlastností cévní stěny“ a provázanosti s dalšími kardiovaskulárními riziky.

Ad 1: V první části je pro praxi důležité zjištění, že je sice pouze slabá shoda mezi stanovením ABI dopplerovsky a oscilometricky, kdy oscilometrická metoda selhává při měření těžkých stavů ICHDK (nadhodnocuje ABI), nicméně vzhledem k vysoké negativní prediktivní hodnotě je oscilometrie spolehlivá v detekci mírných forem postižení – tedy je využitelná při rutinním screeningu k vyloučení přítomnosti ICHDK.

Ad 2: V druhé části výzkumu je překvapivé zjištění, že pouze hypertenze má vliv na šíření rychlosti pulsově vlny v končetinách. Přičemž je známo, že hlavní příčinou zvýšení rigidity tepen DK je mediokalcinóza – přítomná typicky u starých osob, diabetiků a nemocných v renální insuficienci (tyto faktory také ovlivnily aortální tuhost, ne však tuhost periferních tepen). Polemizovala bych se závěrem, že rigidity tepen DK je snížena v přítomnosti ICHDK, pravděpodobně při okluzi či významné stenóze tepny nelze tento parametr užít.

Ad 3: Porovnání resp. přidání parametru rigidity periferních tepen k tuhosti aorty posiluje asociaci s KV riziky, ne s manifestací KV onemocnění. V literatuře je přítom několik sdělení, že právě brachial-ankle PWV je u starých lidí prediktorem KV příhod a úmrtí (Matsuoka 0, 2005). Vyšetřený soubor post-MONICA je však výrazně mladší.

Ad 4: Daná hypotéza souvztažnosti patologicky zvýšeného ABI a aortální tuhosti očekávaně prokázána jako pozitivní. Celkově zjištěny patologické hodnoty ABI v daném souboru (snížené i zvýšené) v 5,6%, což odpovídá literárním údajům.

Ad 5. Korelace centrálního a brachiálního tlaku s hypertrofií LK je problematická ze dvou důvodů – jedním je relativně malý počet osob s voltážovými kritérii hypertrofie LK. Druhým, závažnějším, je nevhodnost užití EKG známek pro vlastní korelaci. Senzitivita S-L indexu či Cornellova produktu

s hypertrofií LK stanovenou NMR či ECHO nepřekračuje 50%, specificita se pohybuje kolem 90%. Započteme-li celou řadu dalších vlivů, zejména variabilní projekci výsledného vektoru elektrického pole srdečního na hrudní stěnu, nepřekvapí, že nebyla doložena asociace. V interpretaci výsledku je nutno být opatrnější, závěr nelze formulovat, že "EKG známky hypertrofie LK u mladších osob nejsou podmíněny hypertrofií LK", ale že vztah nebyl v naší studii prokázán.

Práce má veškeré formální náležitosti, prokazuje schopnost soustavné vědecké práce a současně publikace jejích výsledků. Některé části jsou důležité i pro praxi (např. vhodnost užití oscilometrie k detekci ICHDK). V některých partiích práce je také zřejmé, že automatizované systémy měření a následné statistické analýzy dávají více dat než je přítomno, vstupně hypotéz. Provedené post-hoc závěry pouze na základě pozorovaných statisticky významných korelací pak mohou vést k mylným interpretacím výsledků. Nicméně uvedení i těchto dat význam dané práce nesnižuje.

Na autora disertační práce mám tyto dotazy:

1. Jaká je norma rychlosti šíření pulsově vlny v oblasti femoro-tibiální u zdravých jedinců, existují údaje v jednotlivých věkových kategoriích?
2. Jaké by mohlo být vysvětlení zjištění pozitivní asociace aPWV s anamnézou hluboké žilní trombózy? Jakým způsobem byla diagnóza proběhlé žilní trombózy zjištěna/ověřena?
3. Zjišťovali jste v rámci zkoumání aortální tuhosti i vazbu na další faktory – například vliv menopausy u žen, případně nízké porodní váhy nebo aktuální hladiny CRP, kromě klasických rizikových faktorů KV onemocnění?

Celkově hodnotím práci velmi kladně. Rozsah zjištěných dat a množství výsledků je v rámci dizertace nadprůměrné - autor prokázal schopnost samostatné vědecké práce, perfektního zpracování získaných dat, publikování závěrů v renomovaných časopisech, schopnost kritického myšlení ve formulaci výstupů. Velmi důležité je také propojení výzkumu s klinickou prací v jedné části práce.

Doporučuji na základě prostudování disertační práce MUDr. P. Wohlfahrta udělení titulu PhD.

Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
II. interní klinika kardiologie a angiologie-1, LF UK a VFN, Praha

V Praze 24. 4. 2014