

Oponentský posudek doktorandské disertační práce

„Využití moderních metod echokardiografie a magnetické rezonance v diagnostice srdeční amyloidózy“

Disertant: MUDr. Michal Firkle

Studijní program: Doktorský studijní program v biomedicíně
Studijní obor: Zobrazovací metody v lékařství
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Doktorand MUDr. Michal Firkle si jako téma své disertační práce vybral v kardiologii stále častěji diskutovanou problematiku srdečních amyloidóz se zaměřením na roli zobrazovacích metod. Téma vychází nejen z jeho odborné profílace, ale také ze skutečnosti, že jak školitel, tak pracoviště, kde tato práce vznikla, jsou v problematice srdečních amyloidóz a kardiovaskulárních zobrazovacích metod jedněmi z nejrespektovanějších v České republice.

Předkládaná disertační práce je cenná velmi komplexním a přitom současně přehledným uchopením problematiky srdečních amyloidóz. Z formálního hlediska konstatuji, že práce má 116 stran textu, je doplněna 3 grafy a 12 obrázky, které upřesňují a ilustrují popisovanou problematiku. Na úvodních 46 stranách se disertační práce v obecné části věnuje patofyziologii onemocnění, rozdělení srdečních amyloidóz a jejich klinické manifestaci. Dále se soustřeďuje na diagnostiku srdečních amyloidóz, kde je akcentován přínos neinvazivních zobrazovacích metod, zejména pak echokardiografie a srdeční magnetické rezonance (CMR). Popisuje terapeutické možnosti u jednotlivých podtypů amyloidóz. Dále jsou rozebrány hypotézy a definovány cíle studie, přičemž je zjevná velmi dobrá teoretická orientace v tématu, ale současně jsou zohledněny praktické potřeby při diagnostice a diferenciální diagnostice tohoto onemocnění. Oba základní cíle jsou dobře a logicky formulovány, vedle klinicky důležitých aspektů pokrývají i řadu vědecko-výzkumných cílů, jejichž zkoumání posouvá a prohlubuje znalosti celé problematiky.

Prvním z cílů je porovnání hodnocení morfologických a funkčních parametrů levé komory srdeční pomocí echokardiografického vyšetření a pomocí CMR, přičemž

podrobně analyzuje typické změny v tkáňové charakteristice myokardu u tohoto typu postižení, tedy typ a přítomnost tzv. pozdního sycení gadoliniem (LGE).

Druhým cílem práce bylo analyzovat možnost zjednodušeného hodnocení tzv. relativního zachování apikálního longitudinálního strainu pouze v apikální čtyřdutinové projekci při echokardiografickém zobrazení, a vyhodnotit jeho využitelnost v diferenciální diagnostice příčin hypertrofie stěn levé komory srdeční.

V metodických částech se autor věnuje popisu sledovaného souboru, který v první části tvořilo 22 nemocných s AL amyloidovou kardiomyopatií, ve druhé části práce bylo srovnáváno 20 nemocných s AL amyloidovou kardiomyopatií s 20 nemocnými s hypertenzní hypertrofií levé komory a 20 nemocnými s hypertrofickou kardiomyopatií na podkladě Fabryho nemoci. Podrobně je popsána metodika hodnocení echokardiografických a CMR vyšetření, jsou uvedeny statistické metody použité k hodnocení získaných dat, které jsou adekvátně zvolené.

Výsledková část je přehledně rozdělena podle definovaných cílů, je vyváženě doplněna tabulkami, schémata a grafy, které usnadňují orientaci v textu a pochopení výsledků. Výsledky reflektují definované cíle, přičemž k prvnímu cíli je konstatováno, že vyšetření pomocí echokardiografie i CMR poskytují srovnatelné výsledky z hlediska hodnocení jednorozměrných parametrů a ejekční frakce levé komory. Naopak bylo zjištěno, že echokardiografie ve srovnání s CMR významně nadhodnocuje hmotnost levé komory a podhodnocuje její objemy. Z hlediska přítomnosti a typu LGE bylo zjištěno, že některý z typů globálního postižení byl přítomen u 78% nemocných, pouze u jednoho nemocného nebyl LGE vůbec detekován. To ukazuje na jeho zásadní význam v diferenciální diagnostice hypertrofie myokardu.

V případě druhého cíle bylo zjištěno, že průměrné hodnoty maximálního systolického strainu v bazálních a midventrikulárních segmentech levé komory byly u nemocných s AL amyloidní kardiomyopatií významně nižší než u obou ostatních skupin, naopak v apikálních segmentech byly srovnatelné se skupinou nemocných s Fabryho nemocí, u nemocných s hypertenzní hypertrofií levé komory byly maximální hodnoty v apikálních segmentech vyšší. Tedy relativní zachování apikálního longitudinálního strainu bylo signifikantně vyšší u nemocných s AL amyloidní kardiomyopatií než u obou dalších skupin. Pomocí ROC analýzy byla určena jako jeho optimální hodnota

0.88, při které bylo dosaženo 70% senzitivity a 75% specificity. Byť tento parametr nelze použít izolovaně pro diferenciální diagnostiku, ukazuje se, že i ve zjednodušené podobě hodnocení jen z jedné projekce přináší významnou aditivní hodnotu k dosud běžně užívaným parametrům.

Diskuze je opět logicky rozdělena, fundovaně rozebírá jednotlivé nálezy, vysvětluje, v čem spočívá největší význam získaných výsledků, konfrontuje je s celou řadou recentních studií, jejichž výsledky tato práce potvrzuje. Jsou uvedeny i některé limitace práce (např. absence detailní histologické analýzy či zahrnutí nemocných s ATTR amyloidózou), které ale dle mého soudu zásadním způsobem neovlivňují její vyznění. Z diskuze je opět patrná detailní znalost problematiky a schopnost logicky vysvětlit a zdůvodnit získaná data.

V závěru jsou shrnuty nejdůležitější výsledky i s jejich významem pro současné i budoucí klinické i experimentální aspekty diagnostiky a hodnocení vývoje onemocnění pomocí zobrazovacích metod. Reference jsou rozsáhlé a zahrnutí vedle klasických prací také zcela recentní publikace. Jsou uvedeny i vlastní publikace dizertanta.

Rovněž po formální stránce je práce velmi dobře zpracovaná, je prostá jazykových chyb, logicky členěná a čtivě napsaná. Je zjevné, že autor je schopen jasně popsat a interpretovat zjištěné nálezy, což se odrazilo v celkově velmi kvalitním zpracování a výstupech předkládané dizertační práce.

Dotazy na doktoranda

1/ Tato práce byla soustředěna na problematiku AL amyloidní kardiomyopatie, která bývá označována za nejčastější srdeční amyloidózu. Nicméně se zlepšením diagnostiky u starších nemocných narůstá výskyt a také význam senilní systémové amyloidózy. Domníváte se, že výsledky této práce mohou být extrapolovány i do této skupiny nemocných?

2/ V oblasti CMR dochází ke kontinuálnímu vývoji nových metod hodnocení – např. pro diagnostiku myokarditid byla v roce 2018 inovována a doplněna diagnostická kritéria např. o T1 a T2 mapování, hodnocení extracelulárního volumu či T1 relaxačních časů. Pokládáte tyto metody za potenciálně přínosné i pro nemocné se srdeční amyloidózou?

3/ Máte zkušenosti se změnami hodnocených parametrů souvisejícími s vývojem onemocnění v čase? Lze některé z nich použít jako stratifikační ukazatel?

Závěr: Dizertační práci MUDr. Michala Fikrleho pokládám za vysoce kvalitní a cennou jak zvoleným tématem, tak získanými výsledky i závěrečnými výstupy. Autor prokázal schopnost kreativně vědecky pracovat a výsledky svého výzkumu adekvátně prezentovat. Byly získány nové poznatky, které mohou významně usnadnit klinickou aplikaci zobrazovacích metod v běžné praxi a stát se podkladem pro modifikaci stávajících diagnostických postupů. Práce po formální i odborné splňuje kritéria a požadavky kladené na doktorandskou disertační práci, takže ji lze doporučit k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb. a k následnému udělení titulu Ph.D. po její úspěšné obhajobě.

V Brně 28.3.2020

doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.

I.interní kardiologická klinika FN u sv. Anny a LF MU

Pekařská 53

656 91 Brno

