

Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Štěpána Havránka „Srovnání QT disperze a turbulence srdeční frekvence“

Posudek vypracoval prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.

Předložená doktorská disertační práce se věnuje významu QT disperze (QTD) a turbulence srdeční frekvence (HRT) v patofyziologii a klinice řady klinických stavů s ohledem na možnost predikce arytmiických příhod a náhlé srdeční smrti. Obvyklé sledování těchto ukazatelů ve standartním svodovém systému rozšířil Dr. Havránek na jejich sledování v mnohasvodovém systému a doplnil ještě o sledování vektorkardiografické a o stanovení vlastností a parametrů QTD a HRT a jejich vzájemné porovnání nejen při spontánním srdeční akci, ale i při programované stimulaci komor v závislosti na systolické funkci levé komory a inducibilitě komorových arytmii.

Disertační práce zachovává klasickou formu doktorské disertace a skládá se ze 2 částí. První částí je psaný text, který i s literárními citacemi zabírá 78 stran. Druhou část tvoří 5 separátních otisků stěžejních časopiseckých prací autora, z toho 4 byly otištěny v časopisech s IF.

Psaná úvodní část je systematicky rozdělena do 6 kapitol s řadou podkapitol. V první úvodní části autor definuje pojmy QT disperze a turbulence srdeční frekvence. Řeší problematiku patofyziologie, klinického a prognostického dopadu QTD a z ní odvozených a vypočtených dalších elektrofyziologických ukazatelů, stejně jako turbulence srdeční frekvence.

V druhé části jsou jasně definovány cíle práce formou stanovení několika hlavních a podružných hypotéz.

Ve třetí metodické části autor využívá k řešení těchto často diskutovaných a kontroverzních otázek moderních elektrofyziologických metod od vyšetření QTD na 80 svodovém povrchovém EKG, porovnání s ukazateli vektorkardiografickými a echokardiografickými, a změn těchto ukazatelů při programované stimulaci komor.

Sledované soubory tvořily

- a) těhotné ženy v 36.-40. týdnu fyziologického těhotenství před porodem a za 2-6dnů po porodu ve srovnání s odpovídající skupinou zdravých netěhotných žen
- b) nemocní léčení tricyklickým antidepresivem dosulepinem v korelaci s plazmatickými koncentracemi dosulepinu (27 pacientů) a kontrolní skupina 37 zdravých dobrovolníků

- c) skupina 82 konsekutivních pacientů, kteří byli odesláni k EF vyšetření v rámci diferenciální diagnostiky širokokomplexových tachykardií či synkopy.

Výsledky shrnuté ve 4. kapitole jsou tvořeny velkým množstvím tabulek a grafů, takže daleko převažují textovou část. Tato část je objektivními daty velmi zahlcena a někde se opakují údaje v tabulkách a obrázcích, např. Tab. 4.4.6 a 4.4.7 a obr.4.4.3. a 4.4.4.

V diskusi (kapitola 5) autor kriticky hodnotí získané výsledky a jejich význam jako rizikového ukazatele KV mortality. V závěru pak až příliš lakonicky odpovídá na otázky a hypotézy postavené ve 2. kapitole.

Psanou část doplňuje seznam použitých zkratk, 150 literárních citací a seznam všech publikací autora.

Přílohu pak tvoří 5 klíčových publikací autora z nichž 4 jsou otištěny v časopisech s IF.

Po formální stránce při čtení doktorské disertace MUDr. Havránka vynikne přísná systematická autor, která usnadňuje čtenáři orientovat se jinak v hodně technickém jazyce, užívaném v elektrofyzilogii. Vyžaduje to pečlivé čtení a soustředění. Navíc využívá velkého množství zkratk, zvl. na str. 9-10 v popisu vektorkardiografických dat. Moderní elektrofyzilogie je poměrně mladý obor, který proto často užívá a hromadí cizí slova (především anglikanismy), protože si doposud nevytvořil obecnou českou terminologii. Příkladem mohou být výrazy turbulence slope, stimulační train, nebo celé věty „pravidla, která referují konkrétní elektrody k přesně definovaným místům“, „stanovování parametru sinus node recovery time“, „byly exportovány sekvence se stimulačními trainy“...apod. Počet překlepů nevybočuje ze zvyklostí dobrého rukopisu, ale zbytečné jsou některé prohřešky proti českému pravopisu (mezi dvěma hodnotiteli).

Po odborné stránce si především cením dvou skutečností:

- 1) práce vznikala při vědecké spolupráci několika fakultních pracovišť
- 2) využila kombinace několika náročných metod od běžného EKG vyšetření, přes vektorkardiografii, echokardiografii, biochemická stanovení hladin dosulepinu až po programovanou komorovou stimulaci. Výsledky těchto vyšetření se vzájemně doplňují a autor se snaží je využít k doložení svých závěrů.

Šíře tohoto záběru a počty vyšetřených pacientů nebo kontrol vzbuzuje u recenzenta otázku, která vyšetření a jaké počty vyšetření prováděl doktorand sám a kolik činil podíl jeho spolupracovníků?

Doktorská disertace dr. Havránka přinesla obohacení elektrofyzilogie jak v oblasti teoretických a patofyzilogických poznatků, tak i v klinickém využití, včetně kritického zhodnocení postavení jednotlivých elektrofyzilogických metod v prognóze srdečního

selhání a možnosti vzniku maligních arytmií, především prediktivní význam QTD a HRT pro rizikovou stratifikaci rozvoje maligních arytmií a náhlé srdeční smrti.

Mimo jazykových nemám žádné další kritické připomínky a vzhledem ke specializované problematice moje dotazy slouží spíše k objasnění mých omezených znalostí v dané problematice než ke kritice autora:

- 1) Při stanovení QTD a odvozených parametrů se využívá různý počet svodů (od 6, přes 12, 80 až 150 svodů). Jaký počet považuje autor za optimální, dávající nejspolehlivější výsledky?
- 2) Ve studii ELITE I byla incidence náhlé smrti vyšší (stejně i QTD) u skupiny léčené kaptoprilem oproti skupině léčené losartanem. I když ELITE II tento rozdíl nepotvrdila mohl být teoreticky rozdíl způsoben různou výškou blokády v systému RAA a tím i rozdílným vlivem prekursorů nad místem blokády (angiotensin II, bradykinin) a dalších humorálních působků?
- 3) Které další humorální mechanismy se vedle sympatiku a parasympatiku mohou podílet na HRT a QTD, především SRAA ať cirkulujícího nebo lokálně produkovaného v myokardu? Lze tím vysvětlit příznivý účinek blokátorů SRAA na vznik fibrilace síní?
- 4) Jak se na sledování podíleli gynekologové a porodníci u těhotných žen před a po porodu a psychiatři při stanovení stupně deprese u skupiny léčené Dosulepinem?
- 5) Čím si autor vysvětluje rozdíly v inducibilitě a dalších elektrofyziologických parametrech u nemocných s diabetes mellitus a arteriální hypertenzí a bez těchto onemocnění, Byl pozorován nějaký vliv léčby?

Závěry:

Předložená doktorská disertační práce prokázala schopnost autora k samostatnému vědeckému bádání, zpracování výsledků, jejich interpretaci a publikaci i v renomovaných zahraničních časopisech. Neopominutelný je i praktický dopad a příspěvek k patofyziologickému výkladu některých jevů, se kterými se v oblasti elektrofyziologie setkáváme. Autor splňuje také publikační kritéria a proto doporučuji, aby mu po úspěšné obhajobě byl udělen vědecký titul „philosophiae doctor“ se zkratkou PhD za jménem.

V Praze dne 17.4.2008.


Prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.

II. interní klinika 1.LF UK, Praha