

## Oponentský posudek dizertační práce

Autor: MUDr. Pavel Bašek

Název: Clinical application of lung function testing in children

Oponent: Prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

Pediatrická klinika, Univerzita Karlova,

2. lékařská fakulta, Praha

Předložená dizertační práce doktora Pavla Baška s názvem *Clinical application of lung function testing in children* je předložena jako ucelený soubor výsledků jeho výzkumné práce provedené na pracovišti Division of Respiratory Medicine University Children's Hospital v Zurichu. Práce je předložena v angličtině, obsahuje celkem 98 stran. Je rozdělena do tří částí.

Úvodní část ve dvou kapitolách shrnuje problematiku astmatu a vyšetřování funkce plic, v druhé části pak probírá principy aplikace vyšetření exhalované frakce oxidu dusnatého u zdravých a u různých onemocnění respiračního traktu v dětském věku.

V této části autor nejprve stručně shrnuje význam astmatu pro dětský věk a prognózu do dospělosti, probírá ale i podstatu obstrukčních příznaků u dětí a jejich vztah k funkci plic. Správně zdůrazňuje význam měření funkce plic ve skupinách dětí nízkého věku pro objektivní posouzení fyziologie dýchání. V další části podrobně popisuje principy a význam jednotlivých metod měření, přičemž prokazuje kvalitní znalost fyziologických principů měření i jeho praktického provedení, s nímž má nepochybně rozsáhlé osobní zkušenosti. U metody rychlé hrudní komprese přesně definuje problémy v interpretaci dané nestabilní úrovní funkční reziduální kapacity, která může být měněna různými faktory. Probírá kvalifikovaně i navazující metodu rychlé hrudní komprese s navýšeným inspiračním objemem a definuje se znalostí věci její výhody proti metodě původní. Zmiňuje i problematiku hodnocení bronchodilatační odpovědi u těchto dětí.

V další části se autor zabývá podrobným rozbořem problematiky astmatu u předškolních a školních dětí, kde postupně probírá funkční patofyziologické

abnormity u dětí s astmatem a možnosti jejich objektivního vyšetření. Správně zdůrazňuje význam remodelace dýchacích cest v progresi nemoci a uvádí limitace funkčních i přímých endoskopických metod (bronchoskopie s bronchiální biopsií) v jejím hodnocení. Diskutuje současné přístupy k vyšetřování funkce plic u dětí s astmatem a záslužně poukazuje na skutečnost, že spirometrie stále není rutinně využívána u všech nemocných astmatem. To, jak správně autor zdůrazňuje, je problém především u nemocných s nízkou úrovní percepce obstrukčních příznaků. Poruchu funkce plic v dětství dává autor správně do souvislosti s horší prognózou nemoci v dospělosti. Nicméně na tomto místě zároveň uvádí, že dosud není dostatek objektivních důkazů potvrzujících skutečný význam měření funkce plic pro vývoj a prognózu nemoci. Zajímavou je část textu kriticky analyzující význam měření vrcholové výdechové rychlosti (PEF). Autor zde jasně ukazuje limitace tohoto způsobu hodnocení funkce plic, které je dosud součástí řady doporučených postupů pro řízení léčby astmatu a bez ohledu na renomované doporučené postupy vyslovuje svůj názor, že toto měření má jen omezenou hodnotu. Potěšující je část práce zabývající se metodou spirometrického vyšetření, kde autor prokazuje dobrou znalost limitace využití obecně široce užívaného parametru FEV1 v dětském věku. Doporučuje zde spíše použití jiných parametrů než FEV1 (MEF 25, 50 nebo 25-75) a především vizuální hodnocení konkavity sestupné části křivky průtok objem, což koreluje lépe se skutečnou obstrukcí, než příliš robustní hodnota FEV1. V další části autor popisuje možnosti měření funkce plic u dětí nespolupracujících a prokazuje teoretické znalosti i praktické zvládnutí této problematiky. Probírá pro čtenáře srozumitelnou formou stručně jednotlivé metody měření rezistence dýchacích cest, mechaniky dýchání, měření bronchiální reaktivity i hodnocení plicních objemů. Tuto část uzavírá přehled možností využití jednotlivých metod měření pro klinické hodnocení stavu dítěte. Zde zmiňuje i využití dosud ne příliš rozšířených oscilačních technik měření mechaniky dýchání s nimiž má očividně rovněž velké zkušenosti. Tuto část uzavírá přehledný vývojový diagram s přehledem vývoje astmatu a vztahu funkce a struktury dýchacích cest. Kapitola je provázena 94 citacemi relevantní literatury.

V druhé kapitole úvodní části se autor věnuje problematice využití oxidu dusnatého jako biologického markeru zánětu v dýchacích cestách. Tato část je koncipována jako obecný přehled a východisko pro interpretaci vlastních výsledků uvedených v další části práce. Podrobně je zpracována teorie uplatnění NO a enzymů jej syntetizujících v biologických procesech v organismu a především pozice NO ve vydechovaném vzduchu. Exhalovanou frakci NO pak autor uvádí do souvislosti s průduškovým astmatem, kde zmiňuje i

novější údaje o vztahu NO a remodelace dýchacích cest, ale neopomíjí ani roli NO u jiných onemocnění respiračního traktu, jakými jsou jiné alergické choroby, ale i plicní hypertenze, PCD a cystická fibróza. Zde by bylo asi vhodné ještě přidat pro nezasvěceného čtenáře některé informace o rozdílech mezi nazálním a bronchiálním NO a metodické rozdíly jednotlivých metod sběru. Tato část práce je provázena 101 citací literárních zdrojů.

Druhá, hlavní, část práce je věnována čtyřem vlastním tématům práce uchazeče. V první kapitole této části se uchazeč věnuje sledování dlouhodobých funkčních výsledků u dětí s operovanou kongenitální diafragmatickou hernií.

Jde o menší studii hodnotící funkční stav dětí s anamnézou defektu bránice (CDH), které přežily bezprostřední neonatální období a byly pozvány v průměrném věku kolem 8 let k následnému podrobnému funkčnímu vyšetření. Hodnoceny byly děti rekrutované z vlastního souboru zurišské nemocnice, které se narodily v období 10 let mezi roky 1991 a 2001. Toto pracoviště funguje jako terciární centrum a v tomto souboru jde zřejmě o velkou část těchto novorozenců z celé země. Jde tak o značný počet dětí, který by dále mohl být navýšen již jen při provedení studie v multicentrickém mezinárodním formátu. Hodnocen byl klinický průběh, především respirační příznaky v prvních třech letech života, přítomnost astmatu, gastroezofageálního refluxu, potřeby chirurgických zásahů a expozice rodičovskému kouření. Měřeny pak byly podrobně plicní funkce, FeNO, spirometrie, celotělová plethysmografie, impedance dýchacích cest a proveden byl i methacholinový provokační test ke zjištění stupně bronchiální hyperreaktivity. Ze 46 pacientů s CDH přežilo a bylo hodnoceno 30. Ne všechny děti byly bohužel schopny provedení validního vyšetření funkce plic v plném rozsahu, což trochu snižuje výpovědní hodnotu tohoto souboru při rozboru výsledků jednotlivých metod. Ze zjištěných dat nicméně vyplývá, že většina dětí měla mírné snížení ve většině vyšetřovaných parametrů a téměř u poloviny (42 %) se vyskytovaly v prvních třech letech i obstrukční příznaky. S tím koreluje i vyšší procento pozitivních provokačních testů methacholinem u dětí, které tohoto vyšetření byly schopny. Proti možnému očekávání nebyly zjištěny žádné signifikantní vztahy charakteristik souboru s ohledem na délku hospitalizace, dobu do provedení chirurgického zákroku. Z výsledků autor mimo jiné vyvozuje že z porovnání spirometrických hodnot a FeNO vyplývá, že funkční změny respiračního traktu u dětí s anamnézou CDH jsou spíše strukturálního původu a nejsou důsledkem chronických zánětlivých změn. Bylo by určitě zajímavé výsledky ještě lépe porovnat s rozsahem herniace zjištěným po porodu a tím s možným důsledkem CDH na hypoplazii plic.

Velmi zajímavá a inovativní je kapitola druhá, ukazující výsledky sledování funkce plic a markerů zánětu ve vydechovaném vzduchu u dětí s nespecifickými střevními záněty.

V úvodu této práce autor přehledně shrnuje dosavadní poznání vztahu zánětlivých změn střevních a postižení jiných orgánů, především respiračního traktu. Vlastní práce se pak zaměřila na měření FeNO a nitritů v kondenzátu z vydechovaného vzduchu (EBC) u dětí s IBD ve stabilním klinickém stavu. Zároveň byla hodnocena i přítomnost alergických projevů a podrobně hodnocena i funkce plic. Hodnoceno bylo celkem 20 pacientů s IBD a 19 zdravých, resp. 20 astmatických věkem srovnatelných kontrolních subjektů. Z výsledků vyplývá, že u většiny pacientů s IBD nebyly zjistitelné respirační problémy, výskyt atopie se nelišil od běžné populační frekvence. U 32 % dětí s IBD byly ovšem zjištěny odchylky funkce plic od normy, v naprosté většině obstrukčního typu. Nebyly zjištěny restriční poruchy a rovněž nebyla změněna difuzní kapacita pro CO, což mluví proti možnému postižení plicní tkáně ve smyslu intersticiálního plicního procesu. Vyšetření FeNO ukázalo hodnoty vyšší u dětí s IBD než u zdravých, z rozmezí normy nicméně vybočovala pouze skupina kontrolních subjektů s astmatem. Z výsledků tohoto měření nicméně autor odvozuje, že zánětlivé střevní procesy přeci jen predisponují k vyšší koncentraci NO ve vydechovaném vzduchu. Zde ovšem při diskusi o možných mechanismech autor správně spekuluje o možném vlivu podávané medikace, především sulphasalazinu a azathioprinu. Závěrem autor diskutuje potřebu přesnějšího hodnocení možných zánětlivých změn v dýchacích cestách u nemocných s IBD. Uzavírá ovšem, že vzhledem k potřebě invazivních vyšetření bronchiální sliznice v těchto indikacích budou v blízké době spíše k dispozici údaje od dospělých, než hodnocení od dětí. Práce je doprovázena řadou kvalitně zpracovaných grafických výsledků a provází ji též 33 citací literárních zdrojů.

Zcela novou metodu analýzy tvarových vlastností křivky průtok - objem pomocí matematické charakteristiky konkavity křivky představuje uchazeč ve třetí části tohoto oddílu. Tato práce vychází z dlouho známé potřeby kvalitního vyhodnocení spirometrických výsledků u dětských nemocných. Současné doporučené postupy pro péči o astma stále užívají pro hodnocení funkčního stavu nemocných a stanovení závažnosti nemoci především jednoduché základní parametry, jako jsou PEF nebo FEV<sub>1</sub>, které ovšem v dětském věku často zůstávají v pásmu normy i při jasných klinických potížích a nereflektují tak skutečný funkční stav nemocných. V klinické praxi jsou tak u dětí využívány další parametry, popisující výdechové rychlosti v různých úrovních usilovného výdechu (MEF 50, EF 25, MEF 25/75).

Významnou úlohu při hodnocení dětské spirometrie v praxi nicméně hraje i vizuální posouzení tvaru křivky. Cílem předložené práce uchazeče bylo právě vyhodnocení validity dalších funkčních parametrů pro zhodnocení úrovně funkční poruchy a, především, vypracování postupu kvantitativního posouzení tvaru křivky průtok objem v oblasti jejího sestupného ramene. Hodnoceno bylo 35 nemocných průduškovým astmatem v průměrném věku 10,2 roku. Z výsledků studie vyplývá, že žádný z jednotlivých parametrů (FEV1, MEF 50, MEF 25) nekoreloval významně s příznakovým skóre. Korelace byla ovšem zjištěna při porovnání výsledků vizuálního hodnocení křivky průtok - objem, a to jak nezávislými pozorovateli, tak především při kvantitativním vyhodnocení konkavity křivky pomocí matematického algoritmu. Ten byl aplikován po matematickém vyhlazení nativních dat ze sestupné části křivky průtok - objem získaných ze spirometru. Výsledkem hodnocení byla hodnota průměrného zakřivení, popisující směr a stupeň konkavity (konvexity) křivky. Z těchto výsledků autor jednoznačně dovozuje, že hodnocení zakřivení křivky průtok - objem je velmi užitečným znakem závažnosti obstrukční funkční poruchy. Tento na vitální kapacitě nezávislý parametr by skutečně mohl dojít uplatnění nejen při jednotlivém hodnocení obstrukční poruchy, ale mohl by pomoci i při hodnocení průběhu nemoci v čase a při hodnocení provokačních nebo bronchodilatačních testů, kde zatím činí potíže především změny vitální kapacity v čase, které neumožňují jednoduché porovnání parametrů definovaných na základě objemových úrovně (např. MEF 50). Autor dokonce doporučuje, aby tento parametr byl vzat v úvahu výrobcí spirometru a byl zařazen do rutinních sad kalkulovaných parametrů. Kriticky ovšem současný vlastní výsledky hodnotí jako prvotní postup a doporučuje hledání ještě robustnějších algoritmů. V této části práce uchazeče jde nicméně skutečně o velmi inovativní přístup přinášející po dlouhé době do hodnocení dětských spirometrických vyšetření zcela nové pohledy. Tuto část dizertační práce provází 24 literárních odkazů a tabulková a grafická prezentace výsledků. Nutno ovšem poznamenat, že z grafického zpracování výsledků vyplývá, že přes pozitivní korelaci subjektivního hodnocení zakřivení křivky průtok objem s příznakovým skóre je patrný značný rozptyl individuálních hodnot, který zpochybňuje přímé klinické využití subjektivního posouzení. Tento rozptyl je skutečně méně vyjádřen při matematickém zpracování výstupu, což podporuje autorovu preferenci tohoto objektivního hodnocení křivky průtok objem i v klinické praxi.

V poslední kapitole této části se uchazeč zabývá diurnálními variacemi koncentrace oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu u zdravých novorozenců. Jde opět o nový pohled na možnost využití NO ve sledování dětských respiračních nemocí. Autor v úvodu rekapituluje stručně roli NO v

diagnostice dětských respiračních nemocí a uvádí základní metodické rozdíly mezi měřením FeNO u starších dětí a u novorozenců či kojenců. Z toho vyplývá i použitá metodika vícedechového sběru smíšeného nasálního a ústního vzduchu s následnou on-line analýzou NO. Studováno bylo 10 novorozenců bez známek respiračního onemocnění. Sběr byl prováděn v poloze na zádech bez sedace, obvykle v průběhu běžného spánku dítěte. Měření bylo prováděno opakovaně po jedné hodině po dobu 24 hodin, vždy se sběrem vzduchu z klidného dýchání, v každém měření byl sběr ze 100 dechových cyklů. Výsledky měření ukázaly průměrný variační koeficient 20,2 %, vyšší hodnoty byly zaznamenány mezi 10:00 a 15:00 a celkový výdej NO byl vyšší v časném období po krmení, což ale spíše souviselo se změnou dechové frekvence a dechového objemu, neboť frakce NO se neměnila. Hodnoty FeNO nebyly závislé na gestačním věku, porodní hmotnosti ani intrauterinní expozici nikotinu nebo rodičovské anamnéze astmatu nebo alergie. Závěrem autor doporučuje, aby v zájmu zpřesnění měření byly denní období měření i odstup od krmení brány v úvahu při hodnocení FeNO i V'NO u novorozenců. Tuto část práce doprovází 24 citací literárních zdrojů a tabulkové a grafické zpracování výsledků.

V závěrečné kapitole *Closing remarks* autor rekapituluje a stručně shrnuje výsledky jednotlivých studií obsažených v této souborné dizertační práci a jejich význam. Doplnuje i odstavec popisující jeho pobyt na švýcarském pracovišti a svou osobní zkušenost z tohoto období jeho profesní kariéry. Uzavírá vyjádřením své vůle vrátit se do vlasti a předávat své ve Švýcarsku nabyté zkušenosti dál zájemcům o obor dětské respirační medicíny.

Touto dizertační prací dává MUDr. Pavel Bašek jasně najevo, že skutečně v dětské respirační medicíně vykonal důležitý kus práce a že se z něj stal nejen klinický odborník, který začíná být respektován i v evropské komunitě dětských pneumologů, ale i kvalitní respirační fyziolog. V předložené práci prokázal schopnost vědecké práce a strukturované vědecké metodiky, kvalitního zpracování dat i kritického pohledu na vlastní výsledky. Jednotlivé studie obsažené v této práci jsou na aktuální témata, vycházejí ze současného stavu poznání a snaží se odpovědět na dosud nezodpovězené otázky. Jejich výsledky a interpretace mohou být sice částečně limitovány menšími soubory pacientů, nicméně i tak dávají jasné odpovědi na položené otázky a mohou sloužit jako základ pro větší studie na větších souborech pacientů. Nejméně ve dvou z předložených dílčích studií jde o zcela nový pohled na studovanou problematiku a studie přinesly originální výsledky.

Z formálního pohledu jde o práci kvalitně zpracovanou, technicky dobře připravenou, psanou jasně a srozumitelně. Objevují se jen zcela drobné

jazykové nedostatky a ojedinělé technické chyby v textu, které nikterak nemění vyznění práce ani její celkový význam a hodnocení. Práce je provázena velmi podrobným autoreferátem.

Podle mého názoru splňuje tato předložená dizertační práce zadaný cíl i všechny požadavky kladené na dizertační práci pro doktorský studijní program v oboru Pediatrie.

Doporučuji tuto práci k obhajobě.

V Praze, 21.8.2009

Prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.