

**Posudek dizertační práce: "Vztah mezi vlastnostmi tepen dolních končetin a aortální tuhostí a jejich vliv na kardiovaskulární riziko".**

**Autor dizertační práce: MUDr. Peter Wolfahrt**

Po formální stránce je dizertační práce tiskopis o 83 stranách svázaný do tvrdých desek, včetně kopií pěti publikací v zahraničním odborném tisku v anglickém jazyce. Počet spoluautorů v jednotlivých publikacích je 7 - 12. Autor dizertace je v nich uveden vždy na prvním místě.

Kromě části souhrnné je text je rozdělen do 10ti kapitol: úvod, přehled problematiky, hypotéza, cíle práce, metodika, vlastní výsledky výzkumné práce, diskuse, závěry, literatura a vlastní publikace související s dizertační prací.

Samotný text doplňují 2 obrázky, 9 grafů, 15 tabulek – včetně těch, co jsou v kopiích vlastních publikací. Na konci práce je literární přehled sestávající se z 145 citovaných publikací vztahujících se k textu, seznam 6 vlastních publikací souvisejících s textem dizertace a 13 ostatních publikací, kde je MUDr. P. Wolfahrt uveden jako spoluautor.

Vlastní výzkumná práce byla zaměřena na srovnání oscilometrické a dopplerovské metody stanovení poměru kotník-paže, srovnání vlivu kardiovaskulárních rizikových faktorů na tuhost aorty a tepen dolních končetin, vliv přidání tuhosti tepen dolních končetin k tuhosti aorty na asociaci se subklinickým orgánovým poškozením, vztah mezi vysokým ABI (tlakový index kotník-paže) a aortální tuhostí a na vztah centrálního (aortálního) a brachiálního krevního tlaku k hypertrofii levé komory.

Kapitola úvodní je zpracována adekvátně, snad pouze anglický termín „buffering function“ v případě popisu cévních vlastností je do češtiny překládán častěji jako „funkce pružníku“. Výraz nárazník se používá více v popisu chemických vlastností.

Také v další kapitole, týkající se přehledu problematiky je překládán termín „shear stress“ jako „střížní napětí“. V české odborné literatře (i nemedicínské) je často překládán jako „smykové napětí“. Tato část je teoretickým úvodem do problematiky a vysvětluje podstatu souvisejících fyzikálních a biofyzikálních termínů, shrnuje současné znalosti o faktorech ovlivňujících arteriální tuhost, o vlivu tuhosti aorty na myokard a mikrocirkulaci, o způsobech vyšetřování cévní tuhosti, o významu stanovení kotníkového tlaku a tlakového indexu „kotník-paže“ a o faktorech ovlivňujících centrální a brachiální krevní tlak. Kapitola je napsána dobře a fakticky správně. Měl bych pouze doporučení, aby autor zvážil výraznější využití obrazové dokumentace. V této části jsou užity pouze dvě jednoduchá schémata, přičemž v obrázku nadepsaném: „Obvodové napětí“ není toto napětí vůbec znázorněno, ale je vyznačeno působení tlaku na cévní stěnu a pod obrázkem: „Longitudinální napětí“ je znázorněno laminární proudění.

Otázka:

1. Tepny dolních končetin nemají stabilní geometrii při pohybu osoby. Je to hlavně oblast a. femoralis communis a přilehlé povrchní stehenní tepny a úsek femoropopliteálního přechodu a podkolenní tepna i tepny v oblasti kotníku. Při chůzi zde dochází ke změně délky tepen, rotaci kolem dlouhé osy, ohýbání a změně tvaru lumen. Smykové napětí existující na hranici mezi krví a intimou není jediným faktorem ovlivňujícím longitudinální stres a už vůbec ne tím hlavním. V průběhu pohybu končetiny dochází v některých úsecích k opakujícím se změnám arteriální geometrie a tuhosti v čase. Proto se např. lámou kovové stenty, implantované do uvedených úseků. Nebylo by tedy v budoucnu vhodné vnést do vyšetřování určitý dynamický prvek, např. měření tuhosti v různých polohách těla i končetiny? Nemohlo by stanovení „střední či dynamické tuhosti“ končetinových tepen lépe korelovat s tuhostí aorty?

A. Srovnání oscilometrické a dopplerovské metody stanovení poměru kotník-paže.

Studie porovnávala výsledky stanovení tlakového indexu „kotník-paže“ (ABI) pomocí dvou metod. Jednak autoři používali klasickou techniku s využitím dopplerovského přístroje a dále automatizovanou oscilometrickou metodu, která je uživatelsky příjemnější. V případě, že by hodnoty stanovené oběma metodami byly shodné, mohla by automatizace vyšetření přinést v praxi častější stanovování ABI, který má význam nejen pro diagnostiku tepenného onemocnění, ale i pro posouzení rizika vzniku kardiovaskulárního postižení u asymptomatických osob. Vyšetření oběma metodami bylo provedeno u 839 osob. U 450 osob bylo oscilometrické měření provedeno dvakrát k posouzení variability naměřených hodnot. Z výsledků studie je patrné, že dopplerovské stanovení ABI nelze nahradit automatizovaným oscilometrickým vyšetřením. Oproti doppleru oscilometrie nízké hodnoty ABI nadhodnocuje a vysoké podhodnocuje.

Otázky:

1. Z textu vyplývá, že měření systolického tlaku na paži bylo dopplerovsky provedeno vždy dvakrát. Na rozdíl od oscilometrického stanovení nejsou rozdíly mezi oběma měřeními uvedeny. Podobně není přiloženo ani grafické porovnání. Jaký byl tedy rozdíl mezi prvním a druhým měřením systolického tlaku na paži? Jsou naměřené rozdíly číselně podobné a statisticky nevýznamné?

2. Rozdíl mezi průměrnými hodnotami ABI naměřenými dopplerovsky a oscilometricky činil 0,1 (SD 0,11) a stoupal se zvyšujícím se středním ABI. Rád bych se soustředil na graf 2 (Figure 2, str. 28). Na vertikále je uveden rozdíl mezi ABI stanoveným oběma metodami. Na horizontále se pak vynášejí „střední hodnoty dopplerovského ABI a oscilometrického ABI (v dokumentu, který mám k dispozici, není popsáno ani patrné jejich grafické odlišení). Pro 839 pacientů by mělo být k dispozici 3356 tlakových indexů „kotník-paže“ (každá noha 1 dopplerovský a 1 BOSO) za předpokladu, že všichni vyšetření měli obě dolní končetiny. Graf nepopisuje počet objektů (kruhů) a není jasné, zda střední část grafu je tmavá proto, že je

zde velké nahromadění prázdných kruhů nebo zda dopplerovsky stanovené ABI jsou zastoupeny tmavými kruhy. Je zde tedy vztažena pro každou končetinu průměrná hodnota ABI získaná z dvou hodnot ABI (dopler a oscilo) ku rozdílu mezi nimi?

3. V souboru vyšetřených činil počet nemocných s periferním tepenným onemocněním 1,7 a 3,2 % (dle použité metody) a 0,75 % jich bylo se symptomatickým postižením. Počet pacientů s oscilometricky zjištěným postižením tepen dolních končetin je dvojnásobný oproti počtu zjištěnému dopplerovsky (14 vs. 27). V práci se doporučuje použít další vyšetřovací metody u nemocných s oscilometrickými známkami postižení tepen dolních končetin. Bylo tomu tak i u 27 osob z oscilometrické studie a jaký byl výsledek? Měli všichni symptomatictí nemocní pozitivní dopplerovský i oscilometrický nálezn?

#### B. Srovnání vlivu kardiovaskulárních rizikových faktorů na tuhost aorty a tepen dolních končetin.

Tato část studie měla za cíl porovnat vliv kardiovaskulárních rizikových faktorů a dalších vybraných parametrů na rychlost pulzové vlny v aortě a tepnách dolních končetin (tuhost aorty a tepen dolních končetin).

Autoři vyšetřili 911 osob ze studie Czech post-Monica, u kterých měřili karoticko-femorální a femoro-tibiální rychlost šíření pulzové vlny. Současně posuzovali rychlost pulzové vlny na tepnách dolních končetin u osob s různými hodnotami ABI. Ukázalo se, že se zvyšujícím věkem stoupá rychlost pulzové vlny v aortě. K tomuto vzestupu došlo u mužů i žen s malým rozdílem u obou pohlaví. Rychlost pulzové vlny v tepnách dolních končetin také stoupala s věkem, ale nestejně u obou pohlaví. Zatímco u žen byl vzestup lineární, u mužů po 59. roce věku byla již změna malá. Osoby s hyperternzí, diabetem, chronickým onemocněním ledvin, dyslipidemií a abdominální obezitou měly vyšší rychlost aortální pulzové vlny. Z těchto postižení byla s vyšší rychlostí pulzové vlny v tepnách dolních končetin spojena pouze přítomnost hypertenze. Zvýšený distální tlak je také spojený se vzestupem aortální tuhosti. Přítomnost abdominální obezity byla významně častější u osob se zvýšenou aortální tuhostí, zatímco zvětšený obvod v oblasti hýždí byl častěji spojen se zvýšenou tuhostí tepen dolních končetin. Mezi faktory determinujícími rychlost pulzové vlny v aortě je uvedena i srdeční frekvence. Není však uvedena v tabulce 1 s charakteristikou vyšetřeného souboru.

Vyšší rychlost aortální pulzové vlny byla nalezena u osob se zvýšeným či sníženým ABI, zatímco rychlost pulzové vlny v tepnách dolních končetin se významně nelišila u osob s normálním a vyšším ABI.

Význam studie spočívá především v precizním určení faktorů, které ovlivňují tuhost aorty a tepen dolních končetin. Ocenit je třeba i kvalitu diskuse, ve které je přítomný rozbor, jakým mechanismem mohou zjištěné odchylky ovlivnit tuhost tepen.

Otázky:

1. S věkovým vzestupem aorta dilatuje a zvyšuje svůj objem i bez přítomnosti kardiovaskulárních rizikových faktorů. Pro tepny dolních končetin tato pozvolná, kontinuální dilatace není prokázána. Zjistili jste, zda se s počtem rizikových faktorů zvyšuje aortální tuhost?
2. V diskusi se objevuje úvaha o možném vlivu zvýšené tuhosti aorty a periferních tepen na poškození mikrocirkulace vyšší pulzační energií. V dnešní době je tuhost tepenného řečiště masově zvyšována implantacemi rigidních stentů a stentgraftů do tepen spolu s voperováním dlouhých bypassů, které jsou prakticky nepoddajné. Existuje nějaký důkaz o tom, že by takovéto změny rigidity přírodního řečiště mohly negativně ovlivnit funkci mikrocirkulace?
3. K přestavbě a změnám stěny aorty a periferních tepen nedochází uniformně, ale nestejně v různých oblastech (např. kalcifikace, geometrie lumen, šířka intimy). Tedy ani biofyzikální vlastnosti stěny a charakteristiky šíření pulzové vlny nemusí být uniformně změněny v různých segmentech. Stanovení rychlosti šíření pulzové vlny mezi relativně vzdálenými body a určování cévní tuhosti představuje určitý globální parametr, určený pro celý sledovaný segment. Rychlost šíření pulzové vlny, tak jak bývá stanovována, může být přiměřená, i když degenerativní změny, rizikové faktory a lokální změny tuhosti jsou segmentálně přítomny. Ovlivňují tedy označené faktory tuhost tepen vždy?
4. Dřívější publikace (891 osob, Czech post MONICA, 291 osob vyšetřeno ke stanovení arteriálních vlastností) ukázala, že přítomnost kardiovaskulárních rizik může lépe korelovat se změnami periferního augmentačního indexu nežli s rychlostí aortální pulzové vlny (Filipovsky J et al. Blood Press 2005;14:45-52). Proč tyto rozdíly?

C. Vliv přidání tuhosti tepen dolních končetin k tuhosti aorty na asociaci se subklinickým orgánovým poškozením.

V textu se uvádí, že cílem této části práce bylo porovnat různé parametry cévní tuhosti v obecné populaci. Autoři sledovali jejich vztah ke kardiovaskulárním rizikovým faktorům, subklinickému orgánovému poškození a manifestním kardiovaskulárním onemocněním u 809 osob (z Czech post-Monica study). U každého byla stanovena karoticko-femorální a femoro-kotníková rychlost pulzové vlny. Sečtením obou vzdáleností a doby průběhů vlny byla vykalkulována rychlost pulzové vlny pro segment karoticko-kotníkový. Použity jsou tedy údaje z předchozí studie a řada z nich se zde opakuje. Do charakteristik souboru byl přidán ekg Sokolow-Lyonův index ke stanovení přítomnosti hypertrofie levé komory srdeční, albumin/kreatinin, tepová frekvence a hladina glukózy v krvi. Karoticko-kotníková rychlost pulzové vlny korelovala lépe s hypertrofií levé komory nežli pulzová rychlost karoticko-femorální. Korelační index je však nízký. Kalkulovaný parametr tuhosti BETA koreloval lépe s přítomností ischemické choroby srdeční nežli karoticko-femorální a karoticko-kotníková rychlost pulzové vlny.

K této části dizertace nemám žádné otázky.

#### D. Vztah mezi vysokým ABI a aortální tuhostí.

Na stejném souboru již autoři prokázali v předchozím oddílu dizertace (srovnání vlivu kardiovaskulárních rizikových faktorů na tuhost aorty a tepen dolních končetin), že zvýšený distální tlak je spojen se zvýšením aortální tuhosti. Ve stejné práci se již uvádí, že rychlost aortální pulzové vlny byla vyšší u osob s nižším a vysokým ABI. Také množství deskriptivních dat souboru se opakuje.

Studie ukazuje, že faktory provázející výskyt vysokého ABI jsou: vyšší rychlost aortální pulzové vlny, vyšší hladina glukózy v krvi, mužské pohlaví a trombóza hlubokých žil v anamnéze.

#### E. Vztah mezi centrálním a brachiálním krevním tlakem a hypertrofií levé komory.

Cílem autorů v této části práce bylo porovnat sílu asociace mezi centrálním a brachiálním tlakem s ekg detekovanou hypertrofií levé komory srdeční. Pro analýzu použili data 657 osob ze studie Czech post-MONICA. Z nich mělo hypertrofii 17 osob mladších než 45 let a 43 osob starších než 45 let. U mladší skupiny nebyla nalezena souvislost ekg hypertrofie se zvýšeným krevním tlakem. U starších však byla souvislost se zvýšeným centrálním aortálním i brachiálním tlakem. Centrální tlak byl asociován více.

Otázky:

1. EKG hypertrofie levé komory u skupiny osob pod 45 let byla statistickou analýzou spojena s mužským pohlavím a a nízkým BMI. Měly tyto osoby hypertrofii také při echokardiografickém vyšetření? V diskusi se uvádí řada důvodů, proč mohou být přítomny ekg známky hypertrofie bez hypertenze. Proč ale takový nálezný nebyl sledován u žen? Proč se domníváte, že u starší skupiny nebyly také falešně pozitivní nálezy?
2. Vzhledem k tomu, že na přiložených publikacích je uvedeno 7-12 spoluautorů, dovoluji si požádat autora dizertace, aby detailně rozvedl uvedl svůj podíl na jejich vzniku.

#### Závěr

Předložená práce MUDr. P. Wolfahrta má dle mého názoru vysokou vědeckou kvalitu a její části byly publikovány v zahraničním tisku. Mé otázky či připomínky tuto kvalitu nikterak nezpochybňují. Publikace v anglickém jazyce, které jsou součástí dizertační práce jsou pečlivě a příkladně zpracovány a přinášejí řadu prioritních výsledků i důležitých potvrzení dat jiných autorů. Na objemném souboru vyšetřených osob byly označeny kardiovaskulární rizikové faktory, jejichž přítomnost je spojena se zvýšenou tuhostí aorty a tepen dolních končetin. Důležitý je přínos při určení vztahů periferního systolického tlaku, tlakového indexu „kotník-paže“ a tepenné tuhosti a jako první práce prokazuje vzestup

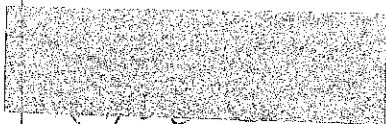
aortální tuhosti u osob se zvýšeným tlakovým indexem „kotník-paže“ (nekomprimovatelnými tepnami dolních končetin). Konečně, zjištěná data ukázala, že ekg známky hypertrofie levé komory byly u osob nad 45 let spjatý více s hodnotou neinvazivně stanoveného centrálního-aortálního tlaku nežli tlaku brachiálního. Výsledky přinesly i některá metodická upřesnění, kdy se ukázalo, že oscilometrická metoda stanovení tlakového indexu „kotník-paže“ oproti klasické, dopplerovské technice významně nadhodnocuje nízké hodnoty indexu a podhodnocuje při hodnotách vyšších.

Téma práce je velmi aktuální a přínosné, neboť vkládá mezi klasické rizikové faktory pro vznik kardiovaskulárního onemocnění i některé parametry biofyzikální. Jejich zkoumání se může uplatnit relativně snadno při vyšetřování velkých souborů osob dosud asymptomatických a také pomáhá lepšímu porozumění způsobu, kterým se jednotlivá rizika uplatňují a jejich interakcím. Je evidentní, že započatá práce MUDr. P. Wolfahrta zde nekončí a její větší část je před ním.

Nakonec nelze nezmínit, že předložené výsledky, úroveň jejich zpracování a interpretace svědčí o příkladném vedení ze strany školitelky.

Dle mého názoru, autor jednoznačně prokázal svou připravenost k samostatné, tvořivé vědecké práci a udělení titulu Ph.D. doporučuji.

24. 4. 2014



Doc. MUDr. Miroslav Bulvas, CSc.

III. interní-kardiologická klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha