

Oponentský posudek habilitační práce

Název práce: Komorová dyssynchronie při trvalé kardiostimulaci, její hodnocení a ovlivnění v klinické praxi

Autor: MUDr. Ing. Karol Čurila, Ph.D.

Pracoviště: Kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV

Předložená habilitační práce dr. Čurily přehledně shrnuje problematiku různých variant kardiostimulační léčby a jejich úskalí. Inovativní údaje se pak vztahují zejména k tzv. fyziologické stimulaci, tj. stimulaci převodního systému. V práci je jasně dokumentován přínos autora i dalších členů týmu z jeho pracoviště při zdokonalování detekce komorové dyssynchronie a využití těchto znalostí ve prospěch pacientů, zejména pro správné zavedení stimulační elektrody s cílem zamezit rozvoji stimulací indukované kardiomyopatie a srdečního selhání.

Text o rozsahu 84 stran sestává ze 66 stran vlastní práce následovaných seznamem 108 citací (11 stran), seznamem ilustrací (3 strany), tabulek (1 strana), zkratk (2 strany) a příloh (1 strana). Součástí práce jsou i přílohy umístěné za vlastním textem. Jde jednak o 3 originální články publikované v renomovaných mezinárodních časopisech (z toho jeden prvoautorský a 2 spoluautorské články kandidáta) a dále o patentovou žádost v rámci EU.

Práce je členěna do 4 podkapitol:

V první podkapitole se autor zabývá různými formami trvalé kardiostimulace a rizikem vzniku stimulací indukované kardiomyopatie, ke které dochází zřejmě zejména v důsledku dyssynchronie kontrakcí srdečních komor navozené stimulací myokardu pravé komory. Jak autor dále uvádí, dosavadní pokusy zabránit vzniku této kardiomyopatie, ať už zavedením dvoudutinové stimulace obnovující synchronní akci síní a komor či snahou o změnu umístění stimulační elektrody v pravé komoře (přesun z oblasti hrotu do oblasti středního či vysokého septa), z různých příčin selhaly. Ani tzv. biventrikulární stimulace či úprava atrioventrikulárního zpoždění pomocí algoritmů bohužel nevedly k vyřešení situace.

V druhé části práce zaměřené na kardiostimulaci formou stimulace převodního systému srdce jsou nejprve rozebrány klinicky relevantní aspekty anatomie převodního systému, zvláště Hisova svazku. Dále se autor zabývá aktuálně využívanými formami stimulace převodního systému, jejich výhodami u určitých skupin pacientů. Detailně je vysvětlena technika umístění stimulační elektrody i charakter šíření excitace na myokard komor při různých variantách této stimulace. Jak je zřejmé z dosavadních klinických zkušeností zjištěných retrospektivně, tento typ stimulace je pro pacienty nejvhodnější z důvodu lepší synchronizace činnosti komorové svaloviny. Podkapitola pokračuje podrobným rozбором různých variant stimulace Hisova svazku spolu s charakterem šíření excitace v jednotlivých případech, jejich výhod a nevýhod. Přestože tento typ kardiostimulace se nejvíce blíží fyziologickému stavu a zřejmě nevyvolává významnou inter- i intraventrikulární dyssynchronii, podkapitola uzavírá kasuistické sdělení poukazující na to, že ani užití neselektivní stimulace Hisova svazku neumožňuje u všech pacientů vyloučit rozvoj stimulací indukované kardiomyopatie a srdečního selhání.

Třetí podkapitola práce je věnována možnostem hodnocení dyssynchronie srdečních komor. Je podán rozbor metodik i jejich úskalí a nedostatků. Vedle klasického EKG (zahrnující analýzu parametrů popisujících QRS komplex) a echokardiografie je vyzdvížen význam ultra-vysokofrekvenčního EKG a parametrů, které lze s jeho pomocí určit a jejichž význam nebyl doposud klinicky plně validován. Výjimkou je parametr VED (z angl. *ventricular electrical delay*), jehož částečná validace jako ukazatele

komorové dyssynchronie proběhla. Autor se spolu s kolegy ze svého pracoviště v rámci spolupráce s Ústavem přístrojové techniky AV ČR, FN u sv. Anny v Brně a firmou M&I Praha podílel na zdokonalení využití ultra-vysokofrekvenčního EKG pro posouzení míry komorové dyssynchronie, a to i v reálném čase. Tato metodika byla využita k porovnání parametrů poukazujících na míru dyssynchronie při spontánním rytmu a během neselektivní a selektivní stimulace Hisova svazku u nemocných s úzkým QRS komplexem (bez raménkové blokády). Jak bylo prokázáno, oba typy stimulace Hisova svazku se svým dopadem na dysynchronii významně nelišily (přičemž neselektivní stimulace je pro pacienta bezpečnější) a tato dyssynchronie byla obdobná jako u spontánního rytmu. Data byla publikována v časopise Heart Rhythm a článek byl oceněn jako jedna ze 6 nejlepších publikací v tomto časopise v první polovině roku 2020.

Ve čtvrté podkapitole se autor zabývá podrobným rozbohem výsledků recentní studie, na které se podílel. V rámci této studie byl popsán charakter komorové aktivace při různých typech pravokomorové stimulace u 51 po sobě jdoucích pacientů v období od září 2019 do února 2020. Využit byl přitom systém umožňující vysokofrekvenční záznam EKG signálu a jeho bezprostřední analýzu, který byl vyvinut v rámci výše zmíněné spolupráce. Bylo prokázáno, že stimulací komorového myokardu nejvíce se blížící fyziologickému stavu je současná stimulace myokardu a převodního systému v těsném sousedství Hisova svazku (v tzv. parahisální oblasti). Využití vysokofrekvenčního EKG záznamu se zdá být vhodné pro optimalizaci uložení stimulační elektrody a k redukci komorové dyssynchronie, a tedy pravděpodobně i ke snížení výskytu srdečního selhání indukovaného trvalou kardiostimulací, což však bude muset být prokázáno v budoucnosti.

Práce je sepsána přehledně s dostatečnou obrazovou dokumentací doposud nepublikovaných výsledků. Odborná úroveň prezentovaných dat je vysoká. Kvalitu práce bohužel snižuje řada formálních nedostatků:

1. Čitelnost práce pro člověka nezabývajícího se přímo klinickou kardiologií narušuje absence alespoň krátkého vhledu do jednotlivých forem kardiostimulace. Pro správné pochopení textu je nutné se s nimi nejdříve seznámit v jiné literatuře, což ubírá na kvalitě pedagogickému aspektu práce.
2. Text je bohatě prostoupen zkratkami, z nichž mnohé nejsou v textu při prvním výskytu vysvětleny (např. PICM, LKS, PKS, RVOT), nejsou používány konzistentně (občas se objeví zkratka, jindy celé vyjádření, i v rámci jedné strany či odstavce) a některé nejsou ani součástí přiloženého seznamu zkratk (např. DDD, VVI, CMP, CRT, ICD).
3. Čistota textu trpí užitím mnoha cizích, v češtině neexistujících termínů, které je mnohdy možné vyjádřit vhodnými českými výrazy (např. „...“, která nepotvrdila superioritu DDD stimulace v redukci mortality a ...“ – str. 10, 9. řádek shora, lépe by bylo napsat „...“, která nepotvrdila větší úspěšnost DDD stimulace v redukci mortality a ...“; „impresivní vzestup ejekční frakce“ – str. 22, 6. řádek shora, lépe např. „významný vzestup ejekční frakce“; „... v porovnání s nemocnými s jeho vysokou hodnotou - ti benefitovali z resynchronizační terapie více“ – str. 34, 5. řádek zdola, lépe „... v porovnání s nemocnými s jeho vysokou hodnotou, kteří měli z resynchronizační terapie větší prospěch.“). Pokud je výraz z angličtiny do češtiny nepřeložitelný, pak by měl být zachován v anglické verzi (bez implementace české gramatiky) a uveden kurzívou.
4. V textu je řada překlepů (např. „obeovat“ – str. 11, 2. řádek zdola; „bokádou“ – str. 20, 12. řádek shora; „operátory“ – str. 24, 3. řádek zdola; „mešení“ – str. 29, 3. řádek zdola; „chápana“ – str. 30, 2. řádek zdola; „signál Hisova svazku nebyla nalezen“ – str. 49, 8. řádek zdola). Pozor na správný pravopis výrazu Purkyňova vlákna (v textu opakovaně Purkiňova vlákna – např. str. 20, 3. řádek zdola). Občas chybí čárky mezi větami v souvětích (např. „V informaci, kterou zobrazuje je obsažena depolarizace...“ – str. 30, 8. řádek shora).

5. Vyjádření „buňky Purkyňova systému pravděpodobně hrají významnou roli v aktivaci levé komory srdeční u nemocných s levoraménkovou bloádou“ (str. 12) není vhodně formulované. Tyto buňky jsou zásadní pro aktivaci komor i u zdravých osob.

Dotazy do diskuze:

1. V práci zmiňujete, že prevalence stimulací indukované kardiomyopatie „...není přesně známa a v literatuře se nejčastěji uvádí široké rozpětí 9-20% z populace nemocných s trvalým kardiostimulátorem [2, 3].“ (str. 8). Citované práce jsou z let 2014 a 2016. Existují aktuálnější data? Jaká je prevalence stimulací indukované kardiomyopatie v české populaci? Existuje nějaký registr těchto pacientů? Jaká je situace v jiných evropských zemích?
2. U jakého procenta pacientů vyžadujících kardiostimulační léčbu se využívá v dnešní době stimulace převodního systému?
3. V práci zmiňujete i význam elektromechanické dyssynchronie (str. 13). Je obvyklé posuzovat situaci u pacientů takto komplexněji, tj. s ohledem na jak elektrickou, tak mechanickou činnost myokardu? Bylo by možné a vhodné sledovat obě složky dysynchronie v reálném čase, podobně jako to nyní provádíte u elektrické dyssynchronie pomocí nově vyvinutého přístroje využívajícího ultra-vysokofrekvenční EKG?
4. Jak vidíte budoucnost kardiostimulace? Jaký je Váš názor na možné budoucí využití preparátů z buněk převodního systému derivovaných z lidských indukovaných pluripotentních buněk připravených *in vitro*?

Závěr:

Předložená habilitační práce MUDr. Ing. Karola Čurily, Ph.D. splňuje kritéria kladená na tento typ prací, a proto ji doporučuji k obhajobě.

V Brně 7. 12. 2020

doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.
Fyziologický ústav
Lékařská fakulta
Masarykova univerzita
Kamenice 5
625 00 Brno