

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce MUDr. Miroslava Měšťana „Metoda neinvazivního stanovení velikosti atriální kontribuce ze signálu pulzní oxymetrie a její využití v klinické stimulační praxi“ (Hradec Králové, 2005).

K oponentuře předložená disertační práce obsahuje 146 stran včetně: 12ti stran literárních citací (celkem 172 citací, z toho 4 práce autora), 41 obrázků, 23 tabulek, 3 stran příloh, 2 stran seznamu obrázků a tabulek, 3 stran seznamu použitých zkratk a 3 stran obsahu.

1. OBSAH DISERTAČNÍ PRÁCE

Disertační práce zahrnuje tři integrálně propojené části:

1. Úvod, tj. přehled a vlastní autorův rozbor současných znalostí o:
 - funkci srdečních síní a jejím významu pro funkci srdce
 - atriální kontribuci, její definici, metodách stanovení, velikosti a významu pro pacienty s kardiostimulací
 - optimálním atrio-ventrikulárním (AV) intervalem, jeho významu pro výsledný výkon srdce, vztahu ke stimulačnímu režimu a možnostech určování optimálního AV intervalu
 - významu atriální kontribuce u srdečních onemocnění
 - problematice pulzní oxymetrie, jejím významu v klinické praxi, principech a technických možnostech.
2. Metodická část, s důrazem na:
 - charakteristiku použitých kardiostimulátorů a kardiostimulačních režimů
 - statistické zpracování dat v různých etapách výzkumu
 - zvláště pak na popis originální metody měření atriální kontribuce ze signálu pulzní oxymetrie včetně podrobných údajů o použitém originálním software a podrobného popisu metodiky měření
 - charakteristiky souborů pacientů v jednotlivých částech výzkumu
 - design studie o vlivu i.v. podaných tekutin a diuretika na velikost indexu atriální kontribuce stanoveného ze signálu pulzní prstové oxymetrie (AKSp)
 - uspořádání studie hodnotící význam atriální kontribuce pro sekvenční kardiostimulaci.
3. Výsledky vlastní výzkumné práce disertanta, tj.:
 - vývoj originální metody stanovení indexu atriální kontribuce (AK) ze signálu pulzní oxymetrie, tj. stanovení velikosti síňového příspěvku k systolickému objemu levé komory srdeční
 - porovnání indexů atriální kontribuce stanovených z invazivně měřeného krevního tlaku či ze signálu pulzní oxymetrie
 - hodnocení reprodukovatelnosti AKSp
 - použití AKSp ke stanovení optimálního AV intervalu v kardiostimulační praxi
 - změny AKSp vyvolané podáním infúze či diuretika
 - zhodnocení významu efektivní atriální kontribuce pro sekvenční kardiostimulaci.

2. ZHODNOCENÍ DISERTAČNÍ PRÁCE

Stanovení velikosti atriálního příspěvku je v kardiologii významné zvláště u pacientů s dvoudutinovou kardiostimulací; představuje totiž podklad pro stanovení optimálního atrio-ventrikulárního intervalu. Dosud ovšem chybí objektivní, neinvazivní a rychlá metoda pro toto stanovení (dosavadní neinvazivní metody vykazují řadu nepřesností), takže kardiostimulační pracoviště velikost síňového příspěvku obvykle nestanovují. Na druhé straně pulzní oxymetrie (SpO₂) představuje v posledních letech efektivní a téměř rutinní monitorovací me-

totu v anesteziologii, kritické a resuscitační medicíně indikující průtok arteriální krve místem registrace SpO₂. Idea autora využít SpO₂ pro stanovení atriální kontribuce k systolickému objemu levé komory je proto originální a vysoce přínosná.

Autorův přehled a rozbor současného stavu znalostí v **úvodní kapitole** jsou velice zasvědcené a prokazují, že disertant je se zmíněnou problematikou perfektně obeznámen. Je zřejmé, že kapitola je napsána odborníkem v kardiostimulaci, který je schopen celý komplex otázek prezentovat s nadhledem a kritickým přístupem. Jeho výbornou úroveň prokazuje i citovaná literatura uvádějící široké spektrum prací a to i ze současnosti (více jak pětina citací pochází z posledních pěti let).

Cíle disertační práce jsou stanoveny jasně; jsou významné a to nejen z pohledu klinického, ale i fyziologického a patofyziologického. Z hlediska plnění jde o cíle náročné.

Použité **metodiky** jsou na moderní, současné úrovni, takže jsou plně adekvátní pro plnění vytýčených cílů. Základní metodiku hodnotím dále v odstavci výsledků. Zvláštní ocenění zasluhuje precizní statistické zpracování dat (autor např. důsledně kontroluje podmínku normální distribuce diferencí a podle výsledku volí vyhovující metodu). Soubory vyšetřovaných pacientů jsou dostatečné, etická hlediska výzkumu byla dodržena.

Výsledky, které disertant uvádí ve své práci, jsou nezpochybnitelné, velice cenné pro obohacení poznatků klinické i experimentální kardiologie, pro zlepšení terapeutických kardiostimulačních přístupů, ale i pro obohacení poznatků o fyziologické úloze srdečních síní pro činnost srdce a hemodynamiku. Za zvláště přínosné, originální a prioritní považuji následující výsledky autora:

- vypracování nové, originální metody stanovení indexu atriální kontribuce k systolickému objemu levé komory srdeční u pacientů s DDD stimulatory. Metoda je neinvazivní, objektivní, nezávislá na vyšetřujícím, časově i ekonomicky nenáročná; používá originální software. Autor prokázal shodu výsledků této své nové metody s referenčním invazivním určením atriální kontribuce (z amplitudy pulzního tlaku v aortě) a dobrou reprodukovatelnost metody (v krátkodobém intervalu několika minut i v intervalu 24 hodin)
- možnost využití novou metodou zjištěné hodnoty AKSp k optimalizaci stimulovaného AV intervalu u sekvenčně stimulovaných pacientů (v klidu). Měření optimalizace AV intervalu bylo provedeno na ojediněle velkém souboru pacientů
- prioritní nález intraindividuální stability vztahu mezi AKSp a AVD
- zjištění, že přibližně u jedné čtvrtiny stimulovaných pacientů nelze jednoznačně označit některý AV interval za optimální; toto zjištění umožnila právě nová metoda pro svoji rychlost
- opětovný průkaz zvýšeného významu síňové kontrakce pro udržení systolického objemu u rychlého poklesu preloadu
- další potvrzení výrazného významu frekvenčních jevů (při použití stah-od-stahu vyvolaných změn) pro variace kontraktility myokardu.

Tyto výsledky disertanta jsou většinou prioritní a dokazují ve výzkumu známou skutečnost, že vypracování nové, originální metodiky je náročné, ale vždy maximálně přínosné.

Diskuze k dosaženým výsledkům je velice zasvědcená a – znova opakuji – prokazuje suveréní znalost problematiky. Rozsáhlá analýza výsledků je podána z mnoha hledisek, je kritická k literárním, ale i vlastním nálezům a vhodně srovnává dosavadní znalosti a přínosy vlastní práce.

Po **formální stránce** má předložená práce velmi dobrou úroveň; je přehledná, charakterizovaná srozumitelným vyjadřováním přes složitost specifické problematiky, dobrou češtinou. Je doložena četnými obrázky, grafy a tabulkami velmi dobré kvality.

Závěrem hodnocení lze konstatovat, že disertační práce MUDr. Měšťana plně splnila stanovené cíle. Výsledky, které v ní autor dosáhl, jsou většinou originální, některé i světově prioritní a představují zřejmý přínos k dané problematice. Disertant prokázal nejen vysokou úroveň své výzkumné práce, ale i schopnost objevovat nové směry ve výzkumu.

3. PŘIPOMÍNKY A DOTAZY OPONENTA K DISERTAČNÍ PRÁCI

3.1. Připomínky k obsahové stránce

Zásadní připomínky, které by zpochybňovaly metodiky a výsledky práce autora nemám. Následující dotazy a poznámky se týkají pouze upřesnění některých názorů, popř. interpretací disertanta.

- Str. 27, 2. odst.: V databázi Medline (1995 – 2003) je zmiňována nová generace pulzních oxymetrů s algoritmy účinně filtrujícími vliv pohybů. Někteří autoři (např. Giuliano a Higgins, Am. J. Crit. Care, 14, 2005, 26) jsou však skeptičtí k jejich efektům v tomto ohledu. Jaký názor má disertant?
- Str. 47, kap. 3.9.6.: Branson a Mannheimer (Resp. Care. Clin. N.A., 10, 2004, 359) uvádějí, že u závažných patologických stavů je čidlo při pulzní oxymetrii někdy neschopné zachytit pulzní signál. Setkal se autor s tímto jevem ve své práci?
- Str. 47, 3. odst.: Může mít rozdílná kvalita a síla pokožky prstu, na který je přikládáno čidlo SpO₂, vliv na získanou křivku? Je vhodné pokožku předem nějak upravovat?
- Str. 47, poslední odst., str. 62, 4. odst.: I při krátkém zadržení dechu mají někteří vyšetřovací tendenci provádět Valsalvův manévr (vlastní zkušenosti – Vokrouhlický a Jandík). Autorovi se to nácvikem podařilo eliminovat u 96 % pacientů, což je jistě úspěch.
- Str. 47, kap. 3.9.6.: U pacientů s trombocytózou (popř. výraznou leukocytózou) může vzniknout tzv. pseudohypoxemie, která je charakterizována diskrepancí mezi kyslíkovou saturací měřenou pulzní oxymetrií a kyslíkovou saturací arteriální krve a která je rovněž limitujícím faktorem pulzní oxymetrie (Mutler a Sznajder, Tuberk. Torks., 53, 2005, 185).
- Str. 58, poslední odstavec: Při hodnocení vlivu infúze fyziologického roztoku (5 ml/kg po dobu 30 minut) by mohla hrát roli skutečnost, že krystaloidy rychle opouštějí intravaskulární prostor do prostoru extravaskulárního. V 30té minutě infúze u normální permeability kapilár zůstává v intravaskulárním prostoru jen 20 % podaných krystaloidů, u stavů se zvýšenou permeabilitou kapilár jen 15 % (Haljamäe a Lindgreen, Yearbook of intensive care and emergency medicine, 2000, Springer Vrlg., Berlin). Výhodnější parametry z hlediska retence v cévách mají pochopitelně koloidní roztoky (retence ve 30té minutě 70 – 65 %).
- Str. 61, 4. odst.: Jak často došlo k mimořádné návštěvě (tj. za dobu kratší než 14 dní) pro výskyt nežádoucí události?
- Str. 78, 1. odst.: Charakteristika probandů v kap. 3.10.2. se týká studie s i.v. podanými tekutinami a diuretikem, nikoliv studie reprodukovatelnosti. V kap. 3.10.2. bylo zařazeno 24 pacientů (nikoliv 22) a nejsou v ní pacienti VK a FK. Správně by zřejmě měla být uvedena charakteristika souboru v tab. 3-8.
- Str. 102, poslední odst., str. 103, obr. 4-29: Je zajímavé, že autor našel jen slabý vztah mezi věkem a hodnotou průměrného indexu AK z V₁. Je známo, že s věkem klesá nejen systolický objem, ale i distenzibilita levé komory a zvyšuje se rozdíl mezi rychlostí pulzové vlny a objemovou amplitudou pulzu (pulzovým objemem) vlivem menší elasticity tepen a většího poměru tloušťky stěny tepny a jejího poloměru. Plnicí tlak levé komory se však s věkem nemění.
- Str. 121, 3. odst.: Tab 4-4 a 4-5 ovšem neudávají hodnoty AKTK a AKSp u jednotlivých vyšetřovaných, ale průměry hodnot.

3.2. Připomínky k formální stránce

Práce je po formální stránce na velmi dobré úrovni. Na zcela ojedinělé překlepy (např. na str. 16, 24, 35, 95) jsem upozornil autora přímo.

4. CELKOVÉ ZHODNOCENÍ DISERTAČNÍ PRÁCE A VĚDECKO-VÝZKUMNÉ ČINNOSTI MUDr. MIROSLAVA MĚŠŤANA

Předložená disertační práce svědčí o tom, že MUDr. Miroslav Měšťan je vynikajícím klinickým odborníkem a vyzrálým vědeckým pracovníkem.

V předložené disertační práci, která řešila důležité téma a vytkla si cíle významné jak z hlediska metodického, tak i klinického, dosáhl řady originálních výsledků, z nichž některé jsou prioritní i ve světovém měřítku. V tomto ohledu je zejména třeba zdůraznit, že vypracoval novou, originální metodu stanovení atriální kontribuce k systolickému objemu levé komory srdeční, prokázal její shodu s referenčním invazivním stanovením i její dobrou reprodukovatelnost a její významné použití v klinické kardiostimulační praxi. Jeho výsledky znamenají bezesporný přínos k této problematice, ale i obohacení fyziologických znalostí o činnosti srdce a o hemodynamice. Vypracování nových originálních metod ve výzkumné práci je náročné, ale obzvláště cenné a to zpravidla pro více oborů.

Práce MUDr. Měšťana byly publikovány, popř. k publikaci přijaty v renomovaných mezinárodních časopisech a sbornících. Rovněž tak počet jeho sdělení na odborných forech je vysoký, včetně sdělení na mezinárodních sjezdech.

Disertační práci MUDr. Miroslava Měšťana „Metoda neinvazivního stanovení velikosti atriální kontribuce ze signálu pulzní oxymetrie a její využití v klinické stimulační praxi“ proto doporučuji k obhajobě a na jejím podkladě – současně s přihlédnutím k dosavadní vědecko-výzkumné práci disertanta – doporučuji udělení MUDr. Miroslavu Měšťanovi vědecké hodnosti Ph.D.

Praha, 3.2.2006.

**Prof. MUDr. Lubor Vokrouhlický, Dr.Sc.,
oddělení klinické farmakologie,
RE&D VÚFB,
Poděbradská 56/186,
180 66 Praha 9 – Hloubětín.**