

OPONENTSKÝ POSUDEK doktorské disertační práce

„Elektrická stabilita srdce při hypotermií navozených změnách plazmatické koncentrace K⁺ a modulaci autonomního nervového systému renální denervací“

MUDr. Jaroslav Kudlička, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta

Postgraduální doktorské studium

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předložená doktorská disertační práce je zaměřena na elektrofyziologii srdečního svalu, se zvláštním zřetelem na závažné arytmie a možnosti jejich ovlivnění, v dané studii terapeutickou hypotermií a neurální ablací. Ačkoliv se jedná o problematiku studovanou v posledních desetiletích opakovaně, a to na různých modelech, každý další příspěvek k této problematice je jistě přínosem.

Práce se skládá z vlastního textu v rozsahu 60 stran a ze dvou **příloh**, které tvoří práce disertanta opublikované v časopise s impakt faktorem 3,92, přičemž v jednom případě je MUDr. Kudlička prvním autorem a ve druhém případě členem autorského kolektivu. Teze jsou doplněné rozsáhlým seznamem referencí.

Práce je sepsána v češtině, kultivovaným jazykem, teze jsou čtivé, jednotlivé kapitoly dobře vyvážené a svojí délkou odpovídají významu pro předložené teze. (Je evidentní, že disertant čerpal převážně z anglické literatury – např. str. 31 „...Zájem o terapeutickou hypotermii se začal obnovovat v časných 80. letech...“ místo „...začátkem 80. let...“.) Pozorný čtenář sice občas narazí na překlep či nesprávné skloňování, ale to celkový pozitivní dojem z práce nijak nesnižuje.

Práce je členěna klasickým způsobem na Literární úvod a přehled problematiky, Hypotézy a cíle, Metodiku, Souhrn výsledků, Diskuzi, Závěr, Literaturu a Přílohy. Úvodu jsou předřazeny **Souhrn** a **Summary**, které shrnují obsah tezí, včetně detailního přehledu konkrétních výsledků. Literární přehled v kapitole **Literární úvod a přehled problematiky** mapuje současný stav studované problematiky. Je zřejmé, že MUDr. Kudlička prostudoval řadu zdrojů, které vhodným způsobem využil při psaní této části svých tezí, literární rešerše je zpracována podrobně, s profesionálním nadhledem. Zde doktorand jasně prokázal, že je schopen dobře pracovat s literaturou a vytvořit na dané téma kvalitní a celou šíří problematiky pokrývající text. MUDr. Kudlička se zde postupně věnuje arytmiím, s důrazem na komorovou fibrilaci, její příčiny, prognózy a možnosti terapie, dále pak problematice terapeutické hypotermie a autonomní inervace srdce, se zřetelem k její úloze v rozvoji komorové fibrilace. Poslední kapitola literárního úvodu je věnována renální denervaci. Celý úvod má 38 stran.

V práci dr. Kudličky byly vysloveny dvě hypotézy, a to že: mírná až střední terapeutická hypotermie u anestetizovaného prasete domácího nepovede ke zvýšení incidence komorové fibrilace komor ve srovnání s normotermií, nedojde ke zvýšení defibrilačního prahu a tím ke snížení úspěšnosti defibrilace

a že katérová renální denervace snižuje vyvolatelnost komorové fibrilace na stejném modelu.

Výše uvedeným hypotézám odpovídají **Cíle** disertace: provedení elektrofyziologických studií na mimotělním oběhu u zdravého prasete za normotermie, ihned po dosažení mírné hypotermie a po 60 minutách jejího trvání, sledování změn kalémie a QTc na tomto modelu; sledování změn studovaných elektrofyziologických parametrů u zdravého prasete po 40 dnech od provedení renální denervace.

V kapitole **Metodika** prezentuje disertant nejprve podrobně použitý biomodel – od příslušných legislativních povolení, přes anestezii, průběh chirurgického výkonu (zavedení mimotělního oběhu) až po monitoring krevních plynů, kalémie a pH a elektrofyziologický experiment. Uvádí také přehled statistických metodik, použitých k vyhodnocení získaných dat. V druhé části metodiky Dr. Kudlička podává přehled použitých výkonů a postupů u renální denervace a následné elektrofyziologické studie, včetně analýzy a statistického zpracování dat.

V další části disertačních tezí jsou prezentovány **Výsledky** práce, dokumentované názorně deseti obrázky a dvěma tabulkami. Z prezentovaných výsledků je zřejmé, že cíle práce byly doktorandem splněny a je to vhodným způsobem v tezích dokumentováno.

V krátké **Diskuzi** (necelých 5 stran), rozdělené do dvou částí věnovaných dvěma studovaným hypotézám, MUDr. Kudlička doplňuje fakta prezentovaná v kapitole Literární úvod a přehled problematiky o další poznatky ze světového písemnictví a diskutuje limitace své práce, především metodické.

V **Závěru** disertant shrnuje nejdůležitější výsledky svých tezí, a to především potvrzení první hypotézy (mírná terapeutická hypotermie u prasečího biomodelu je bezpečná z hlediska vyvolatelnosti maligních ventrikulárních arytmií) a vyvrácení hypotézy druhé (ačkoliv renální denervace významně ovlivnila autonomní inervaci srdce, snížení vyvolatelnosti komorové fibrilace po renální denervaci nebylo pozorováno).

Na konci disertace je přehled použité **Literatury**, z které doktorand čerpal při studiu a při přípravě svých tezí. Jedná se o soubor 196 prací, publikovaných mezi lety 1921 – 2015. Jedná se o práce nejen „klasické“, referující o poznatcích, které dnes považujeme za samozřejmé a nacházíme je v učebnicích fyziologie, ale i o práce recentní.

K předloženým tezím mám následující komentáře:

1. Je dobrým zvykem zařadit do práce tohoto rozsahu seznam zkratk.
2. Bylo by vhodné důsledně dodržovat zvolený jazyk, a to i v používání zkratk – tedy srdeční frekvence, SF, nikoliv HR. Existence seznamu zkratk by umožnila napsat do závorky vysvětlení, že se jedná o zkratku anglického „heart rate“ a pak by to bylo v pořádku.
3. Abstrakt i Summary jsou velmi hutné, plné čísel, takže se trošku ztrácí to, co je nejpodstatnější – tedy samotné nálezy a především závěry.
4. Obrázky v části Výsledky (č. 6 – 10) jsou názorné, opatřené českým popisem, ovšem v anglické verzi. Jedná-li se o obrázky z přiložených publikací (což se mi

zdá pravděpodobné), bylo by vhodné napsat citaci práce. Jsou-li upraveny, bylo by vhodnější je převést do češtiny.

a jednu otázku:

1. Jak si vysvětlujete fakt, že prodloužení QTc během hypotermie ve vašem experimentu nepůsobilo pro-arytmogenně? Jedná se skutečně o modifikaci dynamiky spirálových vln, jak zmiňujete v Diskuzi na str. 64 nebo by mohl být podkladem i nějaký další mechanismus? Jistě jsou známé nějaké práce z elektrofyziologie buňky, které se takovému fenoménu věnují na úrovni kanálové.

K předloženým disertačním tezím nemám žádné závažné připomínky. Jedná se o práci, doplňující současné znalosti o možnostech využití terapeutické hypotermie a renální denervace a otevírá také budoucí možná témata výzkumu. Téma je aktuální a jak disertant, tak jeho školitel se zhostili svého úkolu výborně.

Domnívám se, že práce splňuje všechny požadavky kladené na doktorskou disertaci, MUDr. Jaroslav Kudlička prokázal předpoklady k samostatné a tvořivé vědecké práci a doporučuji proto, aby mu byl po úspěšné obhajobě udělen akademický titul Ph.D.

V Brně, dne 14. února 2018

Prof. MUDr. Marie Nováková, Ph.D.
Fyziologický ústav
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity