

Oponentský posudek

habilitační práce MUDr Mikuláše Mlčka, PhD

„Individualizovaná patofyziologie kritických stavů oběhu a oběhových podpor“

Předložená habilitační práce je originální prací shrnující výsledky osmi studií, publikovaných v renomovaných časopisech s „impakt faktorem“ a věnovaných patofyziologii kardiogenního šoku a srdeční zástavy. Má 107 stran včetně literatury a je přehledně dokumentována 29 obrázky a 9 tabulkami. Práce je rozčleněna do tří tematických oblastí: (i) mechanická kardiopulmonální resuscitace, (ii) extrakorporální resuscitace a (iii) veno-arteriální extrakorporální membránové oxygenace u kardiogenního šoku.

Již v úvodu je třeba zdůraznit, že práce je věnována velmi aktuální oblasti současné kardiologie: významu experimentálního přístupu a modelování pro rozvoj personalizované klinické medicíny. Vychází z dlouholetých zkušeností autora, který je vedoucím představitelem Společné experimentální laboratoře srdeční fyziologie, která je akreditovaným pracovištěm 1. lékařské fakulty, Nemocnice na Homolce a Všeobecné fakultní nemocnice. Její vynikající výsledky významným způsobem podporují tolik žádoucí spolupráci experimentálních a klinických kardiologů. Habilitační práce nese všechny znaky zralé vědecké práce, která kromě řady prioritních výsledků je cenná i svým kritickým pohledem na teoreticky i klinicky závažnou problematiku.

Úvodní část vtahuje čtenáře do problematiky patofyziologie akutních forem těžkého selhání cirkulace, vyžadující zavedení systému mechanické srdeční podpory a kardiopulmonální resuscitaci. Cíle práce jsou jasně formulovány: jejich hlavním záměrem bylo analyzovat individualizované odpovědi experimentálních zvířat na terapeutické intervence jako základ pro personalizovanou medicínu. Experimentálním modelem bylo ve všech studiích prase domácí, umožňující reprodukovatelné modelování vybraných patofyziologických stavů, jako je komorová fibrilace či kardiogenní šok, vyvolaný koronární ischemií či globální hypoxií. Kontinuálně byly monitorovány fyziologické funkce, především pak hemodynamické a elektrofyziologické parametry.

Při studiu mechanické kardiopulmonální resuscitace bylo zjištěno, že účinnost této resuscitace je nízká; srdeční výdej je na úrovni 30% výchozích hodnot. Zajímavé je pozorování, že existuje disproporce mezi kriticky sníženým perfusním tlakem a průtokem karotickým řečištěm na straně jedné a normálními nebo jen lehce sníženými hodnotami srdečního výdeje na straně druhé. Tento výsledek naznačuje, že i v krajních situacích lze po limitované dobu udržet funkční mikrocirkulaci. Pokusy s extrakorporální resuscitací (ECMO) potvrdily hypotézu, že i po protražované zástavě se velmi rychle (v řádu 5 min.) obnovují hemodynamické i metabolické parametry. Ukázalo se, že systémový tlak není v podmínkách extrakorporální

resuscitace přesný ukazatel perfuse a je tedy nutné analyzovat funkční parametry jednotlivých orgánů. Velkou výpovědní hodnotu o návratu cirkulace má elektrokardiogram, zvláště pak hodnocení AMSA (amplitude spectrum area). Na základě těchto poznatků navrhl autor optimalizovaný protokol kardiopulmonální resuscitace, který by měl projít dalším experimentálním a klinickým ověřením. Třetí část práce se zabývá porovnáním metod, užívaných pro odtížení (unloading) levé komory, zvláště pak transaortální axiální čerpadlo (Impella), nasávací ECMO kanyla, zavedená do plicní tepny a konečně interatriální balonová septostomie. Byla potvrzena původní hypotéza, že se ve všech případech jedná o metody, jejichž vliv na odtížení levé komory je nesporný. V některých parametrech se však významně liší: největší účinnost byla zjištěna u transaortálního čerpadla (snížení práce o 35%); překvapivý je významný rozdíl mezi efektem septostomie a čerpání z plicnice (22% resp. 10%); jejich průtok je přitom srovnatelný. Rozdíl vysvětluje autor odlišnou úlohou plicní cirkulace. Významné je autorovo zjištění, že klíčovou roli při odtížení levé komory hraje snížení tlaku na konci diastoly. Autor dále pozoroval, že zvýšení podpory ECMO zvyšuje afterload selhávající komory, což ale paradoxně může vést ke zvýšení kontraktility. V závěrečné části práce se autor soustředil na analýzu individuální variability vybraných parametrů mechanické práce při použití kardiopulmonální resuscitace. Zatímco změny středního arteriálního tlaku byly víceméně uniformní, pak další hemodynamické parametry, jako např. centrální žilní tlak, srdeční frekvence, minutový objem či karotický průtok se u jednotlivých pokusných zvířat významně lišily. Autor proto vyzdvihuje nutnost analýzy interindividuálních rozdílů, a to nejen v experimentu, ale bezpochyby i v klinické praxi.

Moje připomínky jsou čistě formální a týkají se především nadbytečného množství zkratk, nejednotného přepisu cizích slov (např. oxygenace, hypertenze) a četných překlepů, což stěžuje pochopení náročného textu.

K práci mám několik otázek:

1. Jak si autor vysvětluje absenci vztahu mezi regionální perfusí srdce a mozku při kardiopulmonální resuscitaci?
2. Jakou roli má podávání vysokých dávek adrenalinu během resuscitace?
3. Co je hlavní příčinou značných interindividuálních rozdílů v průběhu kardiopulmonální resuscitace?
4. Autor používal pokusná zvířata obojího pohlaví. Nalezl nějaký pohlavní rozdíl v reakci na různé typy kardiopulmonální resuscitace?

Závěr

Habilitační práce Dr. Mlčka je přesvědčivým důkazem vynikající experimentální práce s přímým dopadem do klinické praxe. Neformální účast klinických pracovníků na jednotlivých pokusných modelech je totiž zárukou úzkého vztahu teoretické a klinické medicíny a příkladem vynikajícího translačního výzkumu v oblasti kardiologie. Oponent má svou úlohu výrazně zjednodušenou skutečností, že publikované práce, na jejichž základě habilitační práce vznikla, prošly náročným oponentním řízením v renomovaných časopisech, což je neklamnou známkou

jejich originality. Dr Mlček jednoznačně prokázal schopnost samostatné vědecké práce, ovládl řadu náročných metodických postupů a je vůdčí osobností vynikajícího výzkumného týmu. Na základě všech shora uvedených skutečností jednoznačně doporučuji habilitační práci přijmout v předložené formě a na jejím základě udělit Dr Mlčkovi vědecko-pedagogický titul docent.

V Praze dne 29.5.2023

Prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc