

Posudek oponenta na doktorandskou dizertační práci Ing. Dagmar Jarkovské

Název práce: Elektrofyziologie myokardu ve zdraví a nemoci
Školitel: doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.
Pracoviště: Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Předložená dizertační práce zpracovaná Ing. Dagmar Jarkovskou je uvedena stručným přehledem srdeční elektrofyziologie, její regulace a snímání elektrických signálů doprovázejících srdeční činnost. Dále se v úvodu práce autorka podrobně zaměřuje na variabilitu srdeční frekvence (*heart rate variability*, HRV) včetně úskalí různých metodických přístupů jejího vyhodnocení, významu HRV a jejích změn za různých fyziologických i patologických stavů. Úvod následují výstižně formulované cíle práce.

V metodické části autorka podrobně popisuje provedené pokusy včetně použitých zvířecích modelů, technik měření i způsobu analýzy pořízených záznamů. Použité techniky vhodně dokumentuje vloženými fotografiemi.

Výsledková část dizertační práce je rozdělena do tří částí a propojena s diskuzí získaných dat. Všechna naměřená data byla adekvátně zpracována včetně provedení statistického zhodnocení a výsledky jsou názorně a přehledně ilustrovány grafy a tabulkami.

V závěru práce autorka přehledně shrnuje dosažené výsledky a jasně deklaruje jejich význam včetně možného přínosu pro klinickou praxi. Rovněž představuje grantově podpořené vize další práce týmu, v rámci něhož svůj výzkum provádí, a význam již dosažených poznatků pro nově prováděné experimenty.

K práci mám následující dotazy/připomínky:

1. Dle textu na straně 17 se po dosažení maximálního diastolického napětí u buněk SA a AV uzlu „začínají otevírat vápníkové kanály typu T a proud vápenatých iontů do buňky (I_{CaT}) způsobí pomalou diastolickou depolarizaci, na níž se podílí i hyperpolarizací aktivovaný proud I_f “. Toto se mi zdá nepřesné s ohledem na dostupnou literaturu a Obr. 1.1B. Prosím o vyjádření autorky ohledně následnosti aktivace iontových kanálů během této fáze akčního napětí buněk SA a AV uzlu.
2. Na straně 18 autorka uvádí, že „Následná repolarizace je pak způsobená zavíráním vápníkových kanálů a otevřením kanálů pro draslík“. Zde bych raději volila termín inaktivace vápníkových kanálů.
3. Které hormony ovlivňují elektrickou činnost srdce (jak autorka zmiňuje na straně 19) a jaký je mechanismus jejich účinku? Mohou být výsledky této práce působením některých hormonů ovlivněny a jak?
4. Docházelo v provedených pokusech ke změnám variability délky intervalu QT a za jakých okolností?
5. V pokusech analyzujících vliv sepse a acidózy u prasat byla (dle s. 57 a 77) zastoupena obě pohlaví - lišily se výsledky v závislosti na pohlaví, pokud to lze vzhledem počtu použitých zvířat analyzovat?

6. Jaká byla koncentrace etanolu (použitého v pokusech jako rozpouštědla propofolu) ve výsledných roztocích? Nemohla přítomnost etanolu narušit prováděná měření?
7. Přestože software umožňuje analýzu všech parametrů AN (Obr. 3.4), pro tuto práci se autorka zaměřila jen na 3 parametry, APA, APD50 a APD90. Proč zrovna na tyto parametry? Docházelo v ostatních parametrech k nějakým změnám?
8. Jak si autorka vysvětluje absenci vzestupu koncentrace laktátu (tj. dle literatury jednoho z hlavních indikátorů septického šoku – s. 65) v provedených experimentech?
9. Prosím o vyjádření autorky k důsledkům kumulace metabolitů včetně CO_2 a H^+ pro krevní průtok v plicní tkáni *versus* v ostatních tkáních. Některé údaje uvedené na straně 76 a 91 této práce mi připadají nepřesné.
10. Jak si vysvětľujete absenci v literatuře popisovaného frekvenčního jevu (tj. navýšení síly kontrakce při vyšší stimulační frekvenci) u svých preparátů – průměrná síla kontrakce jeví spíše mírnou tendenci k poklesu při stimulaci o vyšší frekvenci v částech A a B Obr. 4.23?
11. Dle Obr. 4.27C došlo v nejnižší aplikované koncentraci propofolu (0,02 mM) při stimulační frekvenci 3 Hz překvapivě k nesignifikantnímu navýšení průměrné hodnoty síly kontrakce o více než 25 % v porovnání s kontrolou. Jak lze toto pozorování vysvětlit? Jaký počet měření je do této statistiky zahrnut?

Téma předložené dizertační práce je vysoce klinicky významné. Použité metodiky jsou adekvátní, vytýčené cíle práce byly splněny. Výsledky práce přispěly zejména k detailnějšímu náhledu změn různých diagnosticky využitelných parametrů během septického stavu a acidózy. Nejvýznamnějším výsledkem je jednoznačně pozorování výrazného poklesu HRV v časně fázi sepse různé závažnosti. Tento pokles nastává o několik hodin dříve než významné změny hemodynamických parametrů a mohl by tedy uspišit diagnostiku septického stavu a zahájení včasné léčby. Předností práce je rovněž kombinace pozorování na různých organizačních úrovních, od *in vivo* pokusů na anestetizovaném zvířeti po měření na multicelulárních srdečních preparátech. Výsledky práce byly prezentovány na několika tuzemských i zahraničních konferencích a z části byly už i publikovány v renomovaných časopisech.

Předloženou dizertační práci Ing. Dagmar Jarkovské jednoznačně doporučuji k obhajobě.

V Brně dne 13. 7. 2017

doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.

Fyziologický ústav
Lékařská fakulta
Masarykova univerzita
Kamenice 5
625 00 Brno