

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Pracoviště:

ÚSTAV BIOFYZIKY A INFORMATIKY

Salmovská 1, 120 00 Praha 2



prof. MUDr. Pravoslav Stránský, CSc.  
předseda komise  
Ústav lékařské biofyziky LF, Šimkova 870,  
500 38 Hradec Králové  
Čj. CVI/4 DS99/01.

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Vladimíra Mašína – asistenta  
Ústavu lékařské biofyziky LF v Hradci Králové UK v Praze

na téma:

**„Problematika expertního systému pro optimalizaci  
LDL-aferez“**

Disertace MUDr. Vladimíra Mašína se zaměřuje na nepříliš často sledovanou problematiku individualizace a optimalizace provedení hemaferetických procedur, konkrétně imunoabsorpčních LDL-aferez.

Text disertace zaujímá 125 stran včetně seznamu literatury a zkratk. Práce je doplněna 4 obrázky, 17 tabulkami, 9 rovnicemi a 5 grafy; úplné tabulky s výsledky jsou zařazeny na 71 stránkách přílohy. Přehled použité literatury zahrnuje 308 odkazů. Některé z nich jsou již staršího data a slouží pouze, jak sám autor uvádí, k náhledu na historii problematiky. Aktuální stav problematiky je dokumentován dostatečným množstvím recentních prací, včetně prací z domácího písemnictví.

Cílem práce bylo převzít z literatury a prakticky ověřit metodiku optimalizace procedur LDL-aferez, založenou na matematickém modelování kinetiky LDL-cholesterolu v průběhu procedury. Na základě prvních získaných výsledků byly později cíle práce doplněny o vytvoření a ověření vlastního modelu a optimalizační metodiky implementované do podoby počítačového systému koncipovaného pro použití on line v klinickém prostředí. Autor práci realizoval ve spolupráci s pracovníky Aferetického centra Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN Hradec Králové. Na tomto pracovišti se v současnosti pravidelně provádí terapeutické LDL-aferez u 9 pacientů s familiární hypercholesterolémií (FH) resp. familiární kombinovanou hyperlipidémií (FCH). Jedná o velmi malý soubor nemocných, avšak

vzhledem k relativní vzácnosti FH i největší světová centra disponují soubory maximálně o 20 pacientech. Díky několikaletému sledování se autorovi však podařilo zdokumentovat dostatečně velký soubor procedur, jehož rozsah činí statistické zpracování validním. Centrum má patentovanou specifickou modifikaci LDL-aférez. Práce byla zčásti podporována granty IGA a MŠMT.

V rozsáhlém a přehledném teoretickém úvodu práce autor detailně popisuje předmět svého výzkumu – LDL-cholesterol, jeho metabolismus, poruchy tohoto metabolismu a možnosti terapie těchto poruch. Zvláštní pozornost zde věnuje jednotlivým metodám extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu, počínaje jejich historickým vývojem přes podrobný popis technického provedení až po rozbor jejich biochemických a klinických efektů a přehled indikací (které dnes již nejsou omezeny pouze na poruchy metabolismu lipidů). Ve vlastní práci autor po popisu souboru pacientů a použitých metod definuje cíle studie a postupně představuje jednotlivé výsledky vlastního výzkumu.

Z výsledků ověřování přejaté metodiky, získaných na souboru 363 aferetických procedur, vyplynula přítomnost systematické chyby v této metodice – předpovězené hladiny LDL-cholesterolu po proceduře byly výrazně nižší než skutečně naměřené hodnoty. Detailní sledování profilu hladin LDL-cholesterolu v průběhu promývání jednotlivých kolon, které autor po tomto zjištění provedl, odhalilo příčinu uvedené systematické chyby v nesprávném předpokladu hodnoty adsorpční kapacity použitých kolon. Ta je ve většině případů nižší, než výrobcem udávaná; její velikost podle autorových zjištění závisí na vstupní hladině LDL-cholesterolu na počátku promývání kolony. Na základě znalosti struktury použitých kolon lze tento fakt vysvětlit pomalou difusí LDL částic gelovou matrix kolony. To je faktor omezující možnost těchto částic dosáhnout vazebných míst na profilátkách uložených uvnitř matrix.

Hodnota adsorpční kapacity kolon vypočítaná na základě tohoto zjištění je jádrem nového matematického modelu kinetiky LDL-cholesterolu v průběhu procedury a z něj odvozené metodiky optimalizace LDL-aférez. Spolehlivost této nové metodiky autor detailně ověřil na souboru 47 procedur. Třebaže ani nová metodika nepřináší zcela přesnou predikci hladin LDL-cholesterolu po provedení procedury, rozdíl mezi skutečnými a predikovanými hodnotami je v jejím případě z klinického pohledu nevýznamný.

V závěrečném porovnání výsledků 116 procedur plánovaných pomocí autorem vyvinuté metodiky s 462 procedurami provedenými dříve, podle původních rozpisů procedur, autor prokázal zlepšení účinnosti LDL-aférez plánovaných novou metodikou (snížení hladiny LDL-cholesterolu po proceduře) při zachování jejich selektivity (hladina HDL-cholesterolu po proceduře se nezměnila) a bez jejich prodloužení.

V diskusi autor podrobně rozebírá možné příčiny zjištěných rozdílů mezi hladinami LDL-cholesterolu predikovanými jím navrženou metodikou a skutečností – zejména vliv provedených aproximací kinetiky LDL-cholesterolu, nepřesného stanovení objemu plasmy pacienta v průběhu procedury a změn objemu plasmy v průběhu procedury. Rovněž zde shrnuje praktické zkušenosti s používáním programu na klinickém pracovišti. Ty kromě očekávaného usnadnění práce ošetřujícího personálu ukázaly další možnost využití programu pro včasné odhalení hrozícího selhání kolony popraskáním její gelové matrix, což je jev potenciálně ohrožující zdraví pacienta.

Závěr práce pak konstatuje splnění stanovených cílů a uvádí rovněž náměty pro možné pokračování výzkumu v této oblasti.

K disertaci mám následující připomínky a dotazy:

1. Autor na str. 59 uvádí matematickou aproximaci exponenciální funkce průběhu hladin, bylo by vhodné podrobněji dokumentovat její přesnost a zdůvodnit její použití.

2. Na str. 61, v ukázce výsledků původní verze programu, je uvedena vstupní hodnota LDL-cholesterolu 10 mmol.L-1. Tato hodnota je velmi vysoká, skutečně odpovídá hodnotám, se kterými se autor a jeho spolupracovníci v provozu setkávají?
3. Na str. 77 je rozebírán vliv nenulových hladin LDL-cholesterolu na výstupu kolony, přičemž je konstatováno, že určení jejich profilu by bylo neúměrně náročné. Nebyl tento problém již rozebírán v literatuře?

Disertační práce MUDr. Vladimíra Mašína je příkladem aplikace poznatků teoretické medicíny do klinické praxe, která bez zvýšení finanční či jiné náročnosti léčby zlepšuje dosažené výsledky a tím přispívá k zlepšování stavu pacientů. Představuje významný praktický i vědecko-výzkumný záměr.

Úvod prokazuje dokonalou znalost studovaného předmětu. Použité metody prováděných laboratorních vyšetření jsou moderní, spolehlivé a přiměřené kladeným cílům. Cíle jsou přehledně formulovány a autor je splnil. Závěry práce jsou jasně a přehledně deklarovány a mají praktické i další vědecko-výzkumné využití.

Po stránce obsahové se jedná o koncepční práci, po stránce formální o práci klasicky uspořádanou, velmi pečlivě zpracovanou a bohatě dokumentovanou. Celé dílo je přehledné a ve všech oddílech propracované.

### **Závěr:**

Předložená disertace obsahuje původní výsledky publikované v renomovaných časopisech včetně těch, které mají IF. Svou prací prokázal MUDr. Vladimír Mašín schopnost a připravenost k samostatné činnosti v oblasti výzkumu a vývoje

Disertace MUDr. Vladimíra Mašína splňuje podmínky stanovené v § 47 odst (4) zákona 111/98 Sb. o vysokých školách, a proto doporučuji, aby byla přijata k obhajobě získání titulu doktor – Ph.D.

V Praze dne 11.6. 2007

Prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.  
Ústav biofyziky a informatiky 1. LF UK

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
Ústav biofyziky a informatiky  
Salmovska 1, 120 00 Praha 2  
IČ: 00216209 DIČ: 001-00216209