

Oponentský posudek

doktorandské dizertační práce:

Endogenní markery v etiopatogenezi aneuryzmat břišní aorty

MUDr. Karel Houdek

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Plzni
Chirurgická klinika**

Formální stránka:

Dizertační práce má rozsah 114 normostran, je rozdělena do 3 základních částí a celkem do 12 kapitol včetně seznamu použité literatury. Autor čerpá ze 167 zdrojů s převahou citací zahraničních autorů, přičemž nechybí odkazy na domácí publikace. Práce obsahuje 10 obrázků, 8 tabulek a 3 grafy. Jsou malé formální nedostatky v číslování některých obrázků, podobně tabulky nejsou číslovány ve správném pořadí, odpovídající jejich řazení v textu. Celkově je práce přehledná, text je po jazykové stránce velmi dobře formulován a bez gramatických chyb.

Obsahová část:

Práce je zaměřena na problematiku výdutí břišní aorty, konkrétně na etiopatogenezi výdutí a možnosti jejich farmakologického ovlivňování. Možnosti konzervativní léčby výdutí patří k závažným tématům řešených v současné době v cévní chirurgii, z tohoto hlediska je předložená dizertační práce vysoce aktuální.

V 1. části práce autor po krátkém úvodu do problematiky stanovuje cíle své práce, tedy lepší poznání etiopatogeneze vzniku a rozvoje aneuryzmat a zkoumání možného ovlivnění těchto pochodů podáváním statinů. Cíl práce je jasně stanoven a práce samotná se v dalším průběhu této vymezené linie bez odklonu drží. V rámci 1. části práce poté následují kapitoly zabývající se komplexně problematikou výdutí (definice, epidemiologie, morfologie, klasifikace, diagnostika, angiochirurgická a endovaskulární léčba, atd.). Poté již navazují kapitoly zaměřené na etiopatogenezi a na možnosti případné konzervativní léčby výdutí, tedy na zkoumanou problematiku, kde autor vyčerpávajícím a přehledným způsobem sumarizuje dosavadní poznatky, přičemž využívá zahraniční i domácí literární

zdroje, které korektně cituje. Tato část práce je vcelku zásadní, protože odhaluje limity dosavadní úrovně poznání na tomto poli a ukazuje prostor pro další zkoumání. Na poslední kapitole této části práce, věnující se možnosti využití statinů při ovlivnění růstu výdutí, pak logicky navazuje 2. část práce, která je již zaměřena na experiment, a tedy na vlastní výzkum doktoranda.

Cílem experimentu bylo zjistit, jak ovlivňuje růst uměle vytvořeného aneuryzmatu u animálního modelu podávání atorvastatinu a zda zároveň, pod vlivem podávání tohoto preparátu, dochází ke změnám ve stavbě stěny experimentální výdutě. Autor, na rozdíl od některých předchozích studií, volil pro svůj experiment velké laboratorní zvíře. Pro interpretaci výsledků a stanovení významu experimentu pro klinickou praxi je toto velmi důležité, protože zvolený animální model obecně je považován za velmi vhodný pro kardiovaskulární výzkum. Počet experimentálních zvířat byl dostatečný pro rozdělení na 2 skupiny (skupina s atorvastatinem a skupina kontrolní) a pro následné statistické zpracování dat. Také design a metodika experimentu byly zvoleny vhodně a vedly k získání požadovaných údajů. Volba statistických metod a interpretace výsledků je v souladu s požadavky na experimentální práci. Drobnou výhradu mám jen k tabulce na str. 72, kde u průměrů aorty a výdutí chybí jednotkový údaj. Naopak oceňuji názorné grafické zpracování statistických výsledků a kvalitní obrazovou dokumentaci histologického zpracování. Výsledky experimentu jsou přehledně shrnuty a s ohledem na výsledky statistické analýzy správně interpretovány. Autor korektně poukazuje na možné limity experimentu v některých parametrech. Ačkoliv ve skupině kontrolních zvířat byl oproti skupině zvířat s atorvastatinem pozorován větší nárůst maximálního průměru aorty, nebyl tento rozdíl statisticky významný. Statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami však byly zjištěny při sledování změn ve stěně výdutí v průběhu experimentu. V poslední kapitole experimentální části práce autor poukazuje na význam pro klinickou praxi. Autorova práce potvrdila na velkém zvířecím modelu pozitivní vliv atorvastatinu na růst výdutí dosud experimentálně prokázaný na malých zvířecích modelech. Některé prokázané změny ve stěně výdutě by mohly v důsledku vést i ke zpomalení rychlosti růstu aneuryzmat u lidí. Problémem nadále zůstává dávkování preparátu, protože v experimentu byly použity vyšší dávky, než je běžné v humánní medicíně.

Poslední, třetí část dizertační práce, je věnována diskuzi a závěru. Autor zde prokazuje schopnost diskutovat výsledky své práce s odkazy na literární údaje. K podkapitole věnované screeningovým programům poukazuje na nutnost včasného zachytu tohoto život ohrožujícího onemocnění. Interpretuje výsledky řady studií a v závěru poukazuje na složitost celé problematiky a potřebu dalších studií a experimentů za spolupráce teoretických a klinických oborů.

Závěrečné hodnocení:

Autor splnil cíle práce, které byly správně postulovány. Studie prokázala funkčnost zvoleného animálního modelu. Získaná data z experimentální části práce byla exaktně statisticky zpracována a v závěru objektivně interpretována. I přes množství údajů, analyzovaných parametrů a statistických výsledků, je práce díky správnému řazení informací přehledná. Formální nedostatky týkající se číslování tabulek a obrázků nesnižují vysokou vědecko-výzkumnou úroveň práce. Z diskuze vyznívá autorova velmi dobrá orientace v dané problematice a schopnost podpořit svá tvrzení odkazy na relevantní literární zdroje. Pozitivním aspektem autorovy práce je skutečnost, že se jedná o experimentální práci, jejíž výsledky by mohly být využitelné v klinické medicíně.

Dotazy na autora:

1. Jaký má autor názor obecně na význam biomarkerů pro predikci růstu a hrozící ruptury výdutě, a konkrétně na v literatuře hojně diskutovaný a v klinické praxi dostupný homocystein?
2. V metodice experimentu autor na str. 62 hovoří o nasazování stenožující manžety na břišní aortu těsně pod ostupem renálních tepen k podpoře růstu výdutě. Z jakého materiálu je manžeta a jakým způsobem autor zajistil, aby stenóza vytvořená manžetou byla u všech animálních modelů stejná ve vztahu k diametru aorty?

Předložená dizertační práce prokazuje autorovu velmi dobrou znalost zkoumané problematiky a jeho schopnost systematické experimentální práce, stejně jako jeho předpoklady pro samostatnou tvořivou vědeckou práci. Autor tak splnil požadavky pro obhajobu doktorandské dizertační práce stanovené příslušným VŠ zákonem. Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na základě jejího obhájení doporučuji udělit MUDr. Karlovi Houdkovi titul „Ph.D.“ za jménem.

Prof. MUDr. Robert Staffa, Ph.D.
přednosta II. chirurgické kliniky
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Centrum cévních onemocnění
Cévní transplantační centrum
Pekařská 53
656 91 Brno
tel: 00420 543182431, 00420 723223468
fax: 00420 543 182 100
e-mail: robert.staffa@fnusa.cz

Brno, 22.8.2013