



Chirurgická klinika LF UK a FN v Plzni

Adresa: alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Přednosta: prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
tel.: 377 104 270, e-mail: treska@fnplzen.cz

Sekretariát kliniky:

tel.: 377 104 271, fax: 377 103 965, e-mail: haasova@fnplzen.cz

Oponentský posudek na dizertační práci MUDr. Ondřeje Rysky s názvem „Využitelnost chirurgických modelů akutního selhání jater v experimentu“

Dizertační práce MUDr. Ondřeje Rysky s názvem „Využitelnost chirurgických modelů akutního selhání jater v experimentu“ se zabývá vysoce aktuálním problémem selhání jaterních funkcí, často řešeným klinickými disciplínami jako jsou intenzivní a resuscitační péče, jaterní chirurgie, hepatologie, a transplantační medicína. Tato problematika je v současné době rovněž aktuální v oblasti současné onkochirurgie, kde se využívá multimodálních postupů kombinujících onkologické postupy – chemoterapii a biologickou léčbu s jaterními resekcemi často v parenchymu poškozeném předchozí léčbou a často rozsáhlými výkony stojícími na hranici možného jaterního selhání.

Dizertační práce je psána srozumitelnou, jasnou formou, kvalitní češtinou na celkem 66 stranách textu, který je doplněn kopiemi vlastních prací. Autor uvádí 97 ve většině případů recentních citací. Práce je doplněna kvalitními obrázky, tabulkami a grafy.

Cílem práce bylo vytvořit 3 základní chirurgické modely akutního selhání jater v oblasti experimentu na zvířatech při zachování veškerých etických norem práce s laboratorními zvířaty. Experimentální práce vychází z řady předchozích experimentálních, ale i klinických prací, které se zabývaly nejen modelováním jaterního selhání, ale i jeho léčbou, zejména v případech, kdy není dostupný jaterní štěp pro urgentní transplantaci jater. Jednalo se o tzv. bridging metody, pomocí kterých je možné převést pacienta v jaterním selhání přes akutní období do období možné transplantace jater. Přes řadu dostupných klinických poznatků a zkušeností však optimální řešení selhání jaterních funkcí stále chybí, resp. je insuficientní. Proto je velmi důležité pomocí experimentálních, vhodně zvolených modelů, tuto složitou problematiku zkoumat a posunout se v klinické praxi, zejména v oblasti léčby, dále.

Experiment probíhal v letech 2005 – 2011 na experimentálním pracovišti Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze a pro experiment byla využita selata o průměrné váze kolem 40 kg. Autor využil chirurgických metod k vytvoření modelu akutního jaterního selhání, kterým dal přednost před metodami, které spočívají v podání různých toxických preparátů poškozujících jaterní

funkce. Byly vytvořeny 3 základní modely akutního selhání jater, a to model devaskularizační, resekční a model hepatektomie. Celkem bylo použito 47 zvířat. Devaskularizační model byl vytvořen podvazem hepatických tepen v lig. hepatoduodenale a byla založena portokavální anastomóza koncem ke straně. Resekční model byl vytvořen tím, že bylo resekováno cca 70 % jaterního parenchymu, byla provedena rozšířená levostranná hepatektomie. Výkon byl kombinován nasazením svorky na kmen portální žíly po dobu 40 minut k indukci ischemického poškození jaterního parenchymu. Model hepatektomie byl vytvořen kompletním odstraněním jater a oběh byl obnoven založením speciální ypsilonové spojky mezi portální žílou a dolní dutou žílou.

U zvířat byla sledována srdeční frekvence, střední arteriální tlak, pulzní oxymetrie, byl vypočítán srdeční index a index systémové vaskulární rezistence. Byly měřeny základní laboratorní parametry včetně koagulačních parametrů, jaterních testů a sérové hladiny močoviny, kreatininu a amoniaku. Byl monitorován intrakraniální tlak pomocí intrakraniálně zavedeného čidla a byl kalkulován perfuzní tlak mozku. Akutní selhání jater bylo definováno nástupem intrakraniální hypertenze a koagulopatie doprovázené akutním selháním ledvin. Po 12 hodinách byl pokus ukončen utracením zvířete za platných etických kautel pro práci s laboratorním zvířetem a byla provedena pitva. Získané výsledky byly porovnány s výsledky kontrolní skupiny, kam bylo zařazeno 8 zvířat.

Autor diskutuje výhody a nevýhody jednotlivých chirurgických modelů jaterního selhání s cílem optimalizace modelu jaterního selhání, na kterém by bylo možné zkoumat a ověřovat léčebné postupy. Ze získaných výsledků se jevil pro klinickou praxi nejvýhodnější devaskularizační model. Nevýhodou tohoto modelu byla však časná oběhová nestabilita. Model hepatektomie byl technicky nenáročný, který se dá využít k hodnocení eliminačních metod, nicméně nevýhodou tohoto modelu je chybění nekrotické jaterní tkáně. Resekční model je velmi blízký klinické, chirurgické praxi – rozsáhlým resekčním výkonům jaterního parenchymu, nicméně je technicky náročný. Tento model je důležitý v tom, že je potenciálně reverzibilní a lze poměrně dobře na tomto modelu sledovat regeneraci jaterních funkcí po příslušné adekvátní léčbě. Nicméně tento resekční model je zejména z hlediska klinické využitelnosti v oblasti jaterní resekční chirurgie modelem základním, na kterém je třeba ještě dále pracovat.

Autor vytvořil v rámci experimentální práce 3 základní experimentální modely jaterního selhání s jasnými závěry jejich předností a záporů z hlediska jejich experimentální a především klinické využitelnosti.

Závěr:

Považuji předkládanou dizertační práci za vysoce aktuální. Domnívám se, že právě práce na takových modelech je zásadní pro obecný posun metodik v humánní medicíně a konkrétně v oblasti

jaterního selhání má nezastupitelný význam, především ve vývoji eliminačních metod a ve vývoji metod stimulujících regeneraci poškozeného jaterního parenchymu.

Na základě výše uvedené posudku jednoznačně doporučuji, aby po úspěšné obhajobě byl MUDr. Ondřej Ryskovi udělen titul Ph.D.

K doktorandovi mám následující otázky:

1. Resekční model je z hlediska odhadu objemu resekce jater velmi složitý, především u experimentálního zvířete – selete, neboť regenerační schopnosti zvířete jsou mnohonásobně vyšší než u člověka.
Jakým způsobem byla vydefinována objemová ztráta parenchymu nutná pro jaterní selhání u daného experimentálního zvířete?
2. Jak se autor dívá na různé léčebné metody v oblasti jaterního selhání, resp. které metody považuje v současné době za klinicky nejpřínosnější ?
3. Jaký je současný plán pokračování této experimentální práce, nebo jejího klinického uplatnění?

V Plzni dne 22.4.2013

Prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.

Přednosta Chirurgické kliniky FN a LF UK v Plzni

