



Posudek doktorské disertační práce

Název práce: *Intrakraniální tlak a jeho změny při léčbě akutního jaterního selhání metodou FPSA/Prometheus v chirurgickém modelu na praseti*

Autor práce: **MUDr. Josef Pražák**

Předložená doktorská disertační práce MUDr. Josefa Pražáka je v rozsahu 60 stran včetně 8 tabulek, 17 grafů a obrázků a 61 literárních odkazů. Členění práce je obvyklé pro tento typ publikací.

Práce se zabývá monitorováním a možnostmi léčby fatálních komplikací akutního jaterního selhání (ALF) s akcentem na omezení mozkového edému, který je častou příčinou smrti pacientů s ALF. Vzhledem k závažnosti ALF a limitovaným možnostem léčby, je téma disertační práce vysoce aktuální především z klinického hlediska. Úspěšnost účelné terapie ALF závisí na detailním objasnění patofyziologických mechanismů, které vedou k projevům jaterního selhání, především těch, které ohrožují pacienta bezprostředně na životě, mezi něž nepochybně patří mozkový edém a zvýšený nitrolební tlak. Cílem předložené práce bylo posoudit účinek jedné z nebiologických eliminačních metod, která se v klinické praxi používá, a to metody frakční plazmatické separace (FPSA), na výši intrakraniálního tlaku v průběhu léčby experimentálního ALF u prasat.

V literárním přehledu na 20 stranách textu autor popisuje patofyziologii vzniku nitrolební hypertenze, mozkový edém a roli astrocytů, amoniaku a glutaminu při rozvoji edému. Dále se věnuje eliminačním metodám, které se používají ke zmírnění závažných příznaků ALF a mohou pacientovi poskytnout čas k spontánní regeneraci jater nebo získání vhodného štěpu pro transplantaci. Poslední část úvodního přehledu se zabývá popisem unikátní metody intersticiální mikrodialýzy, která poskytuje prakticky kontinuální možnost monitorování změn v intersticiu tkání včetně mozku. V literárním úvodu postrádám podrobnější informaci o příčinách vzniku ALF a eventuálních rozdílech v příznacích v závislosti na etiologii ALF.

Cíle práce jsou jasně definovány. Na dvou experimentálních modelech ALF autor studoval možnost zlepšení mozkového edému metodou FPSA. Velmi významným cílem bylo studium změn složení intersticiální tekutiny při léčbě mozkového edému. Složení intersticiální

tekutiny bylo hodnoceno pomocí intersticiální mikrodialýzy. Tato metoda má velké potenciální využití také při sledování rozvoje a účinnosti léčby edému mozku.

K řešení deklarovaných cílů autor použil odpovídající metodické postupy. Celkový počet zvířat činil 42, polovina byla použita v pilotním experimentu, zbylých 21 prasat v rozšířeném pokuse. Vzhledem k mimořádné náročnosti zákroků i péče o pokusná zvířata se jedná o počet adekvátní.

Autor ve své práci přesvědčivě prokázal, že v kontrolované studii na experimentálním modelu ALF u prasat metoda FPSA významně snižuje intrakraniální tlak. Druhým významným výsledkem, který je publikován v disertační práci, je průkaz významu mikrodialýzy při posuzování efektivity léčby pomocí FPSA. Změny v koncentracích především glutaminu se jeví jako mnohem spolehlivější marker účinnosti léčby ve srovnání s monitorováním pouze změn intrakraniálního tlaku. O důležitosti výše popsanych nálezů svědčí i skutečnost, že výsledky studie byly publikovány v renomovaném mezinárodním časopise *BMC Gastroenterology* (IF₂₀₁₂ = 2,11).

K autorovi mám následující připomínky a dotazy:

1. Moje první připomínka je ryze formálního charakteru, autor použil nestandardní velikost písmen jak v textu, tak především v tabulkách, kde v některých případech je nutné i u emetropického oka použít zvětšovací sklo. Vzhledem k tomu, že práce není nikterak rozsáhlá, použití větších fontů by nevedlo k nepřiměřenému navýšení počtu stran spisu.
2. Další připomínka se týká citování literatury. V textu autor cituje práce za použití jména prvního autora a rokem vydání práce, tedy nikoliv pořadovým číslem. Seznam citované literatury není v abecedním pořadí, ale podle pořadí, v jakém se odkaz vyskytuje v textu. To významně ztěžuje čtenáři orientaci v literárních odkazech.
3. V textu se opakovaně vyskytuje nesprávný, z angličtiny odvozený termín detoxifikace – česky je správně detoxikace.
4. V metodické části postrádám bližší informaci o původu zvířat, pohlaví, způsobu chovu a nutričním režimu. Chybí také informace o schválení protokolu experimentu příslušnou komisí. Očekávala bych detailnější popis provedení parciální hepatektomie.
5. Další dotaz se týká statistického hodnocení. Proč autoři použili v pilotním experimentu pro vyjádření výsledků průměr a směrodatnou odchylku, zatímco v druhém pokusu zvolili

regresní model? V druhém pokusu byly 3 skupiny, které byly navzájem porovnávány. Je v tomto případě Studentův test správně zvolenou metodou pro posouzení statistické významnosti?

6. Na rozvoji mozkové hyperémie a vzestupu nitrolebního tlaku se podílí vedle bobtnání astrocytů v důsledku akumulace toxických metabolitů také dysfunkce regulace krevního průtoku mozkiem. V této souvislosti by bylo účelné sledovat změny v koncentraci prozánětlivých cytokinů v mozkové tkáni, a vzhledem k možné roli akumulace adenosinu, také koncentraci této látky. Prováděli autoři některá z těchto měření?
7. Cílem aplikace eliminačních metod u pacientů s ALF je přežití tohoto závažného stavu. Pokusné uspořádání prezentované studie bylo takové, že po 12 hodinách navození ALF byla zvířata utracena. Proč nebyl zvolen delší interval, ve kterém by se projevila event. signifikantní vyšší míra přežití u prasat s ALF léčených FPSA?

Závěr:

Práce řeší závažné téma, které má nejen teoretickou, ale především praktickou důležitost. Zaměření práce, výběr metod i interpretace výsledků jsou na vysoké odborné úrovni. Práce přináší nové výsledky, všechny byly publikovány a prošly přísným oponentním řízením v renomovaných mezinárodních odborných časopisech.

Závěrem konstatuji, že MUDr. Josef Pražák jednoznačně prokázal, že si osvojil schopnost samostatné vědecké práce a jeho spis splňuje požadavky kladené na doktorskou disertační práci, a proto komisi doporučuji, aby práce byla předložena k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby byl uchazeči udělen titul Ph.D.

V Hradci Králové dne 28. ledna 2014



Prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.
Ústav fyziologie LFUK
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové