

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

Habilitační práce

Oponent

**Pracoviště oponenta,
instituce**

MDDr. MUDr. Jiří Šedý, Ph.D., MBA, FICD

**Morfologické a funkční aspekty rozvoje
neurogenního plicního edému**

Doc. MUDr. Mgr. Zbyněk Tonar, Ph.D.

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Ústav
histologie a embryologie

Uchazeč předložil práci o 305 stranách. Jejím základem je 13 publikací, které byly již oponovány, z toho se jedná o 11 článků vyšlých v časopisech s IF, jeden článek z českého časopisu a jednu tuzemskou monografii.

Aktuálnost tématu: Vzhledem k tomu, že úloha neurogenních mechanismů není u nekardiogenního plicního edému objasněna, přičemž se jedná o stav rozvíjející se u 20-30 % pacientů s náhle vzniklým poškozením CNS a s mortalitou přibližně 10 %, považují téma za velmi významné a aktuální.

Přístup k řešení: V úvodu své práce uchazeč shrnuje historii problematiky neurogenního plicního edému (NPE). Prezentuje data o epidemiologii NPE a vysvětluje jeho patogenezi. Rekapituluje funkční anatomii CNS, dýchacího a cévního systému. Z popisu dosavadní úrovně poznání NPE logicky formuluje 13 zcela konkrétních cílů, které pokrývají etablování a charakteristiku experimentálního modelu NPE u zvířete, přes hemodynamické poměry a roli některých regulačních molekul a systémů v rozvoji tohoto onemocnění, až po formulaci konkrétních doporučení pro diagnostiku a terapeutické postupy, a to včetně zprostředkování celé problematiky odborné veřejnosti formou monografie.

Použitá metodologie: Celá šíře metod je popsána ve dvou úrovních – zaprvé, každá ze souboru publikací sama o sobě obsahuje podrobnou metodickou část. Zadruhé jsou metody zvláště okomentovány, a to jak pro laboratorní zvířata a experimentální modely poranění míchy, neurogenního plicního edému a hypertenze, tak jsou popsány jednotlivé experimentální postupy: anestezie, monitorace, farmakoterapie, behaviorální testy, zobrazovací metody, krevní analýza, histologické hodnocení, vizuální a hmotnostní analýza a statistické postupy. Jde o velmi dobře na sebe navazující postupy, které jsou transparentně popsány způsobem umožňujícím opakovatelnost experimentální práce. Použité metody odpovídají standardům. Jako celek by mohla být práce metodickým příkladem začínajícím vědeckým pracovníkům.

Splnění cílů: Ve výsledkové části je krok za krokem vysvětlen postup od hypotézy přes výsledky až k závěrům, které bylo možno pro každý cíl zvláště učinit. Tento způsob činí z komentovaného souboru prací velmi přehledné dílo, v němž se lze dobře orientovat. Autor systematicky postupuje od etablování modelu přes optimalizaci protokolů pro zkoumání vlivu různých inzultů na rozvoj NPE až po hledání preventivních a léčebných modalit. Ve všech fázích jsou výsledky provázány na 13 publikací, v nichž byl daný problém řešen. Cíle proto považují za prokazatelně splněné.

Kvalita, správnost a původnost dosažených výsledků: Vzhledem k validně použitým metodám, vysoké úrovni dokumentace, důslednému rozlišování experimentálních dat a jejich interpretace a již proběhlým recenzním řízením u jednotlivých publikací nemám o správnosti pochybnost. Ze všech publikací, kde je uchazeč korespondujícím autorem, je patrná jeho tvůrčí role při etablování experimentálního modelu NPE i jeho zodpovědnost při publikování. Práce prošly oponentním řízením v 11 časopisech z oblasti fyziologie, aplikované fyziologie a neurověd, v 1 českém časopise a v jedné monografii. Pečlivá dokumentace, citované práce, autorova důslednost a provázanost celého textu nedává prostor pochybnostem o původnosti výsledků.

Uplatnitelnost výsledků pro rozvoj oboru: Z hlediska morfologie je přínosné uplatnění mikroskopického hodnocení ve velmi dobře charakterizovaném experimentálním modelu. Odpadá zde tedy potenciální slabina některých prací, kdy morfolog je až na konci řetězce celého experimentálního uspořádání – zde byl naopak od začátku u samotného designu studií. Díky tomu, že NPE jakožto proces s mnoha proměnnými byl velmi podrobně rozebrán a jednotlivé vlivy byly v některých z prací sledovány podle zásady ceteris paribus, je možné morfologickou část výsledků poměrně dobře interpretovat.

Uplatnitelnost výsledků v praxi: I přes rozsáhlou experimentální práci v oblasti patofyziologie a morfologie je v souboru publikací pamatováno i na lékaře z klinických oborů. Těm jsou věnovány zejména publikace č. 12 a 13, které ve světle současného poznání mapují obraz NPE v anamnéze, klinickém obrazu a vyšetření, poskytují oporu pro diferenciální diagnostiku NPE a shrnují terapeutické možnosti (polohování, oxygenaci, farmakoterapii).

Formální úprava a jazyková úroveň: Úprava je profesionální, práce je velmi přehledná, bez překlepů (výjimečně zapomenuté čárky, str. 27 a 33). Práce je psána na vysokém stupni odbornosti, avšak současně srozumitelným jazykem se zachováním názornosti a návaznosti. Úvodní část i závěrečné přehledové práce mají vysokou didaktickou úroveň a ukazují i na pedagogické kvality uchazeče. U Obr. 5 a 8 legenda zmiňuje barvy, obrázky jsou však v šedé škále.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

1. Při pronikání intersticiální tekutiny přes stěnu alveolů dochází k inaktivaci surfaktantu. Je znám vztah mezi množstvím proniklé tekutiny a závažností příznaků tohoto stavu? Dochází ke kolapsu alveolů již v počátečním rozvoji pronikání tkáňového moku?
2. Je koncept tzv. Westových zón užitečný pro popis vzniku, mechanismů a závažnosti neurogenního plicního edému? Pokud ano, lze s ním pracovat i u zvířecích modelů?
3. V alveolokapilární membráně není vyvinuta retikulární lamina, je proto (i podle Terminologia Histologica) věcně správnější zde konkrétně hovořit o bazální lamině, spíše nežli o kompletní bazální membráně (str. 6, Obecná anatomie dýchacího aparátu).
4. Do jaké míry může být měření tloušťky alveolárních stěn ovlivněno rutinním histologickým zpracováním? Schopnost metody detekovat rozdíly mezi skupinami v experimentech patrně nebyla dotčena, ale nabízí se otázka, zda měření pomocí optické mikroskopie poskytuje srovnatelné údaje s těmi, jaké by byly naměřeny pomocí elektronové mikroskopie? V práci č. 13 jsou uvedena data s přesností na setiny mikrometru.
5. Jaká jsou omezení použitých experimentálních modelů? Existují jevy, které jsou významné u plic člověka, ale nelze je modelovat (škálovat) u plic potkana? Vidíte nějaké potenciální výhody při použití velkého zvířecího modelu (např. prase)? Tyto modely jsou v intenzivní medicíně jen velmi málo používané.

6. Uvádíte, že diferenciální diagnostika NPE není snadná. Má lékař v první linii akutní péče šanci rozlišit při selhávání funkce plic podíl NPE a pokud ano, v čem by to ovlivnilo jeho další postup? Lze pro tuto situaci formulovat rychlý rozhodovací algoritmus?
7. Očekával bych, že část 6, věnovaná závěrům, bude mít stavbu odpovídající 13 cílům formulovaným v části 2. Závěrů je však 10 a číslovány jsou 1-8 a 11-12. patrně byla vynechána část textu či vznikla chyba v číslování sdružením některých bodů? Vzhledem k tomu, že splnění cílů je i přesto dohledatelné ve výsledkové části 4, považuji toto za chybu formální úpravy.

Závěr

Habilitační práce MDDr. MUDr. Jiřího Šedého, Ph.D., MBA, FICD, s názvem „Morfologické a funkční aspekty neurogenního plicního edému habilitační práce **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Anatomie, histologie a embryologie.

Brno dne 12.3.2019

podpis