

OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE MUDR JIŘÍHO ŠEDÉHO NEUROGENNÍ EDÉM U POTKANŮ S PORANĚNÍM MÍCHY.

Disertační práce je podložena 3 primárními publikacemi v J. Neurotrauma (IF = 3.6), Neurosci. Lett. (IF = 2,1) a Phys Res (IF = 2,1) a dvěma přehlednými publikacemi. Přehledné publikace v Medical Hypotheses a ve Phys Res objasňují hypotézu o mechanismu vzniku plicního edému po míšním poranění. Na závěr práce jsou připojeny dále dvě impaktované publikace (jedna primární a jedna přehledná) které se přímo netýkají plicního edému, ale probírají aspekty experimentálního míšního poranění a dle máho názoru slouží pouze k dokumentaci velmi dobré publikační aktivity autora.

Teoretický úvod práce je široce pojatým kompetentním přehledem problematiky experimentálního míšního poranění. Vlastní problematice práce, kterou je neurogenní plicní edém je však věnováno jen 15 % textu. Názorům na patofysiologii vzniku plicního edému jsou věnovány pouze dvě strany poměrně popisného rozboru. Ve srovnání s 8 stranami věnovanými terapii míšních lézí toto považuji za disproporci. Mám jisté problémy s tvrzením, že alveolární plicní edém je způsoben tím, že „tlak tekutiny v intersticiu způsobuje rozrušení spojů alveolárních membrán (str. 28, 5 ř. zd.). Zcela jistě se uplatňují i změny permeability vyvolané poškozením alveolokapilární membrány, změny povrchové aktivity na alveolárním povrchu membrány. Plicní edém může vznikat i při nízkém kapilárním tlaku („permeability edema“ u kriticky nemocných (Taylor AE et al, in The Lung, vol, II, Crystal, Barnes, West a Weibel, editoři. Lippincott-Raven, 1997, p 1560). To je jistě relevantní pro popisované experimenty. Mělo by se pečlivě rozlišovat mezi plicním edémem a hemorhagiemi do alveolárního prostoru. Intraalveolární krvácení není prostým vystupňováním mechanismů plicního edému. Sám autor na konci příslušné pasáže upozorňuje na možný podíl transportní aktivity alveolárního epitelu.

Na konci teoretického úvodu je vymezeno 8 specifických cílů práce. Tyto jsou jasně formulovány.

Kapitola metod je zpracována pečlivě. Přítomnost plicního edému byla určována stanovením relativní hmotnosti plic, histologicky, včetně kvantitativního hodnocení tloušťky alveolární membrány, RTG a přímým pozorováním povrchu plic. Metody jsou adekvátní cílům experimentů. Klasickou metodou studia přítomnosti plicního edému je stanovení procenta sušiny plicní tkáně (Visscher a spol. Pharmacol Rev 8: 389 – 434, 1956). Studované změny však byly velmi výrazné a nedomnívám se, že by doplnění o tuto základní metodu výsledky zpřesnilo. Histologický průkaz přítomnosti alveolárního plicního edému (nikoliv hemorhagie) je obtížný a závisí na množství proteinu v alveolární tekutině. Prováděl odečítání histologických preparátů patolog se zkušenostmi s patologií plic potkana?

Krevní tlak byl měřen kanylou zavedenou do a. carotis. Jen těžko lze při této metodě zaručit absolutní intaktnost vagu. Preferoval bych osobně měření v a. femoralis, neboť bylo opakovaně prokázáno, že cervikální vagotomie vyvolává plicní edém (pro přehled viz Glogowska, M., Widdicombe, J. G. Respir Physiol, 18: 116-128, 1973.)

Následující kapitola nazvaná Výsledky je užitečným shrnutím toho co je popsáno v následujících primárních publikacích. Tyto prošly recenzním řízením a nemám k nim zásadních připomínek.

První zařazená publikace popisuje hlavní zjištění disertační práce, že prohlubování isofluranové anestezie působí protektivně proti vzniku plicního edému. Navíc se zvířata, kde byla komprese míchy provedena v hluboké anestezii zotavovala lépe. Blokáda sympatiku pentolinem bránila vzestupu systémového krevního tlaku v průběhu míšní komprese a též rozvoji plicního edému. To svědčí pro hypotézu autorů, že aktivace sympatiku v průběhu míšní léze může být důležitým mechanismem. Vzhledem k zřetelné vazbě mezi rozsahem plicního edému a průběhem zotavení zvířat z míšní léze by jistě bylo zajímavé znát hodnoty P_{O_2} , P_{CO_2} a pH v průběhu experimentu. To platí též o publikaci třetí která ukazuje, že záleží na rychlosti míšní komprese. Pomalejší komprese působila protektivně proti vzniku plicního edému. Postrádal jsem obrázky 1 a 2 patřící k této studii.

Poslední dvě zařazené publikace probírají hypotézu disertanta týkající se mechanismu vzniku neurogenního edému při experimentální míšní kompresi. Tyto publikace velmi dobře zobecňují získané experimentální závěry. Upozornil bych zde autory na zásadní práci Marona a Dawsona, kteří ukázali použitím sofistikované techniky dvojité okluse plicních cév u psa, že zvýšení intrakraniálního tlaku působí plicní venokonstrikci (Maron MB a Dawson CA, J Appl Physiol 49: 73-78, 1980).

Další částí práce je souborná diskuse. K této části práce mám tři poznámky: Pozvolné provádění míšní komprese umožňuje „adaptaci systému na zvyšování intrakraniálního tlaku“ (str. 61, 12 ř. sh). Jaké adaptační mechanismy má autor na mysli?

Na str. 62, 10 ř. sh. se uvádí: „Vznik neurogenního plicního edému může být potencován plicní kapilární vazokonstrikcí. (Fontes et al., 2003).“ I kdybychom připustili existenci aktivní a hemodynamicky významné regulace plicního kapilárního tonu nedovedu si představit jak by se tento mechanismu mohl podílet na vzniku plicního edému. V práci Fontes et al., 2003 se navíc kapilární vazokonstrikce nezmiňuje a hovoří o venózní vazokonstrikci či vazokonstrikci obecně. Zvýšení odporu plicního cévního řečiště je zcela jistě součástí plicního edému. Podílí se na něm transudace do stěn prealveolárních plicních cév (West, JB et al. Lancet 2: 181-3, 1964) a vazokonstrikce řadou působků obsažených v transudátu. Tato vazokonstrikce není rovnoměrná a proto působí významnou poruchu distribuce průtoku krve plícemi. Hyperperfundované oblasti pak se vyznačují zvýšeným kapilárním tlakem a tak se podílejí na zhoršování plicního edému. Podíl mají i nerovnoměrnosti plicní ventilace působené regionálními změnami bronchiálního tonu.

Na str. 63. 13 ř sh. citovaná Widdicombova práce se týká bronchiální nikoliv plicní cirkulace. Tedy argumentace v druhé polovině prvního odstavce str. 63 je sporná.

Na konci je práce opatřena jasně formulovanými závěry, které se odkazují na příslušné publikace.

Závěr:

Disertační práce jasně dokumentuje zřetelně dobrou schopnost uchazeče plánovat i provádět experimenty a jejich výsledky kompetentně interpretovat. Vysoce

Ize hodnotit u uchazečovy schopnosti připravit kvalitní publikace. Nemohu si však odpustit pokárání za některé, byť ojedinělé, špatné interpretace citovaných prací. Disertační práce MUDr Jiřího Šedého tak jednoznačně splňuje požadavky na doktorskou disertační práci a doporučuji vážené oborové radě pro neurovědy aby mu v případě úspěšné obhajoby byl udělen titul PhD.

V Praze, dne 16. září, 2008

Prof MUDr Jan Herget, DrSc

Ústav fyziologie

UK 2. LF