

## Posudek oponenta habilitační práce

Universita Karlova	Lékařská fakulta v Hradci Králové
Obor řízení	Vnitřní lékařství
Uchazeč	<i>MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.</i>
Pracoviště uchazeče	Universita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Habilitační práce (název)	<i>Význam experimentální elektrogastrografie v preklinických studiích</i>
Oponent	Prof. MUDr. Jiří Ehmman, CSc.
Pracoviště oponenta	II. interní klinika-gastro-enterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc

### Text posudku

#### Rozsah práce a dokumentace:

Předložená habilitační práce je napsaná na 111 stranách. Přílohou jsou dva in extenso články, vztahující se k tématu habilitační práce, publikované v časopisech s IF (Neuroendocrinol Letter 2011; BMC Gastroenterology 2013). Práce je členěna do 17 kapitol a podkapitol. V první kapitole je fundovaně rozveden literární přehled současné problematiky s poznámkami k anatomii, fyziologii a patofyziologii žaludku. Největší pozornost je věnovaná elektrogastrografii (EGG), její historii, nutnému technickému vybavení a dosavadnímu klinickému a experimentální využití. V historické části autor habilitační práce postupně zmiňuje Waltera Alvareze který v roce 1921 po prve měřil myoelektrickou aktivitu žaludku a střeva u laboratorních zvířat (přílohou habilitační práce je in extenso tato práce – Am J Physiol 1921), dále RC Davise, který začátkem 50.let minulého století objevil a popsal EGG, až po Sobakina a spol. resp. Smouta a spol. kteří v 60.letech zpracovali EGG u zdravých dobrovolníků a osob s různými chorobami žaludku resp. zpracovali EGG záznam pomocí Fourieriovy spektrální analýzy. Autor habilitace v této úvodní kapitole

napsané na stranách 3-26 vysvětluje termíny s EGG souvisejícími (bradygastrie, tachygastrie, průměrná a dominantní frekvence resp. výška amplitudy, distribuce energie a další) a rozvádí dosavadní zkušenosti s klinickým ale zejména experimentálním využitím EGG. Na stranách 27-94 jsou výsledky 7 studií, představující hlavní cíle habilitační práce s metodikami, výsledky a samostatnými diskuzemi. Závěry pro praxi jsou na stranách 96-98. Literárních odkazů je 134. Jsou napsané globálně ke všem kapitolám. Jsou recentní ale také starší vypovídající že MUDr. Tachecí pečlivě prostudoval celý historický vývoj elektrofyzologie GIT, resp. žaludku, včetně vývoje grafických záznamů a experimentálního a klinického využití. Ve 20 případech jsou citováni naši autoři, je ale třeba podotknout, že ve většině případů se jedná o práce z vlastního pracoviště nebo o autocitace. To také mimo ostatní ukazuje, že téma habilitační práce Význam experimentální elektrogastrografie v preklinických studiích je nás originální. V klinické oblasti tj. o postavení elektrogastrografie ve vyšetřování funkčních poruch GIT publikovali již dříve brněňští autoři (J. Dolina, P. Dítě a další.).

Text celé práce je napsán kultivovaným, čtivým a srozumitelným jazykem. Zvláště je ale třeba vyzvednout, že MUDr. Tachecí, skvělý kliník a erudovaný endoskopista, prezentuje teoretickou experimentální práci odpovídající hodnotou a výsledky pracím autorů, kteří mají teoretickou vědeckou práci coby primární profesi.

V práci je 7 barevných obrázků 14 tabulek a 20 grafů. Všechny vodně doplňují text. I přes pečlivé prostudování jsem nenašel žádné jazykové nepřesnosti nebo chyby.

#### **Cíle práce:**

Hlavní cíle práce byly: vytvořit metodiku vyšetření EGG u experimentálního prasete a její posouzení s výsledky u lidí. Dále posoudit a stanovit různé vlivy na myoelektrickou aktivitu žaludku pokusných prasat tj. a/ různých režimů celkové anestezie, b/ vlivu experimentální kolitidy vyvolané dextran sulfátem sodným, c/ vlivu různých dávek atropinu, d/ vlivu nepřímé cholinergní stimulace neostigminem, e/popsat změny myoelektrické aktivity žaludku u pokusného prasete po intoxikaci inhibitory acetylcholiesterázy s následným ovlivněním jejími reaktivátory a stanovit vliv modulátorů acetylcholiesterázy na tuto aktivitu.

Vytknuté cíle práce obohacující experimentální gastroenterologii ale vytváří i prostor pro klinické využití např. při vývoji léčiv. U nás jsou jednoznačně originální a odrážejí jedno z vědeckých zaměření II. Interní gastroenterologické kliniky v Hradci Králové tj. fyziologie a patofyziologie GIT, tedy oblast, ve které je klinika u nás prioritní. Spolupráce s Fakultou vojenského zdravotnictví University obrany v Hradci Králové (oddělení vivária) je toho dalším důkazem.

Práce vznikla v rámci projektů PRVOUK 37-08 a PROGRES Q40-15 University Karlovy a byla z těchto projektů finančně podpořena.

#### **Zpracování tématu s ohledem na dosavadní stav dané problematiky:**

Relativně obtížná a složitá interpretace EGG limituje zatím tuto metodu pro klinickou praxi. Zato v experimentální oblasti má vyšetření mnoho indikací. Neinvazivní monitorace EGG na zvířecím modelu umožňuje na příklad monitoraci různých lékových režimů u poruch funkce

GIT, jejich bezpečnost a možnost opakování. Autor habilitace užil domácí prase coby experimentální zvíře, pro jeho funkční (ne ale anatomickou) podobu s člověkem. Volil domácí dospělé jedince o váze 30-40 kg, ačkoliv jinými jsou častěji využíváni psi nebo koně. Práce řešil ty oblasti experimentální elektrografie ve kterých jsou výsledky kontroverzní nebo řešeny nejsou, takže zpracování tématu s ohledem na stav dané problematiky je originální.

**Kvalita dosažených výsledků a jejich rozbor v porovnání se současným stavem znalostí:**

#### Metodika:

Ve všech 7 samostatných studiích, představujících hlavní cíle habilitační práce bylo jako experimentální zvíře k provedení EGG a dalších experimentů (viz cíle habilitační práce), užito mladé, dospělé (4-5 měsíců) prase domácí, hybridního plemene České bílé resp. Landrace. V jednotlivých studiích bylo využito 6 až 12 takových prasat. V každé studii je podrobně rozveden cíl a zdůvodnění experimentu, metodika jejího provedení a diskuze s výsledky jiných autorů. Získaná data jsou plausibilně statisticky zpracována (parametry deskriptivní statistiky a metody Kruskal-Wallisova ANOVA za využití programu SigmaSta, ev. nepárového t-testu a Mann-Whitneyova testu ev dalších). Data jsou kromě slovní presentace také vyjádřena tabulkově či graficky. Nikde nechybí schválení etickou komisí Ústavu experimentální biofarmacie Akademie věd ČR. Jak je již výše uvedeno, experimentální práce vznikla v úzké spolupráci s Oddělením vivária FVZ University obrany v Hradci Králové. K snímání EGG v různých programech studií byl používán přístroj Electrography Stand Alone System, Enschede, Nizozemsko. Snímání elektrických potenciálů bylo šesti elektrodami uloženými na kůži experimentálního prasete.

Oponent této habilitační práce nemá žádné věcné ani formální připomínky k užitých metodikách a jejich statistickému zpracování.

#### Výsledky:

Autor habilitace shrnul výsledky do 8 bodů, které oponent shrnuje následně: byla vytvořena originální metoda EGG u experimentálního prasete srovnatelná s vyšetřením u lidí. Vzhledem k nutnosti provádět EGG vyšetření u experimentálního prasete v celkové anestezii byl ověřován její vliv na výsledky vyšetření. Ze všech testovaných režimů se ukázal jako nejvhodnější režim založený na i.v. aplikaci tiopentalu. Práce prokázala signifikantní změny myoelektrické aktivity žaludku prokinetickým účinkem erytromycinu. Tento efekt se však snížil v případě experimentálně navozené kolitidy, což může nepřímo vysvětlit klinickou zkušenost snížení účinku erytromycinu na žaludeční dysmotilitu u nemocných s IBD. Byl popsán vliv různých dávek atropinu na myorelaxační aktivitu žaludku. Data mohou sloužit jako referenční při hodnocení vlivu modulátorů acetylcholinesterázy na motilitu GIT. Byl prokázán zřetelný vliv nepřímé cholinergní stimulace neostigminu na myoelektrickou aktivitu žaludku. V experimentálním modelu intoxikace paraoxonem nebyly zaznamenány změny v myoelektrické aktivitě žaludku pokusného prasete. Autor habilitace prokázal, že takrin a 7-MEOTA, inhibitory acetylcholinesterázy, používané v léčbě Alzheimerovy choroby, mají zřetelný ale rozdílný vliv na myoelektrickou aktivitu v experiment. To dává možnost organizace experimentálních studií se srovnáváním dalších léčiv.

**Vyhodnocení použitých metod a postupů a zhodnocení kvality práce:**

Jde o nadstandardně kvalitní experimentální habilitační práci jejíž výsledky jsou originální a v naší literatuře nepublikované. Metody a postupy předložené experimentální práce jsou zcela

plausibilní pro výpovědní hodnoty výsledků. Ty obohacují experimentální gastroenterologii ale jejich uplatnění může být i v klinické medicíně, např. u funkčních poruch GIT.

Se všemi autorovými závěry oponent habilitační práce souhlasí.

Součástí práce jsou rovněž články v časopisech s IF v nichž je MUDr. Tachecí prvním autorem: *Tachecí I, Květina J et al: The effect of general anaesthesia on gastrin myoelectric activity in experimental pigs. BMC Gastroenterology 2013; 13. Tachecí I, Květina J et al: Electrogastrography in experimental pigs: the influence of gastrointestinal injury induced by dextran sodium sulphate on porcine gastrin erythromycin-stimulated myoelectric activity. Neuroendocrinol Lett 201; 32 Supp (1).*

#### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce**

*Připomínky* technické ani věcné nemám. Mám však na autora dva dotazy, týkající se klinické oblasti

- a. Jsou publikovány práce o vlivu PPI na myoelektrickou aktivitu žaludku?
- b. V roce 2016 byla vydaná inovovaná ROMA 4 kritéria funkčních poruch GIT. Byly návrhy zohlednit myoelektrickou aktivitu žaludku užitím EEG do inovovaných kritérií?

#### **Závěr:**

Habilitační práce MUDr. **Ilji TACHECÍHO, Ph.D.** Význam experimentální elektrogastrografie v preklinických studiích splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru vnitřní nemoci.

V Olomouci dne 16. 10. 2017