

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc., NÚTPCHaHCH Vyšné Hágvy

Posudok oponenta habilitačnej práce na tému:

**„Zmena excitability a rytmicity tracheobronchiálneho kašľa
centrálnymi a periférnymi vplyvmi“,**

ktorú predložil RNDr. Michal Šimera PhD.,

z Ústavu lekárskej biofyziky JLF UK v odbore lekárska biofyzika.

Obranné reflexy dýchacích ciest ako kašeľ, kýchanie, expiračný a aspiračný reflex aktívne odstraňujú vdychnuté cudzorodé látky, mechanické nečistoty, čiastočky prachu, alergény ako aj chemické látky z respiračného traktu. Kašeľ predstavuje najdôležitejší obranný reflex dýchacích ciest, ktorého úlohou je odstrániť škodlivé, resp. dráždivé látky z dýchacích ciest a tým zabrániť vniknutiu do pľúc. Kašľový reflex je trojfázový motorický dej. Zároveň je kašeľ jedným z najdôležitejších symptómov ochorení, ktoré postihujú dýchací systém ale vyskytuje sa aj pri iných ochoreniach.

Preložená habilitačná práca má charakter základného výskumu, sumarizuje najdôležitejšie experimentálne výsledky dosiahnuté v klinickom laboratóriu za posledných 10 rokov a uvádza aj odporúčenia pre klinický výskum pre kompenzáciu príznakov patologického kašľa. Práca je súborom vybraných publikovaných prác doplnených komentárom. Práca je vytvorená z najvýznamnejších vedeckých prác publikovaných v medzinárodných časopisoch, v ktorých je autor prvým prípadne korešpondenčným autorom, alebo spoluautorom na Ústave lekárskej biofyziky JLF UK v Martine. Práca je členená na dve časti - komentár, ktorý poskytuje stručný prehľad riešenej problematiky a prílohu. Vzhľadom na komplexnosť vplyvov, ktoré ovplyvňujú excitabilitu a rytmicitu tracheobronchiálneho kašľa, sú nálezy rozdelené do dvoch častí a to periférne a centrálné vplyvy na kašeľ. Najvýznamnejšie výsledky a hypotézy boli publikované v zahraničných časopisoch a sú prílohami habilitačnej práce /A1-A8, B1-B8/.

V rámci štúdia excitability a rytmicity trachobronchiálneho kašľa sa autor orientoval na periférne vplyvy modulujúce kašľový reflex a to : vplyv spazmodických inšpirií na kašeľ, vplyv simultánnej stimulácie horných a dolných dýchacích ciest – interakcia kýchania s kašľom, vplyv zmien aferentácie n. vagu na kašeľ, ako aj význam objemovej pľúcnej väzby pre výsledný vzor kašľového reflexu. Autor zistil významné a rôznorodé zmeny kašľa

vyvolané sekundárnou stimuláciou dýchacích ciest, prípadne simultánnym vyvolaním iného respiračného deja.

V rámci štúdia centrálnych efektov modulujúcich kašeľ autor vykonal experimenty s centrálnym podaním – napr. intracerebroventrikulárne do 4. komory, najmä mikroinjikovaním kodeínu, kyseliny kynurénovej a kyseliny kaínovej, analógov GABA-ergných receptorov do rôznych oblastí mozgového kmeňa – rafeálne jadrá, jadro solitárneho traktu, laterálne tegmentálne pole predĺženej miechy. Autor analyzoval zistené zmeny časovo-intenzitných charakteristík vyvolaných reflexov pred a po experimentálnom zásahu ako aj kardiorespiračné parametre.

Významnou kapitolou habilitačnej práce sú závery pre rozvoj experimentálnej respirológie. Výsledky experimentov významne rozšírili poznatky v oblasti základného výskumu v oblasti experimentálnej respirológie a v respiračnej neurofyziológii, predovšetkým rozšírením poznatkov o kašľovom reflexe a iných obranných reflexov dýchacích ciest.

Získané poznatky, z experimentov s aspiračným reflexom môžu prispieť k lepšiemu pochopeniu tohto jedinečného reflexu. Vzhľadom na jeho silný aferentný „drive“ do CNS sa otvárajú nové možnosti jeho potenciálnej využiteľnosti v extrémnych patologických podmienkach, ako napr. pri prerušení paroxyzmálnej tachykardie, asystolie, spánkových porúch dýchania ako aj účinného prostriedku pri autoresuscitácii. V teoretickej rovine zostáva využitie aspiračného reflexu pri prebúdzaní z komatóznych stavov. Interakciou reflexov ako kašeľ a kýchanie príp. kašeľ a prehĺtanie autor potvrdil existujúce hypotézy o plasticite kašľového reflexu a zároveň doplnil informácie a o možnostiach modulácie kašľa za špecifických podmienok v zdraví a chorobe. Autorove experimentálne nálezy potvrdzujú, že tvorba kašľa, kýchania a ďalších motorických reflexných dejov iniciovaných v respiračnom trakte je podmienená funkčne oddelenými generátormi ich centrálného vzoru v CNS. Tieto sú pravdepodobne pod kontrolou „rozhodovacích jednotiek“, ktoré na základe aferentných vstupov z periférie a1 z CNS iniciujú vytvorenie danej a náležitej reflexnej odpovede – príslušných reflexov. Uvedený koncept pomáha lepšie pochopiť tvorbu a koordináciu reflexov na úrovni CNS. Nálezy z výskumu prehĺtacieho reflexu majú snahu pomôcť pri poznaní funkcií a vzájomných kooperácií svalových skupín krku, ktoré sa zúčastňujú pri vzniku prehĺtania. Tieto výsledky, ako aj interakcie reflexu prehĺtania s inými motorickými dejmi respiračného systému sú aplikovateľné pri tvorbe niektorých terapeutických metód napr. pri liečbe dysfágie.

Na základe rozdielnych efektov chladenia n. vagus a vagotómie na kašeľ autor predpokladal, že je rozdiel či aferentná informácia prichádza do CNS v pozmenenom stave –

reverzibilné chladenie alebo nepríde vôbec - vagotómia. Autorove nálezy môžu prispieť k rozšíreniu poznatkov o kompenzácii patologicky zníženej efektívnosti kašľového reflexu u pacientov s nervovou paralýzou, neurodegeneratívnymi ochoreniami alebo svalovou dystrofiou, resp. patologicky zvýšenej kašľovej odpovedi. Ďalej autorove výsledky poukázali na významný efekt aktivity receptorov pľúcneho rozpätia a s tým súvisiace zmeny v objemovej spätnej väzbe pľúc na kašeľ. Najefektívnejšie antitusiká pôsobia na centrálnej úrovni. Tieto však vykazujú mnoho nežiaducich vedľajších účinkov. Preto je pochopenie mechanizmov a miest účinku antitusík, ako aj nájdenie perspektívnych antitusických látok s minimálnym výskytom vedľajších účinkov veľmi žiaduce.

Otázka autorovi :

- Kde autor vidí najvýznamnejší prínos svojej habilitačnej práce pre klinickú prax ?

Záver:

Autor spracoval vo svojej habilitačnej práci tému „**Zmena excitability a rytmicity tracheobronchiálneho kašľa centrálnymi a periférnymi vplyvmi**“. Práca je súborom vybraných publikovaných prác doplnených komentárom, práca je vytvorená z najvýznamnejších vedeckých prác publikovaných v medzinárodných časopisoch, v ktorých je autor prvým prípadne korešpondenčným autorom alebo spoluautorom na Ústave lekárskej biofyziky JLF UK v Martine. Práca je prehľadná, systematicky zostavená a spracovaná.

Po úspešnej obhajobe a zodpovedaní vznesených otázok odporúčam aby habilitačná práca **RNDr. Michala Šimera PhD.**, z *Ústavu lekárskej biofyziky JLF UK v odbore lekárska biofyzika „Zmena excitability a rytmicity tracheobronchiálneho kašľa centrálnymi a periférnymi vplyvmi“* slúžila v zmysle platných predpisov ako podklad pre priznanie vedecko-pedagogickej hodnosti *docent*.

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Vyšné Hágy 5 .4. 2019