



prof. MUDr. Ján Benetin CSc
Neurologická klinika Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity,
Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 82606 Bratislava

Posudok dizertačnej práce

Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci

MUDr. Michaely Kaiserovej

Dizertačná práca MUDr. Michaely Kaiserovej „Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci“ má 113 strán. Po úvode v druhej časti autorka sumarizuje súčasné poznatky o Parkinsonovej chorobe venuje sa podrobne motorickým aj nemotorickým príznakom ochorenia, detailnejšie sa venuje autonómnej dysfunkcii.

V tretej kapitole popisuje možnosti detekcie autonómnych porúch pri Parkinsonovej chorobe. Na záver kapitoly zaradila prácu „Česká verze Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-AUT)“, ktorej je prvou autorkou. V nej v spolupráci s ďalšími dvoma renomovanými centrami pre liečbu Parkinsonovej choroby v Českej republike validizovala dotazník odporúčaný Movement Disorders Society. Považujem to za veľmi užitočný projekt.

V štvrtej kapitole sa venuje chromograninu A a jeho možnému využitiu v diagnostike Parkinsonovej choroby. V úvode sumarizuje súčasné literárne poznatky o chromograninoch obecné a poznatky o zmenách ich hladín u neurodegeneratívnych ochorení. Informácie o možnom využití chromograninu A v diagnostike neurodegeneratívnych ochorení vrátane Parkinsonovej choroby sú veľmi sporé. To podčiarkuje význam práce autorky. Na záver kapitoly autorka zaradila dva články zaoberajúce sa hladinami chromograninu A v likvore pacientov s Parkinsonovou chorobou a ich vzťahom k rozvoju ortostatickej hypotenzie. „Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in the treatment-naive early stage Parkinson's disease. a pilot study.“, „Orthostatic hypotension is associated with decreased cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in early stage of Parkinson's disease“.

V teoretickej časti práce autorka preukázala, že vybranú problematiku má solídne naštudovanú a rozumie jej. Autonómna dysfunkcia pri Parkinsonovej chorobe predstavuje závažný diagnostický aj terapeutický problém. Často významným spôsobom participuje na zhoršenej kvalite života pacientov. Téma práce je z tohto hľadiska aktuálna a výsledky práce sú prínosné pre aktuálnu klinickú prax (validizácia českej verzie dotazníku SCOPA-AUT), aj pre poznanie etiopatogenézy autonómnych porúch pri Parkinsonovej chorobe. Metódy použité v práci sú v súlade s cieľmi práce. Štatistické spracovanie výsledkov je primerané charakteru získaných dát.

K práci nemám zásadné pripomienky.

Mám dve otázky:

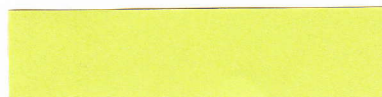
V súčasnosti sa obecné akceptuje predstava, že autonómna dysfunkcia pri parkinsonovej chorobe včítane ortostatickej hypotenzie je spôsobená prevažne postihnutím periférnej časti autonómnej regulácie. Podporujú to aj nálezy MIBG SPECT srdca pri Parkinsonovej chorobe. Môžu výsledky práce doktorandky zmeniť tento názor?

Neuvažovala doktorandka o sledovaní hladín chromograninu A u pacientov s MSA-P ?

Záverečné hodnotenie:

Predložená práca MUDr. Michaely Kaiserovej „Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci“ spĺňa kritériá dizertačnej práce podľa príslušných predpisov odporúčam ju k obhajobe a v prípade úspešnej obhajoby udelenie akademického titulu „doktor“ („philosophiae doctor“ PhD.)

V Bratislave 7. 7.2015



prof. MUDr. Ján Benetin CSc

Děkanátu Lékařské fakulty UP

Referát vědy a výzkumu

Třída Svobody 8

771 26 OLOMOUC

Č.j. UPOL-80607/19104.2015

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce MUDr. Michaely Kaiserové: „Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci“

Předložená práce obsahuje v pevné vazbě 91 stran textu formátu A4 ve standardním řádkování + 22 stran uvádějících seznam použité odborné literatury + 6 stran seznamu vlastních prací vztahujících se k tématu disertační práce. Další 16 nečíslovaných stran obsahuje xerokopie tří původních prací autorky vztahujících se k tématu disertační práce + 11 stran manuskriptu práce: Ortostatic hypotension is associated with decreased cerebrospinal fluid levels of chromogranin A in early stage of Parkinson's disease s připojeným dokladem o jejím přijetí k publikaci v časopisu „Clinical Autonomic Research“.

Po titulní straně je dalších devět věnováno autorskému prohlášení o autenticitě práce, poděkování školiteli a spolupracovníkům, podrobnému obsahu a seznamu použitých zkratk. 42 stran je věnováno podrobnému popisu Parkinsonovy nemoci a zejména s ní spojených autonomních poruch. Tento přehled je cenným zejména proto, že obsahuje údaje z nejnovějšího odborného písemnictví, mnohdy významně doplňující nebo dokonce měnící obecně známá fakta o této závažné neurodegenerativní chorobě. Autorka zde dokumentuje hluboké znalosti a přehled v současném odborném písemnictví a zároveň pozoruhodný talent didaktický, když fakta sděluje čtivou formou v logickém pořadí za použití jasných a syntakticky stručných formulací s uměřeným užitím cizích slov, zejména dnes obecně nadužívaných anglicismů. Kultura užitého jazyka je v práci na vysoké úrovni, ortografie bezchybná a také formální úprava vzorová, když v celé práci jsem napočítal pouze pět překlepů.

K textu mám přesto několik kritických připomínek:

1. Na straně 20 přičítá „pill rolling tremor“ pronačně - supinační charakter. Jsem si jist, že tímto mechanismem by pilulku nebyl schopen ~~ne~~ vytvořit ani Michelangelo Buonarroti, protože jde o flekčně extenční pohyb flektovaného ukazováku proti extendovanému palci, které navíc (podobně jako všechny ostatní prsty) pronace a supinace vůbec schopny nejsou.
2. Na straně 24 autorka hovoří o halucinacích, které jsou většinou spojeny s náhledem na neexistující povahu vnímaných skutečností. V tom případě se ovšem jedná o

pseudohalucinace. Zde si nejsem jist, jestli anglosaská literatura, ze které dnes prakticky všichni autoři čerpají, tento termín užívá, nicméně např. v Hoeschlově učebnici psychiatrie je rozdíl v obou pojmech přesně popsán.

3. Na str. 37 jsou zmíněny poruchy mikce v širokém rozmezí 38 -71% nemocných Parkinsonovou chorobou. S ohledem na skutečnost, že u mužské části populace v inkriminovaném věku jsou prakticky všechny formy popsaných projevů přítomny ve vysokých procentech v důsledku hypertrofie prostaty, zasloužila by si problematika samostatných údajů pro muže a ženy.
4. Na straně 44 cituje autorka studii Chaudhuriho a spol., kteří zjistili, že z nemotorických projevů Parkinsonovy choroby šlo nejčastěji o bludy. O tomto symptomu však na straně 24, kde se nachází kapitola věnovaná psychotickým příznakům, není ani zmínky a v tabulce na straně 25 jsou uvedeny až na posledním místě.
5. Na straně 81 užívá autorka termín „ortostatický stres“ v souvislosti s „head- up tilt table“ testem. Z definice stresu (Wikipedia) jako „ funkčního stavu organismus kdy je tento vystaven mimořádným podmínkám (stresorům)“ nicméně vyplývá, že v důsledku naprosté fyziologičnosti procesu vzpřímení těla z polohy vleže do stoje o stres v tomto případě nejde.

Druhá část disertačního spisu, sestávající z prací prošlých náročným recenzním řízením v renomovaných odborných časopisech logicky věcné chyby neobsahuje. U první práce je třeba ocenit sofistikovaný způsob zajištění co možná největší dokonalosti převodu testu z angličtiny do češtiny, schopnost získat pro spolupráci všechna specializovaná centra v ČR a v neposlední řadě pak praktickou hodnotu výstupu. U druhé a třetí práce jejich originalitu a kritický přístup autorky k hodnocení vlastních výsledků. Lze jen litovat, že v těchto případech se nepodařilo zajistit spolupráci více specializovaných center množství klinického materiálu podstatněji převyšující dolní hranici statistické zpracovatelnosti výsledků.

K autorce mám jedinou otázku, a to: Na straně 28 popisuje „syndrom neklidných nohou“ a na straně 29 „akatízi“. Jaký je její názor na vzájemný vztah těchto symptomů?

V závěru konstatuji, že disertační práce MUDr. Michaely Kaiserové „Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci“ obsahuje původní a pro obor klinické neurologie cenné poznatky. Práce prokázala schopnost autorky dokonale se teoreticky seznámit se šířeji zadanou problematikou, nalézt si vlastní řešitelné výzkumné téma, k řešení použít vhodnou metodiku a svoje výsledky kriticky zhodnotit. Zjištěné drobné nedostatky nesnižují významně vysokou kvalitu textu. Část jejích výsledků přináší poznatky bezprostředně použitelné v klinické neurologické praxi. Publikace tří původních prací v odborných časopisech s IF spolu s další publikační aktivitou autorky dokumentuje dostatečně kvalitu její vědecko-výzkumné činnosti. Na základě těchto skutečností jsem dospěl k závěru, že předloženou disertační práci doporučuji k obhajobě a autorku v případě úspěšného absolvování obhajoby k udělení akademického titulu doktor, ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci 15. 6. 2015

Prof. MUDr. Karel Urbánek, CSc.

Věc: Disertační práce MUDr. Michaely Kaiserové „Autonomní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci“

Posudek oponenta.

MUDr. Michaela Kaiserová **pracuje v týmu Neurologické kliniky PU V Olomouci**, který se pod vedením prof. MUDr. Petra Kaňovského, CSc., zabývá neurodegenerativními chorobami nervového systému. MUDr. Kaiserová se zaměřila na autonomní dysfunkce Parkinsonovy nemoci. Většina neurologů hodnotí poměrně přesně motorické projevy Parkinsonovy nemoci, ve druhé řadě jsou kognitivní i behaviorální projevy a teprve na konci jsou hodnoceny autonomní příznaky či příznaky neuropatie. Přitom autonomní příznaky jsou velmi důležité, nemocného různým způsobem obtěžují a mohou být také zdrojem závažných komplikací.

V **úvodní části** se Dr. Kaiserová věnuje obecným charakteristikám Parkinsonovy nemoci – patogenezi, patologickým nálezům i klinickým příznakům. Snaží se nacházet vztahy patologického procesu a autonomní dysfunkce. Ve **druhé části** se věnuje detekci autonomních dysfunkcí, jejich sumarizaci a kvantifikaci. Přeložila z angličtiny dotazník (SCOPA-AUT) a následně byl tento dotazník validizován 135 pacienty z extrapyramidových center v Olomouci, Brně i Praze. V **závěrečné části** se věnuje problematice chromatograninu A, který se nachází v katecholaminergních neuronech. Hladiny chromatograninu v krvi a likvoru mohou odrážet úbytek těchto neuronů, a tedy být korelátem progresu degenerativních změn neuronů v oblasti kmene a bazálních ganglií u Parkinsonovy nemoci. Sníženou hladinu chromatograninu A v likvoru prokázala u parkinsoniků s ortostatickou hypotenzí, a to na rozdíl od parkinsoniků bez ortostatické hypotenze a zdravých kontrolních osob, kteří mají hladinu chromatograninu A normální.

Disertační práce **má 120 stran** a obsahuje tyto kapitoly: Úvod, Parkinsonova nemoc, Možnosti detekce autonomních poruch u Parkinsonovy nemoci, Chromatogranin A a jeho možné využití v diagnostice Parkinsonovy nemoci, Diskuzi, Závěr, Souhrny – česky i anglický, Seznam použité literatury, Vlastní publikace. Jako přílohy jsou in extenso přiloženy 4 články. Je přiložen seznam 213 prací, z nich 6 je českého původu a 31 je zcela recentních (do 3 let). Přiložen i seznam vlastních prací Dr. Kaiserové.

Jednotlivé body posudku:

a/ **Téma disertační práce** je aktuální. Parkinsonova nemoc má vysokou prevalenci, v zorném poli lékařů dominují motorické příznaky a pak psychické změny. Známky autonomní dysfunkce z mnoha systému stojí v pozadí a bývají i často zanedbávány.

b/ **Disertace splnila svůj účel.** V patogenezi i v klinických nálezech u Parkinsonovy nemoci byly podány jasné patologické momenty s průvodními příznaky, které mají autonomní charakter, a které výrazně obtěžují nemocné, vedou ke komplikacím. Tyto autonomní příznaky je nutno poznat,

diagnostikovat a kvantifikovat, a posléze cíleně léčit. Pro známky autonomní dysfunkce parkinsoniků byla vytvořena česká verze dotazníku SCOPA-AUT.

c/ **Z uvedených metod** jsou jednak vyšetřovací metody cílené na autonomní dysfunkce – např. test na nakloněné rovině, využití dotazníku SCOPA-AUT, a nakonec i průkaz snížené hladiny chromatograninu A v likvoru u parkinsoniků s autonomní dysfunkcí – v tomto případě s ortostatickou hypotenzí.

d/ **Disertace přinesla nové poznatky.** Z těchto poznatků jsou na prvním místě ty poznatky laboratorní, které se týkají hladin chromatograninu A v likvoru u parkinsoniků s autonomní dysfunkcí. Rovněž upozornění na patomechanismy vzniku autonomní dysfunkce – např. ortostatické hypotenze (1. Ztráta sympatických noradrenergických vláken zásobujících srdce, 2. Extrakardiální noradrenergická denervace, 3. Snížení barreflexní odpovědi) mají pro specialisty zabývající se autonomní dysfunkcí zásadní význam.

e/ **Nové poznatky** v práci Dr. Michaely Kaiserové ovlivní značnou neurologů i specialistů z extrapyramidových poraden, případně i kardiologů, a ve svých důsledcích povedou k diagnostice autonomních dysfunkcí u parkinsoniků na podstatně vyšší úrovni, a následně dojde i ke zlepšení léčebných opatření.

f/ **Disertační práci** dr. Kaiserové jsem pozorně přečetl, včetně 4 publikací in extenso, což vedlo k mnoha otázkám, z nichž tři uvádím.

1. Postižení autonomního nervového systému u Parkinsonovy nemoci se v časných stádiích projevuje zácpou, potížemi s močením, sexuální dysfunkcí a **sníženou kardiální chronotropní odpovědí v průběhu cvičení**. Mohla byste tu sníženou kardiální chronotropní odpověď blíže objasnit a nastínit její využití v diagnostice.
2. Neuropatologické změny (Lewyho neurity a Lewyho tělíska) postihují více struktur – a to jak centrálního, tak periferního i enterického nervového systému. Proč právě enterického systému – má právě tento systém jinou charakteristiku než např. kardiální či urogenitální? Je postižení **enterického autonomního systému** specifické pro Parkinsonovu nemoc?
3. Na straně 74 uvádíte: U všech pacientů byla vyloučena polyneuropatie **za užití standardní polymyografie**. Jedná se opravdu o polymyografii? Nejedná se pouze o motorickou a senzitivní neurografii?

Po pečlivém prostudování disertační práce MUDr. Michaely Kaiserové doporučuji práci k obhajobě (dle par. 47 VŠ zákona 111/98 Sb.). Dr. Kaiserová prokázala tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky kladené na disertace standardně v daném oboru a doporučuji udělení vědeckého hodnosti Ph.D.

Pardubice, 02.07.2015

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc

Nemocnice Pardubického kraje, a.s.
Pardubická nemocnice
Neurologická klinika
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
IČ: 275 20 536, tel.: 466 011 111

Doc. MUDr. Edvard Ehler CSc.
65 001 066