Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Dariny Aleksijevič

„Neuroendokrinní dysfunkce u dětí a adolescentů po úrazu mozku“

Praha, 26. ledna 2014

Tato práce byla vypracována na Dětské klinice Lékařské fakulty University Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc pod vedením školitelky Doc. MUDr. Jiřiny Zapletalové, PhD. Práce se zaměřuje na posouzení hormonálního stavu dětí po závažných úrazech hlavy, klade si za cíl posoudit četnost hormonálních poruch vzniklých po těchto úrazech a hledat prediktory, které by pomohly vytipovat pacienty v riziku vývoje těchto poruch. Disertační práce je sepsána na 91 stranách, vlastní text končí stranou 56, dále následují přílohy obsahující plnotextové články autorky na téma disertační práce.

Hodnocení předložené disertační práce sleduje následující oponentská kritéria:

1/ Zhodnocení významu disertační práce pro obor

Disertační práce se zaměřila na vysoce aktuální problematiku poruch endokrinních funkcí u dětí po závažných úrazech hlavy. Péče o pacienty se závažnými úrazy hlavy se přednostně zaměřuje na léčbu zranění a posuzování neurologického stavu. Přitom až 2/3 pacientů mají hormonální dysbalanci krátce po úrazu a, jak popisuje autorka ve své práci, až 1/3 pacientů může mít přetrvávající nebo nově vzniklé výpadky hormonálních funkcí mnoho měsíců po úrazu. Autorka svojí prací upozorňuje na zcela nedostatečné sledování a vyšetřování dětí po závažných úrazech s významným dopadem na jejich zdraví a kvalitu života. Disertační prací, publikovanými články s výsledky práce i svojí aktivní přednáškovou činností tak autorka výrazně přispěla k informovanosti pediatrů, dětských endokrinologů i traumatologů v tomto problému.

2/ Postup řešení problému, použité metody, splnění stanoveného cíle

V úvodní části autorka popisuje typy úrazů hlavy, hodnocení jejich závažnosti, anatomické i funkční konsekvence těchto úrazů směrem k funkci hypotalamo-hypofyzární osy. Je zde také přehled studií zaměřených na poruchy endokrinní funkce u dospělých pacientů s úrazy hlavy. Přehled vychází z literární rešerše a je doplněn řadou citací. Vlastní práce začíná na stránce 23. Studie je formulována jako retrospektivně prospektivní. Je správně popsána metodika výběru pacientů, popis získaného souboru pacientů i postup vyšetření hormonálních funkcí. Cíle jsou jasně formulovány, v závěru je doloženo jejich splnění.

3/ Výsledky disertační práce, přínos předkladatele disertační práce

Výsledky vlastní práce jsou pilotní jak rozsahem vyšetřených dětí, tak rozdělením práce na retrospektivní a prospektivní část. Dosud publikované výsledky vyšetření dětských pacientů zahrnují maximálně 54 dětí, zatímco autorka sesbírala data a vyšetřila v retrospektivní části 30 dětí a v prospektivní části 58 dětí, tedy rozsáhlejší soubor pacientů. Četnost záchytu hormonální poruchy odpovídá dříve publikovaným pracím. I když v prospektivní části studie je záchyt hormonálních deficitů nižší, lze předpokládat, že některé poruchy – jako např. výpadek gonadotropinů bude možné diagnostikovat až v případě chybějícího nástupu dospívání u zatím malých dětí. Autorka se podílela na práci s daty, vyšetřování pacientů včetně vyšetření stimulačními testy i statistickém zpracování výsledků.

4/ Celkové zhodnocení disertační práce

Disertační práce je věcná, zaměřená na vysoce aktuální téma, dobře metodicky zpracovaná s dosažením vytyčených cílů. Publikační aktivita autorky zahrnuje jak přehlednou publikaci na téma disertační práce, tak publikování vlastních výsledků v odborném časopise. Autorka prezentovala výsledky na českém i mezinárodním fóru v dostatečné míře.

K předložené práci mám tyto otázky:

1) Některé z výsledků jsou prioritní i z hlediska mezinárodního písemnictví. Plánuje autorka publikaci výsledků nebo kasuistiky v mezinárodním časopise?
2) Jaké doporučení pro endokrinologickou praxi by autorka navrhla v případě sledování dětí, u kterých byl prokázán nebo bylo vysloveno vážné podezření na syndrom natřásaného dítěte?
3) Jaké časové období zahrnuje přechod akutní poúrazové fáze do pozdní fáze – tj odkdy lze hovořit o tom, že přetrvávající hormonální porucha je ještě transitorní a od kdy je již trvalá?
4) Jaký mechanismus úrazu hlavy nejčastěji koreluje s přetrvávající hormonální poruchou?
5) Budou pacienti ve studii, kteří neměli žádný výpadek hormonální funkce sledováni po ukončení studie? Zvláště mě zajímají děti předpubertální, u kterých nebylo možné případný výpadek gonadotropinů zatím zjistit.

Na předložené práci jsem nenašla žádné formální a formulační nedostatky. Doporučuji proto tuto práci přijmout v předložené formě jako podklad pro obhajobu. Doporučuji, aby **uchazečce byl udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph. D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.**

Se srdečnými pozdravy.

Doc. MUDr. Štěpánka Průhová, PhD.

Doc. MUDr. Ľudmila Košťálová,CSc., II. Detská klinika LF UK a DFNsP, Limbová 1,
833 40 Bratislava

Posudok

na dizertačnú prácu **MUDr. Dariny Aleksijević Neuroendokrinní dysfunkce u dětí a adolescentú po úrazu mozku.**

Úrazy detí a adolescentov sa podieľajú temer na polovine všetkých úmrtí v detskom veku. Trauma hlavy v detskom veku je jednou z najčastejších poranení, ktoré vedú k hospitalizácii a okrem úmrtia, môže mať za následom celoživotné poškodenie organizmu. Jedným z následkov traumy mozgu je poškodenie hypotalamo- hypofyzárneho systému, ktorého následkom je nedostatočná alebo nadmerná sekrécia hormónov daného systému. Porucha hormonálneho statusu môže ešte zhoršiť fyzický a psychický vývoj detí po traume mozgu. Poruchy oranizmu spôsobené hormonálnou dysbalanciou vznikajú postupne, plíživo, neraz týždne až mesiace po traume. Deti môžu mať nadmernú svalovú slabosť, rýchlo sa unavia , horšie znášajú stresové situácie, mávajú depresie, poruchy pamäti a pozornosti. U niektorých detí sa objaví porucha rastu a nástupu puberty. Až posledné roky sa začala venovať zvýšená starostlivosť deťom po traume mozgu v zmysle porúch endokrinného systému.

Téma dizertačnej práce *MUDr. Dariny Aleksijević Neuroendokrinní dysfunkce u dětí a adolescentú po úrazu mozku* bola veľmi dobre zvolená, odrážajúca momentálnu potrebu zhodnotenia neuroendokrinných porúch u detí po traume mozgu v závistlosti od závažnosti a času od prebehnutej traumy a pokúsiť sa definovať možné rizikové faktory predisponujúce k jej vzniku. Konečným cieľom práce bolo vypracovať štandardné diagnostické a liečebné postupy u detí a adolescentov po traume mozgu, aby sa minimalizovalo poškodenie organizmu hormonálnou poruchou. Dizertantka svoju prácu rozdelila na dve časti. Prvú , retrospektívnu, tvoria pacienti, u ktorých bol hormonálny status dodatočne zisťovaný z chorobopisu a pacienti boli jednorazovo predvolaní a vyšetrení niekoľko týžňov až mesiacov po traume mozgu. Druhú skupinu , prospektívnu,tvorili pacienti, ktorí boli longitudinálne sledovaní od začiatku úrazu až niekoľko týždňov a mesiacov po úraze. V oboch skupinách išlo o pacientov, ktorí mali závažné až veľmi závažné poškodenie mozgu podľa GCS. Výsledkom sledovania retrospektívnej skupiny boli zistenie výskytu SIADH a DI u 6 detí v skorej poúrazovej fáze, kde táto porucha bola u 5 detí prechodná. V pozdnej poúrazovej fáze (1,5-3 roky po úraze) autorka našla hormonálnu poruchu u 5 pacientov, čo tvorilo 16,7% detí z vyšetreného súboru. Do prospektívnej skupiny autorka v akútnej fáze zahrnula 58 detí a adolescentov, ktorých vyšetrila 3, 6 a 12 mesiacov od úrazu. V akútnej fáze zistila vysoký výskyt (45%) zmien svedčiacich pre centrálnu hypotyreózu a u 25% adolescentov hypogonadotropný hypogonadizmus. Opäť bol vysoký výskyt DI a SIADH, ktoré boli len prechodné. Prevalencia hormonálnych porúch bola 17,9%. Na základe daných

výsledkov autorka konštatuje, že u ťažkých a stredne ťažkých mozgových úrazov treba urobiť hormonálne vyšetrenie v akútnej fáze ale aj v časovom odstupe až do 12 mesiacov bez ohľadu na klinický stav pacienta. Autorka za najrizikovejšiu skupinu považuje pacientov s GCS pod 8, s patolog. nálezom na CT, resp. MRI mozgu, u ktorých po úraze dochádza k poruche vnútorného prostredia (DI,SIADH, CSWS). V závere práce autorka doporučuje u detí so stredne ťažkým a ťažkým traumatickým poškodením mozgu vyšetriť hormonálny status v akútnej fáze a s časovým odstupom 6-12-24 mesiacov. Včasná diagnostika a liečba hormonálnych porúch priaznivo ovplyvní telesný a duševný vývoj dieťaťa po traume mozgu.

Práca je napísaná na 46 stranách, doplnená zoznamom publikačnej a prednáškovej činnosti, prílohou s informovaným súhlasom a jednotlivými publikáciami. V úvode práce je literárny prehľad o danej problematike, vlastná práca s diskusiou a záverom je na 21 stranách, doplnená 12 tabuľkami a 8 obrázkami s pozitívnymi MRI nálezmi. Práca je predľadne a zrozumiteľne napísaná. Pri spracovaní výsledkov autorka využila optimálne štatistické metodiky. Ciele vytýčené v úvode práce autorka splnila.

Predložená dizertačná práca je prvou komplexnou prácou v Čechách a na Slovensku, ktorá zhodnotila endokrinné zmeny u detí a adolescentov po traume mozgu a na základe výsledkov charakterizovala rizikovú skupinu pacientov s možnými hormónálnymi zmenami a poukázala na nutnosť ich dlhodobého sledovania.

K práci nemám žiadne pripomienky.

Otázky pre autorku:

1. V prospektívnej skupine – v akútnej fáze -ste zistili vysoký výskyt centrálnej hypotyreózy. Nebolo by vhodné ešte vyšetriť rT3 za účelom vylúčenia „sick syndrómu"?

2. Čo považujete za príčinu hypogonadotropného hypogonadizmu u adolescentov v akútnej fáze v prospektívnej skupine pacientov ?

Prácu považujem za vynikajúcu, spĺňa všetky kritéria stanovené pre dizertačnú prácu, a preto ju doporučujem k ďalšej oponentúre.

Navrhujem MUDr. Darine Aleksijević udeliť akademický titul „ philosophiae doctor" (PhD).

V Bratislave 20.1.2014 Doc. MUDr. Ľudmila Košťálová, CSc.