

MUDr. Kateřina Kotíková – „Prospektivní studie dlouhodobých neurologických následků akutní intoxikace metanolem. Oponentský posudek.

Dr. Kateřina Kotíková je členkou týmu, který se pod vedením prof. Sergeje Zacharova zabývá neurotoxikologickými aspekty různých škodlivin. Intoxikace metanolem v roce 2012 byla komplexně vyšetřena a dlouhodobě sledována. Přispěla k dalšímu rozvoji poznatků v oblasti neurotoxikologické problematiky. Dr. Kotíková zaměřila svou práci na dlouhodobé sledování nemocných po intoxikaci metanolem, a to nejen hodnocením klinického nálezu, ale také zobrazovacími metodami (MR, DaT SPECT), elektrofyziologickým vyšetřením (EMG kondukční studie), oftalmologickým i neuropsychologickým sledováním. Sledování nemocných trvalo 6 let. Školitelem Dr. Kotíkové byl prof. Sergej Zacharov.

Vlastní práce je uvedena na 91 stránkách. Po úvodu do problematiky – literární přehled poznatků a názorů na jednotlivé aspekty intoxikace metanolem. Nejprve byly uvedeny informace o toxickém působení metanolu, pak klinické příznaky, terapie a prognóza intoxikace. Následoval popis poškození zraku, postižení CNS, dosti podrobný rozbor MR nálezů včetně volumetrie bazálních ganglií, vyšetření DaT SPECT. Výskyt polyneuropatie byl rozebrán jak z klinického pohledu tak i EMG vyšetřením – kondukčními studiemi.

Dr. Kotíková uvedla 4 cíle disertační práce. Všechny cíle jsou komplexní, dále strukturované.

Vlastní soubor obsahuje 55 pacientů po akutní intoxikaci metanolem. V průběhu 6 let byli všichni nemocní vyšetřeni čtyřikrát (včetně MRI, SPECT, EMG, oční vyšetření – VEP i OCT). U 46 nemocných bylo provedeno MRI vyšetření a byly prokázány hemoragické léze u 15 a nehemoragické léze u 9. Nejčastějšími nálezy (16) byly bilaterálně symetrické nekrotické léze putamen. Další nekrotické změny u nižšího počtu nemocných byly v globus pallidus, v mozkovém kmeni či v subkortikální bílé hmotě. U neurozobrazovacích metod (CT v akutním stavu, následně MRI v intervalech až 6 let) se zdůrazňují různé patomechanismy na rozvoji nehemoragických nekrotéz (kys. mravenčí, acidóza) či spouštěním degenerativního procesu.

Na rozvoji hemoragických cerebrálních změn se významně podílela hloubka intoxikace s defektem bazi, anion gap, přímý efekt kyseliny mravenčí. U hemoragických mozkových lézí byly nalezeny vyšší sérové hladiny laktátu a glukózy, což svědčilo o hlubší a delší hypoxii a vážnějším poškození nejen neuronů, ale také oligodendroglie. Nejčastější bylo krvácení do putamen. Krvácení do mozku je v literatuře popisováno jako vzácná komplikace, avšak v prezentovaném souboru je častější než non-hemoragické léze mozku. Non-hemoragické cerebrální léze byly nejčastější lokalizovány v putamen (oboustranně), v pallidu, v kmeni.

V práci byly uvedeny statistické údaje o systémové antikoagulační terapii aplikované během hemodialýzy a její event. vliv na mozkové krvácení. Tento vliv však nebyl prokázán.

Pro stanovení funkčního poškození bazálních ganglií akutní intoxikací metanolem bylo u 42 nemocných provedeno DaT SPECT za použití ¹²³I-ioflupanu. Byla prokázána statisticky významná korelace mezi tíží intoxikace putamen posterior a poškození zraku (dle OCT)

Postižení periferní nervové soustavy bylo stanoveno na podkladě klinického vyšetření a kondukčních studií (motorická neurografie n. peroneus a n. tibialis a senzitivní neurografie n.suralis, oboustranně). Nebyl prokázán vztah mezi tíží intoxikace metylalkoholem a senzitivně-motorickou polyneuropatií. Naopak polyneuropatie byla přítomna u osob s chronickým alkoholismem a diabetiků.

V závěru práce dr. Kotíková obšírně sumarizuje zjištěné a prodiskutované nálezy. Hemoragické a nehemoragické léze mozku způsobené akutní intoxikací metanolem jsou v důsledku tíže intoxikace. Hemoragické léze nejsou „vzácnou komplikací léčby“ ale jsou častější než hemoragické léze. Prokrvácení ložiskových změn není na podkladě podání celkové antikoagulace v průběhu léčebné hemodialýzy.

Na podkladě opakovaných vyšetření DaT-SPECT byla stanovena funkční léze putamen (zejména putamen posterior), která koreluje s tloušťkou RNFL na OCT.

Nebyla prokázána polyneuropatie, která by se rozvinula na podkladě intoxikace metylalkoholem.

Na konci práce byl uveden seznam zkratk.

V disertační práci byly použity odkazy na 172 prací.

Autorka uvedla seznam 20 vlastních prací, ve 3 z nich je prvou autorkou (Q1,Q2- dvakrát).

Jsou přiloženy 3 práce in extenso.

Posudek:

Téma práce je aktuální. Intoxikace metanolem je stálou hrozbou a znalosti o terapeutickém postupu i rozvoji komplikací jsou velmi důležité.

V práci byly použity sofistikované metody – MRI včetně volumetrie, DaT SPECT, oftalmologické vyšetření včetně OCT – tloušťka RNFL.

Práce oslovuje nejen toxikology, ale rovněž intenzivisty, neurology, neurofyziology, radiology, oftalmology.

Po pročtení práce mám tyto dotazy:

1.V práci se uvádí, že putamen je predilekčně postiženo při intoxikaci metanolem, a to pro poruchu hematoencefalické bariéry s následným hromaděním kyseliny mravenčí, ale také vyššími nároky na zásobení kyslíkem či citlivost k oxidačnímu stresu a další. Který z těchto patomechanismů je tím vůdčím?

2.Jaké jsou poruchy chůze v průběhu těch 6 let po akutní intoxikaci – extrapyramidového typu, frontální, v souvislost s poruchou zraku a psychiky?

3.Na podkladě klinického nálezu a kondukčních studií byla diagnostikována senzitivně-motorická axonální polyneuropatie. Přitom předpoklad té axonální motorické poruchy mohl být stanoven pouze nepřímo – ze snížení motorické odpovědi při stimulaci. Nebyla alespoň u části nemocných provedena jehlová EMG s případným nálezem fibrilací a se zhodnocením MUP – potenciálů motorických jednotek?

MUDr. Kateřina Kotíková prokázala tvůrčí schopnosti v této oblasti výzkumu a práci doporučuji k obhajobě. Doporučuji rovněž, aby na základě úspěšné obhajoby byl MUDr. Kateřině Kotíkové udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Pardubice, 21.9.2021

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.