



Univerzita Komenského v Bratislave
Jesseniova lekárska fakulta
v Martine

Univerzitná nemocnica
Martin
Kollárova 2
036 01 Martin

Neurologická klinika

Oponentský posudok dizertačnej práce

Názov práce: Vestibulárni a posturálni biomarkery u spinocerebelárnych ataxií a periferných vestibulárnych lézií
Autor: MUDr. Michaela DANKOVÁ
Štúdijský program: Neurovědy
Školiteľ: doc. MUDr. Jaroslav JEŘÁBEK, CSc.
Konzultant: doc. MUDr. Martin VYHNÁLEK, Ph.D.

Oponent: Doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD.
Dátum: 13.06.2022 v Martine



Oponentský posudok

Výskum nových biomarkerov vybraných neurologických ochorení je vysoko aktuálna. Skúmanie posturálnych a vestibulárnych abnormít u pacientov s degeneratívnymi cerebelárnymi ataxiami a periférnych vestibulárnych lézií môže priniesť nový pohľad k ich diagnostike a diferenciálnej diagnostike.

Predložená práca, vrátane obsahu a zoznamu použitých bibliografických odkazov, bez príloh má celkovo 81 strán. Prílohy pozostávajú z 4 pôvodných článkov publikovaných v impaktovaných časopisoch. Práca ma štandardnú štruktúru, je logicky vybudovaná, je napísaná v češtine, kvalitným odborným jazykom a jasným, zrozumiteľným štýlom. Práca obsahuje 12 kapitol. Súčasťou práce je aj prehľad publikačnej činnosti autorky počas doktorandského štúdia (6 originálnych prác, 9 prednášok alebo posterov) a zoznam príloh k téme dizertačnej práce. V teoretickom úvode práce sa v prvej časti (kap. 1.1.) venuje problematike degeneratívnych cerebelárnych ataxii so zameraním na autozomálne dominantné spinocerebelárne ataxie, Friedreichovu ataxiu ako u nás najčastejšiu spinocerebelárnu ataxiu s autozomálne recesívnym typom dedičnosti, idiopatickú cerebelárnu ataxiu s neskorým nástupom a syndróm CANVAS. V druhej časti úvodu (kap. 1.2.) sa venuje problematike periférnej vestibulárnej poruchy so zameraním na chronicky prebiehajúce stavy (unilaterálna a bilaterálna vestibulopatia a vestibulárne schwanómy). Tretia časť úvodu (kap 1.3.) je venovaná posturálnym, vestibulárnym a okulomotorickým abnormalitám pri cerebelárnym ataxiách. V 2. kapitole definuje hypotézy a ciele habilitačnej práce. V 5. kapitole popisuje súhrny s výsledkami 4 vlastných štúdií, 6. kapitola je venovaná súhrnnej diskusii a 7.kapitola zhodnoteniu cieľov a hypotéz so záverom.

Cieľom prvej štúdie bolo preukázať schopnosť video Head Impulse testu kvantifikovať reziduálnu vestibulárnu funkciu u pacientov po jednostrannej operácii vestibulárneho schwannomu s vestibulárnou neurektómiou retrosigmoidálnym prístupom. Do štúdie bolo zaradených celkovo 39 pacientov. Aj napriek skutočnosti, že na operovanej strane nebola prítomná kalorická odpoveď u 100% pacientov, určitá skupina pacientov (n=7(18%)) mala na rovnakej strane vysoký gain VOR pre horizontálny kanálik. Na



neoperovanej strane bol významne vyšší gain VOR v podskupine s vysokým gainom VOR než v podskupine s nízkym gainom VOR na operovanej strane. Gain VOR bol na operovanej strane signifikantne vyšší v prípadoch s menej radikálnou operáciou. Ostané faktory nemali na rozdiely vplyv.

Cieľom druhej štúdie bolo určiť význam 3 Hz posturálneho tremoru v diagnostike pacientov s cerebelárnou ataxiou neurodegeneratívnej etiológie v porovnaní s pacientami s periférnou vestibulopatiou a zdravou kontrolnou skupinou. Do štúdie bolo zaradených 30 pacientov s degeneratívnym ochorením mozog. Kontrolnú skupinu s chronickou periférnou vestibulopatiou tvorilo 30 pacientov a zdravú kontrolnú skupinu tvorilo 40 zdravých dobrovoľníkov. Vo výsledkoch autori dokázali 100% špecificitu a vysokú (90%) senzitivitu 3Hz posturálneho tremoru v odlíšení pacientov s degeneratívnymi cerebelárnymi ataxiami od pacientov s vestibulopatiou a zdravých kontrol. Senzitivita a špecificita 3Hz tremoru bola vyššia ako ostatné štandardné posturografické parametre. Jednalo sa o prvú štúdiu, ktorá systematicky sledovala 3Hz tremor u pacientov s neurodegeneratívnymi cerebelárnymi ataxiami s neskorým nástupom príznakov.

Cieľom tretej štúdie bolo určiť význam testovania dynamickej zrakovkej ostrosti v diferenciálnej diagnostike pacientov s cerebelárnou ataxiou. Jedná sa o prvú štúdiu, ktorá sa venovala tejto problematike. U pacientov s cerebelárnou ataxiou bola zachytená vysoká prevalencia poruchy dynamickej zrakovkej ostrosti a to aj s a aj bez vestibulopatie.

Cieľom štvrtej štúdie bolo vyšetriť prítomnosť expanzie (AAGGG) v géne RFC1 u prvých deviatich českých pacientov s CANVAS a podrobne popísať ich fenotyp. CANVAS (syndróm cerebelárnej ataxie, neuropatie, vestibulárnej areflexie) je autozomálne recesívne ochorenie s neskorým nástupom a pomalým priebehom. Autori potvrdili ochorenie CANVAS u štyroch pacientov a jedná sa o prvé potvrdené prípady v Českej republike. Pacienti mali typický priebeh a patognomická senzitivná neuronopatia predchádzala ataxiu.



Komentár a otázky:

1. Neskúsili Ste aspoň u niektorých pacientov v 1.štúdii zobrazit' priebeh vestibulárneho nervu na operovanej strane a porovnať jeho stav u pacientov s vysokým gainom VOR s pacientami s nízkym gainom VOR? Aký typ sekvencie magnetickej rezonancie by bolo najlepšie na toto porovnanie použiť?

2. Zaujímavé by bolo zhodnotenie korelácií medzi skóre dynamickej zrakovej ostrosti, parametrami posturografického vyšetrenia (vrátane 3Hz tremoru) a výsledkami MR volumetrie jednotlivých oblastí cerebella a mozgového kmeňa (napr. pomocou programu Freesurfer, ktorý dokáže tieto oblasti rozparcelovať automaticky).

Záver:

Predložená dizertačná práca MUDr. Michaely DANKOVEJ jednoznačne spĺňa všetky odborné aj vedecké kvality ako po formálnej, tak aj po obsahovej stránke. Práca je vysoko aktuálna a prináša nové pohľady v skúmanej téme - napr. popísanie fenotypu u prvých pacientov s geneticky dokázaným CANVAS syndrómom v Českej republike, význam testovania dynamickej zrakovej ostrosti a 3Hz tremoru v diferenciálnej diagnostike neurodegeneratívnych cerebelárnych ataxii. Postup riešenia a tiež použité metódy v práci sú primerané a správne zvolené. Výsledky plne naplnili stanovené ciele. Autorka na základe predloženej práce jednoznačne preukázala predpoklady k samostatnej vedeckej práci.

Odporúčam prácu na obhajobu, po ktorej úspešnom absolvovaní navrhujem, aby bol autorke udelený akademicko-pedagogický titul "philosophiae doctor - Ph.D." podľa príslušného zákona.

V Martine 13.06. 2022

Doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin