

POSUDEK OPONENTA NA DISERTAČNÍ PRÁCI

Uchazeč: MUDr. Veronika Potočková

Univerzita: Univerzita Karlova

Fakulta: 2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Neurovědy

Název práce: Poškození tenkých nervových vláken v periferním a autonomním nervovém systému u diabetiků.

Oponent: odb. as. MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

Pracoviště: Neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Souhrnná charakteristika předložené práce

Předložená dizertační práce má celkem 88 číslovaných stran a obsahuje dále 4 přílohy (na nečíslovaných stranách). Na vlastní text práce včetně literatury připadá 77 stran. Před textem jsou zařazeny prohlášení autorky, poděkování, abstrakt a klíčová slova v české a anglické verzi, seznam použitých zkratk a obsah práce. Za textem je pak souhrn práce v českém a anglickém jazyce, použitá literatura a seznam publikací autorky, a to jak těch, které jsou podkladem posuzované dizertační práce, tak i dalších publikací, které jejím podkladem nejsou. Součástí dizertační práce jsou také 4 přílohy, kterými jsou významné publikace uchazečky vztahující se k tématu posuzované práce.

Práce je zaměřena na aktuální problematiku postižení tenkých nervových vláken jako biomarkeru časně detekce diabetické neuropatie (DPN), tedy jedné z nejzávažnějších a nejčastějších komplikací diabetu mellitu (DM). Časná detekce neuropatických změn je u těchto pacientů podkladem intenzifikace terapie DM. Tato intervence (spolu se zvýšením pohybové aktivity, redukcí hmotnosti a dalšími intervencemi v oblasti životního stylu) má pak potenciál zbrzdit, zastavit a podle některých publikovaných prací dokonce částečně zvrátit rozvoj periferně neurogenních změn. Časná detekce DPN a z ní vyplývající intervence tedy mohou významně ovlivnit další průběh onemocnění, což akcentuje význam časně diagnostiky tohoto postižení. Řešené téma je tedy velmi aktuální, což dokládá i počet publikací na toto téma v databázi PubMed (*diabetic neuropathy*: 7.556 za posledních 5 let, *small fiber neuropathy*: 613 za posledních 5 let, nárůst u prvního termínu o 19 % a u druhého o 36 % oproti předešlému 5letému období, údaje k 4.8.2022)

Cílem práce bylo (1) zhodnotit možnost využití termického kvantitativního testování senzitivity (QST) k identifikaci diabetiků s vyšším rizikem kardiální autonomní neuropatie (CAN) a distální symetrické polyneuropatie; (2) posoudit vliv přítomnosti CAN na rozvoj aterosklerózy a (3) zhodnotit prevalenci a rizikové faktory deprese a úzkosti u pacientů s diabetickou neuropatií.

Český i anglický souhrn vysvětlují volbu tématu uchazečkou a sumarizují cíle práce a nejdůležitější výstupy, vyplývající z publikací uchazečky. Úroveň české i anglické verze abstraktu je uspokojivá.

Vlastní text práce je členěn na úvod do řešené problematiky, definici cílů práce, popis nejvýznamnějších metod využívaných pro jejich dosažení v jednotlivých komentovaných publikacích a shrnutí nejdůležitějších výsledků a závěrů uchazečky.

První část práce je obecným úvodem do problematiky diabetické neuropatie. Obsahuje definici základních pojmů vč. kritérií pro stanovení diagnózy DM, klasifikaci diabetické neuropatie vč. popisu typů nervových vláken a jejich funkcí, a také základní epidemiologická data vztahující se k DM a DPN. Další kapitola je věnována etiopatogenezi diabetické somatické a autonomní neuropatie a jejím rizikovým faktorům. Podrobně je rozebrána zejména problematika poškození tenkých nervových vláken a to jak z hlediska prezentace formou diabetické somatické neuropatie, tak neuropatie autonomní. U obou jednotek je podrobně uvedena jejich klinická manifestace a diagnostické možnosti. Významná pozornost je věnována především otázce testů kardiovaskulárních autonomních reflexů a dalších diagnostických metod reflektujících funkce autonomního nervového systému. Poslední kapitola úvodní obecné části je pak věnována otázce managementu diabetické neuropatie a to jak z hlediska screeningu a možností prevence tohoto postižení, tak také z hlediska léčby vč. terapie nejvýznamnějších symptomů diabetické somatické a autonomní neuropatie. Tato část práce vychází z recentní literatury a údaje v ní uvedené odpovídají aktuálním poznatkům o problematice diabetické neuropatie.

Druhá část shrnuje hypotézy a cíle jednotlivých publikací uchazečky vztahujících se k tématu dizertační práce. Vědecké hypotézy všech 4 komentovaných prací vycházejí ze současného poznání dané problematiky a jsou racionální a plauzibilní, podobně jako z nich vyplývající cíle.

Ve třetí části autorka shrnuje soubor a metodiku jednotlivých komentovaných prací. Použité diagnostické metody se mezi jednotlivými publikacemi zčásti prolínají, což je logickým důsledkem skutečnosti, že se všechny publikace vztahují k identickému společnému řešenému tématu, které je nahlíženo z různých aspektů. Jedná se především o funkční testy autonomního nervového systému a kvantitativního testování senzitivity (QST), dominantně testování termických modalit. Velikost souboru u všech posuzovaných publikací i jeho demografické charakteristiky odpovídají vytyčeným cílům a zvolená metodika včetně statistického zpracování je adekvátní.

Ve čtvrté části práce uvádí autorka výsledky jednotlivých komentovaných prací.

- První komentovaná práce je zaměřena na možnost využití termického QST v identifikaci pacientů s kardiovaskulární autonomní neuropatií. Podkladem pro tuto úvahu je skutečnost, že senzitivní vlákna zprostředkujících termickou perцепci patří ke stejným typům nervových vláken jako vlákna autonomní a lze tedy předpokládat současné postižení obou těchto typů vláken. Prostřednictvím ROC analýzy práce prokázala uspokojivou diagnostickou validitu testování termických prahů pro chlad i teplo v identifikaci pacientů s kardiovaskulární autonomní neuropatií. Další zvýšení diagnostické validity bylo možné dosáhnout kombinací více hodnocených QST parametrů.
- Druhá práce byla zaměřena na souvislost kardiovaskulární autonomní neuropatie a aterosklerózy hodnocené pomocí karotické intimomediální šíře (CIMT) u pacientů s DM 1. typu. Pro analýzu bylo použito několik modelů logistické regresní analýzy,

v nichž byla CIMT hodnocena jako závislá proměnná. Práce prokázala významnou asociaci CIMT s věkem, body-mass indexem, hodnotami systolického krevního tlaku a diagnózou DM 1. typu byl prokázán také významný vliv kardiovaskulární autonomní neuropatie na CIMT a to nezávisle na známých rizikových faktorech aterosklerózy, což autoři interpretují tak, že by kardiovaskulární autonomní neuropatie mohla hrát vliv v patogenezi aterosklerózy karotických tepen u pacientů s DM 1. typu.

- Třetí práce reflektuje diagnostické možnosti termického QST u diabetiků 1. typu. U těchto pacientů prokázala signifikantní elevaci termických prahů pro teplo i chlad na DKK s akcentací v distálních částech končetin, což odpovídá typické length-dependent distribuci polyneuropatií. Frekvence výskytu abnormit i jejich míra narůstaly s trváním DM. Práce tak potvrdila, že termické QST je vhodným, jednoduchým nenáročným a validním biomarkerem využitelným k diagnostice a monitoraci vývoje diabetické neuropatie.
- Poslední publikace byla zaměřena na hodnocení výskytu deprese a úzkosti u pacientů s bolestivou a nebolestivou diabetickou polyneuropatií, DM bez polyneuropatie a zdravých kontrol. Nejvyšší výskyt obou psychiatrických onemocnění byl zaznamenán u pacientů s bolestivou DPN, menší u pacientů s nebolestivou DPN a ještě nižší u diabetiků bez polyneuropatie. I v poslední skupině byl však výskyt deprese i úzkosti vyšší než u zdravých kontrol. Všechny popsány rozdíly byly vysoce statisticky významné. Následně byly pomocí jednorozměrné analýzy identifikovány rizikové faktory výskytu deprese a úzkosti, jejichž význam byl poté přehodnocen pomocí vícerozměrných modelů. Jako nezávislé rizikové faktory rozvoje deprese i úzkosti byly v rámci vícerozměrné regrese identifikovány vyšší míra bolesti, tíže polyneuropatie, katastrofické myšlení, DM 2. typu, nižší věk a ženské pohlaví.

Zjištěné výsledky a jejich interpretace ve všech hodnocených publikacích odpovídají vytyčeným cílům a metodám včetně statistických a představují rozšíření aktuálního poznání dané problematiky.

V páté části uchazečka diskutuje výsledky jednotlivých publikací v kontextu dříve publikované literatury. Diskutovaná literatura je aktuální a relevantní a uchazečkou zjištěné výsledky dobře zapadají do kontextu ostatních diskutovaných prací a dále rozšiřují dosavadní poznání v odpovídajících oblastech.

V šesté části (závěr) uchazečka sumarizuje nejvýznamnější výsledky a jejich praktické aplikace. Všechny publikované studie uchazečky mají jasný praktický přínos a zlepšují možnosti diagnostiky autonomní či somatické diabetické polyneuropatie, poukazují na možnou souvislost diabetické autonomní kardiovaskulární neuropatie s aterosklerózou a upozorňují na častý výskyt deprese a úzkosti u pacientů s diabetickou polyneuropatií (a to zejména bolestivou) a identifikují jejich rizikové faktory.

Dizertační práci pak zakončuje souhrn v českém i anglickém jazyce a seznam použité literatury a publikací uchazečky.

Literatura obsahuje více než 200 citací, přibližně polovina z nich byla publikována v posledních 10 letech – literární zdroje jsou tedy aktuální a jejich rozsah odpovídá posuzovanému typu práce. Formát citací je jednotný a odpovídá standardu.

Přílohy dizertační práce tvoří plné texty 4 publikací uchazečky, vztahujících se k tématu dizertační práce. Jedná se o dvě prvoautorské práce uchazečky, publikované v časopisech *Brain and behavior* (impakt faktor (IF) 2,708) a *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* (IF 0,368), a dvě práce spoluautorské, publikované v časopisech *Diabetes research and clinical practice* (IF 2,548) a *European journal of pain* (IF 3,931). Hodnocený soubor, metodika, výsledky a závěry všech zmíněných publikací jsou podrobně rozebrány výše v rámci vlastní dizertace a nejsou proto znovu blíže popsány v této části posudku.

Aktuálnost zvoleného tématu je vysoká, jedná se o důležitou problematiku týkající se významné části populace. Téma je aktuální v národním i mezinárodním měřítku, o čemž vypovídají publikace uchazečky v zahraničních impaktovaných časopisech a obecný počet publikací na toto téma v medicínských databázích.

Splnění cílů dizertační práce, význam pro společnost a další rozvoj vědy: cíle dizertační práce byly splněny. Výsledky práce uchazečky rozšířily diagnostické možnosti časných stádií diabetické autonomní i somatické neuropatie, přispěly k objasnění souvislostí mezi diabetickou neuropatií a aterosklerózou, upozornily na vysoký výskyt deprese a úzkosti u pacientů s diabetickou neuropatií a identifikovaly rizikové faktory těchto významných psychiatrických komorbidit.

Přiměřenost metodiky, zvolené k naplnění cílů dizertační práce: zvolená metodika je ve všech hodnocených publikacích adekvátní vytyčeným cílům.

Vlastní výsledky posuzované práce jsou shrnuty výše v jejím popisu.

Jazyková úroveň práce je uspokojivá, používané termíny jsou v souladu s aktuálně užívanou odbornou terminologií. V práci zachyceno jen několik drobných překlepů, v některých případech jsou nesprávně použity čárky (většinou chybí) nebo je použitý nesprávný pád. Jde ale spíše o ojedinělé chyby, které jsou s ohledem na rozsah práce akceptovatelné.

Připomínky a dotazy oponenta

Recenzent nemá k posuzované práci závažné obsahové ani formální výhrady.

Dotazy k předložené práci:

- Prvoautorská práce uchazečky poukazuje na možnost využití termického QST v diagnostice kardiovaskulární autonomní neuropatie. Bylo by pro tento účel možné využít i další (většinou objektivnější) metody hodnocení somatických tenkých nervových vláken (např. kožní biopsii, konfokální mikroskopii rohovky či pain-related evokované potenciály)?
- Jedna z komentovaných prací uchazečky poukazuje na souvislost mezi kardiovaskulární autonomní neuropatií a rozvojem aterosklerózy. Autoři interpretují tuto souvislost tak, že kardiovaskulární autonomní neuropatie může přispívat k rozvoji aterosklerózy. Nemohla by však být kauzální souvislost spíše opačná, tedy že ateroskleróza přispívá k rozvoji autonomní neuropatie?

Souhrn publikační aktivity uchazečky

Tři z příložených plnotextových prací byly publikovány v impaktovaných zahraničních časopisech s IF nad 2,5. Z toho v jednom případě jde o práci prvoautorskou (*Brain and*

behavior, IF 2,708). Druhá prvoautorská práce uchazečky je publikována v české recenzovaném časopise s IF (Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, IF 0,368). Další dvě spoluautorské práce, které jsou také součástí komentovaného souboru, mají souhrnný IF 6,479. Kromě toho je uchazečka spoluautorkou dalších 8 prací, které nejsou podkladem dizertační práce, z toho 3 prací publikovaných v impaktovaných časopisech. Jedna z těchto publikací je excelentní, velmi vysoce impaktovaná (Brain, IF 13,501; první kvartil i decil v Neurologii i Neurovědách, JIF percentil v Neurologii 97,41, v Neurovědách 95,80).

Souhrnný IF prvoautorských publikací uchazečky je 3,076. U spoluautorských prací je souhrnný IF 23,384. Souhrnný IF všech jejích prací je tedy 26,46, v řadě případů jde však o publikace nevztahující se přímo k tématu řešené dizertační práce.

V souhrnu tedy uchazečka překračuje minimální požadavky oborové rady na počet publikací nutných pro předložení dizertační práce a zejména jejich souhrnný IF.

Závěrečné hodnocení

Dizertační práce MUDr. Veroniky Potočkové na téma „Poškození tenkých nervových vláken v periferním a autonomním nervovém systému u diabetiků“ splňuje požadavky kladené standardně na práce tohoto typu. Studentka zvolila pro svoji dizertaci aktuální téma v národním i mezinárodním měřítku, vytyčila si realistické a jasně formulované cíle, pro jejichž naplnění zvolila odpovídající metody. Při zpracování tématu dizertace prokázala tvůrčí schopnosti a předpoklady k samostatné vědecké práci. Je autorkou či spoluautorkou řady prací, publikovaných v zahraničních i domácích impaktovaných časopisech (a spoluautorsky také v časopisech bez IF). Její publikační aktivita překračuje minimální požadavky oborové rady oboru Neurovědy. Dizertační práci doporučuji k obhajobě podle §47 VŠ zákona 111/98 Sb. V případě úspěšné obhajoby doporučuji udělit uchazečce akademický titul doktor ve zkratce „Ph.D.“ dle příslušného zákona.

V Brně, dne 10.8.2022

odb. as. MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA
Neurologická klinika LF MU a FN Brno