

V Praze, dne 16.8.2023

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Martina Jerie

Název práce: "Výskyt neurodegenerativních onemocnění u pacientů s achalázií jícnu"

Autor je studentem doktorského studijního programu *Neurovědy* na 1.LF UK. Školitelem je doc. MUDr. Zdeněk Vojtěch, Ph.D., MBA, školitelem-konsultantem je prof. MUDr. Jan Martínek, Ph.D., AGAF.

Celkové hodnocení předložené disertační práce

Předložená disertační práce shrnuje výsledky vlastního výzkumu autora a jeho vědeckého kolektivu v oblasti tématického překryvu oboru neurovědy a gastroenterologie. Práce obsahuje celkem 106 stran včetně 2 příloh a 13 tabulek. Číslování jednotlivých pasáží je logické, formální zpracování velmi dobré, bez překlepů či gramatických chyb. Plnotextové verze publikací autora nejsou k práci přiloženy. Práce je doplněna podrobným seznamem zkratk. Použitá literatura uvedená na celkem 20 stranách je bohatá a recentní. Je řazena abecedně dle příjmení 1. autora a stejným způsobem je i standardně citována v textu.

Formální a obsahové hodnocení dle jednotlivých kapitol

1) Abstrakt a úvod

Abstrakt práce je přehledný a detailně vysvětluje důvod provedení výzkumu, metodiku a obsahuje podrobné shrnutí nejdůležitějších výsledků. Závěr je věcný a odpovídá výsledkům výzkumu.

Úvod předložené disertační práce je obsáhlý (36 stran) a jeho součástí je podrobný popis jednotlivých neurodegenerativních a autoimunitních neurologických onemocnění. Pasáže popisující diagnostiku a možnosti léčby achalázie jícnu svědčí o tom, že autor, byť je svým odborným zaměřením neurolog, se velmi dobře zorientoval i v gastroenterologické části problematiky. Pouze pojem „gastroesofageální reflux = GER“ je v některých pasážích zmiňován v situaci, kdy by bylo lépe hovořit o „onemocnění z gastroesofageálního refluxu = GERD“. Pro čtenáře neznalého problematiky by bylo zajímavé zařadit detailnější informace o environmentálních faktorech zvažovaných v etiologii NDD. U některých technických diagnostických metod (HRM, POEM apod.) by pro větší názornost mohl být zařazen obrázek či schéma metody.

Po formální i obsahové stránce je text úvodu velmi dobře zpracován. Psán je čtivou formou a dokládá autorovu znalost problematiky a její důsledné prostudování z literárních zdrojů. Text je přehledně členěn, dobře pochopitelný a didaktický. Schopnost přehledně podat čtenáři studovanou

problematiku považují za jednu ze zásadních vlastností, které by měly být získány během postgraduálního studia. Autor práce této schopnosti přesvědčivě dosáhl.

2) Hypotéza a cíle práce

Jak hypotézy, tak cíle práce jsou jasně definovány v několika bodech a tvoří logický celek, jehož společným jmenovatelem je snaha o objasnění otázek, které vyplývají z klinické praxe, ale doposud nebyly vědecky podrobně zkoumány.

3) Pacienti a metodika

Významnou předností předložené práce je fakt, že se jedná o prospektivní výzkum na velké skupině pacientů (150 pacientů s achalázií a 112 pacientů s NDD). Ke stanovení diagnóz byly využity metody odpovídající současným doporučeným postupům (Chicagská klasifikace v3.0 pro achalázií, specifická diagnostická kritéria pro neurologická onemocnění). V úvodní fázi projektu byly použity dotazníky. Autor neuvádí, zda byly dříve validovány či zda se jedná o dotazníky vytvořené cíleně pro tuto studii. Tato skutečnost však nesnižuje jejich využitelnost, neboť byly u všech zařazených pacientů doplněny podrobným a standardizovaným diagnostickým postupem. Použitá statistická analýza je adekvátní pro vyhodnocení výsledků. Stanovení obecné prevalence v populaci bylo provedeno svědomitě, veškerá použitá data jsou podložena příslušnými citacemi. Ke stanovení kumulativní prevalence NDD byla použita konzervativní metoda tak, aby celková prevalence nebyla podhodnocena a nedošlo tím ke zkreslení statistického výstupu. Pasáž „diskuse ke statistice“ by bylo vhodnější zařadit do obecné diskuse k výsledkům práce – tedy do kapitoly 8.

4) Výsledky

Souhrn výsledků je taktéž přehledně prezentovaný a rozčleněný dle jednotlivých skupin pacientů, doplněn je řadou tabulek, které lépe umožňují prezentovat získané výsledky. Autor spolu se svým vědeckým týmem přispěl k objasnění některých nových asociací mezi oběma skupinami onemocnění. Část věnující se Allgrove syndromu je systematicky uchopena a s využitím informací z dotazníků a navazujících klinických vyšetření identifikuje vybranou skupinu pacientů, u kterých bylo provedeno genetické vyšetření na zahraničním pracovišti. U jedné z pacientek byly nalezeny 2 heterozygotní kauzální varianty v aladin genu. Allgrove syndrom je obecně v populaci poddiagnostikován a je pravděpodobné, že bez zařazení pacientky do studie by u ní nebylo uvedené geneticky podmíněné onemocnění zachyceno.

5) Diskuse

Diskuse je svým rozsahem přiměřená prezentovaným výsledkům a systematicky se věnuje zjištěným skutečnostem. Prezentovaná prospektivní studie je první publikovanou prací, která se věnuje asociaci achalázie a NDD. Diskuse kriticky rozebírá získané poznatky a konfrontuje je se závěry publikací jiných autorů, kteří se problematice věnují. Také jsou uvedeny případné limitace studie, kterých jsou si autoři vědomi (např. problematické stanovení prevalence NDD v populaci, různorodost jednotlivých onemocnění ze skupiny NDD, nesouhlas některých pacientů s podstoupením vyšetření HRM apod.). Z formálního ani obsahového hlediska nemám k této pasáži výhrady.

6) Závěr a souhrn

Obě pasáže práce jsou formulovány jasně a zřetelně.

7) Seznam použité literatury

Seznam literatury (reference) k předložené disertační práci je svým rozsahem odpovídající a řada citovaných prací je recentního data.

8) Seznam publikací autora

Předložená publikační aktivita (2 prvoautorské práce k tématu v časopisech s definovaným impakt faktorem, 2 spoluautorské práce bez vztahu k tématu v časopisech s definovaným impakt faktorem, 1 prvoautorská práce v domácím písemnictví) prokazuje dostatečnou erudici autora a schopnost prezentovat výsledky vědecké práce v písemné formě získanou v rámci vědecko-výzkumné činnosti během postgraduálního studia.

Závěr hodnocení disertační práce

Předložená disertační práce je velmi dobře zpracovaným výsledkem vlastní vědecké aktivity autora a jeho týmu. Řešené téma je inovativní, výzkum byl proveden v prospektivním designu na velké skupině pacientů. Disertační práce po formální i obsahové stránce plně vyhovuje požadavkům na ni kladeným a prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci. Na základě těchto skutečností doporučuji MUDr. Jerie udělit titul Ph.D.

Dotazy oponenta k tématu:

- 1) V úvodní pasáži je mezi NDD zařazena i Alzheimerova nemoc, ve studii však hodnocena nebyla. Jaký byl pro to důvod?
- 2) Zvažoval výzkumný tým provedení mnohočetné regresní analýzy ke zjištění bližších souvislostí v rámci nalezené asociace mezi achalázií a NDD?

Předem děkuji za zodpovězení dotazů i za možnost předloženou disertační práci recenzovat.

Prof. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Oddělení dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy

Pediatriká klinika

UK 2.LF a FN Motol, Praha

IČP	FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE	164/22
05	150 06 Praha 5 - Motol, V Úvalu 84	
002	PEDIATRICKÁ KLINIKA	
377	Gastroenterologická ambulance	
	Přednosta: prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.	
	odbornost 105 tel.: 224 432 031	
	IČO: 00064203 DIČ: CZ00064203	