

## Oponentský posudek dizertační práce

### **Periferní (somatický i autonomní) nervový systém a jeho dysfunkce u pacientů s Crohnovou chorobou**

**Autor: MUDr. Martin Wasserbauer, II. LF UK, Praha**

Práce výše uvedeného autora se zabývá závažným a v posledních letech díky biologické terapii stále aktuálnějším tématem možných nežádoucích účinků léčby preparáty anti TNF  $\alpha$  u pacientů s Crohnovou chorobou (CD). Hledá souvislost mezi podáváním této terapie a rozvojem periferní a autonomní neuropatie u těchto nemocných. Neurologické poruchy jako součást extraintestinální manifestace u pacientů s CD jsou popisovány u 3-39 % nemocných. V případě průkazu častějších neurologických poruch u nemocných léčených preparáty anti TNF $\alpha$ , by bylo možno zvolit jiný druh biologické terapie na Crohnovu chorobu.

**Cílem práce** bylo jednak prokázat přítomnost a potažmo četnost periferní neuropatie u pacientů neurologicky asymptomatických s těžkou formou CD, léčených biologickou terapií anti TNF  $\alpha$ . Dále pak najít rizikové faktory, které mohou mít souvislost s rozvojem periferní neuropatie a identifikovat metody k její časné detekci.

Práce je rozčleněna standardním způsobem na *teoretickou část a vlastní výzkum*. V *úvodní teoretické části* se autor zabývá definováním CD, epidemiologií a patofyziologií, možnostmi diagnostiky a terapie, extraintestinálními příznaky a komplikacemi, rozebírá význam genetiky a roli střevní mikroflory v patogenezi CD. Zejména se podrobně věnuje cíli své práce posouzení neurologických komplikací u CD, jejich rozdělení, epidemiologii a patofyziologii. Hodnotí zde jejich problematiku, obtížně srovnatelné obvykle retrospektivní literární údaje, což souvisí s vysokou variabilitou v designu jednotlivých studií, kde četnost neurologického postižení značně kolísá (v rozsahu 0-40 %).

Součástí teoretické části je i detailní posouzení vlivu idiopatických střevních zánětů (IBD) na **autonomní nervový systém** (ANS) a možnosti diagnostiky jeho dysfunkce, která může být i při jeho závažném postižení asymptomatická. Autor popisuje standardní testy a analýzy, které poskytují informace o aktivitě sympatiku a parasympatiku, zmiňuje výsledky klinických studií týkající se dysfunkce ANS u pacientů s CD, které často nejsou zcela konzistentní ve svých závěrech.

V druhé části práce (od str. 32) se již autor zabývá **vlastním výzkumem**. Do studie bylo zařazeno 30 nemocných s CD starší 18 let, užívající biologickou terapii anti TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab), kteří splnili předem stanovená kritéria. **Algoritmus vyšetření** obsahoval **laboratorní odběry**, vyšetření *periferní senzo-motorické nervové funkce* (pomocí testů taktilního a vibračního čítí a percepce teploty) a *vyšetření autonomní neuropatie* (pomocí Ewingovy baterie testů a spektrální analýzy variability srdeční frekvence). Součástí vyšetření byl i *Sudoscan*, který hodnotil sudomotorickou funkci na dlaních rukou a chodidlech nohou. Pacienti zařazení do studie vyplňovali **tři dotazníky** zaměřené na kvalitu života, přítomnost periferní senzo-motorické neuropatie a autonomní neuropatie.

V **diskuzi** se autor zabývá posouzením jednotlivých výsledků vyšetření a jejich vzájemnému vztahu ve sledované skupině nemocných, významu malnutrice jako jedné z důležitých rolí při

rozvoji neuropatie u nemocných s CD, významu doby trvání a aktivitě CD a délkou užívání anti TNF $\alpha$  terapie a srovnáním s dalšími klinickými studiemi. Předpokládá častější výskyt autonomní neuropatie u asymptomatických pacientů s CD, která pravděpodobně není vzácná, ale spíše často poddiagnostikovaná.

**V závěru a souhrnu** si autor odpovídá na předpokládané hypotézy uvedené v cíli práce. Práce prokázala vysokou prevalenci obou typů neuropatie u nemocných s těžkou formou Crohnovy choroby léčených anti TNF $\alpha$  preparáty. Výsledky provedených vyšetření potvrdily větší část předpokládaných hypotéz.

Práce obsahuje celkem 98 stránek, včetně abstraktu a seznamu literatury. Citováno je 143 prací převážně zahraničních autorů. Autor sám je ve 2 pracích s IF, které souvisí s tématem dizertační práce. Práce je psána koncizně s dobrou jazykovou úrovní, rozsah a množství citací je odpovídající. Formální úprava je odpovídající, tabulky jsou přehledné a srozumitelné. Téma je aktuální vzhledem k stále rostoucí incidenci nemocných s IBD a významnému nárůstu pacientů léčených biologickou terapií.

Za určitý nedostatek práce pokládám chybějící kontrolní skupinu nemocných s CD bez biologické terapie, která by zhodnotila rozdíl rozsahu a tíže neuropatií u pacientů s nebo bez léčby a jednoznačně potvrdila nežádoucí účinek biologické terapie anti TNF alfa.

**Přes výše uvedenou výhradu dizertační práce splňuje stanovené cíle a nároky kladené na tento typ práce. Doporučuji tedy autorovi udělení titulu Ph.D.**

K autorovi mám několik otázek

- 1) Jak jste postupovali dále u pacientů s terapií anti TNF $\alpha$ , kde jste prokázali neuropatii? Terapie byla vysazena? Na základě Vašich výsledků vyšetřujete pacienty s těžkou CD před nasazením terapie antiTNF $\alpha$  testy na neuropatii nebo nasazujete jiný druh biologické terapie?
- 2) Jsou nějaká data o neuropatii u CD u pacientů s jinými typy biologické terapie? Uvažujete o pokračování výzkumu tímto směrem?
- 3) Biologická terapie anti TNF  $\alpha$  je standardně podávána i v jiných indikacích než IBD, např. v dermatologii nebo revmatologii. Existují nějaké informace o nežádoucích neurologických účincích této terapie např. u psoriázy nebo revmatoidní artritidy?

Praha, 15.5.2024

Doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D.