

## **Posudek disertační práce MUDr. Jany Haberlové na téma: Klinická a elektrofyziologická longitudinální studie dětských pacientů s dědičnou neuropatií Charcot-Marie-Tooth typ 1A.**

Disertační práce Dr. Haberlové má 29 stránek vlastního textu a celkem 7 příloh, z nichž v pěti případech se jedná o separáty publikovaných vědeckých prací, jedna příloha obsahuje škálu neuropatie Charcot-Marie-Tooth (CMTNS) a v jednom případě se jedná o kopii panelového sdělení z konference v Utahu, USA. Dále se v příloze nalézají 3 přehledné články v českém jazyce, otištěné v časopise Neurologie pro praxi, kde Dr. Haberlová je ve dvou případech první autorkou stati. Jeden článek je na téma Dědičná periferní neuropatie, druhý je o spinální svalové atrofii v dětském věku a třetí o vedlejší reakci po očkování živou poliovakcínou. V poslední příloze práce jsou kopie tří posterových sdělení autorky na téma CMTNS. V seznamu publikací autorky je uváděn ještě článek Haberlová, Seeman, zaslaný do European Journal of Neurology, není však známo, zda článek byl přijat k otištění. Všechny publikace uváděné jako základ disertační práce autorky (celkem 5 publikací) jsou otištěné ve velmi kvalitních impaktovaných časopisech, součet impakt faktorů publikací činí 21,2. Ve dvou případech figuruje autorka na prvním místě v seznamu autorů. Ve dvou případech se jedná o publikace s mnohočetným autorstvím (23 autorů a 20 autorů), kde autorka je členkou mezinárodního týmu.

Cílem práce autorky bylo popsat klinický obraz Charcot-Marie-Tooth (CMT) neuropatie prvního typu v první dekádě věku a zhodnotit citlivost a změny CMTNS škály u dětských pacientů v průběhu 2 let. Studie byla provedena na 16 pacientech – dětech ve věku od 3 do 10 let. CMT1A je nejčastější typ choroby CMT podmíněný duplikací genu pro periferní myelinový protein 22. Jedná se o autosomálně dominantní mutaci, proto byl soubor pacientů sestaven z dětí rodičů, u nichž byla již dříve prokázána mutace genu pro myelinový protein 22. Kromě anamnestického zjištění bylo u dětských pacientů provedeno podrobné neurologické vyšetření a elektrofyziologické vyšetření rychlosti vedení motorickými a sensitivními vlákny n. ulnaris na nedominantní končetině. Podle výsledků vyšetření byli pacienti zařazeni do CMTNS škály. Autorka na základě výsledků vyšetření dětských pacientů dospěla k následujícím závěrům: nejčastějším prvním klinickým příznakem onemocnění u dětí je atypická chůze s častým zakopáváním, dále je přítomna porucha stoje na patách a hyporeflexie až areflexie dolních končetin. Na základě zjištění malé progresy změn v klinických příznacích onemocnění v průběhu dvou let, kdy probíhala studie, autorka dospěla k názoru, že dvouleté období je příliš krátké pro patřičné zařazení pacientů do škály CMTNS. Kromě této studie se dr. Haberlová zúčastnila spoluautorsky na studiích – kasuistikách, které popisují dva zcela nové fenotypy dědičné neuropatie: distální motorickou neuropatií s postižením hlavových nervů jako iniciální příznak onemocnění a nový genotyp s mutací v SPG3A genu u chlapce s těžkou retardací motorického vývoje, spastickou kvadruparézou a závažnou atonální polyneuropatií.

Celkově ukazuje disertační práce v případě dr. Haberlové na vyzrálou tvůrčí osobnost s poměrně širokým publikačním spektrem. Pozitivní dojem z disertační práce kazí stručný text vlastní disertace, která se omezuje na 29 stránek (celá diskuze v disertační práci zabírá dvě stránky), literatura obsahuje pouze 31 citací. Přitom v přehledném článku z časopisu Neurologie pro praxi, ve kterém jsou shrnuty poznatky o dědičné periferní neuropatii, prokazuje autorka, že má mnohem bohatší znalosti než naznačuje text vlastní disertace. Snaha po co nejstručnějším textu vede pak ke značnému užití zkratk a v několika případech i k použití nepřilíživě srozumitelných vět, viz str. 9: „Například delece genu kódujícího PMP 22

způsobuje HNPP, duplikace PMP 22 způsobuje CMT1 a některé bodové mutace v PMP22 vedou k DSS/CHN nebo naopak k HNPP“. Za nepřiliš šťastné považuji také tvrzení typu: v každé kategorii je možné získat 0 – 4 body, tzn. maximálně 36 bodů ( jedná se o zařazení do škály CMTNS, str.8); výsledkem studie byla progrese CMTNS o 0,686 bodu za rok (str. 9); při vyšetření všech pacientů byla odebrána anamnesa (str. 12), cíleně byla dotazována rehabilitace (str. 12). V českém textu nepíšeme zkratku spoluautorství et al. nýbrž a spol. Považuji také za určitou chybu, že k dizertaci nebyl připojen manuskript článku, o němž se autorka zmiňuje, že byl zaslán do European Journal of Neurology.

K vlastní studii bych Dr. Haberlové položil několik doplňujících otázek: 1. Jak byla zjišťována dominance horní končetiny? 2. Jak bylo objektivně prokázáno u dětských pacientů zkrácení Achillovy šlachy? Na jakém zařízení bylo prováděno elektromyografické vyšetření? Prováděla EMG vyšetření autorka? Byla autorka dizertace také zapojena konkrétně do genetických vyšetření v laboratoři?

Přes určité výtky, které se týkají spíše formálních požadavků na dizertační práci, usuzuji, že MUDr. Jana Haberlová prokázala předpoklady k samostatné tvůrčí práci a doporučuji, aby jí byl udělen titul Ph.D. Svůj názor opírám především o posouzení souhrnu všech publikací autorky.

V Praze dne 7. srpna 2009

prof. MUDr. Josef Syka, DrSc.