

Oponentský posudek
doktorské disertační práce

„Klinická a elektrofyziologická longitudinální studie dětských pacientů s dědičnou neuropatií Charcot-Marie-Tooth typ 1A“

MUDr. Jany Haberlové, pracovnice kliniky dětské neurologie a studentky doktorského studijního programu Neurovědy UK 2. LF v Praze

Disertační práce byla předložena na celkem 22 stranách tištěného textu + 31 literárních citací.

Kromě toho jako příloha disertace je doloženo 6 publikací (jedna zřejmě dosud v recenzním řízení) dr. Haberlové v časopisech s IF (součet IF 21,2), z toho je 3× uvedena jako první autor, další 3 práce publikované v časopisech bez IF, z toho je dr. Haberlová 2× uvedena jako první autor

V úvodu (str. 6-10) autorka shrnuje základní poznatky o dědičné neuropatii – konkrétně nemoci Charcot-Marie-Tooth typu 1A (CMT1A).

Cílem práce bylo zjistit první příznaky klinického obrazu CMT1A v průběhu první dekády věku, jejich vývoj, případně progresi a možný vliv zevních faktorů. Zhodnotit rovněž citlivost škály Charcot-Marie-Tooth neuropathy score (CMTNS) pro dětské pacienty v průběhu první dekády věku.

Z databáze DNA laboratoře kliniky dětské neurologie bylo vybráno 16 dětských pacientů do 8 let věku s geneticky potvrzenou CMT1A, z toho 14 symptomatických, kteří byli podrobně klinicky i elektrofyziologicky vyšetřeni, 8 pacientů bylo vyšetřeno opakovaně v intervalech 6 měsíců po dobu 2 let.

Výsledky

Nejčastějším prvním příznakem byla atypická chůze s častým zakopáváním, která koreluje s objektivně zjištěnou poruchou stoje na patách. Škála CMTNS zaznamenala progresi jen u 50 %, jednalo se však o zhoršení jen při elektrofyziologickém vyšetření. Škála CMTNS při mírnější progresi není vždy u dětí měřitelná.

U oslabeného stoje na patách se přepokládá souvislost se slabostí a atrofiemi drobných svalů nohy (přítomno u 11 pac.) včetně EDB (přítomno u 6 pac.) a nikoli oslabením peroneálních svalů.

Kromě studie dětských pacientů s CMT1A jsou součástí disertace i dvě publikace popisující nové typy dědičné neuropatie se začátkem v dětském věku. Jedna se týká nového fenotypu distální motorické neuropatie (dHMN) spolu s vícečetným postižením kraniálních nervů (Neuromuscular Disord 2009). Ve druhé je popsán nový fenotyp spojený s mutací v SPG3A genu u pacienta s dědičnou spastickou paraparérou komplikovanou axonální polyneuropatií (J Neurol 2008). Dr. Haberlová se rovněž podílela autorsky na publikovaných studiích popisující nové poznatky o geneticky definovaných typech nemoci CMT. Aktivně vystupovala na mezinárodních konferencích (6 posterů) a přednášela i na národních konferencích.

Zvolené téma s problematikou dědičných neuropatií, zejména nemoci CMT je aktuální, především s ohledem na pokroky v genetické diagnostice i konkrétní zaměření na první příznaky CMT u dětských pacientů v průběhu první dekády věku.

Zvolené metody zpracování jsou zcela adekvátní jak z hlediska zvoleného tématu tak i stanoveným cílům

K disertaci mám několik poznámek a dotazů

Str. 6 - „motorická rychlost vedení“ (MRV) je slang, přestože běžně používaný. V písemném projevu bychom měli správně uvádět rychlost vedení motorických vláken, jak je již správně uvedeno na str. 14

Str. 7 - proč při elektrofyzilogickém vyšetření byl preferován n. ulnaris, když základní parametry platí pro n. medianus?

Proč preferujete mezivrcholovu amplitudu CMAP (což není chyba, je to možné), častěji se měří jen negativní, od bazální linie k negativnímu vrcholu.

U SNAP – amplituda se měří mezivrcholová, tedy od vrcholu první pozitivní deflexe k negativnímu vrcholu. V práci se udává od negativního vrcholu k maximu pozitivního (což je ale jen drobnost, může to být stejné)

Str. 18 - proč pedes cavii a planovalgii? Obvyklý plurál je jen cavi nebo valgi.

V diskusi je uvedeno, že porucha stoje na patách nejspíše souvisí se slabostí a atrofiemi drobných svalů nohy, včetně EDB. Porucha stoje na patách byla zjištěna u 15 pac., ale atrofie svalů nohy jen u 11 a atrofie EDB jen u 6. Deformita nohy však byla u 15 pacientů. Co je hlavní příčinou deformity? Je i deformita nohy způsobena atrofiemi drobných nožních svalů, které nebylo možno dosud přesněji konkrétněji identifikovat?

Většina drobných nožních svalů patří do plantární skupiny a jde hlavně o flexory. Jak se podílí na oslabení stoje na patě?

Závěr posudku

Autorka zvolila aktuální téma disertační práce, stanovil si reálné cíle a disertace jednoznačně stanovený cíl splnila. Práce je metodicky přesná a má odpovídající standard po stránce věcné, obsahové i po stránce formální. Autorka prokázala schopnost samostatné formulace problémů i kritické hodnocení získaných poznatků a prokázala tak předpoklady k samostatné vědecké práci. Ovládá metodu vědecké práce, dokáže ze zjištěných skutečností vyvozovat závěry pro vědu i praktickou potřebu.

Předložená disertační práce včetně originálních publikací, které jsou její součástí, přinesla významné nové poznatky v oblasti dědičných neuropatií, především CMT. Poznatky jsou významné jak pro klinickou praxi, tak i další rozvoj vědy.

Disertace plně splňuje stanovené podmínky podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb. a proto ji **doporučuji k obhajobě a udělení titulu Ph.D.**

Prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.
Neurologická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
Tel. 377103230; Fax 377521740
E-mail: ambler@fnplzen.cz

V Plzni 9.7.2009