

Posudek oponenta na dizertační práci Dr. Lavičky: „Význam stanovení S100B proteinu u pacientů s poraněním centrálního nervového systému“.

Autor v **úvodu** (6-8) realisticky popisuje počáteční fáze léčby těžkého KCT, kdy je v průběhu léčby obtížné hodnotit stav vědomí a na základě literárních informací dovozuje důležitost sledování markeru, který by byl schopen určit aktuální tíži poškození mozku a vypovídal o prognóze zranění. Takovým markerem by mohl být S100B protein.

Za **cíl** své práce (8) si klade nalézt vztah S100B proteinu 1) k rozsahu primárního poškození mozku, 2) k odhadu prognózy a 3) k používaným skórovacím protokolům.

Věnuje se poté **vlastnostem S100B proteinu** (8-11) a poukazuje na literárně udávanou vysokou negativní predikci poranění CNS i vysokou senzitivitu. Výhodou je poměrně nízká cena vyšetření, nutností je správné načasování odběru vzhledem k rychlé „clearance“ markeru.

Popisuje pak **metodiku** práce (11-13). Hladiny S100B proteinu zkoumal v letech 2004-7 ve skupině 50 dobrovolníků a 232 nemocných s poškozením CNS. Odděleně analyzoval nemocné s izolovaným postižením (128 nem.) CNS a s polytraumatem (104 nem.). Uvádí pro srovnání používané skórovací protokoly. Nálezy hodnotil autor statisticky.

Ke zkoumání stanovil nejdřív normální hladinu S100B proteinu (13-16) a rozebírá výsledky skupiny nemocných s **izolovaným traumatem CNS** (19-29). Vysoká vstupní hodnota markeru predikuje úmrtí do 72 hodin, lepší korelaci k výslednému klinickému stavu mají hodnoty odebrané 24 či 72 hod. po úrazu (23-24). Dobrou negativní predikaci autor u víc než ½ případů neprokázal (24), v diskusi (28) to zvláště nekommentuje. Vysvětluje to různými klinickými a grafickými důvody (SDH, atrofie mozku, alkoholismus apod.). Hraničními hodnotami (27) pro přežití (statisticky významné rozdíly) byla iniciální hodnota nad 0,23mg/l a pro uspokojivý klinický stav do 0,22. V **závěru** (29) autor kromě jiného konstatuje, že marker má vysokou negativní predikci, dále (41) ale konstatuje, že tato predikce je „poněkud nižší než jsou literární údaje“.

Ve skupině 98 nemocných, kde byl marker hodnocen ve stanovených intervalech (0-72 hod) (32) byl důležitý **trend** hodnot - pokud nedochází k poklesu pod referenční hodnotu (0,2) je velká pravděpodobnost neuspokojivého výsledku léčby. V době 24 hod. po úraze byly stanoveny meze pro dobrý výsledný stav (0,2) a neuspokojivý stav (1,17) (36) a autor předkládá vlastní algoritmus hodnocení hodnot S100B proteinu v čase (37) a vysvětluje neočekávaný vývoj u některých nemocných ve 3 prognostických skupinách (37-40). V **diskuzi** (40-43) srovnává své výsledky s literárními a upozorňuje zejména na důležitost hodnocení vývojového trendu, zvláště hodnot zjištěných 24 či 72 hod. po traumatu.

V závěru správně konstatuje (44), že S100B protein je možné hodnotit jen jako součást komplexního hodnocení stavu nemocného a uvádí jím doporučené intervaly sledování tohoto markeru.

V další části práce se autor věnuje skupině 104 nemocných s poraněním CNS a s **polytraumatem** (45-48). Také v této skupině zhodnotil výsledky statisticky (49-50) – mezní hodnoty pro přežití a úmrtí stanovil na 0,88 a 1,99 (50). Tyto hodnoty jsou vyšší – dle autora kvůli iniciálnímu uvolňování extracerebrálních zdrojů S100B proteinu – nízké hodnoty dobře korelují s pravděpodobností dobrého výsledného klinického stavu (51). Doporučuje pak intervaly sledování tohoto markeru.

V souboru 66 polytraumatizovaných nemocných s poraněním CNS a s CT pozitivním nebo negativním nálezem na mozku (52-56) hodnotil autor **podíl extracerebrálních zdrojů** S100B proteinu a změny tohoto podílu v čase. Ukazuje, že hodnoty markeru u negat. CT nálezu rychle – již 6 hod. po úraze – klesají. Také zde stanovil mezní hodnoty – 24 hod. a 72 hod. po úraze. U dobrého výsledku je mezní hodnota 0,295 (0,21) – vysoká pravděpodobnost špatného stavu je u hodnot 1,14 (0,62) (56).

V diskuzi (57-8) porovnává své nálezy s literárními a souhlasí s názorem, že extracerebrální zdroje S100B proteinu jsou rychle (do 24 hod.) eliminovány (59) – kromě nemocných s poraněním pánve, důležitá je monitorace markeru v čase. Prognostická hodnota je do 24 hod. z tohoto důvodu nízká. Autor pak doporučuje (60) hodnoty odebírat 1,5 hod. po poslední operaci a srovnávat s 24 a 72 hod. odběrem po úraze.

Na závěr pak autor přináší celkové zhodnocení významu monitorace S100B proteinu (60-64). Upozorňuje na nutnost korekce hodnot dle způsobu jejich stanovení (přístroj Liaison – Roche) a konstatuje, že cíle práce byly splněny.

Práce přináší novou důležitou informaci ukazující na potřebu tzv. “dynamického sledování“ S100B proteinu tj. v stanovených intervalech a na nutnost hodnotit vývojový trend. Srovnání se skórovacími systémy (62) ukázalo na nutnost komplexního hodnocení nemocných. Určité diskrepance v hodnotách markeru vysvětluje autor komorbiditami či vývojem poranění (62). Důležitou, z hlediska možnosti ovlivnění prognózy, je skupina s pomalým poklesem hladin markeru. Neočekávané kolísání v některých hodnotách by mohlo vysvětlit poškození hematoencefalické bariéry a to, že je marker sledován v krvi. Hodnoty v likvoru jsou vyšší a stabilnější (64).

Závěrem autor vyslovuje názor, že marker S100B je dobrým prediktorem výsledného stavu, je však třeba jej hodnotit v dynamice a v souvislosti s dalšími postiženími.

V rámci práce jsou svázány také 2 původní práce, týkající se této problematiky, kde je dizertant jednou 1. autorem a dále 9 publikovaných abstrakt, přednášek, které přednesl.

V diskuzi autor vychází z 62 na závěr uvedených citací. Uvádí 1 českou citaci (napsanou anglicky), nejsou uvedeny stránky, což je nevýznamná chyba.

Dizertační práce je psána dobrou češtinou, i když mně někde vadily překlepy y-i v přísudku. Složitost problematiky vede někde k menší přehlednosti, kde se čtenář v textu ztrácí, což je ale vyváжено přehlednými četnými tabulkami a grafy, které jsou v textu dobře komentovány.

Autor přináší nové poznatky, zejména cenným je rozbor sledování S100B proteinu v času - a z něho vyplývající doporučení ke sledování izolovaných a polytraumatizovaných nemocných s KCT. Cíle, který si stanovil, dizertant splnil. Jde o aktuální problematiku a autor ukázal, že se v ní dobře orientuje a umí zacházet s literárními fakty. Mám zato, že splnil požadavky kladené na dizertační práce a doporučuji, aby mu komise přiznala titul Ph.D.

Na závěr mi dovoluete, abych autorovi položil dvě otázky:

- 1) V literatuře se opakovaně konstatuje spolehlivost tzv. negativní predikce. V předkládané práci byly nízké hladiny (str.24) S100B proteinu u nemocných s izolovaným KCT u 22 nem. ze 128, u 12ti z nich byl přítom někdy i závažný pozitivní CT nález (tj. u víc než poloviny z nich). V diskuzi jsou zvažovány důvody těchto nízkých hladin markeru, později je uvedeno, že (41) se u izolovaného KCT potvrdila vysoká negat. predikce, i když nižší než literárně, a znovu (61) je totéž konstatováno v obecném hodnocení. Sám mám z práce dojem, že na tento marker z tohoto pohledu příliš spoléhat nelze. Jak se lze na negativní predikci u konkrétního nemocného spolehnout?
- 2) Z tabulek 16 a 17 a dále z textu je patrné, že někteří nemocní s příznivými hodnotami S100B proteinu mají neuspokojivý výsledek léčby. Z grafu 4 je patrné v těchto 2 skupinách velké překrývání hodnot. Lze tedy ve zkratce říci, jak to také uvádíte v diskuzi, že marker lze využít jen v souvislosti s dalším komplexním hodnocením nemocného a nebo existuje určitá situace, kdy jeho hodnota má i samostatně důležitý prognostický význam?

V Hradci Králové 24.3.2011

Doc. MUDr. Jiří Náhlovský, CSc.