

Oponentský posudek disertační práce:

Hypothalamo-hypofyzární dysfunkce a jejich hodnocení za různých patologických stavů.

Práci předkládá: **MUDr. Mikuláš Kosák**, postgraduální studentka 1. lékařské fakulty, Univerzity Karlovy v Praze.

Práce má 108 stran. Zabývá se dvojitou problematikou

- 1) Výskytem poruch funkce hypofýzy u nemocných se subdurálním hematodem.
- 2) Významem vyšetření kortizolu ve slinách při diagnostice hypokorticismu pomocí ACTH testu

Výskyt poruch funkce hypofýzy u nemocných se subdurálním hematodem.

V úvodu je značně obsírně uvedena anatomie a fyziologie hypothalamo-hypofýzních funkcí a klinické příznaky hypopituitarismu, včetně vyjmenování možných jeho příčin. Jsou také popsány testy, používané k diagnostice poruchy funkce hypofýzy a to i ty, které nejsou v práci použity. Následuje vyčerpávající shrnutí současných poznatků o výskytu hypopituitarismu u nemocných po tupém poranění mozku a se subarachnoidálním krvácením. Kriticky autor poukazuje na diskrepance ve frekvenci výskytu v jednotlivých publikovaných sestavách, uvádí změny incidence v čase od úrazu a hlavně zdroj diskrepancí v použitých testech. Vlastní práce byla provedena na souboru pacientů se subdurálním hematodem. Není mě známo, že by podobné výsledky byly před tím publikovány a představují proto významný přínos pro poznání této problematiky.

Autoři zjistili v akutní fázi (krátce po evakuaci hematomu) výskyt insuficience gonadotropní u čtvrtiny vyšetřovaných osob a s odstupem 3, respektive 12 měsíců u 7 a 12%. Zde bych měl následující dotaz:

1. Jak byl hypogonadismus hodnocen. V disertační práci je uveden GnRH test, ale v publikaci jen bazální hladiny testosteronu. Také je poukázáno na to, že hodnocení bylo prováděno jen tam, kde nebyl primární hypogonadismus (menopauza u žen). Byl tedy hypogonadismus hodnocen u nějaké ženy a jaká byla hraniční hodnota testosteronu u mužů. Nebo byl snad hodnocen GnRH test? Procenta jsou pravděpodobně počítána z celkové počtu nemocných, tedy i těch, kde osa hodnocena nebyla.

Téměř u poloviny vyšetřovaných a to jak v akutní fázi, tak za 3 měsíce a za rok po evakuaci hematomu byla přítomna insuficience sekrece růstového hormonu. Zdá se tedy, že výskyt s odstupem od úrazu neklesá. Zde se naskýtají otázky:

2. Proč nedošlo k poklesu výskytu hypofunkce GH? Mohly by to změnit konfirmační testy nebo normy, které by braly do úvahy věk?

3. Proč byl substituován růstovým hormonem jen jeden nemocný s těžkým deficitem? Kortikotropní insuficience byla jen výjimečná, zjištěná pouze ve dvou případech v odstupu 3 měsíců po úrazu, za rok již vymizela. Žádný z pacientů neměl poruchu v ose tyreotropní ani poruchu neurohypofýzy. Autor správně v diskusi poukazuje na to, že v nejnovějších souborech je frekvence hypopituitarismu nižší než v minulosti. Přesto, že to je jen spekulace, zajímal by mě názor autora na to, zda

4. Je možné, že před evakuací hematomu by byl výskyt hypopituitarismu v akutní fázi častější?

Celkově je práce zajímavá, prioritní ve světovém měřítku a přináší další poznatky o poruše hypothalamo-hypofyzární osy po úrazu mozku.

Využití stanovení kortizonu ve slinách při diagnostice hypokorticismu:

Druhá část práce se zabývá použitím stanovení kortizonu ve slinách při diagnostice hypokorticismu. Autor v úvodu popisuje regulaci kortikotropní osy, vazbu kortizonu na plazmatické bílkoviny a správně uvádí výhody slinného kortizonu – hladiny nejsou ovlivněny koncentrací vazebních bílkovin a odběr je možno provést doma bez stresových podnětů spojených s venepunkcí. V případně ACTH test ovšem výhoda odběru doma není relevantní. Testovaný soubor představuje 84 osob, kterým byl Synacthenový test s vysokou dávkou Synacthenu proveden ve většině případů k vyloučení poruchy funkce nadledvin po úrazu mozku. Slabinou je fakt, že jen 8 pacientů se ukázalo mít hypokorticismus a kontrolní skupina nejsou zdraví dobrovolníci.

Podle očekávání sérový a slinný kortizol spolu těsně korelovaly. Za využití statistických metod se ukázalo, že sérový kortizol je přesnější pro diagnózu hypokorticismu. To však platí pro daný soubor, ve kterém bylo jen 14 žen. Je proto otázka:


5. Kolik z testovaných žen užívalo estrogenu a na čem je založeno tvrzení, že test se slinným kortizolem je vhodný při hormonální antikoncepci či HRT.

Autoři byli schopni stanovit normální hodnoty ranního kortizolu ve slinách. Určili také rozmezí normální odpovědi po 250 ug Synacthenu. Poslední otázka je, zda

6. Lze z daných dat určit vhodnou hraniční hodnotu slinného kortizonu pro hodnocení pozitivitu Synacthenového testu?

Předložená disertační práce má dobrou úroveň. Autor se podílel rozhodující měrou za klinické práci a hodnocení testů. Byl schopna data zpracovat a diskutovat s nejnovějšími poznatky současného písemnictví. Dokládá to přijetí jeho dvou prací do časopisu se známým IF. Doporučuji pro disertační práci v předložené formě přijmout. Práce prokázala předpoklady autora k samostatné vědecké tvořivé práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Hradci Králové dne 30.10.2014



prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.