

## Posudek disertační práce

MUDr. Jana SVATOŇOVÁ

### Biologické chování beta2-mikroglobulinu v likvoru u klinicky definovaných nosologických jednotek

1. LF UK, Praha, 2015

#### Úvod.

K posudku byla dodána **svázaná práce** s uvedeným titulem o rozsahu 100 str. . **Autoreferát, abstrakt** v češtině měl 22 str. Původní autoreferát z 2014, kde byl neúplný výčet prací autorky bez IF, byl na pokyn recenzenta přepracován s přihlédnutím k IF publikací MUDr. Svatoňové z PubMed ( knihovník V. Libich, Vladimír.Libich@lf1.cuni.cz). Autoreferát s datem 2015 má na poslední nečíslované straně 4 práce , kde je Svatoňová 2x první autorkou s IF. Z práce a autoreferátu vyplývá, že autorka publikačně splňuje podmínky pro udělení titulu PhD. **Svázaná práce** je členěna na prohlášení, identifikační záznam a čtvrt stránkový abstrakt v češtině a angličtině. Dále následuje vlastní obsah disertační práce: úvod s 15. obecnými kapitolami jako soubory vyšetření v mozkomíšním moku, bariérové systémy, dynamika proteinů pocházejících primárně z nervového systému, biochemické vyšetření likvoru, nejčastěji sledované frakce proteinů akutní fáze, strukturální proteiny CNS, elektroforetické dělicí metody, intrathekální produkce specifických protilátek, protilátkový index, autoprotilátky, spektrofotometrické vyšetření likvoru, cytologie likvoru, patologické cytologické nálezy, syndromologická klasifikace likvorových cytologických nálezů a beta2-mikroglobulin. Úvodu je věnováno 50 % textu. Od str. 51 začíná vlastní práce s kapitolami: cíl práce, pracovní hypotézy, soubor pacientů a metodika- preanalytická a analytická fáze, výsledky a nakonec diskuze a závěr. Na str. 88 je poděkování . Literatura od str. 89 -100 cituje 89 prací seřazených abecedně dle autorů. Je reprezentativní. V textu je uvedena až za kapitolami a nedovoluje říci, co jsou původní nebo jen převzaté údaje. Práce je dobře dokumentována i barevně, obsahuje nejspíše 21 obrázků, ale v textu na str. 40 obr. označený /viz.obr. 21/ molekuly beta2-mikroglobulinu má na str. 42 označení Obrázek 16. Významné těžiště práce je ve statistická analýze. Viz dále. Výsledky jsou doplněny barevnými grafy a tabulkami. Jejich označení a souhra s textem není vždy přehledná. Text je plně srozumitelný, přehledný, při přebírání údajů z literatury až stručný. Např. v práci na str. 3 a autoreferátu na str. 5 : Průměrné množství likvoru u dospělého člověka je asi 140 ml, průměrná denní produkce je asi 500 ml. Ve většině učebnic a tabulek u dospělých je udáváno 150 ml (z toho 50% intrakraniálně, 50% intraspinálně), rychlost tvorby 0,3-0,35 ml/min, 450-750 ml/den).

#### a) Aktuálnost zvoleného tématu. Cíl práce.

Práce přispívá k řešení velice aktuální problematiky, řešené celosvětově, týkající se hlavně likvorologie. Má i význam praktický a ekonomický. Hypotézy a cíle práce jsou na 51-52 str., v autoreferátu na 8 str. Z textu jen vyjímám. Mezi lékaři panuje velký rozpor. Část se domnívá, že vyšetření hladiny beta2-mikroglobulinu nemá význam, že se jedná o nespecifický protein a pouze konstatujeme vyšší a nižší hladinu. Druhá skupina vyšetření oceňuje jak pro stanovení diagnózy, tak pro sledování adekvátní léčby. Cílem práce bylo zdůvodnit vyšetření hladiny beta2-mikroglobulinu v likvoru a teoreticky i vlastním pozorováním ozřejmit podstatu tohoto proteinu. Pokusit se zjistit, zda je hladina závislá na určité nosologické jednotce, zda je závislá na pohlaví a věku. Podpořit tak vyšetřování hladiny beta2-mikroglobulinu u všech odebraných vzorků. Práce si stanovila 5 pracovních hypotéz. Za nejdůležitější lze považovat 1. hypotézu: Je hodnota hladiny beta2-mikroglobulinu závislá na určité nosologické jednotce,



je pro ni specifická, že by umožnila i stanovení diagnózy.

#### **b) Jak disertace splnila sledovaný cíl**

Disertace přinesla patofyziologické a hlavně funkční poznatky, které lze označit jako částečné, ale významné splnění vytčeného cíle. Záslužná je však i tím, že otevřela další nevyřešené otázky. Viz další odstavce.

#### **c) K zvoleným metodám zpracování**

Práce vychází z všestranných teoretických a praktických znalostí likvorologie. Již z úvodu a vyjmenování kapitol vyplývá, že disertantka zvládla problematiku ve všech jejích teoretických a praktických aspektech. Hladina **beta2-mikroglobulinu v likvoru** byla vyšetřena standardní metodou. Vlastní podíl práce disertantky spočívá v analýze neskutečného množství 26 378 vzorků likvoru od pacientů z celé ČR v biochemické laboratoři Na Homolce za období 7 let, 1999 - 2006. Podle diagnóz byl soubor nakonec rozdělen do 4 skupin: 1) demyelinizační onemocnění - RSM, 2) neuroboreliosa, 3) tumory a 4) ostatní. Za srovnávací skupinu byly vzaty likvory od "bezvýznamných" diagnóz. Statistické zpracování spočívalo ve stanovení průměrných hodnot a směrodatné odchylky. Skutečné objektivní diagnózy, z kterých se vycházelo, byly potvrzeny jinými dostupnými metodami např. zobrazovacími. Zde vidím slabinu práce. V jednotlivých skupinách jsou směrodatné odchylky značné. Jsou rozdíly skutečně statisticky významné a na jaké hladině? Z grafického a tabulkového zpracování to není zcela zřejmé. Na str. 84. se dozvídáme, že "samotné sledování bylo výrazně narušeno primárně vysokými hodnotami beta2-mikroglobulinu v krvi u onemocnění ledvin, a tak tito pacienti byli ze statistického sledování vyloučeni." O 3. skupině tumorů se z grafů a na str. 80 a 82 dozvídáme, že se jednalo pouze o 1% zpracovaného souboru, celkem 186 vzorků a není jasné, zda se jednalo o primární mozkové tumory a metastázy, že nebylo možné "rozeříznout tumory neuroektodermu, karcinomy a hemoblastózy". Za metodicky pozitivní fakt lze označit zpracování rozsáhlého souboru a to, že vyšetření likvoru bylo provedeno na jednom pracovišti a lze tak vyloučit chybu při jeho zpracování.

#### **d) K výsledkům disertace, jaké nové poznatky přinesla**

Přes metodické výhrady a dotazy práce přinesla řadu nových detailních, číselných poznatků. Lze je shrnout takto:

U demyelinizačních onemocnění - RSM průměrná hodnota beta2-mikroglobulinu v likvoru je 1,885, směrodatná odchylka 0,917. Závislost na věku je možná, na pohlaví nebyla prokázána. U neuroboreliózy je 2,485, směrodatná odchylka 5,580. U dětí je vyšší, na pohlaví není závislá. **U tumorů je 3,202, směrodatná odchylka 2,715. Je závislost na pohlaví, je nižší u mladších jedinců.**

Normální nálezy jsou 1,720, směrodatná odchylka 3,490.

**Práce konstatuje, že nejvyšší hodnoty byly dosaženy u nádorů. Celkem, že z práce vyplývá důležitost a výpovědní hodnota vyšetření beta2-mikroglobulinu v likvoru.**



### **e) K významu pro společenskou praxi nebo rozvoj vědy**

Výsledky práce mají praktický dopad a význam pro další rozvoj oboru, pro likvorologii. Lze je hodnotit jako aplikovaný výzkum. Všechny poznatky byly získány na souborech pacientů, nikoliv na zvířecích nebo na jiných modelech. Mohou tak být transponovány a využívány v klinické aplikaci. Jedná se o neurologii, neurochirurgii, infekci, vyšetřování zobrazovacími metodami, psychiatrii atd.

### **f) Dotazy na disertanta.**

1) Nejvyšší hodnoty beta2-mikroglobulinu v likvoru byly zjištěny u nádorů, zatímco u demyelinizačních onemocnění se blíží normálním hodnotám. Můžete vysvětlit proč? 2) Na str. 82 používáte pojem primární tumory CNS? Co tím myslíte? 3) Bylo by možné dohledat v souboru tumorů zda se jednalo o intrinzitní tumory typu gliomů a jakých nebo o extrinzitní tumory typu meningiómů, schwannomů nebo dokonce metastáz? Platí zvýšení hladiny pro všechny intrakraniální a intraspinální tumory bez rozdílu tak rozdílné etiologie? 4) Upozorňujete, že vyšetření likvoru u tumorů může být nebezpečné pro konus. Vždy musí předcházet vyšetření intrakraniální hypertenze a lumbální punkce (LP) musí být v leže. Budete na základě vaší práce doporučovat vyšetření likvoru při jinak prokázaném tumoru? Budete při zvýšené hladině beta2-mikroglobulinu v likvoru indikovat pátrání po tumoru i bez klinické symptomatologie?

### **Z á v ě r**

**Předložená disertační práce MUDr. JANY SVATOŇOVÉ která vyšla z předního neurologického pracoviště v ČR, kterým je Neurologická klinika 1. LF UK pod vedením doc. MUDr. Pavla Adama, CSc, i přes výhrady recenzenta prokazuje, že MUDr. JANA SVATOŇOVÁ má schopnosti k samostatné a tvořivé vědecké práci. Práce obohacuje neurologickou, neurochirurgickou, neuropsychiatrickou, infekční a neurovědní problematiku v oblasti likvorologie. Významně doplňuje a upřesňuje dosavadní znalosti a přináší další nové poznatky.**

**Práci obhajovanou v rámci studijního programu Neurovědy dle VŠ zákona 111/98 Sb., předloženou MUDr. JANOU SVATOŇOVOU, doporučuji k obhajobě v daném oboru a získání titulu PhD.**

V Praze dne 25. července 2015 a doplněný podle Autoreferátu 2015 dne 12. 8. .2015

**Prof. MUDr. Eduard Z V Ě Ř I N A, DrSc., FCMA**

**E-mail: ezverina@seznam.cz**