

Oponentský posudek na doktorandskou dizertační práci

Jméno autora: MUDr. Ondřej Beran

Pracoviště: III. Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Název práce: Role imunitní odpovědi v patofyziologii infekční meningitidy

Aktuálnost řešeného tématu:

Postižení centrálního nervového systému (CNS), který je velmi citlivý vůči působení řady škodlivin a zevních vlivů, vyvolané jak banálními, tak i velmi vzácnými infekčními agens, je velmi častým projevem řady infekčních chorob. Vznik zánětlivých změn je buď vázán na přítomnost agens, nebo zánětlivé změny vznikají na podkladě patologického působení imunitních mechanismů. Všechny formy postižení mohou být akutní, chronické nebo relabující. Akutní záněty se většinou prezentují ve třech velkých skupinách: syndrom aseptické meningitidy, encefalitidy, myelitidy a radikulitidy a purulentní meningitidy. V etiologii zánětlivých postižení CNS se uplatňují většinou viry a bakterie, méně časté jsou infekce vyvolány parazity nebo mykotickými organismy. U většiny pacientů se zánětlivým postižením CNS je v iniciální fázi onemocnění podobná klinická symptomatologie. Často je obtížné klinicky odlišit bakteriální nebo virovou etiologii, a proto v diagnostice infekčních zánětů CNS hrají velmi důležitou roli různá laboratorní vyšetření. Z tohoto pohledu si autor zvolil vysoce aktuální téma, neboť hnisavé (purulentní) meningitidy jsou skupinou onemocnění, která v posledním desetiletí soustřeďuje zájem laické i odborné veřejnosti vzhledem k nárůstu incidence úmrtí u mladých jedinců. Naprostá většina případů těchto onemocnění probíhá akutně až perakutně a pacienta bezprostředně ohrožuje na životě. Incidencí významně vyšší jsou aseptické záněty CNS, jejichž průběh je mírný, přesto představují problém nejen medicínský, ale i společenský. Vzhledem k možným neurologickým a psychiatrickým komplikacím je jejich léčba nákladná, dlouhodobá a málo efektivní.

Cíl práce:

Cílem dizertační práce bylo ve čtyřech klinických studiích a 1 experimentální studii objasnit úlohu některých důležitých aspektů přirozené i adaptivní imunity při infekční meningitidě (IM) pomocí sledování změn buněčné imunity, koncentrací cytokinů a endogenní endokrinní odpovědi při infekčních zánětech CNS. Dalším záměrem bylo posouzení možnosti využití některého z vyšetřovaných parametrů jako biomarkeru v diferenciální diagnostice infekčních meningitid.

Výsledky provedených studií potvrdily, že imunitní odpověď je při akutně probíhající purulentní i aseptické meningitidě kompartmentalizovaná do centrálního nervového systému. Hlavní změny probíhají v intratekálním prostoru, při purulentní meningitidě jsou charakterizovány vysokými koncentracemi zánětlivých cytokinů a chemokinů, které však nekorelují s tíží průběhu onemocnění. Nepřekvapila převaha neutrofilů v likvoru a přítomnost aktivovaných makrofágů u bakteriální meningitidy. Naopak dokumentovaná zvýšená hladina sérového i intratekálního kortizonu souvisí se závažností klinického průběhu u bakteriální meningitidy. Potvrdila se rovněž výrazně nižší koncentrace intratekálního kortizonu v průběhu aseptické meningitidy. Významné alterace některých parametrů přirozené i adaptivní imunity byly dokumentovány i v periferní krvi.

Prioritní je zjištění týkající se hodnot kortizonu, které by bylo možné využít jako biomarkeru v diagnostice neuroinfekcí.

Posouzení formy, koncepce a metody zpracování:

Předložená práce MUDr. Berana má vzornou úpravu, je dobře čitelná, má 57 stran vlastní práce včetně seznamu použité literatury, je doplněná 6 tabulkami a 12 obrazovými tabulkami.


Součástí dizertační práce je také 10 příloh ve formě vlastních prací publikovaných v našich i zahraničních časopisech, včetně seznamu abstrakt a přednášek. Celá práce je zpracovaná precizně a použité metody jsou adekvátní současně požívaným moderním metodikám.

Závěr:

Z předložené dizertační práce je znát, že jde o práci zkušeného lékaře, který ovládá metodiku vědecké práce, ve které shrnul své zkušenosti získané jak na klinickém souboru pacientů, tak experimentálních vědeckých studiích. Pozitivně je třeba hodnotit důsledné spojení s medicínskou praxí, a to jak z hlediska klinického materiálu, z něhož MUDr. Beran vychází, tak i z hlediska výsledků a závěrů, které opět míří do klinické praxe. Při tom je třeba zdůraznit, že práce přináší i teoretické významné závěry, které jsou zajímavé i pro další výzkum, např. bylo by možno vytvořit panel screeningových vyšetření, která napomohou odhalit pacienty s vyšším rizikem závažného průběhu zánětlivých onemocnění CNS a posoudit možnost využití stanovení kortizonu v diferenciální diagnostice bakteriální a virové meningitidy.

Podle názoru oponenta dizertační práce MUDr. Ondřeje Berana prokazuje předpoklady autora pro samostatnou tvořivou vědeckou práci, a proto doporučuji práci přijmout k obhajobě v předložené formě a po její úspěšné oponentuře navrhuji udělení titulu Ph.D. za jménem.

Brno 3. května 2007


doc. MUDr. Drahomíra Bartošová, CSc.
přednosta Kliniky dětských infekčních nemocí
LF MU Brno