

## **Oponentský posudek k disertační práci MUDr. Pavla Chrbolky „Vztah protrombogenních faktorů k poruchám sluchu s tinnitem“.**

Oponent: MUDr. Aleš Čoček, Ph.D., Dr.med, ORL oddělení Oblastní nemocnice Příbram,  
a.s.

Oponovaná práce MUDr. Chrbolky má celkem 103 strany. V úvodu je krátký český a anglický abstrakt, následovaný literárním úvodem (29 stran textu, tabulek a obrázků). Následuje metodická část (11 stran), 23 stran výsledků, diskuze (6 stran) a závěr (3 strany textu). Práce je ukončena strukturovaným souhrnem v češtině a angličtině (6 stran textu). Na závěr je uvedena literatura bez číslování citací. Práce obsahuje 30 tabulek, 15 grafů a 8 obrázků.

Cílem práce je pokusit se zjistit vztah protrombogenních faktorů k poruchám sluchu s tinnitem. Vzhledem k tomu, že tinitus a poruchy sluchu jsou velmi častou příčinou vyšetření nemocného lékařem, jedná se o téma velmi aktuální a významné.

Autor se v prvních šesti kapitolách věnuje literárnímu úvodu, kde jsou sumarizovány teoretické podklady pro hypotézy a cíle disertační práce. Popisuje anatomii a fyziologii sluchového ústrojí, historii léčby tinitu a současné poznatky o etiopatogenezi tinitu. Zabývá se rizikovými faktory a správně klade důraz na multifaktoriální etiologii tinitu, která znesnadňuje možnosti jeho léčebného ovlivnění.

V další části úvodu autor vysvětluje možný vztah mezi tinnitem a poruchou mikrocirkulace ucha a centrálního nervového systému. Vysvětluje mechanismus trombózy jako příčiny poruchy mikrocirkulace. Při trombóze dochází k uvolňování tromboxanů z krevních destiček. Tromboxany způsobují vasokonstrikci a agregaci destiček. Stanovení jejich hladiny, konkrétně stabilního metabolitu 11-dehydrotromboxanu B<sub>2</sub>, je tak markerem agregace trombocytů neboť odráží jejich aktivitu.

V následující kapitole jsou krátce charakterizovány neurosteroidy. Je zmíněn vztah neurosteroidů k tinnitu cestou regulace perfúze v oblasti centrálního nervového systému či ovlivněním koagulační aktivity.

Závěr literárního úvodu je věnován vyšetřovacím metodám pacientů s tinitem a jejich léčbě. Údaje jsou aktuální. Autor znovu správně zdůrazňuje multifaktoriální příčiny tinitu a obtížnost léčebného ovlivnění.

V sedmé kapitole stanovuje autor cíl práce. Tím je hodnotit protrombogenní faktory u pacientů s tinitem bez zjištěné organické příčiny. Konkrétními cíli bylo:

1. Zjistit, zda je u pacientů s tinitem bez zjištěné organické příčiny zvýšená aktivita trombocytů stanovením plasmatických koncentrací 11-dehydrotromboxanu B<sub>2</sub>.

2. Porovnat hladiny 11-dehydrotromboxanu B<sub>2</sub> s ostatními koagulačními parametry a tak zjistit, zda existuje korelace mezi těmito hodnotami.

3. Zjistit, je-li u pacientů s tinitem vztah mezi hladinou metabolitů neurosteroidů, které mají vztah k regulaci perfúze v oblasti centrálního nervového systému či přímo vztah k protrombogenním účinkům.

Kapitola 8 je věnována materiálu a metodice. Jsou uvedena přehledně vstupní a vylučovací kritéria pro zařazení pacientů do studie, popsány vyšetřovací metody včetně laboratorních. Statistickým metodám pro vyhodnocení výsledků je věnována vlastní podkapitola. Soubor pacientů je znovu a podrobněji charakterizován v kapitole 9 s názvem charakteristika souboru.

Další kapitola představuje výsledky studie. Autor zjistil, že hodnoty 11-dehydrotromboxanu B<sub>2</sub> stanovené u vybraných pacientů s tinitem jsou statisticky významně vyšší na hladině významnosti  $p < 0,05$  proti hodnotám zjištěným u kontrolní skupiny. Není statisticky významný rozdíl v hodnotách vybraných biochemických ukazatelů ani v krevním obraze ani v koagulačních parametrech INR, protrombinovém čase či hladině fibrinogenu. Byl prokázán statisticky významný vztah hladin neurosteroidů (pregnenolon, progesteron, konjugovaný allopregnanolon, isopregnanolon a 5-alfa – pregnan-3 beta, 20 alfa-diol) k tinitu, minimálně na hladině statistické významnosti  $p < 0,05$ . Nejvýznamnější vztah byl zjištěn u isopregnanolonu a konjugovaného pregnenolonu, jejichž hladiny jsou u pacientů s tinitem proti kontrolní skupině nižší. U některých neurosteroidů byl prokázán statisticky významný vztah k frekvenci a intenzitě tinitu.

V kapitole 11 a 12 jsou výsledky diskutovány a uzavřeny. Autor znovu správně upozorňuje na složitost multifaktoriálních příčin tinitu. Zjištěním vyšších hodnot 11-dehydrotromboxanu B<sub>2</sub> jakožto markeru aktivity trombocytů – tedy trombogenního stavu - u pacientů s tinitem podporuje léčbu tinitu preparáty, které podporují prokrvení vnitřního ucha. Vztah neurosteroidů k antiagregačním a protizánětlivým účinkům a jejich vztah k vaskulární rezistenci a perfúznímu tlaku v souvislosti se zjištěnou změnou jejich koncentrací tento názor podporuje.

Práci uzavírá strukturovaný souhrn a literární přehled.

Vcelku lze konstatovat, že práce se zabývá nanejvýš aktuálním tématem. Její zpracování jasně prokazuje předpoklady autora k samostatné vědecké práci. Vlastní práce má jistě své rezervy. Větší pozornost by mohla být věnována například popisu kontrolní skupiny, bylo by vhodné vyšetření většího souboru pacientů, citace by měly být uváděny jednotným způsobem apod. Při řešení zadání autor prokazuje své odborné znalosti, přehled ve sledované problematice a schopnost samostatné vědecké práce. Otázka oponenta na autora by zněla, jakým směrem hodlá dál ve výzkumu pokračovat a zda ovlivnily výsledky jeho disertační práce nějakým způsobem jeho názor na praktickou léčbu pacientů s tinitem.

Práci doporučuji k obhajobě a po jejím úspěšném obhájení doporučuji ve smyslu § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. udělit MUDr. Pavlovi Chrbolkovi akademický titul doktor (ve zkratce Ph.D.) za jménem.

MUDr. Aleš Čoček, Ph.D., Dr.med.

