

Naše značka	Vyřizuje / linka / e-mail	Komu	V Ostravě
		Děkanát I. LF Univerzity Karlovy Oddělení pro vědeckou činnost Karolína Soukupová Kateřinská 32 121 08 Praha 2	26. 8. 2017

Oponentský posudek disertační práce

Doktorand: MUDr. Martin Májovský

Fakulta a pracoviště: 1. LF UK, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika ÚVN, Praha-Střešovice

Studijní obor: Neurovědy

Téma disertační práce:

Pineální léze: klinický obraz, produkce hormonů a kvalita spánku, efekt chirurgické léčby.

Oponent: doc. MUDr. Radim Lipina, Ph.D.
Lékařská fakulta Ostravské univerzity
Neurochirurgická klinika FN Ostrava

Text posudku:

Autor se v disertační práci věnuje lézím pineální krajiny, zejména pineálním cystám, a to z pohledu přirozeného průběhu, klinických symptomů a indikace a efektu chirurgické léčby. Současně sleduje vliv hormonálních změn souvisejících se samotnou cystou a případným operačním odstraněním cysty a jejich korelaci s kvalitou spánku. Téma je v dnešní době velmi aktuální, protože s dostupností magnetické rezonance je záhyt pineálních cyst v populaci vysoký. Přístup a indikace k operaci pineálních cyst se však v neurochirurgické a neurologické obci velmi liší, a to z důvodu chybějících dat o přirozeném průběhu a operačních výsledcích. Práce zpracovává téma velmi



Nemocnice akreditovaná
Joint Commission International



Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 375 402 / Fax: +420 597 375 405
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710

Kód MTZ: 361391

komplexně, včetně prospektivní a experimentální části a přináší některé zcela nové vědecké poznatky ve světovém měřítku.

Disertační práce je zpracována na 91 stranách, obsahuje 18 obrázků, 5 tabulek a je zvykle členěna. Po poděkování, obsahu a úvodu, následuje popis anatomie a fyziologie pineální žlázy a následně popis etiologie a patofyziologie pineálních cyst a dalších expanzí pineální krajiny. V dalších částech se autor věnuje jednotlivým metodám operační léčby pineálních expanzí, včetně endoskopické a stereotaktické léčby. Po klinické práci a závěru následuje seznam zkratk, ilustrací, tabulek a 159 literárních odkazů na české a zahraniční písemnictví. Součástí disertační práce jsou také přílohy, jejichž obsahem jsou v práci použité dotazníky pro hodnocení klinických symptomů a dále impaktované publikace autora, vztahující se k tématu disertační práce.

Klinická část práce je rozdělena na experimentální část a prospektivní studii.

V experimentální části se autor zaměřil na produkci melatoninu a kortizolu u pacientů s pineální cystou, a u pacientů indikovaných k resekci a její vliv na spánek a další klinické symptomy. Předpokladem experimentální části práce bylo, že pacienti s pineální cystou mají zachovalou produkci obou hormonů a tato se nezmění po chirurgické resekci.

Ve studii byli hodnoceni 4 pacienti před a po resekci pineální cysty a další 3 pacienti jako kontrolní skupina. V obou skupinách byl stanoven 24 hodinový profil obou hormonů, dále pak glykemický profil a jednorázový panel biochemických a zánětlivých parametrů. U operovaných pacientů se pak profil opakoval s odstupem 6-10 dní po operaci. Dále pacienti vyplnili dotazníky zaměřené na poruchy spánku, bolesti hlavy a depresivitu.

Ve výsledcích se neobjevily rozdíly v cirkadiánním rytmu sekrece melatoninu i kortizolu v obou skupinách. Po operaci pak v chirurgické skupině došlo k výraznému poklesu sekrece melatoninu a naopak ke zvýšení sekrece kortizolu. Obě změny jsou významné a mohou negativně ovlivnit pooperační stav pacienta. Vzestup kortizolu je zajímavý z fyziologického hlediska a potvrzuje předpoklad přítomnosti melatoninových receptorů v nadledvinách s inhibiční zpětnou vazbou na sekreci kortizolu. Tato práce tak jako první publikuje vztah mezi sekrecí melatoninu a kortizolu u člověka a zcela jistě bude podkladem pro další studie.



Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 375 402 / Fax: +420 597 375 405
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710

Kód MTZ: 361391

Z výsledků dotazníků pak vyplývá, že hormonální změny po operaci nemají vliv na kvalitu spánku a depresivitu, naopak, pacienti v operované skupině vykazují statisticky významnou úlevu od bolesti hlavy.

U ostatních biochemických a zánětlivých parametrů nebyly mezi oběma skupinami či nálezy před a pooperačně statisticky významné rozdíly.

Další částí klinické práce bylo prospektivní sledování skupiny 110 pacientů s diagnostikovou pineální cystou v letech 2000-2016.

Prospektivní studie měly tyto předpoklady:

- nejčastějším příznakem pineální cysty je hydrocefalus a Parinaudův syndrom
- růst cysty je indikací k operační léčbě
- nespecifické příznaky nemají přímou souvislost s pineální cystou a nejsou indikací k operaci
- klinická praxe se na jednotlivých neurochirurgických pracovištích různí

Z výsledků vyplývá, že nejčastějším příznakem byly různé formy bolesti hlavy, naopak hydrocefalus s Parinaudovým syndromem se vyskytl jen u jednoho pacienta. Tady výsledky potvrzují empirickou zkušenost každého neurochirurga, který se pineálními cystami zabývá. Zajímavý je však nález vývoje pineální cysty v čase, který se lišil podle věku pacientů. Zatímco k růstu došlo u 5,5 % pacientů, věkově v druhé a třetí dekádě, k regresi naopak u 8,2 % pacientů vyššího věku. Růst nebyl doprovázen klinických zhoršením, odpovídá tak nejspíše přirozenému průběhu cysty. K chirurgickému zákroku bylo indikováno 21 pacientů (19,1%). Výsledky chirurgicky řešených pacientů ukazují dobrý efekt výkonu - zmírnění předoperačních symptomů u 95,2% a úplné vymizení u 47,6% pacientů s nulovou mortalitou a 4,8 % morbiditou. Nebyla zaznamenána recidiva po dobu sledování.

Velmi kladně hodnotím dotazníkový výzkum, který uzavírá klinickou část práce. Obsahuje pohled na současnou klinickou praxi v léčbě pineálních cyst od 119 respondentů z celého světa. Výzkum potvrdil předpoklad rozdílné klinické praxe a to jak ve sledování pineálních cyst, tak v indikacích k operaci i samotné operační technice.



Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 375 402 / Fax: +420 597 375 405
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710

Kód MTZ: 361391

Součástí práce je i navržený diagnosticko-terapeutický postup u pacientů s pineální cystou. S tímto lze souhlasit a sami na našem pracovišti postupujeme obdobně, byť doteď na základě spíše empirických zkušeností než podložených fakt. Práce však ve svých závěrech přináší některé zcela nové poznatky, týkající se indikace a zejména provedení chirurgické léčby pineálních cyst. Za zásadní považují:

- Růst pineální cysty v prvních dekádách života je přirozeným průběhem a sám o sobě není indikací k chirurgické léčbě.
- U pacientů s pineální cystou je zachována sekrece melatoninu a po resekci tato sekrece mizí společně s navýšením sekrece kortizolu. Ačkoli autor neprokázal negativní vliv na klinický stav, vedl tento nálezný ke změně operační techniky z radikální na parciální resekci cysty se zachováním části epifýzy.
- Chirurgická léčba u indikovaných pacientů má vysokou úspěšnost s nízkým rizikem komplikací.

Cíle, soubor pacientů i použité metody jsou v práci jasně definovány, výsledky zpracovány srozumitelně s použitím vhodných statistických metod a v závěru podrobeny adekvátní diskuzi.

Práce má dobrou jazykovou úroveň, text je jasně a přehledně rozdělen, úroveň tabulek, grafů a obrázků je standardní. Celkově je v práci nízký výskyt gramatických a formálních chyb.

V souvislosti s tématem disertační práce mám pro autora tyto otázky:

1. Pokud je jednou z hypotéz vzniku pineální cysty perinatální hypoxie s následnou cystickou přestavbou nebo nekrózou, jak si autor vysvětluje zachovalou hormonální produkci melatoninu u pineálních cyst?
2. V souvislosti s předchozí otázkou, je v literatuře vyšší incidence pineálních cyst u předčasně narozených novorozenců?
3. Je možné, na základě výsledků práce, preferovat endoskopickou fenestraci cysty, při které zůstane část stěny zachována?
4. Plánuje autor, na základě výsledků disertační práce, prospektivní studii, zaměřenou na techniku operační resekce pineálních cyst se snahou šetřit zbytek epifýzy?



Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 375 402 / Fax: +420 597 375 405
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710

Kód MTZ: 361391

Závěr:

Práci považuji za velmi kvalitní a přinášející nové poznatky k patofyziologii a chirurgické léčbě pineálních cyst. Výsledky ovlivňují nejen indikační kritéria k operaci, ale zejména způsob chirurgické resekce pineálních cyst.

Disertační práce jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a doporučuji proto udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba

FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA
doc. MUDr. Radim Lipina, Ph.D.
přednosta neurochirurgické kliniky
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba



Nemocnice akreditované
Joint Commission International



Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 375 402 / Fax: +420 597 375 405
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710

Kód MTZ: 361391