

Věc : Oponentský posudek na disertační práci

MUDr. Radek KAISER :

Vymezení end -to -side anastomózy ve vztahu k ostatním neurotizačním technikám při rekonstrukci plexus brachialis a vliv lokálně aplikovaného VEGF na regeneraci periferního nervu, Praha 2011.

Úvod.

Na základě rozhodnutí předsedy OR PDSB v programu neurověd ze dne 13. 2. 2012 podávám následující oponentský posudek na výše citované disertační práci. K posudku byla dodána svázaná práce s datem 2011 a Autoreferát se stejným datem s 1 listem dodatků, týkajících se publikací autora.. Celá práce má celkem 95 s. a 3 publikace ve vztahu k tématu. Hlavní kapitoly: úvod, cíl disertační práce, obecná část s kapitolou periferní nerv, rekonstrukce periferního nervu a plexus brachialis. Dále klinická část -vymezení end-to-side anastomózy s úvodem, materiálem a metodikou, s výsledky a diskusí. Pak následuje experimentální část s úvodem, materiálem a metodikou, s výsledky a diskusí. Souhrn. Summary. Seznam použité literatury, Seznam obrázků, tab. a grafů. Publikační a přednášková činnost. V práci je 13 obr., 5 tab. A 4 grafy. Literatura obsahuje 256 citací ze světové i domácí literatury. Odvolává se nejvíce na angl. literaturu. Je aktuální i historická a zaujímá i naši literaturu. Vlastní publikace ve svázané práci z r. 2011 a v Abstraktu nejsou kompletní. Kompletní jsou až v doplňku abstraktu. Sestávají z 10 reprezentativních článků, vztahujících se na téma, kde je R. Kaiser 6x prvním autorem, z nichž je 6 s dostatečným IF i v mezinárodních časopisech. Celkem 16. dalších publikací autora se nevztahují na téma disertace. Bohatá je i přednášková činnost autora, která uvádí 13. přednášek i na prestižním mezinárodním fóru.

Kvalita formálního zpracování.

Práce je psána jazykově a stylisticky přehledně, srozumitelně. Neobsahuje učené stylizace, které by zakrývaly nedostatky faktických, věcných poznatků. Podle mne používá překlady anglických a zažitých pojmů jako neurotizační techniky místo jednoznačného označení přímé nebo zkřížené anastomózy, je -li k inervaci použit jiný než původní dárcovský nerv. Rozsah obecných poznatků a vlastních výsledků je úměrný. Dokumentace je příkladná. Barevné obrazy, grafy, schémata i histologie dobře usnadňují pochopení složitých textových pasáží. Stejně tak práci obohacují tabulky. Abecední citaci literatury s číslováním považují za přednost disertace. Práci a Abstraktu lze částečně vytknout používání zkratk. Seznam zkratek je v Disertaci na str. 3, ale některé zkratky, např. VEGF je uváděna, aniž je před ní vysvětlen její smysl, zejména v Autoreferátu. Autor píše, že vše analyzuje podle anglicky psané literatury za posledních 10 let dle databáze Scopus a Medline. Bez čtení původních zdrojů v knihovnách by to byl dnes častý odborný prohrěšek. Naštěstí tak nečiní a uvádí i jiné zdroje.

K aktuálnosti tématu.

Jedná se o vysoce aktuální téma nevyřešené problematiky poranění pažní pleteně. Poranění pažní pleteně, zejména její avulze z míchy patří do problematiky regenerace nejen v periferním, ale i v centrálním nervovém systému. Mikrochirurgické autotransplantační techniky respektující steh nervu bez napětí, které byly do praxe zavedeny zejména Millesim 1972, Samiim a dalšími a u nás pisatelem posudku, znamenaly sice revoluci v ošetřování periferních nervů, ale pro poranění pažní pleteně přinesly jen relativní zlepšení. Proč? Jsou

pro to dva hlavní důvody. Za prvé se jedná o nejdelší dráhu regenerace, kdy periferní nervosvalová ploténka nebo receptor již nejsou i po úspěšné reinervaci schopné dobré funkce. Proto umíme pomoci pouze u horního typu poranění plexu, u Erbovy léze. Tento problém by mohla vyřešit metoda urychlující a zlepšující regeneraci. Druhým problémem je, že většinou chybí proximální pahýl nervu nebo kořene, který by se dal využít k nezkřížené nebo i zkřížené reinervaci svalstva horní končetiny, v práci označované jako neurotizační techniky. V kapitole 2, s. 6, „Cíle disertační práce“ lze zjistit, že v klinické části si autor klade za cíl určit postavení end-to-side anastomózy při poranění brach. plexu u dospělých a porovnat její úspěšnost s Oberlinovou technikou. Při tom Oberlinova technika není nic jiného než fascikulární end-to-end anastomóza. V teoretické části na zvířatech porovnává vliv lokálně aplikovaného vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) na maturaci a množství axonů v distálním pahýlu u obou technik. Autor to označuje jako „sílu reinervace.“ Z tohoto hlediska je práce teoreticky i klinicky vysoce aktuální. Přispívá k řešení jedné z možných cest jak zlepšit osudy pacientů s Erbovým typem poranění brach. plexu.

K použitým metodám.

Práce obsahuje dvě metodické úrovně. Jedna je experimentální, charakteru základního výzkumu. Byla vypracována na Odd. neuroanatomie Anatomického ústavu LF Masarykovy univerzity v Brně a ve spolupráci s Odd. nádorové biologie 3. LF UK. Druhá, klinická část vychází z analýzy pacientů operovaných prof. MUDr. P. Hanincem, CSc. z části na Neurochirurgické klinice 1. LF UK a zejména na Neurochirurgické klinice 3. LF UK ve FN K. Vinohrady. Jediný operátor tak zaručil i v klinickém materiálu relativně uniformní indikační a operační metody a jednotnost souboru. Autor předkládané práce pouze zhodnotil jeho výsledky.

V klinické části byly hodnoceny výsledky rekonstrukce pažní pleteně dosažené tzv. neurotizační technikou „end-to-end“, anastomóz, označené jako Oberlinova technika a technikou „end-to-side“ kolaterální reinervace. Ze souboru 441 pacientů operovaných pro poranění brach. plexu z let 1993 – 2011 byly vybrány relativně malé dva soubory a to 23 pacientů s end-to-side anastomózou a 18 pacientů, kdy alespoň jeden z rekonstruovaných nervů byl operován end-to-end fascikulární suturou, označovanou jako Oberlinova technika. Výsledky obou metod byly podrobně analyzovány při dostatečné době 2 roků od operace, všemi metodami, jako to je možné u tak malých souborů.

Experimentální práce charakteru základního výzkumu byla provedena na 24 potkanech rozdělených do dvou 12 členných skupin s end-to-end a end-to-side anastomózou. Polovinu každé z nich byl lokálně aplikován Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), takže celkem vznikly 4 skupiny. Spojení provedeno mezi n. musculocutaneus a n. ulnaris. Množství myelinizovaných regenerovaných axonů bylo morfometricky zhodnoceno po usmrcení potkanů za 2 měsíce po operaci. Morfometrické vyšetření bylo provedeno již dříve zavedenou metodou. Všechny pokusy odpovídaly etické komisi a všechny výsledky byly exaktně metodicky i statisticky zhodnoceny.

K výsledkům práce.

V klinické části práce prokázala, že při reinervaci n. axillaris první metoda „end-to-side“, dosahuje pouze 43,5% úspěšnosti. Druhá metoda end-to-end fascikulární suturou, označovanou jako Oberlinova technika, dosáhla velmi dobrých výsledků a úspěšnost byla až v 83,3%. Autor proto uzavírá, že při poranění brachiálního plexu u dospělých, první anastomóza ztratila indikační smysl, zatímco druhá metoda fascikulární sutury, označovaná jako Oberlinova metoda je velmi dobře použitelná u poranění n. axillaris. Je třeba říci, že

práce zdůrazňuje, že se zabývá jen Erbovým typem poranění brachiálního plexu a neřeší ostatní typy s dlouhou reinervační dráhou, týkající se funkce ruky.

V experimentální části bylo prokázáno, že podání VEGF plazmidu do místa sutury n. musculocutaneus u potkanů při obou technikách sutur neovlivní maturaci axonů, tj. jejich sílu včetně myelinové pochvy. Naopak statisticky významně zvyšuje množství regenerovaných axonů na jednotku plochy nervu. K tomuto pozitivnímu jevu dochází při obou typech spojení nervů. Práce tak prokázala, že VEGF plazmid zvyšuje množství kolaterál jak z porušených, tak neporušených intaktních axonů.

Autor uvádí, že by tento poznatek bylo možno využít v klinické praxi a opět vrátit do hry klinicky neúspěšnou end-to-side anastomózu.

Připomínky. Otázky.

Poznámky k používání zkratk viz výše. Původní nedostatek citací autora s IF nejspíše vznikl svázáním práce již v r. 2011, ale byl napraven jednostránkovou přílohou do Abstrakt. Správně je používán pojem zkřížená anastomóza pro použití jiného než původního nervu k reinervaci. Proč to v práci pro „neurotizace“, plexu, tedy reinervační výkony, nepoužívat? Je to způsobeno jen přebíráním anglických textů? Víme, že pacient může mít vytržený kořen C5 a při tom zvedat HK nad horizontálu. Zejména při horním typu poranění plexu výsledek svalového testu závisí na premorbidním typu prefixované nebo jiné inervace. Jak k tomu bylo přihlédnuto v hodnocení klinických výsledků? V experimentální části práce je použit pojem „síla reinervace“. Je možno tento pojem používat obecně a jak? Pro konečný efekt motorické i sensitivní inervace je sice důležité množství myelinizovaných axonů v dist. pahýlu, ale hlavně je to fungující spojení na nervosvalové ploténce nebo receptoru. Závisí na délce reinervační dráhy a tím na včasnosti reinervace. Ovlivňuje VEGF plazmid i tuto okolnost?

Z á v ě r .

K disertaci v rámci postgraduálního doktorského studia biomedicíny v oboru **neurověd** byla **MUDr. Radkem Kaiserem** předložena práce, která zpracovává velice aktuální a naléhavou klinickou problematiku v celosvětovém měřítku. Vychází z Neurochirurgické kliniky 3. LF UK ve FN K. Vinohrady, která je u nás prioritním pracovištěm, zabývajícím se problematikou poranění periferních nervů a plexů. Na téma, obohacující možnosti léčení poranění plexu z tohoto pracoviště již byly úspěšně obhájeny disertační práce MUDr. R. Tomášem a zejména MUDr. **Filipem Šámalem**. Řešitel předloženou práci přinesl nové praktické i teoretické poznatky charakteru základního výzkumu a dále je analyzoval a prokázal jejich použitelnost v klinické praxi. Prokázal tak předpoklady k další tvořivé vědecké práci. **Předložená práce v souladu s PDSB v programu neurověd MUDr. Radka Kaisera opravňuje k udělení titulu „ Ph.D. „ za jménem.**

V Praze dne 18. 4.. 2012



Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc., FCMA