

OPONENTSKÝ POSUDOK

na habilitačnú prácu *MUDr. Štefana Síváka, PhD.*, na tému „*Lahké mozgové poranenie*“, odborného asistenta z Neurologickej kliniky JLF a UNM v Martine, v študijnom odbore 7.1.11 neurológia.

Téma, ktorú si autor zvolil pre habilitačnú prácu je vysoko aktuálna. Poranenia mozgu pri súčasnom životnom štýle predstavujú závažný spoločenský problém z hľadiska náročnosti na akútnu starostlivosť, ale aj výraznou spotrebou ekonomických a spoločenských zdrojov v štádiu chronického postihnutia mozgu. Lahké mozgové poranenie (LMP) patrí medzi najčastejšie neurotraumatologické diagnózy, s rozvojom nových diagnostických metód, predovšetkým magnetickej rezonancie (MRI – DWI/ADC, T2*GRE, SWI a protónovej MR spektroskopie), sa v súčasnosti nachádzajú objektívne koreláty LMP.

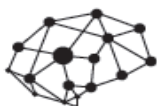
Predložená práca má 96 strán, 12 strán z toho tvorí „Úvod“, text je doplnený 182 citáciami, podiel odkazov na práce publikované v poslednom desaťročí prevažuje. V práci sa autor venuje definovaniu problematiky LMP, akútnym a chronickým komplikáciám LMP a syndrómu druhého nárazu. Autor v prílohe uvádza plné znenie štyroch vlastných prác publikovaných v impaktovaných neurovedných časopisoch, v druhej časti práce sa venuje analýzam výsledkov vlastných prác. Práca je doplnená piatimi tabuľkami, ktoré formou prehľadu podávajú výsledky významných svetových autorov v kontexte vlastných výsledkov v oblasti kognitívnych porúch a niektorých moderných neurozobrazovacích metód v súvislosti s LMP.

Komentár k jednotlivým častiam habilitačnej práce

Prvá časť práce:

Zrozumiteľne a vyčerpávajúco sú popísané súčasné názory na epidemiológiu a terminológiu LMP, tiež uvádza najnovšie revidované diagnostické kritéria LMP podľa osobitnej pracovnej skupiny WHO (Collaborating Task Force on Mild traumatic Brain Injury) a definíciu LMP podľa European Academy of Neurology (EAN).

Pri otrase mozgu je zvyčajne normálny rádiologický nález, avšak novšie MR modality (T2*GRE, SWI) sú senzitívnejšie na zobrazenie štruktúrnych abnormít. Podľa prítomnosti a neprítomnosti štruktúrnej lézie sa LMP delia na komplikované a nekomplikované. Autor definuje súčasný príklon k termínu LMP v anglosaskej a českej literatúre, kým termín *commotio cerebri* sa naďalej používa v športovej medicíne a z historických dôvodov v niektorých európskych krajinách. Podľa súčasných názorov je hlavnou príčinou LMP difúzne axonálne poškodenie spôsobené



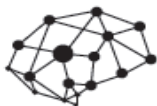
akceleráciou resp. deceleráciou mozgových tkanív pôsobením vonkajších statických a dynamických síl. Autor definuje nástroje na zistenie LMP (SCAT3,CHILD-SCAT3), ktorými vyšetrujúci v priebehu niekoľkých minút zistí porušenie základných kognitívnych funkcií pri LMP. Dôležité je z hľadiska diagnostického postupu pri LMP rozlíšenie závažných rizikových faktorov podľa EAN/EFNS, ktorých prítomnosť musí viesť k akútne zobrazovaciemu vyšetreniu mozgu (vek nad 60 rokov, bolesť hlavy silnej intenzity, vomitus, poúrazové kŕče, antikoagulačná liečba, GCS menej ako 15 pri vyšetrení, deteriorácia GCS o viac ako 2 body do hodiny po úraze, nebezpečný mechanizmus úrazu, anterográdna amnézia viac ako 4 hodiny, retrográdna amnézia viac ako 30 minút, fraktúry lebkových kostí, intoxikácie drogami, alkoholom).

Osobitná pozornosť je venovaná definovaniu komplikácií LMP ako sú postkomočný syndróm a neurokognitívna porucha spôsobená úrazom hlavy podľa MKCH-10 a DSM-V . Výsledky nových štruktúrnych a funkčných zobrazovacích (DTI, SWI, fMRI, MRS, SPECT, PET, MEG a bioptického post-mortem vyšetrenia mozgu) ukazujú na prítomnosť patologických zmien u pacientov s dlhodobou postkomočnou symptomatikou (PCS). Hlavným problémom v diferenciálnej diagnostike PCS zostáva posttraumatická stresová porucha (PTSD) a iná psychiatrická komorbidita (ADHD, somatoformá a depresívna porucha, závislosť od návykových látok). Autor následne definuje súčasné možnosti manažmentu PCS, čo dopĺňa jednou vlastnou kazuistikou.

Chronická traumatická encefalopatia (CTE) má klinický obraz v oblasti behaviorálnych a psychiatrických príznakov (agresivita, agitácia, apatia, impulzivita, depresia, bludy, suicidálne ideácie), kognitívne poruchy (porucha pozornosti a koncentrácie, pamäťové poruchy, porucha exekutívnych funkcií, demencia, vizuopriestorové poruchy, poruchy reči) a motorické príznaky (dizartria, spasticita, ataxia, parkinsonizmus, vrátane tremoru, poruchy chôdze a možné ochorenie motoneurónu). CTE má korelát priebehu štyroch štádií v histopatologických nálezoch (neurofibrilárne kľbká a fosforylovaný tau proteín so šírením z hĺbky frontálneho kortexu difúzne do frontálneho kortexu, medziálneho temporálneho laloka a kmeňa a miechy), čím sa predpokladá že CTE patrí do skupiny progredujúcich tauopatií, pričom nie je jasný patofyziologický mechanizmus hyperfosforylácie, oligomerizácie tau proteínu a šírenia z bunky do bunky. Syndróm druhého nárazu je zriedkavý závažný stav po druhom úraze hlavy v situácii, kedy ešte nevyzmipli príznaky po prvom otrase mozgu, najčastejší je u hráčov kontaktných športov a môže viesť k náhlemu masívnemu edému mozgu a smrti.

Druhá časť práce s vlastnými výsledkami:

V druhej časti sa autor venuje vybraným problematickým témam pri ľahkom mozgovom poranení, ktoré sa viažu na vlastný výskum autora.



Klinický význam štrukturálnych traumatických intrakraniálnych lézií u pacientov s ĽMP odráža vlastné výsledky z prvej práce v prílohe: „*Impaired cognitive functions in mild traumatic brain injury patients with normal and pathologic magnetic resonance imaging*“. Autori našli traumatické zmeny mozgu až u 23,3% pacientov pri cieleňom MRI vyšetrení mozgu počas 2.-4. dňa po ĽMP. Títo pacienti s komplikovaným ĽMP mali počas vyšetrenia kognitívnych funkcií signifikantné zhoršenie retencie pamäti a zvýšenú chybovosť oproti pacientom s nekomplikovaným ĽMP. Autor porovnáva vlastné nálezy s inými autormi, ktorí zistili v rôznych časových fázach rozdiely v ďalších kognitívnych funkciách. Skupina sledovaných pacientov predstavovala 30 pacientov s ĽMP a 30 párovaných zdravých kontrolných osôb. Pacienti boli rozdelení na komplikované a nekomplikované ĽMP na základe MRI náleзов. Signifikantný bol rozdiel v subjektívnom prežívaní (Postconcussion Symptoms Scale questionnaire – PCSS) medzi týmito dvomi skupinami vo vybraných neuropsychologických testoch (WMS-III, TSIR, TLS, IFR, TSDR, TPR, DRT, CAT) s použitím adekvátnych štatistických metód (Mann-Whitney U-test medzi dvomi skupinami a Spearmanove korelácie pre MRI nálezy a neuropsychologické a klinické príznaky s použitím štatistického softvéru NCSS 2004 – Number Cruncher Statistical System <http://www.NCSS.com>) – v práci dokumentované 5 tabuľkami a dvoma obrázkami.

Druhou problematikou je magnetická rezonančná spektroskopia pri ĽMP, ktorú sa použila vo vlastnej práci v prílohe „*Clinical correlations of proton magnetic resonance spectroscopy findings in acute phase after mild traumatic injury*“ a bola podporenou grantom EU a Európskeho sociálneho fondu ITMS 26110230067 a 2012/31-UKMA-8. Autor analyzuje význam metabolitov NAA, Cho, Cr, Glx a Lac ako markerov zmenenej neuronálnej funkcie pri ĽMP v konfrontácii s prácami iných autorov. V skupine 21 pacientov s použitím ¹H-MRS dorzolaterálneho prefrontálneho kortexu (dIPFA) a kmeňa zistil zníženú aktivitu NAA vľavo a NAA/Cr pomeru vpravo v dIPFA, čo korelovalo s poruchami pozornosti a pracovnej pamäti, u pacientov s bezvedomím pokles NAA v oblasti horného kmeňa. Tieto nálezy koreloval s PCSS a neuropsychologickými testami (TMT, CAT, WMS, Stroop test), so zhoršením retencie pamäti, bezprostrednej a oddialenej reprodukcie, a exekutívnych funkcií (Stroop test). Korelačná analýza ukázala signifikantný vzťah poklesu NAA vľavo dIPFA s BDS skóre a Stroop testom. Rozdiely poklesu NAA v kmeni boli signifikantné u pacientov s poruchou vedomia. Použité boli testy Studentov t-test, Aspin-Welchov test a Mann -Whitney U test. Korelačná analýza medzi ¹H-MRS a neuropsychologickými zmenami bola realizovaná Pearsovými a Spearmanovými metódami.

Prílohu č.3 predstavuje práca autora „*Early and delayed auditory oddball ERPs and brain MRI in patients with MTBI*“, kde bolo 31 pacientov s ĽMP vyšetrených vo včasnej fáze po ĽMP a s odstupom 3-7 mesiacov pomocou ERP štandardnou akustickou oddball paradigmou. Neboli zistené významné rozdiely medzi skupinami pri hodnotení vln N2 a P3.



Prehľad o svojich skúsenostiach s LMP autor prezentoval v práci v prílohe 4: „*Type and occurrence of serious complications in patients after mild traumatic brain injury*“.

V predloženej habilitačnej práci MUDr. Štefan Sivák, PhD. prezentoval komplexný pohľad na LMP, predstavujúce nielen medicínsku, ale aj závažnú spoločenskú problematiku, s prezentovaným vlastným prínosom k danej problematike, na vedeckej a profesionálnej úrovni. Nebol opomentý ani etický aspekt. Habilitačná práca prináša moderné a prioritné informácie o LMP, o jeho vzťahu k zmenám mozgových štruktúr s odrazom do kognitívnych funkcií. Formálna stránka habilitačnej práce bola spracovaná štandardne.

Oponenta zaujíma názor autora, či pomocou nových MRI metód zdokumentované štrukturálne lézie mozgu (malé subdurálne hematómy, subarachnoidálne krvácania, krvácania v priebehu dráh v oblasti corpus callosum, subkortikálnej bielej hmoty a kmeňa mozgu) u tzv. komplikovaných LMP spĺňajú pôvodné snahy vyčleniť commotio cerebri ako úraz mozgu, ktorý nespôsobuje štrukturálne lézie mozgu, a či výsledky nových zobrazovacích metód a neuropsychologických testov neznamenajú len posun hranice detekovateľnosti mozgových kontúzií a poúrazových hematómov do subtilnejších foriem.

Predložená habilitačná práca jednoznačne spĺňa všetky odborné aj vedecké kvality ako po formálnej, tak aj po obsahovej stránke a odporúčam ju na obhajobu, po ktorej úspešnom absolvovaní navrhujem, aby bol autorovi udelený akademicko-pedagogický titul docent podľa príslušného zákona.



Bratislava, 16. mája 2016

Prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD.

LF UK Bratislava