

Praha 4. května, 2018

**Posudek na doktorskou disertační práci MUDr. Ivany Mokrišové**

**Školitel:** Prof. MUDr. Jakub Hort, PhD.; **Konzultant:** Doc. MUDr. Jan Laczó, PhD.

Předložená disertační práce **MUDr. Ivany Mokrišové** nazvaná "**Poškození prostorové kognice jako časný marker neurodegenerativních onemocnění**" se zabývá velmi aktuálním tématem, jak včas rozpoznat první, kognitivní příznaky, které typicky doprovázejí neurodegenerativní onemocnění projevující se demencí, zejména Alzheimerovu nemoc. Z hlediska klinické praxe a výzkumných priorit současné medicíny a neurověd se jedná o téma vysoce aktuální, i vzhledem k faktu, že co nejčasnější diagnostika těchto poruch a okamžité zahájení léčby skýtá lepší vyhlídky na prognózu onemocnění a délku a kvalitu života pacientů, jak se často uvádí.

Práce je obsáhlý spis čítající 133 stran textu s reprintsy 6 původních publikací k tématu disertace a 4 podpůrných článků, které již vyšly v odborných impaktovaných časopisech. Z hlediska struktury je práce dle zvyklostí OR Neurověd rozčleněna na literární přehled čítající cca 40 stran a samotnou vědeckou část, kterou uvádí formulace vědeckých hypotéz. Metodika a způsob získávání dat je krátce popsána s odkazem na reprintsy prací, což shledávám jako rozumné, extensivní a redundantní opakování metod, které jsou detailně opsány v reprintech, by bylo zbytečné a kontraproduktivní. Krátce je popsána metodika sběru dat a význam výsledků práce. V práci následují krátké souhrny impaktovaných článků nebo rukopisů, se stručným představením cílů, metod, a výsledků každé publikace.

Následuje diskuse o osmi stranách, bohatě opatřená citačním aparátem, která působí propracovaně (jednotlivé nálezy jsou samozřejmě detailně citovány v reprintech). Pak je uveden český a anglický souhrn. Následuje seznam literatury k literárnímu přehledu, čítající 114 položek (což je adekvátní), a seznam zkratk. Poté jsou vloženy články *in extenso*, kterých je, jako bylo řečeno výše, šest a dále 4 podpůrné práce. Nejnovější článek publikovaný v roce 2016 je prvoautorský. Články byly vesměs publikovány v solidních časopisech, jako je např. *Behavioural Brain Research*, *Neuropsychology*, *PLoS ONE*, apod. Souhrnný impakt faktor těchto šesti primárních prací je dle mé kalkulace 18.811.

Literární úvod obsahuje rešerši, která pokrývá kognitivní funkce a jejich klasifikaci, přičemž vhodně přednostně rozvádí paměť, ale nevyhýbá se ani např. tématu exekutivních

funkcí. Přehled posléze plynule přechází k diskusi kognitivních funkcí v průběhu zdravého a patologického stárnutí, mírné kognitivní poruše a onemocněním spojeným s postižením kognitivních funkcí, především demencím, a uvádí jejich klasifikaci (i podle různých kritérií), diagnostické metody, které lze využít k jejich detekci. Nakonec jsou zmíněny možné terapeutické postupy.

Literární přehled je zpracován velmi solidně a svědčí o tom, že autorka má teoretické pozadí problematiky velmi dobře zvládnuté. Literární přehled obsahuje několik drobných nepřesností a občas cituje přehledné práce či knihy, což považuji za drobný nedostatek. Některá tvrzení, např. v kapitolkách věnovaných pozornosti, gnostickým či praxickým funkcím, nejsou opatřeny citacemi (strana 15). Jedná se o elementární poznatky, kde by však přesto bylo vhodné citovat relevantní literaturu. Přesto však autorka v tomto přehledu prokazuje přesvědčivě svoji znalost problematiky. Experimentální cíle a hypotézy disertace jsou uvedeny srozumitelně, přehledně a výstižně v rámci jedné stránky. Následuje sekce věnovaná jednotlivým reprintům, kdy každému je věnována krátká kapitola napsaná pro účely této disertace, která vysvětluje na pozadí teoretického úvodu cíle práce, shrnuje metodiku, výsledky a závěr. Toto členění významně pomáhá přehlednosti práce. Následně je uvedena diskuse, která je velmi vhodně členěna podle jednotlivých výzkumných hypotéz a český a anglický souhrn.

Po obsahové stránce k práci nemám závažnější výhrady či kritiku, drobné výtky byly zmíněny v předchozím textu. Po formální stránce je disertace rovněž velmi dobře zvládnutá. Práce zásadním způsobem ukazuje nové možnosti v diagnostice neurodegenerativních onemocnění, založené na dotaznících, testování egocentrické a alocentrické navigace a integrace dráhy (path integration), subjektivní hodnocení pacientů a testy vizuální percepce. Ukazuje také na vliv alel ApoE4. Podstatným způsobem rozšiřuje poznání v našem oboru právě ve vztahu k lidským subjektům.

Závěrem chci shrnout, že předložená disertace reprezentuje soubor několika solidních impaktovaných publikací či přijatých rukopisů a jedno review, které prošly recenzním řízením, a celá práce po mém soudu splňuje nároky kladené na postgraduálního studenta OR Neurovědy a prokazuje vědecké schopnosti autorky v problematice, tvůrčí přístup a naprosté zvládnutí vědecké práce. Práci proto doporučuji k obhajobě a předkládající autorku k udělení titulu PhD.

### ***K práci mám následující otázky:***

Na straně 11 v kapitole o krátkodobé paměti autorka píše, že podkladem krátkodobé paměti jsou dočasné synaptické spoje. Vyjádření není doloženo citací a zdá se mi nebýt zcela přesné. Může autorka svůj pohled na tuto otázku blíže osvětlit?

Co si představit pod pojmem emoční paměť? (strana 13, odstavec o nedeklarativní paměti).

Souhlasím s autorkou, že integrace dráhy se vzhledem ke svému zajištění okruhy hipokampu a entorhinální kůry zdá být opravdu citlivým testem pro rozvoj kognitivních

příznaků. Jakým způsobem by podle Vás bylo možné převést testování integrace dráhy do počítačového či virtuálního provedení?

Existují údaje z literatury o tom, zdali by jako sensitivní testy rozvoje demencí mohly sloužit také úlohy s rozpoznáním a manipulací s objekty a jejich polohou a pozicemi (např., ale nejen mentální rotace)? V literatuře u zvířecích modelů existují například v perirhinálních či laterálních entorhinálních oblastech kůry, ale i například v přední cingulární kůře neurony reagující na objekty v prostředí. Jaká je situace s objektivě vázanou kognicí u lidí?

Tvrzení, že včasný záchyt příznaků demence je důležitý kvůli léčbě a lepší prognóze, je často zmiňováno. Opravdu je však přínosné vědět co nejdříve, že daný člověk onemocní, když nevíme, jak tuto nemoc zastavit nebo vyléčit? Jaké jsou Vaše zkušenosti z klinické praxe?



---

Prof. RNDr. Aleš Stuchlík, PhD, DSc.

Oddělení neurofyzologie paměti

Fyziologický ústav AV ČR