

V Praze dne 15. srpna 2008

Posudek disertační práce

MUDr. Jaromír Hons: Sérové koncentrace D-serinu a glycinu ve vztahu k negativním příznakům: dysfunkce NMDA receptoru v patogenezi schizofrenie

Tématem disertační práce je role glutamatergní neurotransmise v etiopatogenezi schizofrenie. Jejím cílem bylo zkoumat metabolismus glutamatergních NMDA agonistů D-serinu a glycinu u nemocných se schizofrenií a zdravých kontrol, porovnat jejich sérové koncentrace a vztah k negativní symptomatologii.

Rozsah disertační práce je 76 stran, z toho 59 stran vlastního textu. Práce obsahuje 152 citací a seznam publikací doktoranda: 4 původní články in extenso, ve 3 případech je doktorand prvním autorem, v jednom případě se jedná o publikaci v časopise s IF (přijata do tisku). Součástí jsou 4 přílohy: 2 potvrzení o přijetí článků s výsledky práce k publikaci, 1 v časopise s IF a 1 v českém recenzovaném časopise a 2 reprinty přehledových prací v českém jazyce.

Po formální i jazykové stránce je práce pečlivě připravená, vytknout lze jen drobnosti (např. místo „zobrazující studie“ se v české literatuře konvenčně používá „zobrazovací“). Škoda, že autor nepřipojil k práci původní články s výsledky studie přijaté do tisku – tvořily by tak s textem dizertace logický celek a také by nám mohly ukázat zda se nejedná o dvojí publikaci dat (názvy obou prací v češtině a angličtině jsou identické).

V první teoretické části se autor detailně věnuje především glutamatergnímu neurotransmitterovému systému a jeho úloze u schizofrenie. Autor s jistotou prokazuje velmi dobrou znalost problematiky a poskytuje nám tak ucelený přehled aktuálních poznatků o

neuroanatomii a neurofyzilogii glutamátu. V kapitole věnované roli glutamátergních agonistů v léčbě schizofrenie postrádám citace dalších klinických studií. Jednak to jsou nejednoznačné výsledky prací testujících augmentaci terapie clozapinem lamotriginem, který blokuje uvolňování glutamátu (a jež také logicky doplňují autorovy úvahy o vzájemné interakci clozapinu a glycinu), ale především pak chybí zmínka recentní studie s agonistou metabotropních mGlu2/3 receptorů LY354740 v terapii schizofrenie.

Teoretický úvod představuje dobré východisko k vlastní dizertační práci, která srovnává hladiny D-serinu a glycinu u nemocných se schizofrenií a u zdravých kontrol a vztah těchto koncentrací k psychopatologii onemocnění, zejména negativním příznakům. Jedná se o poctivou, metodologicky dobře připravenou práci, s jasně formulovanými hypotézami. Do studie bylo zařazeno celkem 50 nemocných subjektů a 50 zdravých dobrovolníků, což v kontextu analogických prací představuje zcela adekvátní soubor. Výsledky studie jsou částečně negativní, podařilo se prokázat pouze 2 ze 4 hypotéz, které se týkají koncentrace glycinu a jeho vztahu k negativní symptomatologii, naopak nebyly nalezeny rozdíly v koncentraci D-serinu mezi zdravými a nemocnými ani vztah k příznakům. Autor otevřeně diskutuje faktory, které mohou vysvětlit uvedené nálezy (velikost souboru, odlišné klinické charakteristiky, vliv medikace, obsah aminokyselin v dietě, metodika stanovení koncentrace), není však zcela jasné ke které z nich se on sám přiklání jako nejplauzibilnější. K výše uvedeným je nutné také přičíst další skutečnosti, které autor v diskusi neuvádí – zařazení pacientů léčených antipsychotiky ovlivňujícími glutamátergní systém (8 pacientů na clozapinu) a také nízkou míru negativní symptomatologie. To ukazují průměrné hodnoty v posuzovacích škálách: na sedmipoložkové subškále negativních příznaků PANSS (hodnocených v rozmezí 1-7) je průměrný skóre 14,0 ($\pm 5,7$) a medián 13, na třicetipoložkové škále negativních příznaků SANS (v rozmezí 0-5) průměrný skóre 27,7 ($\pm 18,5$) a medián 24,5. Lze jen spekulovat zda by výsledky byly odlišné pokud by byli zařazeni pacienti s primárně negativními (deficitními) symptomy anebo nemocní bez medikace (drug-naive). Potenciální využití stanovení periferních koncentrací D-serinu či glycinu jako biomarkeru aktivity glutamátergního systému v CNS anebo jako prediktoru terapeutické odpovědi tak nadále zůstává otevřenou otázkou.

Závěrem lze shrnout, že přes drobné výhrady se jedná o velmi kvalitní práci, která potvrzuje dobré znalosti a zájem doktoranda o problematiku úlohy glutamatergního systému v etiopatogenezi a terapii schizofrenie a zcela splňuje požadavky kladené na disertační práci. Posuzovaná práce tvoří logický celek, od teoretického přehledu po vlastní výzkum. Zvolené metody jsou adekvátní a výsledky výzkumu představují přínos pro českou psychiatrii s mezinárodním dopadem, práce tudíž splnila sledovaný cíl.

Dizertační práce prokazuje předpoklady MUDr. Jaromíra Honse k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem, proto ji doporučuji k obhajobě.

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91
181 03 Praha 8

tel. 266-003-320
fax 266-003-366
e-mail: mohr@pcp.lf3.cuni.cz

Dotazy na autora:

1. Výsledky nesignifikantně naznačují možné pohlavní rozdíly v koncentracích D-serinu (nižší u žen) s možnou asociací s negativními příznaky. Jaké je podle autora vysvětlení tohoto pohlavního dimorfismu?
2. V úvodu jsou citovány dopaminová a glutamátová hypotézy schizofrenie. Jaký je podle autora mezi oběma neurotransmiterovými systémy možný vzájemný vztah v etiopatogenezi schizofrenie?

Reference:

Goff DC, Keefe R, Citrome L, Davy K, Krystal JH, Large C, Thompson TR, Volavka J, Webster EL. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:582-589.

Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA, Schoepp DD. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med* 2007;13:1102-1107.