

OPONENTSKÝ POSUDEK :

MUDr.Jaromír HONS :

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

Hradec Králové 2008

Dr.Hons předložil uvedenou dizertační práci k obhajobě titulu PhD. v doktorském studijním programu Psychiatrie.

Studie, velmi dobře vypracovaná a přehledně strukturovaná do 12 oddílů na 76 stranách je výborně vytištěna a doplněna osmi obrázky, 14 tabulkami a 14 grafy. Literatura obsahuje 152 citací z posledních deseti let, většinou však recentních, jako přílohy jsou vloženy kopie čtyř publikovaných prací autora, týkající se řešeného tématu.

Cíle práce a kladené hypotézy si autor velmi jasně a přehledně stanovil.

Vyšel z popisu změn metabolismu D-serinu a glycinu u nemocných se schizofrenií ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty a popisu vztahů sérových koncentrací D-serinu a glycinu a intenzity negativních příznaků u nemocných schizofrenií, tak jak jsou prezentovány recentní a současnou odbornou literaturu v diskusi o dopaminové a zejména o glutamátové hypotéze schizofrenie a vztahu uvedených neurotransmisních systémů k ovlivnění negativních příznaků u této poruchy.

Tyto novější poznatky jsou založeny na zjištění psychotomimetických účinků antagonistů NMDA receptoru fencyklidinu a ketaminu a pozitivních výsledků adjuvantní léčby modulátory NMDA receptorů D-cykloserinem, D-serinem a glycinem, které svědčí pro podíl dysfunkce NMDA receptoru na patofyziologii schizofrenie.

Excitační aminokyseliny D-serin a glycin účinkují podle těchto studií jako endogenní selektivní koagonisté na glycinovém místě NMDA receptoru a modulují tak glutamátovou neurotransmisí.

U nemocných schizofrenií byly ve srovnání se zdravými subjekty zjištěny snížené koncentrace D-serinu a glycinu v krevním séru a v mozkomíšním moku. D-serin a glycin v klinických studiích u nemocných schizofrenií zlepšovaly při augmentaci léčby antipsychotiky 1. a 2. generace všechny známé skupiny příznaků, včetně negativních.

Autor však založil své hypotézy na metaanalýze 18 krátkodobých studií účinku agonistů NMDA

receptoru, ve kterých byl u D-serinu a glycinu zaznamenán jen účinek na negativní příznaky.

Na základě těchto výsledků předpokládal autor souvislost sérových koncentrací D-serinu a glycinu s přítomností specifické schizofrenní symptomatiky.

Proto bylo hlavním cílem předložené studie testování hypotézy asociace sérových koncentrací D-serinu a glycinu s intenzitou negativních příznaků (hypotéza 1 a 2) a ověření předpokladu přítomnosti nižších sérových koncentrací D-serinu a glycinu u nemocných schizofrenií ve srovnání se zdravými subjekty (hypotéza 3 a 4).

Studie zahrnuje celkem 100 subjektů, 50 ambulantně léčených nemocných s diagnózou schizofrenie dle MKN-10 a věkově a pohlavím spárovanou skupinu 50 zdravých dobrovolníků.

Sérové koncentrace D-serinu a glycinu byly u všech subjektů studie stanoveny metodou vysokovýkonné kapalinové chromatografie.

Psychopatologie byla hodnocena osvědčenými psychiatrickými posuzovacími stupnicemi (PANSS a SANS).

Autor potvrdil u nemocných schizofrenií předpoklad negativního vztahu sérové koncentrace glycinu s intenzitou negativních příznaků hodnocených stupnicí SANS a PANSS.

Sérová koncentrace glycinu byla u nemocných ve srovnání se zdravými dobrovolníky nižší.

Vztah mezi sérovou koncentrací D-serinu a intenzitou negativních příznaků nebyl prokázán.

U nemocných nebyla přítomna ani nižší sérová koncentrace D-serinu. Sérová koncentrace serinu byla u nemocných nižší a podíl D-serinu byl vyšší než u zdravých dobrovolníků.

Sérová koncentrace serinu negativně asociovala s intenzitou negativních příznaků. Tento náález nebyl zatím v klinických studiích popsán a dle autora může souviset s účinky agonistů NMDA receptoru na negativní příznaky.

Autor považuje objasnění rozdílů v nálezech sérových koncentrací D-serinu, serinu a glycinu u nemocných schizofrenií za prakticky velmi významné vzhledem k perspektivě léčby agonisty NMDA receptorů cílené na úpravu dysfunkce glutamatergního systému.

Své přesvědčení prokazuje a dokládá v zevrubné diskusi relevantních i rozporných výsledků různých

studií v této oblasti..

Seznamuje nás zevrubně a poučeně o metabolismu D-serinu a serinu, o otázce prostupnosti D-serinu hematoencefalickou bariérou, o pohlavních rozdílech těchto markerů glutamatergní transmise a podrobně probírá možné příčiny variant výsledků v této oblasti u různých autorů.

Autor konstatuje, že objasnění rozdílů v nálezech sérových koncentrací D-serinu, serinu a glycinu má u nemocných schizofrenií velký praktický význam vzhledem k perspektivě léčby agonisty NMDA receptorů. Pro poznání role dysfunkce glutamatergního systému v patogenezi schizofrenie je důležité stanovení biochemických markerů funkční úrovně tohoto systému v CNS.

Autor se domnívá, že hledání vztahu sérových koncentrací excitačních aminokyselin ke specifickým psychopatologickým dimenzím umožní laboratorní a klinickou diferenciaci schizofrenních psychóz. Předpokládá, že stanovení biochemických a klinických profilů povede k identifikaci specifických subtypů schizofrenie a formulování takové typologie umožní cílenou léčbu na ovlivnění glutamatergní dysfunkce v CNS. Výsledky studie posilují význam stanovení sérové koncentrace glycinu při hledání subtypu schizofrenního onemocnění s převahou negativních příznaků.

Z á v ě r :

Předloženou dizertační práci MUDr. Jaromíra Honse hodnotím jako vyzrálou, jasně strukturovanou studii, založenou na podrobné znalosti dané problematiky glutamátové hypotézy schizofrenie a některých aspektů vztahů excitačních aminokyselin k možné dysfunkci NMDA receptorů a ovlivnění negativních příznaků schizofrenie, metodicky pečlivě provedenou, s výstižnými a dobře formulovanými hypotézami a s diskusí a závěry, prozrazujícími zanášenou a důkladnou vědeckou vizi dizertanta.

K tématu mám dva dotazy a to

zda je možné upřesnit způsobu výběru a tvorby kontrolního souboru jako citlivému problému studií tohoto typu, i když nepochybuji, že mu byla věnována příslušná péče a

zda autora poněkud neznepokojuje to, že průměrné hodnoty sérových koncentrací D-serinu, serinu a glycinu se u obou studovaných skupin pohybovaly v mezích laboratorních referenčních hodnot.

Uzavírám, že zvolené téma je velmi aktuální, metody zpracování přiměřené, práce přinesla nové

výsledky a řešila či doplňovala rozporné výsledky jiných autorů a splnila sledovaný cíl.

Studie plně vyhovuje požadavkům příslušného zákona a mohu vřele doporučit její přijetí k obhajobě.

V Praze, dne 31.7.2008

Prof.MUDr.Petr Zvolský,DrSc.