

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Jana Laczó „Early diagnostics of mnestic disorders in neurodegenerative diseases”

Disertační práce MUDr. J. Laczó se skládá z přehledného úvodu do problematiky a věnuje se stručně popisu klinického obrazu, neuropatologie, diagnostiky a možností léčby zejm. Alzheimerovy nemoci (AN) a velmi stručně i dalších demencí, popisu koncepce mírné kognitivní poruchy (MCI) a prodromálního stádia AN, popisu současných biologických markerů Alzheimerovy nemoci a vysvětlení Morrisova vodního bludiště, „blue velvet areny“ a různých strategií prostorové navigace obecně a jejich poruchách u pacientů s AN, MCI a hippocampálních lézí (43 stran textu).

V dalších částech disertační práce se autor zabývá vlastní originální prací (cíle, metoda, výsledky, diskuse, závěry, literatura) s celkovým počtem 52 stran textu a předkládá 3 originální práce s IF, z toho 2 v zahraničních časopisech. Ve 2 případech je prvním autorem publikací, v jednom případě jejím spoluautorem. Kumulativní IF všech publikací činí **12,25**. Práce je psána anglicky, což je poměrně atypické, ale cením si autorovy schopnosti psát dobře srozumitelnou angličtinou. Po formální i obsahové stránce splňuje všechny požadavky pro disertační práci k udělení titulu Ph.D.

K úvodu práce mám následující dotazy/ připomínky:

- Jaký je **názor autora na škálu CDR** (Clinical Dementia Rating) pro odlišení MCI od demence?
- Jaký je **názor autora na koncepci MCI** v době po publikování výzkumných kritérií pro diagnostiku časné AN (Dubois et al., 2007)? Bude mít dle autora koncepce MCI v budoucnu stále význam?
- MRI markery: z MRI strukturálních technik je zmiňovaná jen volumetrie, existují a hojně se používají další techniky (voxel based morfometrie, longitudinální hodnocení atrofie meiotemporálního kortexu aj. struktur dle Foxe, hodnocení atrofie dle Mayo Clinic, Rochester, atd.) **Které z biomarkerů v současnosti používaných jsou nejsenzitivnější a nespecifičtější pro časnou diagnostiku amnestické MCI (aMCI)/ Alzheimerovy nemoci? Jaké z nich jsou nejsenzitivnější pro určení míry rizika progresu aMCI do AN? Jaké markery jsou nejvhodnější pro monitorování progresu onemocnění?**
- Drobná poznámka: „Letter fluency task – FAS“, vychází z angličtiny, ale u nás se používají písmena NKP, pravděpodobně tuto českou verzi autoři použili i v publikacích
- Drobná poznámka: ad stručný přehled frontotemporálních lobárních degenerací (FTLD) – vedle tauopatií a ubiquitinopatií také nově skupina TDP-43 proteinopatií
- Drobná poznámka k navrhované revizi současných kritérií pro diagnostiku AN dle Dubois et al., 2007 – jedná se o diagnostická kritéria pro výzkum, ne pro běžnou klinickou praxi

K vlastní originální práci autora a publikacím mám následující dotazy/ připomínky:

- Pokud jsem tomu dobře rozuměla, skupina HaMCI (hippocampální aMCI) měla horší výkon v kombinovaném egocentricko/ allocentrickém subtestu a v egocentrickém subtestu ve srovnání se skupinou NHaMCI (aMCI bez hippocampálního postižení dle výsledku neuropsychologického vyšetření paměti), zatímco obě skupiny se signifikantně nelišily v allocentrickém subtestu a allo-delayed subtestu HGT („hidden goal task“). Tento výsledek neodpovídá hypotéze, neboť u HaMCI definovaném v práci autorů (paměťové postižení vázané specificky na hippocampy) by mělo být teoreticky nejvýraznější postižení v allocentrickém a allo-delayed subtestu HGT, tedy

subtestů, u kterých bylo dřívějšími studiemi prokázána asociace s postižením (zejm. pravého) hippocampu. **Mají autoři nějaké vysvětlení pro tento výsledek?** Obě skupiny se ovšem významně lišily ve všech zmiňovaných subtestech, pokud se hodnotila jen druhá polovina všech pokusů – výsledek svědčí pro schopnost učení se v případě NHa-MCI ve srovnání s HaMCI, druhá skupina měla výrazně horší výkon. Tento výsledek již samozřejmě odpovídá hypotéze.

- V diskusi autoři zmiňují, že NHaMCI skupina s postižením pravděpodobně zejm. frontálního laloku měla postižení hlavně v allocentrickém subtestu HGT, což souvisí s dysexekutivním syndromem. V této skupině pacientů bych ovšem předpokládala spíše problémy v egocentrickém subtestu HGT, vzhledem k frontoparietálním sítím, kortiko-subkortikálním okruhům zahrnujícím ncl. caudatus, atd. **Mají autoři nějaké vysvětlení pro tento výsledek?**
- Bylo by zajímavé zjistit, zda a jak výsledek allo- a egocentrického subtestu koreluje s výkonem v jednotlivých testech hodnotících paměťové ale i exekutivní funkce a zejm. v TOL testu (Tower of London Task), který v rámci exekutivních funkcí hodnotí specificky prostorové strategické plánování (spatial planning) a jeho výkon je např. u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) asociován s aktivací a densitou dopaminergních buněk v ncl. caudatus (podle některých studií zejm. vpravo, Dagher: Brain 1999, Cheesmann: JNNP 2005, Rektorová: Mov Disord 2008). **Jaké jsou výsledky testování HGT u pacientů s PN?**
- **Zajímavé by bylo porovnání různých biologických markerů vč. markerů biochemických, zobrazovacích a genetických u skupin pacientů s různými podtypy MCI i AN. Plánují autoři podobně zaměřené studie?**
- V obou zmiňovaných publikacích (Laczó et al, 2009 i Hort et al., 2007) měli NA-MCI (neamnestické MCI) pacienti normální výkon v HGT, srovnatelný s kontrolní skupinou. O jakou skupinu pacientů se specificky jednalo (o postižení v jakých doménách konkrétně se jednalo)? **Jak autoři vysvětlují, že byl výsledek u této skupiny pacientů zcela negativní?**

Závěr:

Disertační práci jsme si přečetla s velkým zájmem. Autor je nejen velmi dobře erudován v dané problematice, ale je schopen rozvíjet zcela novou, originální a pro praxi velmi užitečnou oblast výzkumu zabývající se hledáním biologických markerů pro časnou diagnostiku nejen Alzheimerovy nemoci, ale již mírné kognitivní poruchy a jejich různých podtypů. Disertační práce MUDr. Laczó jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, bohatě splňuje a převyšuje požadavky oborové rady doktorského studijního programu Neurovědy pro udělení titulu Ph.D. **Disertační práci autora proto jednoznačně doporučuji k udělení titulu Ph.D.**

doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.
 I. neurologická klinika LF MU
 Fakultní nemocnice u sv. Anny
 Pekařská 53, 656 91 Brno
 E-mail: irena.rektorova@fnusa.cz
 V Brně, dne 20.8. 2009