

Vážený pan
prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.
děkan
Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Šimkova 870
Poštovní přihrádka 38
500 38 Hradec Králové

**Oponentský posudek dizertační práce doktoranda MUDr. Davida Holuba
s názvem**

„Latentní toxoplazmóza jako rizikový faktor vzniku schizofrenie a modulátor
jejího průběhu“

Posudek vypracoval: Doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.

Doktorand MUDr. David Holub předkládá svoji disertační práci ve svázané formě s názvem „Latentní toxoplazmóza jako rizikový faktor vzniku schizofrenie a modulátor jejího průběhu“. Předkládaná práce je po formální stránce správně členěná, bez stylistických či gramatických chyb. Rozsah práce je přiměřený požadavkům standardně kladeným na dizertační práce, je členěna klasicky na teoretický úvod, cíle práce, metodiku, vlastní výsledky, jejich diskuzi a závěr. Literatura je recentní.

V úvodu práce doktorand nejprve popisuje schizofrenii jako onemocnění s multifaktoriální etiologií s mnohočetnými patogenetickými vlivy, které mohou přispívat k jejímu vzniku. V současnosti chápeme expresi příznaků schizofrenie jako důsledek vzájemné interakce mezi vnitřní genetickou predispozicí a vnějšími negenetickými faktory. Mezi potenciální vnější negenetické faktory patří i parazit *Toxoplasma gondii*. Předpokládá se, že tento parazit může u predisponovaných jedinců spouštět psychotický proces a nebo modulovat její průběh. Za

zmínku stojí, že souvislost mezi akutní toxoplazmózou a příznaky duševních onemocnění byly zkoumány v bývalém Československu již v polovině 20. století. Doktorand ve své práci přesahuje hranice svého profesního zájmu, tedy psychiatrie, a detailně popisuje rovněž mikrobiologickou problematiku *Toxoplasmy gondii*, její životní cyklus či klinické a epidemiologické souvislosti toxoplazmózy. Samostatnou kapitolu věnuje kongenitální toxoplazmóze, která je právě považována za jeden z možných rizikových faktorů pro vznik schizofrenie. Plod vystavený *Toxoplasmě* totiž s vyšším rizikem rozvine neurovývojovou poruchu, za kterou je schizofrenie považována. Samostatné kapitoly následně doktorand věnuje problematice diagnostiky, léčby včetně vakcinace či preventivním a hygienickým opatřením v souvislosti s možnou nákazou toxoplazmózou.

Z pohledu schizofrenie byla prokázána prenatální expozice toxoplazmóze jako rizikový faktor jejího vzniku a rozvoje. Zvýšené titry protilátek třídy IgM proti *Toxoplasmě gondii* u matek, u jejichž dětí se později rozvinula schizofrenie, naznačují, že matky v průběhu těhotenství prodělaly aktivní infekci a nebo měly přetrvávající IgM protilátky. Ve všech publikovaných studiích pacienti se schizofrenií vykazují vyšší titry protitoxoplasmových protilátek oproti zdravým kontrolám. Antipsychotická léčba naopak jejich hladiny snižuje. Vyšší hladiny protilátek korelují se závažností tzv. negativních příznaků schizofrenie. Doktorand velmi detailně rozebírá nálezy podporující možnou patogenetickou souvislost mezi toxoplazmovou infekcí a schizofrenií. Velmi přehledně dělí nálezy na epidemiologické, experimentální, klinické, morfologické včetně hypotézy selektivní lokalizace tkáňových cyst. O detailní znalosti zkoumané problematiky svědčí i výčet dosud nezodpovězených otázek ve výzkumu této problematiky.

Cílem dizertační práce bylo identifikovat psychopatologické a kognitivní odlišnosti mezi podskupinou pacientů se schizofrenií, kteří byli či nebyli nakaženi *Toxoplasmou gondii*. Za tímto účelem byl vytvořen zkoumaný soubor o počtu 141 pacientů se schizofrenií, který byl vyšetřen serologicky a zjištěny psychopatologické a neuropsychologické fenomény. Výsledky ukázaly, že latentní toxoplazmózu mělo 33 mužů a 24 žen. Pacienti s latentní toxoplazmózou rovněž vykazovali vyšší skóry na pozitivní subškále PANSS a trend k významnosti na kompozitní škále excitace. Nebyl rozdíl ve vztahu k negativní symptomatologii. Výsledky také ukázaly opačný efekt latentní toxoplazmózy na obě pohlaví. Nakažení muži obecně vykazovali vyšší skóry v jednotlivých psychopatologických doménách oproti ženám. Nákaza naopak nijak nekorelovala s výsledky neuropsychologických testů. V diskuzi se doktorand

zamýšlí nad výsledky své práce a dává je do souvislosti se soudobou literaturou. Mezi limity studie doktorand řadí nižší velikost vzorku, nižší prevalenci toxoplasmózy u pacientů z denního sanatoria či nemožnost prokázat in vivo přítomnost tkáňové cysty. Závěrem doktorand konstatuje, že pacienti s poruchou schizofrenního spektra nakažení toxoplasmózou vykazovali výraznější pozitivní příznaky, příznaky dezorganizace a excitace.

Celkově lze předkládanou práci hodnotit jako velmi kvalitní přínos k výzkumu schizofrenie. Práce nemá přínos pouze teoretický, ale při využití jejích závěrů může mít také značný dopad do klinické praxe. Doktorand dostatečně prokázal své schopnosti vlastní výzkumné aktivity v dané oblasti profesního zájmu. Disertace splnila sledovaný cíl a má jednoznačný význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy.

Závěrem svého oponentského posudku bych rád uchazeči položil následující otázky:

- 1) Dle názoru doktoranda, bylo by vhodné u každého pacienta se schizofrenií provádět serologické vyšetření na přítomnost toxoplasmózy?
- 2) V případě farmakorezistence (i na klopapin) mělo by smysl augmentovat antipsychotickou terapii léky proti toxoplasmóze a případně jakými?
- 3) Jsou známy informace o vztahu toxoplasmózy i k jiným duševním onemocněním, např. bipolární afektivní poruše?

Předložená disertační práce MUDr. Davida Holuba splňuje požadavky standardně kladené na disertační práce a lze ji proto jednoznačně doporučit k obhajobě. Doktorand MUDr. David Holub prokázal dostatečné tvůrčí schopnosti kladené na dizertaci v daném oboru.

V Brně dne 3.8.2011

Doc. MUDr. Radovan Přikryl, Ph.D.

Psy Jihlavská 20 N Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno