

# Oponentský posudek doktorské dizertační práce

**MUDr. Martin Vyhnálek**

## **„Porucha čichu a jiné biomarkery Alzheimerovy choroby a ostatních neurodegenerativních onemocnění“**

Předložená dizertační práce je psána v češtině, má rozsah 178 číslovaných stran textu včetně tabulek, obrázků, abecedního přehledu použité literatury a seznamu vlastních publikací, a obsahuje dále jako nečíslované přílohy 7 časopiseckých článků (3 již publikovaných a 4 ve formě rukopisu, z toho 2 s prvoautorstvím kandidáta, jedním z nich již publikovaným).

Dizertace je členěna na teoretickou (75 stran) a výzkumnou část (70 stran), jež se dále dělí na cíle a hypotézy, metodiku, výsledky, diskusi a závěr. Nečíslovaný seznam použité literatury obsahuje odhadem více než 350 odkazů.

Téma dizertace věnované výzkumu metod diagnostiky demence je s ohledem na stárnutí evropské populace velmi aktuální. Ověřování přínosu klasického neuropsychologického testování i zavádění nových metod výzkumu jednotlivých složek paměti odpovídá světovým trendům i dlouhodobému zaměření týmu, v němž kandidát pracuje. Název práce pak naznačuje originální výzkumné zaměření na poruchu čichu jako nadějný biologický marker počínající neurodegenerace.

V teoretickém úvodu dizertace autor přehledně uvádí současné poznatky o obecných mechanismech neurodegenerace, následované podrobnější statí o Alzheimerově nemoci zaměřenou především na její klinický průběh, diagnostiku a biomarkery. V navazující části dizertace se podrobněji uvádějí teoretické podklady paměti a metody jejího testování se zaměřením na jednotlivé její funkční složky. Další část úvodu se věnuje teoretickým podkladům čichového vnímání, metodám vyšetření čichu, výskytu poruch čichu u neurodegenerativních onemocnění a jejich předpokládaným mechanismům. Poslední část stručně uvádí základní informace o prostorové navigaci.

Výzkumná část dizertace je zahájena seznamem 7 výzkumných otázek, k nimž se váží přiložené práce, 2 zaměřené na testování paměti, jedna analyzující přínos různých skórovacích metod screeningového testu hodin k odhadu kognitivní dysfunkce, 2 práce zaměřené na vyšetření čichu u amnestické a nonamnestické formy mírné kognitivní poruchy a u frontotemporální lobární degenerace, a konečně 2 práce studující poruchy prostorové navigace u mírné kognitivní poruchy.

Všechny práce zařazené do dizertace odrážejí solidní výzkumný výkon celé skupiny zaměřené na výzkum kognitivních poruch a demence. Žádný z předložených výsledků nelze označit za zásadně nový vědecký poznatek, ale přiložený výčet 22 impaktovaných publikací se spoluautorstvím Dr. Vyhnálka je úctyhodný a svědčí o kvalitě a vysoké produktivitě týmu, na níž se kandidát podílel. Ze tří prvoautorských publikací Dr. Vyhnálka se signifikantním IF se dvě nejrecentnější vztahují přímo k tématu dizertace, poruše čichu. Jiné biomarkery však nejsou v dalších 5 pracích zmíněny, pokud za ně nejsou považovány rutinní neuropsychologické testy. Je tedy možná škoda, že autor neupravil téma a název práce a nezaměřil se více také na výsledky týkající se testování paměti. Takto působí spoluautorské práce věnované prostorové navigaci poněkud nesourodě, jelikož nesouvisejí přímo s uvedeným hlavním tématem práce.

Konečně z metodického ohledu kupodivu v teoretické ani výzkumné části práce není vůbec popsána použitá metoda vyšetření čichu „námi sestaveným testem MHST“, ani nejsou předloženy údaje o její

validaci. Autor sice poměrně podrobně popisuje metodu vyšetření čichu UPSIT, tu ale sám nepoužil. Popis metody MHST lze najít dosti obtížně, jen ve formě stručného odstavce v rukopisu jedné z prací v příloze (plus zobrazení testové sady na obrázku 3, umístěném však pouze v autoreferátu na str. 19). Z popisu vyplývá, že metodika je odlišná od seškrabovacího kartičkového testu UPSIT, na rozdíl od nějž jsou aromatické látky prezentovány v roztoku, zřejmě v sériových řadách. K tomu ale žádné další podrobnosti ani práce, z nichž autoři vycházeli, uvedeny nejsou (mohla být mj. citována i starší česká práce používající podobnou metodiku: Roth J et al. Apomorphine does not influence olfactory thresholds in Parkinson's disease. *Funct Neurol.* 1998 Apr-Jun;13(2):99-103.)

Oponent je žádán i o vyjádření ke kvalitě formálního zpracování dizertace. Z tohoto pohledu za jediný závažnější nedostatek považuji nepřehlednost příloh - jednotlivé kopie článků a rukopisy mohly být výrazněji odděleny, označeny a jejich stránky průběžně očíslovány, takže by mohly být uvedeny i v obsahu dizertace na začátku, kde scházejí. Dále (alespoň v kopii dizertace, kterou jsem dostal) brání plnému porozumění ojedinělé výpadky tisku, např. na str. 15. Dále obrázek 2 u práce 2., zařazený do autoreferátu na str. 14 je opatřen nepřesným popiskem – namísto „ROC křivky pro srovnání skupin AD vs. bvFTD“ měl zřejmě znít „... pro odlišení skupin ...“.

Otázky pro kandidáta:

Byla nebo bude časopisecky publikována metodika čichového testu „MHST“? Byla provedena jeho validační studie, proti jakému zlatému standardu a s jakými výsledky?

Může autor rozvést zajímavou myšlenku (uvedenou v průvodním textu k práci č. 5), že poruchy čichové identifikace se mohou spolupodílet na poruchách příjmu potravy u FTLD? Konkrétněji, jak by tím u pacientů s bvFTD vysvětlil tendenci pojídat výlučně určitou specifickou potravinu nebo dokonce konzumovat nejedlé předměty?

**Závěr oponentského posudku:**

**Předložená dizertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a doporučuji, aby mu Oborové rada udělila titul Ph.D.**

V Praze dne 12.1.2015

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.