

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Martin Vyhnálek: Porucha čichu a jiné biomarkery Alzheimerovy nemoci a ostatních neurodegenerativních onemocnění

Práce se věnuje časně a diferenciatní diagnostice Alzheimerovy nemoci (AN) a klíčové roli hipokampů a vnitřních temporálních struktur pro správnou funkci dlouhodobé paměti a patofyziologickým aspektům poškození těchto tkání u AN a mírné kognitivní poruchy (MCI).

Experimentální část práce je rozdělena do tří okruhů: neuropsychologické vyšetřování, analýza postižení čichu a vyšetřování prostorové navigace.

Progredující atrofizace hipokampů v čase je ukazatelem progresu Alzheimerovy nemoci. Výsledky provedených studií prokazují středně silnou korelaci objemu hipokampů s volným vybavením ve třech zkoumaných neuropsychologických testech (AVLT, ECR-free a ROCF-R). Paměťový test ECR (Enhanced Cued Recall) umožnil s vysokou mírou senzitivity a specifity odlišit počínající fázi AN od lehké demence při frontotemporální demenci a od norem. Kombinace MMSE s testem hodin zvyšuje senzitivitu screeningu AN ve stadiu lehké demence.

V práci je dále prezentována nová původní baterie vyšetření čichu, Motol Hospital Smell Test (MHST). Analýza získaných výsledků svědčí pro postižení čichové identifikace již ve velmi časných stádiích Alzheimerovy nemoci (ve fázi mírné kognitivní poruchy – MCI) a s postupujícím onemocněním se její alterace prohlubuje. Postižení čichu není omezeno jen na AN, ale bylo zjištěno i u dalších neurodegenerativních onemocnění (frontotemporální demence, progresivní supranukleární obrna (PSP), primární progresivní afázie,).

V dalším oddílu byla zkoumána prostorová navigace v zařízení „Blue Velvet Arena (analogue Morrisova vodního bludiště pro zvířecí modely), které umožňuje diferencovat mezi působením temporálních struktur, především hipokampů (alocentrická navigace), a zapojením parietálního laloku (egocentrická navigace). Postižení hipokampální paměti v rámci MCI se projevilo již v časně fázi narušením hipokampálně vázané alocentrické navigace; v pokročilejší fázi se následně přidalo i postižení egocentrické paměti, což nepřímou dokazuje

postupné šíření patologického procesu z entorinální kůry do parietálních oblastí při přechodu z MCI do AN.

Rozsah 178 stran textu, 377 citací (domácí i zahraniční impaktované články, recentní zdroje), 8 příloh (původní publikace autora v impaktovaných časopisech vztahující se k tématu disertace)

Hypotézy a cíle studie jsou dobře formulované, logické a jasné.

Práce je psána srozumitelně, seznam literatury je možná až příliš rozsáhlý, jsou citovány soudobé práce. Autor publikoval část výsledků v impaktovaném časopisu jako první autor (J Alzheimer Dis, IF 4,17), a je spoluautorem dalších impaktovaných publikací (Am J Alz Dis IF 1,518; PNAS IF 9,598; Behav Brain Res IF 3,220; Neurodegener Dis IF 3,410). Uvedené původní práce (včetně článku, kde předkladatel je prvním autorem) jsou uvedeny na konci disertační práce jako příloha.

Text je logicky řazený, respektuje aktuální trendy a poznatky na poli kognitivní neurologie a demencí. Citace jsou adekvátní, se vztahem k dané problematice, veškeré teoretické údaje jsou doloženy relevantními citacemi. Celkově je úvodní část prezentována jako přehledný text, shrnující teoretické poznatky, z nichž vychází design a provedení celé disertační práce. Z textu úvodu jasně vyplývá, proč se autor zaměřil na problematiku časné diagnózy Alzheimerovy nemoci a dalších neurodegenerativních onemocnění.

Výsledky jsou prezentovány celkem na 26 stranách textu, s obrázky a tabulkami.

Diskuse svým rozsahem i strukturou a členěním reflektuje studovanou problematiku i zjištěné výsledky. Je rozdělena do několika kapitol, které odpovídají obdobně členěnému textu v sekci výsledků. Jednotlivé body diskuse vyplývají z předchozího textu a jsou založeny na naměřených výsledcích.

Závěrečný souhrn srozumitelně v šesti bodech přináší přehled hlavních zjištění.

Hlavním nedostatkem práce je poměrně omezená velikost zkoumaných souborů. Např. je při srovnání 36 pacientů s Alzheimerovou nemocí, 15 pacientů s frontotemporální demencí a 45 kontrol je v testování diferenciálně diagnostického přínosu ECR obtížně diskutovatelná váha a interpretace ROC křivky.

V diskusi ke kapitole 5 („Poruchy čichu u frontotemporální lobární degenerace“ – str. 144-5) nelze souhlasit se závěrem „ve světle těchto nálezů a v souladu ... s našimi výsledky...se tedy zdá, že čich je ušetřen u převážně kmenové manifestace PSP, zatímco u PSP s funkčním postižením frontálního kortexu postižen je (str. 145, konec 1. odstavce). Podobný závěr nelze podložit výsledky získaných pouze od čtyř pacientů, navíc bez uvedení dalších klinických údajů o formě PSP (tabulka 33, str. 122).

Drobné nepřesnosti jsou v terminologii, v současné době se v literatuře používá pro demenci s Lewyho tělísky zkratka DLB (místo starších forem „LBD“ nebo „DLBD“) a novější terminologie primárních progresivních afázií nahrazuje starší označení PNFA (progresivní nonfluentní afázie) a sémantická demence termíny nonfluentní/agramatická varianta respektive sémantická varianta primární progresivní afázie.

Předložená práce svým dílem přispívá k lepšímu rozpoznání počínající Alzheimerovy nemoci, a to již ve stadiu mírné kognitivní poruchy (MCI). Některé zjištěné výsledky mohou mít i přímé využití v klinické praxi (např. kombinace testu hodin s MMSE v rámci screeningu nebo zařazení testu ECR do časně neuropsychologické diagnostiky). Přínosem do budoucna bylo mohlo být i vyšetřování čichu u rizikových jedinců, k jeho rutinnímu používání však zbývá ještě dlouhá cesta.

Otázky do diskuse

- 1) Jak se liší muži a ženy v míře hipokampální atrofie a paměťové výkonnosti ve vyšším věku? Ve zkoumaném souboru testování ECR je genderové rozdělení kontrol silně asymetrické (tab.25, str. 108: 5M/21Ž), mohla se tato skutečnost projevit na validitě výsledků?

- 2) Bylo ověřeno, že zdravé kontroly (dobrovolníci, příbuzní pacient., účastníci Univerzity 3. věku) byli skutečně zdraví jedinci a měli normální kognici s ohledem na věk a míru vzdělání? Bylo u nich provedeno zobrazení mozku k vyloučení výraznějších vaskulárních změn v bílé hmotě, které by mohly ovlivnit kognitivní výkon?

- 3) Na jakém základě bylo rozlišováno mezi vícedoménovou amnestickou MCI a mírnou demencí při Alzheimerově nemocí? Dle některých autorů se spíše než o dvě odlišné jednotky jedná o splývající kontinuum.

Závěr:

Dle názoru oponenta je předložená disertační práce kvalitní, dobře strukturovaná, obsahuje zajímavé původní výsledky (již částečně autorem publikovaných v impaktovaných časopisech). Autor prokázal schopnost orientovat se v odborné literatuře, provádět komplexní experimenty, hodnotit a publikovat zjištěné výsledky a zapojení do dobře fungujícího řešitelského týmu. Doporučuji tuto disertační práci k obhájení a udělení titulu Ph.D.

doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

V Praze dne 19.10.2014

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze