

Praha, 12.8.2019

Oponentský posudek na dizertační práci

MUDr. Jiřího Cermana

(Univerzita Karlova, Neurologická klinika 2. LF a FN Motol, studijní obor Neurovědy)

na téma:

Využití testů prostorové navigace a metabolických biomarkerů v časně a diferenciální diagnostice neurodegenerativních onemocnění

Disertační práce má celkově 95 stránek. Z toho se prvních 42 stránek zabývá obecnou klinickou problematikou, tj. podrobnému definování kognitivních funkcí, obecné charakteristice poklesu kognitivních funkcí, jednotlivým chorobám projevující se dominantními poruchami kognitivních funkcí. Dále obecná část obsahuje i podrobný rozbor diagnostických nástrojů neuropsychologického testování i biologických paraklinických metod, včetně specifického testování prostorové kognice pomocí Blue Velvet Arény. Další text se již věnuje 5 výzkumným studiím autora, z nichž 4 již byly publikovány (2x jako první autor, 2x jako spoluautor), 5. studie je nyní v recenzním řízení. Následuje bohatá a recentní prostudovaná literatura.

Téma disertační práce je bezesporu významné i aktuální. Má velký potenciál přinést unikátní informace a začlenit je do kontextu již známého. Předkládané práce se zabývají prostorovou orientací u Alzheimerovy nemoci a přínosem záchytu jejího poškození v časně detekci nastupující Alzheimerovy nemoci. Dalším cílem výzkumu je přínos vyšetření metabolických biomarkerů v diferenciální diagnostice demencí neurodegenerativního původu.

Metody zpracování vycházejí z dlouhodobých zkušeností vysoce erudovaného, výzkumně i klinicky systematicky pracujícího Centra kognitivních poruch, kde autor působí. Použité metody a techniky jsou sofistikované, unikátní a zcela adekvátní, využívající recentních výzkumných poznatků a umožňující dosáhnout předsevzatých cílů.

Formální úroveň: práce je rozčleněna velmi přehledně a text obsahuje řadu schémat a tabulek usnadňujících orientaci. Jediným problémem, který nacházím je fakt, že původní

práce nejsou přiloženy in extenso (přesto že nadpis v obsahu slibující přítomnost publikací je uveden), ale pouze jejich kratší rozbor. Recenzent musí tedy dohledávat publikace z jiných zdrojů, což poněkud komplikuje posouzení.

Stylistická úroveň: písemný projev autora je vysoce odborný, přitom však plně srozumitelný.

Věcná úroveň: výzkumné studie autora přinášejí nové a prioritní informace mající význam nejen pro pochopení patofyziologických mechanismů u Alzheimerovy nemoci, ale také umožňující selektovat homogenní soubory pro další, např. terapeutické studie.

Unikátní výsledky (nejvýznamnější z mého pohledu):

- a. narušení prostorové orientace je časný příznak Alzheimerovy nemoci, detekovatelný použitými metodami již na úrovni amnestické MCI
- b. narušení prostorové orientace souvisí s atrofií hipokampu, entorhinálního a dolního parietálního kortexu
- c. existují rozdíly v postižení prostorové orientace u pacientů s různými neurodegenerativními nemocí s dominujícím kognitivním postižením a tyto rozdíly přímo odrážejí specifické postižení mozkových struktur
- d. prostorová orientace allocentrická je narušena po podání anticholinergní látky (skopolamin) ve zvířecím modelu i u lidí a toto narušení lze zmírnit současným podáním preparátu inhibujícímu acetylcholinesterázu (donepezil)

Závěr:

Disertační práce jednoznačně splnila předsevzaté cíle a předložené práce prokazují veškeré formální, metodické i věcné atributy kladené na výzkumnou práci.

Disertační práce plně splňuje veškerá kritéria kladená na získání titulu PhD.

Dotazy a náměty k diskusi:

1. ve studii modelující efekt skopolaminu a donepezilu byl skopolamin v lidském experimentu podán sublingualně a donepezil orálně. V práci se nediskutují farmakokinetické vlastnosti obou preparátů, event. odlišnost vstřebávání, odlišný nástup efektu na synapsích, odlišný behaviorální nástup efektu atd. Nástup účinku donepezilu (inhibice degradace acetylcholinu) může být dosti opožděn od

skopolaminu, což je antagonist muskarinových (a snad i 5-HT₃) receptorů. Skutečně má donepezil tak rychlý nástup zvýšení acetylcholinu v synapsi, aby mohl kompetovat s efektem skopolaminu? Bylo by zajímavé mít i větev donepezil-placebo – zamítli jste a priori možnost enhancujícího efektu v synapsích zdravého systému?

2. Jaká je současná cena amyloid-PETu?

Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.

Centrum extrapyramidových onemocnění, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1.lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Kateřinská 30, 120 00 Praha 2, Česká Republika

tel.: +420 224965539, fax.: +420 224965078

e-mail: jan1roth2@gmail.com