

Praha 10.11. 2012

## Posudek na doktorskou PhD. disertační práci MUDr. Alexandry Kadlecové

*Školitel: Doc. MUDr. Jakub Hort, PhD.*

*Konzultant: MUDr. Daniel Hořínek, PhD.*

Předložená disertační práce MUDr. Alexandry Kadlecové (rozené Varjassyové) nazvaná "*V asné diagnostice mnestických poruch u neurodegenerativních onemocnění*" se zabývá velmi aktuálním tématem, jak v asné rozpoznat první, kognitivní příznaky, které typicky doprovázejí neurodegenerativní onemocnění. Z hlediska klinické praxe a výzkumných priorit jsou asné medicíny a neurologie se jedná o téma vysoce zájmové, i vzhledem k faktu, že co nejasnější diagnostika těchto poruch a okamžité zahájení léčby skýtá lepší výhledy na prognózu onemocnění.

Práce je obsáhlý spis itající necelých sedmdesát stran původního textu a reprinty nebo manuskripty šesti článků, které již vyšly, nebo jsou publikovány v odborných impaktovaných časopisech. Práci doplňuje rovněž jeden doprovodný článek v impaktovaném časopise. Z hlediska struktury je práce dle zvyklostí OR Neurologie rozčleněna na literární přehled itající 40 stran a samotnou v úvodu část, kterou uvádí formulace v úvodní otázce, cíle práce a hypotéz, metodika, způsob získávání dat, využití a přehled výsledků, a časový harmonogram postupu prací. Následují krátké souhrny impaktovaných článků nebo rukopisů, se stručným představením cíle a výsledků každé publikace. Poté jsou vloženy články *in extenso*, jedná se o jeden přehledný článek, který je původní práce opublikované v impaktovaných časopisech a dva rukopisy původních originálních článků publikovaných v odborných impaktovaných časopisech, oba jsou prvoautorské. Články *in extenso* uzavírá prvoautorský rukopis, u kterých jsem nezjistil, v jakém je časopise a zda byl již publikován, a také doprovodná publikace v anglicky psaném impaktovaném časopise. Po reprintech článků je zaazena obecná diskuze získaných nálezů, závěr a shrnutí a seznam literatury, itající solidních 84 položek a obsahující jak přehledné články a knihy, tak původní práce, které výrazně přispívají. Disertaci uzavírá přehledný seznam zkratk a seznam schémat.

Literární úvod obsahuje velmi kvalitně zpracovanou rešerši, která pokrývá kognitivní funkce a jejich klasifikaci, přímě vhodně přednostně rozvádí paměť, ale nevyhýbá se ani tématu emocí a jejich rozpoznávání. Přehled posléze plynule přechází k onemocněním spojeným s postižením kognitivních funkcí, především demencím, a uvádí jejich klasifikaci (i podle různých kritérií), diagnostické metody, které lze využít k jejich detekci, a uzavírá se přehledem terapií s rozčleněním na farmakoterapii a ostatní postupy, jako například kognitivní trénink. Literární přehled je zpracován velmi solidně a svádí o tom, že autorka má teoretické pozadí problematiky velmi dobře zvládnuté. Literární přehled obsahuje několik drobných nepřesností, například sensorická ili perceptorická paměť (obsahující echoickou a ikonickou podsložku) je uvedena jako pouze ikonická, a dlouhodobá potenciace (LTP) je esky uvedena jako post-tetanická, což je odlišný typ synaptické plasticity s kratším trváním než LTP a odlišným mechanismem. Dále je namístě upřesnit, že pro vytvoření engramu nutně nemusí docházet ke strukturálním změnám a tvorbě nových synapsí (alespoň dle dosavadních poznatků), dobře doložené jsou u vyšších savců včetně člověka především změny funkční (tedy na úrovni zvýšení synaptické účinnosti prostřednictvím exprese proteinkinázy Mzeta), a koliv je pravdou, že i strukturální změny jsou často přítomny. Pro vytvoření dlouhodobé paměti nutně také LTP není vyžadována pouze v hipokampu, ale u specifických podtypů paměti mohou tyto změny být detekovány i v jiných strukturách, například v amygdale nebo insulární kůře.

Jsou to však spíše drobnosti, které jinak velmi kvalitnímu a živému pohledu poznatků, zaměřenému také výrazně na klinickou problematiku, neubírají na kvalitě. Experimentální cíle a hypotézy disertace jsou uvedeny srozumitelně, přehledně a výstižně v rámci jedné stránky.

Výsledková část práce obsahuje přehledný lánek a převodní práce autorky, z nichž tři jsou prvoautorské. První přehledový lánek ukazuje volumetrické změny amygdaly a diskutuje i jejich vztah k poškození paměti u Alzheimerovy choroby (AD). Další práce je zaměřená na vztah poškození amygdaly a dalších struktur, například hipokampus nebo přední cingulum, k emoční agnosii u AD. Následují dvě spoluautorské práce ve velmi solidních anglicky psaných impaktovaných časopisech, které se zabývají využitím testování prostorové paměti v testu skrytého cíle v tzv. Blue Velvet Arén u pacientů s AD a mírnou kognitivní poruchou (MCI), k včasnému stanovení kognitivních změn. Práce ukazují na poškození alocentrické navigace u pacientů s amnestickým podtypem MCI a také vztah k variantě ApoE. Další práce je věnována rozpoznání emocí z tváří u prodromálních fází AD. Další přijatý rukopis v českém impaktovaném časopise se zabývá vztahem deprese a rozpoznávání emocí z tváří, opět u pacientů s MCI. Závěrečný převodní rukopis se zabývá hodnocením mezisubjektové variability u hodnocení atrofie hipokampu pomocí Scheltensovy škály. Po formální stránce by možná bylo lepší se adit publikace v samotné disertaci a v autoreferátu konzistentně, avšak po obsahové stránce veškeré publikace prošly rigorózním recenzním řízením v odborných časopisech a reprezentují kvalitní nálezy a poznatky. Souhrnný IF přiložených publikací (dle autoreferátu) je 13.789. Diskuse práce je velice kvalitní a fundovaná, autorka uvádí získané nálezy do kontextu výzkumu v této oblasti.

Po obsahové stránce k práci nemám závažnější výhrady ani kritiku, drobné výtky byly zmíněny v předchozím textu. Práce je velmi významná v tom, že ukazuje velmi komplexní přístupy k včasné detekci kognitivních poškození u neurodegenerativních onemocnění, zaměřené na několik domén. Práce upoutá i multidisciplinárním přístupem (neuropsychologické testování, behaviorální testování, MRI) k Alzheimerovým chorobám, která představuje nesporně závažný lidský, medicínský a společenský problém.

Přeložená disertace reprezentuje soubor několika impaktovaných publikací i přijatých rukopisů a jedno review, které prošly recenzním řízením a **celá práce po mém soudu splňuje nároky kladené na postgraduálního studenta OR Neurovědy a prokazuje vdecké schopnosti autorky v problematice, tváří přístup a naprosté zvládnutí vdecké práce. Práci proto doporučuji k obhajobě a předkládající autorku k udělení titulu PhD.**

#### **K práci mám tuto otázku:**

Jaké je u AD poškození temporálních oblastí kory, například entorhinální i perirhinální kory, které se patrně mohou účastnit egocentrické navigace, zatímco hipokampus je zásadní pro alocentrickou navigaci?

.....  
*RNDr. Aleš Stuchlík, PhD,*  
Vedoucí Odd. neurofyzologie paměti  
Fyziologický ústav AV ČR,  
školitel v OR Neurovědy