

Děkanát 2. LF UK
ThDr. Jitka Sýkorová, PhD
V úvalu 84
150 06 Praha 5 - Motol

V Klecanech 16.8.2018

Oponenský posudek disertační práce MUDr. Jiřího Cermana Využití testů prostorové navigace a metabolických biomarkerů v časně a diferenciatní diagnostice neurodegenerativních onemocnění.

Disertační práce má 95 stran a obsahuje 212 citací na české a zahraniční prameny. Je dělena na teoretický úvod, který shrnuje problematiku kognitivních funkcí, neurodegenerativních onemocnění vedoucích k demenci, diagnostické nástroje. Vědecká část obsahuje cíle a hypotézy, metodiku, využití a přínos výsledků, shrnutí původních prací, diskuzi ke stanoveným hypotézám, shrnutí, přehled použitých zkratk, použitou literaturu, seznam publikací a jako přílohu dotazník prostorové orientace.

Cílem práce bylo zmapovat možný přínos vyšetřování prostorové orientace v časných a pokročilých stádiích neurodegenerativních onemocnění a zhodnotit přínos vyšetření metabolických biomarkerů v klinické praxi.

Hypotézy a výsledky

1) Integrace dráhy bude narušena již v časných stádiích AN (MCI a lehká demence) a bude souviset s atrofií hipokampu, entorhinálního a dolního parietálního kortexu

Integrace dráhy byla významně narušena již v časných stádiích AN (MCI a lehká demence) a souvisela s atrofií hipokampu, entorhinálního a dolního parietálního kortexu

Práce Mokrisova et al. 2016 byla publikována v Behav Brain Res., IF 3,00 (2016), dosud citována 10x

Kritická poznámka: Skupinová analýza potvrzuje platnost hypotézy. Pro klinickou praxi chybí analýza na úrovni jedinců.

2) Subjektivní stížnosti na prostorovou orientaci referované pacienty prostřednictvím dotazníků budou přítomny ve zvýšené míře nejen u pacientů s MCI a demencí při AN, ale budou se také vyskytovat v rizikovém stadiu SCD

Ve srovnání se zdravými kontrolami referovali pacienti s SCD, aMCI a demencí při AN častěji stížnosti na prostorovou orientaci ($p < 0,050$) a tyto výsledky zůstávaly statisticky signifikantní i po zohlednění věku, vzdělání, pohlaví, depresivní (OR: SCD = 4,00, aMCI = 3,90, AN = 7.02) a úzkostné (OR: SCD = 3,59, aMCI = 3,64, AN = 6,41) symptomatiky.

Práce Cerman et al. 2018 byla publikována v Curr Alzheimer Res. IF 3,21 (2018), a dosud byla citována 3x

Kritická poznámka: Diagnóza demence při Alzheimerově nemoci byla podpořena pomocí biomarkerů v likvoru u 20% jedinců s demencí, u skupiny MCI a SCD není komentována. Není tak jasné, o jak specifický nález pro časná stádia AN se jedná.

3) Existují specifické rozdíly v postižení prostorové orientace u pacientů s AN, DLB a FTLD a tyto rozdíly přímo odrážejí specifické postižení mozkových struktur, které je typické pro tato onemocnění

V testu orientace podle blízké orientační značky měla skupina pacientů s FTLD lepší výkon než skupina s AN ($p = 0,03$) a DLB ($p = 0,006$). V testu orientace podle výchozí pozice měla skupina s DLB horší výkon než skupina s AN ($p = 0,012$) a pacienti s FTLD ($p = 0,012$). Výsledky ukazují nejmírnější postižení prostorové orientace u pacientů s FTLD a nejméně postižení u pacientů s DLB.

Práce Cerman et al. 2014 byla publikována v České a Slovenské neurologii. IF 0,165 (2014), a dosud byla citována 1x

Kritická poznámka: Mozkové struktury nebyly v práci měřeny.

4) Allocentrická prostorová orientace bude u potkanů i člověka narušena po podání anticholinergní látky (skopolaminu) a toto narušení bude zmírněno při současném inhibitoru acetylcholinesterázy (donepezilu)

Skopolamin zhoršoval výkon v testech allocentrické orientace u potkanů i u lidí. V animálním experimentu současné podání donepezilu zmírnilo negativní účinek skopolaminu. V lidském experimentu byl u dobrovolníků, kterým byl podán skopolamin společně s donepezilem, pozorován stejný výkon jako u dobrovolníků na skopolaminu anebo placebo, což svědčí o pouze částečném zmírňujícím účinku donepezilu.

Práce Laczó et al 2017 v Psychopharmacology (Berl). IF 3,22, a dosud byla citována 7x

5) Amyloidová PET a metabolické biomarkery v likvoru u pacientů s možnou AN budou vykazovat dobrou diagnostickou shodu

Výsledek PET byl konkordantní s výsledkem A β 1-42 v likvoru v 79 % a výsledkem fosforylovaného tau proteinu v 72 %. Mezi PET pozitivními a negativními pacienty nejlépe rozlišoval poměr A β 1-42 a fosforylovaného tau proteinu (AUC = 0,938, 95 % CI = 0,890 - 0,986, $P < 0,001$), kdy cut off hodnota 9,47 měla senzitivitu 91 % a specifitu 91,3 %.

Práce je v recenzním řízení.

Kritická poznámka: Pozitivita fosforylovaného tau se objevuje v rámci AN až později než A β 1-42. Během vývoje AN (MCI, demence) se bude poměr měnit. Je důležité uvést, v jaké fázi AN byla prahová hodnota stanovena. V případě této práce se také nabízí možnost klasifikaci (A+N+) vs (A+N-).

Shrnutí

Autor v disertační práci prokazuje rozhled i znalosti ohledně neurodegenerativních onemocnění a své aktivní zapojení do vědeckého bádání dokazuje jako autor či spoluautor vědeckých publikací, které byly převážně publikovány v zahraničních časopisech v nedávné době. Citační ohlas ukazuje, že se jedná o práce, které jsou aktuální. V použité metodice se střídají metody experimentální a náročné na provedení (vodní bludiště, blue velvet aréna), klinické (likvor, pozitronová emisní tomografie) i praktické (dotazník). Jednotlivé části na sebe logicky navazují a kombinují různé přístupy. Originální je možné využití jednoduchého dotazníku k časnému zachytu rizikových osob ve fázi subjektivního kognitivního poklesu, kdy např. kognitivní testy nejsou schopny zachytit významný rozdíl ve srovnání se zdravou populací. Při dostupnosti nákladných vyšetření („amyloidová PET“), které nebudou pravděpodobně prováděny v rámci celoplošného skríninku, bude nezbytné najít vhodné a levné nástroje, které rozhodnou, kdo má vyšetření podstoupit. Metodickým nedostatkem souboru prací je absence confirmace diagnóz post mortem a vyjma poslední studie chybění systematického využití specifických biomarkerů pro přesnější diagnostiku Alzheimerovy nemoci. V posledním desetiletí stoupá význam biomarkerů v přesné diagnostice neurodegenerativních onemocnění. Poslední ještě nepřijatou práci autor naznačuje, že lze pomocí vybraného parametru z likvoru (poměr A β 1-42 a fosforylovaného tau proteinu), což je dostupné vyšetření, dosáhnout poměrně vysoké senzitivity i specifity pro diagnózu AN. V tomto případě probíhalo potvrzení dg. pomocí „amyloidové PET“, který ještě nějakou dobu nebude tak široce dostupný, jako je vyšetření likvoru. Vybraný likvorový index by se tak mohl v budoucnu stát klinicky dostupným parametrem pro potvrzení AN. Kritické zhodnocení poslední práce nelze provést v úplnosti, protože to uvedené údaje v práci nedovolují.

K autorovy mám tyto otázky:

- 1) Jaká velikosti OR by byla zajímavá pro zvažování užívání dotazníku jako diagnostického či skrínigového nástroje?
- 2) V jaké fázi AN byli jedinci ve studii 5 a byla konkordance odlišná v závislosti na klasifikaci (A+N+) vs (A+N-).

Závěr:

Předložená práce splňuje nároky disertační práce a prokazuje předpoklady autora k samostatné vědecké práci. Doporučuji udělení titulu PhD v oboru neurověd MUDr. Jiřímu Cermanovi.

MUDr. Miloslav Kopeček, PhD

oponent

Národní ústav duševního zdraví, Klecany

a 3. LF UK Praha