

# POSUDOK HABILITAČNEJ PRÁCE

**Autor:** MUDr. Milan Grofik, PhD.

**Téma:** Parkinsonova choroba – biochemické aspekty diagnostiky a liečby

**Oponent:** Doc. MUDr. Karin Gmitterová, PhD.

**Odbor:** Neurológia

Oponentský posudok bol vypracovaný na základe písomného poverenia dekanke JLF v Martine, Univerzity Komenského (25/Fr/2023 C VI/1) zo dňa 16.6.2023.

## 1. Originalita a aktuálnosť témy habilitačnej práce

Habilitačná práca je venovaná problematike laboratórných špecifik diagnostiky Parkinsonovej choroby (PCH) a limitácii aktuálnych liečebných možností daného ochorenia. Zvolená téma je z medicínskeho hľadiska vysoko aktuálna s narastajúcim významom i vzhľadom na demografický trend v populácii, ktorý je spätý s predpokladom nárastu neurodegeneratívnych ochorení, a medzi ktoré PCH patrí. Autor sa v práci upriamuje predovšetkým na problematiku identifikácie včasných laboratórných biomarkerov, ktoré by uľahčili včasnú diagnostiku ochorenia a v druhej časti sa venuje tematike výskytu polyneuropathie u pacientov s PCH, jej súvisu s vybranými biochemickými ukazovateľmi ako i vzájomného vzťahu k liečebným modalitám a okrajovo sa venuje i prevencii jej výskytu. Pozitívnym prínosom predkladanej práce je skutočnosť, že v podstate všetky dosiahnuté výsledky autorského kolektívu sú zreteľne motivované potrebami klinickej praxe. V práci prezentované výsledky môžu byť zároveň prínosom pre ďalšie bádanie v tomto smere. Práca spĺňa i kritériá originality vedeckej práce podľa aktuálne platných systémov kontroly originality.

## 2. Formálna stránka (spôsob spracovania a dokumentovania výsledkov)

Autor zvolil možnosť predložiť habilitačnú prácu v podobe komentovaného súboru publikovaných vedeckých prác *in extenso* doplnený úvodnou teoretickou časťou, ktorá stručne a výstižne uvádza najrelevantnejšie fakty k danej tematike. Celkovo je práca prezentovaná práca na 69 stranách, obsahuje 7 tabuliek, 6 obrázkov a v prílohe je uvedených 12 vedeckých výstupov, na ktorých sa habilitant autorsky podieľal. V zozname citovanej literatúry je uvedených 137 zdrojov. Práca je obsahovo rozčlenená do 6 kapitol, pričom prvé dve kapitoly predstavujú stručné zhrnutie najdôležitejších etiopatogenetických poznatkov a klinických prejavov ochorenia. V nich autor kladie dôraz najmä na vybrané biochemické aspekty, ktorým sa následne bližšie venuje v praktickej časti práce. V kapitolách 3 a 4 zhrnul dostupné literárne poznatky týkajúce sa farmakodynamiky najčastejších liečiv využívaných v terapii PCH s akcentáciou na kľúčové mechanizmy vedúce k tvorbe homocysteínu (HCY) a deplécii vitamínov skupiny B a opisuje vzájomný vzťah procesov na vzniku polyneuropatie. Dané kapitoly zároveň z prevažnej časti predstavujú vlastnú vedeckú prácu, výsledky ktorých kandidát, buď samostatne

alebo v rámci autorského kolektívu publikoval. V závere práce (kapitoly 5 a 6) zhrnul najpodstatnejšie zistenia týkajúce sa projektu a cieľov habilitačnej práce.

Formálna a jazyková stránka je adekvátna. Spôsob písania je ucelený a ľahko zrozumiteľný. V práci sa nachádzajú viaceré preklepy, niekedy i v názve samotných kapitol resp. podkapitol (napr. str. 18, 21,29,35..). Ako negatívum hodnotím i používanie nespisovných výrazov (dizabilita, reporty..). Práca obsahuje i drobné nepresnosti v odkazoch na grafickú prílohu v texte. V časti Príloha je príloha č. 12 i napriek dátumu publikácie uvedená vo formáte „accepted manuscript“, čo je v estetickom kontraste s ostatnými prílohami. Počet nedostatkov však zásadným spôsobom nezhoršuje celkovo dobrý dojem z predloženej práce.

### **3. Vlastný prínos uchádzača v habilitačnej práci, splnenie cieľa a možnosti využitia poznatkov**

Autor v predloženej práci pokryl viaceré tematické okruhy: biochemické aspekty neurodegenerácie pri Parkinsonovej chorobe a ich diagnostický potenciál, farmakoterapeutická adhérenca pacientov s PCH, Homocysteín a vitamíny skupiny B vo vzťahu k užíwanej medikácii a najobsiahlejšiu časť pokrýva téma polyneuropathie u pacientov s PCH liečených L-dopou v rozličných formách, prediktory jej vzniku ako i preventívno-terapeutické možnosti jej ovplyvnenia pridaním COMT inhibítorov.

Habilitant k jednotlivým témam prezentuje a komentuje vlastné výsledky, ktoré mali publikačný výstup a záverom zdôrazňuje potrebu cieleného monitorovania vybraných parametrov u L-dopou liečených pacientov a skúmania efektívnych preventívnych postupov vzniku polyneuropathie.

Habilitačná práca je koncipovaná ako výsledok celej dlhoročnej etapy aktívnej vedecko-výskumnej ako i klinickej činnosti autora ako jednotlivca avšak nemenej bohatá a známa je i jeho multiodborová spolupráca. Z publikovaných prác a je jasné, že autor dlhoročne úspešne aplikuje poznatky v problematike Parkinsonovej choroby s dôrazom na oblasť včasnej neinvazívnej diagnostiky a cielene sa venuje i širokej tematike polyneuropathíí. Poznatky prezentované v publikačných výstupoch môžu byť výrazne nápomocné a prínosné i pre klinickú prax.

### **4. Otázky a komentáre**

- Pozorovali autori závislosť sledovaných parametrov OS a užíwanej dávky L-dopa ?
- Ako autor interpretuje zistenia, že sa zaznamenali nižšie hodnoty protektívneho tGSH a vyššie hodnoty toxického bilirubínu u tremor- dominantnej formy, ktorá je uvádzaná ako „benígnejší typ“?
- Aké odporúčania z hľadiska dávkovania a monitorovania liečby (t.j. vitamíny B6, B12, kys. listová, HCY) odporúča autor pre reálne klinické podmienky? Aké by mali byť podľa autora preventívne odporúčania pre pacientov menežovaných liečbou LCIG?
- Aké sú skúsenosti autora s liečbou IVIG u pacientov s LCIG polyneuropathiou (uvádzané v tab. 4) a aká je efektivita liečby vzhľadom na komplexný (aktuálne práce poukazujú na prevažne toxicko - zápalový) mechanizmus?
- Zaznamenali autori u sledovaných PCH pacientov s hyperhomocysteinémiou zvýšený výskyt iných symptómov či ochorení (napr. depresia, kog. deficit, Diabetes ..)?

Zároveň si dovoľím nesúhlasiť s tvrdením autora o nižšej KV morbidite a mortalite pacientov s PCH (str. 31) nakoľko aktuálne práce poukazujú na závažnú patológiu v tomto smere (napr. PMID: 35448500)

## 5. Odporúčanie

Predložená práca je zaujímavým príspevkom najmä v oblasti poznania mechanizmov vzniku polyneuropathie u pacientov s PCH najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou L-dopou. Výsledky, prezentované v habilitačnej práci MUDr. M. Grofika, PhD, ako i rozsah a kvalita jeho publikačnej činnosti, potvrdzujú veľmi dobrú odbornú a vedeckú úroveň menovaného. Práca je dôkazom, že autor má kvalitné predpoklady i naďalej prispievať k rozvoju predmetnej problematiky. V práci som nenašla žiadne závažné vecné či formálne nedostatky a práca spĺňa požiadavky štandardne kladené na tento druh prác.

Predloženú habilitačnú prácu odporúčam na obhajobu v študijnom odbore Neurológia a po jej úspešnom obhájení navrhujem menovanému udeliť vedecko-pedagogický titul docent.

V Bratislave, 24.08.2023



Doc. MUDr. Karin Gmitterová, PhD.