

prof. MUDr. Ján Benetin CSc.,  
Neurologická klinika LF SZU, UNB, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava.

---

## **Posudok habilitačnej práce**

### **Vybrané kapitoly z problematiky demencií**

MUDr. Stanislava Šutovského, Ph.D.

I. neurologická klinika LFUK, UMB Bratislava

Habilitačná práca MUDr. Stanislava Šutovského Ph.D. „Vybrané kapitoly z problematiky demencií“ má 128 strán vlastného textu. Je rozdelená na štyri časti: problematiku demencií v mladom a zrelom veku (20 – 45 rokov), problematiku demencií v strednom veku (45 – 65 rokov), problematiku demencií v starobe (65 – 85 rokov) a demencií v domovoch dôchodcov. Práca je primerane doplnená tabuľkami a obrázkami. Autor cituje 126 prác z posledného obdobia.

V kapitole o problematike demencií v mladom a zrelom veku sa venuje adultným cerebrálnym formám x-viazanej adrenoleukodystrofie a familiárnym formám Alzheimerovej choroby. Rozoberá etiopatogenézu a klinický obraz ochorenia a uvádza kazuistiky pacientov s dôrazom genetickú analýzu postihnutých rodín.

V kapitole o problematike demencií v strednom veku sumarizuje súčasné poznatky o Huntingtonovej chorobe a frontotemporálnej lobárnej degenerácii (FTLD). Následne prezentuje výsledky vlastnej práce, ktorej cieľom bola: a. analýza prevalencie  $\epsilon 4$  alely apolipoproteínu E u pacientov s FTLD a jej vplyvu na vek nástupu klinických príznakov FTLD, b. posúdenie rozdielov veku nástupu klinických príznakov u jednotlivých syndrómov FTLD. V práci analyzuje 20 prípadov FTLD z ktorých bolo 9 prípadov progresívnej non-fluentej afázie (PNFA), 4 prípady sémantickej demencie (SD) a sedem prípadov behaviorálneho variantu FTLD bvFTD. Práca ukázala, že prevalencia  $\epsilon 4$  alely apolipoproteínu E dosahovala súbore pacientov s FTLD 55%, nositelia  $\epsilon 4$  alely apolipoproteínu E mali signifikantne nižší vek nástupu klinických príznakov ochorenia a pacienti s bvFTD mali signifikantne nižší vek nástupu klinických príznakov ochorenia v porovnaní s PNFA.

V ďalšej časti popisuje kazuistiku pacientky a jej rodiny s koexistenciou trinukleotidovej expanzie v géne pre huntingtín s mutáciou Glu318Gly v PS1 géne klinicky prebiehajúca pod obrazom familiárnej frontotemporálnej demencie.

V kapitole o problematike demencií v starobe popisuje geneticko-epigenetické interakcie v patogenéze Alzheimerovej choroby a vzťah apolipoproteínu E, hyperhomocysteinémie a Alzheimerovej choroby. Následne prezentuje výsledky vlastnej práce „Alelická a genotypová distribúcia génov pre apolipoproteín E a MTHFR u pacientov s Alzheimerovou chorobou a ich epistatická interakcia“.

Výsledky práce autor zhrnul nasledovne:

1. Prítomnosť samej  $\epsilon 4$  alely ApoE zvyšuje riziko vývoja Alzheimerovej choroby 10-násobne.

2. Prítomnosť samých polymorfizmov MTHFR v homozygotnom stave zvyšuje riziko vývoja Alzheimerovej choroby dvojnásobne (genotyp TT C677T), resp. 1,7-násobne (genotyp CC A1298C).

3. Prítomnosť kombinácie genotypov 4/X a 4/4 ApoE a TT C677T zvyšuje riziko vývoja Alzheimerovej choroby 35,5-násobne.

4. Prítomnosť kombinácie genotypov 4/X a 4/4 ApoE a CC A1298C zvyšuje riziko vývoja Alzheimerovej choroby 15,6-násobne.

V poslednej časti práce sa zaoberá problematikou demencií u obyvateľov domovov dôchodcov. Do vlastnej štúdie bolo v roku 2004 zahrnutých 866 a v roku 2011 821 obyvateľov domovov dôchodcov. Štúdia analyzovala výskyt demencie a depresie u obyvateľov domovov dôchodcov, záchytnosť a terapiu týchto ochorení v rokoch 2004 a 2011.

Habilitačná práca má široký záber. Venuje sa hlavne genetickým aspektom rôznych neurodegeneratívnych ochorení spojených s demenciou ochorení. Téma práce je veľmi aktuálna. Neurodegeneratívne ochorenia predstavujú závažný medicínsky aj spoločenský problém. Napriek tomu poznatky o ich patogenéze a možnosti liečby sú veľmi obmedzené. Veľmi cenné na predložených prácach je ich multidisciplinárny prístup. Výsledky predložených prác sú zaujímavé a vo viacerých prípadoch prioritné. Je škoda, že väčšina vlastných výsledkov prezentovaných v tejto práci ešte nebola publikovaná.

Práca je napísaná zrozumiteľne prehľadne bez podstatnejších chýb, jediná formálna chyba, ktorú som zachytil bolo použité dvoch skratiek pre progresívnu nonfluentnú afáziu PNFA a PPA. Skratka PPA nie je vysvetlená v zozname skratiek.

K práci nemám zásadné pripomienky.

Mám jeden komentár a jednu otázku:

Význam apoE4 izoformy u Parkinsonovej choroby nie je jasný a výsledky viacerých štúdií sú konfliktné resp. skôr svedčia proti jej zvýšenému výskytu u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Naopak u Parkinsonovej choroby sa pozoroval aj zvýšený výskyt izoformy apoE2.

Autor jednoznačne ukázal zvýšené riziko vzniku Alzheimerovej choroby u pacientov s apoE4 izoformou 10-násobne, resp apoE4 + polymorfizmov MTHFR homozygotnom stave 35,5-násobne alebo 15,6-násobne. Bolo by možné pomocou genetického testovania vybraných skupín populácie personalizovať prevenciu vzniku Alzheimerovej choroby?

Záver:

Práca spĺňa kritériá kladené na habilitačnú prácu. Odporúčam ju prijať k obhajobe.

V Bratislave 12.1.2015

A red arrow pointing to the left, with a blue ink signature written underneath it.

prof. MUDr. Ján BenetinCSc