

Oponentský posudek habilitační práce MUDr. Stanislava Šutovského, Ph.D., na téma „Vybrané kapitoly z problematiky demenci“

Habilitační práce MUDr. Stanislava Šutovského, Ph.D. má celkem 128 stran. Skládá se z abstraktu ve slovenštině a angličtině, krátkého úvodu (Stárnutí a demence) a dále je členěna do jednotlivých kapitol podle hlavních témat: 1. Problematika demencí v mladém a středním věku (30 stran), 2. Problematika demencí ve středním věku (39 stran), 3. Problematika demencí ve vyšším věku (24 stran) a 4. Problematika demencí u osob v domově důchodců (18 stran). V závěru je uveden souhrn literatury a seznam zkratk. Každá kapitola má svůj úvod, cíle vědecké práce, použitou metodu, výsledky, diskuzi a na konci každé kapitoly je zařazena relevantní literatura.

V první kapitole se autor věnuje vzácným typům demence v mladém věku do 45 let, zejména familiárně vázaným formám Alzheimerovy nemoci a adrenoleukodystrofie. Detailně rozebírá tři kazuistiky X-vázané adultní formy adrenoleukodystrofie (ALD) s klinickým, genetickým a genealogickým rozbohem a se souhrnem dostupné literatury. Jedná se o ALD s nově nalezenou mutací L160P v genu ABCD1, a o ALD se známými mutacemi Y296C a P543L v tomtéž genu. V prvních dvou případech se jednalo o průběh pod fenotypickým obrazem frontotemporální demence, ve třetím případě o kombinaci cerebrální formy a adrenomyeloneuropatie. Další dvě kazuistiky se věnují genetickým formám Alzheimerovy nemoci s časným počátkem demence (s mutací v genu kódujícím amyloidový prekursorový protein [APP] a presenilin 1 [PS1]). Všechny kazuistiky jsou perfektně zdokumentovány a autor v nich prokazuje nejen edukační schopnosti, ale i hluboké znalosti klinické neurologické problematiky těchto vzácných typů demence i znalosti z oblasti lékařské genetiky.

Ve druhé kapitole se autor zaměřuje na demence středního věku (45-65 let věku) – hlavně Huntingtonovu nemoc a na frontotemporální demence (FTLD). Cílem vlastní vědecké práce pak byla: 1. Analýza prevalence alely Apoε4 u pacientů s FTLD a jejího vlivu na věk nástupu klinickým příznaků onemocnění, 2. Porovnání věku nástupu klinických symptomů u různých typů FTLD. Autor zjistil na souboru 20 pacientů s FTLD, že přítomnost alely Apoε4 významně zkracovala věk nástupu klinických symptomů onemocnění. Pacienti s behaviorální formou onemocnění měli významně nižší věk nástupu klinických symptomů onemocnění ve srovnání s pacienty s primární progresivní afázií. Další součástí této kapitoly je popis zajímavé kazuistiky pacientky s Huntingtonovou nemocí, u které genetické vyšetření prokázalo mimo typickou expanzi CAG tripletu také mutaci Glu318Gly v genu pro presenilin1.

Třetí kapitola je věnována Alzheimerově nemoci (AN), nejčastějšímu typu demence v geriatrické populaci. Hlavním vědeckým cílem zde bylo: 1. Vyhodnotit frekvenci výskytu ApoE4 izoformy a dvou specifických polymorfismů MTHFR (gen kóduje enzym metyléntetrahydrofolát reduktázu) u 100 pacientů s AN ve srovnání s jejich výskytem v nedementní věkově vázané populaci (u 100 kontrol), 2. Posoudit genové interakce genů pro APOE a MTHFR a jejich možného vlivu na rozvoj AN. Přítomnost APOE4 izoformy a sledovaných polymorfismů MTHFR (a jejich kombinace) měly určitý vliv jednak na věk v začátku onemocnění, jednak na hladinu homocysteinu v séru. Autor uvádí originální výsledky vypočítané na uvedeném souboru pacientů a kontrol, zejména jak (jakou měrou) přítomnost specifických genotypů zvyšuje riziko rozvoje AN.

V poslední (čtvrté) kapitole se autor zabývá problematikou demencí u osob umístěných do domova důchodců. Cílem práce bylo zejména vyhodnotit depresi u těchto subjektů a tíži

jejich kognitivního deficitu, případně diagnostikovat typ demence a zhodnotit terapii. Do studie bylo zahrnuto postupně 866 obyvatel domovů důchodců v roce 2004 a 821 obyvatel domovů důchodců v roce 2011. Autor dokumentuje, že v roce 2011 došlo oproti výsledkům získaným v roce 2004 ke zlepšení diagnostiky demence a k nárůstu indikované léčby kognitivu (zejména inhibitory acetylcholinesterázy cca 10x) a antidepresivy (cca 3x), stále však zůstávají pacienti s demencí a/nebo depresí poddiagnostikováni a nedostatečně léčeni.

Formální úroveň

Práce je sama rozčleněna velmi přehledně, text je edukativní a umožňuje pochopení problematiky i osobám na poli demencí méně orientovaným.

Stylistická úroveň

Písemný projev je vysoce odborný, přitom však srozumitelný.

K vlastním originálním výsledkům/ pracím autora mám následující dotazy:

1. Ve druhé kapitole se autor věnuje detailnímu klinickému a genetickému hodnocení poměrně rozsáhlého souboru 20 pacientů s frontotemporální lobární degenerací (FTLD). Má autor k dispozici data opakovaných klinických kontrol v čase a mají pacienti provedené vyšetření MRI mozku a/nebo specifické vyšetření mozkomíšního moku? Plánuje autor případnou účast v některých multicentrické studiích zaměřených na hodnocení prediktorů rozvoje jednotlivých typů FTLD? (Vzácnost této diagnózy přímo vybízí k multicentrickému sledování...)
2. Autor popisuje kazuistiku pacientky s Huntingtonovou nemocí a zároveň přítomností genetické mutace v genu pro presenilin1. Proč se autor domnívá, že klinický průběh onemocnění pacientky je pod obrazem behaviorální varianty FTLD? Huntingtonova nemoc může mít podobný počátek rozvoje onemocnění s dominující popisovanou psychiatrickou symptomatikou. Nebo se autor domnívá, že se na klinickém obrazu dominantně podílí zjištěná patologie mozku nebo koincidence mutace Glu318Gly v genu pro presenilin1?
3. Ve čtvrté kapitole autor uvádí, že deprese (často poddiagnostikovaná a neléčená) se vyskytovala nejčastěji u pacientů se středně těžkou demencí, resp. tíže deprese se zvyšovala s tíží demence. To je poměrně zajímavé zjištění, protože často pacienti s již počáteční demencí (nebo ještě ve stádiu mírné kognitivní poruchy) mají depresivní symptomy, asi i vzhledem k náhledu na své potíže. Není možné, že škála GDS (geriatric depression scale) neodliší dobře mezi symptomy deprese a demence? Jaké jsou poznatky z literatury?

Děkuji za možnost položit tyto otázky.

Závěr:

Habilitační práci MUDr. MUDr. Stanislava Šutovského, Ph.D. jsem si přečetla s velkým zájmem. Práce odráží autorovu hlubokou znalost problematiky, široký výzkumný záběr, detailní porozumění problematice demencí, různým výzkumným technikám a schopnost mezioborového přesahu zejména do lékařské genetiky.

Práce MUDr. Šutovského **splňuje** po obsahové i formální stránce požadavky kladené na habilitační práci v oboru Neurologie a **doporučuji ji k obhajobě před vědeckou radou Lékařské fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě.**

Prof. MUDr. Irena Řečková, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU a CEITEC MU, Fakultní nemocnice u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno, Tel: +42054318 2639, e-mail: irena.rektorova@fnusa.cz
V Brně, dne 26. 12. 2014