

V Praze dne 24. 5. 2018

**POSUDEK DOKTORSKÉ DIZERTAČNÍ PRÁCE**

Dizertační práce:

**„Pomocné markery při sledování pacientů v časně fázi roztroušené sklerózy“**

**Autor:** MUDr. Eva Hynčicová, studentka doktorského studia 2. LF UK Praha.

**Oponent:** prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA

Práce MUDr. Evy Hynčicové, „Pomocné markery při sledování pacientů v časně fázi roztroušené sklerózy“ se zabývá problematikou psychologických a laboratorních markerů závažnosti pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) RS a analýzou laboratorních indikátorů účinnosti léčby u pacientů léčených interferonem beta.

Práce je napsaná na 98 stranách a je rozdělená do teoreticky orientovaných úvodních partií a praktické části, která zahrnuje výsledky celkem 4 studií. Vlastním cílem všech zahrnutých prací bylo nalézt pomocné markery hodnotící vývoj onemocnění a účinnost léčby u pacientů s CIS, kteří jsou ve vysokém riziku rozvoje definitivní RS.

Předložené studie se pak konkrétně zabývaly 1) hodnocením kognitivního postižení a jeho strukturálních korelátů u pacientů s CIS, 2) hodnocením kvality života, neuropsychiatrických příznaků a jejich strukturálních korelátů u pacientů s klinicky izolovaným syndromem, 3) hodnocením neuropsychiatrických příznaků, kvality života a jejich strukturálních korelátů na MR mozku, a 4) sledováním dynamiky mRNA Myxovirus resistance proteinu (MxA) u pacientů léčených IFN $\beta$ .

Mezi hlavní zjištění práce patří průkaz přítomnosti depresivních příznaků a úzkosti, menší životní spokojenosti a nižší kvality života u nemocných s CIS a přítomnost kognitivního

postižení u 18-37 % těchto pacientů v souvislosti s mozkovou atrofií především ve fronto-temporálním kortexu a thalamu. Zajímavým zjištěním je, že kvalita života více souvisela s udávanými kognitivními obtížemi než tíží klinického postižení. Autorka dále prokázala vztah mezi neuropsychiatrickými příznaky, objemem bílé hmoty mozku a objemem lézí v temporální, okcipitální a inzulární oblasti. Autorka s kol. dále přináší negativní nález studované souvislosti mezi léčbou IFN $\beta$  a hladinami mRNA MxA a neutralizačních protilátek. Nález pak interpretuje s ohledem na heterogenitu souboru NAb negativních pacientů. Jako drobný formální nedostatek lze vytknout snad jen absenci zdrojových referencí v případě řady tvrzení, příkladem je poslední odstavec na str. 14.

**Závěr:** Práce shrnuje výsledky pěti publikací s IF, které dosahují souhrnného IF 7,2. Studentka dále autorsky nebo spoluautorsky participovala na dalších 5 publikacích. Práce odpovídá na položené otázky a stanovené cíle lze považovat za splněné. Dizertační práce dále dokládá klinickou i vědeckou erudici autorky, dokumentuje přehled o velké šíři metodických přístupů (psychometrie, neurologie, analytické přístupy k MRI) a splňuje podmínky pro udělení titulu Ph.D. v rámci OR Neurovědy. Z výše uvedených důvodů si dovoluji s entusiasmem práci doporučit k obhajobě.

### **Otázky na studentku, které by měly být zodpovězeny při oponentním řízení:**

1. Jaký je biologicko-fyzikální podklad hyperintenzit na T2W a FLAIR MRI obrazech a jak vlastní vznik tohoto signálu souvisí patofyziologickými ději v detekovaných ložiscích (zánět, demyelinizace, glióza, axonální porucha etc.)?
2. Na straně 25 autorka uvádí, že „Nejčastěji poškozenou kognitivní doménou u pacientů s RS je rychlost zpracování informací...“. V této souvislosti se dovoluji požádat o shrnutí hypotéz, které specifickosti narušení zrovna této domény u RS vysvětlují.
3. V oddíle 1.5.3.1. (Nejčastější neuropsychiatrické příznaky) autorka bezpochyby správně uvádí, že mezi velmi časté příznaky, které se vyskytují u pacientů s RS patří deprese, úzkost, apatie a únava. V této souvislosti se dovoluji zeptat na výskyt emočních změn opačného pólu. Konkrétně emoční nadnesení, euforie a hypomanie, které bývaly tradičně zmiňované v učebnicích neurologie jako častý obraz emočních změn u RS. Je tento nález potvrzován současnými studiemi? Dotaz pak souvisí rovněž s metodikou studií zahrnutých do experimentální části dizertační práce, ve kterých

byla psychometrickými škálami pokryta především úzkostná a depresivní symptomatika, nikoliv však emoční elace. Oponenta by zajímalo, jaká je klinická zkušenost a názor studentky na problematiku emočního nadnesení u RS.

4. Výsledky FSL-VBM analýzy prezentované na Obrázcích 2 a 3 jsou nebo nejsou po korekci po monočetná srovnání (FWE či FDR)? V případě, že jsou prezentované na nekorigované hladině (vyplývá z textu na str. 53), mohla by autorka během obhajoby doplnit výsledky po korekci a vyjádřit se k event. riziku chyby I. druhu?
5. Jaké jsou současné hypotézy vysvětlující patofyziologii Lhermittova příznaku a dalších paroxysmálních projevů RS?
6. Autorka identifikovala souvislost mezi apatií (AES) a vyšším objemem lézí v pravé a levé inzule. Oponent si dovoluje autorku požádat o spekulaci o patofyziologické roli insuly v regulaci motivovaného chování a apatie.

Děkuji za možnost posuzovat dizertační práci Dr. Hynčicové i za odpovědi na položené otázky.



**Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA**