

Oponentní posudek disertační práce

MUDr. Barbory Soukupové Urbanové

Neurosonologické markery progresu kognitivního deficitu u pacientů s demencí**Oponent:** Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA

V rámci oponentského řízení byla předložena práce **Neurosonologické markery progresu kognitivního deficitu u pacientů s demencí**. Práce v předložené podobě a) shrnuje dosavadní poznatky o cévních rizikových faktorech a projevech Alzheimerovy nemoci (AN) se zvláštním zřetelem na mechanismy interakce cévních a neurodegenerativních změn, a b) předkládá výsledky vlastního výzkumu v oblasti neurosonologického vyšetření krevního průtoku mozkem u pacientů s různou tíží kognitivního poklesu.

V **teoretické části** předkládané práce autorka stručně definuje domény kognitivních funkcí a jejich změny v průběhu fyziologického a patologického stárnutí. Dále se věnuje hlavním hypotézám etiopatogeneze demence a přináší přehled poznatků o vaskulárních aspektech Alzheimerovy nemoci a možném přínosu neurosonologického vyšetření u pacientů s kognitivním poklesem. Na problematiku vaskulární hypotézy rozvoje Alzheimerovy nemoci a využití neurosonologického vyšetření pak navazuje **praktická část**, ve které shrnuje výsledky vlastního výzkumu v oblasti neurosonologického vyšetření krevního průtoku mozkem u pacientů s různou tíží kognitivního poklesu a cévních změn mozku.

Konkrétním **cílem praktické části** bylo: 1) pomocí neurosonologického vyšetření zhodnotit přítomnost mozkové mikro- a makroangiopatie a hodnotit funkční stav mozkové cirkulace u pacientů s kognitivním poklesem (MCI, demence při AN) s nízkými vaskulárními riziky, 2) určit vhodný neurosonologický marker progresu MCI do demence při AN, a 3) zhodnotit souvislost sledovaných vaskulárních parametrů (jiných než neurosonologických) s přítomností a progresí kognitivního poklesu a hodnotit interakce dalších faktorů (rozsah změn bílé hmoty na MR mozku, nosičství alely APOE ε4, tradiční vaskulární rizikové faktory).

Hlavní zjištění práce zahrnují potvrzení funkční poruchy mozkové cirkulace u pacientů s demencí při AN, v menší míře i u pacientů s MCI. Longitudinální část studie potvrdila, že cerebrovaskulární rezervní kapacita může predikovat progresi pacientů s SCD a MCI do demence při AN. Konečně, autorka na základě vlastních výsledků navrhla optimalizaci protokolu neurosonologického vyšetření u pacientů s kognitivním poklesem založenou na stanovení cerebrovaskulární rezervní kapacity v podobě Breath-Holding Indexu. Oponent vysoce oceňuje, že výsledkem je jasný protokol, využitelný v rutinní klinické praxi.

Zhodnocení práce:V rámci zhodnocení práce se oponent vyjadřuje k otázkám:

- aktuálnost tématu
- splnění cíle disertační práce
- metodika zpracování
- výsledky disertace s uvedením, jaké nové poznatky práce přinesla

- e) význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy
- f) připomínky a dotazy na disertanta
- g) vyjádření, zda lze práci doporučit k obhajobě

a) aktuálnost tématu: Tématiku práce považuji za vysoce aktuální.

b) splnění cíle disertační práce: Autorka přispívá k současnému stavu znalostí o neurosonologických makrech progresu kognitivního deficitu u pacientů s demencí a vytyčené cíle lze považovat za splněné.

c) metodika zpracování: Metodika zpracování tématu vychází z analogických studií a kreativně je rozvíjí. Oponent vysoce oceňuje uspořádání experimentální práce začínající průřezovou studií, kterou následuje prospektivní práce a nakonec shrnutí v podobě praktických diagnostických doporučení.

d) výsledky disertace s uvedením, jaké nové poznatky práce přinesla: Práce potvrdila funkční poruchu mozkové cirkulace u pacientů s demencí při AN a MCI. Současně přinesla zjištění, že cerebrovaskulární rezervní kapacita může predikovat progresi pacientů s SCD a MCI do demence. Výsledky pak shrnula do návrhu protokolu neurosonologického vyšetření u pacientů s kognitivním poklesem. Disertační práce je založená na 7 publikacích s IF (z toho jsou 3 prvoautorské) a jedné prvoautorské bez IF.

e) význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy: Poznatky podporují jak roli vaskulárních faktorů v rozvoji AD, tak možnost využití neurosonologického vyšetření v diagnostice demencí. Význam studií shrnutých v této disertační práci považuji za vysoký jak z teoretického, tak praktického hlediska.

f) připomínky a dotazy na disertanta:

- 1) Autorka ve svých studiích využila Hachinskiho ischemické skóre. Oponent se v této souvislosti dovoluje zeptat, jaký je současný pohled na diagnostickou roli tohoto skóru, resp. zda byla jeho diskriminační hodnota validována na základě markerů ukládání amyloidu- β , 18FDG-PET či PET s amyloid- β vázícími ligandy, nebo hladin tau/fosfo tau v CSF.
- 2) V celé práci autorka zmiňuje pouze jednu využitelnost EEG (Str. 36). Oponent si dovoluje požádat o krátké doplnění současného pohledu na využití EEG v diagnostice demencí a to s ohledem na výrazný pokrok v nových metodikách kvantitativního EEG (QEEG).
- 3) Oponent oceňuje šíři a hloubku teoretické část práce. Nicméně postrádám oddíly věnované využití jiných nežli strukturálních technik MRI, především fMRI ve výzkumu patofyziologii demencí, jejich diagnostice a hodnocení progresu (např. Khazae A. et al.: Clin Neurophysiol. 2015;126(11):2132-41; Wilson LR et al.: Hum Brain Mapp. 2019 15;40(15):4551-4563). S ohledem na fyziologickou podstatu BOLD signálu by mohlo být využití fMRI zajímavé v kontextu disertační práce, která vychází z předpokladu koexistence neurodegenerativní a vaskulární patologie v rozvoji AD. V této souvislosti si dovoluji autorku požádat o krátké shrnutí možností využití fMRI (vč. funkční konektivity) v diagnostice demencí a hodnocení jejich progresu, případně i o spekulaci, jak by fMRI mohlo pomoci v interpretaci neurosonologických nálezů.

g) vyjádření, zda lze práci doporučit k obhajobě:

V prezentované podobě lze práci MUDr. B. Soukupová Urbanové doporučit s entusiasmem k obhajovacímu řízení u oborové komise doktorandské disertace dle § 47 VŠ zákona 111/98Sb. Během řízení doktorandské disertace by měly být objasněny a diskutovány otázky uvedené pod bodem f).



Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA

V Praze 5. 9. 2019