

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Název disertační práce: Role akumulace železa a dalších kovů v patofyziologii neurodegenerativních onemocnění

Autor: MUDr. Jana Mašková

Univerzita Karlova, 1.Lékařská fakulta v Praze

Předložená disertační práce MUDr. Jany Maškové se zabývá rolí akumulace specifických kovů v patofyziologii neurodegenerativních onemocnění. Práce má 144 stran včetně přílohy I a II, která zahrnuje seznam publikací a publikace in extenso, patří k práci. Disertační práce je standardně dělená na obecný úvod s popisem procesů vlastní neurodegenerace, neurodegenerativních onemocnění, úlohy kovů v centrálním nervovém systému a v procesu stárnutí a v patofyziologických procesech, a také zahrnuje použití zobrazovacích metod ke stanovení kovů v CNS. Dále to jsou cíl a hypotézy práce a použitá metodika a popisy jednotlivých studií (I-III) vždy s úvodem, metodikou, výsledky a diskusí. Následuje závěr práce se seznamem zkratk a literaturou. V textu je jen pár překlepů a chyb, které nepřevyšují běžné množství u daného typu práce.

Téma práce je velmi aktuální, protože etiopatogeneze a diferenciální diagnostika neurodegenerativních onemocnění je dlouhodobě diskutovaným tématem i vzhledem k otázce možnosti dalšího ovlivnění těchto neurodegenerativních procesů a tím i léčby. Diferenciální diagnostika jednotlivých onemocnění mnohdy není v praxi na začátku jednoduchá. Proto jsou další zobrazovací metody, které nám šetrným způsobem pomohou k rychlejšímu otestování pacientů a tím i vyslovení další prognózy onemocnění, důležité.

V úvodu práce se popisuje role jednotlivých kovů v patogenezi neurodegenerace, ale i jejich fungování v organismu. Tato část je zpracována velmi pečlivě a nápaditě provedena svou grafikou a tabulkami, což zlepšuje přehlednost.

V další části to je pak představení principu zobrazovacích metod použitých v studiích – zobrazení transkraniálního ultrazvuku a vyšetření MR s fúzí. Tyto pasáže jsou opět velmi ilustrativní a dobře zpracované. Jen návaznost jednotlivých částí a kapitol v některých částech práce není vždy plynulá a logická.

V disertační práci prezentovány výsledky 3 studií, které byly publikovány v časopisech s impakt faktorem.

Cílem první studie bylo porovnání změny echogenity substantia nigra a nucleus lentiformis u pacientů s Parkinsonovou nemocí s časným začátkem a pacientů s Wilsonovou nemocí. Indexy echogenity substantia nigra a nucleus lentiformis stanovené digitální analýzou snímků získaných pomocí fúze transkraniální sonografie s MR potvrdili, že nálezy na ultrazvuku jsou charakteristické pro obě choroby a vyznačují se vysokou senzitivitou a specificitou. Tato vyšetření by proto do budoucna mohla sloužit jako podpůrná diagnostická kritéria a pomoci s diferenciální diagnostikou těchto chorob.

Cílem druhé studie bylo zjistit, zda je možné pro zpřesnění umístění jednotlivých mozkových struktur použít fúzi MR a transkraniální sonografie a přispět tak k identifikaci dalších dosud nehodnocených oblastí mozku. Oblast inzuly se jeví jako další struktura mozku, jejíž změny echogenity je možné

pozorovat u Wilsonovy nemoci. Hyperechogenita inzuly při zobrazení transkraniální sonografií a její fúze s MR je u m. Wilson specifická, stejně jako hyperechogenita nucleus lentiformis.

Cílem třetí studie je porovnat echogenitu substantia nigra mezi pacienty s Parkinsonovou nemocí a idiopatickou formu poruchy chování v REM spánku, pacienty s Parkinsonovou nemocí bez poruchy chování v REM spánku a kontrolní skupinou. Dále bylo srovnáno postižení substantia nigra pomocí transkraniální sonografie a DAT-SPECT. Zvýšená echogenita SN u pacientů s RBD je rizikovým faktorem rozvoje synukleopatií, ale zvýšená echogenita substantia nigra u pacientů s idiopatickou formou poruchy chování v REM spánku nebyla signifikantně vyšší. U pacientů s PN se pak nálezy nelišily. Výsledky DAT-SPECT byly více alternovány u pacientů s Parkinsonovou nemocí.

Cíle práce byly jasně stanovené a podařilo se je v disertační práci splnit. Vyšetřované soubory pacientů, zobrazovací metody i zpracování odpovídá cílům práce a jsou na vysoké vědecké úrovni.

Přiložené publikace, které prošly recenzemi v zahraničních časopisech jen dokládají, že o výše uvedené práce je zájem a jsou na mezinárodní úrovni.

I když transkraniální struktury jako je substantia nigra jsou zkoumány poměrně dlouho ultrazvukem, použité sonografické přístroje s možností fúze transkraniální sonografie s MR skeny jsou poměrně novou metodou, která otvírá další využití transkraniální sonografie do budoucna.

Limitací ultrazvuku je samozřejmě neprostupnost kostního okna, ale i závislost na zkušenosti sonografisty a nastavení přístroje. Proto je důležité i srovnávání, které bylo provedeno v poslední studii v programu Imag J s korelací jednotlivých hodnotitelů.

Předkládané disertační práce splňuje všechny podmínky, kladené na daný typ práce. Předloženou disertační práci **doporučuji k obhajobě** podle §47 VŠ zákona č. 111/98 Sb. s tím, že doktorandka MUDr. Jana Mašková prokázala tvůrčí schopnosti a další předpoklady pro úspěšnou vědeckou práci. Předložená práce splňuje požadavky kladené na disertaci v doktorském studiu oboru neurologie.

Otázky na disertanta:

1. Budou se pacienti s iRBD dále sledovaní, a to zvláště ti, kteří měli patologii v oblasti substantia nigra, zda se u nich vyvine Parkinsonova nemoc či jiné neurodegenerativní onemocnění?
2. Uvažovala jste o vyšetření dalších mozkových struktur pomocí ultrazvuku u vyšetřovaných pacientů v diferenciální diagnostice parkinsonských syndromů – nucleus caudatus, velikost III. a IV. komory?
3. Jakou máte osobní zkušenosti s vyšetřováním transkraniálních struktur?

V Ostravě dne 6.8.2020

MUDr. Petra Bártová, Ph.D.