

Vážený pan
Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.
Děkan 3. lékařské fakulty UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10

V Brně dne 5.6.2022

Vážený pane děkane,

dovolují si Vám předložit oponentský posudek disertační práce MUDr. Davida Šilhána s názvem „Změny na magnetické rezonanci mozku u Alzheimerovy nemoci“. Tato práce si uložila následující cíle: 1. vytvořit jednoduché a spolehlivé vizuální škály pro hodnocení atrofie mozku ve dvou oblastech – mediotemporální (MT) a parietální (P), 2. prokázat pomocí nové vizuální škály mediotemporální a parietální atrofii u pacientů s Alzheimerovou nemocí (AN) nejen s pozdním, ale i časným začátkem, 3. ověřit zda MT i P oblast atrofuje v souvislosti s věkem i u zdravých jedinců, 4. zjistit, zda jsou nově vytvořené škály spolehlivé a jak velké zkušenosti v hodnocení atrofie vyžadují.

Disertační práce se obsahově skládá z 56 stran a přílohy v podobě 4 originálních prací autora. Vlastní text je členěn na úvod (24 stran), hlavní cíle/hypotézy/otázky (1 strana), metodika (8 stran), výsledky a diskuse (10 stran), z toho souhrnné diskuzi je věnována 1 strana, a nakonec hlavní závěry a souhrn na 1 straně. Celkově se rozsahem a skladbou jedná o standardní práci, resp. komentovaný soubor 4 originálních prací autora.

První práce představuje novou vizuální škálu k hodnocení atrofie P laloku nazvanou Parietální Atrofický skór (PAS), studie byla provedena na 3T MR u 74 kognitivně normálních starších osob.

Druhá práce hodnotí spolehlivost PAS mezi 4 různými hodnotiteli, počet hodnocených subjektů byl 25, použitý přístroj byl 3T MR.

Třetí práce porovnává rozdíly v atrofii hodnocené pomocí PAS mezi skupinou pacientů s AN s pozdním začátkem (n=24) a skupinou věkem, pohlavím a vzděláním vázaných zdravých kontrol (n=26), data naměřena na 3T MR.

Čtvrtá práce je metodicky nejrozsáhlejší, používá PAS i další novou škálu ke hodnocení MT atrofie, tzv. hippocampo-horn percentage (Hip-hop) a porovnává celkem 4 skupiny: skupinu pacientů s AN s pozdním začátkem (n=32) a s časným začátkem (n=26), starších (n=36) a mladších (n=21) zdravých kontrol. Hodnotí také intra-rater a inter-rater shodu. Data pocházela z databáze ADNI a byla pořízena na 1,5T MR.

Výsledky těchto studií jsou pak souhrnně diskutovány a shrnuty do následujících hlavních závěrů: 1. PAS a Hip-Hop jsou jednoduché, rychlé a velmi spolehlivé (s téměř dokonalou intra-rater i inter-rater spolehlivostí) vizuální škály pro hodnocení atrofie v daných oblastech a mohou být využívány v běžné

praxi, 2. P atrofie je typická pro AN s časným začátkem, u AN s pozdním začátkem nebývá přítomna; v průběhu běžného stárnutí P atrofie téměř neprogrese, 3. MT atrofie je typická pro AN s pozdním i časným začátkem; MT atrofie progrese v průběhu normálního stárnutí

Hodnocení: Téma práce je velmi aktuální a podtrhuje význam strukturální MR pro hodnocení změn na mozu v důsledku neurodegenerativního procesu i v průběhu normálního stárnutí. Současně práce přináší nové, jednodušší škály pro hodnocení atrofie než ty dosud běžně používané. Metodika vyhodnocení atrofie v obou regionech je dobře zpracovaná a popsaná, doplněna o názornou obrázkovou dokumentaci. Postup hodnocení atrofie tak lze z popisu dobře pochopit. Práce ukázala, že nově vyvinuté škály pro hodnocení MT a P atrofie jsou spolehlivé a použitelné pro běžnou klinickou praxi, zda se i v širokém používání uchytí, zůstává zatím otázkou. Práce každopádně v plném rozsahu splnila vytyčené cíle.

Dotazy k obhajobě:

1. Část dat použitých ve studiích pocházela z 3T MR přístroje a část z 1,5T MR. Jsou oba tyto přístroje stejně vhodná k hodnocení atrofie anebo jsou silnější MR přístroje senzitivnější? Lze tedy data naměřená na obou přístrojích brát jako rovnocenná?
2. První ukládání beta-amyloidu a jeho následná výrazná akumulace nastává u AN právě v oblastech P laloku (v precuneu a zadním cingulu) a to bez ohledu na fenotyp – čím si vysvětlujete, že v této oblasti tedy nebyla zjištěna významná atrofie u AN s pozdním začátkem? A v případě AN s časným počátkem, kde P atrofie byla přítomna, může být toto dánno i nějakým jiným faktorem než možným větším výskytem atypických forem AN? Odlišil by v tomto případě PAS pacienta s frontální variantou AN s časným začátkem od pacienta s frontotemporální demencí?
3. Čím může být způsoben fakt, že i u zdravých, kognitivně normálních subjektů se s věkem objevuje významná atrofie hippocampů? Jsou známé nějaké faktory, které by mohly mít vliv na rozvoj atrofie či její progresi?
4. Byly by vaše nově vytvořené škály vhodné i pro detekci prodromálních, případně i preklinických stadií AN?

Závěr: MUDr. David Šilhán ve své disertační práci dostatečně prokázal vědecké kompetence a schopnosti samostatné vědecké práce. Disertační práce splňuje požadavky standardně kladené na disertaci v oboru neurovědy a práci doporučují k obhajobě.

MUDr. Lenka Krajčovičová, Ph.D.
I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno