

OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE DOKTORSKÉHO STUDIJNÍHO PROGRAMU NEUROVĚDY

MUDr. Martina Laczó

Název práce: Časná stádia neurodegenerativních onemocnění a jejich diagnostika pomocí experimentálních kognitivních testů se specifickým zaměřením na prostorovou kognici. (*Early stages of neurodegenerative diseases and their diagnosis using experimental cognitive tests with focus on spatial navigation*).

Oponent práce: Mgr. et Mgr. Iveta Hocko Fajnerová, Ph.D.

Souhrn práce

Předložená doktorská práce MUDr. Martiny Laczó má standardní členění zahrnující úvod, metodiku, popis výsledků, diskusi, souhrn a seznam literatury. Rozsahem se jedná o 76 stran (bez referencí). K práci jsou jako appendix připojeny 4 impaktované publikace v přímém vztahu k disertační práci obsahující experimentální data, ve všech z nich je kolegyně Laczó uvedena jako první autorka. Připojen je i seznam dalších prací souvisejících s obsahem práce. Úprava práce plně vyhovuje formálním požadavkům na doktorskou práci.

Jednotlivé části práce tvoří:

1. Úvod obsahuje současný stav zkoumané problematiky, zahrnuje popis neuropatologie a stádií Alzheimerovy nemoci/demence (AD), diagnostiku AD, dále problematiku prostorové navigace a prostorové separace vzorů. Úvod práce je poněkud stručný, přesto obsahuje dostačující přehled problematiky vztahující se k tématu práce.
2. Cíle práce a hypotézy jsou rozdělené do podkapitol odpovídajících jednotlivým studiím zaměřeným na ověření možnosti využití experimentálních prostorových testů v diagnostice časných stádií AD. Cílem práce bylo pochopení prostorových strategií u AD, stanovení profilů deficitu prostorové navigace u pacientů s AD a non-AD typem mírné kognitivní poruchy (MKP), dále na problematiku prostorové separace vzorů a její změny u AD a citlivost metody při rozlišení AD a non-AD MKP.
3. Popis metod umožňuje seznámení s jednotlivými experimenty řešící stanovené cíle práce. Popis metod je srozumitelný, chybí však citace zdrojů zejména u obrazové dokumentace a původů některých testových metod. Autorka nejdříve shrnuje univerzální metody použité u všech popisovaných studií, zejména postup náboru participantů a kritéria pro vyřazování, standardní metody kognitivního vyšetření, metody pro analýzu biomarkerů z CSF, PET zobrazování, MRI měření atrofie a obecné statistické metody. Následně práce popisuje metody specifické pro jednotlivé studie s důrazem na použité experimentální metody: Virtuální Y bludiště (Rodgers et al., 2012), reálnou lidskou analogii Morrisova vodního bludiště (zde postrádám citaci původců lidské varianty), Navigační testovou baterii (Wiener et al., 2020) a Test prostorové separace vzorů (není uvedeno, že metoda byla adaptovaná původně dle delayed-match-to-sample task, Holden et al, 2012). V práci byl dále zmiňován „Nausea assessment questionnaire“, kde autorka cituje využití u předchozích studií (Moffat and Resnick, 2002), chybí však odkaz na původ dotazníku.
4. Výsledky seznamující s nálezy jednotlivých experimentálních studií jsou jasně členěny dle dílčích cílů stanovených u jednotlivých studií. První studie využívá virtuální Y-bludiště poukazuje na zvýšenou preferenci egocentrických (body-centered) strategií u osob s AD formou MKP a mírnou AD a její vztah vůči navigačnímu výkonu v allocetrické (world-centered) úloze reálné analogie MWM a vůči hipokampální formaci a BF. Druhá práce využívala navigační test pro stanovení možných profilů navigace. Studie poukázala na největší rozdíly mez AD vs. non-AD formou MKP v úloze využívající

egocentrickou navigaci související s atrofií precunea, parietální kůry a patologií amyloidu-beta. Naopak navigace allocentrická nedokázala dobře rozlišit mezi těmito skupinami a souvisí zejména s atrofií HPC a tau patologií. Další dvě studie využívají experimentální test prostorové separace vzorů. Třetí studie ukázala, že tato metoda spolehlivě odlišuje časnou AD od zdravé populace. Čtvrtá studie do jisté míry potvrdila citlivost této metody vůči odlišení AD a non-AD mírné kognitivní poruchy a poukázala na souvislost s atrofií hipokampu, pmEC a jader BF Ch1-2.

5. Diskuse interpretuje nálezy studií a vztahuje je vůči dosavadním studiím v této oblasti. V souhrnu práce autorka navrhuje uplatnění uvedených experimentálních metod pro celopopulační screening s cílem odhalení jedinců s časnou formou AD. Chybí však přehledná ucelená interpretace výsledků v souvislosti s nálezy zobrazovacích metod v kontextu patologie u AD.
6. Literatura použitá v práci obsahuje přes 150 zdrojů. Nechybí odkazy na starší původní práce ani recentní studie. Uvedené množství a kvalita referencí prokazují, že se autorka zabývá problematikou diagnostiky AD do dostatečné hloubky.

Hodnocení práce

Práce zpracovává velice aktuální téma, jelikož se věnuje problematice časně diagnostiky Alzheimerovy nemoci. Nalezení citlivých metod, které by alespoň částečně nahradily využití dosavadních metod pro stanovení spolehlivých biomarkerů, které jsou mnohdy nákladné a invazivní (MRI, PET a odběr CSF), by mohlo významně přispět k časně diagnostice zejména u osob, pro které nejsou dosavadní metody lehce dostupné. Časná diagnostika v podmínkách ambulantní péče by mohla významně přispět k efektivitě včasné farmakologické intervence a tím potencionálně i k vyšší autonomii a ke zlepšení kvality života osob s rizikem budoucího rozvoje AD. Práce jednoznačně ukazuje snahu autorky o systematické posouzení experimentálních metod s důrazem na prostorovou navigaci a paměť, které poukazují na možný diagnostický potenciál těchto metod v budoucnu. Přestože citlivost posuzovaných metod není ve všech aspektech diferencální diagnostiky dostatečná, kombinace s jinými přístupy by mohla značně zvýšit kvalitu včasné diagnostiky neurodegenerativních onemocnění.

Úvodní část práce je velmi přehledná a srozumitelná, přesto zde chybí podrobnější rozbor problematiky prostorové navigace a paměti obecně i v kontextu AD. Výzkumná část práce obsahuje 4 výzkumné studie, které na sebe navazují a vzájemně se doplňují. Takový počet metodicky dobře ošetřených experimentů je pro účely disertační práce naprosto dostačující. O kvalitě metodiky provedených studií svědčí jejich publikování v kvalitních zahraničních časopisech věnovaných problematice stárnutí a AD a také účast zahraničních spoluautorů. Metodika uvedených studií je v práci popsána velmi srozumitelně a přehledně. Přesto v práci chybí shrnutí aplikovaných procedur ve smyslu postupnosti a délky trvání jednotlivých procedur, které by ulehčilo orientaci v prezentovaných výsledcích. Příkladem je studie 1, kde čtenář i z důvodu použití dříve nespecifikovaných termínů („world-centered navigation distance error“) nemůže zcela jednoduše určit, že se jedná o výsledky navazujícího MWM paradigmatu.

Za jistou nevýhodu této disertační práce považuji chybějící tabulková shrnutí výsledků studií, které znesnadňují orientaci v poměrně komplexních analýzách a nutí tak někdy k nalistování původních prací. Za jistý nedostatek považuji také chybějící odkazy na původ použitých obrázků v metodice a výsledcích práce. Drobným nedostatkem je také nekompletní seznam zkratk, kterým zejména v případech anatomických oblastí chybí uvedení termínu při prvním uvedení v textu.

Autorka v práci uvádí seznam studií a krátce odkazuje na svou roli při přípravě metodiky, realizaci studií a analýz. Přesto, pokud jsem tuto pasáž nepřehlédla, chybí uvedení podílu autorky na realizaci jednotlivých studií a není zřejmé, zda se přímo podílela na testování popisovaných experimentálních metod nebo souvisejících analýz, prosím proto o objasnění.

Otázky oponenta:

1. Autorka v práci poukazuje na vyšší citlivost testů využívajících egocentrickou navigaci (závislou na poloze těla) v kontextu diferenciální diagnostiky AD a non-AD amnestické formy mírné kognitivní poruchy. Jsou dle autorky tyto egocentrické prostorové testy dostačující nebo je vhodnější jejich kombinace s testy allocentrickými? Jakou kombinaci experimentálních a standardních metod by autorka navrhovala pro screening časných stadií AD v budoucnu?
2. Autorka v práci využívá prostorové metody prezentované z pohledu 1. osoby. Jak si autorka vysvětluje rozporuplné nálezy studií poukazující na vysokou nebo nízkou citlivost allocentrických metod prezentovaných při pohledu z 1. osoby (Schröberl et al, 2020) nebo z ptačího pohledu v podobě mapy (Tu et al, 2017)? Mohla by právě jiná perspektiva zobrazení být důvodem odlišných nálezů například v důsledku citlivosti vůči jiným neuronálním strukturám a pokud ano kterým? Velmi aktuální systematické review (Plácido et al, 2022, Experimental Gerontology 165) navíc poukazuje na vysokou citlivost zejména u metod vyžadujících aktivní chození během navigace, mohla by být nižší citlivost v navigačních úlohách použitých v této práci způsobena také pasivním pohybem během prezentace úkolů?
3. Tradičně se v souvislosti s hodnocením nevolnosti při prezentaci virtuální reality uplatňují zejména metody zaměřené na tzv. simulator-sickness nebo cybersickness. V práci byl zmiňován Nausea assessment questionnaire, bohužel chybí odkaz na původní práci, která řeší psychometrické vlastnosti dotazníku, nelze ho tedy dohledat. Může autorka uvést jednotlivé položky dotazníku a také uvést jeho výsledky, které práce nezmiňuje? Vyvolávalo využití na monitoru prezentovaných, tedy neimerzivních virtuálních úloh s pasivním pohybem nevolnost a pokud ano jak závažnou?
4. Popisované prostorové metody využívají tzv. neimerzní zobrazení na obrazovce počítače, které má zejména v ambulantní praxi nesporné výhody ve srovnání s imerzními VR brýlemi. Může však taková forma znesnadňovat prostorovou orientaci v prezentované virtuální scéně znázorňující třírozměrný prostor například u osob s nízkou počítačovou gramotností?
5. Autorka v práci zmiňuje pojem „ekologické validity“, který je dnes v diagnostice často skloňován jako důležitý faktor ovlivňující přenositelnost výsledku testových situací do reálného života. Může autorka uvést do kontextu ekologické validity zde aplikované úlohy?

Závěr

Předložená disertační práce MUDr. Martiny Laczó splňuje navzdory zmiňovaným drobným nedostatkům formální i obsahové předpoklady k získání titulu Ph.D. v doktorském studijním programu Neurovědy na 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Doktorská práce prokazuje na výborné předpoklady autorky k samostatné vědecké práci, kterou proto posuzuji velice kladně a doporučuji k obhajobě podle § 47 Zákona o vysokých školách 111/98 Sb.

V Praze dne 10.09.2022

Mgr. et Mgr. Iveta Hocko Fajnerová, Ph.D.
vedoucí Centra výzkumu virtuální reality
v duševním zdraví a neurovědách
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748, 250 67 Klecany