

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Ondřej Lerch: Využití pokročilých zobrazovacích metod k hodnocení strukturálních změn a jejich kognitivních korelátů v časně diagnostice neurodegenerativních onemocnění mozku

Práce se věnuje aktuální problematice využití pokročilých zobrazovacích metod (segmentační analýza atrofie vybraných mozkových struktur a vstupy pro strojové učení) u vybraných neurodegenerativních onemocnění.

Časná diagnostika neurodegenerativních onemocnění je velmi obtížná i v éře biomarkerů, a přitom správně stanovená diagnóza umožňuje zahájit cílenou podpůrnou léčbu i zlepšit prognostické odhady pro pacienta a jeho rodinu. Standardní diagnostické MR protokoly mají klinicky relevantní význam až v rozvinutých a pokročilých stádiích neurodegenerace; preklinická a počínající stadia onemocnění mají často normální nález při běžném neuroradiologickém zobrazování.

Experimentální část práce je rozdělena do tří okruhů: 1. segmentace podjader bazálního telencefalu a podstruktur mediálního temporálního laloku v časně fázi Alzheimerovy nemoci; 2. prozkoumání vzájemných vztahů mezi podjádry bazálního telencefalu a podstruktur mediálního temporálního laloku; 3. prozkoumání kognitivních korelátů atrofie podjader bazálního telencefalu a podstruktur mediálního temporálního laloku.

Významným zjištěním první části disertační práce je skutečnost, že snížený celkový objem hipokampů a entorhinální kůry umožňuje odlišit alzheimerovskou patologii (nejen ve stadiu demence, ale už i ve stadiu mírné kognitivní poruchy) od kontrol. Atrofie předních části hipokampu je nápadnější u pacientů ve stadiu demence, měření objemu zadních partií hipokampu je užitečné pro rozlišení mezi kontrolami a mírnou kognitivní poruchou. Tento diagnostický přínos lze ještě podpořit průkazem atrofie podjader bazálního telencefalu u alzheimerovských pacientů.

Druhá část disertační práce, věnovaná vztahu a závislostmi mezi jádry bazálního telencefalu a podstrukturami mediálního temporálního laloku, prokázala silné funkční propojení mezi těmito oblastmi, což může vysvětlit řadu klinických manifestací (vzájemné interakce mezi narušením emočních vazeb a prostorovou pamětí u některých pacientů

s demencí), ale i rychlejší šíření patogenních inkluzí v temporálních strukturách u Alzheimerovy nemoci ve srovnání s jinými kortikálními oblastmi.

Třetí část disertační práce byla zaměřena na zjišťování kognitivních korelátů atrofie vyšetřovaných oblastí (jádra telencefalu a mediální temporální krajina) a výsledky potvrzují význam narušení prostorové diskriminace a nonverbální paměti v časných stádiích Alzheimerovy nemoci.

Rozsah 102 stran textu, 224 citací (domácí i zahraniční impaktované články, recentní zdroje), 8 obrázků, 8 tabulek a 4 přílohy (impaktované publikace, které jsou podkladem disertace).

Hypotézy a cíle studie jsou dobře formulované, logické a jasné.

Práce je psána srozumitelně, jsou citovány soudobé práce. Autor publikoval část výsledků v impaktovaném časopisu jako první autor (J Alzheimer's Dis, IF 4,472), a je spoluautorem dalších impaktovaných publikací souvisejících s tématem (Neurobiol Aging IF 4,398, J Alzheimer's Dis, IF 4,472, Front Aging Neurosci 5,142), a spoluautorem řady dalších impaktovaných článků, které nejsou přímo podkladem disertace.

Text je srozumitelně členěný, citace jsou adekvátní, se vztahem k dané problematice, veškeré teoretické údaje jsou doloženy relevantními citacemi.

Výsledky jsou prezentovány celkem na 12 stranách textu, formou komentářů, shrnutí nálezů, a v 8 tabulkách, výsledky jsou rovněž uvedeny v přílohách na konci disertace (čtyři impaktované články, z toho jeden prvoautorský a tři spoluautorské).

Diskuse svým rozsahem i strukturou a členěním reflektuje studovanou problematiku i zjištěné výsledky. Každá z hlavních tří částí disertace je prezentována a diskutována zvlášť.

Hlavním nedostatkem je v diskusi nedostatečně reflektovaná provázanost druhé a třetí části disertační práce s otázkou možnosti využití dosažených výsledků i u jiných neurodegenerací mimo Alzheimerovu nemoc a výhledově v klinické praxi.

Otázky do diskuse

- 1) Velká pozornost je věnována vztahu mezi hipokampálními strukturami a spoji a prostorovou pamětí (allocentrická navigace, prostorová separace vzorů a objemů entorhinální kůry a cholinergních jader). Lze předpokládat podobné vztahy a klinické důsledky i pro verbální paměť (včetně epizodické)?

- 2) Existují prokazatelné interhemisferální rozdíly v atrofiích bazálního telencefalu, a pokud ano, lze očekávat klinické důsledky?

- 3) Lze zjištěné nálezy a vztahy extrapolovat i na jiná neurodegenerativní onemocnění, například frontotemporální demence, kde temporální atrofie bývá často mnohem výraznější než u Alzheimerovy nemoci?

Závěr:

Dle názoru oponenta je předložená disertační práce kvalitní, dobře strukturovaná, obsahuje původní výsledky publikované v impaktovaných časopisech a reflektující aktuální trendy v neurovědách. Autor prokázal schopnost orientovat se v odborné literatuře, provádět experimentální činnost, hodnotit a publikovat zjištěné výsledky a zapojit se do dobře fungujícího řešitelského týmu. Doporučuji tuto disertační práci k obhájení a udělení titulu Ph.D.

doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

V Praze dne 12.9.2022

Neurologická klinika

Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta

Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze