



**Věc:**

Posudek oponenta disertační práce MUDr. Barbory Soukupové Urbanové

**Univerzita Karlova**

**Fakulta:** 2. lékařská fakulta

**Studijní program:** Neurovědy

**Uchazečka:** MUDr. Barbora Soukupová Urbanová

**Disertační práce:** Neurosonologické markery progresu kognitivního deficitu u pacientů s demencí

**Oponent:** prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN

**Pracoviště:** Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci

---

Na základě jmenování předkládám oponentský posudek na disertační práci MUDr. Barbory Soukupové Urbanové. Předkládaná disertační práce s názvem „Neurosonologické markery progresu kognitivního deficitu u pacientů s demencí“ má celkem 152 číslovaných stran vlastního textu a 8 příloh. Práce je strukturována standardním způsobem. Před textem jsou zařazeny prohlášení studenta, poděkování, identifikační seznam, abstrakt v českém a anglickém jazyce a seznam použitých zkratk. Za vlastním textem jsou zařazeny závěr, souhrn v české a anglickém jazyce, seznam použité literatury a v 8 přílohách 4 prvoautorské a 4 spoluautorské publikace.

Práce zpracovává velmi zajímavé téma markerů, které ovlivňují progresi kognitivního deficitu u pacientů s demencí. Prevalence demence celosvětově výrazně narůstá, a to především s prodlužujícím se věkem dožití a díky tomu narůstajícím počtem starších lidí. Časná diagnostika a prognózování průběhu by mohly být velmi přínosnými v léčbě pacientů s demencí.

V Úvodu je nejdříve definována základní problematika demence a její nejčastější formy – Alzheimerovy nemoci. V druhé kapitole jsou podrobně popsány kognitivní změny ve stáří a jejich kategorizace. Ve třetí kapitole jsou pak popsány epidemiologie, patofyziologie, klinický obraz, diagnostika, terapie a prevence Alzheimerovy nemoci a následně jsou popsány i další neurodegenerativní onemocnění způsobující demenci.

Ve čtvrté kapitole je popsána anatomie mozkových cév, avšak je zaměřena jen na arteriální systém a zcela opomíjí systém žilní. Následně je popsána velmi stručně a nepřesně fyziologická regulace mozkového průtoku. Dále jsou v této kapitole popsány cévní onemocnění mozku a



vaskulární demence.

V páté kapitole jsou popsány vaskulární aspekty Alzheimerovy nemoci. Autorka zde podrobně a kriticky hodnotí jednotlivé vaskulární aspekty u Alzheimerovy nemoci. V šesté podkapitole je popisováno postižení neurovaskulární jednotky u kognitivních poruch. Tato část by si zasloužila více rozpracovat. Informace jsou zde uváděny velmi stručně, logicky na sebe nenavazují a nedávají dostatečný popis neurovaskulární jednotky a její funkce. Tato část spolu s podkapitolou Fyziologická regulace mozkového průtoku je pro tvorbu hypotézy a cílů práce klíčová.

V šesté kapitole je popsána neurosonologie a její význam v kognitivní neurologii. Je zde popsáno vyšetření tepenného systému, a to krčních i intrakraniálních mozkových tepen, včetně funkčního vyšetření a detekce mikroembolizací. Nicméně je zde zcela opominuto vyšetření mozkového parenchymu v B-obraze, tzv. transkraniální sonografie. Toto vyšetření je využíváno prakticky pouze v diagnostice neurodegenerativních onemocnění včetně onemocnění spojených s demencí. Navíc u Alzheimerovy nemoci lze pomocí transkraniální sonografie detekovat atrofii mediálního temporálního laloku, což lze využít v časné diagnostice a diferenciální diagnostice tohoto onemocnění. V rozporu s tím autorka v této kapitole tvrdí, že zobrazení mozkového parenchymu pomocí B-módu na TCCS nemá pro pacienty s Alzheimerovou nemocí žádný klinický význam a odkazuje na obsoletní literární zdroj. Také v dalším textu popisujícím měření perfúze mozku pomocí ultrazvuku není popsáno měření minutového průtokového objemu v jednotlivých intrakraniálních tepnách, což by mohlo výrazně přispět k pochopení role vaskulární složky v progresi kognitivního deficitu.

Celkově je teoretický úvod na více než 70 stranách napsán v mnohých částech relativně podrobně, avšak díky velmi skromnému popisu neurovaskulární jednotky a fyziologické regulaci mozkového průtoku nedává dostatečný podklad pro vytvoření hypotézy a stanovení odpovídajících cílů práce. Všechny 3 cíle jsou nesprávně stanoveny. První cíl má za úkol zhodnotit přítomnost mikro- a makroangiopatie a funkční stav mozkové cirkulace u pacientů s kognitivním poklesem, nízkými vaskulárními riziky a vaskulárními změnami. Zaprvé není jasné, jakými statistickými metodami autorka chce změny „zhodnotit“ a co je tedy vlastně cílem. Zadruhé, pokud zařazení pacienti nebudou mít vaskulární změny, jak je v cíli popsáno, pak logicky nemůže být přítomna ani mikro- ani makroangiopatie.

V druhém cíli autorka deklaruje, že určí vhodný neurosonologický marker progresu kognitivního deficitu do demence, nicméně v hypotéze již predikuje, že to bude cerebrovaskulární rezervní kapacita. Třetí cíl pak neodpovídá tématu disertační práce, protože je zaměřen na nálezy na



magnetické rezonanci a téma je neurosonologické vyšetření.

V osmé kapitole jsou popsány postupy k dosažení jednotlivých cílů. Tyto postupy jsou popsány nedostatečně. Následně je popsán výběr pacientů a jednotlivá vyšetření, která byla u těchto pacientů provedena. Část popisující neurosonologické vyšetření je relativně velmi stručná na to, že jde o klíčové vyšetření v prezentované práci. Následně se ve výsledcích a diskuzi objevuje, že bylo hodnoceno celkem 59 neurosonologických markerů, ale v metodice chybí přesná definice těchto sledovaných parametrů. V poslední části je obecně popsána statistika. Zde by bylo vhodné podrobněji popsat, pro které případy byly použity jednotlivé statistické metody, nejen výčet metod. Navíc není jasné, kolik faktorů vlastně bylo v každém z cílů hodnoceno. Jelikož jich bylo mnoho desítek, tak je nutné použít Bonferroniho korekci, která však použita nebyla!

Ve výsledcích chybí Bonferroniho korekce statistické významnosti. Při hodnocení sta parametrů je hranice statistické významnosti  $p < 0,0005$ . V tomto případě žádný ze sledovaných parametrů nedosahuje statistické významnosti. Výsledky zde uvedené nejsou v souladu s cílem číslo 1. Cílem bylo zhodnotit přítomnost mikro- a makroangiopatie a funkční stav mozkové cirkulace u pacientů s kognitivními změnami, ale ve výsledcích jsou srovnávání pacienti s Alzheimerovou nemocí, pacienti s mírnou kognitivní poruchou a zdravé kontroly. Navíc bylo porovnáváno 100 znaků u pouhých 62 subjektů rozdělených do 3 skupin. V metodice chybí ke každému cíli stanovení velikosti vzorku. Není jasné, proč bylo vybráno právě 62 subjektů. Navíc se zdá, že tento počet je velmi nízký k průkazu jakékoli statistické významnosti.

V popisu výsledků k druhému cíli jsou stejné metodické chyby jako v prvním cíli. Chybí výpočet velikosti vzorku, není definován celkový počet sledovaných markerů, není provedena Bonferroniho korekce. Navíc zde není jasné, proč byli vyřazeni pacienti s vaskulárními riziky a postižením mozkových tepen. Toto mohlo vést k nekontrolovatelné chybě, protože vyšetřeními byly vyřazeny jen určité cévní patologie a zdaleka ne všechny.

Výsledky třetího cíle nespádají do tématu práce.

Diskuze je podobně jako Metodika ve srovnání s ostatními částmi práce velmi stručná. Chybí zde jasný popis dosažených výsledků, jejich kritické zhodnocení, výčet limitací práce a především jasné vysvětlení mechanismů vysvětlujících dosažené výsledky.

Dalším drobným nedostatkem práce je používání nadměrného množství zkratk, čímž se text stává hůř čitelný a pochopitelný. Celkem je v seznamu zkratk uvedeno 96 výrazů!

V závěru jsou popsány některé z dosažených výsledků. Nicméně autorka konstatuje, že na základě dosažených výsledků byl optimalizován protokol neurosonologického vyšetření, avšak o



tomto není ve výsledcích ani diskuzi žádná zmínka. Navíc, toto nebylo cílem práce a ani v závěru vlastně není charakterizováno, jak a proč byl tento protokol upraven. Mnoho závěrů je zavádějících, např. že tradiční kardiovaskulární rizikové faktory nepredikují riziko zhoršování kognitivních funkcí, protože toto nebylo adekvátně v práci studováno (nedostatečný počet zařazených subjektů, nevhodná metodika).

Nicméně počet publikací k tématu disertační práce (4 prvoatorské a 4 spoluautorské), z nichž 3 jsou v časopisech s IF na 3,0 jsou dostatečné k doložení schopností uchazečky provést vědeckou práci na úrovni, která je k obhajobě disertační práce požadována.

### **Stručný souhrn**

Disertační práce MUDr. Barbory Soukupové Urbanové představuje vlastní práci autorky. Téma práce je velmi zajímavé a aktuální, je psaná srozumitelně, i když se zbytečným množstvím zkratk. Teoretický úvod jasně ukazuje dostatečný přehled dr. Soukupové Urbanové v dané problematice, jen problematika neurovaskulární jednotky a regulace mozkového průtoku mohly být popsány detailněji. V definici cílů, metodice a popisu výsledků jsou patrné nepřesnosti a chyby, které však ještě nepřesahují přijatelnou mez.

K předložené disertační práci mám následující otázky:

- 1/ Můžete přesněji definovat cíle práce?
- 2/ Jaké neurosonologické markery byly hodnoceny? Uveďte je v souhrnné tabulce.
- 3/ Jak si vysvětlujete rozdíly v neurosonologických parametrech u pacientů s různou tíží kognitivního deficitu?
- 4/ Jak si vysvětlujete, že pacienti s progresí do demence vykazují nižší hodnoty indexu zadržetí dechu? Je snížený index zadržetí dechu (snížená vazodilatace v periférii při hyperkapnii) následkem neurodegenerace a úbytku funkčních neuronů nebo postižení prekapilár urychluje neurodegeneraci?



## Závěr

Disertační práce MUDr. Barbory Soukupové Urbanové „**Neurosonologické markery progrese kognitivního deficitu u pacientů s demencí**“ splňuje minimální požadavky kladené na disertační práci. Disertační práce splnila s výhradami všechny cíle. Zabývá se aktuální tematikou, přináší nové poznatky, částečně uplatnitelné v klinické praxi. Doktorandka při jejím zpracování prokázala tvůrčí schopnosti stejně jako znalost literatury. Publikace výsledků disertační práce jsou na dostatečně vysoké úrovni.

Disertační práci **doporučuji** k obhajobě podle §47 VŠ zákona 111/98 Sb. V případě úspěšné obhajoby doporučuji udělit uchazečce akademický titul **doktor** ve zkratce „Ph.D.“ dle příslušného zákona.

V Olomouci 1.8.2019

prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO, FEAN  
ředitel Centra vědy a výzkumu  
Fakulta zdravotnických věd  
Univerzita Palackého v Olomouci  
Tel: +420 58 563 2803  
e-mail: skoloudik@email.cz