

**Oponentský posudek na dizertační práci MUDr. Michaely Andělové,
„Využití magneticko-rezonančních volumetrických technik při sledování aktivity
nemoci u pacientů s roztroušenou sklerózou“,
vypracované na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze, 2021**

Předložená dizertační práce referuje výsledky výzkumné aktivity dizertantky při aplikaci magneticko-rezonančních (MR) volumetrických technik ke sledování aktivity nemoci u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní (RS).

Téma práce je vysoce aktuální, RS je významným zdrojem morbidit a dizability mladých nemocných a MR zobrazování hraje u RS významnou roli nejen v úvodní diagnostice onemocnění, ale i při sledování aktivity a dalšího vývoje onemocnění a při odhadování individuální prognózy pro každého pacienta. Autorka v úvodní části dizertace hodnotí aktuální stav poznání a jeho limity, např. neuspokojivě nízké korelace mezi zobrazovacími biomarkery postižení CNS (tradičně zejména odvozenými z nálezů na základních morfologických sekvencích MR mozku) a individuálním klinickým stavem pacienta. Konkrétně pak popisuje a hodnotí dosud nepříliš využívané kvantitativní hodnocení míchy u RS, chybění systémového „síťového“ pohledu na celkovou konektivitu mozku u RS a nízkou senzitivitu dosavadních studií normálně vypadající šedé a bílé hmoty mozku.

Práce autorky se zaměřuje na tři cíle adresující konkrétní mezery v poznání MR biomarkerů RS popsané v úvodu: kvantitativní hodnocení (objemu a lézí) míchy ve vztahu k lézím mozku, diskonektom a mapování MR relaxačního času T1 a jeho periventrikulárního gradientu, vše pak ve vztahu ke klinickému deficitu. Pro každý cíl autorka předložila i několik testovatelných hypotéz. Protože se jedná o rozdílné aspekty multimodálního MR výzkumu mozku a míchy, autorka pro každý cíl použila specifický metodologický přístup: Za prvé, kvantitativní MR míchy vyžaduje speciální metodiku s významnými odlišnostmi proti již zavedené kvantifikaci MR nálezů mozku. Obdobně jako u mozku se zde jeví přínosné longitudinální sledování objemu zejména horní krční míchy (tj. atrofie v důsledku chronického onemocnění). Kandidátka zde použila velmi rozsáhlou kohortu pacientů a reprezentativní vzorek zdravých dobrovolníků, které podrobili multimodálnímu MR protokolu zobrazujícímu mozek a míchu a sofistikovanému zpracování.

K druhému cíli bylo použito modelování narušené konektivity („diskonektomu“) pomocí populačního traktografického atlasu, mapy lézí, kortikálního atlasu a teorie grafů. Jedná se o elegantní přístup, který řeší nemožnost nabírat difuzní MR data v rámci rutinního klinického MR protokolu u RS pacientů. Zároveň tento přístup reflektuje podnětný koncept RS jako diskonekčního syndromu.

Pro třetí cíl, hodnocení gradientu poškození periventrikulární bílé hmoty pomocí T1 relaxometrie autorka vhodně použila 2 kohorty pacientů s RS (časná a progresivní) a kontrolní skupinu a pro MR mozku sekvenci MP2RAGE. Inovativním přístupem bylo použití pravděpodobnostní distribuce T1 z relaxometrického atlasu zdravých dobrovolníků vytvořeného spolupracující výzkumnou skupinou v Lausanne.

Pro každý cíl práce přinesla cenné nové vědecké poznatky: Pro první cíl potvrdily výsledky očekávaný vliv míšní atrofie a difuzních změn míchy na tíži klinického postižení, u části pacientů s malým objemem intrakraniálních lézí vysvětluje atrofie míchy těžké klinické postižení, mícha je postižená již u časně RS a její difuzní změny mj. souvisí s atrofií talamu.

U druhého zkoumaného tématu, dis/dyskonektomu se potvrdila dobrá shoda modelu s nálezy difuzní traktografie u příslušné kohorty a kompenzatorní efekt konektivity na snížení klinického deficitu u pacientů s malým objemem ložisek. V rámci třetího cíle výsledky specifického MR protokolu potvrdily periventrikulárního prostorového gradientu abnormalit relaxační konstanty T1 v normálně vypadající bílé hmotě mozku i v ložiscích, parametry prostorového gradientu T1 pak korelovaly s klinickým postižením lépe než počet a objem klasických RS ložisek.

Každý ze třech zkoumaných přístupů tedy mimo jiné vysvětlil alespoň část klinicko-radiologického paradoxu u zkoumaných patientských souborů.

Práce je kvalitní po stránce obsahové i formální, obsahuje jen několik drobných nedostatků: Název nevystihuje všechny tři cíle resp. přístupy, zřejmě došlo v průběhu řešení k rozšíření tématického záběru. Jedna z metod pro míšní volumetrii, založená na hodnocení MPRAGE MR dat, není konzistentně nazývána v různých částech textu a není příliš exaktně charakterizována: V metodice v kap. 3.1.4 se v popisu zmiňují „naši kolegové z Lausanne“ bez uvedení jejich afiliace k firmě Siemens (kromě poznámky na konci legendy k Obr. 11). Citace uvedená na konci věty odkazuje na metodu autorského kolektivu z univerzity v Heidelbergu, čtenář si tedy musí domyslet, že blíže nespecifikovaný tým z Lausanne ji zřejmě implementoval/aplikoval na míšní volumetrii a dosud nepublikoval(?). Ve výsledcích v kap. 4.1.2 se pak nazývá „měření míchy pomocí ... plně automatického softwaru z MPRAGE“ a dále „korelace... pro měření Siemens“. U dyskonektomu uvedená metoda Circos nemá uvedenou referenci, podobně software MorphoBox Prototype nemá při svém prvním výskytu uvedenou referenci (citace přichází až o 4 věty později). U míšní metodiky str. 66-67 nejsou vysvětleny iniciály hodnotitelů (čtenář zkouší najít příslušné spolupracovníky v citované práci Andělová et al. 2019, ale ne zcela úspěšně, např. D.Š.).

Formálně práce obsahuje velmi málo překlepů, vyskytují se však, jak je v českém odborném textu běžné, zbytečně dobře přeložitelné anglicismy (např. opakovaně „kros-sekční plocha míchy“ i když jinde [s. 34] sama autorka používá český ekvivalent „plocha průřezu míchy“). Některé obrázky obsahují popisky velmi malým a špatně čitelným fontem (např. Obr.18), citace dvou prací za sebou zbytečně obsahuje zdvojené vnitřní závorky).

Práce má jednoznačný význam pro lepší charakterizaci komplexního individuálního tkáňového poškození a klinické variability roztroušené sklerózy v rámci klinické neurologie, dokládá také přínos interdisciplinárního metodologického propojení s radiologií, biomedicínským inženýrstvím, matematikou a statistikou. Kromě impresivních patientských kohort je právě tato interdisciplinarita jednou ze silných stránek práce a odpovídá světovým trendům, kvalitu dokládá i úspěšná publikace výsledků v renomovaných zahraničních časopisech s impakt faktorem. Z významných přínosů je možno zmínit např. již zmíněné parciální vysvětlení klinicko-radiologického paradoxu u zkoumaných patientských souborů.

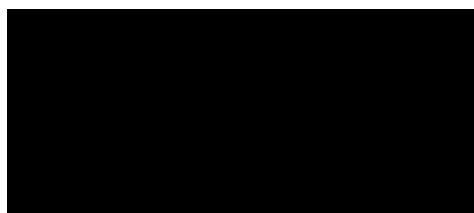
Popisované metody sofistikovaného individuálního hodnocení pacientů plně odpovídají trendům personalizované medicíny, zejména u cílů 1 a 2 je zřejmá snaha maximálně využít dat z běžných klinických MR protokolů (odpovídajících komplementu center vysoce specializované péče o RS, tj. MR přístroji 3T), lze tedy očekávat jejich implementaci v klinické praxi.

Dotaz na autorku:

V kapitole 3.2.4 „Modelování diskonektomu“ zmiňujete, že pacienti s atrofií mozku byli vyřazení z analýzy (kvůli riziku špatné interpretace výsledků vyplývajících z použití HCP842 atlasu). Kolik takových pacientů (absolutně/relativně) bylo a jakým alternativním postupem by bylo možno mapovat strukturální (dys)konektivitu u těchto pacientů?

Závěr:

Hodnocená dizertační práce **jednoznačně prokazuje** předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a **k udělení titulu Ph.D.** podle §47 VŠ zákona 111/98 Sb..



V Olomouci dne 24.11.2021

Prof. MUDr. Ing. Petr Hlušík, Ph.D.
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc