

Věc: Oponentský posudek disertační práce MUDr. Adama Pudlače k získání titulu Ph.D.

K získání titulu Ph.D. v rámci studijního programu Zobrazovací metody lékařství mi byla předložena práce MUDr. Adama Pudlače s názvem Mapování ukládání železa v mozku na MR u pacientů s neurologickými chorobami se zaměřením na roztroušenou sklerózou a neuromyelitis optica. Práce v rozsahu 79 stran obsahuje 70 obrázků (z toho jde o 16 snímků, 1 schéma a 53 grafů) a 19 tabulek. Přiloženy jsou 3 odborné články, kde je aspirant uveden jako první autor či spoluautor. Z nich 2 byly publikovány v časopisech s impakt faktorem (Quantitative Imaging in Medicine and Surgery s IF 3,22 a Biomed Research International s IF 3,411), přičemž aspirant je prvním autorem práce v Biomed Research International.

V úvodu práce je definován cíl zjistit, zda lze onemocnění neuromyelitis optica a relaps-remitentní formu RS (RRRS) rozlišit na podkladě depozit železa v hluboké šedé hmotě CNS a zda existuje korelace mezi depozity železa, lokální atrofií struktur hluboké šedé hmoty a klinickou závažností nemoci. Byly stanovené hypotézy:

- 1) k ukládání železa v hluboké šedé hmotě dochází v různých lokalizacích
- 2) u obou onemocnění existuje souvislost mezi lokální atrofií hluboké šedé hmoty, depozity železa a klinickou závažností onemocnění.

Použité metody a postupy

Pro kvantifikaci prostorové distribuce magnetické susceptibility aspirant použil metodu kvantitativního mapování citlivosti QSM (quantitative susceptibility mapping), která zpracovává data získaná pomocí SWI sekvence (susceptibility weighted imaging). Díky lepšímu poměru kontrastu k šumu než je tomu u T2 relaxometrie umožňuje QSM lépe kvantifikovat změny obsahu železa v tkáních hluboké šedé hmoty, kde nejsou ovlivněné přítomností myelinu, jako je tomu v bílé hmotě mozku.

V období 2 let bylo vyšetřeno 40 pacientů s RRRS splňujících revidovaná McDonaldova kritéria z roku 2017, 20 pacientů s NMO potvrzenou Wingerchukovými kritérii s pozitivitou AQ-IgGP a kontrolní skupina 20 zdravých jedinců. Skupiny pacientů si vzájemně odpovídali poměrem mužů a žen, věkem a délkou onemocnění. Míra neurologického postižení byla hodnocena Kurtzkeho škálou EDSS (expanded disability status scale).

MR vyšetření na přístroji 1,5 T Gyroscan NT 1,5T Philips zahrnovalo sekvence FLAIR (pro posouzení demyelinizačních plak), T1/FFE (pro hodnocení volumetrických dat) a SWI sekvenci (pro zhodnocení kvantitativního mapování citlivosti QSM). Pro obrazovou analýzu bylo QSM rekonstruováno z 3D multi GRE metodou total-generalized-variation. Pomocí

programu FreeSurfer byly automaticky segmentovány Globus pallidus, Putamen, Nucleus caudatus a thalamus. Manuálně byly segmentovány Pulvinar thalami, Nucleus ruber a Substantia nigra. Ve všech těchto anatomických strukturách bylo provedeno měření objemu

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí statistického a analytického softwaru SPSS 19 a softwaru R.

Aktuálnost řešeného tématu

Aktuálnost zvoleného tématu je přesvědčivě doložena seznamem literatury, kde drtivá většina ze 75 citovaných prací byla uveřejněna během posledních 10 let.

Přednosti

- * Detailní zpracování protokolu vyšetření pacientů s pečlivým statistickým hodnocením jednotlivých korelací mezi zvolenými parametry
- * Oproti jiným obdobným studiím byl studován relativně velký soubor pacientů s NMO
- * V diskuzi aspirant přesvědčivě vysvětluje rozpor oproti nálezům v Chenově studii, která prokázala zvýšené ukládání železa v substantia nigra u pacientů s RR a rozpor v uváděných hodnotách magnetické susceptibility oproti jiným studiím.

Nedostatky

- * Název práce by správně měl být Mapování ukládání železa v mozku na MR u pacientů s neurologickými chorobami se zaměřením na roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica
- * Obrázek 3b na straně 15 není ze sekvence T1 s aplikací kontrastní látky, ale ze sekvence FLAIR
- * Na stranách 70 a 71 jsou uvedeny omylem očíslovány 2 rozdílné tabulky stejným názvem Tab. 18. Správně by měla na straně 70 být tabulka 18 a na straně 71 tabulka 19.
- * V abstraktu práce je ve výsledcích uvedeno „Pacienti s RRRS i skupina zdravých kontrol měla ve srovnání s pacienty s NMO atrofii thalamu, pulvinaru a putamen.“ To je příkrém rozpor s výsledky uvedenými na stránce 70, kdy je uvedeno jistě správně, že jde o atrofii thalamu, pulvinaru a putamen u RRRS oproti skupině pacientů s NMO a kontrolní skupině zdravých pacientů.

Aspirant v práci prokázal u pacientů s NMO vyšší hodnoty magnetické susceptibility v substantia nigra. Pacienti s RR formou RS měli nižší hodnoty magnetické susceptibility v thalamu a větší atrofii putamen, thalamu a pulvinaru. Ve skupině pacientů RRRS byla zjištěna pozitivní korelace mezi magnetickou susceptibilitou v putamen a závažností

klinického postižení hodnoceného EDSS a negativní korelace mezi objemem putamen a závažnosti klinického postižení.

Aspirant ve své práci na vysoce aktuální téma odpověděl na cíle a v mnoha ohledech přinesl nový pohled diferenciální diagnostiku RRRS a NMO, který usnadní volbu odpovídající, odlišné léčby u těchto dvou onemocnění. Zmíněné nedostatky práce jsou převážně formálního charakteru a lze je pominout. Všechny výše uvedené výsledky byly velmi podrobně statisticky zpracované včetně diskuze jejich limitací.

Domnívám se tedy, že vytčené cíle práce byly splněny v plném rozsahu a vřele doporučuji udělení titulu Ph.D. MUDr. Adamu Pudlačovi

Otázky pro aspiranta:

- 1) Je účelné zahrnout QSM do vyšetřovacího algoritmu s pacientů s nálezem demyelinizačních plak a optickou neuritidou?
- 2) Měla by být QSM zahrnuta do protokolu kontrolního MR vyšetření u pacientů s RRRS a zhoršováním klinického stavu či je vhodnější sledování pacientů pomocí volumetrie s hodnocením lesion load?
- 3) Lze použít QSM pro posouzení obsahu železa v míše?

MUDr. Jiří Lisý, CSc.

Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce

8.12 2022

05	Nemocnice Na Homolce	O B O R N O S T I S T O V N O S T
004	Radiodiagnostické oddělení ②	
621	prim.prof.MUDr. J. Vymazal, DSc. 150 30 Praha 5 - Roentgenova 2	