

Studentka zvolila zajímavé, relevantní téma z klinického i čistě výzkumného hlediska.

Práce je zaměřena na fyziologii a patofyziologii ukládání železa v mozkové tkáni během stárnutí a u pacientů s roztroušenou sklerózou. Studentka za tímto účelem použila kvantitativní metody magnetické rezonance, specificky zobrazení založená na kvantifikaci prostorové distribuce změn magnetické susceptibility v šedé a bílé hmotě, přičemž u pacientů s roztroušenou sklerózou byly zařazeny i klinické a biochemické indikátory a makrostrukturální metriky za účelem verifikace atrofie.

Cíle a hypotézy jsou definovány jednoznačně a zřetelně, jsou relevantní pro téma i vzhledem k použitým počtům subjektů. Využité metody jsou komplexní, analýza MRI snímků využívá relativně moderní metodiku, ačkoli v některých ohledech překonanou přesnějšími nástroji (např. delineace kortikálních masek za použití MNI atlasů pro QSM údaje s vysokým rozlišením, i když byly k dispozici T1-vážené strukturální snímky umožňující přesnou individuální rekonstrukci kortexu, což je v situaci s významnými rozdíly v susceptibilitě mezi bílou/šedou hmotou/likvorem v analýzách zaměřených i na kortikální oblasti u subjektů s nestejnou mírou atrofie spojeno s vysokým rizikem zkreslení hodnot). Práce obsahuje také několik nepřesností, např. obrázek 20 ve výsledcích obsahuje hodnoty dominantě kortikálních oblastí, ale popis obrázku uvádí „...v strukturách hluboké šedi,...“.


Toto však zásadněji nenarušuje celkovou informační hodnotu práce a získané výsledky a použité metodiky považuji za důležité i potenciálně pro pacienty v budoucnu.

K dané problematice mám několik dotazů:

- 1) Autorka na straně 47 uvádí, že provedla „analýzu magnetické susceptibility v mozkové tkáni vztaženou na hodnoty celkové bílé hmoty mozkové“. Autorka správně zmiňuje spojitost diamagnetické susceptibility bílé hmoty a myelinizace, i když ně některých místech (str. 51) na druhou stranu změny v bílé hmotě spojuje s akumulací železa. SWI je metoda určitě významně citlivá na železo, nikoli však pro železo specifická, jelikož ji ovlivňují i některé makromolekuly jako např. myelin, také ale vápník, měď nebo dokonce anisotropie mikrostruktury tkáně. Jelikož myelinizace kortexu vykazuje významnou regionalitu a signifikantní změny s věkem, může toto představovat další zdroj zkreslení. Uměla by autorka navrhnout studii / zobrazovací protokol, který by byl schopen odstranit vliv myelinizace z QSM údajů, čímž by bylo možné lépe odhadnout koncentraci železa – indikátor velice důležitý pro stárnutí i roztroušenou sklerózu?
- 2) Ve studii zaměřené na stárnutí je populace subjektů věkově omezena na 18-60 let s cílem umožnit jejich srovnání i pacienty s roztroušenou sklerózou. Toto nepovažuji za nejšťastnější, jelikož nejvýznamnější změny v mozku spojené se stárnutím se rozvíjí právě po 55-60. roku života. Nemalý počet MRI metrik vykazuje do 60. roku stabilní vývoj, následovaný ale prudkými změnami (konvenční, ale hlavně adiabatické relaxační časy, střední difuzivita, některé NODDI metriky a mnoho dalších). Má autorka k dispozici QSM údaje i od starší populace nebo je si vědoma jiných studií, které by analyzovaly QSM právě u této starší populace?
- 3) Ve studii s roztroušenou sklerózou autorka blíže nespecifikuje typ roztroušené sklerózy u sledované populace pacientů, i když v úvodu zmiňuje základní klinickou klasifikaci rozlišující různé druhy jako relaps-remitentní, primárně progresivní nebo různé izolované syndromy. Z věkové struktury pacientů lze předpokládat, že se jednalo o relaps-remitentní variantu roztroušené sklerózy, kde jsou k dispozici různé terapeutické modality, mnohé z nich i charakteru terapií ovlivňujících vlastní onemocnění (DMT). Autorka toto zmiňuje na straně 59: „Pacienti v mezidobí absolvovali léčbu modifikující onemocnění,“ neuvádí ale konkrétní léčiva / skupiny léků, které pacienti

dostávali. Zmiňuje pouze kortikosteroidy, které ale nelze považovat za charakteristické DMT. Právě různé mechanismy účinku jednotlivých DMT a variabilita odpovědi u pacientů nabízí zjevný prostor pro komplexní MRI studii s cílem detekovat (ne)účinnost zavedené DMT na základě mikrostrukturálních/strukturálních změn mozku ještě před zhoršením klinického obrazu. Autorka toto sama zmiňuje v cílech práce – str. 56 „...identifikace ... a odpovědi na léčbu s využitím kvantitativní multiparametrické MR...“, ale bohužel tento cíl ve své práci dále nerozvíjí. Pracuje autorka dále na uvedeném cíli? Jak by případně koncipovala studii, která by byla schopna zmíněný cíl splnit? Jaké MRI sekvence / klinické metriky by zvolila?

Disertační práce v každém případě přináší nový pohled na téma a základní cíle byly splněny. Autorka prokázala tvůrčí schopnost při analýze tématu a relevantní vědecké dovednosti a znalosti. Kvalita práce splňuje požadavky kladené na disertaci v daném oboru a práci doporučuji k obhajobě podle §47 zákona o vysokých školách 111/98 Sb,



**MUDr. Pavel Filip, Ph.D. MBA, FEBN**

Neurologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze  
Katedra kybernetiky, Fakulta elektrotechnická, České vysoké učení technické v Praze  
Center for Magnetic Resonance Research, University of Minnesota, Minneapolis, USA

V Praze, 5. 9. 2024