

## **Posudek dizertační práce Bc. MUDr. Jany Mrzílkové s názvem Volumetrie a lateralita struktur CNS v experimentu na zvířeti a u člověka (ve zdraví a nemoci).**

Dizertantka předložila práci napsanou v českém jazyce, zvolila krátkou verzi s textem o 54 stranách, k němuž je připojeno celkem 6 výtisků originálních prací v angličtině a 1 manuskript v anglickém jazyce v recenzním řízení. Souhrnný impakt faktor příložených publikací činí 14,234. Práce je napsána velmi neortodoxním způsobem. Namísto klasického úvodu disertační práce se setkáváme nejprve s jednostránkovým „Úvodem do problému“, další stránku zabírá „Seznam použitých zkratk“, následuje jeden a půl stránky s názvem „Vědecká otázka a cíle práce“ a stránka s názvem „Hypotéza“. Na dalších 5 stránkách se autorka vypořádává s přehledem použitých metodik a není jich málo, počínaje volumetrickými morfologickými metodami u potkana a konče kvantitativní morfometrií a difúzní traktografií lidského mozku na zařízeních magnetické rezonance. Bohužel informace o několika použitých metodikách se zde nevyskytují. Metodickou část ještě doplňují dvě stránky informující o způsobu organizace sběru a získávání experimentálních dat. S výsledky práce nás autorka seznamuje velmi stručně na necelých pěti stránkách pod názvem „Využití a přínos výsledků“. Následuje jednostránkový „Časový harmonogram postupu experimentální práce“. Teprve kapitola „Diskuze“ se přiblíží svým obsahem a rozsahem (13 stran) standardní formě dizertační práce. Díky specifické formě úvodu disertační práce se čtenář teprve v diskuzi přesvědčí o tom, že autorka prostudovala příslušnou část světové literatury k tématu, a že je schopna své výsledky hodnotit v kontextu se světovou literaturou. Dizertaci uzavírá třístránkový „Závěr“, následuje obrazová dokumentace o 10 obrázcích a seznam celkem 48 prací citovaných v diskuzi. Kromě disertační práce jsem měl k dispozici ještě stručný autoreferát práce o 26 stranách v českém jazyce (se stručným anglickým abstraktem).

V úvodní části kapitoly výsledků uvádí autorka volumetrickou analýzu struktur mozku člověka získanou pomocí magnetické rezonance. Hned první věta nás znejistí: „Analýza ukázala statisticky významné oboustranné snížení objemu hipokampů, přičemž u pacientů s Alzheimerovou demencí je významnější na pravé straně“. Je tedy oboustranné snížení objemu způsobeno stárnutím nebo jinou chorobou než Alzheimerovou? Dále následuje informace o tom, že zmenšení objemu mozkové tkáně není u pacientů s AD přítomno v mozečku a v mozkovém kmeni, a že je tedy nutno se soustředit především na hipokampus. V případě volumetrie hipokampu pomocí magnetické rezonance by však bylo možné při různých orientacích hlavy získat chybné výsledky. Autorka dokládá na základě vlastní analýzy, publikované v Plos One, že reorientace hlavy do některé specifické roviny např. podél dlouhé osy hipokampu, neovlivní významně výsledky volumetrické analýzy hipokampu.

Zajímavý je příspěvek autorského kolektivu k dalšímu zpřesnění diagnózy AD, a to na základě volumetrie planum temporale. V 95% případů je dominantní pro řeč hemisféra levá, a to i v mnoha případech tzv. levorukosti. Levé planum temporale je u zdravých lidí obvykle signifikantně větší než planum temporale pravé (autorka užívá nepřesný termín pravo-levá asymetrie), bohužel zjištění autorů jde proti veškeré doposud publikované literatuře (např. i proti naší vlastní publikaci) neboť oni tvrdí, že planum temporale je u kontrol větší vpravo. V diskuzi to autorka přiznává, ale nevysvětluje, pouze se zmiňuje o možné nepřesnosti určení hranic planum temporale. V případě onemocnění AD se podle zjištění autorů publikace poměr změní, a větší je planum temporale vlevo (označují stav jako levo-pravá asymetrie). K takovému zjištění dospěli autoři publikace využitím originální volumetrické metodiky - potažením struktury polysiloxanovou dentální pryskyřicí a měřením její velikosti. Je otázkou, nakolik se zmenšení pravého hipokampu u AD může projevit morfologickými změnami

sousedních struktur, např. planum temporale? V této souvislosti uvádí autorka dizertace ještě jedno překvapující zjištění: morfometrická MR analýza zvětšené postranní komory u pacientů s AD vpravo (zvětšení lze předpokládat na základě atrofie pravého hipokampu) prokázala, že se zvětšení netýkalo temporálního rohu komory, tedy rohu, jehož by se úbytek hmoty hipokampu měl týkat nejvíce. Překvapivý je také nález větší velikosti čtvrté komory u kontrol než u pacientů s AD, v diskuzi se však autorka tímto nálezem nezabývá. Autoři také pozorovali u pacientů s AD zmenšení nucleus accumbens a amygdalárního komplexu.

Zvláštní kapitulu představuje informace o post mortem měření délky pyramidových neuronů ve III. vrstvě planum temporale u pacientů s AD. Metoda není vůbec popsána v metodické části dizertace, je třeba nahlédnout do příložené publikace v neimpaktovaném časopise BioMed Research International. Pod pojmem délka neuronů rozumí autorka délku somat pyramidových neuronů. Opět pouze z příložené práce vyčteme, že u pacientů s AD byla délka somat pyramidových neuronů ve III. vrstvě planum temporale vždy menší než u kontrol. S jednou výjimkou nebyla nalezena žádná asymetrie v rozměru somat neuronů pravé a levé strany a to ani u kontrol ani pacientů s AD. Autorka doporučuje tuto metodu jako doplňující metodiku k již existujícím neuropatologickým diagnostikám AD. Nejsem neuropatolog, abych tento návrh posoudil, ale nepřipadá mi příliš praktický.

Zajímavé výsledky získali autoři ve spolupráci s MR oddělením IKEM pomocí difuzní traktografie u pacientů s AD. Bylo prokázáno snížení počtu vláken v pravém fornixu a snížení počtu vláken v corpus callosum, dále změny frakční anizotropie a dalších parametrů DTI. Tyto výsledky však byly publikovány pouze ve formě sdělení na konferencích, nikoliv ve formě ucelené publikace.

V části dizertace věnované pokusu na zvířeti uvádí autorka výsledky dvou prací. Jedna se týká volumetrického měření hipokampu po chronickém podání velkých dávek kortikoidů, v tomto případě byl nalezen signifikantně větší objem levého hipokampu. V druhém případě byl sledován vliv podávání kortikoidů na podmíněnou chuťovou averzi u potkana. Metodické aspekty práce jsou uvedeny pouze v příložené originální publikaci, souvislost s tématem disertace je poněkud vágní, snad lze uvést pouze to, že chronické podání kortikoidů nevyvolalo pozorovatelné morfologické změny na buněčné úrovni (jak popisují jiní autoři) a změny chuťové averze připisují autoři publikace změnám na subcellulární úrovni.

Patrně snaha po urychleném dokončení disertace způsobila, že se v textu vyskytuje mnoho překlepů, některé části (úvod, metodika, výsledky) jsou psány telegraficky, vyskytují se i problémy terminologické: sluchová kůra je nazývána auditorní kůrou, pod pojmem délka neuronů se rozumí délka těl neuronů, nejednoznačné je používání termínu pravo-levá asymetrie a levo-pravá asymetrie, termín rukovost bych raději nahradil termínem rukost, i když termín rukovost se také v literatuře používá. Některým větám je možné rozumět jen velmi obtížně: Str. 15. „Pacienti s AD i kontroly byli opět ukládáni do Excelové databáze.... Str. 27. „Vysvětlení je možné kvůli vlivu větší celkové plochy na pozici mozku“. Str. 29. „U kontrol byl objem pravého hipokampu významně větší v porovnání s levým k velikosti mozku a to i po normalizaci“. Str. 31. „Vliv stresu a kortikosteronu na učení a paměť je v popředí zájmu vědeckých debat, jelikož se účastní řady neuropsychiatrických onemocnění.“

K autorce disertace mám následující otázky:

1. Jak si vysvětľujete rozdílné výsledky Vašeho měření plochy planum temporale ve srovnání s prakticky celou světovou literaturou?

2. Jak si vysvětlujete fakt, že velikost čtvrté komory je u kontrolních osob větší než u nemocných s AD?

V souhrnu jsem dospěl po přečtení dizertace a prostudování příložených publikací k závěru, že autorka prokázala zájem o vědeckou práci, prokázala snahu po nalezení objektivních vysvětlení patologických změn u pacientů a Alzheimerovou demencí, seznámila se s rozsáhlou škálou metodik a to jak v pokusu na zvířeti tak morfologických a MR metod studia lidského mozku. Vadou na kráse jsou bezpochyby nedostatky vlastní dizertační práce uvedené výše. Přes tyto nedostatky jsem dospěl k závěru, že autorka prokázala předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci, a že proto mohu doporučit komisi, aby se vyslovila pozitivně ve věci udělení titulu PhD. Bc. MUDr. Janě Mrzílkové.



V Praze dne 7. srpna 2015

prof. MUDr. Josef Syka, DrSc.