

Posudek na doktorandskou disertační práci Bc. MUDr. Jany Mrzílkové nazvanou
VOLUMETRIE A LATERALITA STRUKTUR CNS V EXPERIMENTU NA ZVÍŘETI A U ČLOVĚKA (VE
ZDRAVÍ A NEMOCI)

Disertační práce Bc. MUDr. Jany Mrzílkové zaměřená na využití volumetrické metody pro kvantifikaci změn struktur CNS za vybraných patofyziologických situací byla vypracována během jejího doktorandského studia na 3. lékařské fakultě UK v Praze pod vedením školitele doc. MUDr. Petra Zacha, CSc. Vlastní disertační práce je založena na výsledcích publikovaných v pěti renomovaných mezinárodních vědeckých časopisech (Current Alzheimer Research – IF 4.971, Physiological Research – IF 1.646, Neuroendocrinology Letters – IF 1.296, PLoS One – IF 3.534, Dementia and Geriatric Cognitive Disorders – IF 2.787), v jedné kapitole v knize (Advances in Alzheimer's Research) a ve třech publikacích bez IF. Kromě toho je Bc. MUDr. Mrzílková spoluautorkou dalších několika odborných textů bez přímého vztahu k předložené disertační práci.

Je známo, že různé neurodegenerativní procesy mohou být spojeny s významnými změnami některých struktur CNS souvisejícími s poškozením a úbytkem neuronů. Vliv na velikost citlivých struktur CNS může mít také chronické působení stresových hormonů. Hlavním záměrem předložené práce bylo pomocí morfometrických přístupů hodnotit změny ve velikosti a struktuře vybraných částí mozku u pacientů postižených Alzheimerovou chorobou (AD) a sledovat možné důsledky dlouhodobého podávání kortikosteronu potkanům na morfologii hipokampu. Autorka pro tento účel ve své experimentální práci uplatnila standardní stereologické a neurohistologické postupy, a kromě toho mj. také vyhodnocovala snímky získané pomocí magnetické rezonance a aplikovala novou volumetrickou metodiku využívající polysiloxanovou pryskyřici při zpracování vzorků. Tyto přístupy ji umožnily získat řadu nových zajímavých poznatků, které jsou nejen přínosem pro poznání v této oblasti výzkumu, ale mohou být využitelné i pro zlepšení diagnostiky AD.

Disertační práce je zpracována dobře srozumitelným způsobem a k její přehlednosti přispívá logické členění do čtrnácti hlavních kapitol. Součástí práce jsou všechny relevantní autorské publikace. V textu nejsou prakticky žádné věcné chyby a drobné jazykové nedostatky nebo překlepy se objevují jen ojediněle. Určitým nedostatkem je opomenutí vysvětlení významu některých zkratk použitých v popisu metod (např. FOV, TR, TE, FLAIR, DICOM, SE-EPI, PAT, PT, ROC), přestože seznam ostatních zkratk je k práci přiložen. Poněkud nelogicky zní název podkapitoly 7.1 „Shrnutí využití a výsledků u člověka“ – vhodnější by mohlo být např. „Shrnutí výsledků analýz mozku člověka a možnost jejich využití“. Totéž se analogicky týká názvu podkapitoly 7.2.

Ve vlastní disertační práci zcela chybí širší literární úvod do dané problematiky, který by čtenáře seznámil se současným stavem poznání v této oblasti výzkumu. Literární úvod je částečně nahrazen jednostránkovým „Úvodem do problému“, který však neobsahuje žádné citace odborné literatury. S odkazy na odbornou literaturu se není možno setkat ani ve dvou následujících stručných kapitolách nazvaných „Vědecká otázka a cíle práce“ a „Hypotéza“.

V kapitole týkající se „Využití a přínosu výsledků“ bych v rámci podkapitoly 7.2.3 autorce vytkl velmi neúplný popis – je zde obecně zmíněna spolupráce s FGÚ AV ČR

v experimentech zaměřených na využití neuroprotektiva při vaskulárních změnách CNS, avšak zcela zde chybí konkrétní specifikace použité látky („modifikace pregnenolon sulfátu“ je velmi nejednoznačná definice) a není uveden žádný výsledek těchto pokusů.

Kapitola věnovaná diskuzi podrobně rozebírá získané výsledky a se znalostí věci se autorka adekvátně vyjadřuje k případným nesrovnalostem s dříve publikovanými údaji. V závěrečné kapitole jsou pak zásadní poznatky práce stručně shrnuty.

Lze říci, že stanovené cíle práce byly velmi dobře splněny. Mezi důležitými poznatky získanými v rámci tohoto výzkumu lze zmínit např. nález nesouměrného zmenšení objemu levého a pravého hipokampu u pacientů postižených AD a současně zjištění existence významné asymetrie v počtu korových defektů koncového mozku a objemu postranní komory a amygdalárního komplexu. Výsledky studie zaměřené na sledování vlivu stresu odhalily, že dlouhodobé podávání kortikosteronu u potkana vede k selektivnímu zmenšení objemu pravého hipokampu. Vzhledem k možným odlišnostem mezi různými kmeny není však jasné, zda je tato změna specifická pro studovaný kmen Long-Evans nebo pro potkana obecně.

Otázky do diskuse:

1. V pasáži týkající se spolupráce s IKEM (str. 16) je uvedeno, že „Numerická i obrazová data pak byla vyhodnocena nezávisle po sobě dvěma výzkumníky“. Jaký je důvod pro vyhodnocování numerických dat více pracovníky?
2. Existuje nějaké vysvětlení pro pozorované významnější zmenšení objemu hipokampu na pravé straně (než na levé) u pacientů s AD?
3. Na str. 30 se uvádí „Neurodegenerace hraje roli pouze ve specifickém krátkodobém intervalu a pozorované objemové změny tedy nemohou být důsledkem dlouhodobě probíhající neurodegenerace. Významné změny v počtu degenerujících neuronů jsme nepozorovali, jelikož byly pravděpodobně odstraněny imunitním procesem ...“. Mohla byste to blíže vysvětlit?

Závěr:

Bc. MUDr. Jana Mrzilková vypracováním své disertační práce prokázala velmi dobré schopnosti pro samostatnou vědeckou práci. V rámci svého doktorandského studia se výborně zorientovala v oblasti moderních technik používaných ve výzkumu mozku a získala řadu nových zajímavých výsledků, které prezentovala formou odborných článků i na vědeckých konferencích. Přes některé výše zmíněné drobné nedostatky je předložená disertační práce vysoce kvalitní a zcela splňuje veškeré požadavky kladené na tento typ práce. Jednoznačně proto doporučuji, aby Bc. MUDr. Mrzilkové byl na základě obhajoby této disertační práce udělen titul Ph.D.

V Praze 10.8.2015



Doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Katedra fyziologie

Přírodovědecká fakulta UK v Praze