

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství
nám. Sítná 3105
272 01 Kladno
tel: 2 2435 5046

Oponentský posudek disertační práce Dipl. Ing. Christiane Malé

1. Aktuálnost tématu disertační práce.

Téma je aktuální, zkoumání morfometrických a kognitivních biomarkerů iRBD (idiopathic REM-sleep-behavior disorder) i samotné PD (Parkinson Disease) může napomoci k lepšímu pochopení patologického procesu progresu od iRBD k PD, tak využití k predikci dalšího vývoje v klinické praxi.

2. Splnění cílů disertační práce.

Disertantka si stanovila 3 hlavní cíle:

a) Definice použitelného procesu zpracování pro MR snímky:

Disertantka byla členem teamu, který definoval a odpublikoval metodu automatické kvantifikace neuromelaninu v substantia nigra. Jde o potenciálně velmi užitečnou metodu, která může napomoci k zrychlení procesu kvantifikace změn neuromelaninu i k snížení rizika variability způsobené rozdíly v individuálních hodnoceních pomocí lidského oka. Definovaný cíl byl teamem jednoznačně splněn.

Dalším z podcílů bodu a) bylo definovat pre-processingovou pipeline pro VBM, DBM, SBM (Voxel-based-, Deformation-based and Surface-based morphometry analysis). Z dostupných údajů se zdá, že byly použity více - méně standardní VBM (voxel-wise analysis, , ROI analysis), DBM, SBM metody které software CAT12 nabízí. Práce neobsahuje srovnání výsledků potenciálních alternativních metod preprocessingu, které by byly pro tuhle specifickou populaci lépe aplikovatelné než standardní defaultní VBM (voxel-wise analysis, ROI analysis), DBM, SBM postupy.

b) Prozkoumání korelace morfologie mozku s kognitivním výkonem u PD a iRBD

Práce obsahuje analýzu srovnání morfologie mozku mezi skupinami PD, iRBD a HC (meziskupinové rozdíly nedosahovaly předem stanovenou hladinu signifikance). Následně byly provedeny analýzy asociace mezi kognitivními testy a morfologií mozku, přičemž byly pozorovány hlavně asociace kognit. výkonu a strukturami mozku pomocí VBM analýzy. Definovaný cíl byl splněn.

c. Prozkoumání vlivu DT (Dual Task) na korelaci morfologie mozku a DTC (Dual task cost) u PD.

Pacienti s PD byli rozděleni do skupin (normal DTC vs impaired DTC). Mezi skupinami nebyl pozorován rozdíl v morfologii mozku (při korekci FWE). V skupině PD-nDTC byla u pacientů pozorována korelace mezi délkou kroku a denzitou šedé hmoty v klastru levého precentrálního gyru. Cíl lze považovat za splněn.

3. Metody a postupy řešení

Metody a postupy byly adekvátní.

4. Výsledky disertační práce a konkrétní přínosy disertanta

Hlavní částí disertace je analýza strukturálních rozdílů mezi HC, iRBD, PD a také asociace s kognitivními testy.

Nebyly pozorovány rozdíly v strukturách mozku mezi HC, iRBD, PD pomocí metod implementovaných v CAT12 (VBM, SBM, DBM) na předem zvolené hladině významnosti ($p < 0.05$ FWE corr). Při další exploraci byly pozorované trendy směrem k nižším objemům/denzitám šedé hmoty mozku u iRBD ($p < 0.05$ bez korekce pro mnohočetné srovnání). Byly pozorovány asociace mezi některými kognitivními testy a strukturami mozku, hlavně u skupiny iRBD. Dále byl zkoumán vliv DT (Dual Task) na korelaci morfologie mozku a DTC (Dual task cost) u PD. Disertantka je na publikovaných pracích na tohle téma první autor, se zásadním přínosem.

Další část disertační práce popisuje a metodu automatické kvantifikace neuromelaninu v substantia nigra. Konkrétní přínos disertanta tady není úplně zřejmý, dle pořadí autorů v dané publikaci ale nejspíš nebyl hlavní.

5. Význam pro praxi a rozvoj studijního oboru Biomedicínská a klinická technika

Automatické kvantifikace neuromelaninu v substantia nigra je potenciálně velice užitečná metoda, která může napomoci k zrychlení procesu kvantifikace změn neuromelaninu i k snížení rizika variability výsledků způsobené rozdíly v individuálních hodnoceních pomocí lidského oka.

Část práce zaměřena na analýzu strukturálních rozdílů mezi HC, iRBD, PD a na asociace s kognitivními testy napomáhá k lepšímu pochopení souvislosti mezi atrofií mozku a kognitivním zhoršením v skorých fázích synukleinopatií. Otevírá také potenciální možnosti k dřívější diagnostice synukleinopatií.

6. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň

Formální úprava a jazyková úroveň se jeví být dostačující. Jsou pozorovány jen malé chyby (třeba str. 11, „sympatric“).

7. Připomínky a závěrečné zhodnocení disertační práce.

Slabší stránka práce je dle mého názoru výrazný nepoměr mezi obecným popisem faktů získaným z předchozí literatury (o iRBD, o PD, o kognitivních testech, o defaultních preprocesingových pipelinech atd.), které zabírají 39 (str. 9-42, převážně také 47-50), zatímco vlastní práce je popsána nepoměrně stručněji (metodologie + výsledky na cca 20 stranách (45-46, 51-67, a to již včetně mnoha obrázků, tabulek, grafů); samotné výsledky vlastní práce disertantky jsou diskutovány na 2,5 stranách. To mi přijde jako nevyužitá příležitost, vzhledem k množství zajímavých výsledků, které by si zasloužili mnohem detailnější diskuzi. Jako příklad lze uvést třeba: a) rozdílné výsledky za použití voxel-wise metod, vs ROI metod; density vs volume GM; slabší korelace kognit. testů u PD, HC ve srovnání s iRBD (ev. částečně spojeno s větší variabilitou u iRBD?); diskuze srovnání různých preprocesingových strukturálních pipelines; detailnější diskuze morfologických a kognitivních nálezů v kontextu srovnání výsledků s jinými výzkumnými skupinami a metanalýzami (viz třeba reference 73-78, 86-88)); detailnější diskuze limitací práce - pro exploraci asociace s kognitivním výkonem bylo použito 28 kognitivních testů a 4 různé metody analýzy strukturálních dat (VBM voxel-wise, VBM ROI,

SBM, DBM), přičemž se dá předpokládat kolinearita mezi kognit. testy a zároveň částečný překryv výsledků metod). Daný explorační postup tak zvyšuje riziko falešně pozitivních výsledků, co v práci není dostatečně diskutováno.

Mezi malé (nepodstatné) chyby lze zařadit popis, že na rozdíl od jiných neurotransmiterů/neuromodulátorů, u melatoninu neznáme mechanismus účinku (účinkuje přes melatoninové receptory) a také že clozapine je inhibitor cholinesterázy (jedná se o antipsychotikum, primárně blokující 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} serotoninové receptory a D₁₋₄ dopaminové receptory).

Přes mírné výhrady (strohá diskuze výsledků i limitací; nejasný přínos disertantky v části týkající se automatické kvantifikace neuromelaninu) lze v souhrnu říct, že disertační práce je zajímavá, dle mého názoru je přínosem pro pochopení vztahu morfologických a kognitivních změn u iRBD a PD. Disertantka naplnila cíle, výsledky své práce publikovala v kvalitních časopisech a doporučuji jí k obhajobě.

MUDr. Marián Kolenič, Ph.D
Národní ústav duševního zdraví

V Klecanech, 7.7.2024