

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

Habilitační práce

Oponent

**Pracoviště oponenta,
instituce**

MUDr. Ondřej Volný, Ph.D.

Diagnostics and Recanalization Treatment of Ischemic Stroke

prof. MUDr. Pavel Kalvach, CSc.

Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV

Pročetl jsem předloženou habilitační práci v elektronické podobě. Jde o volný text o 78 stranách, kombinovaný s kolekcí 5 dříve publikovaných vědeckých prací z let 2017 - 2020. S těmito přílohami činí celkový rozsah habilitační práce 125 stran, z čehož posledních 10 stran zabírá literatura o 87 citacích.

Práce je v celém rozsahu podána v angličtině. Prvních 78 stran dává přehled 3 super-moderních metod, jimž se kolega ve svém výzkumu ischemických iktů věnoval a dále celorepublikový rozbor léčebné metodiky posledních let – mechanické trombektomie.

Po úvodu z patofyziologie mozkové ischemie popisuje v Sekci 2, na stranách 10 – 44, využití multifázické barevně mapované CT angiografie k detekci časných ischemických změn při tepenných okluzích v přední mozkové cirkulaci. Světově používané skóre ASPECT zde představuje v kontextu s měřením mozkové perfuze v zájmu stanovení rozsahu nevratně poškozené mozkové tkáně. Zde se vychází z využití softwarových pomůcek Brainomix a Rapid.

Sekce 3 na stranách 45 – 74, má zaměření terapeutické, totiž provádění mechanické trombektomie okludovaných tepen v managementu iktů v České Republice. Její první část poskytuje přehled prováděných výkonů a jejich časové a metodické parametry, část druhá pak výzkumný rozbor, zda mechanická trombektomie přináší užitek i u velmi lehkých typů ischemického postižení.

Výše popsany text provází 11 obrázků s výstižně užitými barvami a 10 tabulek.

Abstrakt anglický i český, každý o rozsahu 1 strany, předcházejí hlavní text. Ten pak je podán ve formátu A4 ve standardní typografické formě 60 x 30 ve fontech Times New Roman.

Hodnocení kvality dizertační práce:

Téma se zabývá klíčovými otázkami současné péče o ischemické ikty. Aspekt diagnostický dnes bazíruje na nejrychlejší možné klasifikaci povahy, rozsahu a závažnosti tkáňového postižení. To spočívá hlavní měrou v rozlišení tkání postižených reverzibilně od tkáně ztracené pro vyhlídky na záchranu. Rozhodujícími okolnostmi jsou sofistikovaný transport nemocného neurologicko-radiodiagnostickou linkou k výkonu a správné vyhodnocení tkáňových mozkových změn vyvinutou digitální přístrojovou technikou. Svůj výjimečný přístup k této technice na moravských a kanadských pracovištích zúrodnil kolega prvotřídním způsobem. Aplikoval tyto techniky důvtipně a statistickým zhodnocením na solidních kohortách pacientů dosáhl velmi instruktivních výsledků.

Principiální přínos analýzy zobrazovacích technik spočívá u kolegy v porovnání 3 metod: tkáňové deteriorace, jak ji zobrazuje ASPECT, a arteriálního seriogramu v zobrazení standardním (bílém) proti barevnému (rozlišení fáze červené, modré a zelené). Zatímco arteriogramy zobrazují příčinu, skóre ASPECT hodnotí následky. Dosavadní zkoumání zpomalého krevního proudu se provádělo srovnáním 3 po sobě jdoucích snímků; pochopení retardace toku usnadňuje přenesení fází do jednoho obrazu, s rozlišením barevným. Autor srovnává výsledky této usnadněné metodiky s nálezy perfuzního měření CT (CTP). Každý jednotlivý případ posouzení akutního stavu mozkové cirkulace při přijetí pacienta má různé vyústění ve finálním rozsahu poškozené tkáně. Proto kolega Výborný srovnává v druhé části první sekce přesnost závěrů ze vstupního vyšetření proti výsledku na kontrolním CT. K tomuto účelu koreloval 4 modalitty vstupního vyšetření – vizuální hodnocení expertem, automatické vyhodnocení ASPECTS, parametrické mapy cerebrální perfuze a nejdelší průtokový čas na CTP – s výsledným tkáňovým defektem za 24 – 32 hodin, případně s jeho hemoragickou transformací. Hodnotil pozitivní i negativní specifitu a senzitivitu a pozitivní a negativní prediktivní hodnotu. Porovnání výchozích dat s daty finálními znázornil v přehledných grafech – jednak sloupcových, jednak s použitím Bland-Altmanova plottingu. Z globálního rozboru 81 nemocných pak selektoval skupinu 33 osob, u nichž se podařila mechanickou tromboektomií navodit úspěšná rekanalizace.

Jako faktor nejspolehlivější předpovědi rozsahu ztracené tkáně byly potvrzeny hodnoty CBF pod 30% kontralaterálního průtoku a prodloužení latence středního tranzitního času na více než 10 sec. Nicméně i ostatní složky předpovědi, totiž ASPECTs v podání expertů, nebo v digitální podobě, splňovaly vysokou prediktivní hodnotu. Závěrem této studie předkládá autor ještě srovnávací pohled na spolehlivost metody ASPECTS v jednotlivých areálech axiálního snímku. Shledal, že capsula interna, která by byla zvláště cenným územím k hodnocení, má tuto spolehlivost nejnižší.

V následující studii, společně s kolektivem iktové jednotky v Calgary, předkládá MUDr Volný analýzu velkého souboru 285 akutních mozkových infarktů, z nichž 53% dospělo ve 3 měsících k dobrému klinickému skóre (dle modifikované Rankinovy škály - mRS). V akutní fázi se hodnotily výsledky konvenčního posouzení kolaterál, barevně rozlišených kolaterál a dynamiky jejich plnění. Kromě klinického výsledku po 3 měsících se hodnotil rozsah finálního ložiska na CT – opět poměrně brzy – totiž po 24-32 hodinách. Ukázalo se, že nejlepší prediktivní hodnotu má škálování rozsahu kolaterál v multifázické barevné CTA; dynamika vtoku a odtoku kontrastu do mozkové tkáně měla menší přínos.

Následující oddíl habilitační práce zpracovává srovnání provozních parametrů mechanické tromboektomie v České Republice z roku 2016 s parametry těchto výkonů v randomizovaných mezinárodních studiích. Jde o studii obrovského rozsahu, která z více než 1000 provedených výkonů ve 14 centrech republiky, vyhodnotila 604 případů v aspektu současně podané systémové trombolýzy (ano/ne), času „door to groin“, úspěšnosti a rychlosti rekanalizace, výsledného klinického stavu dle mRS. Již samotné vedlejší demografické hodnoty mají velký přínos. Jsou jimi frekvence hypertenze, diabetu, fibrilace síní, kouření u českých nemocných proti mezinárodním studiím. Stejně tak rozbor lokalizace tepenných uzávěrů. Překvapivým nálezem v této velké kohortě pacientů bylo, že 24% jich po cévní příhodě mozkové umírá do 90 dnů.

Sekce 3.2 posuzuje skupinu nemocných s mírným postižením. Tyto osoby, s NIHSS skóre pod 6, jsou předmětem sporu, zda se u nich mají provádět riskantní zákroky. Nábor hodnocených osob pochází z kombinace českých příspěvků do databáze SITS-TBY a dvou dalších, mezinárodních, studií. Hodnotil se klinický vývoj v prvních 24 hodinách a výstupní klinický stav po 3 měsících. S ohledem na zařazení pacientů rozdílné provenience (celkem 236), bylo statistické hodnocení mimořádně náročné. Přesto, že kohorta nemocných, ošetřených endovaskulární tromboektomií byla o 7 let mladší, počet zhoršení do 24 hodin byl 3x

větší než ve skupině ošetřené konzervativně; také po 3 měsících dosáhla tato skupina horších výsledků jak v uspokojivém mRS, tak v mortalitě. Přesto, autor hodnotí klinické výsledky po 3 měsících jako srovnatelné! Cennější je však jeho závěr, že iktu malé klinické závažnosti je třeba naléhavěji chránit před iatrogenním rizikem.

Přílohy publikovaných prací:

1/ Pilotní studie tří parametrů akutního iktového ložiska: mozkového průtoku, krevního objemu a produktu permeability. Jejich hodnoty se korelovaly s objemem ložiska na kontrolním CT a posunem střední čáry. Přesto, že z 200 zařazených osob pouze pět mělo výrazný posun střední čáry, vznikla základní informační data proti skupině srovnatelných pěti případů bez expanzivního charakteru ložiska. Jediným parametrem srozumitelné difference byl mozkový krevní objem. Šlo zde spíše o patofyziologický pokus ozřejmit novou metodu. Cenný, i při negativním výsledku. (1. autor z 5)

2/ Multifázická barevná CT angiografie jako přínosná metoda k posouzení průtokového zpoždění v kolaterálním řečišti. Jde v podstatě o uvedení metody a demonstraci jejich předností. Elegantní studie, která poznatky s fázového posunu v plnění tepen uvádí do vztahu k finálnímu rozsahu malatického ložiska. (2. autor ze 7)

3/ Efektivita počítačové analýzy perfuze ischemického ložiska u 62 pacientů s dopadem na finální mRS. Zakalkulovány byly objemy ischemického jádra a ischemického polostínu. Ukazatele ošetřovacích časů „stroke onset – imaging“ a „stroke onset – reperfusion“, „imaging – reperfusion“ a míra rekanalizace byly srovnatelné s mezinárodními, vysoce dozorovanými studiemi. (senior author, s 6 dalšími).

4/ Systematické vyhodnocení výkonů mechanických trombektomií ve 14 centrech České Republiky, dle dotazníku o 64 otázkách. Studie ukázala, že ve srovnání s mezinárodním provozem má Česká Republika prvotřídně organizovaný servis a dosahuje vysokého procenta správně ošetřených pacientů. Mezi centry jsou však rozdíly, hodné nápravy od těch pomalejších k nejlepším. (1. autor, 16 dalších)

5/ Analýza technických parametrů mechanických trombektomií v České Republice 2016. Z 1053 provedených mechanických trombektomií byl proveden rozbor 886 na komorbiditu, rizikové faktory, lokalizaci okluze v ICA, MCA, nebo bazilární tepny, účast i.v. trombolýzy, okolnosti transportu (přímo do centra, nebo na vyšší centrum) a dále časové intervaly mezi příjezdem a CT, vznikem onemocnění a zahájením výkonu, procentem úspěšných rekanalizací. (spoluautor s 20 kolegy)

Nosiči těchto prací jsou prvotřídní mezinárodní časopisy uznávaného impaktu:

Journal of the Neurological Sciences

American Journal of Neuroradiology

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases

Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie

Cardiovascular and Interventional Radiology

Habilitační práci uzavírá 87 citací dominantní literatury z probíraných témat.

Závěr:

Tato habilitační práce je souborem studií hluboce promyšlených patofyziologických vztahů. Bohatě naplňuje požadavky. Svědčí o dlouhodobém zájmu autora a potvrzuje jeho plné ovládnutí tématu ischemických iktů. Dle ustanovení § 72 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb hodnotím habilitační dizertaci jako vysoce kvalitní a doporučuji práci přijmout k obhajobě před Vědeckou radou, s následným udělením titulu docenta.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce (počet dotazů dle zvážení oponenta)

Citace zmiňovaných prací jsou neobvyklým způsobem uváděny v závorkách až za tečkou předchozí věty.

Další poznámky uvádím tak, jak jsem je psal při čtení textu. Nežádám, aby byly všechny rozebírány při obhajobě. Stačí ty proloženým písmem.

Comments to the text:

Page 11: The development of hypodensity on NCCT depends from the time elapsed from the onset of stroke. Do you feel a need to insert its mentioning into the protocol? ASPECT at 3 hours can be different from an ASPECT at 12 hours. Is it your opinion, that providing the patients would undergo CT extremely early, the ASPECTS utility would decrease (due to too short interval to produce edema)?

Page 16: „All previous studies have shown the highest correlation of good clinical outcome with cerebral blood volume (CBV)“.

Really „blood volume“? What are the intricacies of CBV? Changing within short time-intervals!! Refers also to page 32. The initial hypovolemia is quickly followed by hypervolemia due to vasodilatation, which also brings about an increase in density (eventually neutralizing the impression of hypodensity).

Page 20: What regards reperfusion in mechanical thrombectomy, we can assume that it was recognized at the intravascular procedure. How was it recognized in those on IVT?

Page 33: The CBF <30% and Tmax>10s also demonstrated the lowest data dispersion for baseline and follow-up ASPECTS. This indicates that these perfusion parameters may represent the irreversibly affected tissue with higher accuracy in comparison to detectable changes on baseline NCCT.

Perfect: While ASPECTS demonstrates the extent of edema (in this early phase of the ischemic lesion the degradation of lipids doesn't play a role yet), the perfusion methods (CBF<30%, TTP longer than 10 sec) illustrate the culprit itself (CBF) and are consequently more accurate.

What about the phenomenon of a completely sufficient CBF in chronically compensated collateral blood flow. In such a case, the BF is delayed as well, without however causing any ischemia.

To the discussion on hemodynamics in collateral vessels a following topic could be added:

In a number of patients admitted with stroke the LVO might not be of acute origine. Some of them have developed their stenosis/occlusion already a long time before and were living inbetween on their collaterals. When, finally the collaterals would have failed in their hitherto satisfactory perfusion function (e.g. due to viscosity reasons, lower driving force, increased i.c. pressure), the infarction would arise. In such a case the collaterals are (chroni-cally) much more developed (or even hypertrophic). Such patients would have been charac-terized with delayed CBF and TTP even before their infarction. Sometimes we can see such findings in CBF studies in people without any ischemic consequences/symptoms. Have you seen such ones?

Page 43: „1) color-coded mCTA grading of collateral extent improves prediction of good outcome at 90 days“

The evaluation of clinical outcome in 90 has not been mentioned in the previous text.

What about the particular and decisive parameter of malignant edema? It must be intracellular if wanting to achieve a mass effect. The mobile extracellular edema is probably irrelevant!?!?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Ondřeje Volného, Ph.D., „Diagnostics and Recanalization Treatment of Ischemic Stroke“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Neurologie.

V Praze

Dne ...23.8. 2021.....



podpis

Prof. MUDr Pavel Kalvach, CSc, FEAN
Neurologická klinika 3.LF, Karlova Universita,
Ruská 87, Praha 10. Tel. 267163657