

UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Kateřinská 32, 121 08 Praha 2

## OPONENTURA – POSUDEK

Disertační práce: **MUDr. Jana Lízrová Preiningerová - 1. LF UK Praha:**

### ***Optická koherentní tomografie u roztroušené sklerózy***

Disertační práce má 119 stran a 3 přílohy, které tvoří publikace vztahující se k řešenému tématu, kterému se uchazečka dlouhodobě věnuje. Použitá literatura je uvedena na 14 stranách, celkem 122 citací. Součástí je i seznam publikací doktoranda, které jsou podkladem disertace (kumulativní IF: 28,85). Dále jsou uvedeny publikace doktoranda, které jsou bez vztahu k tématu disertace (kumulativní IF: 72,7). Originál disertace je v českém jazyce, přílohy – publikace jsou v anglickém a českém jazyce podle periodika, ve kterém byly prezentovány. Autoreferát je v českém jazyce, abstrakt dle kritérií v českém a anglickém jazyce.

### **Aktuálnost řešeného tématu**

Optická koherentní tomografie (OCT) je neinvazivní zobrazovací metoda v posledních letech využívaná v neurologické diagnostice roztroušené sklerózy (RS). Prezentována je recentně používaná spektrálně doménová optická koherentní tomografie (SD-OCT, přístroj Spectralis, Heidelberg), která na základě analýzy infračerveného paprsku odraženého od vrstev tkáně umožňuje detailní zobrazení vrstev sítnice. Na základě vlastního zobrazovacího protokolu a standardů kvality snímků představuje se SD-OCT měření v roli biomarkeru u RS. Na vlastním klinickém materiálu (multicentrická studie) již při jednom měření tloušťky peripapilární vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL) je poukázáno napříč populací, že míra RNFL má prognostickou hodnotu pro odhad rizika progresu stupně invalidity u RS v následujících pěti letech. Zánět zrakového nervu (optická neuritida-ON) u RS neovlivnil míru degenerace RNFL v následujících letech, dlouhodobé změny tloušťky RNFL se vyvíjejí nezávisle. Proto v longitudinálních studiích lze považovat oči bez ON a oči po ON, vyjma akutních změn, z hlediska stárnutí za rovnocenné.

Pilotní studie prezentuje význam SD-OCT jako biomarkeru pro diferenciální diagnostiku RS vs neuromyelitis optica (NMO), kde se ukazuje specifický vzorec úbytku peripapilární RNFL.

### **Metody, postupy a výsledky**

Cíle a hypotézy vyplynuly z dlouhodobé odborné specializace doktoranda na tematiku neurooftalmologickou, zejména pak použití OCT k zobrazení změn sítnice souvisejících s RS a přidruženými diagnózami.

Stanovené cíle:

1. Zavedení metodiky a standardu kvality OCT v neurologii
2. Prediktivní hodnota OCT u RS
3. Dlouhodobé následky zánětu očního nervu u RS
4. OCT jako nástroj diferenciální diagnostiky u RS a NMO

## 5. OCT jako nástroj monitorace nežádoucích účinků fingolimodu

Hypotézy a jejich zdůvodnění, metodika, výsledky a závěry jsou formulovány u každého cíle.

### **Ad 1. Zavedení metodiky a standardu kvality OCT v neurologii**

OCT vyšetření u neurologických pacientů se neliší od běžné oftalmologické praxe. Je pro pacienta nenáročné, je dobře tolerované a v případě nekomplikovaného vyšetření obou očí u pacienta s RS trvá přibližně 10 minut. Aplikovaný protokol je tvořen třemi základními skeny: pRNFL-N, ONH a PP 20. Protokol je platný pro přístroj Spectralis (Heidelberg), na kterém byl vyvinut a používán. Zachycuje oblast papily i makuly, které jsou klíčové pro RS, ON a NMO. Každý sken umožňuje grafický výstup a hodnocení pro RNFL porovnání tloušťky obou očí, objemový sken okolí papily (ONH) hodnotící míru edému a objemový sken makuly (PP 20) využívaný v glaukomologii, u RS za použití masky ETDRS k hodnocení makulárního edému.

K hodnocení kvality skenů jsou prezentována kritéria, zpracovaná v tab. 6 – OSCAR-IB. Základem byla data získaná ze 4 pracovišť za použití peripapilárních skenů o průměru 12 mm získaných na SD-OCT přístrojích Spectralis Heidelberg. OSCAR-IB kritéria však nezahrnují jako podmínku kvality dat jeden z hlavních nástrojů longitudinálního měření, kterým je funkce „follow-up“ (opakování skenu anatomicky přesně v místě skenu referenčního), které je u RS při retrospektivní analýze OCT dat nutné a v klinických studiích u RS povinné. Použití kritérií kvality skenu zabrání prezentování přesné analýzy nepřesných měření.

### **Ad 2. Prediktivní hodnota OCT u RS**

Porovnání souboru pacientů stabilních a pacientů splňujících kritérium progresu na škále EDSS (Expanded Disability Status Scale) s hodnotami RNFL. Významným faktorem se ukazuje vlastní hodnota pRNFL, kdy pomocí Kaplan-Meierovy analýzy pro každý tercil pRNFL lze odhadnout funkci kumulativního zhoršení EDSS během 5 let sledování. Pacienti v nejnižším tercilu tloušťky RNFL měli 2x vyšší riziko zhoršení EDSS během následujících 5-ti let než pacienti s vyššími hodnotami RNFL.

### **Ad 3. Dlouhodobé následky zánětu očního nervu u RS**

Prezentovaným longitudinálním sledováním 4.57-5.65 let bylo získáno 4-10 OCT vyšetření. Statistická analýza byla provedena za použití Welchova jedno výběrového testu a Mann-Whitneyova testu pro proměnné s nerovnoměrným rozdělením. Ve druhém kroku bylo porovnáno, zda skutečně obě oči v páru vykazují totožné změny sledovaných parametrů po dobu sledování. Ukázalo se, že oči po ON a bez ON se nelišily v míře poklesu RNFL v absolutních ani relativních hodnotách.

### **Ad 4. OCT jako nástroj diferenciální diagnostiky u RS a NMO**

Pilotní studie 10 pacientů s NMO je velmi unikátní součástí dizertační práce. Použitý OCT protokol zahrnoval základní měření a při každém měření na SD-OCT přístroji byl proveden cirkulární sken manuálně centrováný na papilu očního nervu. Vzhledem k velikosti souboru byla provedena pouze popisná analýza nikoliv statistické testy. Vzorec postižení v NMO-ON očích je typický tím, že dochází k poklesu ve všech peripapilárních segmentech, v RS-ON pouze v temporálním segmentu. Vysvětlení poskytují imunohistochemické studie buněk

sítnice, Mullerovy buňky a astrocyty sítnice. Mullerovy buňky obklopují neurony ve vrstvách sítnice, udržují iontovou rovnováhu a pohyb molekul vody, na jejich membránách se bohatě vyskytuje AQP4 a jsou v úzkém kontaktu s astrocyty a kapilárami. Možnost diferenciální diagnózy ON u RS vs NMO je klíčová v akutní fázi léčby i v dlouhodobém přístupu k léčbě.

#### **Ad 5. OCT jako nástroj monitorace nežádoucích účinků fingolimodu**

Monitorování změny struktur sítnice SD-OCT zobrazení je velmi přesná neinvazivní vyšetřovací metoda pro vyšetřování makulárního edému (ME), který byl popsán jako vzácná nežádoucí reakce léčby fingolimodem. Jedná se o abnormální akumulaci extracelulární tekutiny ve vrstvách sítnice následkem dysregulace vstupu a výstupu tekutiny do tkáně, zejména v zevní plexiformní vrstvě sítnice s následnou poruchou visu. Prezentovaná kazuistika poukazuje na asymptomatický oboustranný makulární edém po 2 letech léčby fingolimodem v obou očích, který ustoupil po vysazení léčby. Literárně citované kazuistiky upozorňují na nedostatečný vliv vysazení léčby fingolimodem a úspěšnou léčbu ME intraokulární aplikací ranibizumabu. Monitorování rizika vývoje ME je doporučeno u pacientů léčených fingolimodem, včetně zobrazení před zahájením léčby.

#### **Přínos pro vědu a klinickou praxi**

Zavedení vyšetřovacího protokolu SD-OCT Spectralis Heidelberg do klinické praxe v oboru RS a zdůraznění, vedle kritérií kvality OSCAR-IB, že důležitou podmínkou kvality dat je longitudinálního měření, kterým je funkce „follow-up“ (opakování skenu anatomicky přesně v místě skenu referenčního) u RS.

Použití zobrazení SD-OCT jako biomarker v longitudinálním sledování u RS. Poukazuje na riziko progresu invalidity hodnocené EDSS se snížením tloušťky RNFL.

Zobrazení SD-OCT je biomarker v diferenciální diagnostice optické neuritidy u NMO vs RS, která má zásadní význam pro léčebný postup. Vzorec postižení v NMO-ON očích je typický tím, že dochází k poklesu ve všech peripapilárních segmentech, v RS-ON pouze v temporálním segmentu.

Zavedení SD-OCT zobrazení do klinické praxe jako součást standardu před zahájením a v průběhu léčby fingolimodem.

#### **Formální zpracování**

Po formální stránce nelze práci nic vytknout, zejména lze vyzdvihnout vzletnost a srozumitelnost textu již v úvodní teoretické části věnované zpracování tématu roztroušené sklerózy z pohledu patogenézy, diagnostiky i léčby, doplněné velmi srozumitelnou, výstižnou a graficky příjemnou obrazovou dokumentací.

#### **Hodnocení a otázky na autora**

Dizertační práci hodnotím jako velmi přínosnou, zejména ve zvoleném tématu z pomezí neurooftalmologie, která poskytuje na základě mnohaletých zkušeností doktoranda cenné vědecké poznatky včetně prezentace jejich využití v klinické praxi.

Inspirující je zejména pro Centra pro diagnostiku a léčbu RS v ČR k zavedení SD-OCT do jejich klinické praxe, nebo alespoň k navázání konkrétní spolupráce s oftalmology a rozvíjení neuro-oftalmologického pomezí v oboru RS.

**Otázky:**

1. Předpokládá se zavedením vyšetření OCT do klinické praxe úhrada od zdravotních pojišťoven?
2. Bylo by možné stanovit referenční hodnoty RNFL, které budou biomarkerem prognózy vývoje invalidity hodnocené EDSS u RS? Jaká je v tomto směru technologická vize vývoje přístroje OCT?
3. Jaký je význam SD-OCT, kromě diferenciální diagnostiky RS vs NMO, pro monitorování akutní ON v průběhu předpokládaných 6 měsíců?
4. Mohou nálezy zobrazení SD-OCT před zahájením léčby fingolimodem predikovat možnost vývoje ME?

**Oponent bezvýhradně doporučuje udělit MUDr. Janě Lízrové Preiningerové vědeckou hodnost Ph.D.**

Doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

30. srpna 2018