

## Oponentský posudek na doktorskou disertační práci

**Název disertační práce: Redukce rizika tichých a symptomatických mozkových infarktů pomocí sonolýzy při koronární angioplastice a stentingu**

**Autor: MUDr. Daša Vizslayová**

**Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Předložená disertační práce doktorandky MUDr. Daši Vizslayové je komentovaným souborem tří autorských publikací, vzešlých z výzkumu výskytu embolizací do mozkových tepen a vzniku nových mozkových ischemií v průběhu koronárních katetrizací, angioplastik a stentingů, s detekcí pomocí magnetické rezonance (MR) a transkraniální dopplerovské sonografie (TCD), posuzování jejich klinického významu a možností ovlivnění pomocí sonolýzy v průběhu katetrizačního výkonu. V první části výzkumu autorka sledovala výskyt akutních a subakutních tichých mozkových infarktů (SCI) u pacientů před koronární intervencí pomocí MR zobrazení, provedla rozbor rizikových faktorů pro vznik SCI a posuzovala vztah těchto lézí ke kognitivním funkcím pacientů. Ve druhé části se autorka zaměřila na detekci mikroembolických signálů (MES) pomocí TCD v průběhu koronárních intervencí a posuzovala, zda výskyt MES může být prediktorem nových mozkových ischemických lézí na MR. Třetí část výzkumu se týkala možného terapeutického efektu ultrazvuku, aplikovaného formou transkraniální sonolýzy, na redukci SCI i případných symptomatických mozkových infarktů v průběhu koronární intervence (tato část výzkumu byla provedena formou prospektivní randomizované, jednoduše zaslepené, kontrolované klinické studie). Všechny tři části výzkumu byly prováděny s cílem aplikace jeho závěrů do diagnostických a terapeutických algoritmů, používaných při elektivních koronárních intervencích.

**Hodnocení disertační práce oponentem:**

**a) Aktuálnost zvoleného tématu**

Rizikové faktory pro vznik infarktu myokardu i ischemické cévní mozkové příhody jsou velmi podobné, velká část rizikových pacientů trpí zároveň ischemickou chorobou srdeční a některou formou cévního onemocnění mozku, případně srdeční onemocnění (především arytmie) může mít přímý patogenetický vztah k rozvoji mozkového infarktu. Elektivní katetrizační výkony na koronárních tepnách podstoupí v ČR i na Slovensku desítky tisíc pacientů ročně a je v jejich zájmu, aby se diagnostické a terapeutické algoritmy optimalizovaly tak, aby výskyt nežádoucích příhod v průběhu výkonu (mezi které bezesporu patří klinicky symptomatické mozkové příhody i SCI) byl minimální. Přitom je poměrně málo známo o rizikových faktorech vzniku CMP, TIA a SCI u kardiologických pacientů před plánovanou katetrizační intervencí a v jejím průběhu, o možnostech detekce těchto událostí a jejich profylaxe či přímého terapeutického ovlivnění. Právě tyto oblasti si autorka vybrala pro svůj výzkum. Zvolené téma proto považuji za velmi aktuální, v některých aspektech (zhodnocení klinického významu SCI s časovým odstupem od výkonu, vliv na kognitivní funkce pacienta) tento výzkum přesahuje možnosti časového rámce doktorandského studia a zaslouží si proto další pokračování.

#### **b) Zvolené metody zpracování**

Celkový postup práce a její rozčlenění do výše popsaných celků byly dle mého názoru logické a správné – autorka vycházela ze znalosti dostupných literárních dat o zvoleném tématu výzkumu, šetření provedla ve formě prospektivní studie na vlastním souboru pacientů (celkem 144 pacientů, pro TCD sledování mikroembolů a posuzování terapeutického efektu sonolýzy byli pacienti randomizováni do 2 skupin 70/74 pacientů, z nichž pouze první skupina podstoupila periprocedurální TCD monitoring). Vyšetření klinická, MR a kognitivních funkcí byla prováděna před katetrizací, periprocedurálně a následně za 30 dní, přičemž je ještě plánováno dokončení rozboru kognitivních funkcí po 2 letech od výkonu. Velikost souboru byla limitována možnostmi klinického pracoviště i omezenou dobou trvání projektu. Výsledky sledování je proto nutno brát spíše jako pilotní s tím, že velikost souboru byla patrně limitem pro dosažení více statisticky významných endpointů, ale i tak jsou publikované výsledky i sledované trendy zajímavé a přínosné pro další směřování výzkumu i pro klinickou praxi. Použité statistické metody odpovídaly typu zpracovaných dat i stanoveným cílům studie. K metodologii práce proto nemám žádné zásadní výhrady.

#### **c) Výsledky disertace, nové poznatky**

Výstupem disertace jsou celkem 3 publikace, z toho jedna je dosud v recenzním řízení, jedna byla publikována v mezinárodním impaktovaném časopise (Int J Cardiol, IF 3,471) a jedna v česko – slovenském impaktovaném časopise (ČSNN, IF 0,355). Výsledky výzkumu mimo jiné umožňují identifikaci skupiny pacientů s vyšším rizikem rozvoje mozkové ischemie při plánované koronární katetrizaci, kteří by měli být před výkonem podrobněji vyšetřeni stran rizikových faktorů a dostat optimální preventivní léčbu, dále potvrzují poměrně vysoký výskyt akutních SCI vzniklých periprocedurálně a zároveň vysoký počet detekovaných embolizací do mozkových tepen (korpuskulárních i vzduchových) v průběhu katetrizace, byť jejich vzájemný vztah i klinický význam zůstává nejasný. V rámci projektu nebyl prokázán terapeutický efekt sonolýzy při těchto výkonech ve formě statisticky významného snížení počtu a velikosti SCI, ani ovlivnění klinického nálezu a kognitivních funkcí, což je poněkud odlišný nálezný, než je pozorován u aktuálně probíhajícího obdobného výzkumu u pacientů v průběhu karotických endarterektomií, nicméně kognitivní testování bude analyzováno ještě s delším časovým odstupem. Získané poznatky jsou originální a mají význam pro směřování dalšího výzkumu i pro klinickou praxi.

#### **d) Splnění sledovaného cíle disertace**

Cílem disertace bylo zjistit výskyt a objem akutních a subakutních SCI u pacientů indikovaných k elektivní koronární angiografii, angioplastice nebo stentingu, analyzovat rizikové faktory SCI, dále zhodnotit vztah mikroembolických signálů detekovaných TCD v průběhu koronární katetrizace k novým mozkovým ischemiím na MR mozku a jejich vztah ke kognitivní dysfunkci a konečně ověřit bezpečnost a účinnost periprocedurální transkraniální sonolýzy. Tyto cíle disertační práce splnila, výstupem jsou tři originální publikace, z nich jedna v mezinárodním impaktovaném časopisu s IF vyšším než 3,0.

**e) Dotazy na disertanta (pokud bude prostor k diskuzi v rámci obhajoby):**

Jaké mohou být důvody nižší frekvence MES u pacientů s fibrilací síní – patří mezi ně zavedená antikoagulační terapie?

Jaké mohou být důvody vyššího výskytu MES u diabetiků?

Byla v rámci Vašeho výzkumu zjišťována korelace mezi počtem MES a anamnézou CMP nebo TIA, případně zavedenou antitrombotickou léčbou u daného pacienta?

Jaký je dle Vašeho názoru klinický význam MES, když nebyla zjištěna jejich korelace s počtem a velikostí nových SCI na MR, ani s výskytem klinicky manifestních mozkových příhod?

Jaký byl procentuální podíl kompaktních a vzduchových MES v průběhu koronární katetrizace – je patrný rozdíl oproti nálezům při karotické endarterektomii?

Jaký může být důvod vyššího skóre testu hodin u pacientů se sonolýzou oproti kontrolní skupině, trvá tento rozdíl i při vyšetření s delším časovým odstupem?

**f) Vyjádření oponenta k obhajobě disertační práce**

Předloženou disertační práci **doporučuji k obhajobě** podle §47 VŠ zákona č. 111/98 Sb. s tím, že doktorandka MUDr. Daša Vízlayová prokázala tvůrčí schopnosti a další předpoklady pro úspěšnou vědeckou práci. Předložená práce splňuje požadavky kladené na disertaci v doktorském studiu oboru neurologie.

V Jihlavě dne 2.4.2020

MUDr. Ondřej Škoda, Ph.D.