

## Oponentský posudek na doktorskou disertační práci

**Název disertační práce: Diagnostika nestabilního aterosklerotického plátu karotid a vliv na cerebrální hemodynamiku**

**Autor: MUDr. Petra Kešnerová**

**Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Praha**

Předložená disertační práce doktorandky MUDr. Petry Kešnerové je souborem výstupů z pěti výzkumných projektů, zaměřených na významné aspekty aterosklerózy magistrálních mozkových tepen i onemocnění velkých a malých mozkových tepen v obecnějším pojetí. Zásadním rysem těchto projektů je snaha o rozšíření využití neinvazivních metodik cévního vyšetření v diagnostice a prevenci ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) – především barevné duplexní sonografie (extrakraniální i transkraniální – DSCA a TCCS) a dále kvantitativní magnetické rezonanční angiografie (qMRA). Jednotlivé studie zkoumaly jak vlastnosti aterosklerotických karotických plátů ve vztahu k riziku progresu plátu a vzniku klinické symptomatologie, tak i hemodynamické parametry, zásadní pro riziko vzniku iCMP. Kromě souborů vyšetření pacientů in vivo byl v jednom z projektů vyvinut i originální model pro zkoumání hemodynamiky karotických stenóz in vitro.

V první části výzkumu autorka sledovala charakteristiky aterosklerotických plátů v oblasti karotické bifurkace a odstupového úseku vnitřní karotidy (ACI) pomocí sonografického vyšetření, včetně digitální analýzy složení plátu, s cílem identifikace nezávislých rizikových faktorů pro budoucí progresi plátu. Sledování na souboru 1591 pacientů probíhalo po dobu 36 měsíců a jako nezávislé rizikové znaky byly identifikovány šíře plátu, nerovný povrch a ulcerace na povrchu plátu. Tato zjištění mohou zvýšit validitu sonografického vyšetření pro predikci progresu karotických stenóz a přesnější indikaci k desobliteračním intervencím. Ve druhém projektu autorka zkoumala přínos nové modality ultrazvukového vyšetření – shear-wave elastografie pro odlišení stabilního a nestabilního asymptomatického karotického plátu, dále pak plátu, který je příčinou TIA nebo iCMP (symptomatického). Výsledky této studie potvrdily hypotézu, že nestabilní a symptomatické pláty mají významně nižší hodnoty elasticity (Youngův modul), než pláty stabilní. Vzhledem k tomu, že uvedené skupiny plátů se naopak nelišily v dalších charakteristikách (echogenicitě, homogenitě, exulcerovaném povrchu, kalcifikaci ani krvácení do plátu), jde opět o významný poznatek s potenciálním využitím v praxi ke zlepšení přínosu sonografické diagnostiky karotických plátů. Třetí projekt se zabýval výzkumem měření průtokových parametrů in vitro na hemodynamickém fantomu karotické stenózy, s průkazem velmi dobré korelace s měřením in vivo. Vyvinutý experimentální model stenózy ACI se tak nabízí pro další vědecký výzkum, včetně možností přímých měření průtokových parametrů uvnitř modelu. Ve čtvrtém projektu se autorka věnovala výzkumu zvýšené arteriální rezistence a pulzatility mozkových tepen jako známek rozvoje mikroangiopatie, s pomocí měření indexů pulzatility (PI) a rezistence (RI) při transkraniálním duplexním ultrazvukovém vyšetření (TCCS). Jako nezávislé prediktory intrakraniální angiopatie byly identifikovány vyšší věk, mužské pohlaví, výskyt diabetu, arteriální hypertenze a šíře plátu v karotických tepnách. Výsledky tohoto výzkumu naznačují, že rizikové faktory pro onemocnění velkých i malých mozkových tepen se do značné míry shodují a sonografické vyšetření může být užitečným nástrojem při sledování nemocných s cílem racionálního řízení jejich léčby a prevence iCMP. V poslední páté části výzkumu prováděli autoři měření objemu cirkulující krve extrakraniálními tepnami (karotidami, AV) i intrakraniálními mozkovými arteriemi, pomocí barevné duplexní a transkraniální sonografie (DSCA a

TCCS) a kvantitativní magneticko – rezonanční angiografie (qMRA), s porovnáním intra a inter – observační spolehlivosti sonografických metod (měření na 2 různých sonografických přístrojích) a qMRA. Intraobservační spolehlivost byla pro všechny metodiky vysoká v extra i intrakraniální oblasti, zatímco interobservační spolehlivost byla vysoká jen v oblasti krčních magistralních tepen, v intrakraniálních tepnách pak byla pouze střední nebo nízká. Způsob měření intrakraniálního průtokového objemu krve pomocí TCCS, popsaný ve výzkumném projektu, je originální (zejména vzhledem k postupu měření průměru mozkových tepen) a nemá zatím ve vědecké literatuře žádné reference. Přesná měření objemu cirkulující krve v mozku mohou přispět ke včasné identifikaci mozkové tkáně, která je v riziku ischemického poškození, včetně rozvoje iCMP a jsou tak opět přínosná pro praktické využití.

#### **Hodnocení disertační práce oponentem:**

##### **a) Aktuálnost zvoleného tématu**

Porozumění příčinám a mechanismům progresu aterosklerózy přívodných mozkových tepen, zpřesnění detekce a kvantifikace těchto procesů pomocí neinvazivních či miniinvazivních zobrazovacích a fyziologických vyšetření a identifikace nezávislých rizikových faktorů pro onemocnění velkých i malých mozkových tepen jsou stěžejními předpoklady pro optimální řízení léčby a prevence iCMP. Všech 5 projektů, zpracovaných v rámci předložené disertační práce, přináší poznatky, které rozšiřují možnosti využití neurosonografických metodik a magneticko - rezonanční angiografie u pacientů s cerebrovaskulárními chorobami. Výsledky tohoto výzkumu mohou být z části přímo aplikovány do diagnostických algoritmů komplexních cerebrovaskulárních a iktových center i specializovaných cerebrovaskulárních poraden, z části jsou východiskem pro další vědecké zkoumání. Zvolené téma disertační práce je proto dle mého názoru velmi aktuální a významné pro klinickou praxi.

##### **b) Zvolené metody a postupy**

Celkový postup práce a její rozčlenění do popsaných 5 projektů jsou logické a správné – autorka postupně prezentuje výsledky sonografického vyšetření karotických aterosklerotických plátů, kde je kladen důraz na zobrazovací složku vyšetření (B-mode) a posuzování jednotlivých charakteristik plátu ve vztahu k jeho progresi v čase, dále odděleně zpracovává měření elasticity plátu novou metodou shear-wave elastografie. Poté se dostává k fyziologickému aspektu sonografického vyšetření ve formě měření a posuzování hemodynamických parametrů, a to in vivo i in vitro na experimentálním modelu karotické stenózy. Následně pokračuje rozbořením dalšího projektu, který se rovněž týká vyšetření hemodynamiky mozkových tepen, tentokrát zaměřeného na indexy pulzatility (PI) a rezistence (RI). Konečně v pátém projektu se jedná o syntézu zobrazovací i fyziologické složky sonografického vyšetření ve formě výpočtu průtokového objemu krve v mozkových tepnách, navíc v porovnání s dalším zobrazovacím vyšetřením qMRA. Velikost patientských souborů vychází z poměrně velkého souboru subjektů prospektivní studie ANTIQUE (1591 pacientů), velikosti vybraných podskupin v jednotlivých projektech pak vychází z předběžných statistických kalkulací pro dosažení statisticky signifikantních výsledků, k nimž autoři také dospěli. Publikované výsledky jsou zajímavé a přínosné pro další směřování výzkumu i pro klinickou praxi. Použité statistické metody odpovídaly typu zpracovaných dat i stanoveným cílům sledování. K metodologii práce proto nemám žádné zásadní výhrady.

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

Výstupem disertace je celkem 5 publikací v impaktovaných časopisech (doktorandka je první autorkou 1 z uvedených publikací, v ostatních je spoluautorkou): 3 byly publikovány v mezinárodních impaktovaných časopisech (Ultrasound Med Biol, IF 2,998, J Ultrasound Med, IF 2,72 – hlavní autor, Ultraschall Med, IF 6,548) a 2 v česko – slovenském impaktovaném časopise (ČSNN, IF 0,35).

Výsledky výzkumu přispívají k rozšíření poznání o charakteristikách aterosklerotických karotických plátů v asociaci s rizikem progresu i vznikem klinické symptomatologie, identifikaci nezávislých rizikových faktorů pro rozvoj onemocnění velkých i malých tepen a rozšiřují možnosti praktického využití neinvazivních cévních vyšetřovacích metodik (DSCA, TCCS a qMRA) v diagnostických algoritmech pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním. Mezi originálními vědeckými poznatky a postupy je nutno zmínit především stanovené charakteristiky aterosklerotických plátů, spojené s jejich progresí v čase (šíře, nerovný povrch a exulcerace), dále odlišení stabilních a nestabilních plátů pomocí ultrazvukové elastografie, vytvoření a validaci experimentálního fantomu karotické stenózy a originální způsob měření průtokového objemu krve na mozkových tepnách pomocí sonografické metodiky TCCS.

**d) Kvalita formálního zpracování**

Formální zpracování odpovídá požadavkům na doktorskou disertační práci, celkový rozsah práce je 85 stran (kromě příloh). Členění práce je rovněž správné, po teoretickém úvodu a vymezení cílů práce následuje rozbor výše uvedených 5 výzkumných projektů, včetně metodik a výsledků. Poté následuje souhrnná diskuse a závěr. Práce obsahuje i abstrakt, seznam zkratk a závěrečný souhrn. Seznam literatury zahrnuje 144 citací.

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

Jaké byste navrhovala zohlednění rizikových charakteristik aterosklerotického plátu v praktickém postupu léčby pacienta v rámci primární/sekundární prevence iCMP?

Lze shear-wave elastografii aterosklerotických plátů již nyní využívat v rámci běžného vyšetření duplexní sonografií extrakraniálních tepen? Jaké je pro ni nezbytné technické vybavení?

Jaké je další plánované využití experimentálního modelu karotické stenózy?

Jaký význam pro změnu léčebného postupu v prevenci iCMP má zjištění distální angiopatie ve formě zvýšeného PI/RI?

Lze prakticky využít měření průtokového objemu mozkovými tepnami (například ACM) ke stanovení rizika regionální mozkové hypoperfúze s hrozícím low-flow infarktem?

**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. Petra Kešnerová prokázala tvůrčí schopnosti a další předpoklady pro úspěšnou vědeckou práci. Předložená práce splňuje požadavky kladené na disertaci v doktorském studiu oboru neurověd.