

Posudek oponenta habilitační práce

Univerzita Karlova	
Fakulta	I. Lékařská fakulta UK Praha
Obor řízení	Neurologie
Uchazeč	<i>MUDr. Tomáš Uher, Ph.D.</i>
Pracoviště uchazeče	I. Neurologická klinika, I. Lékařská fakulta UK Praha
Habilitační práce (název)	<i>Clinical relevance of brain atrophy measures in multiple sclerosis</i>
Oponent	Doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.
Pracoviště oponenta	Neurologická klinika, LF UK a FN Plzeň

Téma

Tématem habilitační práce je analyzovat prediktory a markery objasňující detailně patofyziologii roztroušené sklerózy. Již v úvodu práce autor konstatuje, že tradiční klinické symptomy nejsou dostatečně senzitivními prediktory aktivity a prognózy roztroušené sklerózy (RS). Naproti tomu abnormality zobrazení na magnetické rezonanci (MR) ukazují na možnosti více senzitivních markerů hodnotících aktivitu a prognózu onemocnění RS. Nejsou to jenom kumulativní multifokální léze zobrazené MR, ale také globální a regionální mozková atrofie hodnotící progresi onemocnění v kontextu s vývojem fyzické a kognitivní disability.

Úvodní část je věnována základním charakteristikám roztroušené sklerózy (epidemiologie, patogenéza, rizikové faktory, klinické formy a klinická symptomatika, nevylučuje symptomatiku kognitivní). Paraklinické markery jsou zaměřené zejména na zobrazení mozku a míchy MR, biochemické markery a optickou koherentní tomografii (OCT). Pro stanovení diagnózy RS jsou prezentovány základní 4 parametry:

- objektivizace klinické neurologické symptomatiky postižení mozku, míchy nebo zkrvového nervu
- průkaz diseminace postižení na MR v prostoru (≥ 1 symptomatická nebo asymptomatická léze v typických lokalizacích pro RS (periventrikulárně, juxtakortikálně, infratentoriálně a spinálně)
- průkaz diseminace v čase (nový relaps, MR nová léze nebo léze Gd enhancing současně s lézemi bez Gd enhancement, oligoklonální pásy v likvoru (OCB)
- diferenciální diagnostika

Klíčový význam po stanovení diagnózy RS má v klinické praxi aplikovaný relevantní management léčby a monitorování vývoje onemocnění, které dovoluje také predikovat prognózu. Habilitační práce se zaměřuje na hledání dostatečně senzitivních a specifických prediktorů vývoje aktivity a progresu RS. Poukazuje na limitované možnosti klinických parametrů v predikci vývoje onemocnění, aktivity onemocnění a účinnosti léčby, které jsou již v současné době nedostatečné. Poukazuje na nezbytnost aplikace paraklinických markerů, parametrů zobrazení MR a porovnání jejich senzitivity a specificity. K tomuto výzkumu použil autor klinický materiál studií ASA, SET a GQ, který v případě výzkumu prediktorů aktivity a progresu RS představuje rozsáhlý statisticky hodnotitelný klinický materiál longitudinálně zpracovaný v případě MR monitorování až 12 let.

Konvenční MR zahrnuje měření počtu a lokalizace T1-hypointenzních, T2-hyperintenzních a T1 kontrast enhancing lézí. Léze mají typickou lokalizaci spinální, infratentoriální, periventrikulární a juxta-cortikální. Principiálně se jedná o postižení bílé hmoty a identifikované patologické změny šedé hmoty jsou významnou determinantou aktivity RS. Přestože léze jsou histopatologicky heterogenní, jejich patogenetický mechanismus je akceptován jako zánětlivý. Konvenční MR zobrazení se ukázalo v čase jako

limitované pro senzitivnější a specifitější hodnocení nejenom diagnózy, ale zejména pro monitorování a predikci prognózy, účinnosti terapie a případné možnosti terapií včas eskalovat. Proto vývoj MR sekvencí k hodnocení celkové a lokální atrofie mozku se ukazuje jako nový směr. Byly vyvinuty techniky kumulativního měření vývoje regionální a globální atrofie mozku a jednotlivých jeho struktur, které diferentně reflektují vývoj nemoci a tím predikují vývoj RS. Jde zejména o struktury corpus callosum a regionální a globální objem mozku. Prezentovány jsou nejčastěji aplikované techniky SIENAX (Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy Cross-sectional), FreeSurfer, NeuroQuant, MS metrix, technika založená na modelu segmentace (FMRIB) nebo FIRST (Integrated Registration and Segmentation Tool). Longitudinálního měření objemových změn využívá technika SIENA a v Čechách, na I. Lékařské fakultě vyvinutá technika – poloautomatizovaný systém ScanView.

Hlavní cíle habilitační práce

Vysoká intra-individuální variabilita longitudinálního MR měření je neaplikovatelná pro hodnocení mozkové atrofie v klinické praxi a stala se základním motto pro tuto habilitační práci.

1. Prozkoumat shodu mezi měřeními MR získanými různými objemovými technikami pro posouzení "T2 lézí" a celkového mozkového objemu a jeho změn u pacientů s RS.
2. Stanovit hodnoty globální a regionální ztráty objemu mozku (cut-off hodnoty) schopné diferencovat zdravé kontroly a pacienty s RS.
3. Vyšetřit výskyt lineárních a nelineárních trajektorií ztráty objemu mozku u pacientů s RS.
4. Kvantifikovat, do jaké míry by bylo možné vylepšit přesnost vyhodnocování objemu mozku pomocí vysokofrekvenčního MR monitoringu v krátkodobém časovém intervalu.
5. Prozkoumat prediktivní vliv časných změn na MR s ohledem na aktivitu relapsů a na vývoj progresu disability u pacientů po první demyelinizační atace RS.
6. Vyhodnotit prediktivní význam širokého spektra časných MR markerů v homogenním vzorku pacientů s relaps-remitentní formou RS léčených interferonem. Dále prozkoumat, zda kombinace volumetrických MR markerů se zavedenými klinickými prediktory může usnadnit včasnou identifikaci pacientů s dlouhodobě nedostatečnými výsledky léčby.
7. Generovat algoritmus založený na MR, který umožní klinikům identifikovat RS pacienty, kteří potřebují neuropsychologické vyšetření a ty s nejvyšším rizikem kognitivního deficitu v nejbližším hodnoceném období.
8. Prozkoumat, zda se míra asociace mezi MR měřeními a kognitivními nálezy liší v různých dílčích populacích pacientů s RS.

Struktura

Habilitační práce má celkem 103 stran – vlastní práce má 90 stran.

Práce je rozdělena celkem do 6 kapitol. Vedle úvodní části a stanovených cílů, je detailně propracována metodika jednotlivých MR technik, analýza výsledků a jejich porovnání. Dále pak metodiky klinického hodnocení, zejména neuropsychologických testů aplikovaných v klinické praxi k objektivizaci kognitivního deficitu u pacientů s RS.

Ve čtvrté kapitole jsou charakterizovány soubory pacientů v jednotlivých klinických studiích, ve kterých bylo v definovaném časovém algoritmu prováděno MR vyšetření. Jednalo se celkem o 4 soubory hodnocených subjektů.

Klinická studie SET, multicentrická, prospektivní observační studie 220 pacientů po první demyelinizační atace probíhající v letech 2005-2009. První MR vyšetření bylo prováděno nejméně 30 dnů po ukončení léčby kortikosteroidy.

Klinická studie ASA (Avonex-Steroid-Azathiorine) 2letá randomizovaná, dvojitě slepá, placebo-kontrolovaná studie hodnotící klinické a MR výsledky léčby interferonem- β -1a (IFN β -1a) intramuskulárně u 181 pacientů s relaps-remitentní formou RS, probíhající v letech 1999-

2003. Následná dlouhodobá extenze studie v průměru doby trvání 12 let ve spolupráci s Univerzitou v Buffalo, USA.

GQ studie (Grant Quantitative), 3letá prospektivní observační studie zahrnující 1226 pacientů s RS, kde byla použita baterie klinických a paraklinických testů včetně volumetrického hodnoticího programu MR mozku. Studie probíhala v letech 2012-2015.

QMRI program – všichni pacienti s dg. RS, kteří měli provedeno MR vyšetření na Radiodiagnostické klinice, VFN Praha od března 2000, byli zařazení do kvantitativního MR programu. Celkem 3430 pacientů, tj. 20 053 MR mozku, bylo zařazeno do tohoto QMRI programu. U 1171 pacientů byla potvrzena diagnóza RS a opakovaně v průběhu 4 a více let provedeno opakovaně 5 a vícekrát vyšetření MR mozku. V další skupině 1757 RS pacientů, měli MR mozku vyšetřeno 3x a více v průběhu 4 a více let. Všechna MR vyšetření byla provedena na totožném přístroji Gyroscan, Philips 1.5 Tesla s totožným MR protokolem. Jedná se o kohortu pacientů z reálné klinické praxe s diagnózou klinicky izolovaný syndrom, relaps-remitentní RS, sekundárně a primárně progresivní RS. Kontrolní skupina subjektů byla postupně vytvořena v průběhu let 2001-2014, celkem 133 subjektů, kde základním vylučujícím kritériem byl jakýkoliv abnormální nález na MR mozku a anamnéza neurologických symptomů atrofie mozku. Tyto subjekty měly v průběhu 2 a více let provedeno 3 a více MR vyšetření.

V páté kapitole jsou prezentovány jednotlivé techniky a analýzy měření mozkové atrofie: nový semi-automatizovaný systém měření mozkové atrofie, ScanView software volumetrické analýzy, patologický cut-off pro měření ztráty objemu mozku, výskyt ne-lineární ztráty objemu mozku u pacientů s RS, role vysoké frekvence MR monitoringu v detekci mozkové atrofie, časná MR predikce klinické progresy v průběhu léčby CIS, význam kombinace klinických a MRI markerů pro predikci disability, identifikace pacientů s RS s nejvyšším rizikem kognitivní poruchy pomocí integrovaného přístupu k hodnocení MR mozku.

Šestá kapitola sumarizuje výsledky s možnou aplikací do reálné klinické praxe a hypotézy možného dalšího využití MR v rámci diagnostiky a monitorování RS.

Součástí habilitační práce je na začátku seznam použitých zkratk a na konci seznam použité literatury, celkem 261 citací včetně vlastních prací publikovaných zejména v posledních 3 letech v zahraničních impaktovaných časopisech.

Práce je napsána v anglickém jazyce, koncipována je logicky, obrázky a grafy vhodně doplňují výsledky jednotlivých analýz a přispívají ke srozumitelnosti výsledků. Spolupráce se zahraničním pracovištěm a porovnání vzájemných výsledků je nepochybně potvrzením kvality a významu této habilitační práce i pro klinickou praxi. Právě proto by si Univerzita Karlova v Praze, kde se koná habilitační řízení, zasloužila stručný souhrn v jazyce českém.

Metodika a výsledky

Nový semi-automatizovaný systém měření mozkové atrofie, ScanView software volumetrické analýzy.

Studie prokázala, že ScanView technika vyvinutá na Radiodiagnostické klinice VFN Praha je srovnatelná s již zavedenými metodami pro stanovení zátěže lézí T2 a změn objemu celého mozku u RS. Porovnání výsledků MR měření mezi ScanView a SIENA (Univerzita Buffalo, USA) bylo jednoznačně ve shodě. Narůstající poznání klinické relevance s mozkovou atrofií podporuje standardizaci a validaci MR volumetrických technik pro klinickou praxi. Je však potřeba dalších studií zejména pro větší přesnost, reprodukovatelnost a hodnocení inter-individuální variability MR volumetrických technik.

Patologický cut-off pro měření ztráty objemu mozku

Ačkoliv se nedávná dlouhodobá studie pokusila definovat specifické hodnoty cut-off pro patologickou ztrátu objemu celého mozku, dosud nebyly stanoveny široce přijímané hodnoty regionální a globální patologické atrofie mozku. Kromě toho není jasné, zda by cut-off bylo použitelné v různých populacích RS, v krátkodobých studiích nebo s použitím jiného MR softwaru. Prezentovaná studie naznačuje, že zavedené cut-off hodnoty globální a regionální atrofie mozku může usnadnit identifikaci pacientů s progresí onemocnění, u nichž existuje zvýšené riziko trvalého poškození mozku.

Role vysoké frekvence MR monitoringu v detekci mozkové atrofie

Souhrnně výsledky naznačují, že zvýšení frekvence sledování MRI z každých 12 měsíců na každých 6 měsíců by vedlo pouze k nepatrnému zlepšení (změna přesnosti $\leq 2,6\%$) při odhadování ztráty objemu mozku u jednotlivých pacientů během krátkodobého sledování. Naproti tomu MR monitoring 2x měsíčně zvýšil identifikaci mozkové atrofie o 10.5-22.2%. Nejzávažnější limitací prezentované studie byla skutečnost, že jsou pouze nepřímé statistické důkazy podporující objektivnější odhad ztráty objemu mozku na základě posouzení vyššího počtu MR vyšetření.

Časná MR predikce klinické progresy v průběhu léčby CIS

Prezentovaná studie ukazuje, že kontrast vychytávající léze, zvětšení T2 lézí a zvýšení ztráty objemu corpus callosum a větší objem laterálních mozkových komor časně po první atace (déle než 6 měsíců) by mohl sloužit k identifikaci pacientů s vyšším rizikem progresy na léčbě IFN β -1a, 1x týdně intramuskulárně. Bude však potřeba dalších kontrolovaných nebo komparativních studií k potvrzení klinické relevance těchto MR markerů. Navrhované prediktory MR by mohly odrážet ztrátu objemu mozku v důsledku pseudoatrofie související s protizánětlivým účinkem imunomodulačních léků spíše než neurodegenerací.

Význam kombinace klinických a MR markerů pro predikci stupně disability

Nejdůležitějšími prediktory progresy disability u relaps-remitentní formy RS jsou uvažovány: výskyt nových T2 lézí, akumulace objemu T2 lézí a T1 lézí, globální mozková a regionální atrofie, stejně tak šedé hmoty a thalamu. Výsledky prezentovaných studií ve shodě potvrdily klíčovou roli nových T2 lézí, většího objemu T2 a T1 lézí a atrofie thalamu v predikci progresy disability u pacientů s relaps-remitentní formou RS. Výsledky prezentovaných studií potvrzují, že kombinace stanovených klinických a paraklinických prediktorů s novými regionálními volumetrickými markery, jako objem corpus callosum a thalamu usnadňují identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem kumulativní trvalé disability v čase. Tyto prediktory mohou usnadnit predikci trvalé disability a podpořit terapeutické rozhodnutí. Stratifikací pacientů se zvýšeným rizikem progresy disability, by bylo možno identifikovat pacienty, kteří budou profitovat z časně eskalace léčby.

Identifikace RS pacientů s nejvyšším rizikem kognitivní poruchy pomocí integrovaného přístupu k hodnocení MR mozku

Kognitivní porucha je stále více uznávána jako důležitá determinanta postavení v zaměstnání a souvisejících společenských aktivitách, nepříznivě ovlivňuje sociální fungování, zvládnání, kvalitu života a dodržování léčby u pacientů s RS. I když byly pro klinické použití navrženy zkrácené neuropsychologické baterie, jako jsou BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS), krátké kognitivní hodnocení stále není dostupné velké části pacientů, které vidí RS specialista. Výsledkem je, že značný počet pacientů s RS s kognitivní poruchou zůstává do značné míry nezjištěný. Asociace abnormit na MR mozku s kognitivní kapacitou u RS je známa. Bylo potvrzeno, že objem T1 a T2 lézí může korelovat s rizikem kognitivního poškození. Cílem studie bylo vytvořit na MR zobrazení postavený algoritmus, který umožní klinikům identifikovat pacienty s RS, kteří potřebují neuropsychologické hodnocení a jsou ve zvýšeném riziku vývoje kognitivního deficitu v časném stadiu RS. Z výsledků prezentované studie 1253 zařazených pacientů a použitého hodnocení vyplynulo, že MR hodnocení závažnosti lézí a atrofie celého mozku usnadňují identifikaci RS pacientů s kognitivním deficitem. V rutinní klinické praxi, kde není k dispozici MR volumetrie, může měření objemu T2 lézí a mozkové parenchymální frakce poskytnout lékařům nástroj pro hodnocení individuálního rizika kognitivního deficitu. V době vzestupu poznání klinické relevance kognitivního deficitu u RS, možnosti neuro-rehabilitace a účinnějších léků ovlivňujících RS, je časná identifikace rizika kognitivního poškození zásadní.

Závěry a význam pro klinickou praxi

Z výsledků a závěrů této habilitační práce je nutno na prvním místě zdůraznit doporučení pro použití měření mozkové atrofie v klinické praxi. Obecně se akceptuje, že vysoká proměnlivost longitudinálního MR měření v důsledku biologických a technických biomů neumožňuje spolehlivý odhad míry mozkové atrofie u jednotlivých pacientů. Kromě toho je zmíněna neuspokojivá přesnost cut-off mozkové atrofie, pokoušející se rozlišovat

fyziologické a patologické parametry mozkové atrofie. I přes to je doporučeno, aby při hodnocení složitého systému MR monitorování mozku RS pacientů byly zohledněny následující body:

1. Jednotná longitudinální MR volumetrická měření globální nebo regionální mozkové atrofie použitelná pro individuální predikci nebo pro longitudinální monitorování. Kombinace různých typů tradičních a objemových MR a klinických výsledků, může mít potenciál nahradit vysokou proměnlivost jednotlivých markerů a poskytnout vysokou přesnost měření použitelnou u jednotlivých pacientů.
2. Přesnost měření mozkové atrofie může být zlepšena u jednotlivých pacientů, pokud se místo jednoho scanu provede série po sobě jdoucích vyšetření MRI. Tento přístup by mohl představovat další možnost pro minimalizaci vysoké proměnlivosti jednotlivých MR zobrazení a klinických markerů a zajištění přesnosti měření, což by umožnilo jeho použitelnost u jednotlivých pacientů. Minimální počet potřebných MR scanů a nejkratší následná doba potřebná k získání přiměřené chyby měření, musí být potvrzena dalším výzkumem. Předběžné nálezy ukázaly, že delší následné sledování (≥ 2 roky), ale vyšší počet MR kontrol může poskytnout lepší přesnost měření ztráty objemu mozku u jednotlivých pacientů.
3. MR měření, jako je absolutní objem lézí T2 nebo mozková parenchymální frakce, mají podstatně nižší chyby měření a vyšší variabilitu mezi subjekty ve srovnání s longitudinálními výsledky. Proto je doporučeno, aby tyto MR markery byly použity pro predikci nebo odhad rizika progresu postižení u jednotlivých pacientů. Mozkovou parenchymální frakci však vzhledem k její technologii nelze použít k dlouhodobému sledování mozkové atrofie.

V úplném závěru je nutno podtrhnout hlavní výstupy z této habilitační práce:

- U většiny pacientů je přítomna vysoká inter-individuální variabilita longitudinálních MR měření objemu mozku.
- Zavedené hodnoty cut-off patologické mozkové atrofie mají relativně nízkou přesnost.
- Chyba měření mozkové atrofie je kompatibilní s cut-off hranicemi patologické mozkové atrofie.
- Hodnocení MR trajektorií (založených na více MR skenech během dlouhodobého sledování) a hodnocení komplexu spektra globální a regionální atrofie mozku a lézionálního volumetrického markeru, by v budoucnu mohlo potenciálně umožnit použití objemových měření u jednotlivých pacientů.
- Některá regionální měření mozkové atrofie (corpus callosum, laterální komory) mohou být vhodnější pro monitorování nemoci kvůli jejich větší specifčnosti pro RS a vyšší inter-individuální variabilitě.
- Specifická volumetrická měření (například objem lézí nebo mozková parenchymální frakce) mají vyšší inter-individuální variabilitu a nižší intra-individuální variabilitu ve srovnání s longitudinální volumetrií. Lze je tedy spolehlivě použít pro predikci odhadu rizika progresu postižení, a to i u jednotlivých pacientů.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Jaký algoritmus MR měření a monitorování pacientů s RS by navrhl v současnosti do klinické praxe na základě prezentovaných závěrů.
2. Je v současných podmínkách sítě MS center a MR pracovišť v ČR reálné zavedení měření a monitorování regionální a globální mozkové atrofie do klinické praxe, s cílem použít pro predikci progresu disability a časně eskalace léčby?
3. Lze aplikovat prezentovaný ScanView software pro monitorování a detekci i jiných patologických jednotek kromě patologické mozkové atrofie v čase, např. PML?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Tomáše Uhra, Ph.D. „*Clinical relevance of brain atrophy measures in multiple sclerosis*“ splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru neurologie Univerzitou Karlovou v Praze. Nadstandardní je spolupráce se zahraničním pracovištěm v Buffalu, USA a prezentované srovnatelné výsledky výzkumu s přesahem regionálním a dopadem do reálné klinické praxe v celosvětovém měřítku.

Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě udělit MUDr. Tomáši Uhrovi, Ph.D. titul *docent pro obor neurologie*.

V Plzni dne 14.08.2019

..... 

Doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.