

1. neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Oponentský posudek

**MUDr. Tomáš Dorňák: Léčba ischemické cévní příhody v zadním povodí se zaměřením
na akutní okluzi arterie basilaris**

Předkládaná disertační práce se věnuje tématu akutní terapie cévní mozkové příhody (CMP) při okluzi a. basilaris (AB). Celkový rozsah práce je 123 stran rozdělených do 10 kapitol, přičemž kapitoly 2 až 5 vycházejí z autorových publikací. Obecná část je obsažena v 1. a 2. kapitole a část speciální v 3. až 5. kapitole. Ve všech pracích je Dr. Dorňák prvním autorem, jedna práce je přehledová a další tři jsou původní vědecké publikace.

V úvodní kapitole autor přehledně prochází problematikou okluze AB začínajíc historií, anatomií, epidemiologií a dále etiopatogenezí, klinickou manifestací, diferenciální diagnostikou a diagnostikou samotné okluze AB. Na straně 18 je odkaz na Obrázek 1. v textu uveden jako Figure 1.

Druhá kapitola vychází z přehledové práce, ve které jsou shrnuty možnosti terapie akutní okluze AB s patřičnými referencemi. Nicméně vzhledem k datu práce chybí zmínka o systematické review a meta-analýze od autorského kolektivu Dr. Kumara z roku 2014 (analyzováno 45 studií, celkově 2056 pacientů s okluzí AB).

Speciální část začíná třetí kapitolou, ve které se autor zabývá prediktory klinického outcome u BAO. Jedná se o retrospektivní studii z dat ze 2 center, dle které dobrý klinický outcome negativně predikuje vyšší věk, diabetes mellitus a závažnost neurologického deficitu. Po metodické stránce nebyl v datech k dispozici přesný „onset-to-treatment time“ (OTT) – uvádí se pouze odhadovaný čas – což není uvedeno mezi limitacemi studie.

Ve čtvrté kapitole autor pojednává o bezpečnosti a účinnosti i.v. trombolýzy u pacientů s akutní ischemií v zadním povodí, a dále porovnává riziko krvácení po i.v. trombolýzy mezi pacienty s CMP v zadním vs. předním povodí. Jedná se o monocentrickou retrospektivní studii analyzující data za 10 let. Dle výsledků studie jsou prediktory dobrého klinického outcome po 90 dnech od iktu v zadní cirkulaci vyšší věk, těžký neurologický deficit a progresse ischemické léze po 24 hodinách. Dále ischemická CMP v předním povodí byla identifikována multivariační analýzou jako signifikantní prediktor intracerebrální hemorragie (ICH). Dále autoři vzhledem k výskytu ICH u iktu v zadním povodí v jejich souboru naznačují, že by mohli pacienti profitovat z podání i.v. trombolýzy i po 4,5 hodinách od vzniku iktu v zadní cirkulaci.

Možnosti endovaskulární intervence u okluzí AB jsou rozebrány v páté kapitole. Autor prezentuje retrospektivní studii na datech ze 4 center, ve které hodnotí bezpečnost a účinnost

jednotlivých konceptů endovaskulární terapie. Jako prediktory dobrého outcome 30 a 90 dnů od iktu byly identifikovány arteriální hypertenze, NIHSS v čase léčby a OTT.

Celkově je disertační práce dobře organizována a jednotlivé části na sebe logicky navazují. Nedostatky charakteru překlepů a gramatických chyb se vyskytují minimálně a nemají vliv na celistvost textu. Disertace posouvá naše znalosti o prognóze a komplikacích pacientů s okluzí bazilární arterie. Předloženou disertační práci doporučuji k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby doporučuji udělit akademický titul Ph.D.

Otázky pro autora:

- 1) Jak by autor vysvětlil rozdílné riziko ICH v přední oproti zadní mozkové cirkulaci?
- 2) Co autor považuje za nejlepší terapeutický postup v léčbě akutní okluze AB?

Doc. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.
Vedoucí Komplexního cerebrovaskulárního centra
I. Neurologická klinika
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
mobil: +420 734 415 887
fax: +420 5 4318 2621

A rectangular area of the document has been redacted with a solid pink color, obscuring the signature of the reviewer.

O p o n e n t s k ý p o s u d o k
na dizertačnú prácu

Názov práce: Léčba ischemické cévní mozkové příhody v zadním povodí se zaměřením na akutní okluzi arteria basilaris.

A u t o r : MUDr. Tomáš D o r ň á k
študijný odbor neurologia
Univerzita Palackého v Olomouci

O p o n e n t : MUDr. Vladimír Nosál, PhD.
Neurologická klinika
Jesseniova lékařská fakulta UK
M a r t i n

Predložená písomná dizertačná práca MUDr. Tomáša D o r ň á k a je vypracovaná na 85 stranách mimo zoznamu použitej literatúry. Súčasťou teoretickej ako aj odbornej časti je celkovo 12 tabuliek, 4 obrázky a 2 grafy. Vedecká a odborná časť práce je podložená okrem vlastných výsledkov aj 151 literárnymi citáciami z ktorých 62 prác nie je starších ako 5 rokov, čo predstavuje 41 % z celkového počtu literárnych citácií.

MUDr. Tomáš D o r ň á k publikoval in extenzo 20 prác, z toho ako prvý autor publikoval 4 práce vo vedeckých časopisoch s IF so sumárnym IF 8,367 (z toho jedna práca je aktuálne v tlači). Publikované práce MUDr. Tomáša D o r ň á k a získali celkovo 21 citácií, z toho 10 je SCI citácií.

MUDr. Tomáš D o r ň á k bol aktívny aj v prednáškovej činnosti, je prvým autorom 20 prednášok, ktoré boli prednesené formou prednášok alebo posterov na domácich ale aj zahraničných podujatiach.

U menovaného je potrebné pozitívne ohodnotiť aj aktivity spojené s riešením grantových úloh. Je hlavným riešiteľom 2 IGA grantov, odborným spolupracovníkom 1 IGA grantu MZ ČR a spoluriešiteľom 1 AZV grantu MZ ČR.

Predložená dizertačná práca je klasicky členená na úvodnú teoretickú časť (34 strán), v ktorej sa autor venuje literárnemu prehľadu o súčasnom stave problematiky. Oceňujem, že autor uvádza historický prehľad vývoja názorov na oklúziu bazilárnej artérie. Teoretická časť je ďalej didakticky správne členená na anatómiu, epidemiológiu, patofyziológiu, klinický obraz, diagnostiku a súčasné terapeutické možnosti.

Konštatujem, že táto časť práce je spracovaná prehľadne, kriticky a na primeranej odbornej úrovni. Z uvedeného logicky vyplýva, že autor dokázal jasne vytýčiť ciele vlastnej štúdie. Celkové spracovanie literárneho prehľadu, ako aj počet použitých literárnych zdrojov poukazuje na dobrú orientáciu autora v riešenej problematike, na jeho teoretické poznanie problematiky, ako aj na jeho schopnosť premyslene a cieľavedome narábať s literárnymi údajmi.

Veľmi oceňujem, že v práci je možné identifikovať len niekoľko nedostatkov. Z formálneho hľadiska je prítomných iba niekoľko preklepov, v literatúre evidentne v dôsledku banálnej chyby došlo k nesprávnemu očíslovaniu citácii. Ku gramatickej stránke práce sa nevyjadrujem.

Z odborného hľadiska nemám k práci zásadnejšie pripomienky. Ciele sú stanovené logicky, metodika práce je veľmi dobre nadizajnovaná. Štatistické metódy boli použité správne. Výsledky sú prehľadne a zrozumiteľne spracované. Oceňujem multicentrickú spoluprácu jednotlivých pracovísk. Výsledky práce sú originálne a z klinického (praktického) pohľadu veľmi cenné. V diskusii a záveroch autor dostatočne preukázal jeho schopnosť interpretácie výsledkov.

Môžem skonštatovať, že dizertačná práca má značný význam pre odbor, prináša originálne výsledky, aplikovateľné v bežnej klinickej praxi. Toto tvrdenie je podporené aj faktom, že výsledky práce boli akceptované k publikovaniu renomovanými zahraničnými odbornými časopismi.

Na autora mám nasledovné otázky:

1. Ako autor chápe rozdiel medzi rekanalizáciou a reperfúziou?
2. Aký celkový podiel tvorili pacienti s disekciou vertberálnej tepny?
3. Prítomnosť rizikových faktorov (arteriálna hypertenzia, ICHS, hyperlipidémia ... atď) u zaradených pacientov bola zistená iba anamnesticky alebo bola aj objektivizovaná?

Pri celkovom hodnotení dizertačnej práce MUDr. Tomáša D o r ň á k a konštatujem, že práca má charakter originálnej vedeckej práce a splňa všetky potrebné kritéria.

Prácu **o d p o r ú ě a m** k obhajobe. Súčasne **o d p o r ú ě a m**, aby po úspešnej obhajobe bol MUDr. Tomášovi D o r ň á k o v i udelený akademický titul philosophiae doctor (PhD.) v študijnom odbore „Neurológia“ podľa §47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Martine 8. 9.2015

MUDr. Vladimír Nosál, PhD.

Neurologická klinika JLF UK



Oponentský posudek disertační práce

MUDr. Tomáše Dornáka,

studenta prezenční formy doktorského studijního programu na LF UP v Olomouci

Léčba ischemické cévní mozkové příhody v zadním povodí se zaměřením na akutní okluzi arterie basilaris

Předkládaná disertační práce je po krátkém úvodu tvořena jednou přehlednou vědeckou prací a třemi původními vědeckými články autora publikovanými v impaktovaných časopisech, a to až s IF 3,833.

Práce je přehledná, se zcela minimálním počtem chyb. V úvodu, z hlediska čtenáře, jsou neúplné názvy podkapitol a jsou použity některé nesprávné termíny (multimodální výpočetní tomografie a multimodální magnetická rezonance), ale toto nepovažuji za zásadní. Dále po úvodu chybí stanovení cílů disertační práce, nicméně z následujících uvedených publikací cíle práce vyplývají. Grafická úprava práce je jednotná a pečlivá.

Zvolené téma:

Zvolené téma považuji za velmi významné a z pohledu péče o pacienty s akutní cévní mozkovou příhodou v ČR za velmi aktuální. Péče o pacienty s akutní cévní mozkovou příhodou zaznamenala v posledních letech velký pokrok a vzrostl i počet nemocných s akutním uzávěrem bazilární tepny ošetřovaných mechanickou trombektomií. Z tohoto hlediska práce zpracovává velmi kvalitně a pečlivě klinické výsledky velkého souboru nemocných s akutním uzávěrem bazilární tepny.

Zvolené metody zpracování:

Hlavní část disertační práce je tvořena čtyřmi autorovými publikacemi.

V první publikaci autor rozebírá současné možnosti léčby akutního uzávěru bazilární tepny na podkladě literárních údajů.

V druhé publikaci retrospektivně hodnotí prediktivní faktory dobrého klinického výsledku léčby u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou na podkladě uzávěr bazilární tepny na

poměrně velkém souboru 70 nemocných ze dvou center. Jsou zhodnoceny i faktory v literatuře dříve detailně nezkoumané.

Ve třetí publikaci jsou retrospektivně srovnány klinické výsledky a bezpečnost (četnost intracerebrální hemoragie) léčby pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou v předním a zadním povodí podáním intravenózní trombolýzy, opět na velkém souboru 882, resp. 877 pacientů. Podle zjištění autora je tato publikace v době zpracování největší monocentrickou studií na toto téma, což je jistě velmi významné.

Poslední publikace v disertační práci je opět retrospektivním zhodnocením bezpečnosti a účinnosti endovaskulární léčby velkého souboru 72 nemocných s akutním uzávěrem bazilární tepny léčených v různých centrech ČR.

V původních vědeckých publikacích jsou jasné stanovené cíle, správně popsána metodika. Výsledky jsou skvěle zpracované statisticky. Diskuze v jednotlivých článcích je dostatečná. Závěry jsou pak jasné formulované. V závěru disertační práce autor stručně shrnuje jednotlivé výsledky práce, které odpovídají cílům stanoveným v publikacích.

Výsledky práce a nové poznatky:

Výsledky analýz souborů nemocných s akutní okluzí bazilární tepny jsou zpracovány a diskutovány v jednoduchých publikacích a přináší zcela jistě významné a některé nové poznatky. Analýza nezávislých negativních prediktorů dobrého klinického výsledku léčby u pacientů léčených pro akutní okluzi bazilární tepny přináší nové poznatky, které mohou do budoucna přispět k rozhodování o způsoby léčby u těchto pacientů.

Zpracování výsledků léčby akutního uzávěru mozkových tepen intravenózní trombolýzou přineslo zajímavé vědecké zjištění nižšího rizika intracerebrálního krvácení u nemocných s akutní cévní mozkovou příhodou v zadním povodí, což by mohlo přispět k dalšímu zkoumání a následně k rozšíření časového okna pro podání intravenózní trombolýzy.

Poslední analýza prokázala, že multimodální endovaskulární rekanalizace akutního uzávěru bazilární tepny je efektivní a že intravenózní trombolýza, jako "bridging" terapie by měla být zahájena co nejdříve, a to je nezanedbatelná vědecká informace.

Publikační činnost:

Publikační činnost autora disertační práce je naprosto dostačující.

Na autora mám tyto dotazy:

1. V souboru pacientů léčených endovaskulárně pro akutní uzávěr bazilární tepny byl implantován stent u 4 nemocných. Sledovali jste u těchto pacientů dlouhodobou průchodnost stentu? Pokud ano a pokud došlo k uzávěru stentu, jak se tato skutečnost projevila na klinickém stavu pacienta?
2. Prokázali jste, že jedním ze signifikantních nezávislých prediktorů 30 a 90denního výsledného klinického stavu je i čas do zahájení léčby. Máte nějaký návrh, jak dále zkrátit tento čas?
3. Jaký by měl být optimální léčebný algoritmus u pacientů s akutním uzávěrem bazilární tepny?

Předkládaná práce MUDr. Tomáš Dorňáka splňuje podmínky kladené na disertační práci. Autor v disertační práci prokázal schopnost vědecké práce. Proto **doporučuji** předloženou disertační práci k obhajobě a navrhuji, aby byl na základě úspěšné obhajoby MUDr. Tomáši Dorňákovi udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci 9. 9. 2015


doc. MUDr. Marie Černá, Ph.D.

Radiologická klinika FN a LF UP

I. P. Pavlova 6

779 00 Olomouc

tel.: 58 585 4728

email: mcernam@seznam.cz