



**Neurologická klinika  
Komplexní cerebrovaskulární centrum  
Univerzita Karlova –  
Lékařská fakulta v Hradci Králové a  
Fakultní nemocnice Hradec Králové**



*Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové*

**POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE KPT. MUDR. NORBERTA SVOBODY**

**Univerzita Karlova**

**Fakulta:** 1. lékařská fakulta

**Obor:** Neurovědy

**Uchazeč:** Kpt. MUDr. Norbert Svoboda

**Pracoviště:** Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a UVN Praha

**Disertační práce:** Stenóza karotidy

**Oponent:** prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN

**Pracoviště:** Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

**Text posudku**

Předložená práce má celkem 85 stran, z toho na vlastní text připadá 60 stran. Před textem jsou zařazeny prohlášení autora, identifikační záznam disertace, poděkování, abstrakt a klíčová slova (v české a anglické verzi), seznam zkratk a obsah. Za textem jsou přiloženy souhrn v české i anglické verzi, přehled literatury a přehled publikací autora rozdělený na publikace, které jsou podkladem disertační práce a publikace bez vztahu k tématu disertační práce.

V Úvodu se autor zabývá obecně významem cévních mozkových příhod, základní anatomii karotické cirkulace (zde by si zasloužila zmínku i vertebrobasilární cirkulace, zásobující krví další oblasti mozku) a základní patofyziologií karotické stenózy. Autor uvádí "Nejstarší užívanou metodou k detekci zúžení tepny byla angiografie. ... Později se vyvinuly

neinvazivní metody, které angiografii nahradily. Dnes se angiografie používá jen výjimečně v případě nejistoty během diagnostiky." Zde by bylo vhodné zmínit, že se jedná o "katetrizační angiografii". V rámci medikamentózní terapie zmiňuje autor v Úvod pouze "antiagregační terapii" a měl by zde zmínit i terapii hypolipidemickou (statiny) – tuto přitom v dalším textu uvádí. Autor dále pojednává o obecné historii karotických stenóz, přičemž začíná již v antickém Řecku, o historii léčby těchto stenóz a jejich epidemiologii, o anatomii a histologii karotid, patofyziologii aterosklerózy karotid, patologickém obrazu aterosklerotického plátu, příznacích karotické stenózy, její diagnostice pomocí digitální subtrakční angiografie (DSA) i neinvazivních metod a léčbě konzervativní, chirurgické i endovaskulární (včetně porovnání posledních dvou zmíněných modalit).

V následujících částech disertace prezentuje autor 3 vlastní prvoautorské studie. V první studii, která byla publikována v roce 2023 v časopise *Antioxidants (Basel)* (IF<sub>2022</sub> 7,0; Q1), se autoři zabývali histologickou strukturou karotických plátů a jejich vztahem ke klinickým projevům. Prokázali přitom vztah mezi symptomatickou stenózou a přítomností pěnových buněk a trombózou v plátu a také nestabilním plátem dle komplexního hodnocení dle American Heart Association (AHA). Výsledky této studie jsou přínosem k pochopení patofyziologie rozvoje nestabilního plátu, nemají však přímé klinické uplatnění.

Ve druhé studii, publikované v roce 2022 v časopise *Acta Neurochir (Wien)* (IF 2,4; Q2) hodnotili autoři přesnost stanovení stupně karotické stenózy pomocí DSA ve srovnání s histologicky zpracovanými pláty získanými během karotické endarterektomie (CEA). Neprokázali přitom korelaci mezi stupněm stenózy naměřeným oběma metodami, a to dle klasifikací European Carotid Surgery Trial (ECST) ani North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Výsledky této studie již mají dopad na klinickou praxi, kdy by podle stanoviska autorů měla být doporučení pro alternativní angiografické metody (výpočetně tomografickou angiografii [CTA] a magneticko-rezonanční angiografii [MRA]) individualizována a neměla by být založena pouze na DSA.

Největší potenciální dopad pro klinickou praxi pak mají výsledky třetí studie, publikované v roce 2022 v časopise J Stroke Cerebrovasc Dis (IF 2,5; Q3), ve které prokázali autoři roli biomarkeru oxidativního stresu malonyldialdehydu (MDA) jako prediktoru nestabilního karotického plátu – jeho hladina byla signifikantně vyšší u pacientů s pláty symptomatickými ischemickou cévní mozkovou příhodou ve srovnání s pacienty s pláty symptomatickými amaurosis fugax a s pláty asymptomatickými. Stanovení plazmatické hladiny MDA předoperačně mělo větší prediktivní význam než histologická analýza plátu s využitím klasifikace AHA.

V závěru disertace autor shrnuje výsledky výše uvedených studií a jejich možný dopad pro klinickou praxi.

K disertační práci mám řadu (převážně formálních, ale i obsahových) připomínek.

- V Abstraktu se objevují některé zkratky bez jejich rozepsání (AHA, ECST).
- V textu nejsou v některých případech užity zkratky již při prvním výskytu termínu, pro který jsou následně používány; některé zkratky pak nejsou rozepsány při jejich prvním užití. I po definování některých zkratk nejsou tyto konzistentně užívány v dalším textu.
- V disertaci se objevují drobné překlepy, chybějící čárky, někde autor užívá chybně desetinné tečky místo desetinných čárek, u CO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub> není dvojka ve formátu dolního indexu.
- Zkratka „CT“ představuje nikoliv „počítačovou tomografii“, ale „výpočetní tomografii“.
- Zkratka „MRA“ představuje nikoliv „magnetickou rezonanci s tomografií“, ale „magneticko-rezonanční angiografii“.
- Zkratka „TOF“ představuje nikoliv „time of light“, ale „time of flight“.
- Místo termínu „kognitivní úpadek“ je vhodnější používat termín „kognitivní pokles“ nebo „kognitivní deficit“.

- Místo termínu „hypertense“ je vhodnější používat v souvislostech disertační práce termín „arteriální hypertenze“, protože v neurovědách pracujeme (v jiných souvislostech) i s termínem „intrakraniální hypertenze“.
- Přestože je odkazováno na Tabulku 1 na straně 21, samotná tabulka je až na straně 37.
- Chybné je následující tvrzení: „Pokud ale dojde k protržení plátu a k embolizaci, projeví se tato událost jako ipsilaterální monokulární slepota či hemisferální infarkt – označováno jako tranzitorní ischemická ataka (TIA) nebo ischemická CMP (iCMP).“ Je totiž nutno rozlišovat mezi tranzitorní ischemickou atakou a mozkovým infarktem – obojí sice vznikají v důsledku mozkové ischemie, ale TIA rozhodně není mozkovým infarktem. V současné době navíc platí tkáňová definice TIA – bez jejího striktního časového ohraničení.
- Není také pravdou, že v případě postižení karotidy je významnější neurologický deficit na horní končetině (autorem nesprávně označované jako „ruka“) než na končetině dolní (autorem nesprávně označované jako „noha“). Toto je typické pro postižení arteria cerebri media, zatímco při postižení arteria cerebri anterior (rovněž větve vnitřní karotidy) je neurologický deficit naopak výraznější na končetině dolní.
- CTA nelze označit jako zcela neinvazivní metodu, protože vzhledem k nikoliv nepodstatné radiační zátěži, kterou autor ostatně sám správně zmiňuje, se jedná o metodu semiinvazivní.
- Kalcifikace na CT nejsou „hypertenzní“, ale „hyperdenzní“.
- V případě ultrazvuku zmiňuje autor pouze měření stupně stenózy pomocí Dopplera na základě měření peak systolic velocity. Stupeň stenózy lze přitom hodnotit i v B-módu, a to jak v longitudinálním, tak i v příčném řezu.
- Není také pravdou, že ultrazvuk „nemůže ohodnotit intrakraniální cévní zásobení“, jak udává autor.
- V případě vyšetření magnetickou rezonancí autor nezmiňuje využívané sekvence.

- Autor zaměřuje „antitrombotickou“ a „antiagregační“ terapii – první z nich přitom zahrnuje i terapii antikoagulační, která u karotických stenóz užívána není.
- Autor se opakovaně odvolává na doporučení AHA z roku 2014.
- Místo termínu „paréza hlavového nervu“ by měl být užíván termín „léze hlavového nervu“ – tato pak způsobí v případě motorických nervů parézu jimi inervovaných svalů.
- V textu je užit nesprávně i anglický termín „risk“ místo „rizika“.
- Autor udává chybné hodnoty impakt faktorů a kvartilů časopisů, ve kterých publikoval své práce.

I přes výše uvedené výhrady hodnotím disertační práci celkově jako kvalitní. Její téma je vysoce aktuální, autor prezentuje nové vědecké poznatky a především vyšetřování MDA jako prediktoru nestabilního karotického plátu může mít potenciálně velký klinický význam. Autor prokázal předpoklady k samostatné tvořivé práci.

#### **Otázky:**

1. Na základě jakých diagnostických zobrazovacích metod indikují na pracovišti autora CEA u pacientů s karotickou stenózou a jaká jsou jejich indikační kritéria?
2. Zavedli na pracovišti autora vyšetřování MDA jako rutinní diagnostickou metodu u pacientů s karotickou stenózou? Jak ovlivňuje výsledek tohoto vyšetření jejich indikaci CEA? Jaká je cena tohoto vyšetření?
3. Na základě jakých kritérií se na pracovišti autora rozhodují pro indikaci CEA vs. karotického stentingu?

## Závěr

Disertační práce Kpt. MUDr. Norberta Svobody „Stenóza karotidy“ **splňuje** požadavky kladené standardně na disertační práci v oboru Neurovědy. Student prokázal při jejím zpracování tvůrčí schopnosti. Disertační práci **doporučuji k obhajobě** podle §47 VŠ zákona 111/98 Sb. V případě úspěšné obhajoby doporučuji udělit uchazeči akademický titul doktor ve zkratce „Ph.D.“ dle příslušného zákona.

V Hradci Králové 30. 8. 2023

  
prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN

Neurologická klinika

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové