

**Vypracoval:** doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D. – zástupce přednosty pro vědu a výzkum Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava a proděkan pro vědu a výzkum Lékařské fakulty Ostravské univerzity

## **Posudek oponenta disertační práce MUDr. Simony Halúskové**

### **„Rekanalizační léčba akutního ischemického iktu“**

**předkládané v roce 2024 na Lékařské fakultě UK Hradec Králové**

#### **I. Stručná charakteristika práce**

Předložená disertační práce MUDr. Halúskové se věnuje tématu ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) se zaměřením na problematiku diferenciální diagnostiky a klinické manifestace iCMP s fokusem na iCMP v zadní mozkové cirkulaci a to včetně srovnání komplikací spojených s rekanalizační léčbou iCMP v přední versus zadní mozkové cirkulaci.

Jak autorka správně uvádí, klinická manifestace iCMP v zadní mozkové cirkulaci může být někdy diskrétní anebo se může manifestovat méně specifickými příznaky CMP (a to i v případě přítomnosti parciální či kompletní okluze velké mozkové tepny/large vessel occlusion/LVO). To může vést ke zdržení, jak v rámci diferenciální diagnostiky CMP versus *stroke mimics* v terénu (přednemocniční péče), tak v rámci akutní neurologické péče v prostředí urgentního příjmu/akutní neurologické ambulance.

V rámci stručného úvodu disertační práce autorka shrnuje aktuální poznatky týkající se patofyziologie CMP, klinické manifestace včetně méně častých klinických obrazů iCMP, zobrazovacích metod v akutní neurologické péči (včetně multimodálního CT protokolu) a o rekanalizační terapii iCMP ve světle nejnovějších poznatků a klinických doporučení (např. prodloužení terapeutického pro systémovou trombolýzu až na 9 hod/wake-up strokes u iCMP a nebo okna pro EVT až na 24 hod). Poté následuje soubor 3 komentovaných originálních prací autorky publikovaných v časopisech s impakt faktorem (2x MDPI a 1x ČSNN).

#### **II. Zhodnocení disertační práce a komentovaných publikací**

Předložená disertační je souborem 3 komentovaných prací doktorandky.

V případě **publikace no. 1** „*Acute management should be optimized in patients with less specific symptoms: findings from a retrospective observational study*“ (*J Clin Med – nakl. MDPI, IF 2022 = 3,9*) se metodicky jedná o poměrně povedenou retrospektivní monocentrickou studii (sběr dat probíhal od ledna 2013 do prosince 2018, analyzováno bylo celkem 809 pacientů). Cílem bylo posoudit vliv iniciálních symptomů AIS (acute ischemic stroke) a postiženého vaskulárního teritoria na dosažené rekanalizační časy u pacientů léčených rekanalizační léčbou.

Autoři se zaměřili na retrospektivní analýzu vlivu/korelace/asociace jednotlivých symptomů CMP v přední a zadní mozkové cirkulaci na sledované časové parametry v přednemocniční a nemocniční péči u pacientů léčených rekanalizační terapií (IVT a/nebo EVT). Prokázali,

**Vypracoval:** doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D. – zástupce přednosty pro vědu a výzkum Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava a proděkan pro vědu a výzkum Lékařské fakulty Ostravské univerzity

že jednotlivé příznaky mohou mít vliv na časové parametry léčby iCMP, a že pacienti s méně specifickými příznaky ze zadní (vertebro-basilární) mozkové cirkulace jsou v jejich iktovém centru rekanalizační léčbou léčení s časovým zpožděním/zdržením.

Prezentaci výsledků považuji za názornou a dostatečnou (mám minor komentář: tabulka 3 univariabilní analýza je v rámci prezentace dat pro potřeby klinických lékařů poměrně složitá a pro potřeby klinicky orientované publikace nadbytečná).

Časové intervaly v Tab. 1 (str. 49) jsou uvedeny jako průměry  $\pm$  SD, nicméně s ohledem na pravděpodobně nenormální/neparametrické rozdělení dat bych doporučil data prezentovat jako mediány a interkvartilovou odchylku (IQR).

V rámci limitací autorka správně uvádí limitace a rizika spojená s retrospektivními studii (včetně některých bias).

**Publikace No. 2:** *Ovlivňují iniciální klinické symptomy výsledný stav pacientů s ischemickým iktem a rekanalizační léčbou? (ČSNN, IF 0,411).* Jedná se o pod-analýzu předchozího datového souboru autorky. Autoři na tomto souboru potvrdili např. závislost 90denního mRS na věku a tíži vstupního NIHSS (a přítomnost parézy končetin/y jako negativní prediktor výsledného klinického stavu ve skupině léčené IVT a přítomnost poruchy řeči jako nezávislý prediktor 90denní mortality ve skupině EVT), dalším zjištěním bylo, že dosažení úspěšné rekanalizace je spojeno s lepším 90denním mRS.

**Publikace No. 3:** *Intravenózní trombolýza u iktů v zadní versus přední mozkové cirkulaci: klinický výsledek se liší u pacientů s uzávěrem velké tepny (Biomedicines – nakl. MDPI, IF = 4,7, aktuální IF 3,9)* – metodicky se jedná o nejpovedenější a nejpracovanější publikaci z přeloženého komentovaného souboru prací autorky (detailní demografická tabulka včetně komorbidit, použití pokročilých statistických metod, a to včetně propensity score matchingu, grafická prezentace dat). Práce byla zaměřena na výskyt jedné z komplikací IVT a sice výskytu ICH/PH (intracerebral hematoma/parenchymal hematoma) na kontrolním CT mozku v kohortách pacientů s prokázanou iCMP v přední versus zadní mozkové cirkulaci. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 10 211 pacientů z mezinárodního registru SITS. Cíl práce včetně pracovní hypotézy jsou jasně definovány. V závěru autorka uvádí: PH byla prokázána méně často ve skupině PCS (posterior circulation stroke), a to včetně podskupin pacientů s LVO a bez LVO.

*Formální úroveň práce* - text práce je přehledný a čtivý. Ke grafickému zpracování nemám zásadních připomínek. V textu je jen minimum pravopisných chyb, autorka pracuje koherentně se zkratkami a referencemi.

Autorka řádně uvádí relevantní zdroje (citace) - uvedené zdroje v disertační práci hodnotím jako dostatečující.

**Vypracoval:** doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D. – zástupce přednosty pro vědu a výzkum Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava a proděkan pro vědu a výzkum Lékařské fakulty Ostravské univerzity

### III. Dotazy k obhajobě

#### **1) Studie „Acute management should be optimized in patients with less specific symptoms: findings from a retrospective observational study“ (J Clin Med – nakl. MDPI, IF 2022 = 3,9)**

a) Pomocí, jaké modality byla ověřena lokalizace iCMP – jednalo se o MRI?

*pozn. výtěžnost a senzitivita nativního CT mozku v rámci follow-up imaging je nižší než v případě stroke protokolu MRI.*

b) *Kteří z autorů byli zodpovědní za extrakci sledovaných dat z nemocniční databáze? Jakým způsobem byla zajištěna přesnost a úplnost extrahovaných dat? Byl v rámci této databáze proveden monitoring nebo audit dat?"*

c) *Jakým způsobem byla extrahována data o lokalizaci cévních uzávěrů – vycházela autorka při sběru dat pouze z údajů nemocniční databáze anebo bylo provedeno druhé nezávislé čtení dat ze zobrazovacích metod?*

d) *Přispěly výsledky této studie ke změnám organizace péče na Vašem pracovišti a dalšímu zkrácení DNT a DGT?*

*pozn. DNT průměr ve skupině léčené IVT byl 50 min a ve skupině IVT ± EVT byl 41 min.*

e) *Existují i jiné typy bias (kromě uvedeného „selection bias“ a limitací spojených s retrospektivní povahou studie), kterými mohly být zatíženy a ovlivněny výsledky a závěry této studie?*

#### **2) Studie: „Ovlivňují iniciální klinické symptomy výsledný stav pacientů s ischemickým iktem a rekanalizační léčbou?“ (ČSNN, IF 0,411)**

a) *Jaká byla nulová hypotéza této studie?*

b) *Považuje autorka velikost vzorku za dostatečnou pro dosažení statistické významnosti vybraných prediktorů?*

c) *V rámci prezentace dat chybí uvedení komorbidit pacientů, které rovněž ovlivňují výsledný klinický stav po iktu – např. diabetes mellitus, fibrilace síní, ICHS, st.p. předchozí CMP, hypertenze apod.*

d) *Jak autorka v této práci přistupovala k fluktuaci iniciálních příznaků CMP – např. rozdílný klinický obraz před a po příjezdu do iktového centra či fluktuace neurologického deficitu po příjezdu do nemocnice?*

#### **3) Studie: Intravenózní trombolýza u iktů v zadní versus přední mozkové cirkulaci: klinický výsledek se liší u pacientů s uzávěrem velké tepny (Biomedicines – nakl. MDPI, IF = 4,7, aktuální IF 3,9)**

a) *V rámci rekanalizační léčby iCMP je k dispozici i trombolitikum tenecteplasa – mohla by autorka v rámci diskuze uvést aktuální důkazy o bezpečnosti této léčby v rámci terapie iCMP a srovnat s actilyse?*

b) *Jaký je management krevního tlaku (TK) a frekvence monitorace TK po IVT/EVT na pracovišti autorky?*

**Vypracoval:** doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D. – zástupce přednosta pro vědu a výzkum Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava a proděkan pro vědu a výzkum Lékařské fakulty Ostravské univerzity

#### **IV. Závěr**

Předběžně klasifikuji předloženou disertační práci jako ***prospěla a disertační práci MUDr. Halúskové doporučuji k obhajobě.***

Datum: 13.10. 2024

Podpis:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Volný', is written over a light blue horizontal line.

doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D. – zástupce přednosta pro vědu a výzkum Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava a proděkan pro vědu a výzkum Lékařské fakulty Ostravské univerzity