

Oponentský posudek na dizertační práci

MUDr Vladimír Rohan:

Určení jádra mozkového infarktu pomocí zdrojových řezů výpočetní tomografické angiografie u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou

Přečetl jsem předloženou dizertační práci, která vznikla na Neurologické klinice Lékařské fakulty KU v Plzni, pod vedením školitele Prim. MUDr Milana Choce, CSc.

Spis formátu A4 má celkem 73 stran textu tištěných po 1 straně, klasickým stylem manuskriptu o 60 úderech na řádku a 30 řádcích na stránku. Úvod o 24 stranách je spojen s přehledem principů CT nekontrastních i kontrastních zobrazení, s teorií výpočtů mozkového krevního objemu (CBV), mozkového průtoku (CBF) a středního tranzitního času (MTT), dále pak s výkladem non-dekonvoluční a konvoluční metody pro výpočet CBF a MTT. Následuje Cíl práce, Metoda na 4 stranách, Výsledky na 11 stranách, Diskuse na 6 a Závěr na 2 stranách. Na dalších 2 stranách je seznam použitých zkratk a Literatura na 8 stranách s 93 citacemi. Práci uzavírá Statistická příloha na 8 stranách. Není zde anglický souhrn, ani seznam vlastních prací autora.

Zahajovací výklad o podstatě ischemického iktu a běžných aspektů CT vyšetření přináší dobrou didaktikou standardní informace, v modelování perfuzních parametrů a zvláště pak dekonvolučních metod již výklad vysoce specializovaný, s použitím náročné matematiky. Vše směřuje ke zpracování CT perfuzních map a zpracování zdrojových snímků CT angiografie. Zde je kandidát již na poli svého vlastního originálního výzkumu. Za Cíl si tato dizertační práce položila prozkoumat využitelnost zdrojových řezů z CT angiografie, subtrahovaných od non-kontrastního CT. Autor nazývá denzitní mohutnost takto vytvořených map „perfundovaným mozkovým krevním objemem“ – perfused cerebral blood volume (PBV), a to v naději, že by takováto informace mohla nahradit perfuzní CT vyšetření. Tuto hypotézu pak ověřuje na CT dokumentaci 37 nemocných, pocházejících ze souboru 297 pacientů s ischemickým iktem, ošetřených trombolýzou na jejich Neurologické klinice v letech 2008 - 2010. Výběr vlastní kohorty spočíval v nálezů uzávěru velké tepny při přijetí a zjištění její rekanalizace při kontrolním vyšetření. Z těchto osob bylo 25 případů hodnoceno při kontrole jako „dokončené ischemie“, 12 případů bez známek dokončené ischemie. Uvedené časové intervaly od iktu do přijetí a do aplikace trombolýzy svědčí o vynikající pracovní zdatnosti iktového teamu.

Ve Výsledcích se dovídáme na kterých místech arteriálního stromu u 37 sledovaných pacientů se nacházely okluze velkých tepen, které do druhého dne zmizely. Ischemická tkáň byla nalezena u 25, u ostatních se v průběhu 24 hodin nemanifestovala. „Perfused blood volume“ se lišil v mediánu pro dokončený infarkt od mediánu u přežívající tkáně o 0,6 ml/100 g, čímž mohla být na hladině signifikance $p < 0,0001$ zamítnuta nulová hypotéza o shodě mezi kritickými hodnotami PBV. V korelaci hodnot PBV s velikostí dokončeného infarktu je lineární závislost nízká, v korelaci s odstupem od vzniku ischemie žádná (protože šlo o velmi malé rozdíly v intervalu odstupu od vzniku).

Střední kritické hodnoty PBV pod 1,6 ml/100 g mají pravděpodobnost dokončení infarktu 99%, kdežto hodnoty nad 2,2 ml/100 g pouze méně než 1%. Logistická regresní křiv-

ka označuje pochybnosti prakticky pouze v pásmu 1,8 – 2,0 ml PBV. Zatímco u pacientů s dokončeným infarktem byl nalezen průměrný objem jádra ischemie 23 - 25 ml, ve skupině jako celku to bylo pouze 4 – 7 ml.

Lineární korelace vztahu mezi objemem jádra na PBV mapách a objemem finálního infarktu byla úzká.

V Diskusi autor správně vysvětluje, jak dilatovaný objem krevního kompartmentu nemůže být plně perfundován za sníženého příkonu krve do ischemické tkáně a PBV se tak stává proporcionálním k CBF vzhledem k vysoké kapacitě dilatovaných cév. Autor se v tomto úseku dizertační práce také správně pozastavuje nad percentuálními deviacemi PBV v bílé (96% normy) a šedé hmotě (36% normy). Čtyřnásobná odlišnost neuropilu proti axonálním svazkům v korelaci k naměřeným hodnotám PBV, které nelze morfologicky separovat, je zákonitě disproportcionální.

Připomínky a otázky:

- Významná statistická práce se pravděpodobně neobešla bez specialisty. Je žádoucí jej uvést. Přispěli také jiné kolegové?
- Jak byl stanoven objem jádra ischemie? Součinem plochy hypodense a počtu postižených vrstev?
- Jak byla definována prahová hypodenze, dokazující maturaci definitivně ztracené tkáně?
- Na str. 19 jsou uvedeny prahové hodnoty jádra (irreverzibilní) ischemie pro CBV a CBF – 2,2 resp. 12,7 ml/100 g tkáně, včetně hodnot relativních v procentech – 0,68% a 0,32%. Text dále zmiňuje, že nebyly nalezeny rozdíly mezi prahovými hodnotami pro šedou a bílou hmotu. Myslí se percentuální? GM a WM mají normální parametry obou veličin rozdílné.
- Na str. 20 – kontralaterální poklesy mají být vyjádřeny jako snížené „o“, nikoli „na“ daný počet procent. Souhlas?
- CBV má bifázický, nebo případně multifázický průběh v závislosti na zasteveném příkonu krve, nebo naopak vazodilataci se stagnací. Souhlas?
- Jaký názor na stop kontrastní látky na DSA a na CTA? Jde o spolehlivý uzávěr, nebo může hrát roli opoždění pohybu kontrastu?
- Nalezené hodnoty PBV někde kolem poloviny obvyklých průtoků svědčí pro to, že perfuze v dané oblasti není zcela zastavena. Bereme-li v úvahu uzavřenou konečnou arterii bez kolaterálních přítoků, proč nejsou fatální průtoky nulové? Žádný ze studovaných pacientů neklesl pod 1,2 ml/100 g tkáně.

Hodnocení práce:

Současná neurověda hledá intenzivně možnosti jakkoli doplnit informační paletu o parametrech mozkového průtoku i mozkového krevního objemu u akutních ischemických iktů. Autor dizertace se k tomuto úsilí záslužně připojil rozborem dat počítačové tomografie u akutních cévních příhod své Plzeňské neurologické kliniky. Neuroradiologické pracoviště mu poskytl zdrojová data CT angiografií u 37 pečlivě doložených případů, umožňujících srovnání vstupních arteriálních okluzí s rekanalizací za 24 hodin. Studovaná kohorta je selekcí z úctyhodného souboru 297 trombolýz z autorova pracoviště.

Veličina perfundovaného krevního objemu je zde správně a originálně rozpracována a s použitím náročné statistiky korelována s výslednými objemy mozkových infarktů. Výsledky jsou logické, správně analyzovány a interpretovány. Výklad dizertační práce je velmi výstižný, kultivovaný, srozumitelný. Grafická, tabelární a obrazová dokumentace je výstižná a dobře pochopitelná. Překlepů méně než 1 na stránku. Prostudovaná literatura je objemná, zcela recentní a autorem dobře aplikovaná.

Ve vlastní práci autora je interval mezi vstupním a kontrolním CT příliš krátký. Jiné práce korelovaly den první se čtvrtým, nebo pátým, kdy definice finálního infarktu je již spolehlivější. Tyto mantinely jsou však zadány použitím standardních ošetrovacích protokolů, které autor nemohl pro účely vědy nijak modifikovat.

Chybí anglický souhrn a seznam vlastních prací autora.

Závěr:

Z Dizertační práce je zřejmé, že kandidát má vysokou odbornost v oblasti neuroradiologie a dobře rozumí cévním příhodám mozkovým. Při zpracování vědeckých dat osvědčil svou schopnost zpracovat odborně i statisticky složité korelační i kauzální vztahy, vyvodit z nich správné závěry pro principiální chápání patofyziologie mozkových cirkulačních poruch a přenášet tyto poznatky do praxe. Ovládá metody vědecké práce a doložil, že splňuje požadavky k dalšímu řízení pro titul PhD dle vysokoškolského zákona 111/98 Sb., § 47.

Jiné náležitosti, než je tato dizertační práce jsem ve svém vyjádření neposuzoval.

3. 5. 2011

Prof. MUDr Pavel Kalvach, CSc

Neurologická klinika 3.LF KU, FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10