

# Posudek disertační práce

## Normotenzní hydrocefalus – komplexní přístup k diagnostice a léčbě.

Autor: MUDr. Petr Skalický

Předložený text je na 141 stránkách, z celkových 77 stran vlastního textu tvoří nadpoloviční většinu úvod v rozsahu 45 stran. Formální uspořádání je v souladu s obvyklými zvyklostmi očekávanými u doktorských prací v oboru neurověd, pouze mě nepříjemně překvapilo, že dvě práce, které autor dle vlastních slov považuje za pilíře disertační práce, nebyly in extenso přiloženy k práci a vzhledem k tomu, že nebyly publikovány v režimu Open Access, musel jsem je dohledat a pomocí univerzitního předplatného stahovat přes ScienceDirect.

Práci kandidáta jsem zhodnotil v následujících bodech:

### Aktuálnost zvoleného tématu

Problematika normotenzního hydrocefalu, jeho diagnostiky a léčby je stále aktuální. Jednotlivá měření na MR datech jsou v různých pracích vyzdvihována či zatracována – zhodnocení jejich přínosu k diagnostice a pooperačním sledování je tedy důležité. Významnost zavedení nového typu ventilu pro NPH jakožto neuroradiolog nejsem schopen posoudit.

### Splnila disertace sledovaný cíl?

Předložená práce si dala následující cíle:

- 1) ověřit hypotézu, že „morfologické známky získané pomocí MRI vyšetření mají schopnost predikovat zlepšení chůze po diverzi mozkomíšního moku srovnatelnou s funkčním testováním u iNPH pacientů“ (tedy rozumím-li dobře, tak zhodnotit zda kvalitativní a kvantitativní data získaná pomocí MRI mohou predikovat zlepšení chůze po zavedení VP shuntu srovnatelně s LIT). Naplněním tohoto cíle byla práce in extenso v recenzovaném a impaktovaném zahraničním časopise.
- 2) získat zkušenosti s novým typem zkratového systému M.Blue a ověřit jeho bezpečnost i krátkodobý přínos pro pacienta ve srovnání s jinými typy ventilů. Naplněním tohoto cíle byla práce in extenso v recenzovaném a impaktovaném zahraničním časopise.

### Zvolené metody zpracování

První cíl hodnotil DESH skóre, úhel corpus callosum, příznak cingulárního sulku a Evansův index předoperačně, hodnocení prováděl radiolog. V rámci hodnocení systému M.Blue byla hodnocena široká škála neurologických a neuropsychologických parametrů před zákrokem a 3 měsíce po zákroku. Ani v metodice ani ve výsledcích bohužel není popsána metoda korekce na mnohočetná porovnávání v případě druhé studie. Vzhledem k tomu, že byly použity dvouvýběrové a párové t-testy a nikoliv např. ANOVA, odpovídají výsledky prezentované v tabulkách 4.3-4.6  $3 \times 27 + 18 = 99$  nezávislým statistickým testům. Pokud by autor užil například metodu dle Šidáka (méně konzervativní alternativa Bonferroniho korekce), vyšla by korigovaná hladina pomocí  $1 - (1 - \alpha)^{1/n}$  na hodnotu lehce přes 0.00052. Navzdory publikaci v časopise s IF 2.116 za rok 2021 nejsem zcela přesvědčen o metodické správnosti statistické analýzy v případě této druhé studie.

### Výsledky disertace s uvedením, jaké nové poznatky přinesla

První část práce zahrnuje 78 pacientů s podezřením na iNPH, z kterých 32 podstoupilo implantaci VP zkratu. Po implantaci systému došlo během tří měsíců ke zlepšení chůze, které bylo doprovázeno statisticky významným zvýšením kalozálního úhlu. Tento trend pokračoval až do doby jednoho roku po implantaci, nicméně změny metrik chůze ani kalozálního úhlu již nebyly statisticky významné (pokud autoři zvolili práh  $p < 0,05$  nelze říci, že hodnota 0,07 je na hranici významnosti!). Samostatně byly hodnoceny podskupiny pacientů, u kterých byl pozitivní LIT test (označované jako NPH) a skupina těch, u kterých byl LIT negativní (označované jako non-NPH). Zatímco statisticky významný

rozdíl mezi normami a NPH i non-NPH byl přítomen ve všech třech sledovaných metrikách, rozdíl mezi NPH a non-NPH autoři prokázali jen v případě DESH skóre.

Druhá část práce hodnotila klinický vliv implantovaného systému M,Blue. Dle autorů se lišily výsledky podle toho, zda bylo třeba přenastavit ventil více než jednou – v této skupině je udáváno jen zlepšení skóre chůze, nikoliv neuropsychologických parametrů. Dále nerozumím, proč je v tabulce 4.5 tučně (tedy jako významný rozdíl) uvedena p hodnota 0,0001 u skóre chůze, zatímco v diskuzi na straně 75 je uvedeno, že u pacientů z této tabulky bylo zlepšení chůze nesignifikantní ???

## Význam pro společenskou praxi nebo další rozvoj vědy

Z výsledků hodnocení morfologických parametrů práce vyvozuje, že možným pomocníkem pro odlišení NPH od non-NPH je DESH skóre (i když na straně 73 je napsáno, že se jedná o „ucházející prediktivní znak“), i když nemůže nahradit LIT test. Navíc autor doporučuje, aby ani fyziologický výsledek hodnocení DESH skóre nebyl kontraindikací LIT a případného zavedení shuntu (kromě diskuze je informace zopakována ještě v závěru na straně 78). Lze tedy říci, že se ukázalo, že současné metriky nejsou příliš přínosné.

Výstupem druhé části práce je zjištění, že je tento systém podobně účinný a bezpečný jako dosud užívané ventily bez gravitačního prvku. Je škoda, že nedošlo k přímému srovnání s pacienty se staršími systémy, nicméně jsem výstup pochopil tak, že tento nový systém se jeví autorovi jako přínosný a že má smysl zkoumat dále jeho kvality ve srovnání s ostatními systémy.

## Připomínky a dotazy

1. Oceňuji užití profesionálního sazecího programu, škoda jen, že autor nepoužil např. program „vlnka“, který by odstranil časté rušivé jednopísmenné předložky na konci řádků.
2. Bohužel grafickou a typografickou kvalitu již nedoprovází dokonalost stylistická. Autoreferát i vlastní práce se velmi špatně čte, v autoreferátu je často slovosled obvyklý v angličtině. Text vlastní práce místy až evokuje strojový překlad – například „stejná skupina vyšetřovatelů“ na straně 29 místo „stejná skupina výzkumníků“, nebo na straně 58 léčba „endoskopickou třetí ventrikulostomií“ (v originále „endoscopic third ventriculostomy“ obvykleji označovaná česky jako „endoskopická ventrikulostomie III. komory“) . „Chirurgické kandidáty“ bych pak doporučoval označovat spíše jako „kandidáty pro (neuro)chirurgické řešení“. Výsledný text je místy až nesrozumitelný (například strana 21: „techniku inverze oslabené tekutinou (FLAIR) v různých modalitách s možností trojrozměrné rekonstrukce“ - autor měl patrně na mysli „techniku potlačení volné vody inverzním pulzem (FLAIR) s 3D náběrem dat, která umožňuje zhotovení kvalitní rekonstrukce v libovolné rovině“. Navazující věta „Podstatou toho ...“ patrně byla zamýšlena jako „Cílem vyšetření“. Navíc se zmínka o FLAIR v různých modalitách (v o něco srozumitelnější podobě) téměř doslovně opakuje na straně 24 (doslovné či téměř doslovné opakování se v práci vyskytuje na několika místech, i mezi diskuzí a závěry).
3. Na straně 21 dále autor komentuje práci Matarín et al. 2007 a uvádí, že normalizovaná hodnota NAA (tedy poměr NAA ku Cr) koreluje s kognitivní poruchou – ovšem podle původního článku je tato korelace přítomna až po operaci, před operací autoři uváděli pouze „tendenci k signifikatnímu vztahu“ - tedy opět nejspíše posun významu stylistickou formulací.
4. Zobrazení tenzorů difuze – obvykleji se používá zobrazení tenzoru difuze, neb pro každý voxel je vypočtem právě jeden tenzor jako zdroj skalárních invariát (v práci zmiňovaná průměrná difuzivita a frakční anizotropie)
5. V oddíle metodika autorovi proklouzly desetinné tečky místo desetinných čárek.

### Dotazy:

1. Co autor mínil opakovaně používaným termínem FLAIR v různých modalitách (viz výše) ? A jak mohou limitovat pohybové artefakty ?

2. Obrázek 1.4 popisuje definici Talairachova prostoru (byť bez zmínění že se o něj jedná) a prezentuje měření rozměrů komor, avšak podle sklonu obrázku C se zdá, že prezentovaný obrázek nebyl do Talairachova prostoru normalizován – je tedy doopravdy pro užití z-Evansova indexu nutná reorientace obrazu do Talairachova prostoru ?
3. Na straně 53 je fungování ventilu M.Blue popisováno slovy jako „Konstrukce ventilu naznačuje ...“ nebo „To hypoteticky naznačuje“ - v případě zdravotnického prostředku třídy II certifikovaného FDA v roce 2019 bych očekával, že princip jeho činnosti je známý. Nebo byl výzkum prováděn před příslušnou certifikací ?
4. Prosím o objasnění statistického postupu v druhé studii – pokud dobře rozumím, bylo provedeno 99 t-testů s nejasnou korekcí na mnohočetná porovnání. Co vedlo autory k tomu, že neužili např. metodu ANOVA ?

## Závěr

Navzdory výše uvedeným limitacím a připomínkám se domnívám, že student prokázal tvůrčí schopnosti v neurověděch. Práci doporučuji k obhajobě.

V Praze dne 14.03.2023

MUDr. Jiří Keller, Ph.D.