

From: Traubner Pavol
Sent: Wednesday, February 09, 2011 8:09 AM
To: dekan@med.muni.cz
Subject: Oponentský posudok na habilitačnú prácu MUDr.doc

Oponentský posudok

na habilitačnú prácu MUDr. Roberta Mikulíka, Ph.D
odborného asistenta 1.neurologickej kliniky LF MU v Brne a FN u sv. Anny, Brno

Predložená práca má 206 strán, ktoré tvoria 8 kapitol so zoznamom 10 publikácií k aktuálnej téme a uvedením literatúry na 9 stranách v počte 64 citácií, prevažne za posledných 5 rokov. Práca je štrukturovaná vlastným textom autora, doplneným o 10 publikácií, v ktorých je 6-krát ako prvý autor, 4-krát členom autorského kolektívu a v dvoch prácach ide o ukončený výskumný projekt, kde je opäť prvým autorom. Ide o publikácie v zahraničnej literatúre, ktorých je 8.

V úvode práce je obsah, ďalej súbor skratiek.

Kapitola 1. hodnotí epidemiológiu a význam CMP a v tabuľke vybranej z ročenky UZIS, predkladá úmrtnosť na rôzne onemocnenia u žien v roku 2007, kde konštatuje, že z celkového počtu úmrtí 51917 zomrelo 13,4% v absolútnom počte 6974 na CMP.

2.kapitola je venovaná problematike terapie mozgového infarktu, pričom rozoberá špecifickú liečbu u mozgového infarktu, ďalšia časť druhej kapitoly je venovaná nešpecifickej terapii mozgového infarktu. Autor veľmi detailne rozoberá pravidlá špecifickej terapie, pričom kladie dôraz na monitorovanie, na ventiláciu, respiráciu, na hodnotenie krvného tlaku ako i srdčnú činnosť, hodnotenie a význam glykémie i telesnej teploty, hodnotenie situácie vnútorného prostredia, ďalej význam výživy v rámci nešpecifickej terapie a upozorňuje na hrozbu tromboembolickej komplikácie, pričom je nutné rešpektovať aj prítomnosť psychomotorického nekludu a hodnotí jeho riešenie, ďalej sa zaoberá problematikou vznikajúceho mozgového edému a vnútrolebečnej hypertenzie, ktoré považuje za nutné neustále sledovať a riešiť. Prvé dve kapitoly ukazujú postoj autora celej práce k problematike CMP a sú zrejme podmienené prácou v kolektíve 1.neurologickej kliniky FN u sv. Anny v Brne.

3.kapitola sa venuje cerebrovaskulárnemu programu I.neurologickej kliniky FN, ktorý je veľmi významnou zložkou, podporovanou i cerebrovaskulárnym výskumom vo fakultnej nemocnici, ktorý autor podrobne rozoberá vo 4.kapitole, kde sa zaoberá problémami v súčasnej starostlivosti o pacientov s mozgovým infarktom.

5.kapitola informuje, čomu sa chce autor venovať v ďalšej časti práce a to jednak akcelerácii účinku intravenózneho trombolýzy, ako i rovnako významnému postupu - selekcii pacientov s akútnym mozgovým infarktom a ďalej všeobecnému povedomiu a informovanosti o cievnych mozgových príhodách a organizácii cerebrovaskulárnej starostlivosti. Za veľmi dôležitý považujem rozbor akcelerácie účinku intravenózneho trombolýzy - metódu, ktorá na pracovisku vo FN u sv. Anny je jednou z progresívnych a prioritných metód, pričom rozoberá význam rekanalizácie pre prognózu pacienta a trombolýzu označuje najmä za technicky jednoduchú, lacnú a široko použiteľnú liečebnú metódu s cieľom dosiahnuť rekanalizácie uzatvorenej mozgovej tepny pomocou intravenózneho aplikácie trombolýzy.

Vo svojej práci dokumentuje výsledky štúdie CLOTBUST-PRO, v ktorej je jedným zo spoluautorov, ktorá bola uverejnená v Int.J.Stroke v roku 2008.

V ďalšej časti práce pridáva informáciu o nových metódach rekanalizácie, pričom zvlášť sa venuje aktivitám houstonskej skupiny na čele s profesorom Alexandrovom, kde používajú metódu sonotrombolýzy ako jednu z novších metód, ktorú autor hodnotí vysoko pozitívne a uvádza možnosti použitia aj pre svoje vlastné pracovisko.

Dokumentuje spôsob snímania transcranialnym Dopplerom z prednej i zadnej karotickej cirkulácie ako i vertebrálnej cirkulácie, zaoberá sa reverzným Robin Hoodovým syndrómom. Ako spoluautor tejto publikovanej štúdie, zvlášť vyzdvihuje spôsob monitorovania trombolytickej terapie ultrazvukom.

CLOTBUST – PRO-výskumná úloha, predstavuje v skratke „kombinovanú lýzu trombu pri mozgovej ischémii za použitia transkraniálneho ultrazvuku a systematickej TPA, a ukázalo sa, že táto kombinácia je vysoko percentuálne úspešná pri odstraňovaní trombu, resp. rekanalizácii cerebrovaskulárneho riečiska.

Celá časť tejto habilitačnej práce, tvorená publikáciou Alexandrova a Mikulíka ako spoluautora je veľmi pekne dokumentovaná obrazovo a len samotná má 66 citácií.

Ďalšia podkapitola habilitačnej práce v rámci 5. kapitoly je opäť práca autorov Alexandrova a Mikulíka, ako druhého spoluautora, publikovaná v Stroke, pojednáva o pilotnej randomizovanej klinickej štúdií použitím sonotrombolýzy ultrazvukom aktivovanej perflutren-lipidovej microsphery pre akútnu ischemickú príhodu. O

Táto publikácia prináša informácie o vôbec prvej publikovanej randomizovanej humánnej štúdií, ktorá testuje efekt jednak sonotrombolýzy a účinku mikrobublín.

Ďalšou podkapitolou kapitoly 5 je o štúdií TUCSON, ktorej autorom je Molina a kol. a spoluautorom je opäť Mikulík a práca bola uverejnená v Ann. Neurol. v roku 2009. Pojednáva o možnosti používania nových suspenzií pre možnú trombolýzu v kombinácii s ultrazvukom. Zaujímavou informáciou je, že vzhľadom na to, že vznikli 3 symptomatické intracerebrálne krvácania pri podaní tejto látky, aj keď u pacientov bol vyšší krvný tlak a neboli dodržané všetky kritéria, vzhľadom na udané krvácanie bolo dočasne zastavenie tejto štúdie.

U všetkých týchto 3 štúdií, doplnených skvelou obrazovou dokumentáciou a množstvom citácií špičkových autorov, kandidát habilitácie komentoval a uviedol svoj osobný, veľmi kvalitný odborný pohľad. Domnievam sa, že podanie týchto informácií je z hľadiska perspektívy sonotrombolýzy nesmierne významné.

V ďalšej kapitole číslo 6 sa zaoberá selekciou u pacientov s akútnym mozgovým infarktom k rekanalizačnej terapii.

V podkapitole, kde Mikulík je prvým autorom, sa zaoberá hodnotením vzťahu NIHSS skóre voči dosiahnutému efektu podaním intravenózných trombolýtik a teda stavu ciev u ischemického stroku. Táto informácia môže byť využitá v diagnostike rekanalizácie podľa zmeny celkového klinického stavu.

V ďalšej práci, ktorá bola uvedená v Stroke v r. 2010, Mikulík ako prvý autor sleduje reakciu jednotlivých mozgových funkcií na rekanalizáciu, ale tiež poskytuje komentár týkajúci sa niektorých aspektov štatistickej analýzy a dizajnu štúdie. Pre toto hodnotenie podrobil celú prácu faktorovej analýze, ktorá umožnila nájsť latentné a teda nepriamo pozorované príčiny variability v odpovedi NIHSS pre rekanalizáciu. Zistil, že 2 faktory vysvetlili veľkú časť variability reakcií rôznych mozgových funkcií na rekanalizáciu. Tieto faktory zodpovedajú funkciám pravej a ľavej hemisféry. Tiež bolo jasné, podľa faktorovej analýzy, že funkcie kortikálnej a subkortikálnej oblasti reagovali spoločne.

V nasledujúcej práci, publikovanej v Stroke so spoluautormi z vlastného pracoviska informuje o tom, aké sú výsledky i pri negatívnom CT angiografickom výsledku u pacientov, liečených intravenóznou trombolýzou.

Pozoruhodné bolo, že u 39 pacientov, z ktorých 15% zomrelo, i negatívny, normálny nález pri

vstupnom CT angiografickom vyšetrení nemá tak dobrú prognózu, ako by sa dalo predpokladať. Nezávislými prediktormi zlého výsledku bol skôr vyšší vek a vyššie NIHSS. Z tejto analýzy teda vyplýva, že kandidáti intravenózne trombolytickej liečby, ktorí majú normálny nález na CT angiografii pred liečbou by mali byť liečení, pokiaľ majú významnejší neurologický deficit i pre negatívnom CT angiografickom vyšetrení.

Práca, ktorá je zahrnutá v 6. kapitole, autora Aulického, kde Mikulík je spoluautorom, ukazuje, že kontrastom indukovaná nefropatia, o ktorej sa uvažuje v súvislosti s jeho podaním a autori zistili, že nárast kreatínu pozorovali aj u pacientov s akútnou cievnu mozgovou príhodou, ktorí jednoducho nemali podanú kontrastnú látku. Preto pripisovali zvýšenie kreatinínu aj z iných dôvodov ako z podania kontrastnej látky.

7. kapitola pojednáva o povedomí o CMP a organizácii cerebrovaskulárnej starostlivosti. Autor konštatuje, že Česká republika je na základe činnosti ich kliniky za 4 roky jednou z najúspešnejších zemí na svete vôbec v počte trombolyzovaných pacientov na jedného obyvateľa. Podľa štatistiky v skutočnosti vychádza, že najviac pacientov je vo UK, menej v Itálii a Česká republika je v podstate na 3-tom mieste.

V podkapitole autor informuje v práci, ktorú uverejnil v Stroke o tom, ako sa zvyšuje a zlepšuje povedomie o CMP, pričom použili štvorfázový projekt, ktorý slúži na zistenie úvodných znalostí o CMP v populácii, ďalej edukačná kampaň, vyhodnotenie efektivity edukačnej kampane a stanovenie dlhodobej komunikačnej stratégie.

Autor Mikulík konštatuje, že sa ukázalo, že volanie rýchlej zdravotnej pomoci bolo ovplyvnené znalosťou, že CMP je závažné, ale liečiteľné ochorenie. Obecná znalosť o CMP, znalosť rizikových faktorov a príznakov CMP boli priemerné a zrovnateľné s inými vyspelými krajinami. Podstatné však je, že len malá časť respondentov by volala rýchlu záchrannú pomoc pri pozorovaní symptómov CMP. Preto najdôležitejším bodom kampane bolo, že ľudia musia volať 155 pri vzniku príznakov CMP.

Mikulík so spoluautormi dokumentuje, že edukačná kampaň ukázala úplné zlyhanie doterajšej formy edukácie v ovplyvnení správania sa populácie v ČR pri vzniku príznakov CMP. Treba podľa neho vyvinúť iné formy edukačnej kampane, ktoré povedú k lepšej reakcii na vznik príznakov cievnej mozgovej príhody, jednou z týchto nových foriem by mohla byť už edukácia detí v škole.

Výskumným spôsobom explorovali 3 školy v Brne, jednu strednú a dve základné a jednu základnú školu mimo Brna. Výsledkom bolo, že medzi školákmi neexistuje povedomie o rizikových faktoroch a príznakoch CMP. Keď získajú informácie o CMP, môže to viesť aj k prevencii týchto ochorení v ďalšom živote. Celkovo 76% školákov si praje mať informácie o CMP. Školské osnovy v rade škôl teraz zahŕňujú extenzívnu vyuku ku zdraviu, pričom však chýbajú informácie o najdôležitejších onemocneniach.

Posledná publikovaná práca v J. Neurol. hovorí o štúdií topografických výskytoch a použitia liečby v ČR pri CMP.

V závere práce kandidát habilitácie konštatuje, že cieľom práce je v činnosti jeho vlastnej i kolektívu maximalizácia prospechu rekanalizačnej liečby mozgového infarktu, pričom výskum smeruje hlavne k prekonaniu dvoch hlavných limitácií a to nízkej rekanalizačnej schopnosti intravenózne trombolýzy a malého počtu liečených pacientov.

V svojej práci autor naznačil všetky ďalšie možnosti najmä v prevencii, ale aj pri liečbe dokonanej CMP, použitím všetkých možných najnovších vedomostí a poznatkov a jednou z nich je zavádzanie sonotrombolýz, ktoré sú v centre výskumných priorit v rámci dekády európskej vedeckej neurologickej komunity.

Táto práca pri využití jednotlivých klinických testov k selekcii pacientov v intervenčnej terapii je tiež vysoko prakticky zameraná a má okamžitú aplikovateľnosť v súčasnej klinickej

praxi.

Záver posudku:

Práca kandidáta habilitácie MUDr.R.Mikulíka,Ph.D, odborného asistenta 1.neurologickej kliniky LFMU a FN u sv.Anny Brne je veľmi cenná a vysoko odborná.

Autor vo svojich publikáciách i komentároch, ktoré sú implementované do habilitačnej práce dokumentoval význam nielen edukácie obyvateľstva,ktorá je podľa jeho názoru absolútne nedostatočná,ale i možnosti nových rekanalizačných metód ,ktoré by významným spôsobom posunuli bývalé Československo, súčasne Českú republiku a samozrejme paralelne aj Slovenskú republiku do oblasti s menšou frekvenciou výskytu CMP ako i mortality na toto ochorenie.

Autor dokumentuje široký rozhľad a hlboké vedomosti v danej problematike,svojimi aktivitami je nesmierne prospešný celému zdravotníctvu nielen v Českej republike, ale aj v celej Európe,preto jeho prácu považujem za veľmi cennú,nemám vážnejších pripomienok a považujem kandidáta za vhodného pre udelenie pedagogicko-vedeckého titulu docent v odbore neurologických vied.

Prof.MUDr Pavel Traubner PhD
profesor neurologie
I.neurologická klinika LFUK
a UN Bratislava

Prof. MUDr. Pavel Traubner,Ph.D
profesor neurológie
1.neurologická klinika LFUK
Univerzitná nemocnica
Bratislava