Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Marie Procházkové, vypracovanou na 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze, 2021

Disertační práce kandidátky se zabývá efekty facilitační fyzioterapie pacientů trpících chronickým neurologickým onemocněním, roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Navzdory obrovskému pokroku farmakoterapie má velká část nemocných chronický motorický a kognitivní deficit, který snižuje kvalitu života a je jasnou výzvou k hledání nových možností nefarmakologické terapie.

Práce je vypracovaná v češtině, v obvyklém formátu, obsahuje 95 stran hlavního textu, který tvoří krátký úvod, teoretická východiska a poté vlastní studie, podrobně popsaná v kap. 3-6, poslední kapitolou hlavního textu je kap. 7 Závěr. Následuje zvyklý český a anglický souhrn, rozsáhlý seznam literatury (15 str., 182 pramenů) a přílohy – zejména používané dotazníky a škály, fotodokumentace fyzioterapeutických metod a tabulka surových dat základního parametru klinického hodnocení efektu fyzioterapie. Naopak jsem nenalezl přílohy jinde obvyklé - publikační výstupy autorky k tématu disertace.

Téma práce je aktuální – roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je závažné chronické onemocnění s počátkem již v mladém věku. Nefarmakologické terapeutické postupy, jako je fyzioterapie nebo kognitivní rehabilitace, zahrnují téměř neomezené množství proměnných a parametrů a zůstává velký prostor pro jejich exploraci, design, testování a optimalizaci. Podobně aktuální je specifické dílčí téma neuroplasticity, kterýmžto fenoménem se mj. vysvětluje rehabilitací navozené zlepšení funkce (úprava deficitu), ať již se jedná např. o fyzioterapii nebo kognitivní rehabilitaci. Nicméně důkazy jasných, nejlépe kauzálních souvislostí mezi změnami mozkové funkce pozorovanými např. při funkčním zobrazení mozku a zlepšením pacienta v motorických nebo kognitivních škálách jsou zatím velmi omezené, mj. pro nedostatek longitudinálních randomizovaných klinických studií.

Základní cíle práce formulované v Úvodu jsou, za prvé, systematické zmapování dosavadních přístupů k ovlivnění roztroušené sklerózy (terciární

prevence) pomocí pohybové aktivity a fyzioterapie a shrnutí poznatků o využití zobrazování pomocí magnetické rezonance (MR) k možnému průkazu prospěšné adaptivní neuroplasticity mozku navozené pohybem a fyzioterapií. Druhým a hlavním cílem práce je pak v prospektivní studii ověřit účinek fyzioterapie na klinické funkce a funkce mozku a tím přispět k porozumění mechanismu účinku fyzioterapie u nemocných s RS. Specifické cíle této studie jsou pak formulovány jako šest hypotéz v kap. 3.3, 4 z nich se týkají fMRI nálezů, 1 klinických funkcí a poslední obou.

Splnění prvního cíle – výsledky literární rešerše – je doloženo v rámci kap. 2. Teoretická východiska. Tato (na 36 str.) podává přehledné shrnutí klinických aspektů RS, včetně farmakoterapie. Šířeji jsou popsány užívané nefarmakologické léčebné postupy, zejména fyzioterapie, klasifikovaná podle metody a ovlivňovaného deficitu. Přiměřené místo je věnováno neuroplasticitě u RS a její souvislosti s neuro-rehabilitací. Autorka správně zmiňuje možnost maladaptivní plasticity, kterou je třeba při hodnocení funkčních změn mozku rovněž uvážit a rovněž interpretační obtíže při hodnocení změn rozsahu/objemu mozkové aktivace oběma směry (zvětšení – zmenšení).

Splnění druhého hlavního cíle, tj. úspěšná realizace plánované studie je, jak rovněž již zmíněno výše, popsána v kap. 3-7. Design studie, včetně vstupních a vylučovacích kritérií, prováděných klinických a zobrazovacích vyšetření, sledovaných parametrů, je přiměřený cílům studie, popis intervencí - studovaných fyzioterapeutických technik je dostatečný a doprovázený názornými fotografiemi v příloze.

Zvolená metodika získání a zpracování klinických i zobrazovacích dat je na vysoké úrovni, která snese srovnání se špičkovými zahraničními studiemi. Pouze u uvedeného softwaru DPARSF chybí uvedení zdroje.

Práce je významná i v mezinárodním měřítku díky úspěšné realizaci kvalitní a náročné longitudinální randomizované klinické studie, jakých je dosud na téma fyzioterapie u roztroušené sklerózy ve světové literatuře překvapivě málo. Práce přinesla nové informace o efektu fyzioterapeutických metod na neurofyziologickém podkladě, jak na klinické parametry, tak na zapojení a konektivitu funkčních

mozkových sítí v obraze funkční MR mozku. Byly potvrzeny tři ze šesti specifických hypotéz, u dalších nebyly výsledky dostatečně statisticky silné. Zajímavé jsou zejména změny v mozečku, u něhož se v posledních letech stále více prokazuje nejen tradiční podíl na řízení motoriky a svalového tonu, ale i zapojení do kognitivních procesů. Tyto výsledky by měly přispět k zařazení pravidelné fyzioterapie do algoritmu doporučené komplexní léčby pacientů s RS a mohou napomoci volbě biomarkerů pro sledování mozkových funkcí v dalších studiích.

Po stránce obsahové je práce kvalitní, obsahuje však také jisté nedostatky. V souladu s autorkou musím konstatovat, že díky několikero limitacím, zejména v designu, studie nemohla dosáhnout na nejvyšší třídu důkazů. Současně je ihned třeba poznamenat, že takových studií v oblasti fyzioterapie je i ve světovém měřítku minimum, což souvisí s obrovskou logistickou a finanční náročností takové studie. Jedná se zejména o autorkou uvedené chybění kontrolní skupiny pacientů. Kromě vyloučení možnosti spontánního zlepšení pacientů bez léčby (u stabilně chronicky nemocných méně pravděpodobné) je třeba vyloučit i placebo efekt, tj. nespecifický efekt jakékoliv intervence. U studií s „aktivním komparátorem“ absolvuje kontrolní skupina podobný program jako aktivní, tj. např. jednou týdně dojíždí do nemocnice, ale místo fyzioterapie absolvuje náhradní program ve stejném rozsahu. Toto omezení se týká jak klinických, tak funkčně zobrazovacích nálezů.

Je třeba zmínit i další méně významné nedostatky: V obecné části (Teoretická východiska) se týkají terminologie a metodologie. Fyzioterapeutické „techniky na neurofyziologickém podkladě“ se zmiňují až po popisu neuroplastických změn mozku (str. 25), které se in vivo zkoumají teprve od 80. let 20. století – toto pořadí navozuje představu, že příslušné postupy byly vyvinuty relativně nedávno, zatímco ve skutečnosti byly základní dosud používané techniky vyvinuty podstatně dříve na podkladě klinického pozorování a tehdejších znalostí neurofyziologie. V dále popsané metodice funkčního mapování mozku se vyskytuje nesprávná terminologie. I když jsem si vědom, že nejde o obor autorce vlastní a termíny nejspíše převzala od svých spolupracovníků, jde o metodiku zásadní pro hodnocení výstupů provedené studie. Název metody „magnetická rezonance“ (str. 25) nebo dokonce jen „rezonance“ (str. 67) je nepřesnou a spíše slangovou náhradou „zobrazování na principu nukleární magnetické rezonance (NMR)“, což se v českém jazyce z

praktických důvodů zkracuje na MR zobrazování (ekvivalent anglojazyčného správně uvedeného MRI). Slovo „zobrazování“ nelze vypustit, protože jev NMR lze také využít například ke spektroskopii (MR spektroskopie, MRS), kde se obraz nevytváří (metoda autorkou citovaná dále na str. 27). Stejně tak „funkční magnetická rezonance“ (tamtéž) je ve skutečnosti funkční MR zobrazování. „Vyšší aktivace“, „zvýšené aktivace“ a „navýšení funkční aktivity“ (str. 27) jsou v metodice fMRI vágní obraty, protože mohou zahrnovat jak autorkou v tomtéž odstavci zmiňované rozšíření úlohou aktivované oblasti mozku oproti kontrolám, tak také zvýšení velikosti lokální hemodynamické BOLD odpovědi (vyjádřeno např. procentuální změnou signálu); tyto efekty se ne vždy vyskytují současně. Snížení motorickou (str. 28, obr. 2) nebo kognitivní (str. 29, obr. 3) úlohou navozené fMRI aktivace při těžké formě RS není možné jednoduše interpretovat jako vyčerpání kompenzačních mechanismů, je třeba nejprve vyloučit vliv sníženého výkonu (např. i zdravý jedinec bude mít při snížení rozsahu prováděného pohybu nebo snížení síly svalového stisku menší rozsah aktivních motorických oblastní i nižší amplitudu lokální BOLD odpovědi). Charakteristika „default mode network“ (DMN) v 1. větě kap. 2.7.1. nejenže ztratila slovo „network“, ale není přesná, DMN je charakteristická ne tím, že je aktivní v klidovém stavu, ale spíše tím, že je aktivnější v klidovém stavu než při činnosti vyžadující zaměřenou pozornost, jak je správně uvedeno ve větách následujících. Kritika studie Leonard et al. 2017 (str. 91) kvůli chybění kontrolní skupiny zdravých není opodstatněná, studie naopak měla velmi solidní kontrolní skupinu pacientů, protože cílem studie bylo prokázat synergický efekt elektrostimulace a rehabilitace a polovina pacientů měla neaktivní (sham) stimulaci, i když obě skupiny byly velmi malé (7 + 7).

K vlastní studii mám ještě tyto drobné připomínky: Některé hypotézy nejsou „připraveny“, očekával bych že budou předem, např. v závěrečné kapitole Teoretických východisek, popsány a konstatovány „mezery“ v existujících poznatcích a vědomostech (knowledge gaps) o fyzioterapii u MS a jejích neuroanatomických korelátech, které jsou natolik zajímavé a významné, že zasluhují být cíleně zkoumány ve vlastním výzkumu autorky (např. mozeček v reakci na kinetické video). Poté bývá prezentována minimálně spekulace, proč a jaký efekt predikujeme, a teprve pak testovatelná hypotéza. Při analýze funkčních MRI dat

zřejmě nebyla použita přímá korelace změn zobrazovacích nálezů se změnami klinických parametrů u jednotlivých pacientů, která by zvýšila specificitu pozorovaných zobrazovacích změn. V popisu metodiky i výsledků by mělo být zvýrazněno, že použitá škála MSIS je jedním z akceptovaných nástrojů hodnocení kvality života vztahující se ke zdraví (health-related quality of life) u RS, což je jeden ze základních parametrů klinických studií, jak autorka sama zmiňuje v teoretickém úvodu.

Po stránce formální jsou rovněž přítomny drobné nedostatky: Byť je seznam literatury bohatý a rozsáhlý, přece jen se, zejména v kapitole Teoretická východiska, často vyskytují významná tvrzení podpořená jedinou tuzemskou citací z okruhu autorčiných spolupracovníků. Nejedná-li se např. o specifické v ČR fyzioterapeutické vyvinuté postupy, bylo by vhodnější vždy uvést i minimálně jednu práci zahraniční. V seznamu literatury je nepřehledné, že práce školitelky figurují ve dvou nesouvislých oddělených skupinách, jednou jako „Rasova“ (str. 115) a podruhé na str. 116 jako „Řasová“. Chápu, že v citovaných zahraničních publikacích jsou z (dnes již historických) technických důvodů příjmení uvedena bez diakritiky, ale v seznamu literatury je vhodné je spojit a pak i v textu citovat zahraniční publikace školitelky pod jejím příjmením s diakritikou. Jinak je práce napsaná čtivým jazykem a počet překlepů je vzhledem k rozsahu práce minimální.

Dotazy na kandidátku:

1. Proč jste se rozhodla pro funkční MRI vyšetření vybrat jako aktivační úlohu kinetická videa?

2. Čím byla inspirována hypotéza č. 2, že aktivita mozečku bude rozdílná u nemocných a zdravých?

3. Proč jste očekávala (hypotéza č. 3), že zvolené fyzioterapie povedou ke změně aktivace mozečku po léčbě?

4. Proč byla pro hodnocení kvality života použita škála MSIS místo dříve na pracovišti použité škály Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQoL)?

Závěr:

Mgr. Procházková předložila disertační práci referující ve světovém měřítku neběžnou kvalitní a náročnou longitudinální randomizovanou klinickou studii s významnými výsledky. Kandidátka v práci prokázala tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky kladené na disertaci standardně v daném oboru, proto předloženou práci doporučuji k obhajobě Ph.D. (podle §47 VŠ zákona 111/98 Sb.).

V Olomouci dne 9.2.2021

Prof. MUDr. Ing. Petr Hluštík, Ph.D.

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc