

Oponentský posudek doktorské dizertační práce MUDr. Ing. Aleše Urbana s názvem „Zraková mismatch negativita u pacientů se schizofrenií“

Autor předkládá k obhajobě svoji disertační práci, v níž navázal na dlouhodobý a systematický vývoj metodiky studia zrakových evokovaných potenciálů v elektrofyziologické laboratoři Ústavu patologické fyziologie LF v Hradci Králové. Ve svém projektu se soustředil na registraci a analýzu evokovaného potenciálu, známého pod označením zraková mismatch negativita (MMN) u pacientů se schizofrenním onemocněním. Vyšetřením dostatečně rozsáhlého souboru pacientů a zdravých kontrolních subjektů se mu podařilo prokázat narušené generování MMN u jedinců se sledovaným onemocněním také ve zrakové modalitě. Autor nezjistil signifikantní intraindividuální variabilitu u pacientů vyšetřených opakovaně s odstupem cca 3 let, zjistil však signifikantní rozdíly mezi zdravými kontrolami a pacienty s dobou trvání onemocnění více než tři roky (naopak signifikantní rozdíly nebyly nalezeny mezi zdravými subjekty a pacienty s dobou trvání onemocnění méně než tři roky). Byl prokázán vztah mezi sníženou amplitudou MMN a zhoršeným sociálním fungováním vyšetřených nemocných, a současně byl zjištěn statisticky významný rozdíl v MMN u pacientů s vyjádřeným deficitním syndromem a bez něho. Z hlediska skalpové topografie MMN byly při hodnocení „plochy pod křivkou“ zjištěny významné rozdíly mezi pacienty a dobrovolníky ve všech hodnocených elektrodách s výjimkou centrální elektrody Cz. Konečně nebyl pozorován vztah mezi aktuálním psychopatologickým obrazem a fyzikálními charakteristikami MMN. Zjištěnou vazbu mezi deficitem vizuální MMN a schizofrenií lze dle autora nejspíše interpretovat jako deficit v předpozornostním zpracování sensorické informace u pacientů se studovanou chorobou.

Z hlediska formálního se zdá dizertační práce až příliš úsporně napsaná (zejména v diskusi; celkem má 67 stran i s přílohami) a v neposlední řadě i tištěná (atypicky oboustranně). Práce je strukturovaná do standardních částí –

souhrn, úvod, vlastní práce, diskuse, literatura, seznam publikací autora a přílohy. Úvod je dostatečně podrobný a přehledný. Vlastní práce obsahuje všechny náležitosti, její výsledky jsou dobře obrazově dokumentovány a adekvátně interpretovány. Vlastní diskuse je, jak již bylo zmíněno, dle mého soudu zbytečně stručná, při nepochybné autorově znalosti psychofyziologických souvislostí s dalšími kognitivními evokovanými ději zůstal potenciál v této části práce z velké části nevyužit (vůbec není například diskutován nález MMN k viditelným změnám v P3 odpovědi, překvapivě chybí diskuse k topografii změn ve vztahu k jejím generátorům, apod). Literatura obsahuje 56 citací a seznam publikací autora je jednoznačně potěšující. Závěrem jsou přiloženy dvě práce, přičemž jedna shrnuje výsledky autorovy disertační práce v prestižním, vysoce impaktovaném periodiku Schizophrenia Research.

Jednotlivé části disertační práce potvrzují schopnost autora správně se zorientovat v náročné multidisciplinární problematice, jasně definovat problém a metodicky čistě výzkumný projekt realizovat. Získané výsledky následně dokáže střízlivě interpretovat a uvést je do kontextu světového písemnictví. Disertační práce zcela jistě přináší nové vědecké poznatky, které významně obohacují současné znalosti o patogenezi schizofrenie.

Přes nesporně vysokou kvalitu předložené elektrofyziologické studie lze v textu nalézt také několik nedostatků. Pomineme-li pár drobných překlepů, chybějící vnoření citace č. 31 či vypadlé pořadové číslo citace práce Schrögerovy, nenalezl jsem například v textu odpověď na otázku, kterou si autor stanovil jako přidružený cíl své práce – a to zjistit, zda by bylo možné využít MMN jako klinickou vyšetřovací metodu u pacientů se schizofrenií. V podrobně popsané metodice vlastní práce také překvapivě chybí počet pacientů a zdravých dobrovolníků (lze je odvodit až v části výsledky, v tabulce 3), podobně jako není uveden poměr mužů a žen ve studovaném souboru. V obrázcích 3,4,5,6 pak má černá ploška ve spodní části diagramu, označující statistickou významnost

rozdílů mezi hodnocenými křivkami, dvě části, v legendě však chybí vysvětlení, která část hodnotí rozdíl mezi kterými křivkami.

K hodnocené práci mám několik otázek:

1/ Proč byla k analýze a interpretaci dat raději použita plocha pod křivkou (AUC) místo statistického srovnání bodového rozdílu, které bylo také provedeno (jak je patrné z obrazové dokumentace). Ne vždy vychází statistická významnost při porovnání obou metod identická. Proč se autor domnívá, že hodnocení prostřednictvím AUC je vhodnější?

2/ V diskusi autor vyjadřuje svůj názor, že MMN může být považována za marker stavu, který odpovídá vzhledem k průběhu onemocnění jeho neurodegenerativní fázi. Přitom ale v jeho práci nebyly zjištěny změny u pacientů při opakovaném snímání po poměrně dlouhé době - cca 3 let - trvání nemoci. Lze se domnívat, že tato doba nebyla pro hodnocení neurodegenerativního procesu u schizofrenie ještě dostatečná?

3/ Velmi překvapivě na mne působí informace, podle níž bylo do analýzy biosignálu zahrnuto všech 40 přeběhů deviantních (potažmo terčových) podnětů. Autor explicitně uvádí, že v záznamu nebyly žádné artefakty! To je v obdobných experimentech poněkud zarážející. Riziko výskytu potenciálních artefaktů, biologických i technických, je totiž velmi vysoké. Přitom není v textu uvedeno, že by byl současně registrován elektrookulogram, který by jako jediný mohl jednoznačně prokázat poměrně časté artefakty při vizuální stimulaci související s drobnými pohyby očí a mrkáním. Jaké přesné byly podmínky registrace EEG signálu (EOG, stíněná místnost, atd.)?

Závěr:

Téma práce je vysoce aktuální, vytyčené cíle smysluplné a prakticky byly splněny. Po stránce obsahové je práce kvalitní, je dobře navržena, pečlivě zpracována a srozumitelně prezentována. Výše uvedené kritické výhrady k formální stránce práce rozhodně nemění její celkové kladné hodnocení. Předkládanou disertační práci doporučuji k obhajobě (podle § 47 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb.). Autor dostatečně prokázal tvůrčí schopnosti a předložená studie splňuje požadavky kladené na disertační práce v oboru psychiatrie.

V Brně, dne 24. 8. 2009

Prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU Brno