

**Oponentský posudek doktorské práce MUDr. Barbory Kohútové, roz.
Tišlerové:**

„Změny metabolismu mozku v léčbě psychiatrických onemocnění sledované pomocí kvantitativní elektroencefalografie a pozitronové emisní tomografie“

předložené k obhajobě oborové radě doktorského studijního programu
Biomedicína v oboru Neurovědy.

Tématem doktorské dizertační práce MUDr. Barbory Kohútové, roz. Tišlerové jsou změny metabolismu (a aktivity) mozku v průběhu léčby schizofrenní psychózy a depresivního onemocnění. Cíle práce jsou stanoveny obecně jako hodnocení neurobiologického korelátu změny psychopatologie v průběhu terapie deprese a schizofrenie a posouzení přínosu využití technologicky náročných neurovědních metod pozitronové emisní tomografie (PET) a kvantitativní elektroencefalografie (QEEG), hlavně elektromagnetické tomografie s nízkým rozlišením (LORETA). Stručně, ale výstižně sepsaný úvod práce na 32 stranách poskytuje podstatné informace o zázemí znalostí týkajících se zaměření a cílů práce včetně popisu použitých metod. Studentka v něm shrnuje znalosti o neurobiologii schizofrenie a deprese a podává přehled mechanismů působení psychofarmakologické intervence a transkraniální magnetické stimulace u těchto onemocnění. Literární přehled v úvodu čerpá i z krátkých souhrnů pěti publikovaných prací týmu ve kterém studentka pracovala a které mají vztah k tématu práce. To svědčí pro provázanost zvoleného tématu s výzkumným zaměřením pracoviště studentky.

Původní práce předkládané ve speciální části doktorské dizertace se skládají českých verzí čtyř anglických publikací, které jsou k dizertaci přiloženy. Třetí původní práci v dizertaci doplňují ještě výsledky dodatečných analýz. Krátký souhrn a obecná diskuze předloženou dizertaci uzavírá. Tři z předkládaných publikací byly uveřejněny v periodících s impakt faktorem, jedna byla publikována v recenzovaném odborném časopisu. Dizertační práce tématicky propojuje využití metody LORETA a studium korové aktivity mozku metodou vychytávání 18-fluorované deoxyglukózy (^{18}F FDG) detekované PET v průběhu farmakologických i nefarmakologických metod léčby závažných duševních nemocí a jejich příznaků. Jedna z prací je kasuistika zpracovaná jako ověření hypotetické predikce v uspořádání založeném na longitudinálním sledování klinických a neurobiologických charakteristik.

První z předložených studií hodnotí změny hustoty proudové aktivity metodou LORETA u dosud neléčených pacientů s dg. schizofrenie ve srovnání s pacienty, kteří byli v minulosti léčeni antipsychotiky druhé generace, patřícími mezi obvyklé volby při farmakoterapii schizofrenní psychózy: risperidonu, olanzapinu a klozapinu. Změny u dosud neléčených pacientů byly hodnoceny oproti zdravým dobrovolníkům. Analýzy vycházely z předem specifikovaných hypotéz a pro hodnocení změn byly definovány konzervativní prahy. Nalezené změny u pacientů se schizofrenií odpovídají očekávání založenému na literárních podkladech. Překvapivým nálezem je, že běžně používané účinné antipsychotikum risperidon nevyvolalo žádné elektrofyziologické změny. Klozapin a olanzapin vedly k nárůstu pomalých frekvencí v mediofrontální a cingulární oblasti a poklesu v oblasti alfa a rychlých pásem EEG aktivity nad temenní a týlovou částí skalpu. Studie je zajímavá, za limitaci považují pouze poměrně krátkou, měsíční stabilizaci na monoterapii, která může následovat po předchozí léčbě např. antipsychotiky první generace. Při dostupných počtech pacientů je také obtížné vzít do úvahy potenciálně interferující proměnné, jako je trvání nemoci a také psychopatologická a možná i patogenetická heterogenita diagnózy schizofrenní psychózy. Hypotéza cílená

na konkrétní oblast zájmu a specifikující očekávanou změnu na základě patofyziologického modelu se nabízí jako další logický krok v této oblasti bádání.

Druhá původní práce se zabývala účinností a sledováním neurofyziologických parametrů v průběhu léčby přetrvávajících auditivních halucinací repetitivní transkraniální magnetickou stimulací (rTMS) u 12 pacientů se schizofrenním onemocněním. Využívala jednak pozitronovou emisní tomografii (PET) ke sledování metabolických funkčních změn a metodu LORETA k detekci změn proudové hustoty v jednotlivých EEG pásmech. Práce popisuje pokles vychytávání ^{18}F FDG v levostranném temporálním kortexu, který je cílem nízkofrekvenční (inhibující) repetitivní stimulace TMS. Toto snížení je provázeno kontralaterálním a frontálně také ipsilaterálním zvýšením metabolické aktivity, které je zřejmě indukované nízkofrekvenční stimulací TMS cílové oblasti. Může mít kompenzační charakter. Snížení metabolické aktivity, která je považovaná za ukazatel glutamatergního obratu a tedy excitační aktivity v temporální oblasti, provází snížení proudové hustoty v beta pásmech 1 a 3 (pokles excitace) a také vzestup proudové aktivity v delta pásmu bilaterálně v předním cingulu. Kontralaterálně ve spánkové a temenní oblasti došlo k zesílení aktivity ve středním beta 2 pásmu. Práce přináší také stvrzení účinnosti r TMS u zkoumané skupiny pacientů a její přesnější vymezení, tedy především útlum hlasitosti a emočního doprovodu halucinovaných „hlasů“. Jedná se o zajímavou původní práci, kterou bohužel, leč pochopitelně, limituje nižší počet pacientů s halucinacemi rezistentními na antipsychotika (dvanáct subjektů ale není neobvyklý počet u podobných studií). Třetí původní práce demonstruje na 25 pacientech s diagnózou deprese, že dobrá odpověď na nízkofrekvenční rTMS je u pacientů provázena vzestupem proudové hustoty v alfa pásmu 8-10 Hz v oblasti limbické a prefrontální mozkové kůry. Změny byly detekovány po třech dnech od ukončení léčby, ale časem bude jistě předmětem zájmu i případný prediktivní význam nalezených změn. Studie má zatím explorativní charakter. Klinický význam nálezu je obtížně interpretovatelný s ohledem na poměrně malý počet pacientů ve skupinách respondérů a non-respondérů, které se numericky (statisticky nevýznamně) liší v některých charakteristikách (trvání deprese, trvání epizody, zastoupení žen, ale možná i užívání benzodiazepinů a volba typu antidepressiva při předchozí léčbě). Čtvrtá práce má charakter intenzivní klinické studie N=1, ve které jsou na základě prediktivní hypotézy sledovány v průběhu léčby rezistentního pacienta s depresí elektrofyziologické parametry theta kordance a pásmové proudové hustoty metodou LORETA v průběhu bipolární poruchy s opakovaným přesmykem z deprese do hypomanie na terapii klomipraminem. Kasuistika poukazuje na možnost využití QEEG parametru tzv. kordance jako prediktoru zvratu deprese do manie. Pokles prefrontální theta kordance byl týmem z pracoviště autorky již dříve identifikován jako prediktor zlepšení při farmakoterapeutické léčbě deprese. Vcelku nepřekvapivě předchází odpovědi na klomipramin i v tomto případě. Kasuistika je provázena pečlivě argumentovanou diskusí nad významem změn jak kordance tak proudové hustoty v alfa pásmu. Dostupná data ale většinou neumožňují překročit rámec spekulace.

O kvalitě práce svědčí skutečnost, že studie, které jsou základem práce a otisky publikací s jejich výsledky prošly ve třech případech nároky recenzního řízení v impaktovaných časopisech. Spojovacím prvkem mezi studiemi je využití pokročilých technologií kvantitativní elektroencefalografie a PET ke studiu změn v průběhu terapie duševních onemocnění.

Z hlediska neurovědních znalostí zůstávají limitací pro spolehlivé odpovědi na otázky, které si studentka klade, naše znalosti hierarchie procesů navozených terapií duševních onemocnění, funkční neuroanatomie a neurobiochemie systémů zodpovědných za procesy v mysli a jejich chorobné odchylky. Jaké funkční systémy a procesy jsou zasažené terapií, která pak navodí kaskádu neurobiologických změn a aktivuje řídicí adaptivní neuronální „sítě“ spravující lidské chování a prožívání? Kde a kdy zasahuje terapeutický postup a volba děje, které povedou ke kompenzaci nebo vymizení chorobného vzorce změn na všech úrovních

manifestace onemocnění ? Na tyto otázky je zatím mimořádně obtížné odpovědět. Předložené práci slouží ke cti, že přináší doklady o takto zacílené snaze.

Připravuje cestu ke specifitěji formulovaným apriorním hypotézám o změnách v konkrétních funkčních systémech mozku. Ty umožní i spolehlivější interpretaci nálezů a menší závislost na statistických korekcích.

Práce je napsaná jasně a srozumitelně, přes svou úspornost je významná svým tématem i metodickými postupy. Nicméně přes pečlivost se kterou studentka k práci přistupovala, nevyhnula se jednomu významnějšímu chybnému přepisu a drobným překlepům o kterých se zmiňuji jen proto, aby nějakým řízením osudu nepřešly do dalších publikací.

V českém textu práce je na str. 62 omylem napsáno, že došlo k bilaterálnímu poklesu delta aktivity, ale jak logika diskuse, tak přiložená originální práce svědčí, že se jednalo o vzestup, ne pokles, delta aktivity.

Z hlediska péče o jazyk mě na str. 26, 31 i jinde vadí používání anglikanismu: ... narušení „informačního procesingu“..., česká terminologie umožňuje používat pojem „zpracování informací“ bez ztráty významu. Také pojmy „antipsychotic – naive“ a „antipsychotic free“, tedy „skupina nikdy neužívající antipsychotika“ a „skupina bez medikace“ nepovažuji za nebytné v anglické podobě.

Na str. 69 jsou mozkové závitky konzistentně označovány anglickými anatomickými názvy, tabulka jako celek je v češtině, stejně je tomu na str. 81, kde jsou anglicky pojmenovány závitky i laloky mozku.

Na str. 57 a 61 je lepší než pojem „halucinační škály“ použít přesnější „škály pro hodnocení halucinací“ nebo „hodnotící škály halucinací“.

Na str. 65 navrhuji použít termín „délétrvající analogie“ ne „délétrvající analogismus“. Str. 23 obsahuje perseveraci „jako“: „specifikovaných jako definovaných jako... (REST)

Překlepů je více, ale vyjímám: Str. 27: glutamatergních ne gletematergních, str. 30, 1. ř.: zdravými ne zdarvými, str. 32: protektivně, ne projektivně, str. 59: ne halucinacions, ale halucinations, str. 69: výjimnkou místo výjimkou, str. 63: chybí „a“ mezi „skutečnost hlasů a ovlivnění pozornosti“, str. 87: ne „domapinu“ ale dopaminu. Na str. 82 v druhé větě odstavce 4.4.1 chybí „jsme“, str. 84, 3. odst.: „prezentujeme“ spíše než „prentujeme“.

Moje otázky pro studentku směřují k diskusi nad problémy u kterých jasná a jednoznačná odpověď nemusí být známá nebo všeobecně přijímaná.

1. Dalo by se zjistit, zda byl vzestup delta aktivity zjištěný ve druhé původní práci v předním cingulu pacientů s rezistentními halucinacemi provázen změnami v některých specifických položkách PANSS detekujících poruchy nálady a emotivity (G2, 3, 6) nebo negativní příznaky?
2. Tato otázka vznikla nad kasuistikou na str. 29 dizertace: „Hebefrenní schizofrenie v obraze...“, která mimo jiné popisuje vzestup vychytávání ¹⁸FDG napravo ve středním a dolním frontálním závitku a na řadě dalších míst, který by měl znamenat vzestup metabolické a synaptické aktivity a glutamatergního obratu. Ve stejných frontálních závitcích byl LORETOU zjištěn také vzestup proudové hustoty v pásmu delta, tedy vzestup inhibiční elektrofyziologické aktivity. Jak se vysvětluje tento zdánlivý nesoulad v nálezech různými metodami?
3. Pokud bychom nárůst proudové denzity v pomalých pásmech detekovaný metodou LORETA považovali ze známku synaptické aktivity v dané oblasti a interpretovali jí jako posílení glutamatergní i gabaerní funkce v dané oblasti, jak potom ve světle argumentů pro hypofrontalitu interpretovat prefrontální nárůst proudové denzity v pomalých frekvencích u nikdy nemedikovaných schizofreniků?
4. Charakteristickým nálezem po podání většiny antipsychotik je zpomalení EEG aktivity. Vyšší zastoupení výkonu v delta a theta pásmu EEG oproti kontrolám je také relativně konzistentní nález spojený s vlastním onemocněním schizofrenií. Lze

očekávat additivní elektrofyziologické obrazy, ve kterých zvýšené zastoupení pomalých frekvencí u pacientů se schizofrenií je způsobeno kombinací vlastního onemocnění a léčby?

5. Má nárůst proudové denzity v pomalých frekvencích podle literatury nějaký vztah ke klinickým charakteristikám psychózy nebo deprese- např. k délce trvání onemocnění, nebo k dichotomii paranoidní- neparanoidní? Jsou známy nálezy popisující dynamiku odchylek EEG u neléčených schizofreniků v čase?
6. Lze nějak ve studii 2 interpretovat souběh vzestupu aktivity v pásmu beta2 kontralaterálně parietotemporálně, pokud ho vysvětlujeme hypotetickým snížením lokální GABA aktivity (str. 65) a zároveň zjištěný vzestup metabolické aktivity měřený vychytáváním 18 FDG, který signalizuje kompenzační vzestup synaptické aktivity (str. 64)?

Dizertační práce je napsána celkem na 116 stranách bez příloh i s 237 literárními odkazy a obsahuje 96 stran vlastního textu.

Dr. Barbora Kohútová přistupuje k obhajobě se zázemím celkového kumulovaného impakt faktoru 12,920 za svých 8 publikovaných prací v časopisech u kterých je IF počítán. Další publikace v impaktovaném časopisu je v recenzním řízení. Tři impaktované publikace, které jsou podkladem pro studie předložené k obhajobě mají kumulovaný impakt 5,103. Celková citovanost publikací dr. Kohútové, roz. **Tišlerové** k 1. 8. 2012 je 49 referencí bez autocitací, její H-index dosahuje hodnoty 4.

Předložená dizertační práce je komentovaným souborem 4 publikací opatřených dobře sestaveným úvodem a úsporným, ale hutným zakončením. Všechny původní práce byly uveřejněny v recenzovaných odborných periodických a prošly recenzním řízením. Studentka byla první autorkou jedné původní práce v impaktovaném periodiku a je první autorkou recenzované kasuistické publikace na přízbuvé téma, která není součástí komentovaného souboru prací.

České publikace, které využívají pokročilé neurozobrazovací a elektrofyziologické metody v neurobiologicky orientovaném výzkumu mají pro obor neurověd i psychiatrie inspirující význam. Dr. Kohútová vynaložila značnou péči a prokázala v práci rozsáhlé neurovědní znalosti i porozumění výzkumným postupům. Její dizertační doktorská práce je k obhajobě připravená.

Na základě předložené práce konstatuji, že Dr. Kohútová ve své práci uspokojivě doložila schopnost samostatné vědecké práce. Předložená práce svědčí pro porozumění metodám vědecké práce, dobrou orientaci v kontextu neurovědních poznatků a kritičnost při interpretaci získaných dat. Práce splňuje požadavky kladené na dizertační práci v doktorském studijním programu Biomedicína. Domnívám se, že opravňuje studentku k získání vědecké hodnosti PhD. Doporučuji dizertační práci k obhajobě před oborovou radou.

V Hradci Králové 8. 8. 2012

prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Hradec Králové

