

Posudek disertační práce MUDr. Barbory Kohútové, roz. Tišlerové s názvem Změny metabolismu mozku v léčbě psychiatrických onemocnění sledované pomocí kvantitativní encefalografie a pozitronové emisní tomografie.

Dizertantka předložila práci v českém jazyce o 122 stranách doplněnou originálními výtisky čtyř publikací, které jsou základem disertační práce. Součástí práce je také 250 citací literárních pramenů. Tři z kmenových publikací práce jsou práce s impakt faktorem (na jedné z nich je Dr. Kohútová roz. Tišlerová první autorkou), jedna práce pochází z neimpaktovaného časopisu. Je však nutno konstatovat, že Dr. Kohútová je spoluautorkou dalších 5 prací v impaktovaných časopisech s psychiatrickou tematikou, které skromně označuje jako bez vztahu k tématu dizertace a stejně tak dalších 6 prací in extenso, které jsou publikovány v neimpaktovaném časopise. Struktura dizertace je následující: „Úvod a formulace cílů práce“, následuje metodická část „Zobrazení mozku pomocí QEEG a PET“, pokračuje úvodní rozbor tematických celků pod názvem „Problematika psychiatrických onemocnění a jejich léčby, která je předmětem práce“, výsledková kapitola má název „Empirická část – soubor 4 původních prací“ a na závěr je uvedena „Společná diskuze, zhodnocení cílů práce“. Z uvedeného vyplývá, že struktura dizertace je poměrně atypická, nicméně jako celek vyhovuje recenzentovým představám o struktuře disertační práce.

Jak formuluje Dr. Kohútová cíle své práce:

1. Hodnocení neurobiologického korelátu změny psychopatologie v průběhu terapie schizofrenie a deprese pomocí QEEG (kvantitativní elektroencefalografie) a PET (pozitronová emisní tomografie)
2. Zhodnocení využitelnosti metod QEEG a PET ve sledování neurobiologického korelátu psychopatologických změn
3. Porovnání mechanismu účinku dvou specifických léčebných intervencí (antipsychotika, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace) z hlediska QEEG nálezů.

V metodické části dizertace je nejprve čtenář didakticky správně informován o principech kvantitativního zpracování EEG, dozví se o obsahu pojmů jako EEG koherence, EEG kordance, o mozkové elektromagnetické tomografii s nízkým rozlišením (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography – LORETA) a dalších termínech, s nimiž se v dizertaci setkává. Dále jsou vysvětleny stručně principy pozitronové emisní tomografie a užitého márkru ¹⁸fluoro deoxyglukózy. Asi bych do této části dizertace zařadil i vysvětlení metodiky rTMS, ale autorka zvolila jiný způsob a zařadila detailní informaci o rTMS až po úvodním výkladu věnovaném problematice psychiatrických onemocnění a jejich léčby.

Dizertační práce se v dalších kapitolách jakoby vrací opět k úvodní vstupní části a věnuje se nejprve rozboru nálezů QEEG a PET u schizofrenie, atypickým antipsychotikům a farmako-EEG problematice, pokračuje rozbohem literárních znalostí týkajících QEEG a PETu u depresivních onemocnění a uvádí současné znalosti léčebného využití repetitivní transkraniální magnetické stimulace u deprese a sluchových halucinací.

Ve výsledkové části práce se zabývá autorka nejprve publikací zaměřenou na změny elektrické aktivity mozku u nemedikovaných schizofrenních pacientů a u pacientů medikovaných atypickými antipsychotiky. V této studii je také uvedena jako první autorka. Porovnány jsou proudové hustoty různých frekvencí EEG pomocí programu LORETA u čtyř skupin subjektů: kontrol, neléčených pacientů se schizofrenií, pacientů postižených schizofrenií léčených klozapinem a olanzapinem a pacientů léčených risperidonem. Neléčení

schizofrenici (autorka pro ně používá slangového výrazu antipsychotic-naive pacienti) se odlišili od kontrol nárůstem proudové hustoty v pomalých delta a theta frekvencích v temporo-limbických strukturách, nárůstem alfa frekvencí v temporální kůře a nárůstem beta frekvencí v temporo-okcipitálních a zadních limbických strukturách. Léčba klozapinem a olanzapinem způsobila nárůst delta a theta frekvencí v oblasti předního cingula a mediální frontální kůry a pokles alfa a beta frekvencí okcipitálně. Léčba risperidonem nezpůsobila žádné signifikantní změny v EEG obraze proti situaci u neléčených schizofreniků.

Druhá část výsledků je věnována vlivu nízkofrekvenční rTMS na elektromagnetickou tomografii (LORETA) a regionální metabolismus mozku (PET) u schizofrenních pacientů se sluchovými halucinacemi. Práce se opírá o zjištění Hoffmana a spol., publikovaném v r. 2000 v Lancet, že rTMS může příznivě ovlivnit sluchové halucinace u schizofrenních pacientů. Farmakorezistentním pacientům se sluchovými halucinacemi byla aplikována na levý temporální lalok po dobu dvou týdnů rTMS o frekvenci 0,9 Hz a intenzitě 100% motorického prahu, přitom byli před vlastní procedurou vyšetřeni pomocí QEEG a PETu. Kromě zlepšení ve výskytu a subjektivním hodnocení sluchových halucinací bylo nalezeno snížení metabolismu v levém temporálním závitu, doprovázené zvýšením metabolismu kontralaterálně a ve frontálních lalocích. V souhlasu s tímto nálezem se snížily proudové hustoty v beta-1 a beta-3 pásmu v temporální sluchové oblasti a navýšily se proudové hustoty v beta-2 pásmu kontralaterálně. Bilaterální pokles proudových hustot byl nalezen v předním cingulu.

Třetí část výsledků se týká také rTMS, místo schizofrenních pacientů s halucinacemi byly předmětem sledování pacienti s depresemi, k objektivnímu sledování činnosti mozku byla využita v tomto případě pouze kvantitativní elektroencefalografie, celková doba léčby byla čtyřtýdenní, místo ovlivnění byla pravá dorsolaterální prefrontální kůra. Zvláště byli hodnoceni pacienti, u nichž se projevil příznivý účinek rTMS a zvláště ti, kteří nebyli nijak účinkem rTMS ovlivněni. U pozitivně ovlivněných pacientů bylo nalezeno zvýšení proudové hustoty v pásmu alfa 1 ve frontální a limbické oblasti oboustranně.

Čtvrtá práce je kazuistikou, která se věnuje případu pacienta, u nějž nastal přesmyk z deprese do mánie a popisuje při tom změny EEG obrazu.

V závěrečné diskuzi se autorka snaží o nalezení společných prvků všech čtyř prací a porovnává přínos jednotlivých léčebných postupů a hlavně přínos hodnotících metod, tj. kvantitativní elektroencefalografie a PETu. Upozorňuje například na výhodu ve spojení prostorové rozlišovací schopnosti PETu a časové rozlišovací schopnosti QEEG. V tomto případě bych autorce položil otázku, jak byla využita v předkládaných pokusech časová rozlišovací schopnost QEEG, resp. jak probíhal vývoj změn QEEG v průběhu aplikace rTMS a hlavně jak se vyvíjely popsané změny EEG po ukončení léčby rTMS a léčby léky účinnými v případě schizofrenie?

Další otázka se týká obecně účinnosti rTMS u sluchových halucinací. V loňském roce byla publikována v Biological Psychiatry rozsáhlá studie autorů Slotema a spol., ve které autoři opět zpochybnili účinnost rTMS v léčbě sluchových farmak-rezistentních halucinací. Slotema a spol. také uvádějí, že podle současných studií provedených funkční magnetickou rezonancí levá temporo-parietální oblast není oblastí maximální aktivace mozku při výskytu sluchových halucinací s řečovým obsahem. Je nutno podotknout, že rTMS v nízkofrekvenční oblasti s aplikací na sluchovou kůru se používá v léčbě tinnitu, kde není přítomna řečová složka,

účinnost je také problematická. Jaký je názor autorky na obsah sdělení Slotemy a spol. v souvislosti s výsledky vlastní práce?

Třetí otázka se týká specifického rysu rTMS použitého ve druhé práci při ovlivnění sluchových halucinací. Jaký byl důvod použití opakovací frekvence 0,9 Hz a zda to mělo pozitivní efekt?

Práce je celkově psána velmi dobrým jazykem, občas se však autorka nevyhne slangovým výrazům z odborného prostředí a anglikanismům. Kromě již uvedené vazby „antipsychotic-naive patienti“ se lze setkat s výrazy jako narušený informační processing, informační processing sluchového vjemu apod. Tyto malé prohřešky proti češtině a poněkud netypická struktura dizertace nic nemění na skutečnosti, že se jedná o velmi kvalitní dizertační práci, navíc doplněnou dalšími cennými publikacemi, které nejsou předmětem dizertační práce.

V souhrnu jsem dospěl k názoru, že práce prokazuje plně předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci, a že mohu jednoznačně doporučit komisi kladné stanovisko k udělení titulu Ph.D. MUDr. Barboře Kohútové, roz. Tišlerové.

V Praze dne 22. srpna 2012

prof. MUDr. Josef Syka, DrSc.