

Oponentský posudek disertační práce Tomáše Nováka „Přínos repetitivní transkraniální magnetické stimulace v terapii specifických příznaků schizofrenie”

Disertační práce MUDr. T. Nováka se skládá z přehledného úvodu (56 stran) do problematiky jak repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) - autor se věnuje zejména popisu metod a možnosti využití rTMS v psychiatrii - tak do problematiky schizofrenie - autor se zde věnuje zejména popisu patofyziologie a současným možnostem léčby onemocnění. V další části úvodu se autor zabývá problematikou TMS/ rTMS výzkumu z hlediska možné léčby některých specifických příznaků schizofrenie.

V dalších částech disertační práce se autor zabývá vlastními originálními pracemi (cíle, hypotézy, metoda, výsledky, diskuse, závěry, literatura) s celkovým počtem 73 stran textu a předkládá 3 originální práce, z toho 2 již byly publikovány v zahraničních časopisech s IF, jedna práce doposud publikovaná nebyla. V jednom případě je MUDr. Novák prvním autorem publikace (Neuroendocrinol Lett 2006, IF 0,924), v druhém případě je spoluautorem (Horáček et al., Neuropsychobiology 2007, IF 1,992). Mimo tyto 3 uvedené práce je ovšem MUDr. Novák spoluautorem celé řady dalších zahraničních i tuzemských publikací zabývajících se problematikou rTMS v psychiatrii a dále řady dalších zahraničních i tuzemských publikací, které se přímo nevztahují k problematice disertační práce. **Celkový kumulativní IF** všech publikací zabývajících se problematikou rTMS (tj. těch, které mají vztah k předkládané disertační práci) činí **10,405**, zatímco celkový kumulativní IF všech uvedených publikací týmu, kde je MUDr. T. Novák autorem/spoluautorem činí **přes 61!**

Po formální i obsahové stránce splňuje tato disertační práce všechny požadavky pro udělení titulu Ph.D.

K vlastní originální práci autora a publikacím mám následující dotazy/ připomínky:

V první práci se autoři věnují problematice léčby negativních příznaků schizofrenie pomocí vysokofrekvenční rTMS aplikované v 10ti sezeních nad oblast dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC). Jedná se o randomizovanou, paralelní, falešnou stimulaci kontrolovanou studii. Počet zařazených pacientů je srovnatelný s jinými publikovanými pracemi. Autoři nezjistili účinnost akutní (a ani oddálené) rTMS v ovlivnění negativních příznaků či kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií.

- Autor sám uvádí některé drobné nedostatky studie a možnosti, jak potenciálně zvýšit účinnost rTMS v této indikaci. Mimo autorem uvedené možnosti: Je možné, že zvolená kognitivní baterie nebyla dost senzitivní pro zjištění některých specifických účinků rTMS nad DLPFC? Mohl být senzitivnější např. Stroopův test nebo Test londýnské věže nebo jiné testy? (viz např. Rektorová et al., J Neurol Sci 2005, Baláz et al., Exp Brain Res 2010 - tyto uvedené studie jsou ovšem na pacientech s Parkinsonovou nemocí...)??
- S použitím bezrámové stereotaktické navigace cívkou by bylo možné stimulovat i jiné oblasti prefrontálního kortexu, např. oblast gyrus frontalis inferior (IFG) (viz např. Srovnalová et al., Mov Disord 2011). Uvažuje autor o takové možnosti? Je něco známo o stimulaci IFG v souvislosti se schizofrenií?
- Uvažoval autor o možnosti vlivu tíže kognitivní dysfunkce před vstupem do studie na efekt rTMS? (Pacienti s významným kognitivním deficitem zejm. v pozornosti a exekutivních funkcích mohli reagovat na rTMS jinak než pacienti s normálním nebo jen velmi mírným postižením v této kognitivní doméně)?? Jak na tom byli pacienti zařazení do studie?

- Způsob placebo stimulace není ideální. Uvažují autoři do budoucna o použití placebo cívk (a pokud ano, tak jaké?) nebo o aktivní stimulaci s použitím stejných stimulačních parametrů ale aplikovanou nad kontrolní kortikální oblasti?
- Domnívá se autor, že má vůbec smysl ještě dál studovat možnosti využití rTMS nad PFC pro zmírnění negativních příznaků schizofrenie?

Studie 2 se zabývá účinkem nízkofrekvenční rTMS na sluchové halucinace a je velmi zajímavá a unikátní zejména v propojení několika vyšetřovacích technik (vyšetření pomocí FDG PET a LORETA analýza) k průkazu efektu rTMS aplikovanou nad levý temporo-parietální kortex. Jedná se o pilotní otevřenou studii na 12 pacientech se schizofrenií a frekventními farmakorezistentními sluchovými halucinacemi. Autoři dokumentovali relevantní změny nejen klinické (jedná se ovšem o otevřenou studii), ale i prokazatelné změny elektrické aktivity a změny metabolické a navíc našli shodu v lokalizaci i charakteru změn navozených rTMS detekovaných těmito dvěma metodami.

- Existují již nějaké práce, které by prokázaly korelaci mezi změnou zjištěnou v behaviorálních datech (intenzitou a/nebo frekvencí sluchových halucinací) a mírou změn zjištěnou pomocí FDG PET a/nebo EEG a LORETA analýzy v souvislosti s rTMS?
- Bylo by možné podle autora vybírat vhodné respondéry na rTMS podle míry změn zjištěných některou ze zmiňovaných pomocných vyšetřovacích metod (ve srovnání s věkově vázanými zdravými dobrovolníky) a využít pak stereotaktickou navigaci pro přesné zacílení cívk nad specifickou oblast temporálního kortexu?

Třetí práce navazuje na výsledky pilotní studie č. 2, jedná se o dvojité slepou, paralelní, placebo stimulací kontrolovanou studii hodnotící klinický a elektrofyziologický efekt

nízkofrekvenční rTMS aplikované nad levý temporo-parietální kortex v ovlivnění sluchových halucinací u pacientů s schizofrenií. Autoři prokázali klinický efekt a v aktivní skupině i významné snížení v proudových hustotách v rychlejších frekvenčních pásmech zejména v kortikálních oblastech levé hemisféry.

- Určitým omezením této jinak dobře designované studie je poměrně malý počet pacientů, který znemožňuje další analýzy v souborech a zejména možnost porovnání efektu rTMS na změnu v elektrické aktivitě v relevantních oblastech mozku mezi aktivní a placebo skupinou. Plánují autoři rozšíření souboru?

Závěr:

Disertační práci jsem si přečetla s velkým zájmem. Autor je nejen velmi dobře erudován v dané problematice, ale je schopen rozvíjet zcela novou, originální a pro praxi velmi užitečnou oblast výzkumu zabývající se hledáním nových léčebných možností některých specifických farmakorezistentních symptomů schizofrenie pomocí rTMS. Disertační práce MUDr. Nováka jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, bohatě splňuje a převyšuje požadavky oborové rady doktorského studijního programu Neurovědy pro udělení titulu Ph.D. **Disertační práci autora proto jednoznačně doporučuji k udělení titulu Ph.D.**

doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU

Fakultní nemocnice u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

E-mail: irena.rektorova@fnusa.cz

V Brně, dne 20.9. 2011