

V Praze dne 16. května 2013

## Posudek disertační práce

**MUDr. Jana Millerová: Transkraniální magnetická stimulace v léčbě chronického tinnitu**

Jedná se o první českou práci, která se zabývá terapeutickými možnostmi repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) v léčbě tinnitu. Jde o aktuální a klinicky závažné téma, které představuje mezioborový neuropsychiatrický problém. Dizertační práce má 126 stran, z toho 92 stran vlastního textu, 224 citací a přílohy. Uvedeny jsou také publikace autorky vztahující se k tématu, 5 článků in extenso v recenzovaných časopisech a 1 popularizační, z toho 4 články v časopisech s IF. Doktorandka je první autorkou dvou článků v časopisech s IF, jednoho v domácím časopise a jednoho přijatého k publikaci.

V úvodní teoretické části doktorandka přináší detailní přehled fyziologie sluchového aparátu, etiopatogeneze a klinických charakteristik tinnitu, principu transkraniální magnetické stimulace (TMS) a shrnuje dosavadní využití rTMS v léčbě tinnitu. Tato část svědčí o dobrém porozumění problematice a spolehlivém zvládnutí tématu. V porovnání s ostatními možnostmi léčby je snad jen oddíl farmakoterapie příliš stručný a informace o klinických možnostech rTMS v neuropsychiatrii (str. 51) si zasluhuje rozšíření a především upřesnění: narozdíl od autorčina tvrzení o tom, že většina prací nebyla reprodukována, tak např. efekt rTMS u farmakorezistentních auditivních halucinací nebo negativních symptomů byl spolehlivě replikován i potvrzen v metaanalýzách, rTMS je schválenou metodou v léčbě depresivní poruchy a je uvedena i v sazebníku výkonů hrazených zdravotními pojišťovnami.

Experimentální část prezentuje výsledky dvojité slepé studie srovnávající efekt nízkofrekvenční (1 Hz) rTMS oproti shamové stimulaci v terapii chronického

farmakorezistentního tinnitu. Na základě výsledků autorka uzavírá, že aktivní stimulace je statisticky účinnější než placebo, přičemž efekt je časově limitovaný, přetrvává do 14 týdnů. Tyto výsledky jsou v souladu s předchozími výzkumy v této oblasti. Práce prokázala, že i ve skupině farmakorezistentních pacientů lze novými intervencemi docílit zlepšení příznaků onemocnění. Ve studii byl vysoký počet pacientů, kteří se buď nekvalifikovali k zařazení do studie anebo v jejím průběhu odstoupili. Bohužel, flowchart na str. 68 (obr. 7) je poněkud nepřehledný, není jasné z jaké větve a pro jaké důvody pacienti studii nedokončili, navíc počty vyřazených ani nekorespondují s údaji v textu na straně 73. Ačkoliv není v metodice a výsledcích explicitně uvedeno, analyzovány byly pravděpodobně pouze údaje od pacientů, kteří studii dokončili (observed cases), výsledky vyřazených pacientů byly cenzorovány a nebyla tedy použita analýza dat pomocí metody LOCF. Jako velmi problematické se jeví skutečnost, že není uvedeno, zda se obě skupiny lišily v základních demografických a klinických parametrech. Z textu vyplývá, že skupina s aktivní stimulací byla mladší a s delším trváním onemocnění, není však zřejmé zda tyto rozdíly jsou statisticky signifikantní. Totéž platí o závažnost příznaků, grafy 1 a 2 a zejména údaje v tabulkách č. 3 a 4 (str. 74) indikují, že pacienti randomizovaní k placebo měli již na počátku studie méně závažné symptomy. Pokud by tento rozdíl byl skutečně statisticky signifikantní, představovalo by to závažnou limitaci výsledků celé studie. Nižší závažnost příznaků obecně umožňuje menší prostor ke zlepšení, navíc je také možné, že pacienti s těžšími příznaky nedokončili neaktivní (shamovou) stimulaci vůbec. Jak uvádí autorka v teoretické části, respondéři na rTMS mají typicky kratší trvání symptomů (str. 57). Jistě by tedy bylo na místě doplnit faktorovou analýzu a testovat hypotézu zda v redukci symptomů hrají signifikantní úlohu další proměnné jako je délka onemocnění, věk a především závažnost příznaků na počátku. Vzhledem k vysoké placebo odpovědi by bylo zajímavé detailněji sledovat průběh terapeutické odpovědi v čase, zda existují časní respondéři (subjektivně, objektivně) již v prvním týdnu stimulace – ve studii bylo první klinické hodnocení po 2 týdnech, po ukončení stimulace. Doktorandka je první autorkou výsledků, které hodnotily vliv demografických proměnných a odlišných psychopatologických faktorů na výsledné skóry dotazníků TQ a THI, je proto škoda, že tyto nálezy jsou v práci zmiňovány jen marginálně a nejsou dále rozvedeny.

Závěrem lze shrnout, že přes výše uvedené výhrady se jedná o velmi kvalitní práci po obsahové i po formální stránce, která potvrzuje solidní znalosti a zájem o problematiku tinnitu a terapeutické možnosti rTMS. Dizertační práce tvoří ucelený celek, od teoretického přehledu patofyziologie tinnitu, principu rTMS a přehledu jejího terapeutického využití až po vlastní studii. Experimentální část, ve které byla doktorandka spoluautorkou klinické studie, je cenná především tím, že se jedná o první původní českou práci v této oblasti, která replikuje výsledky z prací publikovaných v zahraničí a přináší nové originální poznatky. Získané výsledky mají potenciální přínos jak pro další výzkum v neuropsychiatrii, tak i pro klinickou praxi.

Dizertační práce splňuje požadavky kladené na dizertaci v oboru a prokazuje předpoklady MUDr. Jany Milerové k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu Ph.D. za jménem a proto ji doporučuji k obhajobě podle §47 VŠ zákona 111/98 Sb.



Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha  
Ústavní 91  
181 03 Praha 8

tel. 266-003-320  
fax 266-003-366  
e-mail: [mohr@pcp.lf3.cuni.cz](mailto:mohr@pcp.lf3.cuni.cz)

Dotazy na autorku:

1. Jaké jsou podle doktorandky, s přihlédnutím k novým poznatkům, optimální frekvence stimulace v léčbě tinnitu, vlastní délka léčby (počet stimulací), případně v jakých časových intervalech je vhodné stimulaci opakovat?
2. Jak lze v praxi, bez dostupnosti vyšetření SPECT či PET, nejlépe lokalizovat místo stimulace u individuálního pacienta?
3. Jaké jsou podle doktorandky potenciální možnosti využití dalších stimulačních metod, např. hluboké TMS?