

**Oponentský posudek disertační práce MUDr. Moniky Klírové
„Neuronavigace repetitivně transkraniální magnetické stimulace
na základě funkčního zobrazení mozku v klinické aplikaci u
sluchových halucinací“**

Disertační práce MUDr. Moniky Klírové se skládá z přehledného úvodu (42 stran) do problematiky jak repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) - autorka se věnuje zejména popisu metod a možnosti využití rTMS v psychiatrii a popisu a využití bezrámové stereotaktické navigace cívky, tak i do problematiky schizofrenie - autorka se zde věnuje zejména popisu a léčbě sluchových halucinací a publikacím zabývajícím se léčbě sluchových halucinací pomocí rTMS.

V další experimentální části disertační práce autorka shrnuje výsledky své hlavní originální práce, která byla též v roce 2012 publikovaná v zahraničním časopise s IF 3,494 (Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci). Tuto práci zevrubně rozebírá a diskutuje v češtině na 39 stranách textu včetně uvedené literatury – jedná se v podstatě o překlad originální publikace z angličtiny do češtiny, následuje kopie originální publikace in extenso.

D další části disertace MUDr. Monika Klírová předkládá kopie dalších čtyř originálních publikací, které jsou sice uvedeny jako „součást disertační práce“, ale nikde nejsou diskutovány, komentovány, ani shrnuty, což je poměrně neobvyklé.

- spoluautorka práce Novák et al. 2006 (Neuroendocrinol Lett 2006, IF 0,924)
- spoluautorka práce Horáček et al. (Neuropsychobiology 2007, IF 1,992)
- první autorka práce Neuroendocrinol Lett 2008 (IF 1,443)
- první autorka práce bez IF (Psychiatrie 2006)

Mimo tyto uvedené práce je MUDr. Monika Klírová spoluautorkou dalších 2 prací uvedených jako „nevztahujících se přímo k tématu disertační práce“ (v Neuroscience Letters 2011, IF 1,925 a v Neuroendocrinol Lett 2006, IF 0,924)

Ačkoliv je po formální a obsahové stránce disertační práce poměrně neobvykle členěna a chybí jí celkové shrnutí nebo alespoň krátký komentář k dalším čtyřem originálním publikacím autorky, dá se shrnout, že po publikační stránce splňuje MUDr. Klírová zcela jistě všechny požadavky pro udělení titulu Ph.D.

Ve vlastní diskutované hlavní originální dvojité slepé a placebem kontrolované studii MUDr. Klírová a spolupracovníci prokázali klinický účinek nízkofrekvenční 10-ti denní rTMS aplikované nad specifickou oblast levého temporo-parietálního kortexu pomocí cívky navigované dle individuálních výsledků změn glukózového metabolismu mozku (vyšetření s pomocí FDG PET). Jednalo se o redukci farmakorezistentních sluchových halucinací u pacientů s diagnózou schizofrenie, resp. byl hodnocen počet respondérů na léčbu. Efekt neuronavigované rTMS byl signifikantně vyšší ve srovnání s placebo stimulací, ale i oproti klasické aktivní rTMS bez individuální neuronavigace cívky (přiložení cívky fixně nad anatomickou lokalizací dle EEG systému). Oblast kortikální stimulace při použití FDG PET neuronavige byla průměrně vzdálena cca o 3,5 cm od oblasti stimulované při klasické rTMS nad levý temporo-parietální kortex bez použití individuální neuronavigace cívky.

K práci mám následující dotazy/ připomínky:

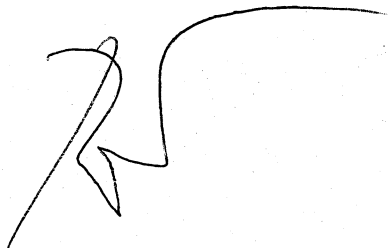
1. Počet respondérů na léčbu rTMS při použití FDG PET neuronavigace byl přesně v polovině případů (u 6 z 12 případů). Lišili se nějak pacienti, kteří reagovali na léčbu od non-respondérů? (např. v délce trvání schizofrenie, věku, pohlaví, užívané

- antipsychotické léčbě, míře vychytávání radiofarmaka, jinak?) Tj. jinými slovy: našla autorka nějaké prediktory dobrého efektu rTMS při použití FDG PET neuronavigace?
2. Placebo stimulace s odkloněním cívky není ideálním placebem a je mnohými autory právem kritizována. Lepší by byla stimulace jiné oblasti mozku, u které nelze předpokládat efekt na sluchové halucinace. Ověřovala autorka, zda pacienti subjektivně poznali, že se jedná o jiný druh či neúčinný druh stimulace?
 3. Byla prováděna procedura zacílení cívky vždy stejně i v případě rTMS s fixní anatomickou lokalizací cívky? Jinými slovy, byla i v tomto případě prováděna fiktivní koregistrace cívky s MRI obrazem a hlavou pacienta? Totiž i různé provádění zacílení cívky mohlo mít vliv na subjektivní hodnocení sluchových halucinací. Zacílení pomocí neuronavigace trvá mnohem déle, metoda je daleko sofistikovanější. Jak autorka et al. uvádějí v diskusi, hlavní limitací práce je fakt, že nebyla po jednotlivých stimulacích hodnocena objektivně změna metabolismu či EEG aktivity, hodnocení se provádělo pouze pomocí škály hodnotící subjektivně sluchové halucinace. Tedy i vlastní procedura zacílení cívky, pokud se významně lišila, mohla mít vliv na subjektivní hodnocení efektu léčby.

Závěr:

Práce autorky jsou zajímavé, mají praktický dopad a věnují se aktuální problematice možnosti využití rTMS jako možného terapeutického nástroje zejména pro léčbu sluchových halucinací u schizofrenie. Autorka je nejen velmi dobře erudovaná v dané problematice, ale je schopna 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. Klírové prokazuje předpoklady autora

k samostatné tvořivé vědecké práci a splňuje požadavky oborové rady doktorského studijního programu Neurovědy pro udělení titulu Ph.D. Doporučuji ji k obhajobě.



Prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU

Fakultní nemocnice u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

a skupina Aplikované neurovědy, CEITEC MU

E-mail: irena.rektorova@fnusa.cz

V Brně, dne 10. 5. 2013