

Praha 26.10. 2012

Posudek na doktorskou PhD. disertační práci PhDr. Jany Kopřivové

Školitel: Prof. MUDr.: Jiří Horáček, PhD.

Konzultant: Marco Congedo, PhD.

Předložená disertační práce PhDr. Jany Kopřivové nazvaná "*Functional-imaging and electrophysiological correlates of obsessive-compulsive disorder and their potential use in neurofeedback intervention*" se zabývá vysoce aktuálním tématem obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD) z hlediska jejich neuroanatomických a elektrofyziologických korelátů a jejich možného využití v terapii pomocí EEG *neurofeedbacku*.

Práce je vhodně tematicky rozčleněna na literární přehled čítající 39 stran, a experimentální část, která obsahuje formulaci cílů a hypotéz, souhrn metod s přehledně členěnými podkapitolami, souhrn výsledků opět s jasným vymezením detailních nálezů a také diskuzi a význam výsledků. Uzavřená je seznamem literatury čítajícím přes úctyhodných 300 původních publikací a přehledných článků s jasnou převahou původních prací.

Literární úvod obsahuje velmi čtivý souhrn výsledků týkajících se OCD, především s ohledem na roli mozkových struktur stanovenou pomocí zobrazovacích metod, elektroencefalografie, obsahuje i velmi přehlednou část pojednávající detailně o vybraných mozkových strukturách se vztahem k OCD a s přehledem nalézaných změn. Tento úvod se nevyhýbá ani diskuzi neuropřenaševých systémů, které by se mohly účastnit této poruchy a jejich dysfunkcí nalézaných v klinických podmínkách. Úvod uzavírá přehled studií neurální konektivity u OCD, seznámení s významem frontostriálních smyček, které mají ve vztahu k OCD velký význam, a kapitoly o modelech patogeneze OCD a samým závěrem nastiňuje tuto nemoc jako poruchu heterogenní ve své etiologii, manifestaci i odpovědi na léčbu. Literární přehled je zpracován velice kvalitně a svědčí o tom, že autorka má literární a teoretické pozadí problematiky dokonale zvládnuté. Jako preklinika mě velmi zaujalo, nakolik je úvod přístupný širšímu vědeckému publiku se znalostí v neurovědách. Experimentální cíle a hypotézy disertace jsou uvedeny srozumitelně, přehledně a výstižně v rámci jedné stránky

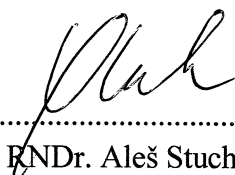
Výsledková část práce přehledně shrnuje pět původních prací autorky věnovaných tomuto tématu. Studie využívající zobrazování mozku u bdělých subjektů pomocí magnetické rezonance (MRI) jasně ukazuje volumetrické změny u OCD, především snížení objemu šedé hmoty mozkové v temporo-parieto-okcipitální, pravé precentrální a levé střední temporální oblasti, v levé hemisféře mozečku a v mostu Varolově a středním mozku bilaterálně. Především však ukazuje snížení objemu šedé hmoty v předním cingulu (ACC). Druhé studie u pacientů s OCD jasně ukazuje zvýšení nízkofrekvenční aktivity (2-6 Hz) v mediální frontální kůře stanovené pomocí standardizované elektromagnetické tomografie s nízkým rozlišením (sLORETA) a potvrzené pomocí normativní analýzy nezávislých komponent (NICA). Další publikace ukázala, že tyto změny dokumentované u OCD nejsou patrné u panické poruchy a generalizované úzkostné poruchy, resp. nabývají jiného charakteru a výrazně se od OCD odlišují. Výsledková část také ukazuje pozitivní korelaci mezi aktivitou v předním cingulu a dalších frontálních oblastech a tíží příznaků po léčbě, a také pozitivní korelaci mezi beta3 aktivitou v rozmezí 21.5-32 Hz před léčbou a zlepšením příznaků po léčbě ohodnoceným pomocí změn v Y-BOCS škále. V oblasti EEG *neurofeedbacku* práce ukazuje výsledky studie zaměřené na potlačení abnormálně vysoké aktivity v EEG komponentě 1, která se odlišuje u

pacientů s OCD a kontrol. Po ošetření pomocí neurofeedbacku došlo ke snížení aktivity v pásmu *beta* a části aktivity v pásmu *theta* pod 95. percentil hodnot normativní databáze. Tento statistický trend nebyl pozorován u kontrolní procedury (*sham*-neurofeedback). Autorka relativně slabý klinický efekt neurofeedbacku zcela relevantně diskutuje možnosti, že tato intervence zacílila síť podílející se na rezistenci na léčbu spíše než korelát závažnosti symptomů. Diskuse práce čítá necelých devět stran a je velice kvalitní a fundované, autorka se nevyhýbá ani diskuzi problematických nálezů a vyjadřuje se i k možným omezením nalezených výsledků.

Po obsahové stránce k práci nemám závažnější výhrady či kritiku, jistě by bylo možno detailněji diskutovat např. komorbiditu anebo např. neurovývojový model OCD, avšak otázkou je, zda by tato témata velmi přesně zacílenou práci s jasnými hypotézami nerozmněnila. Práce je velmi významná v tom, že ukazuje, jak tradiční fronto-striatální hypotéza OCD se změnami v orbitofrontální kůře a bazálních gangliích není postačující k vysvětlení symptomů a významně jej rozšiřuje o mediální frontální oblasti, parietální kůru a další struktury. Práce je výjimečná i multidisciplinárním přístupem (MRI, EEG, neurofeedback, neuropsychologické testování) k tak závažnému tématu, jako je OCD: Stojí za zmínku, že toto onemocnění významně postihuje postiženého pohnutky, myšlenky a chování a zasahuje jej tak na extrémně citlivých místech s významným dopadem na jeho kvalitu života a často dokonce pracovní schopnost. Po formální stránce je práce rovněž velmi pěkná, je psána kvalitní angličtinou, aspoň pokud mohu posoudit. Drobné jazykové nepřesnosti jsou velmi nečetné, a disertace je doplněna množstvím zdařilých obrázků (u nichž dokonce nechybí jejich přehledný seznam).

K práci mám tuto otázku: Práce poukazuje na klíčovou roli předního cingula (ACC) u OCD. Je známo, že kromě monitorování konfliktu a detekce chyb se tato oblast jak u člověka, tak u zvířat účastní řady elementárnějších funkcí, např. vnímání bolesti (nocicepce), emočně podbarvených hlasových projevů, mateřského chování či sociálních projevů. Jsou i u pacientů s OCD někdy nalézány alterace v těchto funkcích, které by také podporovaly zahrnutí této oblasti do neurobiologického substrátu u OCD?

Práce obsahuje i původní práce autorky, tato část sestává z pěti primárních a navíc prvoautorských publikací, z nichž dvě již byly otištěny v impaktovaných a kvalitních časopisech, jedna je zaslána a v recenzním řízení a dvě jsou z kvalitního recenzovaného časopisu. **Exkluzivní prvoautorství všech pěti rukopisů svědčí o zásadní roli autorky v jejich tvorbě a celá práce po mém soudu splňuje nároky kladené na postgraduálního studenta OR Neurovědy a prokazuje excelentní orientaci autorky v problematice, tvůrčí přístup a naprosté zvládnutí vědecké práce v celé její šíři. Práci proto doporučuji k obhajobě a předkládající autorku k udělení titulu PhD.**



RNDr. Aleš Stuchlík, PhD,
Vedoucí Odd. neurofyziologie paměti
Fyziologický ústav AV ČR,
školitel v OR Neurovědy