

Posudek na Disertační práci MUDr. Michala Bednáře  
z Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze  
v Doktorském studijním programu - Fyziologie a patologická fyziologie

Název práce: Elektrofyziologická odezva centrálního nervového systému na protražovanou zrakovou stimulaci u migrény

Školitelem je prof. MUDr. Zuzana Kubová, CSc a školitelem-konzultantem doc. Ing. Jan Kremláček, Ph.D.

Doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a uvádí všechny použité informační zdroje. Disertační práce vznikla za finanční podpory: vnitřního grantu Lékařské fakulty UK v Hradci Králové pro studenty doktorského studijního programu s podporou firmy Roche, a.s.; Grantovou agenturou ČR 309/09/0869 a programem P37/07 (PRVOUK).

Předložena Disertační práce v pevné vazbě byla vypracována v českém jazyce v roce 2014. Má, bez citované literatury a příloh, 72 stran. Obsahuje požadované oddíly. Je předložená oborové radě v klasické formě. Splňuje předpoklad minimálně dvou původních prací vztahující se k tématu disertace a již publikovaných v mezinárodně uznávaných vědeckých časopisech s definovaným souhrnným impakt faktorem vyšším než 1,0. U tří je disertant prvním autorem. Citované čtyři vědecké publikace splňují i formu případného monotematicky zaměřeného souboru.

Původní články v časopisech s impakt faktorem:

BEDNÁŘ, M.; KUBOVÁ, Z; KREMLÁČEK, J. Lack of visual evoked potentials amplitude decrement during prolonged reversal and motion stimulation in migraineurs. Clin Neurophysiol, 2014, 125(6), 1223-1230. IF2012: 3,144

BEDNÁŘ, M.; KREMLÁČEK, J.; KUBOVÁ, Z.; TALÁB, R. Habituační je významnější na pohybový podnět ve srovnání s reverzačním podnětem – pilotní studie. Cesk Slov Neurol N, 2013, 76/109(2), 169–174. IF2012: 0,366

KREMLÁČEK, J.; KUBA, M.; KUBOVÁ, Z.; LANGROVÁ, J.; SZANYI, J.; VÍT, F., BEDNÁŘ, M. Visual mismatch negativity in the dorsal stream is independent of concurrent visual task difficulty. Front Hum Neurosci, 2013, 7:411. IF2012: 2,906

Přehledový článek v časopisu s impakt faktorem:

BEDNÁŘ, M.; KREMLÁČEK, J.; KUBOVÁ, Z.; TALÁB, R. Význam a limitace zrakových evokovaných potenciálů ve studiu patofyziologie migrény. Cesk Slov Neurol N, 2013, 76/109(2), 162–167. IF: 0,366

Současně je s disertační prací předložený autoreferát v českém jazyce se souhrnem v českém a anglickém jazyce. Obsahuje cíl práce, metodiku, hlavní výsledky, souhrn a seznam publikací autora. Rozmnožený text Autoreferátu byl zaslán spolu s Disertační prací.

### **Vyjádření k předložené Disertační práci.**

Zvolené téma je aktuální a patří k přednostem práce. Navazuje na předchozí práci elektrofyziologické skupiny školícího pracoviště disertanta. Zpracovává téma migrény řazené mezi primární bolesti hlavy. Jedná se o paroxysmální onemocnění, které při atakách významně ovlivňuje kvalitu života. Primárním faktorem v její patofyziologii je dysfunkce centrálního nervového systému. Na jednu ze složek této dysfunkce se předložená disertační práce zaměřila.

Zvolené metody zpracování využívají funkční, neinvazivní, elektrofyziologickou metodu zrakových evokovaných potenciálů pro zjištění nálezů u pacientů s migrénou a odpovídající statistiku. Přínosem je odstranění metodologických nedostatků prací jiných autorů vhodným ohraničením interiktálního období, respektováním dalších faktorů se vztahem k VEP a hodnocení VEP se zaslepením příslušnosti subjektu do skupiny zdravých dobrovolníků či skupin pacientů s migrénou.

Dalším přínosem zvolené metody je použití tří typů zrakových evokovaných potenciálů s různými charakteristikami stimulace: vysokokontrastní i nízkokontrastní stimulaci s reverzačním podnětem střídání polí šachovnice a indukce začátkem radiálního pohybu s expanzí a kontrakcí sinusoidálně modulovaného kruhového vzoru (M-VEP).

Použitá metoda M-VEP při stimulaci pohybem byla u migrény použita před testy této Disertační práce pouze v jednom případě - ve studii původem ze školícího pracoviště disertanta (Szanyi et al. 2001). Avšak informace o abnormálních nálezech M-VEP u pacientů s migrénou dosud v literatuře chybí.

Výsledky disertační práce a nové poznatky - k nim patří vypracovaná metodika s různými typy stimulace VEP umožňujícími studovat různé části zrakové dráhy a zrakového kortexu až po primární zrakovou kůru a extrastriální oblasti. Patří k nim i vypracovaná metodika pro hodnocení amplitudy po zprůměrnění odpovědí v jednotlivých za sebou jdoucích blocích.

Výsledky předkládané disertační práce podpořily existenci deficitu dekrementu velikosti elektrofyziologické odpovědi na protražovanou zrakovou stimulaci s pravděpodobným deficitem habituace u migrény v interiktální fázi. Nebyla zjištěna předpokládaná „normální“ habituace ve skupině migreniků v iktální fázi a ve skupině na profylaktické léčbě.

Při použití stimulačního podnětu s vysokým kontrastem autor pozoroval deficit dekrementu jak při stimulaci strukturovaným podnětem (PR-VEP) tak i při reakci na začátek pohybu (M-VEP). Současně prokázal, že alterace zpracování zrakového podnětu u migrény není vázána

pouze na primární primární zrakový kortex, ale také na sekundární kortikální oblasti - extrastriální zrakový kortex.

Významným poznatkem je také vyjádření, že metodika VEP s hodnocením vývoje amplitudy v čase nemá v klinické diagnostické praxi využití, ale je svým charakterem předurčena pro využití v neurofyziologických studiích souborů. Umožňuje studovat neuronální mechanismy korespondující až se synaptickou úrovní.

Disertační práce splnila sledovaný cíl a také uvádí deset doporučení pro elektrofyziologické studie týkající se habituace na zrakové podněty u migrény.

K předložené práci mám několik drobných připomínek a dotazů.

Předmluva: "Ize dokonce hovořit o jistém odklonu od elektrofyziologických metod v souvislosti s rozmachem zobrazovacích technik resp. s dostupností magnetické rezonance". Rozmach zobrazení je patrný, nicméně elektrofyziologie je nenahraditelná, a proto se v současnosti spíše jedná o racionální pohled a *odklon* od nadužívání.

#### 2.2.4. Genetické faktory

"Nicméně také u MA a MO byly nalezeny defekty na 19. chromozomu, konkrétně v genech CACNA1A nebo ATP1A2 (Sándor et al. 2002)." Ale výše se uvádí: "(2) genu ATP1A2 na 1. chromozomu (1q23), kódující alfa 2 podjednotku Na/K pumpy (FHM II. typu, FHM II) (De Fusco et al. 2003)".

#### 2.2.5. Humorální faktory

- efekt triptanů na receptory "5-HT<sub>1b/D</sub> receptorů" a dále "receptory 5-HT<sub>1B/1D</sub>" - co je správně?

#### 3.1.2. Principy a limitace metodiky zrakových evokovaných potenciálů

"Ve srovnání se stimulací zábleskem, VEP po stimulaci strukturovaným podnětem vykazují nižší inter- i intraindividuální variabilitu tvaru a parametrů (především latence), což umožnilo stanovení normativních hodnot a zavedení VEP do klinické praxe (Halliday 1972)." Ale i f-VEP mají stanovenou metodiku, normy a jsou také používané v klinice.

Autor správně používá i dalších elektrod (O1, O2, Pz, Cz), neboť u PR-VEP je mnohdy standardně používána pouze elektroda Oz.

Autor zařadil do studie pouze pacienty, kteří splňovali diagnostická kritéria pro migrénu s aurou a migrénu bez aury podle ICH II, která je uvedena v tabulce 2–4. A tak studovanou skupinu tvořilo 39 pacientů s diagnózou migrény a byli následně rozděleni do 3 podskupin:

- (1) skupina migreniků vyšetřovaných v interiktální fázi (IntM);
- (2) skupina migreniků vyšetřovaných v iktální fázi (IctM);
- (3) skupina migreniků s chronickou profylaktickou medikací (MwT).

Kontrolní soubor měl 36 zdravých dobrovolníků.

Autor do studie správně nezařadil pacienty, kteří splňovali kritéria pro chronickou migrénu (více než 15 atak migrény za měsíc). Lze u nich totiž předpokládat odlišné elektrofyziologické charakteristiky. Což ale jistě značně omezilo počet dostupných pacientů.

Dotaz: zda pacienti a kontrolní soubor měli měřený NOT - nitrooční tlak?

Další fenotypovou vlastností migrény, která se může lišit u pacientů, je směr bolesti. Byla například použita ve studii Jakubowski et al. (2006), hledající rozlišující neurologický marker. Popisuje se vzor algie hroučící se nebo okulární oproti vzoru algie vybuchující z hlavy. Jaký je názor autora na tuto charakteristiku?

Jakubowski M, McAllister PJ, Bajwa ZH, Ward TN, Smith P, Burstein R. Exploding vs. imploding headache in migraine prophylaxis with Botulinum Toxin A. Pain 2006; 125: 286-295.

Tabulka 5: Demografické a klinické charakteristiky souboru.

"Poměr ženy : muži 30:9 13:6 9:1 9:1 8:2"

Ale 13:6 není 36 a 9:1 není 19.

Snímání: Blíže vysvětlit převzorkování frekvencí 3,3 kHz v záznamu snímaného se vzorkovací frekvencí 20 kHz.

Výsledky

„Kruskalův-Wallisův neparametrický test ale ukázal významný skupinový vliv na lineární trend ve smyslu poklesu (dekrement) pro obě amplitudy (P100–N75:  $H(3,71) = 14,30$ ,  $p = 0,003$ , P100–N145:  $H(3,71) = 12,67$ ,  $p = 0,005$ ); u vysokokontrastních PR-VEP a u amplitudy P1–N2 u M-VEP ( $H(3,67) = 8,83$ ,  $p = 0,032$ )“. Platí ( $H(3,67) = 8,83$ ,  $p = 0,032$ ) pro vkPR-VEP i pro M-VEP?

Diskuse

Repetitivní aplikace významnějších (intenzivních) podnětů vyvolá habituaci s menší pravděpodobností (Rankin et al. 2009). Pravděpodobností čeho?

Do zkratek Hz Hertz, jako milivolt.

Překlepy:

nucleus ciliaris nervi trigemini; ventrolaterální periaquoduktální šed;

(Moskowitz a Macfarlane 1993) - Macfarlane, je i v literatuře

horní kční míchy

2.6.1. Zrakové evokované potenciály u migrény: s hodnocením amplitudy VEP byla snah odvodit.

umožní

Požadovaného cíle diplomant dosáhl, sestavil metodiku, osvojil si vyšetření pacientů i kontrolního souboru, zjištěné nálezy zpracoval novým způsobem s možností zaslepeného hodnocení, zhodnotil nálezy u pacientů, sestavil doporučení pro metodiku. Při porovnání

výsledků zjistil určité změny. Zjištěním poklesu amplitudy zrakových evokovaných odpovědí během 2,5 minutového testu potvrdil původní teorii deficitu habituace u migrény v interiktálním období a poprvé také zjistil platnost této teorie deficitu pro extrastriální oblasti zrakové kůry (odpovědné za zpracování pohybu). Podněty s nízkým kontrastem významný dekrement odpovědi pro velkou variabilitu nevyvolaly.

Předkládaná disertační práce je originální, neboť dosud nebyly publikované výsledky jiné studie s VEP na pohybový podnět se zaměřením na hodnocení habituace. Výsledky autor prezentoval se současnou kritikou užívání termínu habituace v elektrofyziologických studiích s ohledem na jeho přesnou definici (Bednář et al. 2014).

Práci jednoznačně **doporučuji k obhajobě.**

V Praze dne 2. srpna 2014

MUDr. Josef Kraus, CSc.