

Oponentský posudek

na disertační práci doktoranda MUDr. Michala Bednáře s názvem:

Elektrofyzilogická odezva centrálního nervového systému na protražovanou zrakovou stimulaci u migrény.

Práce byla vytvořena na Univerzitě Karlově v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, v doktorském studijním programu **Fyziologie a patologická fyziologie**. Školitel: prof. MUDr. Zuzana Kubová, CSc. Školitel-konzultant: doc. Ing. Jan Kremláček, Ph.D.

Jedná se o elektrofyziologickou práci v oblasti zrakového analyzátoru používající jako hlavní metodiku zrakové evokované potenciály. Práce má 89 stran včetně citované literatury a 22 stran příloh. Součástí příloh jsou také dvě separátky uveřejněných článků vycházejících z předkládané disertační práce. Největší část příloh představují záznamy VEP všech vyšetřených účastníků studie.

Přednosti práce

Práce je napsána přesným jazykem se správnými vědeckými formulacemi a je překvapivě téměř bez chyb a překlepů. Předmět zkoumané problematiky je podán velmi pečlivě, přehledně a srozumitelně. Je podstatné, že z předkládané práce byly již uveřejněny 3 publikace v časopisech s recenzním řízením a IF.

Nedostatky práce

Poznámky k metodice a výsledkům:

s.42/17 *Pro hodnocení dekrementu odpovědi/habituace v čase pomocí VEP je nezbytné hodnocení amplitudy VEP ve více blocích, které vznikají zprůměrněním menšího počtu odpovědí. To s sebou přináší nižší vyhlazení křivky VEP, což může vést k problematickému značení vrcholů VEP a ke zvýšení subjektivního vlivu při hodnocení VEP. V tomto kontextu se ukazuje jako inspirativní zaslepené hodnocení (Omland et al. 2013). Navíc citovaná práce nepřinesla očekávané výsledky (nebyl prokázán deficit habituace u migreniků v interiktálním období). Je nutné si klást otázku, zda převažující závěr výsledků mnoha elektrofyziologických studií (deficit dekrementu amplitudy/habituace u migreniků) nemohl souviset s nezaslepeným hodnocením, kdy mohl být preferován očekávaný trend vývoje velikosti amplitudy. v této práci ale nebylo užito zaslepené hodnocení (Bednář et al. 2013b). Toto je slabé místo zvolené metodiky, které nemusí překonat ani dvojitě zaslepení*

s. 58 Jak bylo provedeno zaslepení ?

Byla provedena power analýza před experimentem a po něm?

s. 65 *Diskrepance ve výsledcích elektrofyziologických studií je možné hledat také v nesourodosti subjektů v souborech (migreniků i zdravých dobrovolníků). Potenciálními faktory ve vztahu k parametrům VEP jsou věk, charakteristiky migrény (délka trvání, počet atak apod.), faktory migrenózního cyklu (definice interiktálního období), fáze menstruačního cyklu u žen atd. Další faktory ovlivňující výsledky souvisejí s rozdílnou metodikou ve studiích (v případě VEP parametry stimulace jako je velikost čtverců a kontrast, počet odpovědí v jednotlivých blocích, způsob hodnocení). Hlavní limitací se nicméně ukázala nemožnost eliminovat zcela subjektivní vliv při hodnocení VEP, zejména u křivek s výraznější variabilitou (u M-VEP). Pozn. viz níže*

s. 66 *Na druhou stranu deficit habituace nelze považovat za zcela specifický pro migrénu. Byl zjištěn i u jiných onemocnění – např. u tinitu (Walpurget et al. 2003), schizofrenie (Meinke et al. 2004), Parkinsonovy nemoci (Schestatsky et al. 2007), fotosenzitivní epilepsie (Brazzo et al. 2011) nebo u bolestí zad (Fann et al. 2005). Alespoň v některých z těchto případů je možné deficit habituace považovat za korelát chronicity onemocnění a mohl by být projevem senzitivace. -- Jak byly vyloučeny tyto vlivy?*

Jak se autoři vypořádali s homogenizací souboru při tak velkém množství rozhodujících (neopominutelných) faktorů? Tím se celý (nevelký) vyšetřovaný soubor ještě více zmenší a power analýza ukáže na neprůkaznost jednotlivých závěrů.

68 *V žádné skupině migreniků (IntM, IctM a MwT) nebyl zjištěn signifikantní dekrement v žádném parametru při vyšetření všech tří typů VEP, zatímco u zdravých dobrovolníků alespoň v některých parametrech VEP byl signifikantní dekrement nalezen. To obecně podporuje tezi, že nedostatečný dekrement velikosti odpovědi na opakovanou stimulaci představuje elektrofyziologickou charakteristiku migrény. Co nového přinesly nálezy této studie v této problematice? Jaké výsledky byly očekávány, aby ukázaly něco nového*

Proč nebyly odlišeny M s aurou a bez aury??-jiná etiopatogeneze? Sice se podle literatury nenašly elektrofyziologické rozdíly, ale výsledky byly kontroverzní, nebylo to proto, že to nebylo odlišeno? Není to zdroj variability?

Do studie byli zařazeni pacienti jen na základě dotazníku?- bez klinického vyšetření?

Jak to bylo s medikací ve skupině vyšetřených v iktálním období (IctM)?

Byli nemocní užívající současně magnezium hodnoceni odděleně?

Byli odděleně hodnoceny pacienti podle fáze menstruace? Či užívání hormonální AK?

Proč nebyl dosažen stejný poměr M/Ž u dobrovolníků a migreniků?

Není rovněž srozumitelné, že poměr M:Ž neodpovídá celkovému počtu nemocných (tab. 5).

Trvání ataky 24+- 21 ukazuje na to, že jde o nerovnoměrné rozložení. Zde by se k popisu souboru neměly používat $x \pm SD$ (ale medián a percentily).

Poznámky k diskuzi

Diskuze by měla obsahovat porovnání výsledků předkládané práce s výsledky dosažené u jiných autorů, což není dodrženo. Autor nesprávně konfrontuje navzájem nálezy zjištěné v literatuře o daném problému, ale nekonfrontuje se svými výsledky.

72 Doporučení pro elektrofyziologické studie týkající se habituace na zrakové podněty u migrény... autoři se zde utápí v elektrofyziologických podrobnostech, není uvedena nějaká vize, co by se mělo prokázat a proč, co ještě chybí dodat v elektrofyziologii migrény a jaký z toho bude výstup. Navíc doporučení nevychází z výsledků prezentované studie, ale z autorových či literárních spekulací. Obávám se, že výsledkem hodně složitých a těžko uskutečnitelných typů sestavení různých studií bude to, že se prokáže, což už prokázáno bylo nebo se to neprokáže, ale k čemu by to mohlo potenciálně sloužit uvedeno není, chybí strategický cíl. Je možné, že drobné odchylky elektrofyziologických parametrů odrážejí pouze nemožnost sestavit homogenní soubor a nebo náhodné kolísání hodnot měřených parametrů.

Poznámky ke splnění cílů studie

- (1) *Vypracovat metodiku (inovativní z pohledu běžné neurofyziologické praxe v klinické neurologii) pro hodnocení vývoje amplitudy evokované odpovědi v čase (hodnocení amplitudy po zprůměrnění odpovědi v jednotlivých za sebou jdoucích blocích).* – **Názor recenzenta:** Byla skutečně vypracována nová metodika? Nejde pouze převzetí z následující práce? ...*Nedávno byla navržena jako nejprůkaznější metodika pro hodnocení habituace/dekrementu amplitudy PR-VEP stimulace reverzačním podnětem s malými čtverci (velké čtverce nevedly k signifikantnímu dekrementu u zdravých subjektů) a v krátkém časovém intervalu 3 minut (Omland et al. 2011). Recentně provedené studie u migreniků ukázaly na pravděpodobnou alteraci zpracování pohybového podnětu v kortikální oblasti V5 (McKendrick a Badcock 2004; McKendrick et al. 2006; Webster et al. 2011).*
- (2) *Ověřit přítomnost deficitu dekrementu amplitudy VEP při protrahované zrakové stimulaci u migreniků (v interiktálním období) ve srovnání s fyziologickým dekrementem amplitudy VEP u zdravých subjektů, s nálezy VEP v iktální fázi a u migreniků na profylaktické medikace (v těchto případech je očekáváno obnovení dekrementu amplitudy VEP). Pomocí zaslepeného hodnocení eliminovat subjektivní faktory při hodnocení.* **Námitka recenzenta:** jde pouze o ověření známých dat nebo to přináší něco nového? Bylo skutečně provedeno zaslepení studie?
- (3) *Využít vedle klasického reverzačního podnětu (PR-VEP) také stimulaci pohybovým podnětem (M-VEP), a získat tak odpovědi nejen z primární zrakové kůry, ale také z extrastriatálních oblastí, odpovědných za zpracování pohybu (první využití M-VEP v experimentu tohoto typu). Ověřit elektrofyziologicky alteraci kortikálního zpracování pohybového podnětu u migreniků.*

Viz námitku k bodu 2

Drobné nedostatky práce:

11/10 *je s podivem, že VEP při stimulaci pohybem byly u migrény použity pouze v jednom případě, nikoli náhodou v práci původem z mého školícího pracoviště (Szanyi et al. 2001)- ! na taková sdělení, mohou ukazovat na to, že může jít pouze o málo slibnou cestu, ne že jde o originální cestu autora.*

11/21 *Rozhodujícím momentem realizace vlastního experimentu s VEP u migrény se ukázal přenos metodiky VEP s pohybovou stimulací z elektrofyziologické laboratoře mého školícího pracoviště do nově vybudované neurofyziologické laboratoře po přestěhování neurologické kliniky do nové budovy v březnu 2011. Není asi rozumné uvádět jako zdroj inspirace takováto fakta*

13/14 *V klinickém obrazu ataky migrény se popisují 4 fáze – fáze prodromů, fáze aury, fáze vlastních bolestí hlavy a postparoxysmální fáze. Mělo by být předesláno, že se bude jednat o migrénu s aurou*

14/24 *Disabilitu v průběhu ataky migrény referuje většina (91 %) nemocných (Lipton 2001- proč disabilitu- co to v tomto případě je?*

22/11 ř. ze spodu (*nucleus **culialis** nervi trigemini ...překlep*

22/10 ř. od spodu *periaquoduktální...překlep*

36/10 *byla sanah....překlep*

40/21 *narozdíl ...překlep*

65 *interiktální období ohraničili ve většině případů 3 dny před a po atace migrény (jak mohli vědět, že migréna nastane za 3 dny?)*

Jak je to s časovým rozložením ztráty habituace v průběhu choroby (migrény)- největší je dny před atakou a jak je to dál?

67/1 *velké množství faktorů... překlep*

71 *není poptávka – diagnózu migrény lze s vysokou pravděpodobností stanovit na základě klinického obrazu (diagnostických kritérií) a negativity radiologických zobrazovacích vyšetření mozku. Klinická poptávka nepochybně je nebo by byla, kdyby metoda byla schopna s dostačující senzitivitou a specifitou potvrdit či vyloučit migrénu, protože diagnóza se dosud opírá pouze o anamnestická data.*

Závěr

Práce je napsána přehledně s jasně vytvořenou strukturou vyžadovanou pro vědecké pojednání. Rovněž závěry stručně a jasně shrnují dosažené výsledky. Reference jsou odpovídající co do struktury řešené problematiky i aktuálnosti, citace jsou formálně naprosto správné. Výsledky jsou sumarizovány do přehledných a graficky úhledných tabulek. Systematické zpracování tématu přineslo vědecky cenné poznatky.

Předložená doktorandská disertační práce splňuje podmínky kladené na vědeckou práci, prokázala schopnost aspiranta tvořivě vědecky pracovat a jeho schopnost ovládat vědecké metody, že má hluboké vědomosti a přinesl svou prací určité nové poznatky. Výše uvedené slabiny práce mají ráz technických nedostatků, které vyžadují vědeckou diskusi a nesnižují významně celkově kladné hodnocení.

V Brně 7.7.2014

Prof.MUDr. Zdeněk Kadaňka, CSc

Neurologická klinika LF MU a FN Brno