

Vážený pan
 Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.,
 předseda oborové rady PDSB v programu neurovědy,
 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,
 Oddělení vědy a výzkumu
 Ruská 87
 100 00 Praha 10

V Brně dne 1.9. 2006

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Miloslava Kopečka na téma:
 Nálezy funkčních zobrazovacích metod (SPECT, PET) u pacientů se schizofrenií.

Disertační práce má 91 stran a obsahuje 180 citací ze zahraniční i české literatury. Je klasicky dělena na úvodní literární přehled, stanovení cíle práce a vlastní výsledky čtyř provedených studií. Úvodní přehled je zpracován systematicky a zasvěceně a s přehledem. Cíl práce je stanoven mimořádně jasně a průhledně a kontrolovatelně. Cíl disertační práce spočíval v detekování oblasti mozku se změnou metabolismu u nemocných se schizofrenní poruchou, léčených a neléčených antipsychotiky, s prvou i opakovanou epizodou schizofrenie, u halucinujících a nehalucinujících pacientů.

Největší studie porovnávala nálezy u schizofreniků oproti kontrolní skupině onkologických nemocných s maligním procesem v remisi a nedostávajících psychofarmaka. Statistické zpracování je adekvátní a vysoce sofistikované. Autor si byl vědom určitých limitů zpracovaných studií, kterým se snažil čelit různými variantami použitých statistických metod.

Prvá studie našla určité změny metabolismu u schizofreniků proti kontrolní skupině. Získaný soubor 67 nemocných se schizofrenní poruchou je jeden z dosud největších z publikovaných studií. Originálním nálezem bylo zjištění zvýšeného klidového metabolismu v kortiko-cerebelárních oblastech, a dále snížení metabolismu ve frontální kůře proti kontrolnímu souboru. Zejména zvýšený metabolismus pontu nebyl dosud popisován. Většina nemocných byla léčena antipsychotiky a nebylo proto možné zjistit vliv medikace na získané nálezy.

Z tohoto důvodu si disertant v druhé studii vybral za cíl vyšetřit nemocné se schizofrenní poruchou s prvou epizodou psychózy, a to u dosud neléčených pacientů. Celkem 8 schizofreniků bylo srovnáno s kontrolní skupinou. Výsledky byly obdobné předešlé studii a tím bylo prokázáno, že nejsou důsledkem léčby antipsychotiky, ale schizofrenní poruchou samotnou. Bohužel nebyl přesně popsán překryv nálezů zvýšeného metabolismu CNS mezi první a druhou studii. Předností druhé předložené studie je individualizované zpracování výsledků, zjišťujících výskyt abnormních nálezů dle počtu jednotlivých pacientů proti celému souboru.

V třetí menší studii bylo zjištěno, že terapie risperidonem u prvních epizod schizofrenie vyvolávala určité specifitější změny, a to snížení aktivity v pravém mozečku, levé horní temporální kůře a levé inzule a zvýšení metabolismu v pravém hipokampálním gyru, pravém frontálním gyru a pravém postcentrálním gyru.

Poslední čtvrtá studie zjistila zvýšení metabolismu v pravé frontální kůře u halucinujících schizofreniků oproti nehalucinujícím pacientům. Disertant a jeho spolupracovníci tím položili topografický podklad, v jaké lokalizaci použít metody, které buď stimulují nebo redukuje metabolismus v jednotlivých oblastech mozku. Tím byl dán podklad případnému použití jedné z nyní známých metod, tj. rTMS.

Domnívám se tedy, že již v současnosti si můžeme klást otázky, zda zjištěné změny metabolismu CNS jsou skutečně specifické pro schizofrenní poruchu a do jaké míry jsou tedy relevantní pro diagnostiku tohoto psychotického onemocnění. Předložený materiál v disertační práci je přitom již využitelný v tomto směru. Pro klinickou praxi jsou méně důležité zjišťované průměry, ale vysoce relevantní je, u jak velké skupiny nemocných jsou tyto změny přítomny, příp. jaká kombinace těchto změn je dostatečně validní a senzitivní pro skupinu schizofreniků. Zjišťované změny budou tehdy klinicky významné, nejen když budou dostatečně odlišovat schizofrenní nemocné od psychicky zdravých kontrol, ale také tehdy, pokud odliší schizofrenii od jiných psychických poruch. V této souvislosti bude nutno řešit problém, zda změny mozkového metabolismu budou dostatečně určovat nosologickou či symptomatologickou či syndromologickou diagnózu. Dr. Kopeček ve své práci učinil první záslužné a v některých ohledech i průkopnické činy. Na základě jeho výsledků bude možné navrhnout standardizovaná kritéria pro PET a SPECT vyšetření v psychiatrii a jejich standardizované zpracování. Dosavadní rozříštění metodiky těchto vyšetření téměř neumožňovala jejich vzájemné srovnání.

K autorovi mám tyto otázky:

- 1) jak dalece se shodovaly nálezy změn metabolismu v CNS u neléčených schizofreniků v první a druhé studii ?
- 2) jak často se vyskytovaly změny metabolismu CNS v jednotlivých oblastech mozku v první studii příp. jaká byla nejčastější kombinace těchto změn ? Tedy jaké by byly výsledky individualizované analýzy (termín dle disertanta) ?

Předložená disertační práce je mimořádně hodnotná a přínosná, byť velmi náročná na zpracování. Její přednosti jsou nejen standardizovaná kritéria hodnocení a předem plánovaný jasný cíl, ale i mimořádně nápadité a sofistikované statistické metody zpracování. Velikost zpracovaného souboru těmito náročnými metodami zobrazení mozku, postupně invenční kladení si dalších cílů a otázek krok za krokem vytváří ze souboru těchto studií podklad pro vysoce cenné výsledné zpracování. Získané výsledky jsou v mnoha směrech originální a potvrdily signifikantní rozdílnost nálezů u schizofreniků a kontrolní skupiny, důležitost mozečku a pontu v etiologii schizofrenie, vliv léčby antipsychotiky na tyto změny a koreláty, které s léčbou antipsychotiky (v tomto případě risperidonem) souvisí. Všechny tyto nálezy jsou buď zcela originální nebo jedněmi z prvních nálezů a závěrů dosažených v této oblasti zkoumání.

Předloženou doktorskou disertační práci MUDr. Miloslava Kopečka považuji za plně splňující všechna kritéria, požadovaná pro udělení titulu PhD v oboru neurovědy.

Prof. MUDr. Jaromír Švestka, DrSc.

oponent

Psychiatrická klinika FN Brno