

Oponentní posudek na doktorskou dizertační práci
MUDr. Ing. Petera Šoše
**Měření, sledování a vyhodnocení nových neurofyziologických indikátorů u
vybraných psychiatrických onemocnění.**

Práce byla předložena k obhajobě oborové radě pro Neurovědy v doktorském studijním programu v biomedicině.

K obhajobě je předložen soubor pěti publikovaných prací spojených tématem pokročilého zkoumání elektrofyziologických charakteristik úzkostných a depresivních psychiatrických poruch ve vztahu k jejich patofyziologii. Mají i praktický význam pro možnost predikce léčebné odpovědi u depresivních stavů.

Práce má bez příloh 109 stran i s literárními odkazy, vlastní text na 91 stranách je doplněn 245 literárními odkazy pocházejícími převážně z uplynulé dekády. V textu je 10 obrázků, 6 grafů a 8 tabulek, všechny vhodně doplňující a názorně ilustrující text. Práce je rozdělena na obecnou část o 31 stranách a speciální část, která rekapituluje výsledky 5 studií, jejichž otisky z recenzovaných periodik jsou k práci přiloženy. Publikované studie jsou provázány s činností týmu pracovníků Psychiatrického centra Praha, který se zabývá otázkami využití pokročilých elektrofyziologických metod a ukazatelů (LORETA, QEEG, kordance) v psychiatrii a psychofarmakologii. Pět prací spojených v doktorské práci je výběrem z 5 impaktovaných a 6 recenzovaných neimpaktovaných publikací kandidáta z let 2007-13, které mají k tématu dizertační práce vztah. Doktorand je prvním autorem dvou z vybraných prací. V předloženém souboru jsou tři práce s kumulovaným IF 6,85. Dr.Šoš je u jedné z nich prvním autorem v týmu.

Předložená práce je psaná srozumitelně, střízlivě a dobře se čte. Překlepů se vyskytuje méně než obvyklé (ač se vyskytují). V práci je patrná snaha předkladatele soustředit se na relevanci a interpretaci experimentálních dat.

První studie se týká detekce zdrojů elektrofyziologické aktivity prostřednictvím standardizované elektromagnetické tomografie s nízkým rozlišením (sLORETA) u pacientů s panickou poruchou. Výsledkem studie na 14 pacientech srovnávaných se zdravými kontrolami je nález významně zvýšené pravostranné frontální proudové hustoty v beta pásmu u pacientů vůči kontrolám a levostranného poklesu v dolní části temenního laloku. Drobný komentář k diskusi: na str 37 v diskusi ke studii 1 je napsáno, že „ většina pacientů je charakterizována vyhýbavým chováním“... V původní citaci Rachmana a Levitta z r. 87 se mluví o escape behaviour, český překlad by asi byl lepší jako „ únikové chování“. Sutton a Davidson citovaní níže jako zdroj údaje o pravostranné kontrole „ vyhýbavého chování“, spojovali pravostrannou prefrontální aktivaci s větší silou „inhibičního systému chování“. Takový systém vede k útlumu chování a jednání, pravděpodobně tedy nikoliv k aktivnímu úniku jehož potřeba a často i manifestace panickou ataku provází.

Druhá studie je česky sepsaná kasuistika uveřejněná v periodiku Psychiatrie, která na případu středně závažné deprese u dlouhodobě léčené pacientky s depresí a komorbidní úzkostí ukazuje, že pokles parametru kordance v theta pásmu ze záznamu ve frontálních elektrodách, který je patrný již po týdnu léčby antidepresivem, byl spojen s 50% poklesem škály MADRS po 4 týdnech. Práce srozumitelně stvrzuje nálezy Bareše, Brunovského a dalších ze stejného pracoviště z let 2006-8, kteří publikovali několik z nemnoha studií, jež dokládají že redukce kordance je spojená s budoucí dobrou odpovědí na antidepresivní léčbu. Tato práce má především ilustrativní charakter, ale demonstruje možnosti a výhody neinvazivního elektrofyziologického postupu při časném odhadu účinnosti terapie a prognózy pacienta. Progrese změn theta kordance, jejíž zdroj se nachází podle všech předpokladů v předním cingulu, odpovídala zlepšování depresivní symptomatiky.

Třetí práce byla publikována v poměrně významném periodiku *European Neuropsychopharmacology* a na skupině pacientů s rezistentní depresí prokázala, že hodnoty prefrontální theta kordance jsou u respondérů oproti non-respondérům před léčbou význaně vyšší a v průběhu léčby význaně více poklesnou. Pro 6 pacientů, kteří dosáhli během 4 týdenní léčby remise, byla význaná pozitivní prediktivní hodnota prefrontální theta kordance. Také pro odpověď měřenou redukcí skóru MADRS byla pozitivní prediktivní hodnota vysoká (9/11 - 0,9). Studie odpovídá nálezům získaným funkčními zobrazovacími metodami: kordance je parametr, který dobře koresponduje s perfuzí daného mozkového regionu. Přes poměrně malá čísla je výsledek studie význaný, jak tomu odpovídá publikace na úrovni široce citovaného a význaného periodika (IF=4,201).

Čtvrtá studie je také kasuistika, která ilustruje potenciální možnosti využití elektrofyziologických parametrů při volbě antidepresiva u bipolární poruchy. Pokles prefrontální beta kordance a nárůst proudové hustoty theta v pravém postcentrálním závitě předcházely u pacienta při léčbě tricyklickým antidepresivem klomipraminem přesmyk z depresivního stavu do hypomanie.

Kasuistika je zajímavá- ukazuje spojení změn kordance se změnou klinického stavu u bipolární poruchy (nejen u depresivních poruch) . Inspiruje také ke spekulacím o vztahu LORETOu zjištěných změn vpravo parietálně a frontálně a hypománie. Byla publikována v impaktovaném *Neuroendocrinology Letters*, nejedná se ale o zobecnitelný nález.

Ještě poznámka : informace o tom, že se antidepresivy indukovaný přesmyk do manie vyskytuje u 0-84,2 % léčebných pacientů má vzhledem k širokému intervalu odhadu problematickou cenu a zaslouží si možná důkladnější komentář autora. Přesmyk sice je v textu krátce diskutován (např. Seretti et al.,2004), ale možnosti výkladu (záleží na chápání diagnostických kritérií, regionálních tradic v posuzování bipolarity, používaných farmacích, nebo podobně) jsou širší a bylo by užitečné je v práci zmínit.

Nejsložitějším projektem souboru prací je náplň páté publikace autora z periodika *Neuroendocrinology Letters*. Publikace popisuje vztah mezi prefrontální kordancí a proudovou hustotou měřenou standardizovanou metodou LORETA v průběhu dvojité slepé, randomizované a zkřížené studie parenterálního podání glutamatergního disociativního anestetika ketaminu v subanestetické dávce pacientům s depresí. Studie jednak stvrdila výrazný a rychlý účinek ketaminu na pokles skóru depresivní symptomatiky. Zjistila také korelaci mezi vzestupem kordance během infuze, resp v období před a po infuzi a její následující pokles při měření následující den u skupiny respondérů na ketaminu v antidepresivní indikaci. Také nárůst proudové hustoty ve vysokých frekvencích během zákroku s následným poklesem v následujících třech dnech odpovídá předpokládanému zvýšení aktivity u respondérů v oblasti předního cingula.

Vcelku lze zaměření práce, které autor charakterizuje třemi různými cíly shrnout jako podporu možnosti elektrofyziologické predikce terapeutické odpovědi afektivních poruch s využitím bezpečného a neinvazivního elektrofyziologického měření a výpočtu kordance a „ proudové hustoty“ metodou s LORETA. To je i hlavním posláním práce. Z mého pohledu je trochu škoda, že předložený soubor prací není soustředěný na ohraničenou hypotézu a nemá více intenzivní než extenzivní povahu. Z hlediska náročnosti vyniká dvojité slepá studie s ketaminem a predikce krátkodobého účinku tohoto anestetika a potenciálního antidepresiva a studie o elektrofyziologické predikci odpovědi na léčbu u rezistentních depresí. Z předložených prací plyne , že srovnatelná elektrofyziologická odpověď na podání různých antidepresiv, jak o něm svědčí studie i kasuistiky je výpověď o aktivitě neuronálních okruhů kontrolujících afektivitu (regulačního systému afektivní reaktivity), spíše než jednotlivých neurotransmiterových procesů , který by zřejmě byly ovlivněné různými antidepresivy odlišně. Studie přispívají k předpokladům klinického využití elektrofyziologie při odhadu zlepšení

deprese s předstihem, ale k zobecnění a praktickému uplatnění je třeba dalších replikací a zjemnění prediktivních studií.

Rád bych předkladateli položil několik otázek:

K první studii (sLORETA a panická porucha) :

- a. Jaký je dle jeho názoru zdroj lateralizace zvýšené „ proudové denzity“ zjištěné nad frontálním lalokem pravé hemisféry u pacientů s panickou poruchou s použitím metody sLORETA ? Jedná se vždy pravodstranné absolutní zvýšení aktivity, nebo může být i důsledkem buď snížené aktivity nad levou hemisferou nebo případné poruchy interhemisferální konektivity s důsledkem pravostranné desinhibice (tomu odpovídá zmíněný nález snížené interhemisferální koherence u pacientů s panickou poruchou ?
- b. Jaký je vliv psychofarmak na parametry „proudové denzity“ (a koherence) a jsou práce o vztahu elektrofyziologických nálezů popisovaných u panické poruchy k typu (BZD nebo SSRI) či délce farmakoterapie?

Ke druhé studii:

- a. Je-li zvýšená aktivita v BA 25 v předním rostrálním cingulu (na rozdíl od dorsální části předního cingula) charakteristická pro pozdější respondéry, znamená to, že pacienti z nízkou aktivitou budou na farmakoterapii reagovat nedostatečně. Lze tuto úvahu dát do souvislosti s použitím hluboké mozkové stimulace (DBS) v BA 25 (Lozano, Kennedy) u rezistentních depresí?
- b. Měl vzestup kordance ve 4 týdnu (Graf 2, str.50) nějaký doprovod ve změnách klinického stavu ?

A konečně obecná a spekulativní otázka :

Je známo zda významné rozdíly mezi respondéry a non- respondéry jsou vždy v odlišné velikosti změn kordance nebo proudové hustoty v určité oblasti (prefrontálně v theta pásmu), nebo byly zkoumány, případně popsány také v dynamice těchto parametrů- jejich časovém rozložení, případně v lokalizaci ? Jedná se u respondérů o aktivaci činnosti systému spojeného s odpovědí na léčbu, který je u non-respondérů inhibován, nebo jde o zvýraznění a předsunutí změn, které v různé míře provázejí funkční stav celého mozku v průběhu léčby?

MUDr. Ing. Peter Šoš v práci prokazuje dobré porozumění elektrofyziologii, velmi dobrou orientaci v oblasti elektrofyziologických aspektů afektivních poruch a schopnost srozumitelně interpretovat a sdělovat svá zjištění. To odpovídá jeho profilu na Web of Science, kde je u jeho 34 publikací uvedeno 111 citací (bez autocitací). Jeho H- index je 6 ve WoS a 7 ve Scopusu, což je v našich podmínkách a s ohledem na věk předkladatele velmi dobrý výsledek. Předložená práce splňuje nároky, které na kandidáta doktorské studium Neurověd klade. Dr. Ing. Šoš prokázal způsobilost k vědecké práci a získal, nebo se podílel na přípravě zajímavých projektů elektrofyziologického zkoumání, dokázal získat validní výsledky, vyložit jejich význam a zasadit je do odborných souvislostí. Doporučuji práci k obhajobě a věřím v její úspěšné zavržení získáním doktorátu.

V Hradci Králové 12. 9. 2013

Prof. MUDr. Jan Ljibiger, CSc.

