

## ***Posudek disertační práce***

**MUDr. Milan Kopeček**

### **„Nálezy funkčních zobrazovacích metod (SPECT, PET) u pacientů se schizofrenií“**

Hlavním tématem disertační práce je využití moderních zobrazovacích metod při hledání neurobiologického korelátu schizofrenie. Autor se hlouběji zaměřuje na výzkum prováděný pozitronovou emisní tomografií v populaci nemocných trpících schizofrenií. Disertační práce sestává z celkem 91 stran a obsahuje 180 citací.

Z přiloženého seznamu prací, které se vztahují k tématu zvoleném MUDr. Milanem Kopečkem vyplývá, že byly publikovány nebo přijaty k publikaci celkem 4 práce v impaktovaných časopisech, kde je prvním autorem a 3 práce, kde figuruje jako spoluautor. Publikace v neimpaktovaných časopisech, se vztahem k tématu, jsou s prvním autorstvím doktora celkem 4 a stejný počet prací, kde je uveden v autorském týmu. Dále autor uvádí mnoho prací, které sice nejsou přímo vztaheny k tématu, ale řada z nich je uveřejněna v impaktovaných časopisech.

Práce je členěna na všeobecný úvod do problematiky obsahující teoretický přehled, kde autor možná až velmi stručně nastiňuje problematiku schizofrenie a jejího nejasného etiopatogenetického pozadí. Tato část převážně obsahuje detailní popis a metodologické provedení různých variant funkčních zobrazovacích metod (PET, SPECT, fMRI, NIRS, EEG, MEG), jejich možnosti, ale i nedostatky v současné úrovni vědeckého poznání. V závěru jsou opět stručně uvedeny nálezy těchto metod u nemocných postižených schizofrenií. Autor prokázal velmi dobrou znalost problematiky zobrazovacích metod při vyšetření mozku, což dokazuje mimo jiné i schopností zpochybňovat konkrétní nálezy a hledat možná vysvětlení nekonzistentnosti výsledků dosud provedených studií.

V praktické části práce jsou předloženy výsledky čtyř studií.

V **první** je porovnáván klidový metabolismus mozku měřený  $^{18}\text{F}$ FDG-PET u pacientů se schizofrenií a kontrolní skupiny. K práci mám několik poznámek, které je možné považovat i za připomínky k dalším uvedeným pracím s podobným nebo shodným souborem nemocných. I přes nepochybnou snahu autorů je zkoumaná skupina probandů značně heterogenní, a to jak z pohledu celkové doby trvání onemocnění, tak z pohledu terapeutického ovlivnění jejich poruchy. Parametry onemocnění jsou dány nejen délkou trvání poruchy či léčby a počtem hospitalizací, které autor mapuje, ale také typem schizofrenní poruchy, počtem léčených či neléčených epizod onemocnění, které uvedeny nejsou. Dále z pohledu složení souboru může být zdrojem nesourodosti komorbidita dalšího psychického onemocnění. Jedním z nich může být závislost nebo škodlivé užívání psychoaktivních látek, které lze odhalit v případě nejčastěji zneužívaného kanabisu po dobu až 3 měsíců zpětně toxikologickým vyšetřením (např. Winklbaur et al. 2006). Pacientem udané údaje z této oblasti nelze vždy považovat za plně validní. K dalším častým psychickým komorbiditám, které se vyskytují souběžně se schizofrenií patří depresivní porucha, úzkostné poruchy (např. obsedantně kompulzivní porucha a sociální fobie (Sim et al., 2006). U každé z těchto poruch již byly provedeny zobrazovací studie (např. Van Ameringen et al., 2004). Autor neuvádí, jakým způsobem bylo vyloučeno případné přidružené psychické onemocnění, které může být významným modifikujícím faktorem klinického obrazu a pochopitelně i hledaného korelátu. Z pohledu terapie nemocných mám také několik námitek. Pacienti v souboru jsou léčeni antipsychotiky odlišné chemické struktury a mechanismu účinku, čehož si je autor vědom a komentuje v diskuzi. Také ve skupině 8 nemocných, kteří již neužívali antipsychotika, lze považovat 9-148 dní (cca 1 – 21 týdnů) za velmi významné rozmezí, neboť doba nástupu účinku je odhadována minimálně na 6 týdnů (dochází k adaptačním změnám) a lze tedy předpokládat minimálně shodnou dobu k tomu, že dojde ke zpětné adaptaci. To vše za akceptování faktu, že uvažujeme i o jiných mechanismech působení kromě bezprostředního receptorového ovlivnění. Kontrolní skupinu tvoří pacienti, kteří prodělali onkologickou léčbu. Autor uvádí primární onemocnění pouze klasifikací MKN-10, přičemž po dohledání příslušných diagnóz je patrné, že i tato skupina je značně heterogenní. Mimo jiné obsahuje i nemocné, u kterých byly léčeny tumory hormonálně aktivních oblastí (varlata 4, vaječníky 1, plicní tumor 1, žláza s vnitřní sekrecí 1). Nabízí se otázka, zda případné změny hormonálních systémů mohou ovlivnit i parametry neurotransmise a tím i klidového metabolismu centrální nervové soustavy. Podobným problémem mohou být také reziduální poškození po aplikované cytostatické, radioterapeutické, ale i operační léčbě. V závěru autor diskutuje a rozvíjí zejména teorie vzájemného vztahu kortikálních oblastí a mozečku. Postrádám zde širší diskuzi na téma heterogenity zkoumané populace a ovlivňujících faktorů, kterým by bylo vhodné se v příštích studiích vyhnout.

**Druhá** předložená studie zkoumá klidový metabolismus u antipsychotiky neléčených pacientů s první epizodou schizofrenie. Opět postrádám uvedení doby trvání onemocnění, případně trvání neléčené periody a screening dalších psychických poruch. Kontrolní soubor tvoří onkologičtí nemocní (viz komentář ke studii 1). Diskuze je rozsáhlá, vyčerpávající a pracující s více variantami zpracování získaných dat. Výsledky i přes metodologické výhrady jsou originálním příspěvkem.

**Třetí** studie se věnuje sledování změn klidového metabolismu mozku po léčbě risperidonem u pacientů s první epizodou schizofrenie. I zde postrádám data týkající se informací o délce trvání poruchy. Autor diskutuje závěry, chybění placebové kontroly, ne však ověření compliance a nabízí další teoretické možnosti využití specifického nálezu včetně srovnání s jinými metodami vedoucími ke stejnému výsledku.

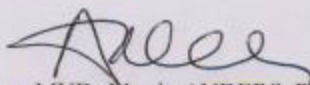
**Čtvrtým** příspěvkem je srovnání  $^{18}\text{F}$ FDG-PET u halucinujících a nehalucinujících pacientů. I tato práce má své nepochybné limity, je výsledkem zpracování databáze nemocných, přičemž



základní rozdělení nemocných do skupin vychází z jedné položky stupnice pro hodnocení schizofrenie. Závěr práce tvoří vynikající diskuze a rozbor tématu, moderních hypotéz a navázání dalšími studii za použití moderních metod léčby, které jsou výrazným příslibem do budoucnosti.

Na závěr si dovoluji mít připomínku k jazykové a formální stránce předložené práce. Od otevření práce se potýkám s nedostatečně rozvedeným obsahem a absencí obvyklého číslování kapitol. Text obsahuje celou řadu zjevných gramatických chyb, překlepů a chyb v indexech položek stupnic. Autor by měl také, dle mého názoru, u přejatých ilustrací a obrázků upravit popisy do českého jazyka, případně obrázky překreslit.

I přes uvedené připomínky, lze považovat předložené práce za ojedinělé v kontextu současné české psychiatrie. Jsou důkazem všeobecně známé pečlivé, tvořivé práce autora a jsou také významným příslibem dalšího výzkumu autorského kolektivu. Podle mého názoru MUDr. Milan Kopeček plně splňuje požadavky na udělení titulu Ph.D..



as. MUDr. Martin ANDERS, Ph.D.  
Psychiatrická klinika I. LF UK a VFN Praha  
Ke Karlovu 11, Praha 2, 120 00  
Tel: 224965220, 5347  
Fax: 224923077  
anders.martin@vfn.cz

#### **Otázky na autora:**

1. V úvodu jsem uvedl své námitky ohledně heterogenity zkoumaného souboru nemocných. Jaký je názor autora na problém komorbidity psychického onemocnění v souboru pacientů z pohledu použitých zobrazovacích metod? Pokud by se rozhodl v budoucnu akceptovat názor oponenta, jaký nástroj by navrhol použít ke zjištění případného souběžného onemocnění? Na pracovišti autora jsou nemocní léčeni komplexně, považuje autor také psychoterapii za metodu, která může významně interferovat s výsledky klidového metabolismu mozku nemocných trpících schizofrenií?

2. Jakým způsobem by autor zařadil vlastní nálezy z pohledu neurovývojové hypotézy schizofrenie a nových nálezů hovořících o neurodegenerativních procesech (včetně změn objemu specifických struktur CNS) při schizofrenii, která je ovlivnitelná antipsychotiky druhé generace? Jak by své nálezy interpretoval z pohledu tzv. soft sign příznaků schizofrenie?