

Vážený pan
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.
proděkan
Masarykova univerzita
Lékařská fakulta
Komenského nám. 2
662 43 Brno

**Oponentský posudek disertační práce doktorandky MUDr. Silvie
Sedláčkové s názvem**

„Efekt rTMS na kognitivní funkce, hybné symptomy a kortikální excitabilitu u
pacientů s Parkinsonovou nemocí a cévním onemocněním mozku“

Posudek vypracoval: Doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.

Doktorandka MUDr. Silvie Sedláčková předkládá svoji disertační práci ve svázané formě s názvem „Efekt rTMS na kognitivní funkce, hybné symptomy a kortikální excitabilitu u pacientů s Parkinsonovou nemocí a cévním onemocněním mozku“. Předkládaná práce je po formální stránce správně členěná, bez stylistických či gramatických chyb. Práce obsahuje bez literatury a příloh celkově 56 stran textu, který je rozdělen do tří základních bloků: úvod, originální práce a diskuze se závěrem.

Teoretická část zaujímá prvních cca dvacet stran textu. Doktorandka nejprve pojednává detailně o transkraniální magnetické stimulaci (rTMS), popisuje její princip, charakterizuje metodu včetně teoretického mechanismu účinku. Zabývá se problematikou stanovení místa aplikace jednotlivých stimulů a detailněji zmiňuje charakter studií z pohledu jejich zaslepení. Samostatnou kapitolu věnuje bezpečnosti této metody. Další kapitola je již věnována vlastní problematice užití rTMS u Parkinsonovy nemoci. Stručně, avšak výstižně doktorandka

popisuje Parkinsonovu chorobu, dále se pak již specificky věnuje aplikaci rTMS u této nosologické jednotky. Speciálně se zabývá klinickým efektem rTMS na Parkinsonovu chorobu a změnou kortikální excitability u Parkinsonovy choroby účinkem rTMS. Třetí a poslední kapitola úvodní části je věnována vlivu rTMS na kognitivní funkce. Doktorandka nejprve rozebírá jednotlivé metodiky studií zaměřených na problematiku vlivu rTMS na úroveň kognitivních funkcí, poté předkládá aktuální znalosti s využitím rTMS na ovlivnění kognitivních funkcí v podmínkách klinické praxe. Celkově lze hodnotit úvodní část jako povedenou snahu doktorandky prezentovat podstatné aktuální informace týkající se problematiky její práce. Literatura je aktuální, rozsah textu přiměřený.

Originální práce obsahuje čtyři samostatné podkapitoly s vlastními cíli, metodikou a výsledky. První tři výzkumné cíle se týkají pacientů s Parkinsonovou chorobou, čtvrtý potom pacientů s vaskulárním kognitivním deficitem bez demence.

Prvním cílem bylo posoudit efekt jednorázové aplikace vysokofrekvenční rTMS nad levým dorzálním premotorickým a dorzolaterálním prefrontálním kortexem na reakční čas, kognitivní a motorické funkce u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Jednalo se o randomizovanou, placebem kontrolovanou studii s užitím zkříženého designu. Do studie bylo zařazeno 10 pacientů s Parkinsonovou nemocí. Efekt rTMS na vyšetřované kognitivní funkce nebyl prokázán.

Druhým cílem bylo posoudit možný efekt opakované rTMS nad motorickým kortexem anebo dorzolaterálním prefrontálním kortexem na zárazy v chůzi vázané na „off stavy“ vyskytující se v pokročilém stádiu Parkinsonovy nemoci. Sledováno bylo celkově 6 pacientů, jednalo se o 5 stimulačních sezení. Nebyl prokázán statisticky významný vliv rTMS na sledované parametry, byl pozorován trend ve zlepšení výkonu ve Stroopově testu.

Třetí cílem byla modulace dyskinéz pomocí rTMS u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Tento cíl byl řešen post hoc analýzou dat z druhého výzkumného cíle na základě pacienty subjektivně udávaného zlepšení dyskinéz v předchozí studii. Výsledkem byl trend ke zlepšení dyskinéz po aplikaci rTMS, dále doktorandka popisuje změny v kortikální excitabilitě po stimulaci vyjádřené signifikantním poklesem amplitudy motorických evokovaných potenciálů.

Čtvrtým cílem bylo posoudit efekt čtyř stimulací (vysokofrekvenčních a nízkofrekvenčních) rTMS nad levým dorzolaterálním prefrontálním kortexem, což byla místo pro aktivní stimulaci, na kognitivní funkce u pacientů s vaskulárním kognitivním defektem bez demence. Jenalo se o slepou, randomizovanou studii s užitím křížového designu. Bylo do ní zařazeno 7 pacientů. Nebyl nalezen žádný vliv na kognitivní funkce.

V diskuzi se doktorandka zamýšlí nad výsledky své práce, snaží se vysvětlit převážně negativní výsledky svých měření. Ty spatřuje zejména v nízkém počtu stimulačních sezení, stimulování pacientů s Parkinsonovou chorobou v off-stavu, či rozdílné metodě zacílení stimulační cívky v případě posledního výzkumu. Taktéž se domnívá, že rozdílnost výsledků poslední studie oproti pilotním datům může být dána heterogenitou zařazených pacientů. Závěrem konstatuje, že i když rTMS se jeví jako slibná metoda, stále zůstává technikou zejména experimentální, kterou nelze v současnosti doporučit k rutinní terapii u pacientů s Parkinsonovou nemocí nebo jako nástroj k rehabilitaci kognitivních funkcí.

Celkově lze předkládanou práci hodnotit jako kvalitní přínos k poznání problematiky využití rTMS u pacientů s Parkinsonovou nemocí anebo vaskulárním kognitivním deficitem bez demence. Práce nemá přínos pouze teoretický, ale při využití jejích závěrů může mít také značný dopad do klinické praxe. Výhrady lze spatřovat v zařazení poměrně skromného počtu pacientů odpovídající spíše pilotním projektům než-li výzkumné práci, na základě jejíž výsledků lze posoudit danou metodiku jako přínosnou či nikoliv. Je otázkou, zda-li nízký počet zařazených pacientů mohl být dostatečně citlivý pro zachycení případných drobných změn sledovaných parametrů. Z formálního hlediska chybí definování ověřovaných hypotéz, uvedení použitých statistických metod a detailnější popis výsledků. Diskuze je vzhledem k rozsahu práce spíše kratší. Je škoda, že doktorandka nevyužila možnosti více vysvětlit negativní výsledky své práce v kontextu zvolených parametrů stimulace pomocí rTMS. Doktorandka nicméně prokázala schopnost vlastní výzkumné aktivity v dané oblasti profesního zájmu. Zvolené téma je aktuální, protože využití neurostimulačních metod v neurologii i psychiatrii patří mezi hlavní témata světových kongresů. I přes připomínky vyjádřené výše disertace splnila sledovaný cíl a má jednoznačný význam pro společenskou praxi a další rozvoj vědy.

Závěrem svého oponentského posudku bych rád uchazeče položil následující otázky:

- 1) Ze studií s užitím rTMS zejména v léčbě deprese vyplývá, že klinický efekt se projevuje až po větším počtu stimulačních sezení (např. 20). Oponent se proto dovoluje tázat, zda-li vyšší počet stimulačních sezení by dle názoru uchazečky mohl více ovlivnit sledované výzkumné parametry?
- 2) Deprese je častou komorbiditou Parkinsonovy nemoci. Oponent se proto táže, zda došlo stimulací (vysokofrekvenční stimulace nad dorzolaterálním prefrontálním kortexem) k ústupu známek deprese za předpokladu, že deprese byla u pacientů přítomna?
- 3) Mezi nežádoucí účinky rTMS patří exacerbace pozitivní psychotické symptomatologie (halucinace nebo bludy). Oponent se proto dovoluje zeptat, zda-li tyto psychotické fenomény byly přítomny u některého pacienta s Parkinsonovou nemocí (jako nežádoucí účinek antiparkinsonské medikace) a pokud ano, zda-li došlo k její zhoršení vlivem stimulace?

Předložená disertační práce MUDr. Silvie Sedláčkové splňuje požadavky standardně kladené na disertační práce a lze ji proto jednoznačně doporučit k obhajobě. Doktorandka MUDr. Silvie Sedláčková prokázala dostatečné tvůrčí schopnosti kladené na disertaci v daném oboru.

V Brně dne 26.8.2009

Doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno