



Vážený pan  
Doc.MUDr.Ondřej Hrušák,Ph.D.  
Děkan fakulty  
Univerzita Karlova v Praze  
Děkanát 2.Lékařské fakulty ( úsek doktorského studia)  
V Úvalu 84, 150 06 Praha - Motol

V Brně dne 19. 5. 2008

**Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Roberta Kulíška „Elektrofyzilogické koreláty dětského autismu“.**

Doktorand MUDr Robert Kulísek si vybral aktuální a náročné téma z interdisciplinární oblasti elektroencefalografie a dětské psychiatrie, které je dosud neuzavřenou otázkou řady vědecko-výzkumných studií z posledních let. V odborné literatuře jsou práce, které se zabývají vztahem EEG charakteristik k autické psychopatologii relativně vzácné. Epilepsie představuje jednu s častých komorbidit a navzdory rozsáhlé literatuře nejsou názory na vztah záchvatů k autismu zcela konzistentní.( zda existuje specifická souvislost s autistickou symptomatologií nebo jde o méně specifickou vazbu na „organické“ postižení , zejména u pacientů s mentální retardací.) Výskyt abnormního EEG je u autismu popisován v širokém rozmezí 32 až 45% ; abnormní EEG je podle řady studií asociováno s nižším intelektem, fokální a multifokální EEG abnormity byly zaznamenány především nad centro– parieto–temporálními oblastmi

Vzhledem ke své profesi dětského psychiatra , mohu posoudit pouze klinickou část práce, včetně EEG nálezů a jejich interpretaci, avšak teoretickou a laboratorní část zpracování EEG dat, metody použitých analýz, by měl hodnotit specialista v této oblasti.

Předmětem disertační práce byla analýza vlivu epilepsie a EEG abnormit na klinický obraz pacientů s poruchou autistického spektra ( psychopatologii, intelekt a regresivní fenotyp).

K disertační práci, která má rozsah 137 stran, je připojen samostatný, 115-stránkový, vázaný seznam příloh ke klinické a laboratorní části studie.

Citované práce jsou převážně z nové literatury, z období posledních 5 let, je připojeno 436 citací ze světové i domácí literatury. Text je psán srozumitelně, formulace jsou věcné, práce má odpovídající stylistickou úroveň. V první části práce autor uvádí přehled problematiky pervazivních vývojových poruch a vývoj konceptu autismu, podrobně popisuje jeho klinické charakteristiky, neurobiologické nálezy a omezené spektrum současných možností v medikamentózní oblasti. Jsou uvedena diagnostická kritéria a subtypizace poruch autistického spektra. Navazující obsáhlá část je věnována epilepsii a EEG abnormitám u pervazivních vývojových poruch. .

Do studie bylo zařazeno 77 pacientů v průměrném věku 9,1 roků, jejichž psychopatologický profil byl získán pomocí psychologického vyšetření a standardizovaných škál CARS a ADI-R a podle výše IQ byli rozděleni do 7 skupin ( od nadprůměrného intelektu po hlubokou MR). Do počítačového zpracování EEG signálu bylo zahrnuto 47 pacientů, z toho 27 pacientů splňovalo kritéria pro pervazivní vývojovou poruchu a 20 pacientů tvořilo kontrolní skupinu. V laboratorní části byly použity nelineární charakteristiky EEG signálů ve spánkových záznamech.

Velikost souboru je přiměřená vzhledem k relativně nižší frekvenci výskytu autistických poruch v populaci a jen výjimečně byl získán vyšší počet probandů v publikovaných studiích. Z metodického hlediska je třeba ocenit, že u pacientů byla předem vyloučena hrubá abnormita CNS pomocí MRI vyšetření. Vzhledem k interindividuální variabilitě dětských EEG záznamů bylo správné pro srovnání použít záznamy kontrolní skupiny. Pro vyloučení artefaktů byly zpracovány spánkové záznamy z fází NREM 2,3 a v průměrné délce 62 minut. Digitalizovaný signál byl zpracováván metodou nelineární analýzy MESAN ( Motolský systém EEG analýzy). Autor zdůrazňuje, že dosud žádná z metod nelineární analýzy EEG nebyla použita v oblasti výzkumu elektrofyziologie u pervazivních vývojových poruch. Autor zjistil, že pacienti s epileptiformními aktivitami na EEG se v klinických projevech závažností autistické symptomatiky, četností regresu a mentální úrovní významně nelišili od pacientů s nespecificky abnormálním EEG záznamem a od pacientů s EEG záznamem v mezích normy. Avšak pacienti se záchvatovými projevy se významně odlišovali od pacientů bez přítomnosti záchvatů ve smyslu závažnější mentální retardace, zvýrazněním některých autistických symptomů a zvýšeným rizikem regresního vývoje. Tyto výsledky podporují stanovisko, že epileptiformní abnormity u pacientů s autismem představují epifenomén a kausálně s autistickou symptomatologií nesouvisí. Snížení míry synchronizace a informačního toku ve spánkových stádiích u autistických pacientů, ve srovnání s kontrolní skupinou, autor interpretuje jako podporu hypotézy distální informační hypokonektivity u pervazivních vývojových poruch.

Autor však správně uvádí, že velké množství kombinací jednotlivých analýz při relativně malém počtu pacientů limituje interpretaci nalezených výsledků.

V diskusi jsou srovnávány vlastní výsledky s výsledky studií ve odborné literatuře, jejichž počet je limitovaný a upozorňováno na některé metodologické rozdíly a rozdíly v technickém zpracování EEG dat.

### **Celkové hodnocení**

Disertační práce Dr Kulíška byla prováděna ve spolupráci s klinikou dětské neurologie, což logicky vyplývá z heterogenní a interdisciplinární podstaty samotného onemocnění, které v neurobiologické oblasti přesahuje hranice oboru psychiatrie. Je však zřejmé, že sám autor se dokáže v této náročné disciplíně matematické EEG analýzy orientovat a získaná data interpretovat.

Vlastní práce, kterou doktorand předkládá a která vznikla pod vedením školitele doc. MUDr.V. Komárka a CSc. a školitele - konzultanta prof. MUDr. M. Hrdličky, CSc., splňuje náročností svého cíle požadavky na kvalitní disertační práci.

Doktorand MUDr. Kulísek prokázal, že má dobrý přehled v náročné interdisciplinární oblasti elektroencefalografie a dětské psychiatrie a výsledky předkládané studie přinášejí dílčí nové poznatky – i když značně limitované vzhledem k velikosti souboru.

**K předložené habilitační práci mám několik dotazů a připomínek.**

Autor uvádí, že pacienti zařazení do studie byli získáni z výzkumného projektu DPK v Motole „Autismus FN Motol“, který probíhal v letech 2000 a 2002 a jehož výsledky byly publikovány. V teoretické části přehledu problematiky pervazivních poruch by měly být souhrnně výsledky projektu uvedeny a měla by být podrobněji objasněna návaznost na minulý projekt. Zejména by mělo být uvedeno, jestli byla v minulosti prováděna korelace EEG záznamů s klinickými symptomy autismu, s jakými výsledky a jak se autor na projektu podílel. Z textu nevyplývá, jestli spánkové EEG záznamy byly prováděny v době řešení minulého projektu nebo byli pacienti znovu vyšetřováni nebo byly původní EEG záznamy znovu vyhodnoceny s použitím odlišné metody. Není jasné, jestli korelace EEG s autistickou psychopatií, intelektem, epilepsií a regresem jsou pouze převzaty z původního projektu, resp. zda byly zpracovávány autorem.

Jinak disertační práci hodnotím kladně a doporučuji k obhajobě k udělení titulu PhD. Jmenovaný doktorand má předpoklady k další práci ve vědecko-výzkumné oblasti.

Prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno