

## OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

### **MUDr. Tadeáš Mareš: Užití transkraniální stimulace stejnosměrným proudem v léčbě tinitu a jeho psychických komorbidit**

V úvodu autor definuje tinitus a podtrhuje jeho významnost jak z hlediska četnosti výskytu v populaci, tak i z hlediska možných psychických dopadů, které mohou být závažné a invalidizující. Zásadním problémem je fakt, že péče o pacienty s tinitem dosud není standardizovaná a v České republice ani centralizovaná. Zajímavým zpestřením úvodu je pohled do historie na léčebné postupy starodávných civilizací. Pod pojmem tinitus je zahrnuta celá řada etiologicky, patofyziologicky i klinicky odlišných stavů. Tinitus je možné považovat za samostatné onemocnění ve své esenciální formě, nebo jako symptom řady jiných onemocnění. Jak autor správně zdůrazňuje, limitací ve studiu tinitu je absence objektivní metody, kterou by bylo možné přítomnost či závažnosti tinitu prokázat, v mnohých aspektech se hodnocení tinitu podobá hodnocení bolesti. Patofyziologické mechanismy vzniku onemocnění dosud nejsou zcela známy. Autor shrnuje řadu neurofyziologických studií z posledních dvou dekád a srozumitelně popisuje teoretické modely negativního vnímání tinitu. Z obsáhlého výčtu potenciálních léčebných metod tinitu, je zřejmé, že většina dosud zkoušených přístupů má značně omezenou oporu v datech z klinických studií a nesplňuje požadavky Evidence Based Medicine, což lze interpretovat jako výchozí bod a motivaci autora k provedení vlastní studie. Současně autor zdůrazňuje význam léčby komorbidní deprese a úzkostné poruchy.

V následující části textu je popsána metoda transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS). Autor prokazuje hlubokou znalost principů a aplikace tDCS a k mému potěšení se nezaměřuje pouze na klasická paradigmata týkající se efektu na neurony, ale zmiňuje i farmakologické studie, non-linearitu biologického účinku a potenciální efekty tDCS na ostatní buňky a tkáně CNS (glie, vaskulární systém, amyloid), které mohou v budoucnu zásadně přispět k léčbě řady neuropsychiatrických onemocnění. V relativně extenzivní části o klinickém výzkumu tDCS autor logicky člení publikované práce do dvou skupin: studie zaměřené na zdravé jedince za účelem kognitivní modulace a studie zaměřené na populace pacientů s neurologickými a psychiatrickými onemocněními. V rámci ucelenějšího pohledu na problematiku účinnosti tDCS v klinických studiích je z mého pohledu důležité zdůraznit, že t.č. neexistují jednotné protokoly stimulace pro konkrétní diagnózy a že právě tato heterogenita studií je hlavní příčinou toho, proč systematické přehledy a meta-analýzy zaměřené na efekt tDCS jsou ve většině případů nekonkluzivní. Obdobný problém je i při vzájemném porovnávání studií s repetitivní transkraniální magnetickou stimulací (rTMS) v léčbě tinitu, jak sám autor zmiňuje v navazující kapitole. Před vlastní experimentální částí práce autor přehledně a srozumitelně shrnuje poznatky z dosavadních studií s tDCS u tinitu, z nichž vyvozuje požadavky na vlastní experimentální práci (montáž elektrod, stimulační parametry, časový harmonogram stimulací, důraz na dlouhodobý follow-up).

Cíle a hypotézy vlastní práce jsou formulovány stručně a srozumitelně, s jasným definováním hlavních outcomů. Cílem vlastního výzkumu bylo nasbírat data o efektu bifrontální tDCS a jeho přetrvávání v čase u souboru subjektů trpících chronickým esenciálním tinitem a to v rámci prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem (sham) kontrolované klinické studie. Studie se zúčastnilo celkem 39 pacientů (aktivní n=19, sham

n=20), doba follow-upu činila 6 měsíců. Stimulační série zahrnovala celkem 6 aplikací v pracovní dny obden po dobu 2 týdnů, byla zvolena bifrontální montáž - anoda nad pravým dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC, oblast F4), katoda kontralaterálně nad levým DLPFC (F3). Stimulační parametry byla nastaveny následovně: intenzita proudu 1,5 mA, doba stimulace 20 min., plocha elektrod 5x5 cm, proudová denzita 0,6 A/m<sup>2</sup>, čas ramp 20 s. Zde je nutno vyzdvihnout, že autor uvádí precizně veškeré stimulační parametry a to včetně času ramp, což odpovídá doporučeným postupům pro publikování tDCS protokolů. Pro hodnocení outcomů byly zvoleny validované dotazníky na závažnost a funkční dopady tinitu (TFI, ITHHQ), depresi (SDS), úzkost (BAI) a kvalitu života (WHOQOL-BREF), kvalita zaslepení byla hodnocena nástrojem JBI. Důležitým bodem je systematické hodnocení nežádoucích účinků tDCS v průběhu studie u všech účastníků. Statistické metody jsou dostatečně popsány.

Výsledky jsou reportovány konzistentně s využitím přehledných grafů a tabulek. Hlavním nálezem, který dosud nebyl doložen v předchozích pracích, byl zjištěný statisticky signifikantní vliv tDCS na redukci sluchových obtíží spojených s tinitem, tyto změny měly opožděný nástup a dlouhodobé trvání. V auditivní doméně TFI došlo k významné redukci skóre v časech T3 (6 týdnů po stimulaci) a T4 (6 měsíců po stimulaci) v aktivní skupině v porovnání se skupinou shamovou. Mezi reálnou a sham stimulací nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v ostatních doménách tinitu měřených dotazníky TFI a ITHQ (tj. nepříjemnost a dotěrnost, pocit kontroly nad tinitem, kognitivní narušení, narušení spánku a odpočinku, snížení kvality života, emoční narušení), ani v míře deprese, úzkosti či v kvalitě života, nicméně byly prokázány pozitivní trendy v dotěrnosti, narušení odpočinku, v kvalitě života vztažené k tinitu a v celkovém skóre závažnosti onemocnění. Dále byl zjištěn krátkodobý přechodný izolovaný negativní účinek tDCS na psychologickou doménu kvality života ihned po ukončení stimulace, který však v dalším sledování nepřetrvával a nebyl potvrzen ani v dalších parametrech kvality života. Pomocí nástroje JBI byla prokázána dostatečná kvalita zaslepení účastníků. Popsané nežádoucí účinky tDCS byly ojedinělé a pouze mírné, což je v souladu s literaturou i s běžnou praxí.

Diskuze je přehledná a konzistentní s reportováním výsledků. Zajímavé je potvrzení trendu tzv. opožděného nástupu účinku (delayed effect), tedy skutečnost, že neuroplastický efekt stimulační léčby se projevuje až s delším časovým odstupem. Prezentovaná práce je první, která zaznamenala opožděný efekt v léčbě tinitu metodou tDCS. Práce splnila definované cíle a potvrdila dvě ze tří formulovaných hypotéz.

Prezentovaná práce je vysoce kvalitní, ve srovnání s řadou dalších publikovaných studií o tDCS až nadstandartní, metodika a prezentace výsledků odpovídá současným požadavkům Evidence Based Medicine. Za hlavní originální přínos práce považují dlouhodobý follow-up pacientů, který umožnil průkaz opožděného a dlouhotrvajícího efektu tDCS u pacientů s tinitem. Výsledky této práce mohou být odrazovým můstkem pro design budoucích, ideálně multicentrických klinických studií na větším vzorku pacientů, jejímž cílem bude potvrdit pozitivní efekt tDCS nejen na sluchové aspekty tinitu.

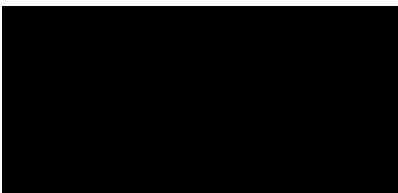
## Otázky k diskuzi:

- 1) V práci uvádíte, že delší interstimulační pauza (až 96 hodin) se u léčby tinitu jeví jako vhodnější pro postupnou indukci neuroplasticity ve srovnání s vyšší frekvencí stimulací. Z Vašeho pohledu psychiatra, bylo by na místě zkusit prodlužovat i interstimulační pauzy při terapii depresivní poruchy, kde je v současnosti nejvíce dat o účinnosti tDCS? A to např. i na delší dobu než je 96 hodin?
- 2) U studií zaměřených na tDCS je obecně problémem heterogenita stimulačních protokolů, v publikacích současně často chybí detailní popis metodiky, což může mít vliv na výsledek stimulace. Jakým způsobem jste ve Vaší studii navlhčovali pěnové návlaky elektrod fyziologickým roztokem? Používali jste definované množství roztoku? Umožnil přístroj kontinuální měření a kontrolu impedance po dobu stimulace? Jak vypadala I-t křivka sham stimulace?
- 3) Na poli tDCS výzkumu je aktuální koncept tzv. funkčního targetingu, kdy se předpokládá, že tDCS navozuje neuroplastické změny výhradně a selektivně v těch neuronálních oblastech, které jsou v době stimulace funkčně aktivovány a již v nich probíhá plasticita. Řada studií v neurorehabilitaci proto např. kombinuje tDCS s cvičením, virtuální realitou apod. s cílem dosažení většího efektu tDCS. Jaký je Váš názor na aplikování funkčního tDCS targetingu na pacienty s tinitem, např. stimulace tDCS se současným využitím kognitivně-behaviorální terapie nebo akustických stimulů?

## Závěr:

**Dle mého názoru je předložená disertační práce kvalitní, dobře strukturovaná, metodologicky správná, obsahuje originální výsledky publikované v impaktovaném časopisu, které mají využití v klinické praxi i pro další výzkum. Autor prokázal schopnost orientovat se v odborné literatuře, provádět experimentální činnost, kriticky hodnotit a publikovat výsledky. Doporučuji tuto disertační práci k obhájení a udělení titulu Ph.D.**

V Praze dne 17.8.2023,



**MUDr. Matěj Slovák, Ph.D.**

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze  
Kateřinská 30  
12000 Praha 2  
Tel.: 22496 5512  
E-mail: matej.slovak@vfn.cz