

Oponentní posudek

na disertační práci „**Neurostimulační metody v léčbě poruch nálady**“

autora **MUDr. Martina Hejzlara**

předloženou v doktorském studijním programu Neurovědy
na 3. lékařské fakultě UK

Disertační práce byla zpracována jako komentovaný soubor čtyř mezinárodních publikací v angličtině, uveřejněných v období 2019-2024. Práce vycházejí z výzkumných témat pracoviště školitele, která jsou zaměřena na biologické alternativy léčby afektivních poruch a na individuální predikci účinnosti jejich farmakoterapie. Předkladatel je prvním autorem jedné z předložených prací a členem autorských týmů u prací ostatních. Publikace u které je prvním autorem je reanalýzou sdílených dat sloučených z předchozích dvou článků. Ten novější je součástí souboru prací předkládaného v této disertaci. Druhý zdroj této publikace je práce ze stejného pracoviště, která vznikla v době nastupujícího klinického zájmu o neinvazivní stimulační metody v léčbě deprese a je o 10 let starší. Mimo uvedené čtyři publikace je předkladatel spoluautorem další publikované práce z okruhu stimulačních metod mozku, která se zabývá účinkem TBS (theta burst stimulation) na excitabilitu mozkového kortexu a na bolest u zdravých dobrovolníků. Tři další publikace vyšly v recenzovaném periodiku Psychiatrie česky s tématy rezistentní deprese a neinvazivních neurostimulačních metod užívaných v léčbě deprese. Setrvalý zájem předkladatele o terapii depresivní poruchy dokládá i pět autorských abstrakt autora ze samostatných sdělení na českých a mezinárodních odborných setkáních. Předkladatel má H-index 4 (WoS), pět publikací angličtině bylo bez autocitací citováno 27 krát. Citační průměr na jednu publikaci je 5,8. Publikace předložené jako příloha disertační práce mají kumulativní IF 12, 5.

Předložená disertace má bez příloh 160 stran. Obsahuje literární odkazy na 320 publikací, mezi kterými převažují v naprosté většině práce zveřejněné v minulých 14 letech v anglofonním odborném tisku. Z publikací před rokem 2010 jsem napočítal jen 74 citací z 320.

Vlastní text disertace má 109 stránek a je chvályhodně uveden seznamem použitých zkratk na 4 stranách. Úvod práce na 34 stranách podává podstatný přehled o tématech srozumitelným a přitom úsporným způsobem. Text je podporovaný tabulkami a obrázky s odkazem na příslušné zdroje a shrnuje vedle základních diagnostických vodítek také relevantní nálezy neurovizuálních metod. Nabízí přehled o farmakoterapii deprese i bipolární poruchy jak se promítl do farmakoterapeutických vodítek v anglofonních zemích. Zabývá se stimulačními terapeutickými postupy v léčbě afektivních poruch, jejich účinností, indikacemi a variantami provádění. Čte se dobře. Obsahem koresponduje s

předloženými publikacemi doktoranda jeho kolegů z týmu. Poslední podkapitola se věnuje možnostem predikce výsledku léčby afektivních poruch. Pozornost je vzhledem k předkládané publikaci soustředěna na prediktivní možnosti QEEG, především Leuchterovu frontální kordanci v theta pásmu, která je dlouhodobě předmětem zájmu pracoviště předkladatele.

Cíle práce jsou shrnuty v následujícím jednostránkovém oddílu disertace.

Pro každou předloženou a komentovanou publikaci je zformulováno její poslání a stanovena pracovní nulová hypotéza. Obecně lze cíle práce popsat jako hodnocení a komentování účinnosti základních neinvazivních stimulačních metod v léčbě depresivní poruchy a depresivních episod Bipolární poruchy a optimalizace individuální léčby těchto poruch s využitím QEEG prediktorů účinnosti terapeutického zásahu.

Následuje přehled a komentář souboru předložených prací. Publikace jsou v textu stručně ale jasně popsány i s výsledky a k disertační práci jsou v příloze přiloženy ve vytištěné podobě.

Publikace v periodiku *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2019, autorů Bareš M, Brunovský M, Stopková P, Hejzlar M a Novák T zpracovává data ze čtyřtýdenní randomizované, dvojité slepé studie účinnosti a snášenlivosti léčby transkraniální anodální stimulační proudem (tDCS) aplikované na oblast levého DLPFK. Sérii stimulací stejnosměrným proudem 5x týdně po období 4 týdnů následovala 8 týdenní perioda nezaslepené stimulační léčby ve snížené jednotýdenní frekvenci. Efekt stimulační léčby je porovnán s farmakoterapeutickou léčbou adekvátní individuální dávkou SNRI antidepressiva venlafaxinu. Oba postupy vedly k statisticky významné redukci celkového skóru škály MADRS. Nebyl nalezen významný rozdíl mezi změnami skóru MADRS při srovnání farmakoterapeutického a stimulačního postupu v primární analýze provedené přístupem ITT-LOCF (ale ani při PP přístupu) ani v ostatních parametrech účinnosti nebo snášenlivosti léčby. Numericky svědčil počet definovaných odpovědí na léčbu a remisí nevýznamně ve prospěch léčby venlafaxinem, velikost NNT se u porovnávaných postupů nelišila. Autoři ve studii pečlivě vypočítávají omezení zobecnitelnosti výsledků. Dodal bych, že dalším omezením může být krátká „wash-out“ perioda 2-7 dní a poměrně široké zastoupení předcházející antidepressivní léčby kombinací antidepressiv nebo antidepressiv s antipsychotiky v experimentální populaci. Práce má kvalitně promyšlený design, jejímu provedení byla věnována pečlivá pozornost a zpracování výsledků je důkladné. V publikaci je explicitně zmíněno že na přípravě i provedení projektu a analýze dat se podíleli všichni autoři. Všichni se také podíleli na přípravě textu publikace. Publikace má ve WoS 7 citací.

V periodiku *Neuropsychiatric Disease and Treatment* vyšla v roce 2021 také publikace M. Hejzlara T. Nováka a M. Bareše, *Neurostimulation methods in the*

Treatment of Depression: A Comparison of rTMS, tDCS and Venlafaxine Using a Pooled Analysis of Two Studies, která srovnala výsledky získané sloučením dat z předchozí studie a ze znáhodněné dvojité slepé studie porovnávající účinnost pravostranné rTMS s venlafaxinem u pacientů s rezistentní depresí, která byla ze stejného pracoviště publikována v Journal of Affective Disorders v r. 2009. Sloučení dat umožnilo analýzu tří ramen studie a porovnání efektu levostranné frontální anodální (tj. depolarizující) tDCS a pravostranného rTMS s frekvencí 1 Hz (předpokládá inhibiční působení) s léčbou Venlafaxinem v dávce mezi 150 a 375 mg. Mezi velikostí změn celkového skóre MADRS za 4 týdny trvání studie (primární analýza) nebyl nalezen žádný signifikantní statistický rozdíl mezi použitými léčebnými postupy. Skóry MADRS se během 4 týdnů významně změnily mezi výchozím a konečným hodnocením u všech aplikovaných postupů. Dosažení terapeutické odpovědi a remisí bylo numericky relativně častější ve skupině léčené Venlafaxinem. Pozoruhodná je rozdílná časová dynamika změn celkového skóru stupnice MADRS, která je rovnoměrná u farmaka a rychlejší v počátcích léčby u stimulačních metod. Také tato studie vyniká promyšleností projektu , přípravy a pečlivostí zpracování dat.

Třetí v dizertaci komentovanou publikací je práce týmu Novák, Kostýlková, Bareš, Renková, Hejzlar, Renka, Baumann, Laskov a Klírová Right and left dorsolateral 10 Hz transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment for bipolar I and II depression: a double blind, randomised, three- arm, sham controlled study. Jedná se o explorační studii v pátém letošním čísle The World Journal of Biological Psychiatry z letošního roku , která ve čtyřtýdenní studii s následným otevřeným sledováním po další čtyři týdny porovnávala u pacientů s aktuální depresivní fází Bipolární poruchy I a II. typu účinnost aktivační rTMS ve dvou rozdílných umístěních (nad ventrolaterálním prefrontálním kortexem a dorsolaterálním prefrontálním kortexem) ve srovnání s placebovou procedurou. Nemocným byla stimulace nebo její placebo forma přidány k jejich zavedené léčbě bipolární poruchy. Konstrukce projektu, nábor pacientů i provedení studie jsou náročné. Spolehlivé umístění stimulační cívky zacílené na rozdílné oblasti prefrontálního kortexu je obtížné a využívalo asistované navigace s použitím strukturálních MRI skenů. Analýza dat od 60 pacientů nevedla v žádné z lokací ke statisticky významné separaci poklesu redukce celkového skóru MADRS po aktivních stimulacích od změn u pacientů při placebo aktivaci. Ve skupinách s malým počtem subjektů primární analýza zaznamenala trend k větší redukci MADRS skóru ve 3. a 4. týdnu u obou aktivních stimulací oproti placebové předstírané manipulaci („ sham“) .

V publikaci není uveden specifický přínos jednotlivých autorů k publikaci s výjimkou deklarace stejného přínosu prvních dvou autorů.

Nejvíce citací (9) má zatím autorem předkládaná čtvrtá publikace od autorského týmu Bareš, Novák, Vlček, Hejzlar, Brunovský. Early change of prefrontal theta cordance and occipital alpha asymmetry in the prediction of responses to antidepressants, ve které jsou srovnávány „výkonové“ parametry EEG prediktorů, resp. kordance, ale také okcipitální asymetrie EEG výkonového spektra v alfa 1 a alfa 2 pásmu. Srovnání jednotlivých prediktivních charakteristik s využitím specifických optimálních cut-off kritérií z ROC analýzy pro stanovení specifity a senzitivity a použití plochy pod křivkou (AUC) ke porovnání relevance QEEG prediktorů opět svědčí o zasvěceném, důkladném a nápaditém přístupu při statistickém zpracování. Pozoruhodné jsou vysoké hodnoty senzitivity a negativní predikční hodnoty u jednotýdenní změny prefrontální theta kordance pro predikci efektu farmak ze skupin SNRI. Tyto hodnoty se ještě zvýší po přidání změny okcipitální asymetrie výkonu v alfa-1 pásmu. Význam změny okcipitální asymetrie v alfa pásmu pro predikci vývoje psychopatologie je diagnosticky nespecifický a může souviset s funkcemi frontálního laloku.

Specifický přínos jednotlivých autorů není v publikaci zmíněn.

Výsledky prací jsou dílem „dobrého řemesla“, pečlivě připravených a provedených projektů. U poměrně nových terapeutických a prediktivních postupů, který mnohdy hledají svou efektivní podobu, se výsledky často pohybují v nepřekvapivých mezích. V předložené práci jsou interpretovány střízlivě a dokládají pracnost, „řemeslnou“ náročnost a pozvolný postup poznání. Metodika je vždy popsána spolehlivě a jasně a statistika je adekvátní a dobře informovaná. Výsledky jsou dokládány s použitím široce založených statistických argumentů (vedle užití relevantních korekcí a primárních analýz rozptylu při opakovaných měřeních i rozložení přizpůsobených párových testů je používána i prostá četnost kategoriálních změn a výpočet NNT). Analýza QEEG se opírá o zkušenosti týmu dlouhodobě aktivní výzkumné EEG laboratoře.

Dizertační práce se mně jevila jasně a organizovaně sepsaná, střízlivá a čtivá. V disertaci se vyskytuje nepatrné množství protimluvů, přestupků vůči stylistice, nebo překlepů. Na příklad :

Obrat „více schůdnější“ v Tabulce 5 u terapie BPII na str. 25 působí jako agramatická tautologie.

Tabulka 11 na str.43 zahrnuje mezi kandidátní klinické prediktivní markery související s výsledkem léčby deprese rezistenci k léčbě (zřejmě předchozí) jako marker horšího výsledku léčby. To mi přijde také jako tautologický argument kruhem : rezistence k léčbě jakékoliv geneze je spojena s negativním/ horším vlivem na výsledek léčby. S rezistentní depresí je v uvedené referenci Berghofa a spol. spojováno riziko suicidia.

Jen malá část téměř výlučně anglofonních citací v literárních odkazech je z roku 2010 nebo starší, což je možno považovat při daném tématu za relativně kladný jev. Někdy ale čtenář marně hledá původní citace. U metabolických „změn ve specifických mozkových oblastech“ a zlepšení depresivních příznaků (str. 44 před koncem oddílu Typy prediktorů) jsem např. postrádal citace pionýrských publikací Heleny S. Maybergové o změnách detekovaných PET a později fMRI v předním, resp. subgenuálním gyru cinguli - BA 25(Cg25),BA 24 z konce 90. let, jejichž identifikace byla spojena s prvními zprávami o úspěších DBS u rezistentní deprese. Ostatně, pokud je v úvodu práce oblast, která je pojednána zdrženlivě, pokud vůbec, je to invazivní hluboká mozková stimulace (DBS), rozsah a vývoj použití zejména u rezistentních afektivních i jiných psychiatrických poruch.

Ačkoliv zpočátku jsem podléhal dojmu, že značný tematický rozptyl publikovaných prací spojených v disertaci - od účinnosti neinvazivních stimulačních metod na diagnosticky různé depresivní epizody afektivních poruch, faktory související s jejich anatomickým zacílením a technickým provedením, až po predikci úspěchu léčby na základě QEEG parametrů - je velmi široký a obtížně se spojuje s tématem nalezení účinné alternativy v léčbě a farmakoterapii rezistentních nebo jen částečně zlepšených depresí, dospěl jsem k názoru, že disertační práce předkladatele dobře dokumentuje jak obtížný a široký problém je léčba depresí. A také ukazuje jak pracné a náročné je studium i zdánlivě jednoduchých otázek k nimž lze přistupovat z různých aspektů: od dispozic léčeného subjektu, přes volbu terapeutického přístupu až po možnost pragmatického vyhledání proměnných s jejichž pomocí „ušíjeme“ individuální podobu léčebného zákroku. Skutečnost, že předložené práce mají více autorů a bez úzké týmové spolupráce by ztratily charakter metodicky kvalitních publikací jen dokládá užitečnost přístupu při kterém student doktorského studia pracuje na tématu, které má na pracovišti zakotvenou historii. Lze tak získat zkušenost ne „de novo“, ale již vyvráto v průběhu předchozí týmové práce a předchozích publikací týmu.

Předložená disertace svědčí o tom, že její autor prošel důkladnou přípravou na neurovědně založené zkoumání účinnosti i povahy nefarmakologických léčebných zákroků a je schopen výsledky své práce a zkušenost komunikovat srozumitelně a v souladu s pravidly výzkumné práce.

Doporučuji práci k obhajobě před oborovou komisí.

Otázky do diskuse:

1. Je známo zda se výsledky stimulační metody, zejména rTMS projeví rozdílně od farmakoterapie podle povahy použitých hodnotících škál a liší

- se psychopatologický profil terapeutické odpovědi podle použité metody stimulace ?
2. Byla popsána souvislost terapeutické odpovědi na stimulaci s klinickým typem deprese , ať již tradiční klinickou nebo např. diagnostickou typologií Gordona Parkera u deprese nebo třeba s Akiskalovým členěním „prototypů“ BP ?
 3. Byla možnost použití rozdílné levostranné stimulace tDCS a pravostranné stimulace rTMS u studie se sloučenými soubory stimulovaných pacientů mezi důvody reanalýzy sloučených studií ? Jestli ano, proč přesně ?
 4. Je známo jaká psychopatologie spojuje pacienty rezistentní na neinvazivní stimulační metody, případně na farmakologickou léčbu? Jaká je jejich katamneza?
 5. Je v literatuře zmíněna resp. studována role vztahových psychologických charakteristik (důvěra v pracoviště a terapeuta, psychol. charakteristiky jako „ vstřícnost“ a „svědomitost“ vs „neuroticismus“) pro predikci výsledku stimulačních metod ?
 6. JM Broadway, Holtzheimer a spol. popsali v r. 2012 v Neuropsychopharmacology jako prediktor zlepšení při DBS nízkou základní hodnotu theta frontální kordance a její vyšší vzestup na počátku léčby. Posun po 4 týdnech predikoval 6 měsíční trvání a kvalitu odpovědi na DBS. Víme jak je výsledek predikce na bázi QEEG parametrů trvalý?

V Hradci Králové 27.srpna 2024

Prof. MUDr. Jan Libiger, CSc., FCMA