

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Děkanát – Oddělení vědy

- k rukám sl. Hovorkové

Kateřinská 32

121 08 Praha 2

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Denisy Jasové

**Stress a projevy limbické iritability u deprese a závislosti na alkoholu.
Craving a deprese jako porucha inhibičních mechanismů?**

V předložené práci si doktorandka klade za cíl ověřit základní hypotézu, že u dvou epidemiologicky závažných psychiatrických nozologických jednotek, deprese a závislosti na alkoholu, má mezi neurologicky zprostředkujícími činiteli podstatnou úlohu zvýšená dráždivost především limbických struktur, jež má mj. také prokazatelný vztah k epileptoformním událostem v mozku i ke změně reaktivitě dalších korových a podkorových struktur. Rozhodující úlohu při vzniku tohoto stavu nervové tkáně a průběhu jí zprostředkovaných neuropsychických procesů má narušení přirozeného vývoje mozkových spojů v odpovídajících citlivých obdobích zrání nervové soustavy patogenními činiteli psychologické povahy. Psychologicky a dále pak neurologicky a endokrinologicky významným vstupem a příčinným činitelem zde má být především prožívání traumaticky působivého stresu, důležitým průvodním jevem pak neuropsychologické úkazy paměťové disociace zažitých událostí.

Podkladem konkrétních poruchových úkazů, zde především patologické poruchy nálady v podobě deprese a pak patologického bažení („craving“) po alkoholu u alkoholové závislosti, je narušení tlumivé úlohy emoční pochody regulující amygdaly. Činitelem usnadňujícím opakovaně vznikající a postupně stále intenzivnější poruchy tohoto druhu je pak progresivní zesilování neuronových odezev na opakovanou stresovou stimulaci (jejich senzitivace popisovaná pojmem „kindling“).

K jednotlivým částem práce:

Teoretický úvod (str.4 – 41)

přináší velké množství výzkumných dokladů pro vývojově podmíněnou souvislost traumaticky stresujících zkušeností ve vývoji osobnosti, zvláště v raném věku, které narušují propojení a funkci různých struktur mozku. To se může projevit patologickými disociačními odezvami na různé zátěžové situace často až s dlouhou časovou latencí po psychologické traumatizaci. Lze však předpokládat, že od svého vzniku tyto změny představují příznivou dispozici pro vznik emočně a paměťově závažných psychologických a neuropsychologických dysregulací. Nedokážu posoudit, nakolik je autorkou nashromážděná výzkumná a teoretická podpora v citovaném světovém písemnictví pro zkoumaný okruh souvislostí reprezentativní, mohu však konstatovat, že rozsah zdrojů, na něž v průběhu svých úvah odkazuje, je mimořádně velký a svědčí o autorčině péči o vytvoření důkladné poznatkové, teoretické a empirické základně, vůči níž lze dále zde ověřované hypotézy smysluplně zkoumat a uvádět jejich výsledky do vztahu i s praktickými

diagnostickými, terapeutickými a preventivními postupy ve zkoumaných problémových okruzích.

Empirický výzkum (str. 42 – 65)

obsahuje všechny náležitosti samostatné výzkumné studie. Porovnání proběhlo mezi klinickými skupinami obou zmíněných nozologických kategorií (113 ambulantních pacientů s unipolární depresí v porovnání s 86 v daném ohledu zdravými dobrovolníky a 40 ambulantních pacientů se závislostí na alkoholu v porovnání se 40 v tomto ohledu zdravými dobrovolníky). Zařazení do klinické skupiny bylo podmíněno nepřítomností nežádoucích proměnných, které by narušily homogenitu souborů vzhledem k účelu studie. Vzhledem k povaze výzkumu není důvod domnívat se, že měření uskutečněná a pak navzájem porovnávaná v uvedených dvojicích věkově vyrovnaných skupin by trpěla podstatnějším výběrovým zkreslením a považuji proto takto zajištěnou kontrolu za metodologicky vyhovující.

Samo zjišťování mělo své jádro v autorkou pečlivě popsaném dotazníkovém šetření v porovnávaných skupinách. Užití dotazníky patří vesměs k zavedeným a i v našich výzkumech již ověřeným metodám zjišťování subjektivně udávaných příznaků limbické dráždivosti, deprese, disociace a traumatického stresu.

Kromě toho byly získány údaje i na dalším klinickém vzorku 34 pacientů závislých na alkoholu v porovnání s kontrolní skupinou 32 zdravých osob, u nichž kromě vyplnění dotazníků proběhlo i porovnání získaných měr elektrodermální aktivity, snímané z prstů pravé a levé ruky, jež sloužilo jako odhad míry pravo-levého interhemisférického přenosu informace.

Hlavní výsledky popsaných tří studií svědčí ve prospěch autorkou ověřovaných hypotéz:

- Vyšší výskyt příznaků svědčících o zvýšené dráždivosti limbických struktur u pacientů s unipolární depresí souvisí s významně závažnějšími příznaky deprese, disociace a traumatické stresové zátěže.
- Vyšší výskyt příznaků bažení po alkoholu u alkoholově závislých pacientů souvisí s vyšším výskytem příznaků limbické dráždivosti.
- Bylo zde (možná vůbec poprvé) výzkumně prokázáno, že míra informačního toku mezi bilaterálními svody elektrodermální aktivity má významný vztah k příznakům limbické dráždivosti, nikoli však k příznakům alkoholového bažení.

Další zde empiricky či alespoň logicky podpořené dílčí hypotézy se týkají především možného vztahu zvýšené dráždivosti limbických struktur a tím i symptomatiky depresivní či závislostní poruchy k epileptiformní aktivitě a podmínkám jejího případného šíření v mozku.

Nepřímou podporu získaly takto provedeným výzkumem i již připomenuté teze o vývojově podmíněné senzitivizaci mozkových struktur a funkčních okruhů jako usnadňující podmínka vzniku, průběhu a trvání popsaných poruch.

Shrnutí výsledků a závěrů z nich vyvoditelných v příslušných částech vlastní práce i autoreferátu autorka zpracovala věrohodným a přehledným způsobem v podobě pojmových „modelů“ vzniku, udržování a opakovaného ožívování poruchových neuropsychických pochodů, objasňujících jejich psychoneurologické a

neuropsychologické zdroje, z nichž lze vyvodit i důležité praktické výklady, předpovědi a terapeutické či preventivní závěry, popřípadě doporučení.

K věrohodnosti předložené studie přispívá i to, že její autorka se již dříve jako členka kolektivu spoluautorů podílela na řadě publikací k příbuzným neuropsychologickým problémům v impaktovaných nebo recenzovaných zahraničních, popř. domácích, odborných časopisech.

Doplňující součásti práce

Další náležitosti práce – předepsané titulní strany, přílohy s texty použitých dotazníků, souhrny, soupisy pramenů, z nichž uchazečka čerpala, nebo na jejichž zpracování se podílela, vysvětlivky užitých odborných zkratk a v neposlední řadě i zpracovaný autoreferát kvalitně doplňují vlastní text.

Kritické poznámky

Jako oponent nevznáším vážnější námitky či pochybnosti vůči provedenému zkoumání ani proti jeho teoretické přípravě, s přihlédnutím k obtížnosti uskutečnit vnitřně validní projekt na reprezentativních souborech klinických a kontrolních osob vybíraných z poměrně různorodých populací. Mám za to, že vzhledem k podmínkám studie autorka svůj výzkumný projekt uskutečnila na dobré metodologické úrovni a po obsahové stránce ji pokládám za úspěšně zvládnutou.

Stinnou stránkou předloženého textu dizertační práce je však její jazyková úroveň. Jde sice o vadu formální, pro množství zjištěných buď nesprávností nebo nevhodných způsobů zacházení s češtinou (popřípadě i s cizojazyčnými výrazy) pokládám za potřebné na ni upozornit. Na některých místech to činí studium textu obtížnější, na jiných přinejmenším vzbuzuje dojem, že autorce na srozumitelnosti jejího výkladu nebo i na jazykovém citu čtenářů nezáleží.

Mají-li být podstatné části práce publikovány (podle mého soudu si to přínosem provedeného výzkumu zaslouží), bude zapotřebí celý text po jazykové stránce zkontrolovat a opravit. V rámci posudku nebudu vypočítávat množství míst, která se jazykové správnosti vymykají, připomenu jen nejčastěji se vyskytující druhy chyb (většinu z nich jsem pro informaci autorky vyznačil tužkou v zapůjčené kopii práce). Jsou to chyby pravopisné (především interpunkční čárky – na desítkách míst chybějí, na zhruba stejném počtu míst jsou navíc); chyby překladové (především z angličtiny), nesprávné překlánění cizích slov (typu „fokusace pozornosti“ aj.), popřípadě užívání anglických slov přímo v českém textu; občas chyby mluvnické (nesprávné užití *i/y* v koncovkách příčestí minulých); nejednotnost psaní odborných, zejména anatomických, výrazů (jako jeden příklad za mnohé – výraz „hipokampus“ je psán zhruba stejně často trojím různým způsobem) a nezvládnuté skloňování takových výrazů či vyšinutí z vazby při jejich užívání; užívání výrazů v posunutém významu, často přímo chybném (např. str. 42: „pocitům“ místo „podnětům“), obecně pak ignorování pravidel české skladby vět (ve prospěch otrocky překládaných anglistů ve slovních spojeních nebo užívání nespisovné odborné hantýrky – třeba substantiva „kontrola“ ve významu „osoba v kontrolní skupině“).

Námět do rozpravy

Ústřední proměnnou veličinou celé předložené studie je „(zvýšená) dráždivost limbických struktur“. Ta je svou povahou neurofyzilogická, avšak ve zde uskutečněných výzkumných projektech je operacionalizována – měřena sebesuzovacím dotazníkem „Limbic System Checklist – LSCL-33“, zachycujícím její projevy v podobě tělesných pocitů a smyslových počitků člověka. Jako dotazníková stupnice vykazuje tento inventář podle údajů autorky i v českém převodu velmi dobrou reliabilitu. Uvítal bych, kdyby autorka v rozpravě alespoň stručně shrnula doklady svědčící i o validitě tohoto nástroje – tedy o tom, nakolik jím získaný skór doopravdy vystihuje úroveň jinými metodami zjišťované limbické dráždivosti.

Závěr

Vcelku hodnotím předloženou práci po obsahové stránce jako odborně velice inspirativní a metodologicky úspěšně zvládnutý projekt. Zde podpořené hypotézy mají v konkrétních případech povahu až nových dílčích objevů v tomto směru bádání. Práce obsahuje četné náměty pro další ověřování souvislostí mezi prožitými traumatickými zkušenostmi, jejich vlivů na vývoj struktury a funkce v konkrétních anatomických a funkčních mozkových sítích a na projevy neuropsychologických odezev v podobě paměťové disociace a zvýšené dispozice k afektivním, závislostním a epileptiformním poruchám, které přímo nabízejí další výzkumné cíle a strategie.

Navzdory své kritice nedosti zvládnuté jazykové stránky předloženého rukopisu soudím, že rozhodujícím kritériem pro ohodnocení práce má být kvalita jejího věcného odborného provedení a poznatkového přínosu. Z tohoto hlediska dizertaci MUDr. Denisy Jašové hodnotím jako zdařilou a jednoznačně prokazující schopnost autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a doporučuji uznat ji jako podklad k udělení vědecké hodnosti Ph.D.

V Praze 12. května 2011



Doc. PhDr. Karel Balcar, CSc.

oponent