



Neurologické oddělení  
Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2  
Praha 5, 150 30  
tel.: +420 2 57272175  
fax.: +420 2 57273314

**OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORANDSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE  
STUDIJNÍHO PROGRAMU BIOMEDICÍNY, STUDIJNÍHO OBORU NEUROVĚD**

**MUDr. Petra Havránková: Neuromodulace v léčbě vybraných dystonických syndromů**

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta  
Školitel: Doc.MUDr.Robert Jech, PhD.

***Souhrn práce***

Předkládaná diplomová práce se skládá z 39 tiskových stran obecné části, 40 stran výzkumné části, která zahrnuje publikované práce autorky a 11 stran literárních odkazů. Práce je provedena počítačovým tiskem v pevné vazbě a její úprava plně vyhovuje formálním požadavkům na disertační práci. Pouze v příloze jsou 3 originální články uvedené v méně kvalitní podobě s horším rozlišením textu.

V předkládané obecné části práce je uveden přehled o extrapyramidových onemocněních, s vymezením podskupiny dystonie a dystonických syndromů. Autorka se detailně zaměřila na podskupinu dystonických syndromů, která se označuje jako písářská křeč. Popisuje zde podrobně klinické projevy i současné léčebné možnosti: farmakologické i nefarmakologické, se zaměřením na hlubokou mozkovou stimulaci a repetitivní transkraniální mozkovou stimulaci (rTMS). Dále zde autorka uvádí princip metody funkční magnetické rezonance (fMRI) a její využití ve výzkumu i v klinické praxi. Jen umístění kapitoly mezi léčbu písářské křeče není nejvhodnější. Doporučuji umístit tuto kapitolu na konec obecné části nebo před přehled o léčbě dystonií. Je patrné, že autorka má velmi dobrý přehled a dokáže pracovat s nejnovějšími vědeckými poznatky ve vztahu ke zkoumané problematice.

Další částí práce je část výzkumná, kde jsou formulované cíle práce:

1. charakterizovat odlišnosti kortikální aktivace v obraze fMRI u pacientů s písářskou křečí při jednoduchých a komplexních motorických úlohách,
2. pozitivně ovlivnit klinické příznaky písářské křeče pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace primární somatosensorické kůry (SI rTMS),
3. je účinek rTMS je provázen změnami aktivace mozkové kůry v obraze fMRI,
4. ovlivnit klinické příznaky vzácných dystonických syndromů pomocí hluboké mozkové stimulace (DBS).

Jednotlivé publikované práce jsou detailně přeložené z anglického originálu včetně literárních odkazů, což nepůsobí zcela vhodně. Volnější formulace a vlastní komentáře by

ještě zvýšily úroveň předkládaných prací. Jen výjimečně lze nalézt drobné nepřesnosti (např. str. 42 citován Zittel et al. 2010, jehož práce se váže ke studii č. 3 a 4). Ve všech citovaných pracích autorka velmi podrobně popisuje metodiku, výsledky i závěry. U studie č. 3 a č.4 by bylo lepší uvést pro čtenáře vlastní stručný komentář na závěr.

V závěru celé práce autorka shrnuje dosažené výsledky a stručně a jasně formuluje odpovědi na zkoumané otázky:

1. Pomocí funkční magnetické rezonance s použitím kinematických parametrů bylo prokázáno, že u pacientů s písarskou křečí je přítomen odlišný vzorec kortikální aktivace při provádění komplexních pohybů (které mohou dystonií vyvolávat) a jiný vzorec je přítomen u pohybů, které k dystonii obvykle nevedou. Byly porovnávány soubory nemocných s písarskou křečí s kontrolní skupinou zdravých osob.
2. Nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace kladně ovlivňuje klinické projevy písarské křeče, tj. vede k dlouhodobému několikátýdennímu zlepšení u těchto nemocných. Bylo zjištěno, že po aplikaci placebo rTMS k významnému klinickému zlepšení nedošlo u žádné z nemocných osob.
3. U nemocných s reálným a kladným efektem rTMS byly zjištěny rozsáhlé změny aktivace korových oblastí somatomotorického kortexu (primární somatosensorické kůry, posteriorní parietální kůry a suplementární motorické oblasti) v obraze fMRI při aktivních pohybech postiženou končetinou. Autoři se domnívají, že tyto změny jsou výsledkem reorganizace mozkové kůry vlivem rTMS.
4. Autoři ukazují, že i u pacientů se vzácnými dystonickými syndromy (fenotyp syndromu dystonie – hluchota a DYT 6 dystonie) může dojít po implantaci hluboké mozkové stimulace k významnému subjektivnímu i objektivnímu zlepšení klinického stavu (objektivní pozitivní účinek byl stanoven pomocí specializované škály BFMDS).

Jednotlivé dosažené výsledky jsou zpracovány přehledně a jsou interpretovány v souladu s dosud publikovanými pracemi zahraničních autorů. Jsou vysloveny nové hypotézy pro další výzkum.

### ***Hodnocení práce***

V posudku je hodnocena předkládaná doktorská práce. Posuzovatel se nezabývá hodnocením splnění či nesplnění dalších podmínek nutných k úspěšnému získání titulu PhD.

Kladně je třeba zhodnotit obecnou část, která přehledně zpracovává současné poznatky o dystoniích se zaměřením na písarskou křeč. Dále se zde detailně popisuje moderní diagnostická metoda funkční magnetické rezonance a léčebně-diagnostická metodika repetitivní transkraniální magnetické stimulace.

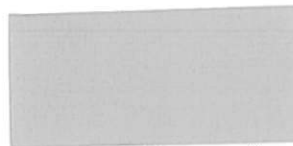
Cíle práce jsou přehledně a jasně formulované a byly splněny s patřičnými publikačními výstupy. Výsledky mají dopad do oblastí výzkumné i klinické. Otevírají nové možnosti porozumění v patofyziologii mechanismu dystonií a ukazují nové možnosti funkční neuromodulační léčby.

### ***Otázky oponenta***

1. Nízkofrekvenční rTMS je metodou, u které jsou popisované jen minimální vedlejší nežádoucí účinky, je však časově i přístrojově náročná. Zároveň se ukazuje, že mívá jen relativně krátkou dobu účinnosti. Je překvapivé, že efekt u vašich nemocných trval téměř 3 týdny.
  - a. Jak dlouhý klinický efekt rTMS předpokládáte?
  - b. Kontrolovali jste vaše nemocné po delší době než 3 týdny?
  - c. Plánujete u nemocných s písarskou křečí pokračování této léčby?
  - d. U jakých dalších dystonických onemocnění počítáte s využitím rTMS?
2. Hluboká mozková stimulace je moderní neuromodulační léčbou, která se využívá u celé řady nemocných, je však velmi drahá. Kde jsou podle Vás hlavní směry této léčby?

### ***Závěr posudku***

Předložená doktorandská práce MUDr. Petry Havránkové splňuje základní formální i obsahové předpoklady pro získání titulu PhD. v oboru biomedicíny, studijním oboru neurověd na Univerzitě Karlově v Praze. Doporučuji tímto její kladné posouzení.



Doc. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc.  
Neurologické oddělení NNH  
Roentgenova 2, Praha 5, 150 30

V Praze dne 22.8.2011