Posudek

na práci MUDr. Petry Havránkové

Neuromodulace v léčbě vybraných dystonických syndromů

Předložená práce je zpracována na 154 stranách a skládá se z obecné části a z výzkumné části. Do výzkumné části jsou zařazeny originální práce v angličtině, které jsou vlastními výsledky, proto jsou některé výsledky uvedeny dvakrát a proto ta práce má větší rozsah než je obvykle. Stejně tak některé poznatky z originálních prací jsou použity i v části obecné. To ale nic nemění na kvalitě předložené práce, která je velmi vysoká, zabývá se velmi aktuální problematikou, použití neuromodulačních metod. V tomto případě dvou neuromodulačních metod, a to hluboké mozkové stimulace a repetitivní magnetické stimulace. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je neinvazivní metoda, takže je ji možno opakovat. Je srovnávána s metodou hluboké mozkové stimulace, v tomto případě globus palidus pars interna. Obě tyto metody jsou používány u farmakorezistentních situací, to znamená tam, kde neúčinkovaly běžné metody farmakoterapeutické.

V obecné části se autorka zabývá popisem neurologických onemocnění, a to především extrapyramidových, a zejména se soustřeďuje na dystonii, a to fokální dystonii, task specific fokální distónii a zejména na písařskou křeč. Písařská křeč je hlavním tématem této práce. Velmi oceňuji, že v obecné části autorka rozebírá všechny aspekty písařské křeče, od genetických přes patofyziologické až po mechanismy písařské křeče, včetně její léčby. Dále popisuje i funkční magnetickou rezonanci a její význam pro svoji vlastní klinickou práci. Zabývá se rovněž neuromodulačními metodami v léčbě dystonií.

Velmi oceňuji, že autorka provádí velmi dobrý popis i technických aspektů jak repetitivní transkraniální magnetické stimulace, tak i hluboké mozkové stimulace.

Ve výzkumné části si klade správné otázky a stanovuje hypotézy, které potom na konci práce srovnává se svými výsledky, zda byly splněny nebo ne.

Poznámky:

Co se týče repetitivní transkraniální magnetické stimulace autorka použila i nízkofrekvenční stimulaci. Dosavadních literární výsledky svědčí o tom, že repetitivní transkraniální magnetická stimulace je účinná 2 až 3 týdny. To se autorce a jejím spolupracovníkům podařilo i zvýšit.

Co se týče úvodu, tak velmi oceňuji shrnutí možných mechanismů rozvoje písařské křeče, včetně obr. č. 1, který schematicky umožňuje nahlédnout do léčby. Co se týče léčby písařské křeče autorka uvádí dosud jedinou možnou kauzální léčbu botulotoxinem, který ale není jenom lokální léčbou, ale má i centrální účinky. Byly prokázány i změny somatotopiky primární motorické kúry, což je důležitý nález Barense před 10 lety.

Autorka nejenom prakticky prováděla, ale také pochopila principy nukleární magnetické rezonance, jejíž jistou modifikací je i repetitivní transkraniální magnetická stimulace.

Co se týče využití rTMS autorka správně poukazuje na poměrně široké využití, které má, jenom bych snad doplnil, že na str. 38, kde popisuje účinky psychiatrické, tak kromě depresí, obsedantně kompulsivních poruch a schizofrenie, má relativně velmi dobré účinky u bludů. Poukazuje na všechna úskalí rTMS a hlavně popisuje metodiku, kterou transkraniální magentickou stimulaci prováděli. Byla to neuronavigace, která je vedla k správnému umístění stimulační cívky.

V kapitole Cíle práce a hypotézy si celkem stanovuje 4 hypotézy, které mají racionální základ a pak popisuje jednotlivé studie. Jak již jsem zdůraznil na začátku, ty studie jsou zezačátku popsány česky a některé jsou přeloženy z anglických publikací. Proto víceméně zajišťují také kvalitu, protože byly publikovány v časopisech s impakt faktorem. Nejvíce mě zajímala otázka rTMS a ukázalo se, že rTMS použití mělo několikatýdenní efekt. Bylo důležité, že pozitivní výsledky u písařské křeče byly u respondentů u kterých se vyvolávaly odpovědi byly na sulcus postcentralis. To je důležité, protože většinou se stimuluje motorická korová oblast. Práce Dr. Havránkové ukázala, že 10 z 11 pacientů mělo zlepšené psaní u pacientů s písařskou křečí a to trvalo několik týdnů. Lokalizace byla vždy podél sulcus postcentralis. Kromě toho byly aktivovány rozsáhlé korové oblasti při aktivních pohybech postižené končetiny. MRI ukázala, že rTMS měla i aktivní vliv na reorganizaci mozkové kúry, což považuji za velice důležitý nález.

Autorka potvrdila všechny hypotézy, které si kladla, to znamená:

1) že u pacientů s písařskou křečí je přítomen odlišný vzorec kortikální aktivace při provádění pohybů, které mohou indukovat dystonii a také pohybů, které ke křeči nevedou.
2) že rTMS může pozitivně terapeuticky ovlivnit klinické projevy písařské křeče, a to jak při subjektivním, tak objektivním hodnocení písma pacientů a také při psaní, což dokumentuje graficky.

Další hypotéza byla, že efekt rTMS je doprovázen změnami aktivace mozkové kúry a že hluboká mozková stimulace je účinnou terapeutickou metodou i u vzácných dystonických syndromů pokud se jedná o mobilní formy dystonie, které vznikly v dětství a nemají kognitivní deficit. Účinek se projevuje při použití tím že použila Burke-Fahn, Marsdenovy škály dystonie (BFMDS). Je zajímavé, že u pacientů, kteří měli vzácné dystonické syndromy, to znamená především popisovaný fenotyp syndromu dystonie - hluchota, dystonie – 6, dystonie, byl zlepšen subjektivně a objektivně klinický stav. A to bylo také jasně prokázáno vyšetřením BFDMS.

Kritické poznámky:

Myslím si, že seznam zkratek použitý v textu, který je na str. 91, by bylo účelnější dát na začátek práce. Mám poznámky k češtině. Autorka zbytečně používá zkratky tzv. (sám jsem jich napočítal 35), nic není takzvaného, prostě to je normální název. Stejně tak se nedokáže oprostit od používání pasivního genitivu, kdy by bylo možné užít sloveso; zejména se to týká slov jako je vede, vedoucí, které použila také více než 30 krát, stejně tak dochází, nedochází, došlo, dojde, rovněž kolem 40 užití. Není nezbytné užívat slovo pomocí nebo řadou apod. To je chyba, které se dopouštějí mnozí čeští vědci a tím, že i školitel si této chyby nevšiml svědčí o tom, že jeto rozšířený zvyk. Slovo thalamus se píše v češtině bez h. Používá se samozřejmě i latinský název thalamus. Transkalosální se píše s jedním l. Ale těch chyb je málo kromě těchto jazykových přestupků.

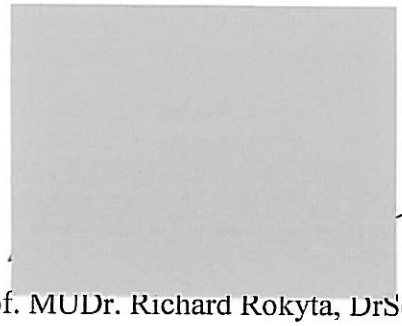
Dotaz: Za jak dlouhou dobu doporučujete opakování léčby repetitivní transkraniální magnetickou stimulací u písařské křeče a kolikrát si myslíte že by se měla tato léčba opakovat. To je problém všech terapií, kdy se používá repetitivní transkraniální magnetická stimulace včetně bolesti, kterou se sami zabýváme. Největší problém je, že efekt rTMS po čase mizí. Jde o to, jakým způsobem zajistit jeho delší trvání, alespoň najít nějakou míru toho, kdy by se měl opakovat. U hluboké mozkové stimulace je to něco jiného, elektroda je zavedená pořád, takže se dá stimulovat kontinuálně.

Druhá otázka: Zkoušíte u dalších dystonií napřed repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci a pak hloubkovou mozkovou stimulaci nebo to jsou tak rozdílné indikace, že se tyto věci vzájemně nedoplňují?

Závěr:

Autorka MUDr. Havránková pod vedením školitele doc. Jecha předložila vynikající klinicko-neurofyziologickou studii s velmi dobrými výsledky jak technickými, tak klinickými. Ukázala možnost praktického využití metod rTMS a DBS a projevila základní schopnost vědecké práce. Autorka má všechny předpoklady k tomu, aby pokračovala v samostatné

tvořivé vědecké práci, a proto jí doporučuji udělení titulu Ph.D. za jménem podle § 47 zákona o Vysokých školách č. 111/1998 Sb.



Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.