

Vyjádření k disertační práci vypracované ve studijním programu *Biomedicína a ve studijním oboru Neurovědy.*

Disertační práce MUDr Filipa Růžičky – *Neuroanatomické aspekty nemotorických efektů hluboké mozkové stimulace*, má 80 stran a je doprovázena 3 tabulkami a 9 obrázky (grafy). K práci je připojeno 7 prací in extenso, publikovaných vesměs v časopisech s vysokým IF. Autor disertace je prvním autorem jedné publikace.

Práce je rozčleněna na 6 kapitol, 7. Kapitola obsahuje seznam literatury o více než 200 položkách.

Kapitola 1.

V první úvodní kapitole je uvedena hluboká mozková stimulace (DBS) subthalamického jádra jako terapeutická metoda používaná při léčbě Parkinsonovy choroby (PD), zejména jejich motorických projevů. Metoda se používá u pacientů u kterých nemá farmakoléčba očekávaný efekt. DBS má podle recentních literárních údajů řadu nežádoucích účinků postihujících motorické a kognitivní funkce a jsou popisovány i další změny v neuropsychiatrické oblasti. Velmi často je udáván nárůst tělesné hmotnosti. Z těchto důvodů je v úvodní kapitole zařazen přehled současných poznatků o regulaci příjmu potravy, včetně současných názorů na celý komplex behaviorálních procesů, které mohou vyústit do epidemie obesity.

V podkapitole 1.3 je podán vyčerpávající přehled organizace základních okruhů bazálních ganglií a jejich zapojení do přímé, nepřímé a hyperpřímé dráhy.

Podkapitola 1.4 a 1.5 obsahuje základní morfologické informace o nc. subthalamicus včetně údajů o axonální kolateralizaci jednotlivých typů neuronů. Autor upozorňuje na určité problémy spojené s topografickou organizací nc. subthalamicus, vyplývající ze základního konceptu funkčního členění jádra, které je založeno na pallidosubthalamických projekcích (projekce z pallidum externum) a ze superposice kortikosubthalamických projekcí. Je zmíněna účast neuronů nc. STH v emočních a reward reakcích. I když je nc. STH považován za strukturu, kterou je možné hodologicky i funkčně rozčlenit na sensorimotorickou, asociační a limbickou funkční oblast, autor upozorňuje i na možné integrativní funkce tohoto jádra.

Jsou podrobně rozebrány projekce z jednotlivých funkčních oblastí frontálního laloku do striata, které jsou však poněkud neorganicky spojeny s údaji o funkčních charakteristikách prefrontálních oblastí.

Podkapitoly 1.5.2 – 1.5.4. vyčerpávajícím způsobem shrnují recentní údaje o

strukturu, spojích a funkčních charakteristikách dorsálního a ventrálního striata a ventrálního pallida. Na tomto místě postrádám obdobné údaje o dorsálním pallidu.

Kapitola 2

V této kapitole jsou uvedeny hlavní cíle předkládané studie. Jsou to:

- a) zjistit vztah mezi nárůstem tělesné hmotnosti a zlepšením motorického stavu pacientů a lokalizací elektrody při stimulaci nc. STH.
- b) zjistit, zda změny hladiny plasmatického kortizolu závisí na poloze stimulační elektrody zavedené do nc. STH.
- c) zjistit zda poststimulační změny hladiny plasmatického kortizolu mají vztah k pooperační úzkostnosti a ke zvýšení tělesné hmotnosti.

Ve třetí kapitole jsou uvedeny tři základní hypotézy.

Kapitola 4

V této kapitole je popsána metodika použitá u studie zaměřené na změny tělesné hmotnosti a na změny motorického stavu u nemocných po DBS stimulaci subthalamického jádra. V této kapitole jsou shrnuty hlavní výsledky této studie. Studie byla provedena u 20 pacientů (6 žen, 14 mužů, průměrný věk 56.6 let). Trvání nemoci bylo 13.2 let. Stimulace byla prováděna implantovanou DBS elektrodou zavedenou za pomoci MRI stereotaxe. Vlastní stimulace byla prováděna pomocí podkožně implantovaného pulsního generátoru. Stimulace byla zahájena 1 měsíc po implantaci elektrody. V textu jsou uvedeny další metodické podrobnosti týkající se hodnocení motorického stavu pacientů, MR kontroly polohy elektrody a zaměřovací technologie.

Z dosažených výsledků je třeba zdůraznit následující. Po zahájení DBS stimulace subthalamického jádra došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti v průměru o téměř 7 kg. U většiny nemocných došlo k nárůstu hmotnosti v prvních 12 měsících po zahájení stimulace. Nárůst tělesné hmotnosti byl nepřímo úměrný vzdálenosti stimulačního bodu od laterální stěny 3. mozkové komory. Jinými slovy stimulace mediální části subthalamického jádra vede k vyššímu nárůstu než stimulace laterální části. Nárůst tělesné hmotnosti byl větší u žen než u mužů. Rozhraní mezi mediální a laterální částí subthalamického jádra bylo stanoveno na 9.3 mm laterálně od stěny 3. Komory. Naproti tomu největší zlepšení motorického stavu nemocných bylo pozorováno po stimulaci laterální poloviny jádra. Dosažené výsledky jsou v souladu s převládajícími představami o funkční lokalizaci v subthalamickém jádře, kdy mediální část jádra je zapojena do sítě limbických a motivačních struktur, zatímco

laterální část je považována za sensorimotorický sektor jádra.

Autor podrobně diskutuje mechanismy, které vedou k poststimulačnímu nárůstu tělesné hmotnosti. I když nevylučuje, že stimulační proud se ze subthalamického jádra může šířit do hypothalamických center regulujících příjem potravy a metabolismus, vysvětluje nárůst tělesné hmotnosti ovlivněním „reward systému“, a zapojením mediální části jádra do okruhů motivačních a limbických struktur. Autor upozorňuje na další možnost a tou je zvýšení poststimulačního uvolňování dopaminu ve striatu. Současně autor uvádí, že u pacientů nedošlo ke změnám apetitu a v příjmu potravy (dotazníkové údaje). Zvýšení hmotnosti bez zvýšení příjmu potravy a bez snížení energetického výdaje si lze jen těžko představit. K tomuto rozporu by se měl autor vyjádřit.

5. Kapitola

V této kapitole jsou shrnuty výsledky studie zaměřené na poststimulační změny hladiny kortizolu měřené 1 a 17 měsíců od operace. Větší pokles hladiny kortizolu byl pozorován po stimulaci mediální části jádra. Stimulací indukovaná nižší hladina kortizolu byla spojena s vyšší úzkostností. U pacientů s vyšší úzkostností a s nižší hladinou kortizolu byla pozorována vyšší poststimulační tělesná hmotnost.

Autor uzavírá, že větší pravděpodobnost pro poststimulační pokles hladiny kortizolu, pro zvýšenou úzkostnot a pro větší nárůst tělesné hmotnosti je po DBS mediální části subthalamického jádra. DBS mediální části subthalamického jádra pravděpodobně ovlivňuje okruh (neuronální síť) jehož součástí je i ventromediální prefrontální korová oblast a upozorňuje na určitou podobnost poststimulačních efektů s projevy chronického stresu.

Připomínky a dotazy :

Dr. F. Růžička je spoluautorem 6 studií, které mají přímý vztah k disertaci. Je možné uvést konkrétní podíl autora na jednotlivých studiích, které se metodikou i celkovým zaměřením liší.

Str. 12 - .. the loop of the so-called cortico-basal ganglia – thalamocortical circuit.. na tomto místě by bylo vhodné uvést objevitele tohoto okruhu spolu s citací příslušné studie (okruh Nauta a Mehler, Brain Res., vol. 1, 1966). Tato studie znamenala revoluci v názorech na projekce striatopallidového komplexu a zahájila novou etapu ve výzkumu extrapyramidového systému.

Str. 14 – místoreduces somatic activity reduces neuronal activity.

V podkapitolách 1.5.1.1. . 1.5.1.5. jsou shrnuty funkční charakteristiky jednotlivých oddílů frontálního a prefrontálního kortexu spolu s údaji o projekcích (terminační

oblasti) do striata. Tyto údaje by bylo vhodnější oddělit, protože funkční charakteristika jednotlivé prefrontální oblasti a její projekce do striata spolu nemusí přímo souviset. Funkční charakteristika určité korové oblasti je integrací mnoha dalších hodologických i neurochemických charakteristik, včetně mediátorové a receptorové vybavy.

Str. 48 – mohl by se autor vyjádřit i k teoretické možnosti poststimulačního ovlivnění hypotalamu, které by mělo za následek zvýšení tělesné hmotnosti. Ve studii Markaki et al. (2012) se taková možnost připouští. Jsou mezi mediálním cípem subthalamického jádra a hypotalamem struktury, které by šíření mohly zabránit?

Nárůst tělesné hmotnosti u nemocných s parkinsonovou chorobou je popisován i po DBS pallida (pallidum internum). I když pallidum internum a nc. subthalamicus jsou součástí nepřímé a hyperpřímé dráhy v okruhu bazálních ganglií obě jádra se výrazně liší fenotypickými charakteristikami neuronů.

V práci L. Nováková et al. (2011) jejímž je dr. Růžička spoluautorem se připouští přímé nebo nepřímé působení subthalamické stimulace na hypothalamické homeostatické mechanismy. Změnil se názor disertanta od doby publikování této studie?

Závěr.

Předložená disertační práce a navazující publikace přináší řadu prioritních poznatků, nebo významně doplňují již známé údaje o funkční anatomii subthalamického jádra. Některé z nálezů jsou přímo využitelné v klinické praxi, při aplikaci DBS v oblasti subthalamického jádra. Výsledky obsažené v disertaci významně obohacují neurologickou literaturu v této oblasti. I když jde o práce z posledních let (2011 - 2014) jsou již citovány v prestižních časopisech. Autor prokázal výbornou znalost rozsáhlé literatury. Vzhledem k pozitivním parametrům disertace, kvalitním publikacím a vzhledem k tomu, že dr. F. Růžička splnil všechny zákonné podmínky postgraduálního studia, doporučuji, aby po úspěšné obhajobě a po zodpovězení otázek a připomínek mu byl udělen titul Ph.D.

V Praze 19.8. 2014

Prof. MUDr. Rastislav Druga, DrSc., FCMA

Anatomický ústav 2. a 1. lékařské fakulty

UK v Praze

