

**Prof. MUDr Jan Pacht, CSc.**

**Klinika anesteziologie a resuscitace UK 3.LF a FN Královské Vinohrady**

### **Oponentský posudek na habilitační práci**

**Jméno autora : MUDr Jitka Fricová, Ph.D.**

**Pracoviště : Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny**

**Centrum pro léčbu bolesti, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze.**

**Název práce : Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), neinvazivní neuromodulační metoda v léčbě orofaciální bolesti**

#### **Rozsah práce a dokumentace**

Habilitační práce čítá 84 stran s obsahovým dělením na část teoretickou a část klinickou s uvedením vlastních výzkumných výsledků. Ty jsou také prezentovány formou tří vybraných prací v příloze:

J.Fricová, M.Klířová, V.Masopust et al : Repetitive magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiol, Res.* 62 Suppl. 1: S 125-S 134, 2013.

R.Rokyta, J.Fricová : Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain

*Physiol. Res* 61(Suppl.2) S 23-S 31, 2012

J.Fricová, R. Rokyta: The effects of extracorporeal shock wave therapy on pain patients

*Neuroendocrinology Letters* . vol. 36, No 2, 2015, ISSN:0172-780X:Electronic/On line ISSN:2354-4716

V teoretické části MUDr Jitka Fricová, Ph.D. jasně definuje již v úvodu význam projektu, který je zaměřen na klinický výzkum v oblasti chronické bolesti představující velký celospolečenský problém, především ve vyspělých státech. Prevalence chronické bolesti se dle údajů z Evropské Unie v roce 2010 týká 80 milionů evropanů, údaje z USA jsou ještě vyšší a pohybují se na hladině 30,7% populace. Zdůrazňuje význam zkoumané metody neurostimulační s možností využití v léčbě skupin pacientů trpících farmakorezistentní chronickou bolestí, kde dlouhodobá farmakologická léčba je neúčinná. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), která je v projektu výzkumu zkoumána a hodnocena, přináší do klinické praxe novou technologii s cílem sestavení optimálního algoritmu léčby v kategorii nemocných s orofaciální bolestí. V obecné části věnované problematice chronické bolesti se dotýká přehledově široké mezioborové problematiky symptomatologie či syndromologie včetně mnohdy nejasné etiopatogeneze nebo sekundárních orgánových změn (např. v návaznosti na zjištěné neuroplastické změny v mozku). V pořadí třetí části teoretické kapitoly je již pozornost věnována zkoumané oblasti, tedy bolesti orofaciální s její klasifikací a možnými postupy farmakologickými, neuromodulačními a neurostimulačními včetně jasného systematického zařazení. Popisující metodiku, fyzikální principy i mechanismy účinku. Zvláštní pozornost je věnována zkoumané metodě repetitivní transkraniální magnetické stimulace. Klinická část je obsahově vyrovnaná s částí teoretickou. V první části projektu byla testována stimulace rTMS v léčbě chronické orofaciální bolesti frekvencí 10 Hz k ověření analgetického efektu, v druhé části frekvencí 20 Hz.

Z hlediska designu šlo o dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou klinickou studii. Třetí část projektu byla zaměřena na hodnocení theta burst rTMS stimulací. Společnými cíli uvedených projektů bylo potvrdit léčebný účinek aplikace magnetického pole o frekvenci 10 Hz a 20 Hz rTMS a iTBS rTMS. Použité statistické metody byly adekvátní. Testované hypotézy byly zaměřeny na srovnání dvou frekvencí transkraniální magnetické stimulace, v prvním případě ( $f=10\text{Hz}$ ) – stimulace kontralaterální motorické kůry, v druhém případě ( $f=20\text{Hz}$ ) – stimulace dorsolaterálního prefrontálního kortexu. Studie s TBS- theta burst stimulací byla zaměřena na průkaz navození dlouhodobých a efektivních změn ve stimulované části kortexu po krátké aplikaci (20-190 sekund). V průběhu řešení projektu vyplynuly i další otázky týkající se srovnání efektu použitím rozdílných frekvencí, otázky efektu opakovaných stimulací, tak aby efekt byl optimální. Výsledková část je dobře graficky zpracovaná s jasným komentářem (měření VAS, termického čítí, taktilního čítí). Vyhodnocení zdůrazňuje rozdíly v efektu při užití frekvencí 10Hz verus 20Hz včetně prodloužení antinocicpetivní účinnosti na dobu 14 dnů. Vyhodnocení části studie s theta burst stimulací prokázalo terapeutickou účinnost přes krátkodobou aplikaci 20-190 sekund. Diskuze projektů čerpá z bohaté literatury věnované problematice excitability a inhibici mozkové kůry včetně neuromediace a neuroplasticity. Stejně tak jsou diskutovány podstatné a objevné nálezy projektu. Přínos pro klinickou praxi je akcentován skutečností, že jde o neinvazivní metodu použitelnou i v ambulantní oblasti při léčbě farmakorezistentní bolesti. Indikace metody by mohla být i profylaktická u pacientů s migrénami nebo fibromyalgiemi. Jednotlivé kapitoly práce jsou ukončeny bohatou citací použité literatury (132 referencí) dokumentující široký odborný záběr projektu i autorky.

#### Stanovisko

Habilitační práce MUDr. Jitky Fricové přináší nové a významné poznatky v léčbě chronické bolesti rezistentní na klasickou léčbu farmakologickou s možností rozšíření terapie do oblasti přednemocniční, tedy do první linie kontaktu lékaře s pacientem. Za nejvýznamnější nález považuji zjištění zlepšení léčebného efektu r TMS s použitím frekvence 20Hz proti doposavad používaných frekvencí nižších.

Po formální stránce pozitivně hodnotím i příkladné užití českého jazyka a způsob prakticky bezchybné editace.

#### Dotazy oponenta:

Jaká je budoucnost metody a její praktické použití se zaměřením na možnost rozšíření indikací.

Jaký je názor autorky na možnost směřování výzkumu v celé skupině neinvazivních stimulačních metod ve vztahu k rTMS, tedy transkutánní elektrické nervové stimulace, transkraniální elektrické stimulace či transkraniální stimulace stejnosměrným elektrickým proudem s odvoláním na úctyhodnou historii této metody v českém lékařském výzkumu ( Beneš V. et al : Elektrostimulace zadních míšních provazců při léčbě bolesti. Časopis lékařů českých, 1973).

**Doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji**

**MUDr Jitce Fricové, Ph.D.**

**udělit titul „docent“ pro obor Anesteziologie a resuscitace.**

V Praze dne 2.9.2017

Prof. MUDr. Jan Páchl, CSc.

FAKULTNÍ NEMOCNICE  
KRÁLOVSKÉ VINOHRADY  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10  
Klinika anesteziologie  
a resuscitace  
IČO: 00064173  
tel. 267 162 461