

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
LEKÁRSKA FAKULTA, ŠPITÁLSKA 24
813 72 BRATISLAVA

Oponentský posudok dizertačnej práce

Kortiko-subkortikální aktivace u cervikální dystonie a její modifikace terapií botulotoxínem

Autor: MUDr. Robert Opavský

Doktorand MUDr. Robert Opavský si vybral za hlavný predmet svojho vedeckého zamerania problematiku dystónií, ktoré po parkinsonizme predstavujú jednu z najčastejších pohybových porúch v populácii.

Dystónie sú skupinou ochorení klinicky dobre zadefinovanou s detailným opisom a charakteristikami. To však neplatí úplne o poznatkoch o ich etiológii a hlavne patogenetických mechanizmoch ich vzniku a rozvoja, hlavne u podskupiny idiopatických foriem. Využitie elektrofyziologických a funkčne zobrazovacích metód v štúdiu dystónií je bezpochyby tým správnym smerom k získaniu nových a relevantných poznatkov v tejto problematike.

Výber témy preto hodnotím veľmi pozitívne. V problematike neurovied ide o tému veľmi aktuálnu a to aktuálnu aj z hľadiska budúceho praktického klinického a terapeutického využitia.

Doktorand sa rozhodol pre predloženie dizertačnej práce vo forme akceptovateľnej pre obhajobu- komprehensívna práca s prezentáciou dvoch kľúčových prác publikovaných v dvoch zahraničných impaktovaných periodikách, v ktorých je prvým autorom.

V úvodnej teoretickej časti (43 strán) po zadefinovaní dystónie, jej klinických foriem a nových genetických poznatkov o dystóniách spracoval súčasné poznatky o patofyziológii dystónií získaných elektrofyziologickými a funkčne-zobrazovacími metódami, ktoré sú v mnohom v rovine teórií s výsledkami v rovine diskusných interpretácií jednotlivých autorov. Zrozumiteľne a stručne v tejto časti objasnil i princípy elektrofyziologických metód a funkčnej magnetickej rezonancie. Teoretická časť je pre čitateľa, ktorý sa do hĺbky nezaobrá touto problematikou, informatívna, napísaná kultivovaným jazykom a je dobrým úvodom pre predloženú výsledkovú časť práce.

Ciele práce sú formulované jasne a premyslene vzhľadom k vákuu poznatkov o patogenéze dystónií (hlavne dôkaz abnormity senzitívnej a motorickej aktivácie v „zdravých“ cerebrálnych okruhoch dystónie) a technickým možnostiam pracoviska.

Výsledková časť dizertačnej práce je prezentáciou dvoch už publikovaných štúdií s prvoautorstvom doktoranda v impaktovaných zahraničných periodikách (Journal of the Neurological Sciences a International Journal of Neuroscience). Obe práce prešli pred zverejnením riadnym recenzným konaním, preto považujem oponovanie tejto časti z mojej strany za redundantné.

V závere autor stručne sumarizuje a formuluje hlavný prínos týchto prác vzhľadom k stanoveným cieľom. Postuluje dva hlavné nové, prínosné (ale i potvrdzujúce známe fakty) výsledky oboch štúdií:

- dôkaz, že abnormity senzitivnej a motorickej aktivácie u cervikálnych dystónií je možné detegovať i mimo cerebrálne okruhy, ktoré priamo riadia dystóniou postihnutú časť tela
- klinický prínos terapie botulotoxínom je sprostredkovaný nielen známym periférnym mechanizmom na úrovni nervovosvalovej platničky, ale i centrálnym ovplyvnením kortikálnych okruhov, a to i v tých, ktoré nereprezentujú postihnutú časť tela.

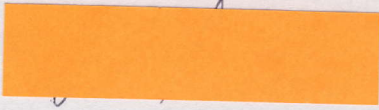
K predloženej dizertačnej práci nemám žiadne vážne pripomienky ani po formálnej, ani po obsahovej časti. Práca je koncízna, zrozumiteľná napísaná kultivovaným odborným jazykom. Stanovené ciele autor splnil, výsledky interpretoval v kontexte súčasných poznatkov v tejto problematike. K výsledkom svojej práce zaujal racionálny primerane kritický postoj a vystihol i hlavný prínos predložených výsledkov.

Výsledky predloženej dizertačnej práce vyvolávajú veľa otázok a okruhov problémov, a to nielen v problematike dystónií, ktoré by určite stáli za odbornú diskusiu i v rámci konania obhajoby. Niektoré z nich som sformuloval a kladiem ich doktorandovi:

- z pohľadu súčasných poznatkov získaných elektrofyziologickými a funkčne zobrazovacími metódami dominuje funkcionalistický pohľad na etiopatogézu idiopatických dystónií. Aký je názor autora, detailne orientovaného v tejto problematike, na možnú metabolickú príčinu idiopatických dystónií s prvou manifestáciou v dospelosti, presnejšie neskorú mitochondriálnu dysfunkciu v duchu koncepcie „sekundárnych mitochondriálnych ochorení“ (teda nie len Leighovho syndrómu)
- ako interpretovať aktiváciu kontralaterálneho inzulárneho kortexu pri stimulácii n. medianus u kontrolnej skupiny a skupiny po liečbe BoNT-A, nie však u skupiny neliečenej, keď inzulá je považovaná za kortikálnu štruktúru zapojenú do regulácie autonómnych nervových funkcií?

Predložená práca formálne i obsahovo plne spĺňa kritériá dizertačnej práce. Na základe stanovísk uvedených v tomto oponentskom posudku, ako i predloženej publikačnej činnosti doktoranda, doporučujem dizertačnú prácu k obhajobe a po úspešnom ukončení obhajoby doporučujem udelenie akademického titulu „Philosophiae doctor“ (PhD) podľa § 47 zák.č.111/98 Sb. – „Zákona o vysokých školách“ platného v Českej republike.

V Bratislave, 20.6.2012


Doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD

Oponentský posudek na disertační práci MUDr Roberta Opavského: Kortiko-subkortikální aktivace u cervikální dystonie a její modifikace terapií botulotoxinem.

Předložená disertační práce je zpracována na 120 stránkách včetně literatury. K disertaci jsou přiloženy dvě prvoautorské publikace doktoranda v impaktovaných časopisech *in extenso*.

Svým rozsahem je disertační práce přiměřená, je dobře organisovaná a dobře se čte. Je rozdělena na dvě základní části – teoretickou a praktickou.

V první části disertace je podrobně rozebrána problematika dystonií z hlediska jejich klinické prezentace i etiopatogeneze včetně jejich spojení s rozličnými neurologickými onemocněními i jejich genetickou příčinou. Dále jsou představeny zobrazovací a elektrofyziologické metody, které se při diagnostice dystonií používají. Popis funkční magnetické rezonance ve formě BOLD je ukázkou kvalitního, přehledného a zajímavým způsobem napsaného textu. Neopakuje frazeologicky to, co bylo již mnohokrát řečeno, ale používá svůj vlastní pohled na tento proces. Je důkazem, že doktorand této technice do hloubky rozumí. Přehledným způsobem jsou představeny metody PET, magnetoencefalografie a elektrofyziologické metody evokovaných potenciálů. Podrobně je přestavena metoda transkraniální magnetické stimulace. Dále je rozebrána patofyziologie dystonie z hlediska plasticity kortexu, bazálních ganglií poruch senzorio-motorických atd. V textu jsou také diskutovány různé způsoby léčby dystonií, včetně detailního popisu účinku botulotoxinu

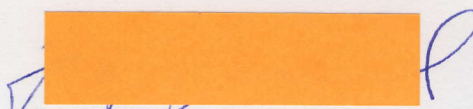
Druhá polovina disertace je tvořena vlastními články doktoranda, kde u dvou impaktovaných publikací (IF 2,167 a IF 0.818) je doktorand prvním autorem. Souhrnný IF je tedy 2,985, což je hodnota dostatečná. Velmi zajímavým nálezem je skutečnost, že botulotoxin nejspíše působí nejen na lokální svalové úrovni, ale rovněž na úrovni CNS, která není omezena jen na kortikální reprezentaci ovlivněných svalů.

K práci nemám zásadních připomínek, mám jen několik poznámek a dotazů:

1. FSL, SPM, AFNI, CD není uvedeno v seznamu zkratk a ani vysvětleno v textu. Nejedná se o vžité zkratky, které jsou každému známy.
2. Nenacházíme se u fMRI BOLD aktivace subkortikálních jader, jako bazální ganglia a thalamus, při 1.5 Tesla na limitu metody? Jsou tyto výsledky plně spolehlivé? Existuje korelace mezi daty pořízenými na přístrojích 3 T (event.. 7 T)?
3. Pozoroval autor vznik dystonií u pacientů léčených selektivními inhibitory re-uptake serotoninu či dopaminu? Jak ve své práci uvádí, tyto mediátory (zvláště dopamin), hrají v patofyziologii dystonie svoji úlohu.

Závěrem konstatuji, že předložená disertační práce dle mého názoru splňuje kritéria pro udělení titulu Ph.D. za jménem a doporučuji ji proto k obhajobě.

V Praze dne 19.8.2012


Prof. MUDr. Josef Vymazal, DSc

Vážený pan
prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.,
předseda Oborové rady DSP Neurologie
Lékařská fakulta
Univerzita Palackého v Olomouci
771 26 Olomouc, tř. Svobody 8

**Věc: Disertační práce MUDr. Roberta Opavského, lékaře Neurologického oddělení,
Nemocnice Šternberk a studenta kombinované formy doktorského studijního programu
Neurologie na LF UP v Olomouci**

Oponentský posudek

**Název práce: „Kortiko-subkortikální aktivace u cervikální dystonie a její modifikace
terapií botulotoxinem“.**

Disertační práce má 137 stránek. Z toho se prvních 52 stránek zabývá obecným úvodem; klasifikací a patofyziologií idiopatických dystonií, zobrazovacími a elektrofyzilogickými metodami a jejich vztahu k patofyziologii. Několik stránek je věnovaných i léčbě dystonií.

Druhou část představují samotné původní práce autora.

Cílem první práce bylo porovnat senzitivní a motorickou cerebrální aktivaci u pacientů s fokální (cervikální) dystonií a zdravých dobrovolníků pomocí BOLD fMRI. Ve druhé práci autor posuzoval BOLD změny vyvolané léčbou botulotoxinem typu A.

V první studii byla testována úloha s pohybem prstů ruky závislým na propioceptivní aferentací u 7 pacientů a 9 dobrovolníků před a po aplikaci botulotoxinu.

Byla zjištěna celková redukce rozsahu kortikální aktivace ruky spolu se zvýšením magnitudy BOLD signálu v kontralaterálním S2 kortexu u pacientů s cervikální dystonií před léčbou botulotoxinem. Po terapii byla pozorována redukce v SMA a dorzálním premotorickém kortexu a snížená aktivace bazálních ganglií na aktivační mapě při pohybu ruky.

Ve druhé studii, která je součástí disertační práce byla testována na stejné skupině pacientů somatosenzitivní elektrická stimulace n. medianus v zápěstí. Byla prokázána oslabená somatosenzitivní aktivace u pacientů s dystonií. Po terapii botulotoxinem došlo k obnovení BOLD aktivity v kontralaterálním S2 a v insule a zvýšení aktivace v kontralaterálním lobulus parietalis inferior. Autoři dokázali, že abnormality senzitivně – motorické inervace se vyskytují i mimo okruhy kontrolující oblasti postižené cervikální dystonií. Dále bylo potvrzeno, že efekt botulotoxinu má korelát i na úrovni CNS, a to nejen v oblastech kortikální a subkortikální reprezentace léčených svalů.

Metody zpracování jsou adekvátní, využívající recentních výzkumných poznatků a umožňující dosáhnout předsevzatých cílů.

Formální úroveň: práce je rozčleněna velmi přehledně a orientace v textu je díky seznamu použitých zkratk a obsahu velmi snadná.

Stylistická úroveň: písemný projev autora je vysoce odborný, přitom však srozumitelný.

Věcná úroveň: výzkumná práce autora přináší především následující nová sdělení:

- funkčně zobrazovací důkazy o změněné somatosenzitivní aktivace u pacientů s cervikální dystonií
- potvrzení výskytu abnormalit senzitivně-motorické aktivace i mimo okruhy kontrolující postiženou část těla u cervikální dystonie

Dotazy a připomínky:

1. Jaký je podle autora mechanismus, kterým vznikají „centrální“ účinky botulotoxinu? Existují nějaké zvířecí modely, které by vysvětlily tento mechanismus?

Disertační práci MUDr. Roberta Opavského doporučuji k obhajobě – podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb. MUDr. Opavský jasně a přesvědčivě prokázal tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky kladené na disertaci standardně v daném oboru.

Doporučuji udělit MUDr. Robertu Opavskému titul Ph.D.

Brno, 17.6.2012

MUDr. M. Baláž, Ph.D.

I.neurologická klinika LF Masarykovy Univerzity

FN u sv. Anny

Brno