



V Olomouci 15. 10. 2020

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Neurologie

MUDr. Sandra Kurčová, lékařka Neurologické kliniky LF UP a FNOL, studentka kombinované formy doktorského studijního programu *Neurologie* na LF UP v Olomouci

Téma disertační práce: „Non-motorické příznaky Parkinsonovy choroby a ich ovplyvnenie systémom hlbkej mozgovej stimulácie subthalamického jadra“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 15. října 2020 v 11:30 hodin.

Komise:

předseda: prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEANpřítomen.....

místopředseda: prof. MUDr. Ing. Petr Hlušík, Ph.D.....přítomen.....

členové: prof. MUDr. Jan Benetín, Ph.D.....přítomen on-line.....

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA..... přítomen.....

prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc.....přítomen on-line.....

prof. MUDr. Ján Pavlov Praško, CSc.....přítomen.....

doc. MUDr. Daniel Šaňák, Ph.D., FESO.....přítomen.....

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.....přítomen on-line.....

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.....přítomen.....

doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.....přítomen on-line.....

Školitel: doc. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN.....přítomna.....

Oponenti: doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.....přítomen on-line.....
1.Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

prof. MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.omluven.....
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.....přítomen on-line.....
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Předseda komise přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a vedoucího školicího pracoviště. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo ...9.... členů komise. Kladně hlasovalo ...8.... členů, záporně ...0..... členů, neplatných lístků bylo odevzdáno ...1....., neodevzdaných...1....

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Sandra Kurčová** obhájila/neobhájila* disertační práci a doporučili/nedoporučili* udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

.....
prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN
předseda komise

Zápis z diskuse v rámci obhajoby
Odpovědi na dotazy oponentů disertační práce

- Doktorand:** **MUDr. Sandra Kurčová**
Téma: Non-motorické příznaky Parkinsonovy choroby a ich ovplyvnenie systémom hlbkej mozgovej stimulácie subthalamického jadra
- Oponent:** **doc. MUDr. Marek Baláž, PhD.**
Dotaz: *Je podle autorky nějaký práh/hodnota stimulačních parametrů, zlepšující nemotorické příznaky, nebo je dle jejích informací a zkušeností shodný s prahem pro motorické příznaky?*
Odpověď: Pri nastavovaní stimulačných parametrov sme sa vždy sústredili na také nastavenie, ktoré zabezpečí čo najuspokojivejšiu kompenzáciu motorických symptómov PCh, teda sa k tomuto nemôžem vyjadriť. Určite je to ale zaujímavý podnet k ďalšiemu skúmaniu do budúcnosti.
- Dotaz:** *Je silné klinické vyjádření některého nemotorického příznaku podle autorky vhodné použít přímo k rozhodování k indikaci DBS STN u konkrétního pacienta?*
Odpověď: Nemyslím si, že niektorý z non-motorických príznakov by mal byť sám o sebe indikáciou k zavedeniu systému DBS-STN bez významného spolupodielu motorických symptómov tohto ochorenia. Efekt na non-motorické symptómy je badateľný, ale nie tak presvedčivý ako je to v prípade ovplyvnenia motorických symptómov PCh. Rovnako netreba zabúdať na množstvo komplikácií, ktorú túto chirurgickú metódu liečby môže sprevádzať.
- Hodnocení:** Docent Baláž vyjadruje spokojenosť s odpoveďami na dotazy.
- Oponent:** **prof. MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.**
Dotaz: *Pozorovali jste nějaký vztah mezi funkcí STN, resp. jeho stimulací a psychotickými projevy u PN? V oblasti výzkumu schizofrenie je dopaminová dysregulace v bazálních ganglií spojená s narušeným přiřazováním salience (salience attribution). Mohla by stimulace STN ovlivnit tonický nebo fázický výdej dopaminu v striátu?*
Odpověď: Jednoznačný vzťah medzi stimuláciou STN a psychotickými prejavmi u PCh sme nepozorovali.
V literatúre je popísaných niekoľko kazuistik, kedy došlo po STN-DBS u PCh k rozvoju psychotických príznakov. Tieto zahŕňovali floridnú psychózu, halucinácie a manické epizódy s asociálnym chovaním. Mechanizmus ich vzniku nie je známy, niektoré sa manifestovali po implantácii DBS ešte pred zahájením stimulácie, niektoré až s odstupom niekoľkých mesiacov po zahájení stimulácie. Niektoré boli tranzitné a odozneli spontánne, iné po zahájení liečby clozapinom, v jednom prípade bolo pozorované zlepšenie po zmene stimulovaného kontaktu a stimulačných parametrov. Väčšinou sa jednalo o pacientov, ktorí mali v anamnéze nejakú psychiatrickú poruchu.
Stimulácia STN môže pravdepodobne minimálne ovplyvniť tonický alebo fázický výdaj dopamínu v striáte. Nemyslíme si však, že je to hlavný mechanizmus účinku STN-DBS.
V štúdií vykonávanej na laboratórnych potkanoch došlo pri vysokofrekvenčnej stimulácii STN k zmene výdaju dopamínu v striate. Množstvo uvoľneného dopamínu a čas počas ktorého k uvoľňovaniu dochádzalo závisel na frekvencii a intenzite stimulácie. Autori sa preto domnievajú, že zvýšené uvoľňovanie dopamínu v bazálnych gangliách môže byť jedným z mechanizmov, ktorým zlepšuje vysokofrekvenčná stimulácia STN motorické príznaky Parkinsonovej choroby.
- Dotaz:** *Je možné nějak objektivizovat projevy impulzivity, zejm. před jejich projevy v chování tak, aby jim bylo možno předcházet? Jaké jsou moderní trendy léčby impulzivního chování u PN? Objevují se nové cíle DBS pro ovlivnění tohoto spektra příznaků?*
Odpověď: Objektívizovať impulzívne prejavy sa snažíme na základe komunikácie s rodinnými príslušníkmi a osobami blízkymi pacientovi. Môžeme používať rôzne špecializované dotazníky a taktiež položiť pacientovi priame otázky.
Vo vzťahu k PCh sú udávané niektoré rizikové faktory, ktoré zahŕňujú rozvoj PCh v mladšom veku, vyššie dávky antiparkinsonských liekov, preexistujúcu depresiu, sociálnu fóbiu, bipolárnu poruchu, preexistujúce rekreačné zneužívanie drog alebo alkoholu alebo nadmerné vyhľadávanie nového ako osobnostný rys (seeking behavior).
V terapii impulzívneho chovania u PCh je nutná úprava dopaminergnej liečby, väčšinou spočívajúca vo vysadení dopamínových agonistov a úprave dávok L-DOPA. Účinné môže byť podávanie SSRI, ev. možno skúsiť antipsychotiká.
STN-DBS viedla v niektorých prípadoch k vymiznutiu týchto porúch, a to v dôsledku redukcie alebo vysadenia perorálnej dopaminergnej liečby. Naopak sú popísané prípady, kedy k rozvoju týchto porúch došlo až po zahájení liečby STN-DBS.
Nemožno povedať, že sa objavujú nové ciele DBS konkrétne pre toto spektrum príznakov. Obecne u porúch závislosti bolo študovaných niekoľko potenciálnych cieľov (ncl. accumbens, STN, dorzálné striatum, mediálny prefrontálny kortex a hypothalamus), z ktorých sa ako najslubnejšie javia nucleus accumbens a mediálny prefrontálny kortex.
V prípade obsedantne-kompulzívnej poruchy a jej závažných na liečbu refraktérnych foriem sú novšími schválenými cieľmi stimulácia ventrálnej časti predného ramienka capsula interna (ALIC) a pod ňou ležiaceho ventrálneho striata („ventrálne capsula/ventrálne striatum alebo VC/VS“).

Hodnocení:	Profesor Kaňovský vyjadruje spokojenosť s odpoveďami na dotazy.
Oponent:	prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Dotaz:	<i>V prvej studii nachádzame nestabilitu zlepšenia niektorých výsledkov medzi hodnotením za 1 mesiac a za 4 mesiace od implantácie a to najmä v smere návratu k pôvodnej intenzite potíží (výnimka len „miscellaneous“ a „PDSS“). V diskusii k tomuto bodu postrádam vyjadrenie, či prípadne neprokázanie efektu nemohlo byť spôsobené nedostatočnou silou skúmaného vzorku. Prekvapivo niektoré pozitívne zmeny prestali byť po 4 mesiacoch (pri stimulácii) významné. V tomto smere pokladám dizertáciu otázku</i> a) <i>či sa pro vysvetlenie tohto javu uvažuje o významu lézie (a jejého hojenia) vzniklé zavedením elektrody</i> b) <i>či literatúra ponúka možnosť, že by sa na miznenie efektu účastnila neuroplasticita (samostatne alebo v reakcii na stimuláciu), ktorá by paradoxne vedla k obnoveniu predchádzajúceho patologického stavu.</i>
Odpoveď:	a) Zvažovali sme v tomto prípade aj možnosť léziálneho efektu, ale prikláňame sa k názoru, že léziálny efekt môže pretrvávajúť jeden až dva týždne po zavedení systému DBS. V prvej kohorte pacientov sme sa pokúšali léziálny efekt na NMS PCh aj hodnotiť a s pacientami sme vyplňali dotazníky prvý týždeň po chirurgickej intervencii. Nepreukázal sa tam však žiadny posun v nami vybraných škálach a u ďalších pacientov sme v tom nepokračovali. b) Niekoľko prác sa venovalo otázke neuroplasticity u PCh vo vzťahu k stimulácii STN. Výsledky naznačujú, že dlhodobá DBS ovplyvňuje štruktúrnu i funkčnú konektivitu mozgu v pozitívnom zmysle, teda má za následok reorganizáciu funkčných sietí smerom k normálu a tým zlepšenie príznakov ochorenia. Údaje, že by sa neuroplasticita naopak podieľala na miznutí efektu a viedla k obnoveniu predchádzajúceho patologického stavu sme v literatúre nenašli.
Dotaz:	<i>Ve druhej studii na strane 87 je dosť nejasná lokalizácia elektrody „more anterior, medial and ventral“, keďže v klasickom anatomickom pojetí je anteriórna a ventrálna rovnakým smerom. Ďalej je málo pochopiteľný popis „the longest axis of each nucleus was divided into parts with the same length; then each subthalamic nucleus from each patient was divided into parts by perpendicular lines.“ (str.88)</i> <i>I v tejto studii postrádam vyjadrenie, či malá sila vzorku neprispela k tomu, že výsledky väčšiny dotazníkov sa nelíšili v závislosti na umiestnení elektrody.</i>
Odpoveď:	Lokalizácia elektrody „more anterior, medial and ventral“ je prebraná z práce Dafsariho z roku 2018, s ktorou sme porovnávali naše výsledky. Dafsari rozdelil STN v axiálnej, sagitálnej a koronárnej rovine do 3D modelu Mai-atlasu. V axiálnej rovine môže byť lokalizácia viac mediálna alebo laterálna, v sagitálnej anteriórna alebo posteriórna a konečne v koronárnej viac ventrálna alebo dorzálna. Detailná subsegmentácia STN je stále predmetom mnohých výskumov a nie je na ňu uniformný pohľad. Recentné štúdie zastávajú názor, že STN by malo byť rozdelené na 3 anatomicko-funkčných častí. Ich presné hranice však zatiaľ neboli stanovené. Takže pre účely našej štúdie sme si zvolili spomínané pomyselné rozdelenie STN na 2 alebo 3 časti a snažili sa preukázať suspektne zmeny pri ich stimulácii. Samozrejme má na našich výsledkoch významný podiel malý súbor pacientov.
Dotaz:	<i>K obojm studiiim pokladám otázku, či si autorka nemyslí, že by položková analýza všetkých dotazníkov (samostatne alebo spoločne - dotazníky se totiž v niektorých položkách prekrývajú) neodkryla niejakú súvislosť DBS resp. zavedenia elektrody s intenzitou non-motorických príznakov, ktorá je soubornými výsledky zamlžena.</i>
Odpoveď:	Táto možnosť samozrejme je, ale hodnotili sme všetky dotazníky súborne, takže sa k tomu nemôžeme vyjadriť. Určite je to cenný podnet k ďalšiemu hodnoteniu.
Dotaz:	<i>Překladatelce pokladám dotaz, jaký byl její přínos při realizaci studií zahrnutých v dizertaci.</i>
Odpoveď:	V prvej časti projektu som zostavila súbor vybraných dotazníkov, u niektorých z nich bol nevyhnutný preklad do českého jazyka. Následne som počas celého priebehu projektu bola zodpovedná za administráciu všetkých dotazníkov u pacientov a následne ich vyhodnotenie. V druhej časti projektu sme v spolupráci s Dr. Bardoňom na základe týchto výsledkov vyhodnocovali ich možnú asociáciu s presnou lokalizáciou elektród. Porovnávali sme naše výsledky s nedávno publikovanými prácami (Dafsari, 2018) a snažili sme sa preukázať prínos nášho výskumu napriek malej vzorke pacientov.
Hodnocení:	Profesor Šonka vyjadruje spokojenosť s odpoveďami na dotazy.

Veřejná vědecká rozprava

prof. MUDr. Ján Benetín, PhD.

Dotaz: *Dotaz súvisí s dotazom prof. Šonky. Po 4 mesiacoch klesol efekt. Menila sa medikácia?*

Odpoveď: Medikácia sa väčšinou upravuje po 1 mesiaci. Myslíme si, že na poklese v 4 mesiacoch majú podiel nenaplnené očakávania pacientov.

prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc.

Dotaz: *Pacienti byli testováni batérii testů. Kde pacienti pozorovali největší subjektivní změnu?*

Odpoveď: Najväčší efekt bol pozorovaný v dotazníku spánku.

Dotaz: *Byl ještě jiný příznak?*

Odpoveď: Zlepšila sa celková kvalita života, nálada.

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Dotaz: *Některé z non-motorických příznaků jsou kontraindikací DBS, proto asi nebyli vyjádřeny.*

Nemohlo to ovlivnit výsledky?

Odpoveď: Depresia, kognitívne poruchy sú kontraindikáciou. Ľahké poruchy nálady sa zlepšili.

prof. MUDr. Ján Praško Pavlov, CSc.

Dotaz: *Měli jste primární cíle?*

Odpoveď: Na začiatku sme nemali jasnú predstavu. Práve teraz výsledky ukazujú dominantný efekt.

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc. *Táto práca je prvou monocentricku štúdiou na toto téma. Cílem bylo ověřit, zda DBS non-motorické příznaky ovlivňuje. Dalším cílem bylo hodnotit efekt polohy elektrody.*