

Oponentský posudek disertační práce

Autor : MUDr. Tomáš Veverka

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

doktorský studijní program neurologie

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Název : SPASTICITA JAKO PROJEV MALADAPTIVNÍ PLASTICITY CNS A JEJÍ
OVLIVNĚNÍ BOTULOTOXINEM

Práce MUDr. Tomáše Veverky se zabývá studiem změn aktivace mozkového kortexu u pacientů po cévní mozkové příhodě (CMP) se spasticitou horní končetiny související s aplikací botulotoxinu.

Funkční zobrazovací metody přinášejí důležité informace o facilitaci mozkové kůry. Funkční magnetická rezonance (fMRI) je pro neurologii a fyzioterapii obzvláště důležitá z hlediska výzkumu. Pomáhá studovat plasticitu mozku, hodnotit reakce mozkové tkáně v průběhu terapie a podílí se na důkazech úspěšnosti terapie spasticity.

Autor v úvodní kapitole o rozsahu 28 stran probírá základní informace o cévní mozkové příhodě s podrobnější statí o mozkové plasticitě, spasticitě po iktu s její etiopatogenezí a možnostmi terapie s důrazem na účinky botulotoxinu. Autor v ní prokázal velmi dobrou orientaci v problematice a znalost recentních publikací týkajících se tématu.

Výzkumná část práce je spojení dvou publikovaných prací vědeckého týmu pracoviště, MUDr. Veverka je v nich prvním autorem. Obě práce se zaměřují na vztah mezi dynamickými změnami aktivace mozku a zmírněním spasticky po terapii BoNT-A. První práce studovala rozdíly v modulaci kortikální aktivity dvou skupin se spastickou léčených botulotoxinem A aplikovaným do svalů postižené horní končetiny. Při snížení spasticity v době účinku botulotoxinu autoři zaznamenali zmenšení původní rozsáhlé a oboustranné kortikální aktivity. V období předpokládaného vymizení účinku BoNT data prokázala zpět široké zapojení korových oblastí podobně jako před léčbou. Druhá práce byla založena na sledování skupiny 14 pacientů léčených pomocí BoNT-A a současně fyzioterapie. Klinicky došlo ke snížení lokální spasticity a dle fMRI signifikantnímu poklesu aktivace mozkové kůry.

Metodika práce byla adekvátní stanoveným cílům. Práce je ilustrována obrazy map fMRI, a celkem 6 tabulkami. Práce má kvalitní stylistickou úroveň. V seznamu použité literatury jsou uvedeny na 16 stranách publikace zahraniční a řada prací vlastního pracoviště svědčící o dlouhodobé vědecké práci v dané problematice. Metodika léčebné rehabilitace je uvedena příliš obecně (literární odkaz je obecně pojatý sjezdový abstrakt). Výsledky práce byly autorem 2x publikovány v časopisech s IF, MUDr. Veverka jako první autor. Opakovaně byly prezentovány na sjezdech a konferencích, z toho 8x v publikovaných abstraktech MUDr. Veverka jako první autor.

Význam práce spočívá v tom, že MUDr. Veverka prokázal přínos funkčních zobrazovacích metod pro důkaz modulace kortikální reorganizace při úspěšné terapii spasticity u pacientů po ischemické CMP.

Závěrem lze říci, že předložená práce splňuje požadavky na doktorandskou disertační práci. Proto ji doporučuji k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby k udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Otázky:

- 1) Byly obdobné výsledky v modulaci kortikální aktivity v důsledku aplikace botulotoxinu zjištěny pomocí jiných metod než fMRI?
- 2) Můžete blíže specifikovat použitý fyzioterapeutický protokol?

v Hradci Králové dne 08.11.2013

doc. MUDr. Eva Vaňásková, Ph.D.



Spasticita jako projev maladaptivní plasticity CNS a její ovlivnění botulotoxinem

Predložená dizertačná práca má 70 strán textu, rozsiahly 23- stranový zoznam literatúry s citáciami zoradenými podľa abecedy, s veľkým zastúpením citácií z aktuálnej literatúry. Súčasťou práce sú i kópie kľúčových publikácií autora v impaktovaných časopisoch. Po formálnej stránke k práci nemám pripomienky, vysoko hodnotím kvalitu dokumentácie a správnu formu citovania.

Téma dizertačnej práce je vhodne zvolená. Problematika spasticity ako fenoménu sprevádzajúceho významnú časť pacientov s prekonanou cievnu mozgovou príhodou (CMP) je veľmi aktuálna – Česká republika spolu s okolitými krajinami východnej Európy je oblasťou s veľmi vysokou incidenciou CMP vo svetovom porovnaní. Vývoj spasticity u týchto pacientov má významný dopad na kvalitu ich života a ekonomickú náročnosť starostlivosti o nich. Liečba botulotoxínom A (BTX A) spolu s rehabilitáciou patria k akceptovaným spôsobom ovplyvnenia spasticity so schválenou indikáciou na liečbu spasticity HK spôsobenej CMP. Objasnenie komplexnosti mechanizmov účinku botulotoxínu A na ovplyvnenie spasticity, ako aj pochopenie mechanizmov podieľajúcich sa na jej vzniku, majú predpoklad významne ovplyvniť spôsob liečby v klinickej praxi. Téma práce s touto skutočnosťou úzko súvisí.

Zvolené metódy získavania a spracovania údajov sú správne. Metodika vyšetrenia s využitím funkčnej magnetickej rezonancie (fNMR) so štandardizovaným postupom vychádzajúcim z publikovaných dát má schopnosť priniesť po spracovaní dát validné informácie. Podobne metodika aplikácie BTX A vychádzala z klinicky overených postupov. Praktické vykonanie nutných úkonov je časovo a koordinačne náročné. V tejto súvislosti mám na autora prvú otázku: aký bol jeho osobný podiel na vyhľadaní a vyšetrení pacientov so spasticitou, aplikácii BTX A, realizácii fNMR vyšetrenia a jeho vyhodnotenia? Druhou otázkou z okruhu metodiky je otázka výberu pacientov do dvoch skupín v prvom experimente. Charakteristika súborov bola definovaná dvoma premennými (stupeň postihnutia a vek), bez udania exaktných hraníc pojmu mladý – starší a bližšej špecifikácie stupňa postihnutia v skupine „schopní skutočného pohybu prstami“. Vybratých bolo nakoniec spolu 9 pacientov, čo po rozdelení do podskupín (5, respektívne 4 pacienti) viedlo k problémom s interpretáciou výsledkov - sám autor na str. 39 udáva: „Obě naše pilotní skupiny zahrnovaly malé počty pacientů, proto by výsledky měly být interpretovány s opatrností a není možné je zobecňovat na celou klinickou populaci.“ Otázkou ostáva i podiel jednotlivých premenných na zmenách, praktickejšie by bolo hodnotiť skupiny s ohľadom na jednotlivú premennú – pohlavie, vek, jasne definovaný stupeň poškodenia, lokalizácia poškodenia a podobne.

Výsledky práce prinášajú údaje, ktoré podporujú hypotézu centrálnych účinkov BTX A a ich úlohu v ovplyvnení spasticity. Obe prezentované štúdie priniesli dôkazy o tom, že aplikácia BTX-A do spastických svalov vedie ku redukcii abnormálne rozsiahlej bilaterálnej aktivácie kôrových a podkôrových oblastí behom pohybu alebo mentálnej simulácii pohybu prstami. Boli zistené určité rozdiely v lokalitách týchto zmien medzi sledovanými skupinami ako aj rozdiely v dobe trvania redukcie. Autori ako pôvodný výsledok prezentujú pracovnú hypotézu vysvetlenia týchto javov, zdôrazňujúcu výrazný podiel maladaptácie ako dôsledku patologicky zvýšenej propioceptívnej aferencie (cestou Ia vlákien) sprevádzajúcej spasticitu. Teória je inšpiratívna a vyžaduje potvrdenie

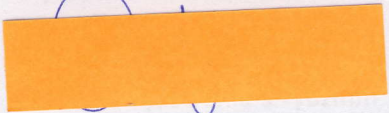
výsledkami následných štúdií. Inšpiratívne sa zdá byť i pokračovanie sledovania zmien v dlhšom časovom horizonte a po opakovaných podaniach BTX A.

Cieľ vytýčený v dizertačnej práci bol definovaný jasne - pomocou BOLD (blood oxygenation level-dependent) metódy fMRI lokalizovať a analyzovať zmeny aktivácie mozgového kortexu u pacientov po CMP s reziduálnou spasticitou ruky liečených BTX A. Špecifickým cieľom bolo priniesť nové dôkazy o centrálnych (vzdialených) efektoch lokálnej aplikácie BTX A. Ciele práce sa podarilo splniť pri skúmaní druhej skupiny 14 pacientov trpiacich ťažkou parézou (plégiou) ruky so spasticitou. V prvej práci malý počet pacientov v jednotlivých skupinách (4, resp. 5) robí interpretáciu výsledkov problematickou a na definitívne závery je nutné rozšíriť sledovania o ďalších probandov.

Na základe zhodnotenia kvality predloženej dizertačnej práce ju odporúčam k obhajobe a na základe úspešnej obhajoby navrhujem udelenie akademického titulu „doktor“ („philosophiae doctor“- Ph.D.)

V Bratislave, 21.novembra 2013

MUDr. František Cibulčík, PhD.



MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ
Lékařská fakulta
Kamenice 5, 625 00 Brno

Pracoviště: I. neurologická klinika
Pekařská 53
656 91 Brno
tel: 543182651
Email: bares@muni.cz



V Brně dne 23.11.2013

Oponentura dizertační práce doktoranda MUDr. Tomáše Veverky na téma:
Spasticita jako projev maladaptivní plasticity CNS a její ovlivnění botulotoxinem.

Doktorand MUDr. Tomáš Veverka se ve své disertační práci věnuje tématu spasticity a jejímu ovlivnění botulotoxinem A, se zaměřením na maladaptaci CNS ve vztahu ke spasticitě vzniklé následkem cévní mozkové příhody.

Školitelem je prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Zvolené téma dizertační práce vysoce aktuální, nejen z vědeckého hlediska, neboť cévní mozkové příhody se dnes řadí na druhé místo v žebříčku nejčastějších příčin úmrtí a neustále narůstá počet pacientů, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu (CMP). Téma dizertace je tudíž aktuální i z hlediska léčebně preventivního, sociálního a farmakoeconomického. Spasticita u pacientů po prodělané CMP dále prohlubuje jejich motorický deficit a zhoršuje již tak významně sníženou kvalitu života postižených pacientů.

Úvod své dizertační práce doktorand věnuje nejdůležitějším aspektům týkajícím se CMP- definici, incidence, mortality a mechanismy, které se podílejí na úpravě funkce po iktu. V další části se doktorand zabývá mozkovou plasticitou, metodami užívanými k jejího studiu, organizaci senzomotorického kortexu. Blíže rozebírá mozkovou plasticitu po ischemickém iktu a rozvádí pojem spasticita v její extenzitě- od definice, přes hodnocení až po léčbu. Doktorand představuje botulotoxin, který je dnes první volbou v léčbě fokální spasticity a možné centrální působení botulotoxinu.

Vlastní disertační práce celkem obsahuje 93 stran + přílohy. Práce je dobře organizovaná a členěná; autor se snaží v úvodu velmi podrobně vysvětlit sledované a studované pojmy, popisuje podrobně a srozumitelně relevantní aspekty spasticity, mozkové plasticity a její ovlivnění botulotoxinem A. V další části autor představuje metodiku vlastního výzkumu (hodnocené subjekty, vlastní vyšetřovací protokoly). Popisuje metodu funkční magnetické rezonance, představuje demografické a další charakteristiky studovaných subjektů. V části věnující se výsledkům pak předkládá získaná data doprovázená obrazovou dokumentací. V diskuzi pak rozebírá výsledky své práce a srovnání s dostupnou světovou literaturou.

Práce má dobře stanovené cíle, které doktorand postupně řeší v prezentovaných výsledcích podpořených publikační a přednáškovou aktivitou. Doktorand publikoval na uvedené téma dizertace 2 originální práce v zahraničním a českém písemnictví, obě originální práce jako první autor v časopise s IF (1x Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie s IF 0,366 + 1x Journal of Neurological Sciences s IF 2,353). Dále dokládá přehledovou práci odeslanou k recenznímu řízení do výše uvedeného časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie); doktorand rovněž dokládá několik abstraktů na téma své disertační práce. Kromě prací na téma dizertace doktorand uvádí 11 prací jako spoluautor publikovaných na jiné téma. V publikační oblasti doktorand splňuje minimální kritéria pro podání disertační práce, nicméně musím zdůraznit, že postrádám druhou originální prvoautorskou práci v časopise vydávaném mimo území ČR, což je škoda, neboť jinak je dizertace na velmi dobré úrovni a druhá práce by dizertaci slušela.

Přínos práce: Celkově hodnotím předloženou disertační práci kladně, je vidět dostatečná znalost doktoranda v uvedené problematice, kterou se snaží řešit v prezentovaných studiích s odpovídajícím publikačním výstupem.

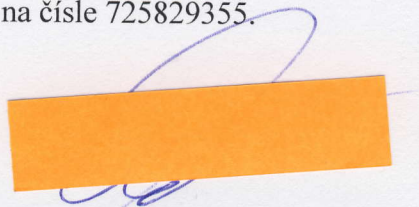
Významná negativa vlastní práce neshledávám, svou výtku stran absence druhé prvoautorské práce jsem učinil výše. Autor sám uvádí, že soubory studovaných pacientů byly dosti heterogenní, což do jisté míry limituje významnější obecné formulace stran ovlivnění maladaptace CNS při spasticitě botulotoxinem A a zde bych byl opatrný. Určitým negativem je větší množství anglikanismů, které působí na čtenáře znepráhledňujícím dojmem (např. *akvizice dat, pacienti manifestovali, apod.*). Anglikanismy se bohužel stávají nedílnou součástí předkládaných dizertací obecně, tato dizertace není jedinou.

Předložená disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a splňuje požadavky kladené standardně v oboru Neurologie. Doporučuji udělení titulu Ph.D. podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.

K předložené práci mám následující poznámky:

1. Vylučující kritéria, strana 46: nelze stanovit diagnózu deprese na základě výsledky sebeposuzovací škál, v tomto případě škály dle Zunga. Byli pacienti opravdu depresivní? Bylo ověřeno klinickým vyšetřením?
2. Lze očekávat jinou maladaptaci a tíži spasticity u pacientů, u nichž je podána trombolýza, tedy vztah maladaptace CNS a její následné ovlivnění botulotoxinem A k času od vzniku iktu?
3. Jakou úlohu mozečku vidí doktorand v rozvoji spasticity?
4. Jak si doktorand představuje možné rozdíly v maladaptaci CNS po hemoragickém iktu ve srovnání s iktem ischemickým?

Pro případ potřeby dalších dotazů jsem k dispozici na čísle 725829355.



prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU Fakultní nemocnice u svaté Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

Děkanát

Referát pro vědu a výzkum

Lékařská fakulta

Univerzity Palackého v Olomouci