



Neurologická klinika 1.LF UK a VFN

Kateřinská 30
120 00 Praha 2

přednosta: Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Oponentský posudek habilitační práce s názvem:

Neuropsychological and non-motor aspects of deep brain stimulation of subthalamic nucleus

Autora MUDr. Marka Baláže, Ph.D.

Habilitační práce pojednává o problematice hluboké mozkové stimulace (DBS) subtalamického jádra (STN). Je sepsána anglicky formou komentovaného souboru 9 prací s úvodem v celkovém rozsahu 177 stran, z nichž u 6 je dr. Baláž prvním nebo korespondujícím autorem.

Úvodní část shrnuje význam STN s ohledem na okolní anatomické struktury a ve vztahu k Parkinsonově nemoci. Vedle obecně známých faktů o nepřímé kortiko-pallido-talamické dráze se zaměřuje na spojení STN s prefrontálním kortexem pomocí tzv. hyperpřímé dráhy. Diskutuje aktuální koncept STN jako jádra s významným překryvem motorických a non-motorických funkcí. Všimá si aktuálních problémů DBS spojených s potenciálním nechtěným vlivem na kognitivní, exekutivní a emotivní okruhy.

První dvě stěžejní publikace se týkají kognitivní funkce STN jádra a jejího možného zapojení do komplexní úlohy odd-ball, která vede ke genezi kognitivně vázané vlny P3. Autor prokázal, že toto jádro se preferenčně zapojuje do exekutivních procesů, které vyžadují vyšší kognitivní zátěž. Pomocí dobře navrženého experimentu zdokumentoval, že STN je pod přímým vlivem inferolaterální prefrontální kůry (IFC), o které se ví, že je s jádrem přímo spojena. Tuto konektivitu prokázal pomocí nízkofrekvenční repetitivní transkraniální stimulace (rTMS), protože jen po stimulaci IFC (a nikoliv DLPFC) došlo ke zkrácení latence vlny P3-like, čímž zároveň nepřímo potvrdil podíl STN na jejím vzniku. Připojuje se tak k dalším autorům, kteří upozorňují na význam STN jako důležitého non-motorického jádra.

Další práce jsou zaměřeny na klinický přínos DBS STN u Parkinsonovy nemoci. V zaslepené studii s manipulací stimulačních parametrů potvrdil aditivní benefit dodatečného navýšení amplitudy u dlouhodobě léčených pacientů touto metodou.

Třetí část habilitační práce tvoří přehledné články, které se zabývají moderním pohledem na koncepci STN v hierarchii non-motorických okruhů.

V závěrečné části jsou uvedeny práce, na kterých se Dr. Baláž podílel spoluautorsky a které s tématem habilitační práce úzce souvisejí. Jde o výsledky dokumentující lokální oscilační změny signálu v STN a o práci zdůrazňující vliv STN a vnitřního pallida na pozornost.

Práci považuji za významnou z několika hledisek. Autora lze považovat za jednoho z významných propagátorů metody DBS v České republice. Velice si cením metodického přístupu s použitím rTMS jako nástroje k prokázání funkční konektivity IFC kůry a subtalamu, která podtrhuje unikátní pozici STN mezi hlubokými strukturami mozku. To potvrzuje význam STN v rychlých rozhodovacích procesech a rozšiřuje možný výčet možných hlubokých generátorů vlny P3. V neposlední řadě si autora cením jako klinického experimentátora s racionálním přístupem k vlastním výsledkům a opatrným interpretacím. S jeho úvahami a závěry nelze než souhlasit.

K práci mám několik věcných dotazů a připomínek. Nejsou projevem nedostatku habilitační práce, ale snahou recenzenta dozvědět se více o zajímavých nálezech autora.

- 1) Část v úvodu na str. 9 je věnována mechanismům účinku DBS. Vzhledem k ambicím přehledně shrnout problematiku DBS STN trochu postrádám podrobnější výčet hypotéz, jakým způsobem DBS asi funguje. Autor uvádí pouze jednu, která vychází z původní představy lokální inhibiční blokády hyperaktivního jádra.
- 2) Autor v Tab. 4 na str. 17 uvádí, že protrahovaná mikroregistrace s vyšším počtem mikroelektrod je rizikovým faktorem pro vznik kognitivního a behaviorálního deficitu. Vychází autor z vlastních nebo cizích údajů? Čekal bych spíše souvislost s počtem trajektorií po makroelektrodách při protrahovaném peroperačním klinickém testování.
- 3) Navigace cívky pro TMS byla provedena pomocí bezrámového navigačního systému s tím, že v normalizovaném prostoru byly definovány souřadnice cíle, tedy DLPFC a IFC. To však není garancí, že se u všech pacientů stimulovala stejná oblast. Mozek po normalizaci zaujímá jiný prostor a souřadnice musejí být transformovány zpět do nativního prostoru pomocí inverzních normalizačních matic. Přestože jde o klíčový krok, není o něm v metodice žádná zmínka. Pokud toto nebylo provedeno, výsledky evokovaných potenciálů mohou být zavádějící, protože u každého pacienta byla ve skutečnosti stimulována jiná část kortexu.
- 4) Problém s lokalizací generátoru vlny P3-like, který je částečně diskutován na str. 25. Autor se svými spolupracovníky domnívá, že důkazem generátoru této aktivity je abruptní nárůst amplitudy na některém ze 4 kontaktů elektrody, které jsou k dispozici. Ani v jednom případě, však nepozorovali zvrát fází, který je při bipolární montáži spolehlivým ukazatelem existence blízkého zdroje. Amplituda přitom významně závisí na přechodové impedanci. O této limitaci se autoři nezmiňují. Byla provedena korekce na změřenou impedanci? Čekal bych, že bude třeba provedeno měření chování této elektrody in vitro s umělým dipólem nebo simulace na počítačovém modelu. Připustíme-li, že změna velikosti amplitudy může být projevem blízkosti generátoru, jak lze vysvětlit, proč vlastně nedošlo ke zvratu fáze? Sám autor uvádí, že změna amplitudy nastala v místech s nejlepším klinickým účinkem na hybnost, což svědčí pro správné umístění elektrody v STN. Není to tedy spíše důkazem, že generátor P3-like vlny při vyšší kognitivní zátěži se nachází v těsné blízkosti STN, tzn. vždy mimo STN jádro? Autor tuto možnost okrajově připouští, ale nejlepší klinický efekt je prý dostatečným důkazem generátoru P3-like v STN. Těto argumentaci zcela nerozumím. Nemůže být lepší klinický benefit a vyšší amplituda P3-like tedy dáno jen nižší impedancí?
- 5) Vzhledem k širokému literárnímu rozhledu autora mám dva dotazy obecného charakteru: Existují spolehlivé důkazy, že DBS STN prohlubuje mírný kognitivní deficit nebo indukuje demenci, tedy že nejde o přirozený průběh choroby? Je stávající úroveň znalostí dostatečným důvodem iniciovat DBS u mladších pacientů s počínajícími motorickými komplikacemi?
- 6) Ojedinelé překlepy, např. Str. 10 Tab. 2 „postsynatic“, str. 12. posl. řádek „resluting“

Mé poznámky a komentáře nic nemění na tom, že jde o habilitační práci špičkové úrovně. Řešené téma je aktuální téma a přináší unikátní poznatky. Dle mého názoru práce splňuje všechna požadovaná kritéria pro přiznání titulu docent v oboru neurologie. Habilitační komisi a vědecké radě proto jednoznačně doporučuji hlasovat kladně.

V Praze dne 2.3.2015

Prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.