



## Posudek oponenta habilitační práce

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Masarykova univerzita</b>     | Lékařská fakulta  |
| <b>Fakulta</b>                   | Psychiatrie   |
| <b>Obor řízení</b>               | <b>MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.</b>   |
| <b>Uchazeč</b>                   | Psychiatrická klinika   |
| <b>Pracoviště uchazeče</b>       | <i>Využití transkraniální magnetické stimulace<br/>ve výzkumu a terapii depresivní poruchy a schizofrenie</i> |
| <b>Habilitační práce (název)</b> | prof. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.   |
| <b>Oponent</b>                   | Psychiatrická klinika LF UK, Bratislava, Mickiewiczova 13,<br>Bratislava; jan.pecenak@sm.unb.sk               |
| <b>Pracoviště oponenta</b>       |   |

Predložená habilitačná má charakter komentovaného prehľadu publikovaných prác. Kandidát v úvode opisuje svoje postavenie v tíme, ktorý sa problematikou rTMS na Psychiatrickej klinike zaoberal. Po smutnom odchode prof. Prikryla sa stal vedúcim tímu, čo sa odráža aj v poradí autorstva publikácií.

V predkladanej práci je pokrytá výskumná a odborná aktivita s výberom 14 publikačných výstupov medzi rokmi 2007 a 2017. Okrem toho je ako príloha uvedený rozsiahly prehľad o TMS pri schizofrénii uverejnený v r. 2016 v publikácia Schizophrenia Treatment, 2016, vydané nakladateľstvom InTech, Rijeka.

V úvode opisuje rTMS s uvedením súčasných technológií v r. 1985. Pôsobením magnetického poľa a následnými indukovanými prúdmi dochádza k zmene aktivity neurónov a tým v konečnom dôsledku k behaviorálnym zmenám. rTMS sa môže používať v 15 až 30 sedeniach s použitím nízko alebo vysoko frekvenčnej stimulácie, existujú však viaceré postupy, ktoré s líšia frekvenciou, zameraním na rôzne oblasti, použitými cievkami, dĺžkou trvania. Najviac preskúmanou oblasťou, pri ktorej je rTMS účinná je depresívna porucha, skúmaných oblastí je podstate viac. Okrem toho je princíp TMS využívaný vo výskume s možnosťou odhadnúť pomocou tejto technológie stav neuronálnych oblastí a ich konektivitu. V úvodnej časti sa autor odvoláva na množstvo zdrojov, uvádza predovšetkým kontrolované štúdie a metaanalýzy a komentuje tiež súčasné odporúčané postupy v Českej republike.

Ďalšia časť práce je rozdelená na dve hlavné kapitoly, ktoré obsahujú publikácie autora s komentármi. Práce sú komponované do dvoch hlavných celkov s princípom členenia podľa obsahového zamerania, nie podľa chronologického princípu.

V prvej z nich (kapitola 5) je úvode komentovaná práca autora z tohto roku, kde sa opisujú princípy sledovania kortikálnej inhibície (CI), kortikálnej nemej periódy (cortical silent period – CSP) a ďalších odvodených parametrov pomocou rTMS. V pozadí týchto neurofyziologických parametrov je aktivita GABA ergickej signalizácie a zistili sa odlišnosti v týchto parametroch u pacientov s depresiou, schizofréniou a aj zmeny pri použití psychofarmák. Na to nadväzuje publikácia, v ktorej je kandidát spoluautorom, so zisteniami o vplyve dlhodobej liečby paliperidónom u pacienta so schizofréniou na CSP. V nadväzujúcej práci na s väčším počtom pacientov (kandidát je prvým autorom, IF časopisu Journal of Psychopharmacology 3,637) dospeli autori k výsledkom, ktorý, v súlade s diskutovanou literatúrou, viedli k možnosti väčšieho zovšeobecnenia vplyvu antipsychotík na



neurofyziologické parametre sledovateľné pomocou TMS. Ďalšou zaujímavou ilustráciou možného sledovania neurofyziologických zmien je práca (Journal of ECT IF 1,536), v ktorej sa opisujú zmienené parametre u pacienta liečeného elektrokonvulzívnou liečbou.

Kapitola 6 je zameraná na terapeutické využitie rTMS. Na začiatku je prehľadová práca využitia rTMS pri liečbe depresie nasledovaná publikáciou (Cesk Slov Neurol N, 2014), potom nasleduje publikácia, ktorá už prináša výsledky randomizovanej štúdie kontrolovanej antidepresívami. V oblasti schizofrénie sú uvedené výsledky z randomizovanej, placebo (sham) liečbou kontrolovanej štúdie u pacientov so schizofréniou s cieľom sledovať zmenu negatívnych príznakov pri liečbe pomocou rTMS (Schizophrenia Research IF, 4,240). Táto štúdia bola podľa komentára zaradená do niekoľkých metaanalýz. Rozšírenie metodiky o detailnejšie sledovanie domén negatívnych príznakov a o väčší počet pacientov s rovnakým cieľom je uvedené v ďalšej štúdiu uverejnenej v rovnakom časopise (2013).

V ďalšej časti kapitoly je uvedená štúdia u pacientov so schizofréniou a zároveň fajčiarov so zameraním na redukciu fajčenia. Podľa komentára ide o druhú publikovanú štúdiu takéhoto zamerania vôbec (Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2014; IF 3,689). 6.6. V štúdiu u pacientov so schizofréniou (Neuroendocrinology Letters, 2012) sú publikované výsledky podrobnejšieho sledovania kognitívnych funkcií u pacientov so schizofréniou liečených aktívnou alebo placebo (shamovou) stimuláciou. Okrem kognitívnych funkcií bola sledovaná aj aktivita neuronálnych sietí pomocou fMRI. Rozšírenie terapeutických indikácií prinášajú kazuistiky - výsledky liečby pacientky s OCD a depresiou (Psychiatrie pro praxi, 2008), liečba pacienta s ADHD a komorbidnou depresiou (Psychiatria Danubina, 2012). Publikovaným listom editorovi uverejnenom v J of ECT (2011) je opísaný prvý prípad zhoršenia psychotických príznakov po jednorazovej rTMS u pacienta so schizofréniou. Kapitola je uzavretá kazuistikou publikovanou v Activitas Nervosa Superior Rediviva (2010), v ktorej sa uvádza zmena psychopatologických príznakov a neurofyziologických parametrov u pacienta s paranoidnou schizofréniou.

Uvedené práce predstavujú rozsiahlu výskumnú a klinickú aktivitu, čo svedčí o systematickej orientácii na problém ponímaný z rôznych hľadísk a v rôznych rovinách – od chápania a odhaľovania neurofyziologických súvislostí TMS pri psychických poruchách po klinickú aplikáciu. Tá je podoprená randomizovanými a kontrolovanými štúdiami, ale i klinicky veľmi ilustratívnymi a užitočnými kazuistikami. Publikované výsledky prinášajú originálne zistenia a dôsledná metodológia umožnila zaradenie niektorých z nich do publikovaných reprezentatívnych metaanalýz. *Prínos pre rozvoj poznatkov a pre klinickú prax v odbore psychiatrie je významný, veľmi cenný a originálny.*

Aj úvodná časť práce a komentáre svedčia o kritickom a veľmi precíznom prístupe kandidáta k vedeckej práci. V úvode a komentároch je odcitovaných približne 120 zdrojov.

V prehľade ďalších publikovaných prác je uvedených 12 prác v časopisoch so stanoveným Impact Factorom. Tie pokrývajú jednak oblasť, ktorá je jadrom habilitačnej práce, ale aj problematiku pacientov s prvou epizódou schizofrénie, metabolických a iných nežiaducich účinkov psychofarmakologickej liečby či výsledky zobrazovacích metód u pacientov so schizofréniou. Publikácie sú poväčšine v reprezentatívnych odborných časopisoch s vysokým IF.

Uvedené sú aj štyri kapitoly v knihách a dve kapitoly v učebniciach.



### Otázky oponenta k habilitačnej práci

1. V práci sa spomína hlboká (deep) TMS. Je to technologicky riešená tak, že sa jedná o ohraničenú stimuláciu podkôrových štruktúr alebo je stimulovaná aj kôrová oblasť, ktorá sa nachádza nad týmito štruktúrami?
2. Odporúča sa vysadiť benzodiazepíny a antiepileptiká pri rTMS – platí to aj v prípade nízkofrekvenčnej rTMS s očakávaným predpokladom zníženia excitability neurónov?
3. GABA<sub>B</sub> receptory pravdepodobne zohrávajú úlohu pri využití TMS pre výskum neuronálnej excitability a konektivity. Aké sú pre to podklady či dôkazy? Aké sú možnosti ich farmakologického ovplyvnenia, sú látky s afinitou ku GABA<sub>B</sub> využiteľné pri liečbe psychických porúch?
4. Prečo by rTMS pri uvádzanom effect size 0,35 – 0,76 a NNT=6 pre farmakorezistentnú depresiu (ako je to citované v práci z odporučených postupov) alebo 70% úspešnosť (Ustohal, 2014) nemala byť prvou líniou liečby?

### Záver

Habilitačná práca MUDr. Bc. Libora Ustohala, Ph.D. „Využití transkraniální magnetické stimulační ve výzkumu a terapii depresivní poruchy a schizofrenie“ **splňuje** požiadavky štandardne kladené na habilitačnú prácu v odbore Psychiatria.

V Bratislave dne 29.5.2017