

Oponentura - posudek

dizertační práce MUDr. Ireny Holečkové: Kognitivní kapacita u pacientů s poruchou vědomí. Studie kognitivních evokovaných potenciálů a mozkového krevního průtoku.

Dizertace má 203 stran a několik stran dodatků vyšetřovacího protokolu (62 položek Wessex Head Injury Matrix). Kromě vlastního textu obsahuje práce 31 grafů evokovaných odpovědí a mozkových kartografií z vyšetření PET, dále 29 tabulek. Použitá literatura je uvedena na 12 stranách. Dizertace je rozdělena do 6 kapitol. Originál dizertace je ve francouzském jazyce. Autoreferát dizertace je v českém jazyce.

První kapitola uvádí základní charakteristiky sluchových evokovaných potenciálů s podrobným popisem pozdních složek mezi 50. a 500.ms, které jsou řazeny mezi potenciály kognitivní. Úkol řešený disertací spočívá v analýze odlišných odpovědí na rozdílné zvukové podněty. Je popsána odpověď na binaurální stimulaci standardní (častým podnětem), deviantní (mimořádným podnětem) a na rozdíl mezi nimi (MMN - Mismatch negativita). Tónové stimuly měly stejnou frekvenční hodnotu 800Hz, ale lišily se šíří: standardní 75 ms, deviantní 35 ms. Mimořádně účinné jsou stimuly verbální. Jak doložily dřívější důkazy, mezi nejúčinnější patří zvuk vlastního křestního jména vyšetřované osoby, zvláště je-li vysloveno známým hlasem z rodinného kruhu. Jsou popsány jednotlivé složky vlny P3. Každé se přiřítá jiný generátor. MMN je odečítána v intervalu 150 – 200 ms, časná část vlny P3 (nP3) v intervalu 220 – 300 ms, zatímco celá P3 mezi 300 – 380 ms. Tím odpověď nekončí, důležité jsou napěťové změny až do 1000.ms, významné zejména při stimulaci verbální. Je definován základní rozdíl MMN ve srovnání s P3. MMN je podle některých autorů hodnocena jako kognitivní složka nezávislá na volní pozornosti, založená na pozornosti automatické, v češtině obtížně přeložitelné, „pre-attentionelle“. Byly vysloveny názory, že přítomnost MMN je nezbytná pro realizaci pozdějších kognitivních složek. MMN i P3 vznikají bez aktivní účasti vyšetřované osoby, ale zatímco MMN je označena jako dynamický ukazatel rozlišení v kognitivním procesu slyšení, tak vlna P3 je definována jako index orientační reakce. Je popsán způsob registrace napěťových změn na skalpu, změn tangenciálních dipolů, simultánním záznamem z většího počtu skalpových elektrod. Předpokládá se, že P3 je výsledkem činnosti více generátorů a že zahrnuje proces pozornosti a paměťový. - Současně se záznamem kognitivních potenciálů byla prováděna pozitronová emisní tomografie a podle změn krevního průtoku byla určována místa velkého mozku se zvýšenou metabolickou aktivitou. Tato místa byla korelována s možnými generátory kognitivního procesu.

Druhá kapitola popisuje obecně stavy sníženého a ztraceného vědomí. Byly podány důkazy, že některé kognitivní procesy nastávají bez účasti vědomí. Dostatečná hladina vědomí je zajišťována vysláním z aktivačního retikulárního systému přes thalamus do kortexu. Dostatečná hladina vědomosti okolí a sebevědomí v užším smyslu je definována hypoteticky. Teorie vědomí jsou konstruovány na základě současných poznatků o zpracování informací. Vlastním předmětem dizertace je zjišťování kognitivního procesu v bezvědomí (v komatu), a to ve vegetativním stavu, ve stavu minimálního vědomí, při akinetickém mutizmu a při locked – in - syndromu. Hloubka bezvědomí byla doposud určována různými škálami,

nejčastěji dle Glasgow Coma Scale (GCS) nebo Glasgow Out Coma Scale (GOCS) nebo Wessex Head Injury Matrix (WHIM). Ať se použije jakákoliv škála, nevystihuje dostatečně fyziopatologické mechanismy ztráty vědomí. Je zřejmé, že pro spolehlivé klinické zhodnocení je nutné použít přesnější způsoby jaké dnes poskytují elektrofyziologie a zobrazovací metody. V závěru druhé kapitoly je definována pracovní hypotéza: významnou pomoc při předpovědi budoucnosti nemocného v bezvědomí (ve vegetativním stavu) může zajistit zvuková stimulace vlastním jménem nemocného se skalpovou registrací kognitivních potenciálů.

Třetí kapitola: kognitivní evokované potenciály mají vysokou prognostickou hodnotu ve vztahu k návratu vědomí. Použitím různých stimulů se zvyšuje specifická kognitivního procesu.

Byly zhodnoceny odpovědi vyvolané zvukem vlastního jména (P3 a MMN) a porovnány s dalším vývojem vědomí. Současně byly registrovány změny mozkového krevního průtoku. Byly provedeny normativní studie u zdravých jedinců, kdy byly určeny jednotlivé komponenty při vyslovení vlastního jména osobou známou, osobou neznámou a nonvokálním stimulem. Analogické studie byly provedeny u pacientů v akutní fázi komatu a pak u pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí.

U zdravých jedinců nastalo vysoce významné zvýšení amplitud odpovědí při stimulaci vlastním jménem vysloveným známým hlasem ve všech komponentách: MMN, P3 i v oblasti pozdních pomalých vln. Vlastní jméno vyslovené neznámým hlasem tak velké zvýšení nevyvolalo. Pokud vznikl významný rozdíl, byl největší v pozdních vlnách 450 – 800 ms. Takový rozdíl svědčí pro rozdílnost kognitivních procesů.

Třetí kapitola je uzavřena sdělením skupiny autorů (první autorem je Irena Holečková) *Brain responses to a subject's name uttered by a familiar voice*, *Brain Research* 2006, kde jsou uvedené významné rozdíly doloženy zprůměrněnými grafy a potenciálovými mapami ze skalpu u zdravých jedinců.

Ve čtvrté kapitole jsou zpracovány výsledky u nemocných v komatu anoxickém, poúrazovém, postiktovém (vaskulárním). Kapitola je velmi detailně zpracována a provázena 25 kazuistikami. Byla prokázána významnost vlny P3 ve srovnání s MMN pro určení naděje na probuzení z komatu a pro obnovu vědomí. Důkazy pro tento závěr byly podrobně doloženy jednak souhlasnými nálezy citovanými z bohaté literatury, jednak vlastními zkušenostmi. Prokazuje se, že MMN a P3 představují cenný prediktivní ukazatel pro obnovu vědomí. Nicméně jejich nevybavnost obnovu vědomí nevyklučuje. Je vhodné vyšetření opakovat. Nemocní, kteří měli vybavnou MMN při podnětu vlastním jménem jedince, se probrali k dobrému vědomí ve 46%. Nemocní, kteří měli za stejných podmínek vybavnou nP3, se probrali k dobrému vědomí v 88%. Pacient, u kterého není vybavná nP3 na vlastní jméno, má 100% pravděpodobnost, že se neprobera k dobrému vědomí. Nálezy vysoké spolehlivosti nP3 posílily prestiž ERP pro prognózu nemocných v bezvědomí. Dříve bylo jen známo, že vybavnost odpovědi na zvukové tonální podněty představuje vysokou pravděpodobnost obnovy vědomí. V dizertaci použité podněty, kdy zvuk byl reprezentován vlastním jménem, prognostickou pravděpodobnost dále zvýšily. Posléze je uvedena obava, že odpověď P3 na vlastní jméno jedince není pravou kognitivní odpovědí, že může být pro proces poznávání jen podvědomou nebo dokonce nevědomou reakcí mozku. „Každopádně P3 odpověď na vlastní jméno představuje hierarchicky vyšší proces než pouhá předpozornostní detekce rozdílů představovaná MMN.“

Pátá kapitola reprodukuje další práci skupiny autorů vedenou MUDr. Irenou Holečkovou: *Subject's own name as a novel in a MMN design: A combined ERP and PET study*. *Brain Res.* 2007. Práce pojednává o MMN odpovědi na zvuk vlastního jména vyšetřovaného a simultánně snímané aktivaci mozku v obraze PET. PET technika nedovolila zobrazení MMN generátorů, ale potvrdila hypotézu pravostranné hemisferální dominance

v časné diskriminaci zvukových podnětů. Tato data byla získána v souboru zdravých jedinců a mají se stát srovnávací základnou pro pozdější vyšetřování jedinců nemocných.

Šestá kapitola zpracovává data 5 nemocných v komatu. U dvou šlo o nemocné s aneurysmatem na a.com.ant., dvakrát o anoxické koma bez bližšího určení příčiny a jednou o poúrazový stav. Velmi podrobně je popsána metoda stimulace a snímání EEG i pozitronové tomografie. U každého nemocného je uvedena krátká anamnéza, klinický stav při přijetí a za různě dlouhou dobu po vzniku komatu. U každého nemocného jsou obrázky PET při odpovědích MMN a jednotlivých složkách P3 v zájmových i nezájmových oblastech (podle Talairachových koordinát) a kvantifikovány oblasti neaktivované – aktivované. U každého nemocného jsou reprodukovány elektrofyziologické odpovědi na zvuk vlastního jména. Ložiska mozkové aktivace zobrazena PET byla velmi rozdílná. Převažovala aktivace zadních částí tempoparietálního kortexu podobně jako v nálezech jiných autorů. Aktivace posteriorního splenia je v souladu s hypotézou o jeho účasti v procesu epizodické paměti. Výsledný klinický stav více koreloval s absencí evokovaných odpovědí než s PET. Tak u nemocného P01 s akinetickým mutismem lehčího stupně byla výbavná odpověď MMN i P3, zatím co u pacienta P04 s akinetickým mutismem těžšího stupně byla výbavná pouze časná N1 na 75. ms.

Všeobecné závěry jsou definovány jako prognostické implikace ze zjištěných klinických, elektrofyziologických i zobrazovacích dat .

Podstatou práce je úsilí o pokrok ve studiu zbylé kognitivní kapacity mozku u nemocných v komatu a nebo ve vegetativním stavu. Zbylá kognitivní kapacita byla zkoumána za použití zvuku vlastního jména nemocného. Základním zjištěním je poznatek, že odpověď nP3 vybavená takovým podnětem je významnějším ukazatelem pro předpověď vývoje stavu vědomí, významnějším než MMN. Naopak při hodnocení PET bylo potvrzeno, že podle průtoku krve mozkiem není možno ani identifikovat, ani rozlišit různé stavy ztráty vědomí. Je nutné v těchto studiích pokračovat. V každém případě je zřejmé, že alespoň v současné době jsou věrnější předpovědi bližší data elektrofyziologická.

Zhodnocení práce

V úvodu dizertace uvádí autorka počty obětí mozkových lézí v Evropě přecházející do permanentního vegetativního stavu. Počet těchto nemocných je velký a představuje závažný problém zdravotní i sociální. Je užitečné poznat naděje přežívajících nemocných na uzdravení. K tomuto poznání dizertace směřuje.

Oponent zdůrazňuje, že není expertem v kognitivních odpovědích. Zabývá se evokovanými potenciály v jejich časných fázích. Proto jeho hodnocení je poznamenáno skromností a opatrností. Oponent studoval práci se zaujetím, obohatila ho novými poznatky. Je však na místě, aby ocenil vysoce hodnotný rozhled autorky dizertace o dosavadních poznatcích, pečlivý popis metodiky a také mimořádnou trpělivost při vyšetřování. K dosažení validních výsledků byla nutná u každého vyšetřovaného aplikace mnoha set podnětů, elektrofyziologické vyšetřování jednoho subjektu trvalo několik hodin. Oponent oceňuje ideu autorky o kombinaci odezvy napětíové a cévní při aplikaci zvukových podnětů. Za zvlášť přínosné považuje oponent noveltu s podněty vlastním jménem.

Oponent nemá žádné připomínky negativní. Dizertace splnila úkol předznamenáný v úvodu.

Na závěr si oponent dovoluje poznámku související s používáním atributu „kognitivní“. Kognitivní znamená poznávací. Poznání předpokládá předchozí znalost, identifikaci dříve známého objektu. Jestliže je dříve známý objekt poznán, znamená to, že je vyloven z paměti. Jsou pozdní složky evokovaných odpovědí rozdílné skutečně na podkladě

poznání? Nejsou jen rozdílnou reakcí na rozdílný podnět bez ohledu na nějaké poznání? Není pak z tohoto pohledu vhodnější volbou pojem event- related potentials?

Pokud jsou pozdní složky skutečně znamením poznání, jaký vztah lze předpokládat mezi kognitivní kapacitou a aktivací paměti?

Uvedenou poznámku dává oponent pouze jako skromný podnět k diskuzi. Jistě – a v dizertační práci to autorka také uvádí – byla tato věc i českými autory již řešena. Ať bude výsledek tohoto pátrání jakýkoliv, nic to nemění na základní hodnotě práce, jejíž výsledky mají mimořádný význam pro pokroky ve výzkumu i v klinické praxi.

Oponent bezvýhradně doporučuje udělit MUDr.Ireně Holečkové vědeckou hodnost PhD.

V Praze, 1.8.2008

Prof.MUDr Lubor Stejskal, DrSc