

**POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE****Masarykova univerzita****Uchazeč**

MUDr. Martina Bočková, Ph.D.

Habilitační práce

Význam elektroencefalografie ve funkčním mapování kortikální a subkortikální aktivity lidského mozku

Oponent

Prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD.

**Pracoviště opONENTA,
institute**

II. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

Téma, ktorú si autorka zvolila pre habilitačnú prácu je vysoko aktuálna z viacerých dôvodov.

1. Nové metódy liečby ochorenia mozgu – predovšetkým neuromodulačné vykazujú u pacientov nehomogénnu odpoveď, pričom chýbajú biomarkery, ktoré by mohli už v predimplantačnej fáze vyselektovať pacientov, ktorí z uvedenej liečby budú profitovať a pacientov, ktorí nebudú mať dostatočný efekt liečby, čo má v konečnom dôsledku význam nielen pre kvalitu života pacientov, ale pri vysokých nákladoch na tento typ liečby aj významné socioekonomické dopady.
2. Nové metódy kvantitatívneho HD EEG (high density EEG) umožňujú v súčasnosti nielen lokalizáciu elektrického dipólu (ESI – electric source imaging), ale aj mapovanie zmien aktivity kortikálnych a subkortikálnych štruktúr (metóda ERD/S- event related depression/synchronisation a metóda uzlov), a tým štúdium aktivácie, supresie a kooperácie (previazanosti) lokálnych aj globálnych neurogénnych sietí mozgu v rôznych mozgových činnostiach.
3. Prínos kvantitatívneho EEG sa už v súčasnosti javí ako vhodný biomarker na odlišenie niektorých demencií už vo včasnom štádiu (napr. LBD).
4. Poznanie úlohy ERD/S v lokálnych okruhoch sa už začína využívať v inovatívnych metódach liečby ako sú mozgové interfacý (brain - computer interface - BCI) a responzívne kortikálne/subkortikálne stimulácie (RNS). Prvotné uplatnenie týchto poznatkov vedie v súčasnosti k zavádzaniu adaptívnych DBS stimulátorov (aDBS).

Predložená práca je realizovaná formou komentovaného súboru prác, ktoré predstavujú časť 6 – prílohu.

Súbor prác predstavuje 11 prác, z toho 10 prác sa zaoberá problematikou kvantitívneho EEG (okrem práce prílohy 6.2). 8 prác je už publikovaných (6.1 -6.8) a tri práce sú v štádiu zaslané na publikáciu 6.9-6.11).

Z už publikovaných 8 prác, je MUDr. Bočková prvou autorkou a zároveň korešpondujúcou autorkou v štyroch prácach (6.1, 6.5,6.7 a 6.8), z toho v troch prácach publikovaných v impaktovaných časopisoch (6.5-6.8) s IF 2,5,2,7 a 3,0, v štyroch je prvou autorkou. Dve práce sú prehľadové (6.1,6.2), v ostatných sú publikované výsledky vlastných štúdií. V troch prácach zaslaných na publikáciu je prvou autorkou v dvoch prácach (6.10 a 6.11), v jednej je spoluautorkou (6.9).

V troch prácach autorka a kolektív riešili problematiku kognitívnych funkcií pomocou kvantitívneho EEG meraním ERD/S v troch skupinách pacientov s intracerebrálnymi elektródami v rôznych cieľoch (DBS STN, GPi, ANT a SEEG) s použitím tej istej vizuálnej kognitívnej paradigmy (test reprodukcie písmen – prvá úloha to isté písmeno, druhá napísať iné ako videné písmeno). V práci 6.4 mapovali úlohu STN v kognitívnych procesoch u 5 pacientov s PD a úlohu GPi u 5 pacientov s dystóniou s implantovanými DBS elektródami v daných cieľoch. Zistili, že zvýšená kognitívna záťaž sa prejavila desynchronizáciou v beta pásme (ERD) s lateralizáciou doľava, predovšetkým GPi. V STN bol pozorovaný s úlohou dva aj nárast synchronizácie (ERS)v oblasti gamma frekvenčného pásma. V práci 6.5 pomocou tej istej paradigmy a metódy spracovania QEEG u 5 pacientov s implantovanými SEEG elektródami v epileptochirurgickom programe hodnotili ERD/S na 404 kontaktoch v rôznych kortikálnych a subkortikálnych oblastiach, zistili zvýšenú aktiváciu pri riešení druhej úlohy nielen prefrontálne a orbitofronálne, ale aj temporálne v oblasti neokortexu, Temporálny neokortex tak pravdepodobne predstavuje spoločnú kortikálnu sieť s frontálnym lalokom pri spracovaní exekutívnych úloh. Tretiu skupinu a tretiu štúdiu predstavovali traja pacienti s implantovanými DBS elektródami v ANT pri farmakorezistentnej epilepsii, meraním ERP (event related potenciálov) a ERD/S (výhoda merania pomocou ERD/S je nielen hodnotenie zmien ako pri ERP, ale aj posúdenie, či sa jedná o aktiváciu alebo inhibíciu lokálnych elektrických polí) potvrdili jeho účasť v riešení kognitívnych úloh u dvoch pacientov, u tretieho boli nehodnotiteľné ERP.

Ďalšiu skupinu prác predstavuje hodnotenie kognitívnych procesov (predovšetkým orientácie a pozornosti) na základe zmenenej paradigmy: používala sa trojstimulová paradigma (cielené podnety- následná motorická odpoveď, „go“, a dva typy „No-go“ distraktorov). V prvej publikovanej práci (6.7) pozorovali u 5 pacientov s PD a DBS STN a u jedného pacienta s GD a DBS GPi v návaznosti na distraktory špecifickú evokovanú odpoveď v ERP a nízkofrekvenčnú synchronizáciu (ERS) v nižšom alfa pásme (ako korelát inhibície na nechcené podnety). To isté

paradigma bolo využité v ďalšej publikovanej práci (6.8) pri analýze ERD/S u piatich pacientov s epilepsiou s implantovnými SEEG elektródami. Zistili ako korelát inhibície nechcenej odpovede a zamerania pozornosti ako ERS v oblasti theta frekvenčného pásma v oblasti prefrontálneho kortexu. Tretia práca (6.10) využívajúca trojstimulovú paradigmu je zatiaľ v tlači. Autorka a kolektív sa zamerali pomocou HDEEG na meranie ERS/D u 32 PD pacientov v on a off fáze a porovnanie aktivácie / deaktivácie. Nálezom bola alfa a beta ERD (aktivácia) rozsiahlejšia u respondérov DBS, ako 6 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na DBS, u týchto „horších“ respondérov boli namerané aj dlhšie reakčné časy a zhoršené parametre pamäti. Štúdium alfa ERD spojené s riešním kognitívnych testov môže byť prediktívnym faktorom suboptimálnej odpovede na DBS STN u PS pacientov.

Prvou autorkou je v práci 6.11, ktorá je zaslaná do tlače. Na tom istom súbore ako v práci 6.10 bola vypočítaná sieťová analýza pomocou teórie grafov pri DBS STN on a off. Nezaznamenali sa zmeny v globálnej sieti, ale v lokálnej sieti pri DBS on bola zvýšená sila uzlov SMA bilat (eigenvector centrality) ako v.s. korelát zlepšenej hybnosti. U šiestich suboptimálnych respondérov bol zaznamenaný pokles v globálnej konektivite v pásme 1-8 Hz, nebol prítomný rozdiel pre SMA v štádiu on a pokles konektivity uzlov pre frontálne štruktúry. Sieťová analýza by mohla byť tiež jeden z biomarkerov odpovede na DBS u PD pacientov.

Práca v tlači 6.9, kde je M. Bočková spoluautorkou sa zamerala na fázovo-amplitúdové prepojenie STN a kortexu ako meranie funkčnej organizácie v kortiko-subkortikálnych okruhoch u 11 pacientov s DBS STN vo včasnej fáze po implantácii s externalizovanými DBS elektródami a HDEEG – potvrdili sa väzby theta fázy STN a kortikálnej beta aktivity a bola pozorovaná lateralizácia týchto väzieb.

Výsledky rozsiahleho výskumu v oblasti kvantitatívneho HD EEG (a MEG) vo svete prinášajú renesanciu elektroencefalografie ako metódy, ktorá dokonca predčí niektoré parametre fMRI (časové rozlíšenie), pri 256 kanálových HDEEG s modernými metódami matematického spracovania sa stráca aj výhoda fMRI v oblasti priestorového rozlíšenia. Oproti MEG má HDEEG výhodu jednoduchšieho prevedenia a menšiu finančnú náročnosť. **Výsledky práce autorky a výskumného tímu, ktorého je súčasťou, sú v mnohých oblastiach pozorovania pionierske a sú nesporným prínosom pri hľadaní biomarkerov efektivity neuromodulačnej liečby.**

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Oponenta zaujala veta: funkčná konektivita sa môže líšiť od anatomickej konektivity a je možné ju študovať pomocou rôznych metód (strana 16, 4. riadok odspodu). Má autorka na mysli, že môže existovať nejaká prepojenosť medzi rôznymi oblasťami mozgu (lokálnymi aj vzdialenými) bez potreby prítomnosti anatomických dráh, t.j. napríklad priame vzdialené elektromagneticky indukované prepojenie mozgových oblastí (pomocou elektromagnetických biopolí?), alebo dokonca iný spôsob prenosu informácií medzi rôznymi časťami mozgu?
2. Má autorka predstavu, ako do budúcnosti možno využiť fázovo-amplitúdové prepojenie STN a kortexu ako biomarkera v predimplantačnej fáze DBS STN u pacientov s Parkinsonovou chorobou?
3. Akým spôsobom je možné využiť QHDEEG (kvantitatívne HD EEG) v preimplantačnej fáze DBS STN u PD pacientov na odlišenie podskupiny so suboptimálnou odpoveďou na DBS?

Záver

Habilitační práce MUDr. Martiny Bočkové, Ph.D. "Význam elektroencefalografie ve funkčním mapování kortikální a subkortikální aktivity lidského mozku" **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Neurologie.

Bratislava dne 06.07.2020

.....
| podpis