

Oponentský posudek

doktorské práce „*Disociace: fenomenologie, patofyziologie a její vztah k obsedantně–kompulzivní poruše*“ MUDr. Michala Raszky.

předloženou k obhajobě oborové radě doktorského studijního programu Biomedicína v oboru Neurovědy.

Předložená práce se zabývá zajímavou problematikou významu přítomnosti psychopatologických projevů disociace na závažnost a povahu symptomatiky obsedantně–kompulzivní poruchy (OCD) a na její odpověď na terapii. Vedle standardních nástrojů ke zjišťování a detekci psychopatologie spojené s disociací využívá ještě vyšetření zaměřené na kognitivní dysfunkci, která je spojována s mechanismem disociace (narušená kognitivní a behaviorální inhibice) a specializovanou elektrofyziologickou metodu-analýzu proudové hustoty elektroencefalografického záznamu metodou standardizované elektromagnetické tomografie s nízkým rozlišením (s LORETA).

Práce je členěna standardním způsobem na úvod rozdělený do dvou oddílů, stanovení cíle a formulaci hypotéz apriori, metodiku práce, výsledky a diskusi se závěrem. Text je na 107 stranách textu a je doprovázen 357 odkazy na literaturu. V textu je 9 obrázků a 17 tabulek, které ilustrují nebo shrnují nálezy ve výsledkové sekci.

Práce se opírá o 7 publikací, z toho 3 v mezinárodních periodících. Je škoda, že otisky publikací nejsou k předkládané práci přiloženy. Z formálního hlediska je práce chvályhodně vybavena tabulkou zkratk a souhrnem výsledků, konfrontujících hypotézy s nálezy.

V úvodu autor podává v první části přehled historie pojmu disociace a jeho významu až po současnost. Probírá probíhající diskusi mezi chápáním disociace jako adaptivního obranného mechanismu, jehož manifestace však může díky okolnostem, nebo intenzitě nabyt charakter psychopatologie oproti chápání disociace jako chorobné dimenze, nebo stavu. To je náročný úkol, se kterým se autor vcelku dobře vyrovnává. Bylo by jistě možno najít námitky proti neo-disociativní teorii ER Hilgarda, která předpokládá instituci ego- integrujícího „skrytého pozorovatele“, kterého značná část filosofů a badatelů v oblasti vztahu těla a mysli pokládá za spekulativní koncept. Zajímavý odkaz na Holmesovo dělení disociace na „kompartmentalizaci“ a „detachment“ by si zasloužilo pokus o český překlad termínů (co třeba „oddělování“ a „odstup“?). Je velmi užitečné, že autor shromáždil písemnictví s neurobiologickými nálezy vztahujícími se k disociaci a k procesům zpracování informace u úzkostných poruch, především OCD. Zejména ohledně disociace donedávna v literatuře takové práce chyběly a povědomí o neurobiologii „hysterie“, disociace a somatoformních poruch je malé. Některé uváděné práce jsou explorativní analýzy, některé kasuistiky, ne všechny mají apriori hypotézu k jejímuž ověření jsou konstruovány. Při výkladu poznatků neurovizuálních metod uvedených v Tab. 1. by si značná metodická rozdílnost a kvalita studií zasloužila pokus o rozbor, který by umožnil jak hierarchizaci rozporných nálezů tak identifikaci optimálního postupu při identifikaci patofyziologického procesu disociace. Model Sierry a Berriose (Obr. 3) nabízí zajímavou konfrontaci s modelem navrženým autorem na Obr. 6. Vzhledem k ústřední roli předního cingula (ACC) nabízí při zkoumání funkce této oblasti elektrofyziologicky nebo zobrazovacími metodami možnost formulovat na příklad jednoduchou falsifikovatelnou hypotézu o predikci terapeutické odpovědi OCD v závislosti na aktivitě ACC, případně využít neurovizuálních nálezů v této oblasti k detekci hranice mezi úzkostným nebo disociativním charakterem poruchy.

V druhé části úvodu, která je soustředěná na kliniku a patofyziologii obsedantně – kompulzivní poruchy, aplikuje autor na vysvětlení dějů disociace a vtíravých myšlenek mechanismus kognitivní interference, při kterém dochází k narušení funkce monitorující nesoulad mezi očekávanou multimodální reprezentací skutečnosti a vstupní informací. To je

zajímavá hypotéza, ze které pak autor vychází při interpretaci biologických nálezů. Nutno poznamenat, že porucha monitorování skutečnosti a odhadu významu, který bude pro organismus mít informace na sensorickém vstupu asi nebude specifická ani pro OCD, ani pro úzkostné nebo disociativní poruchy. Nicméně pozornost věnovaná v této souvislosti regulačním procesům a funkcím a interpretace psychopatologie jako selhání regulačních procesů při kterém dochází k poruše adaptivních mechanismů výběru a následné desinhibici chování, event. kognice je zajímavá a relevantní pro diskusi o nových základech psychiatrické klasifikace.

Rád bych komentoval malou poznámkou zajímavý přehled s disociací spjatých poruch v Tabulce 3. Disociace je podle mého názoru pravděpodobně výrazněji zastoupena u emočně nestabilní poruchy osobnosti hraničního typu než u histrionské osobnosti. Obě specifické poruchy osobnosti jsou dědici „hysterické psychopatie“ v MKN 9, ale histrionská porucha osobnosti se dle mého názoru dost liší od projevů na škále disociativních symptomů (mezi které patří na př. projevy „odstupu“ jako je depersonalizace/derealizace nebo třeba Ganserův syndrom atp.). Nutno také zmínit, že v praxi se setkáváme s disociativními příznaky bez známek poruch osobnosti a většina histrionských pacientů v klinické praxi nemusí mít disociativní příznaky (vlastně nevím, zda a jak byla zkoumána asociace) a naopak disociativní poruchy bývají u pacientů bez poruchy osobnosti.,

Drobné formální doplňky k této části práce se týkají překladů a překlepů:

Str. 9. etymologie disociace je spíše z předpony dis a latinského slovesa sociare, než z dis- a asociace

Hysterie se obvykle odvozuje od řeckého „hustera“, formu hystero jsem nenašel.

Str. 53, 2. ř. zdola: části, nikoliv čísti.

Také „pocit familiárnosti“ (str. 20 ř.3) by vypadal lépe přeložený jako pocit známosti.

Cíle i hypotézy jsou jasně formulovány. Domnívám se, že jejich množství snižuje možnost zkonstruovat projekt, který by měl co nejméně limitací. Mezi hypotézami, které autor testuje mají některé očekávané výsledky, které stvrzují předpoklady z dostupné literatury a pravděpodobně nemají specifický charakter (prevalence disociace u pacientů s OCD, osobnostní charakteristiky pacientů s disociací). Na druhé straně testování role kognitivní interference, prediktivní role aktivity ACC a klinické souvislosti disociace detekovaných DES jsou velmi zajímavá témata, která by obstála samostatně.

V kapitole metodika je třeba vyzdvihnout metodickou náročnost a připravenost autora. Použití dg. interview (MINI), které je v tomto případě nezbytné, nebývá vždy zvykem.

Statistické zpracování je promyšlené a koriguje použití mnohočetných testů. Postrádám zmínku o tom, zda a vzhledem ke které hypotéze byl odhadován počet pacientů (který ovšem převyšuje počty v mnoha podobných studiích) a síla testů při analýzách. Oddíl limitace na konci oddílu Diskuse sice počet pacientů mezi limitacemi zmiňuje, ale to asi neplatí stejně pro všechny analýzy a všechny hypotézy. Zajímavé by bylo také použít v analýzách parametry průběhu OCD a léčby. Délka onemocnění, jeho chronifikace, ale také délka a míra expozice antidepressivům ze skupin SSRI a SNRI pravděpodobně může skóry DES ovlivnit. Spekulativně je možné, že může vést ke změnám distribucí hodnot na př. osobnostních dotazníků.

Když byly vybírány oblasti pro elektrofyziologickou analýzu, vycházel autor z potřeby testovat specifický model pro konkrétní poruchu. To u poruch, jejichž ohraničení se mění (v DSM V budou poruchy obsedantně kompulzivního spektra zahrnovat na př. trichotillomanií a snad i Gilles de la Tourettovu chorobu) zanechává otevřený prostor pro další exploraci a ověřování specifčnosti nálezů.

Výsledky práce jsou podány jasně, stručně, názorně. Vyzvednout je zapotřebí využití elektrofyziologických metod. Z úvodní kapitoly je zřejmé, že takové práce jsou řídké a výsledky málo specifické. Popisovaná Raimova práce zmíněná na str. 21 se zabývá alkoholem

indukovanou depersonalizací, tedy toxickým insultem, který nemusí dobře modelovat maladaptivně regulovaný obranný mechanismus.

Výsledky jsou znovu shrnuty v samostatném oddílu a konfrontovány s hypotézami. Autor podpořil hypotézy ohledně prevalence disociace u OCD a hypotézy vztahující se k osobnostním parametrům pacientů s OCD a přítomnosti vyšší míry disociace. Výsledky nepotvrdily souvislost míry disociace se závažností obsedantně-kompulzivní symptomatiky a zejména souvislost míry disociace s výslednou změnou obsedantně-kompulzivní symptomatiky po léčbě. Výsledky na druhé straně podpořily predikce plynoucí z teorie kognitivní interference pro pacienty s OCD. V rozporu s částí předchozích studií byla u studovaných OCD pacientů zjištěna nejen kognitivní, ale i behaviorální inhibice. Použití metody LORETA pro studium vztahu disociace a OCD je zřejmě prioritní. Byla potvrzena predikovaná asociace elektrofyziologické aktivity s dimenzí „derealizace/depersonalizace“ v DES v celém spektru (s výjimkou velmi pomalých a rychlých frekvencí) v asociální parietální kůře (g. angularis, BA 39). Disociace korelovala také s aktivitou inzuly vpravo. Zajímavé je zjištění, že elektrofyziologická aktivita v pomalých frekvencích je v dorsální části předního cingula pacientů s OCD vyšší, ale proudová hustota v ACC s mírou disociace nesouvisí. Souvislost se závažností obsedantní symptomatiky měřené škálou Y-BOCS byla zjištěna v pásmu alfa v předním cingulu. Tyto nálezy mají jistou oporu v literatuře, jejich interpretace a význam jsou však obtížné.

Některé výsledky (zejména v oblasti hodnocení osobnosti a výkonu v neurokognitivních testech) asi nelze považovat za specifické i s ohledem na poměrně vysoké skóry BDI (9 pac.>20; 5>30). Přestože pacienti s komorbidní depresí nebyli do studie podle metodiky zahrnuti, Graf 3 budí nejistotu, zda se podařilo zachytit všechny komorbidní depresivní stavy.

V diskusi autor probírá jednotlivé nálezy a konfrontuje je s literaturou. V odstavci 8.3 (str. 90) a dále správně zmiňuje význam délky onemocnění a komorbidních poruch osobnosti, které mohou hrát roli při interpretaci vztahu mezi výsledky TCI a přítomností OCD.

Zmiňuje také Preissovu práci z r. 2000 týkající se odlišení pacientů na základě skóru charakterového faktoru „sebeřízení“ a dalších dimenzí TCI. Nejedná se ale o diskriminaci (diskriminační analýzu), ale o rozdíly skupinových skóru u nehomogenní skupiny pacientů.

Pozoruhodný je nález asociace skóre faktoru sebepřesahování v TCI s disociací. Zatímco nižší sebeřízení je spjaté s OCD a s afektivní, pravděpodobně i obecně jinou psychiatrickou morbiditou, s disociací koreluje negativně. Mimo hledání analogií se schizoafektivní poruchou lze zvážit, zda sebepřesahování nějak nesouvisí se schopností (adaptivně) využít mechanismu disociace při jiné (OCD) psychopatologii. Na str. 100 v sekci diskuse na základě chybně stat. významného vztahu mezi skóry úzkosti a deprese v Beckových dotaznících a aktivitou předního cingula, autor dovozuje, že vztah aktivity (zvýšené) ACC k OCD je specifický, což se mi jeví jako tvrzení přesahující dostupné důkazy. Zajímavá část diskuse ve vztahu k elektrofyziologickým výsledkům je komentář asociace disociace (skóre DES) s vyšší proudovou hustotou- synchronizovanou elektrofyziologickou aktivitou v inzule. Analogie mezi epileptickou synchronizací aktivity a disociací, která umožňuje chápat psychopatologii disociace typu „odstupu“ (detachment) jako svého druhu auru, parciální fokální záchvat reagující na klonazepam a lamotrigin, je pozoruhodná a zajímavá. Autor se v úvahách o roli inzuly a g. angularis ukázněně drží mimo filosofování o neurální síti, která by byla spojená se sebeuvědomováním a u níž by vyšší EEG aktivita v pásmech alfa a theta byla spojena s derealizačně- depersonalizačními prožitky (a vysokým skóre faktoru sebepřesahování).

Podkapitola limitací je dosti stručná, nicméně jak výše zmíněno, řada limitací je diskutována v souvislosti s jednotlivými nálezy.

V práci jsou vedle překlepů zmíněných u úvodní kapitoly i další drobné překlepy. Na příklad: Str. 59, 12 ř.: „Do hodnocení tempertamernu a charakteru vylo zařazeno subjektů,“ neříká se kolik subjektů bylo zařazeno do studie s TCI, věta je nedokončená.

Str. 65. ř. 9: subjekty asi spíše než subjekti (dle Akad. slovníku cizích slov je skloňování podle vz. pán, tedy subjekt, -ta jen v hanlivém významu t.j. podezřelé individuum, jinak je subjekt, -tu podle vz. hrad)

Str. 66 : předposlední ř.Y- BOSC místo Y- BOCS

Str. 73: skóry DAS, BAI, BDI a Y-BOCS na začátku jsou nezávislé proměnné (nikoliv závislé, tou je abs. změna Y- BOCS)

Str. 74, posl. řádka: cooperation ne cooperatoin

Str. 76: 1. věta 2. odstavce: P. korelace... prokázala vztah mezi....

Zatímco neprokazovat je poměrně snadné, prokázat je dost silné tvrzení. navrhuji "nalezla": není jasné, jestli jsou kontrolovány všechny proměnné s vlivem na skóry použitých stupnic a jestli model pro analýzu je úplný.

Str. 77: v Tab. 13 zůstal sloupec identifikace demografických a výsledných hodnot označen jako „dimenze TCI“

Str. 86 nedokončená věta na 2. a 3. řádku zdola: „obsaženy v nástroji...!“

Str. 88 3. ř. shora: logistikou=logistickou

Str. 90, 7. ř. shora: definovaný ne definovanou

Str.100, 8. ř shora: ACC ne ACCC, str. 101, 3. ř: temporali, ne „tempovali“... atp.

Mezi silné stránky práce patří kvalitní přehled problematiky zahrnující vývoj konceptu disociace a přehled historických i současných interpretací tohoto pojmu. Také diskuse ukazuje na dobré zakotvení tématu v teoreticky i prakticky významných patofyziologických hypotézách a aktuální literatuře. Poskytuje dobré východisko pro formulaci specifických apriori hypotéz pro další práci. Výsledky jsou shrnuty jasně, konfrontovány s výchozími hypotézami a jejich význam je diskutován uspokojivě v kontextu současného stavu znalostí. Zejména elektrofyziologické vyšetření a neurokognitivní testy přinášejí metodicky kvalitní a originální podporu pro vysvětlení psychopatologie OCD a disociace. Nepokládám za úplně šťastnou jinak imponující širí záběru výzkumného zájmu v předložené práci. K diskusi by mě zajímaly následující otázky:

1. Byly ze souboru pacientů vyšetřených osobnostním dotazníkem vyloučeni pacienti s poruchou osobnosti (dg. na ose II), event. s anamnézou závislosti na alkoholu?
2. Jaký byl rozptyl hodnot elektrofyziologické aktivity (proudové hustoty) v cingulárním kortexu? A jsou důvodu se domnívat, že regresní analýza vztahu DES a aktivity v ACC (závisle proměnná) se skórem Y-BOCS (event. aktivitou v pariet. asoc. kůře) jako kovariátem by vedla k výsledku, který bude v souladu s předpokladem hypoaktivace ACC při disociaci (jak by odpovídalo Berrios- Sierrovu modelu)?
3. Lze podle názoru předkladatele považovat psychopatologické fenomény jako jsou afektivní stupor, afektivní ztlum ale i nezvládnutý afekt za projevy disociativního mechanismu? Odpovídají spíše kompartmentalizaci nebo spíše mechanismu odstupu- (detachment)?
4. Jaký je vztah mezi negativními potenciály ERN a mismatch negativity (MMN) a existují práce o vztahu kognitivní interference a MMN?

MUDr. M. Raszka publikoval jako autor nebo spoluautor k tématu, které je náplní jeho disertační práce 5 publikací v odborných periodických s impakt faktorem (IF), u dvou z nich je prvním autorem. Kumulovaný IF těchto publikací je 5,556. Tři z nich byly publikovány v angličtině, dvě jsou v domácím odborném periodiku. Dr. Raszka je prvním autorem dalších dvou českých prací na dané téma v domácích recenzovaných odborných periodických. Mimo

vlastní téma je spoluautorem tří odborných publikací v domácích odborných periodících a spoluautorem další práce v časopisu s IF (1,359), WoS uvádí 6 citací (bez autocitací) jeho s tématem spojených publikací z nichž většina je z r. 2009.

Práce kterou předkládá, se zabývá zajímavými tématy, které se týkají psychopatologie poruch, které po dlouhou dobu byly mimo okruh zájmu neurovědních oborů. Byly pokládány za „neurotické“ nebo funkční v psychodynamickém smyslu a bez vztahu k systémům a procesům v mozku. Práce využívá pokroku v psychometrických metodách, klinické elektrofyziologii a neuropsychologii. Je zasvěcená a zodpovědně připravená. Prozrazuje intenzivní zájem o zajímavé oblasti využití neurovědních postupů k objasnění patofyziologických mechanismů při vzniku psychopatologie. Svědčí pro schopnost tento zájem převést do metodicky připraveného, uspokojivě analyzovaného a střízlivě interpretovaného projektu.

Doporučuji práci k obhajobě před oborovou radou. Na základě předložené práce konstatuji, že **Dr. Raszka ve své práci prokázal schopnost samostatně vědecky pracovat. Předložená práce svědčí pro jeho schopnost adekvátně klást otázky a formulovat hypotézy, zodpovědně je ověřovat a kriticky interpretovat výsledky. Doporučuji, aby získal zaslouženou vědeckou kvalifikaci vyjádřenou udělením hodnosti a titulu PhD.**

V Hradci Králové 25. 8. 2010

prof. MUDr. Jan Libiger, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Hradec Králové

