

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Disertační práce: **Mgr. Tomáš Nikolai:**

Neuropsychologické aspekty úvodních stádií neurodegenerativních onemocnění

Oponentský posudek:

Doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.,

Univerzita Karlova v Praze, Fakulta humanitních studií, Centrum pro studium dlouhověkosti a dlouhodobé péče a Gerontologické centrum,

University of the West of Scotland, Alzheimer Scotland Centre for Policy and Practice

Tématem předložené disertační práce jsou neuropsychologické aspekty úvodních stádií neuropsychiatrických onemocnění. Jedná se o téma, které je v současné době velmi aktuální. Právě na úvodní stadia neuropsychiatrických onemocnění se soustředí v současné době pozornost výzkum. Zejména problematika neuropsychologických aspektů a prvních možných známek těchto onemocnění se ukazuje jako klíčová. Zaměření práce nejen na problematiku mírné kognitivní poruchy, ale i na psychické změny provázející fázi, kterou dosud nazýváme preklinickou, považuji za velice cenné.

V úvodu se autor zabývá problematikou počínajících změn kognice, zejména mírné kognitivní poruchy – Mild Cognitive Impairment a uvádí koncepty i jejich autory, kteří přispěli k definování tohoto stupně kognitivní poruchy. Oceňuji, že je zmíněn i koncept benigní a maligní zapomnětlivosti původem českého psychiatra Vojtěcha Adalberta Krále. Text kapitoly je psán stručně a výstižně, přehledná je zejména tabulka, která dává do souvislosti jednotlivé koncepty normálního stárnutí a syndromy kognitivně abnormálního stárnutí tak, jak byly v průběhu doby charakterizovány různými autory (tabulka č. 1 – koncepty normálního a abnormálního stárnutí). Možná mohla být zmíněna nová klasifikace DSM-5, avšak je zřejmé, že ani v obsáhlé disertační práci není možné obsáhnout vše. Dále se autor zabývá problematikou prevalence a incidence mírné kognitivní poruchy. Nepochází k závěru ani k odhadu těchto parametrů pro naši populaci, přestože například u prevalence demence přijímá tradovaný předpoklad 120-130 tisíc pacientů. Zmiňuje některé dostupné studie a české publikace, které se touto problematikou zabývaly. Údaje o incidenci a prevalenci mírné kognitivní poruchy a preklinických forem by byly jistě zajímavé. Chápu však důvody, proč je autor neuvádí v disertační práci. V současné době u nás nejsou k dispozici prakticky žádné údaje o prevalenci a incidenci Alzheimerovy nemoci a jiných onemocnění způsobujících demenci. Výše uvedený počet pacientů vychází z dat mezinárodních alzheimerovských společností a z výsledků pracovních skupin, které se snažily tato data odhadnout na základě výsledků studií, které měly k dispozici. V zemích střední a východní Evropy však takovéto studie prakticky neexistují. Neexistují-li tedy naše data o prevalenci a incidenci Alzheimerovy nemoci či demence, chápu

autora, že se nesnaží o odhad prevalence a incidence mírné kognitivní poruchy a čtenáři v této části raději poskytují určité údaje, na jejichž základě je možné si určitý obraz učinit.

Dále autor stručně charakterizuje jednotlivé typy mírné kognitivní poruchy, jejich dělení, které opět dokumentuje výstižnou tabulkou i diagnostickým algoritmem. Zmiňuje také preklinická stadia, a to zejména jako stadia, kdy jsou sice přítomny subjektivní stesky, což jednotliví autoři charakterizují jako subjective memory complaints nebo subjective memory impairment či decline. V části o neurobiologii autor charakterizuje změny na mozku provázející Alzheimerovu nemoc i jiná onemocnění způsobující demenci a biomarkery, z nichž vychází v současné době časná diagnostika těchto onemocnění zejména v rámci jejich výzkumu. Představuje stručně a přehledně jednotlivé patologické procesy, které způsobují Alzheimerovu nemoc a možnost jejich diagnostiky, zabývá se problematikou beta amyloidu a tau proteinu, diskutuje možnosti analýzy strukturální magnetické rezonance pomocí volumetrie. Zde by možná bylo na místě diskutovat jiné možné etiopatogenetické mechanismy, které se u Alzheimerovy nemoci mohou uplatňovat, nicméně respektují, že se jedná o práci s psychologickým zaměřením. Autor uvádí, že „problémem časně detekce neurodegenerace u Alzheimerovy nemoci je, že v klinické praxi prozatím analýza tzv. biomarkerů, které dokáží zobrazit patologické procesy mozku na biologické úrovni, je příliš málo senzitivní a specifická. Prozatím nejpresnějším prediktorem budoucího rozvoje syndromu demence u AN je stále neuropsychologické vyšetření...“ To považují za důležité i s ohledem na skutečnost, že podrobnému neuropsychologickému vyšetření není ani rámci současně probíhajících a plánovaných studií věnována relativně malá pozornost ve srovnání s biologickými a zobrazovacími metodami. Ty autor stručně popisuje v následující části, opět ale zcela adekvátně zdůrazňuje význam neuropsychologické diagnostiky pro klinickou praxi. Charakterizuje typy kognitivních deficitů, a to u Alzheimerovy nemoci, zde jak typicky amnestický tak i atypické formy, a u jiných neurodegenerativních onemocnění. V kapitole o MCI při AN se autor vrací k problematice tzv. preklinických fází Alzheimerovy nemoci a dokládá i odkazy na literaturu, že na tuto fázi se v současné době zaměřuje neuropsychologický výzkum, neboť nepochybně první známky onemocnění jsou detekovatelné již před vznikem MCI u Alzheimerovy nemoci. Další tabulka pak přehledně uvádí neuropsychologické postupy u jednotlivých stadií Alzheimerovy nemoci. Opakovatelné neuropsychologické baterie, počítačové testy (z nich uveden jako příklad Cogstate), longitudinální sledování doporučuje autor jako neuropsychologický postup u preklinických stadií Alzheimerovy nemoci. Po stručné charakteristice subjektivních stesků na paměť autor uvádí, že v každém případě je třeba pacienty z rizikových skupin a v preklinickém stadiu Alzheimerovy nemoci sledovat a jejich obtíže analyzovat kvalitativně a specifickými metodami, které přesahují rámec rutinního neuropsychologického vyšetření. Přiložený diagram znázorňuje posloupnost vývoje biomarkerů a dalších projevů progresu Alzheimerovy nemoci, včetně kognitivních změn a poruch soběstačnosti. Zatímco diskrétní poruchy kognitivních funkcí se mohou podle znázornění vyskytovat již na konci asymptomatické fáze, k poruchám soběstačnosti dochází až na konci fáze mírné kognitivní poruchy.

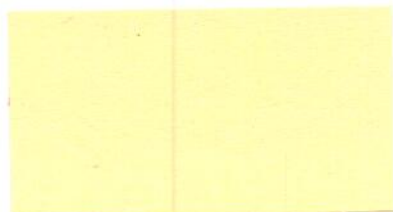
Další kapitola je věnována syndromu MCI neurodegenerativních onemocnění způsobujících demenci, u Alzheimerovy nemoci a jako příklad nejpropracovanějšího diagnostického postupu u MCI Parkinsonovu nemoc. Dále se autor podrobněji zabývá vlastní neuropsychologickou

diagnostikou MCI a tyto přístupy k diagnostice MCI přehledně shrnuje v další tabulce. Autor poté diskutuje jednotlivé úrovně diagnostiky MCI. Kapitola o screeningových testech je doplněna přehlednou tabulkou. Tuto kapitolu považuji za cennou i z pohledu lékařské praxe, protože stručně a přehledně shrnuje vsutku zásadní poznatky o jednotlivých testech, které se nejčastěji v praxi používají. V další kapitole charakterizuje podrobné neuropsychologické vyšetření MCI a přikládá tabulku s návrhem protokolu MCI při AN. Další tabulka pak uvádí komplexní baterii u MCI u Parkinsonovy nemoci. Stručně je charakterizována diferenciální diagnostika, a to jak s ohledem na neurodegenerativní onemocnění tak i na depresivitu (opět velmi ilustrativně doloženo tabulkou). Za důležitou považuji také poslední kapitolu o intraindividuální variabilitě kognitivní výkonnosti.

Výzkumnou část dizertační práce představuje pět studií zaměřených na problematiku screeningových testů kognice, paměťových testů a testu verbální fluence. normativní a validační data u starší populace pro jednotlivé testy a souvislost atrofie hipokampů s výkonem v paměťových testech u starší populace bez syndromu demence. V české normativní studii testů verbální fluence, pro osoby vyššího věku byl potvrzen významný vliv vzdělání a věku. V další studii prokázáno oslabení některých subtestů sémantické vebální fluence u pacientů se subjektivními stesky na paměť. Dále byla zkoumána a prokázána korelace objemu hipokampů s paměťovými testy u starších osob bez demence a uskutečněna česká normativní studie Mini Mental State Examination, kde mimo jiné potvrdili závislost skóru MMSE na věku i vzdělání v české seniorské populaci. U testu hodin byl prokázán význam přesnějšího a strukturovaného hodnocení. Výsledky výše zmíněných studií byly prezentovány v impaktovaných časopisech, kde je předkladatel dizertace buď hlavním autorem, nebo spoluautorem. Jejich přínos je nepochybný nejen pro další vývoj poznání této závažné problematiky všeobecně, ale také z pohledu každodenní praxe a včasné a co nejsprávnější diagnostiky kognitivních poruch.

Závěrem: Tato disertační práce přináší nové poznatky obohacující současné poznání o MCI a preklinických stádiích neuropsychiatrických onemocnění, které jsou zároveň významným přínosem pro praxi. Tato skutečnost je mimo jiné zřejmá i z faktu, že výsledky předkládaných studií byly přijaty a publikovány ve významných časopisech. Disertační práce je zpracována přehledně, bez chyb, psána úsporným, přesným a srozumitelným jazykem.

Disertační práci Mgr. Tomáše Nikolaie hodnotím jako vynikající a jednoznačně doporučuji k obhajobě



V Praze 6. září 2015