

## **Oponentský posudek disertační práce**

### **Predikce jaterní encefalopatie po zavedení transjugulární intrahepatické portosystémové spojky**

Autor: MUDr. Michaela Routhu

Posudek vypracovala: prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Školitel: prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D., Psychiatrická klinik, lékařská fakulta v Hradci Králové

Posuzovaná práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Psychiatrie na Klinice psychiatrie LF UK v Hradci Králové. Práce vznikla za podpory grant. IGA NS/10363-3 a GAUK 73809.

#### **Zpracování a aktuálnost tématu**

Zpracování a aktuálnost tématu je s ohledem na dosavadní stav dané problematiky je vynikající. Práce je jasně a přehledně zpracována. Práce vykazuje výbornou formální logiku, stylistické zpracování je skvělé. Práce je vysoce odborná, přesto se podařilo autorce vytvořit vědecky čtivý, kompaktní celek. Předložená práce dokumentuje autorčinu rozsáhlou znalost problematiky hepatální encefalopatie, a poukazuje na její schopnost komplexního vědeckého vhledu, kritického posouzení výsledků vlastního výzkumu, a jejich zařazení do prostoru, kde dochází k přesahu psychiatrie a interního lékařství.

Posuzovaná disertační práce se zabývá tématem možnosti rozvoje hepatální encefalopatie po vytvoření transjugulární intrahepatické portosystémové spojky (TIPS). V širokém, zasvěceném úvodu, popisuje různé typy jaterních onemocnění a osvětluje problematiku TIPS. Podrobně se pak zabývá jaterní encefalopatií. V populaci jsou jaterní onemocnění častou záležitostí, a v určité fázi poruchy se u pacientů rozvíjí portální hypertenze. Důsledky portální hypertenze jsou devastující a mohou být život ohrožující. Z psychiatrického hlediska je v centru pozornosti sekundární portosystémová encefalopatie, která má největší poškozující vliv na mozek a tudíž produkuje rozmanité psychické symptomy. Na druhé straně i léčba portální hypertenze pomocí TIPS (transjugulární portosystémový zkrat může vést k jaterní encefalopatii. Pacienti rozvíjí řadu neurologických a psychiatrických

příznaků ( k rizikovým faktorům patří, vysoký věk, ženské pohlaví, diabetes mellitus, ascites, nealkoholická jaterní cirhóza, hypoalbuminemie ad. Dosavadní studie, které zkoumaly faktory ovlivňující rozvoj JE, udávaly inkonzistentní výsledky. Z toho vyplývá aktuálnost tématu v současné medicíně, kdy je kladen důraz na kvalitu života nemocných s chronickými chorobami, kteří mohou díky současnému pokroku v medicíně vést smysluplný a kvalitní život.

### **Cíle práce**

Výzkumná část dizertace je rozdělena na dvě samostatné studie. Cílem první práce byla predikce rozvoje jaterní encephalopatie po TIPS na velkém souboru nemocných a cílem druhé práce bylo sledování dynamiky kognitivních změn u nemocných po zákroku TIPS.

Oba formulované cíle byly zcela splněny.

### **Metody zpracování**

#### **Metodika**

První studie je retrospektivní. Předmětem studie byla asociace faktorů přítomných před TIPS a výskytu manifestní jaterní encephalopatii TIPS. Do této retrospektivní studie byli zahrnuti pacienti, kteří podstoupili TIPS ve FN HK (Fakultní nemocnici Hradec Králové). Pacienti byli sledováni po TIPS během týdenní hospitalizace na interním oddělení, poté byli v telefonickém kontaktu se zdravotní sestrou, a měli pravidelné kontroly 1 měsíc, 3 měsíce a poté každých 6 měsíců po TIPS. V této části se jednalo hlavně o utřídění velkého množství dat, které bylo nutno získat ze zdravotnické dokumentace, přípravu dat ve formě vhodné pro statistické zpracování a volbu adekvátních metod pro statistickou analýzu. Volba statistických metod byla pro účely práce adekvátní.

Druhá studie byla prospektivní kohortová. Do souboru byli zařazeni pacienti podstupující TIPS ve FN HK během tří let (2009 a 2011). Vylučovacím kritériem zařazení do studie byla potvrzená závislost na alkoholu. U těchto pacientů byly hodnoceny změny kognitivních funkcí – a to jednak před zákrokem TIPS, jeden měsíc po TIPS a šest měsíců po TIPS. Frekvence vyšetření byla zvolena dle známé skutečnosti, že se jaterní encephalopatie vyskytuje především během prvních třech měsíců po zákroku. Diagnózu jaterní encephalopatie stanovil specialista- psychiatr, který také nadále prováděl telefonický monitoring pacienta další dva měsíce. Diagnóza byla potvrzena pomocí standardní baterie neuropsychologických testů pro stanovení jaterní encefalopatie PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score). PHES má několik podtestů, které cílí zejména na pozornost a rychlost zpracování informací.

### **Výsledky**

## **1. Studie: Predikce rozvoje hepatální encefalopatie po TIPS**

Konečný soubor tvořilo 678 pacientů. Většina byli muži (64%) s alkoholickým postižením jater (55%) a krvácením z jícnových varixů (54%). Autorka identifikovala *sedm* proměnných signifikantně souvisejících s rozvojem jaterní encefalopatie. Věk, portální tlak před TIPS, některé laboratorní hodnoty (hladiny kreatininu, aspartát transaminázy a albuminu), komorbidita s diabetem a etiologie portální hypertenze (u 64% pacientů s virovou hepatitidou a 65% nemocných s alkoholickým postižením jater došlo k rozvoji jaterní encefalopatie) byly významně spojeny s rozvojem jaterní encefalopatie po TIPS. Tímto byly potvrzeny výsledky studií rizikových faktorů publikované v minulosti s výjimkou alkoholického postižení (dříve publikované práce uvádějí nealkoholické postižení jater rizikový faktor jaterní encefalopatie)

## **2. studie: Kognitivní změny u pacientů po TIPS**

Celkem bylo u 25 pacientů provedeno 58 neuropsychologických vyšetření. V průběhu času se soubor pacientů rozdělil na dvě skupiny- jedna skupina se po TIPS kognitivně zlepšila, druhá horšila. Byly porovnány charakteristiky běžně spojené se vznikem jaterní encefalopatie po TIPS v souboru zlepšených pacientů a zhoršených pacientů (včetně podávaných léků). Průměrný věk kognitivně zhoršených pacientů byl 62 let, průměrný věk zlepšených pacientů byl 57 let. Věk se ukazuje jako faktor s vlivem na uzdravování po TIPS. Regresní model úspěšně klasifikoval 60% případů.

### **Nové poznatky přeložené práce**

Bylo identifikováno sedm proměnných, které se podílejí na predikci jaterní encefalopatie po TIPS. Výsledky mohou sloužit lepšímu výběru nemocných, kterým bude zákrok TIPS proveden, zatímco pro jiné pacienty bude vhodnější jiný léčebný postup.

Druhá studie ukázala, že existuje významná část nemocných, kteří se po TIPS kognitivně zlepšili. Jinými slovy TIPS není pouze léčebnou metodou, která může generovat nežádoucí účinek v podobě kognitivní dysfunkce- jaterní encefalopatie, ale u skupiny pacientů, může prostřednictvím mechanického vyřešení portální hypertenze vést sekundárně ke zlepšení kognice. To je nový směr, který může podnítit výzkum jaterní encefalopatie, který byl doposud zaměřen na pacienty, kteří se kognitivně horšili. Tento výsledek může přispět k personalizovanému postupu léčby portální hypertenze.

### **Otázky**

K uvedené práci si dovoluji mít následující dotazy:

1. Jak si autorka vysvětluje, že pacienti s alkoholovým postižením masivně trpěli po TIPS kognitivním narušením (u 64% pacientů s virovou hepatitidou a 65% nemocných s alkoholickým postižením jater došlo k rozvoji jaterní encephalopatie) byly významně spojeny s rozvojem jaterní encephalopatie po TIPS), když k rizikovým faktorům patří spíše nealkoholická jaterní cirhóza?
2. Domnívá se autorka, že by se zvýšené riziko kognitivního postižení po TIPS mohlo v budoucnu stát pro některé pacienty relativní kontraindikací pro tento výkon?
3. Měla by být, dle názoru autorky, možnost kognitivního postižení uvedena jako nežádoucí komplikace TIPS uvedena v informovaném souhlasu s výkonem?

### **Celkové zhodnocení**

Studentka ve své práci prokázala schopnost interdisciplinárního přístupu k problematice, schopnost vytvořit design studie, organizovat sběr dat, vyhodnocovat výsledky, interpretovat je a identifikovat jejich limity.

Uvedená disertační práce splňuje podmínky pro obhajobu.

**Práci doporučuji k obhajobě dle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb., studentka splnila požadavky kladené na disertační práci v daném oboru a prokázala tvůrčí schopnosti a vědecké myšlení.**

V Olomouci dne 1. srpna 2016

Prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.