

**Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta**

Studijní program: doktorský

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



MUDr. Tereza Uhrová

PSYCHOSOCIÁLNÍ ASPEKTY HUNTINGTONOVY NEMOCI

Psychosocial Aspects of Huntington's Disease

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Jan Roth, CSc.

Praha, 2011

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 1.3.2011

.....

Tereza Uhrová

Identifikační záznam:

UHROVÁ, Tereza. Psychosociální aspekty Huntingtonovy nemoci. [*Psychosocial Aspects of Huntington's Disease*]. Praha, 2011. 89 s., 2 příl. Disertační práce (Dis.) Univerzita Karlova v Praze, I.lékařská fakulta, Psychiatrická klinika. Školitel Roth, Jan.

Poděkování

Velmi děkuji svému školiteli doc. MUDr. Janu Rothovi, CSc. za příkladné vedení, trpělivost a inspiraci po celou dobu postgraduálního studia. Dále bych ráda poděkovala MUDr. Janě Židovské, CSc., PhDr. Janě Koblihové a MUDr. Jiřímu Klempířovi, PhD., bez jejichž spolupráce by dosažení výsledků nebylo možné. Cítím vděčnost a velký respekt ke všem osobám v riziku a celým jejich rodinám pronásledovaným touto tragickou nemocí.

Obsah

A. Huntingtonova nemoc – obecná část	8
1. Úvod	9
2. Historie Huntingtonovy nemoci	9
3. Epidemiologie Huntingtonovy nemoci	10
4. Etiopatogeneze Huntingtonovy nemoci	11
4.1 Gen Huntingtonovy nemoci	11
4.2 Genový produkt – protein huntingtin	12
5. Neuropatologie a patofyziologie Huntingtonovy nemoci	13
5.1 Základní anatomické a patologické poznámky	13
5.2 Patofyziologie	14
6. Diagnostika Huntingtonovy nemoci a genetické testování	15
7. Klinické aspekty Huntingtonovy nemoci	16
7.1 Klinické formy Huntingtonovy nemoci	16
7.1.1 Klasická forma Huntingtonovy nemoci	16
7.1.2 Juvenilní forma Huntingtonovy nemoci	18
7.1.3 Senilní forma Huntingtonovy nemoci	18
7.2 Motorické symptomy Huntingtonovy nemoci	19
7.3 Behaviorální symptomy Huntingtonovy nemoci	22
7.3.1 Poruchy osobnosti a chování	23
7.3.2 Afektivní poruchy	24
7.3.3 Úzkostné poruchy	25
7.3.4 Psychotické poruchy	25
7.4 Kognitivní deficit u Huntingtonovy nemoci	25
7.4.1 Dysexekutivní syndrom	26
7.4.2 Poruchy pozornosti, učení a paměti	26
7.4.3 Poruchy vizuálně percepčních a zrakově prostorových funkcí	26
7.4.4 Jazyk a řeč	27

7.4.5 Demence	27
8. Problematika asymptomatických nositelů mutace Huntingtonovy nemoci	28
8.1 Etické aspekty presymptomatického testování	29
8.2 Proces prediktivního protokolu	29
8.3 Psychosociální aspekty pozitivního genetického testu	31
9. Preklinické markery Huntingtonovy nemoci	32
10. Psychosociální problematika pečovatелů	32
11. Terapie Huntingtonovy nemoci	34
11.1 Možnosti farmakologického ovlivnění hybných projevů	35
11.2 Možnosti farmakologického ovlivnění psychopatologie	36
11.3 Nefarmakologická léčba	38
12. Literatura	39

B. Studie č. 1: Význam psychiatrického vyšetření v prediktivním genetickém testování u Huntingtonovy nemoci

48

1. Úvod	49
2. Soubor a metodika	53
3. Výsledky	56
4. Diskuse	63
5. Závěr	67
6. Literatura	68

C. Studie č. 2: Dopad Huntingtonovy nemoci na osoby pečující o nemocné: Zkušenosti v České republice

73

1. Úvod	74
2. Soubor a metodika	77
3. Výsledky	78
4. Diskuse	80

5. Závěr	82
6. Literatura	82
D. Seznam publikovaných původních prací autorky se vztahem k tématu postgraduálního studia	83
E. Abstrakty	85
F. Přílohy	90
1. Presymptomatické testování na Huntingtonovu chorobu: vstupní psychiatrické zhodnocení	91
2. Dotazník pro rodinné příslušníky pacientů s Huntingtonovou choreou	98

A. Huntingtonova nemoc – obecná část

1. Úvod

Huntingtonova nemoc (HN) je neurodegenerativní autozomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné mutací genu IT 15 na krátkém raménku 4. chromozomu (Gusella 1983, Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993). Produktem mutace je zmutovaný protein huntingtin, který se účastní řady buněčných pochodů, ale jeho přesná role v patofyziologii HN není dosud uspokojivě objasněna (Bates 2002). Klinický obraz je podmíněn degenerací striata a jeho spojů s frontálními laloky (Albin 1989).

HN je modelovým neuropsychiatrickým onemocněním, u něhož se kombinují symptomy obou oborů v různých variantách a intenzitě.

Již v počátku nemoci a často i před neurologickou symptomatikou jsou přítomny nespecifické změny osobnosti a chování, poruchy psychomotorického tempa, pozornosti, paměti a exekutivních funkcí (Ho 2003). Velmi časté jsou změny afektivity typu deprese, anxiety, iritability a apatie (Naarding 2001). Pro HN je dále typická progresivní kognitivní deteriorace až do stádia demence.

Z neurologického hlediska se HN projevuje především pozvolným rozvojem mimovolních pohybů, převážně choreatického charakteru, ale rovněž dystonických dyskinezií, dále se objevují poruchy volných pohybů, chůze a stability, dysarthrie a dysfagie přispívající ke kachektizaci nemocného.

S progresí nemoci se postupně pacient stává plně závislým na péči druhých osob. V současné době lze některé příznaky symptomaticky tlumit, kauzální terapie však dosud neexistuje.

2. Historie Huntingtonovy nemoci

Za popis nemoci vděčíme praktickému lékaři z Ohia ve Spojených státech amerických **Georgi Huntingtonovi**, který v roce 1872 poprvé onemocnění uceleně charakterizoval (Huntington 1872). Pocházel z lékařské rodiny a již jeho otec a dědeček, oba lékaři, pozorovali v oblasti East Hamptonu na Long Islandu několik generací rodin s výskytem HN. George Huntington tak měl

pro svoji publikaci k dispozici pozorování za 78 let lékařské praxe. Popsal všechny důležité aspekty nemoci, tj. manifestaci v dospělosti, progresivní průběh s fatálním koncem, choreatické pohyby kombinované s mentálním postižením, suicidální tendence a hereditu.

V roce 1883 Westphal popsal juvenilní formu HN u 18-letého pacienta, u něhož dominovala rigidita a hypokineze.

Významný přínos pro výzkum HN měl v 50. letech 20. století praktický lékař Americo Negrette. Zjistil, že v izolovaném společenství u jezera Maracaibo ve Venezuele je ohnisko HN s velmi vysokým počtem nemocných. V této lokalitě poté mohla proběhnout celá řada systematických výzkumů vedoucích až k nalezení konkrétní genové mutace. K němu dospěl v roce 1983 Gusella, když mutaci lokalizoval na 4. chromozom (Gusella 1983). Přesně o 10 let později byla objasněna podstata mutace podmiňující vznik HN – zmnožení trinukleotidu (tripletu) CAG (cytosin-adenin-guanin) (Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993).

3. Epidemiologie Huntingtonovy nemoci

Celosvětová prevalence HN se pohybuje okolo 5-15:100 000 (Harper 1992, Al-Jader 2001). Nižší výskyt byl zaznamenán u Japonců, Číňanů a afrických černochů. V České republice zatím nebyly realizovány přesné epidemiologické studie, prevalence HN se pouze odhaduje, a to na 1:10-15 000 (Židovská 1998).

Genealogické studie napovídají, že mutace HN pochází z Východní Anglie a odtud se v roce 1649 rozšířila prostřednictvím tří migrantů do Nové Anglie v USA (Walker 1981, Quarrell 1988).

Onemocnění se v britských koloniích rozšířilo zejména v 19. století (USA, Kanada, Austrálie, Jižní Afrika). Do Austrálie byla nemoc přivezena pravděpodobně hlavně trestanci deportovanými z Velké Británie. K tomu pravděpodobně mohly napomoci psychopatologické odchylky patřící k symptomům této nemoci, především iritabilita, sklony k verbální a fyzické agresi a kriminálním činům.

Jak již bylo výše zmíněno, největší incidence a prevalence lidí s HN je ve Venezuele, kde ve vesnicích u jezera Maracaibo žije nejméně 1000 lidí s klinickými známkami nemoci a téměř 3000 se jich nachází v presymptomatickém stadiu (Young 1986, Penney 1990). Běžný je zde i výskyt homozygotních genotypů (Wexler 1987). Nemoc se začala v této oblasti šířit v první polovině

19.století od jediného člověka. Geografická a sociální izolace tohoto regionu, extrémní chudoba, nedostatek zdravotní péče a strach z nemoci zde vede k existenci uzavřených komunit s příbuzenskými sňatky.

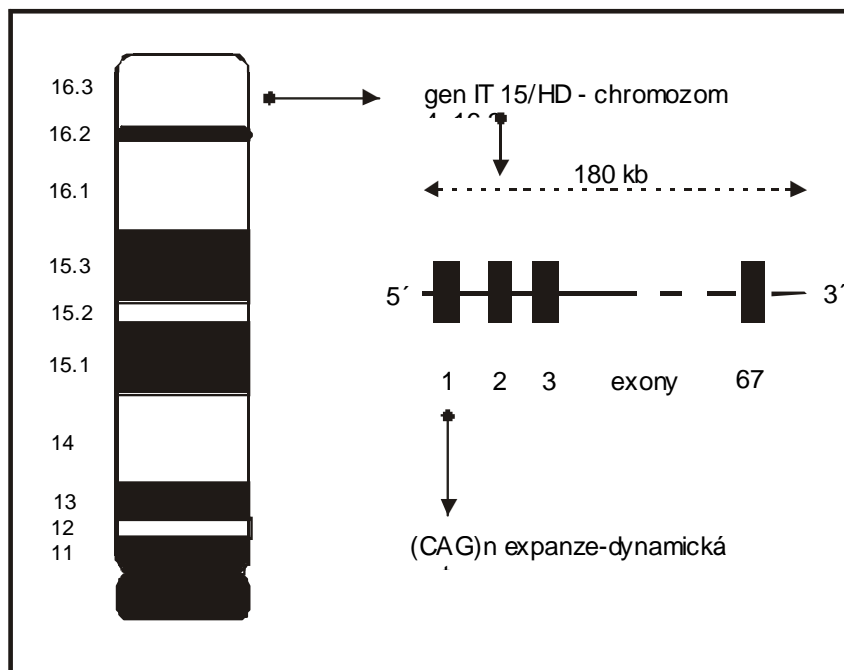
Naopak v Německu bylo dosaženo snížení prevalence HN vlivem nacistické diskriminace postižených jedinců a sterilizací či vyvražděním celých rodin s výskytem HN (Harper 1992).

4. Etiopatogeneze Huntingtonovy nemoci

4.1 Gen Huntingtonovy nemoci

HN je autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací genu IT-15, který je lokalizován na krátkém raménku 4. chromozomu v místě 4p16.3. Za fyziologických okolností je produktem tohoto genu protein zvaný huntingtin. Mutace genu se projeví abnormálně dlouhou sekvencí CAG tripletů (cytosin-adenin-guanin), která vede ke vzniku huntingtinu s odlišnými vlastnostmi.

Gen IT15 je znázorněn na obr. č. 1.



Obr. č. 1: Lokalizace IT15/HD (podle Židovské 1998)

U zdravého člověka je délka řetězce 10 až 26 CAG tripletů. Alely s počtem repeticí 27-35 jsou označovány jako intermediální (tzv. šedá zóna) - toto množství repeticí nevede k rozvoji HN u svého nositele, je však považováno za nestabilní, tzn. že počet tripletů se může v intergeneračním přenosu zvýšit, a to až nad množství potřebné pro klinickou manifestaci HN (Semaka 2010). V případě 35-39 tripletů je prognóza zcela nejistá – tento počet již představuje určitou nejistotu i pro svého nositele; jedná se o tzv. neúplnou penetranci, při které není jisté, zda její nositel sám onemocní (Kremer 1994, Rubinsztein 1996). 40 a více CAG tripletů znamená jisté onemocnění, pokud se nositel genu dožije věku manifestace nemoci (Andrew 1993, Snell 1993).

Se zvyšujícím se počtem tripletů se zvyšuje i nestabilita – dochází k expanzi počtu tripletů (Telenius 1994, Kovtun 2004, Leeflang 1995). Na druhou stranu jsou popsány i případy kontrakce (redukce počtu) tripletů.

Opakovaně bylo prokázáno, že čím větší je počet CAG tripletů, tím časněji se onemocnění začne manifestovat (Andrew 1993, Snell 1993, MacMillan 1993, Duyao 1993). Věk nástupu příznaků však nelze bohužel dle počtu tripletů predikovat, neboť je zřejmé, že kromě počtu repeticí se uplatňují ještě další modifikující faktory (tzv. gene modifiers) (Metzger 2006). Délka CAG řetězce má hlavní vliv především v extrémních hodnotách – tj. prahová délka 36-39 repetic a velmi vysoký počet, nad 60 repetic (Snell 1993, Andrew 1993, Rubinsztein 1996). Vysoký počet CAG tripletů se vyskytuje především při paternálním přenosu vzhledem k vyšší pravděpodobnosti expanze počtu tripletů během spermatogeneze oproti ovogenezi (Trottier 1994, Leeflang 1995, Kremer 1995).

4.2 Genový produkt – protein huntingtin

Gen IT-15 kóduje vznik bílkoviny označované **huntingtin**. Tento protein obsahuje vždy polyglutaminový řetězec, jehož délka je dána počtem opakování CAG tripletů (1 CAG triplet = 1 glutamin). Fyziologická funkce huntingtinu není zcela známa (Roth 2010). Ví se, že huntingtin reguluje tvorbu neurotrofního faktoru označovaného jako brain derived neurotrophic factor, který hraje roli ve vývoji buněk striata (Zuccato 2009). V jiných studiích byl prokázán

antiapoptotický efekt huntingtinu. Huntingtin je tzv.ubikviterní protein – vyskytuje se ve všech typech buněk lidského těla, v mozku se exprimuje rozdílnou měrou v různých oblastech. Protein huntingtin je vitálně významný – pokud je jeho tvorba zablokována, dochází k závažné poruše vývoje mozku neslučitelné s postnatálním životem (Zeitlin 1995).

Patologický huntingtin vznikající mutací v IT-15 genu má následkem nadměrného počtu CAG repeticí prodloužený polyglutaminový řetězec a tím získává jiné vlastnosti. Zdá se však, že zcela neztrácí svoji původní funkci, protože umožňuje prenatální vývoj mozku a k manifestaci choroby dochází až v průběhu života; to nasvědčuje jeho oddáleným toxickým efektům.

5. Neuropatologie a patofyziologie Huntingtonovy nemoci

5.1 Základní anatomické a patologické poznámky

Incipientní a i v dalším průběhu dominantní neuropatologické změny u HN jsou vázány na **striatum**. Striatum se řadí do systému bazálních ganglií. Klasický pohled na bazální ganglia v sobě zahrnuje především jejich význam v hybných dějích, a to zejména v koordinaci automatických a účelných pohybů, v udržování svalového napětí a v udržování vzpřímeného stoje (Albin 1989). Také mechanismy chůze jsou významně ovlivňovány bazálními ganglii. Role bazálních ganglií se neomezuje jen na koordinaci pohybů, ale i na jejich plánování a sekvenaci. Již od 80.let 20.století je však zřejmé, že bazální ganglia mají významnou úlohu i v regulaci afektivních a kognitivních procesů a složitých mentálních integrací (Cummings 1993, Tekin 2002). Samozřejmě bazální ganglia nefungují jako izolovaná jednotka, ale úzce kooperují především s frontálními laloky, limbickým systémem, thalamickými jádry a některými strukturami kmene.

Patologické změny striata se v časných stádiích HN týkají pouze určitých buněčných subpopulací. Jako první jsou pozorovány degenerativní změny v systému tzv. středně velkých ostnitých neuronů, které obsahují neurotransmitter gama-amino-máselnou kyselinu (Perry 1973). V další progresi však dochází k degenerativním změnám i v jiných oblastech mozku, nejdříve v dalších strukturách bazálních ganglií, dále ale i v kmenu, hypothalamu, mozečku (Vonsattel 1985). Podle

nových výzkumů se ukazuje, že relativně časně se v průběhu HN objevují i změny kortikální (Rosas 2008). Pro pokročilá stádia HN je charakteristická globální těžká atrofie celého mozku značící, že původní selektivní neurodegenerace v časovém rozvoji nemoci ztratila svoji selektivitu a postihuje mozek jako celek. Klasifikací tíže postižení HN z neuropatologického hlediska se systematicky zabýval Vonsattel (Vonsattel 1985), který podle závažnosti změn jednotlivých subpopulací vytvořil 5-stupňový grading.

5.2 Patofyziologie

Striatum, tj. struktura postižená dominantně již v incipientních stádiích HN, hraje významnou roli v regulaci hybnosti. Striatum je výchozí strukturou pro tzv. přímou a nepřímou motorickou dráhu. Striatální neuronální subpopulace odumírající nejdříve je zapojena do nepřímé dráhy bazálních ganglií. V důsledku dysfunkce této nepřímé dráhy vzniká hyperaktivita kortexu s rozvojem chorey (Roth 2010). Teprve později dochází k dysfunkci neuronů zapojených do přímé motorické dráhy. Porucha přímé dráhy vede k útlumu kortikální aktivity, což znamená, že chorea postupně vymizí a v pokročilých stádiích HN se rozvíjí ztráta volní hybnosti a globální akineze (Roth 2010).

Striatum je však zapojeno i do okruhů kontrolujících mentální činnost – jsou to tři tzv. frontostriatothalamické okruhy (Cummings 1993, Tekin 2002). Jsou označovány podle názvů okřsků frontální kůry, které jsou do okruhů zavzaty. Jedná se o následující okruhy: tzv. **dorsolaterální okruh**, při jehož dysfunkci dochází k rozvoji poruchy exekutivních funkcí, dysexekutivnímu syndromu (podrobně viz kap. 7), **orbitofrontální okruh**, jehož porucha se projevuje především desinhibicí chování a emočními změnami a tzv. **přední cingulátový okruh**, jehož dysfunkce je v podstatě inverzní k mediofrontálnímu syndromu, tj. nemocný přestává komunikovat, spontánně se pohybovat, přijímat potravu a v těžkých případech se tento stav popisuje jako tzv. akinetický mutismus. Všechny výše popsané klinické projevy se u HN v individuálních kombinacích vyskytují a jejich vznik je způsoben právě poruchou striata zapojeného do zmiňovaných okruhů. Identický klinický obraz se samozřejmě objeví i u postižení v jiných etážích těchto okruhů. Vzhledem k tomu, že neuropatologické změny HN nejsou vázány výlučně na striatum, hrají v mentální poruše roli i změny jiných oblastí mozku, a to především

dysfunkce některých kmenových systémů, změny limbického systému a kortexu. Častá deprese či iritabilita s agresivitou bývá spojována s dysfunkcí systému rapheálního, kde hraje hlavní roli transmitter serotonin. Poruchy kortikálních oblastí tzv. mesolimbického a mesokortikálního systému jsou zřejmě zodpovědny za poruchy chování i kognice a oblasti tzv. ventrálního striata mohou být zodpovědny za psychotické projevy.

6. Diagnostika Huntingtonovy nemoci a genetické testování

Diagnostika Huntingtonovy nemoci se opírá o rodinnou anamnézu a klinické symptomy, definitivní potvrzení přináší genetický test. V rodinné anamnéze budí suspekci i nepojmenované neuropsychiatrické onemocnění, úmrtí v psychiatrické léčebně, suicidium apod., neboť v předchozích generacích byla HN nepochybně výrazně poddiagnostikována. Současně je nutné pamatovat na to, že rodinná anamnéza může být zcela němá (falešná paternita, úmrtí předka před nástupem příznaků, absence údajů po rozvodu rodičů, nová mutace, ale i záměrné popření pacientem při obavě z diagnózy). Při známé a jednoznačné rodinné anamnéze lze o diagnóze HN uvažovat již při nástupu nespecifických prodromálních symptomů (drobné poruchy chování apod.) a event. indikovat (po dohodě s pacientem) konfirmační test. Bez jasné anamnézy je suspekce na HN obvykle výrazně opožděna, diagnóza se zvažuje až při nástupu typických dyskinetických projevů. Na možnost HN je zapotřebí myslet vždy, pokud se u dospělého člověka pozvolna rozvíjejí změny chování či kognitivní deficit v kombinaci s motorickým postižením, nejčastěji choreatického či dystonického rázu, a to i při negativní rodinné anamnéze. Jednoznačné potvrzení diagnózy potom přinese genetický test. Je však nutné si uvědomit, že genetický test pouze potvrzuje přítomnost mutace, tzn. že pozitivita testu u dosud asymptomatického jedince pouze potvrzuje přítomnost vloh pro nemoc, ale neznamená diagnózu!

Genetický test lze provést v několika modelových situacích:

Diagnostický (konfirmační) test se provádí při klinické suspekci na HN. Pacient však musí být vždy informován, že je odebírána krev za účelem genetického vyšetření na HN, musí s provedením testu souhlasit a svůj souhlas písemně potvrdit, výjimkou jsou pouze pacienti, u nichž závažnost postižení již tuto možnost vylučuje.

Prediktivní test (presymptomatický a prenatalní) se provádí u jedinců v riziku HN (tj. přímých

potomků nemocného HN), kteří jsou zatím bez příznaků HN (presymptomatický test) a přejí si znát svůj genetický status. Pokud pozitivně testovaný nebo již nemocný jedinec přistoupí k reprodukci, je možné otestovat plod v průběhu gravidity, pomocí genetického vyšetření vzorku plodové vody z amniocentézy nebo biopsie choria (prenatální test). Prediktivní testování s sebou nese celou řadu etických problémů – blíže viz kapitola 8.

7. Klinické aspekty Huntingtonovy nemoci

7.1 Klinické formy Huntingtonovy nemoci

Huntingtonova nemoc je spojena s poruchami hybnosti, kognitivním deficitem a behaviorálními poruchami. Iniciální příznaky a jejich kombinace je značně variabilní, počátek HN může mít “psychiatrickou” či “motorickou” podobu, teprve postupně se přidávají další symptomy a rozvíjí se typický klinický obraz nemoci. I nadále se však charakter a intenzita jednotlivých příznaků může měnit. Klinický počátek, obraz a progresse HN jsou podmíněny zejména počtem CAG tripletů (Andrew 1993, Duyao 1993). Počet tripletů ale není jediným faktorem, existují i další mechanismy, které ovlivňují věk nástupu nemoci. Zřejmě jsou jak genetické, tak přicházející ze zevního prostředí. O jejich podstatě se zatím ví velmi málo.

Z hlediska typického věku v počátku onemocnění rozlišujeme tři formy HN: klasickou, juvenilní a senilní.

7.1.1 Klasická forma Huntingtonovy nemoci

Nejčastější je **klasická forma Huntingtonovy nemoci** (až 90 % případů) s klinickým počátkem mezi 35.–50. rokem věku. První projevy jsou obvykle nespecifické a neumožňují jednoznačnou diagnózu. Jednou variantou vývoje bývá postupné ochuzování zájmů, netečnost k potřebám dětí a partnerů, zanedbávání sebe sama. Přidává se apatie (izolovaně, deprese nemusí být přítomna), emoční oploštělost a posléze i kognitivní deficit. Nemocný začíná selhávat v zaměstnání, bývá opakovaně propuštěn. Není-li známa rodinná anamnéza, propadá se nemocný několik let na sociálním žebříčku a dostává se do izolace, dokud se k projevům nepřidají typické motorické, zejména choreatické příznaky, které teprve umožní diagnózu. Druhou variantou je scénář, kdy jsou poruchy chování a osobnosti rovněž nespecifické, avšak “produktivní”. Objevuje

se iritabilita, emoční labilita s narušenou schopností sebekontroly, úzkostné stavy až ochromující intenzity. Až u 40% pacientů se vyskytne deprese (Mendez 1994) nebo bipolární afektivní porucha (Folstein 1987).

K problémovému chování patří dále žárlivost, podezřívavost, agresivita slovní a mnohdy i fyzická, změny sexuální apetence - hypersexualita s doprovodnými rizikovými (promiskuita, provokativní chování) a agresivními jevy (obtěžování, znásilnění), častěji však impotence (Jensen 1998). Může se objevit drobná kriminalita (např. krádeže) a problémy s alkoholem (King 1985). Relativně často lze pozorovat obsedantně-kompulzivní symptomatiku a perseverace (Beglinger 2007). Kdykoli v průběhu HN se mohou objevit také psychotické projevy (Beglinger 2007), s dominujícím paranoidním nastavením provázeným iritabilitou a agresivitou; halucinace jsou vzácnější.

Následkem tohoto typu příznaků dochází často k rodinným rozvatům, odebrání dětí apod. Až s nástupem motorických symptomů je stanovena diagnóza ex post.

Postupně se k obrazu přidávají motorické příznaky, nebo – jak již bylo výše zmíněno – jimi může onemocnět v některých případech i začínat. Jedná se především o typické **choreatické dyskineze** (mimovolní rychlé, "házivé" pohyby nestereotypního rázu, náhodně se vyskytující na různých částech těla, které lze připodobnit k házivým, tanečním pohybům). V pokročilejších stádiích se často objevuje **dystonie** a někdy i **myoklonus**. S další progresí onemocnění pozvolna ubývá dyskineze a rozvíjí se **akineticko rigidní syndrom, tzv. sekundární Westphalova forma**. Z volní motoriky je porušeno: **plánování pohybu, iniciace (akineze) a rychlost (bradykineze)** provedení pohybu. V časných stádiích lze dále pozorovat poruchy **sledovacích a sakadických pohybů očních**, vyskytuje se **dysartrie** a **latentní dysfagie**. U středně pokročilých forem HN se objevují **poruchy chůze** s tendencí k pádům a **pyramidové příznaky**. I přes zvýšený kalorický příjem dochází k váhovému úbytku, jehož příčina není dosud zcela objasněna (Hamilton 2004) – nekoreluje s mírou dysfagie ani s intenzitou mimovolních pohybů.

K velmi pokročilým a terminálním stádiím patří inkontinence, těžká dysartrie až anartrie s dysfagií, kachexie, akineticko rigidní syndrom a těžká demence. Nemocní jsou zcela odkázáni na péči druhých osob. Průměrná délka přežití je 15-20 let, nejčastější příčinou úmrtí je komplikace infekčního onemocnění.

7.1.2 Juvenilní forma Huntingtonovy nemoci

Juvenilní forma Huntingtonovy nemoci (tzv. Westphalova varianta) je relativně vzácná (8-10%). Klinické příznaky se u ní objevují před 20. rokem života, u 2% nastupují dokonce již před 10. rokem života (Rasmussen 2000). Průměrná délka přežití je podstatně kratší, pohybuje se okolo 8-10 let. V prodromálním stádiu často dominují poruchy intelektu a chování, mladiství selhávají ve škole. Objeví-li se další psychiatrické příznaky, jako poruchy pozornosti, deprese, agresivita či psychotické symptomy, bývají mylně považovány za projevy nativního psychiatrického onemocnění. Juvenilní forma HN rychle ústí do demence.

Motorické projevy se často liší od klasické formy HN. Pokud se vyskytují typické choreatické dyskineze, bývají mírné. V popředí je naopak akineticko-rigidní syndrom. Dále mohou být přítomny pyramidové příznaky, dystonie, myoklonus, nezřídka též epileptické paroxysmy.

7.1.3 Senilní forma Huntingtonovy nemoci

Senilní forma Huntingtonovy nemoci je ještě vzácnější než juvenilní, vyskytuje se asi v 5% případů, začíná po 60. roce života. Průběh je podstatně benignější než u předchozích dvou variant. "Produktivní" psychiatrické symptomy nebývají přítomny, v obraze dominuje chorea nižší intenzity než u klasické HN, s pomalejší progresí. Kognitivní postižení mívá charakter spíše izolovaných deficitů než kompletního demenciálního syndromu. Může se vyskytnout **apatie, deprese a iritabilita**.

Typické rysy jednotlivých forem HN jsou sumarizovány v tab. č. 1.

Symptom	Juvenilní forma (< 20 let věku)	Klasická forma (35.-50.rok věku)	Pozdní forma (> 60. rok věku)
Chorea	Není přítomna	Od časného stádia	Od časného stádia
Dystonie	Není přítomna	Od středního stádia	Není přítomna
Parkinsonský syndrom	Od časného stádia	Od pozdního stádia	Není přítomen
Epileptické paroxysmy	Od časného stádia	Netypický příznak	Nejsou přítomny
Léze pyramidové dráhy	Od časného stádia	Od středního stádia	Není přítomna
Cerebellární symptom	Od časného stádia	Netypický příznak	Nejsou přítomny
Afektivní poruchy	Od časného stádia, později mizí	Od časného stádia, později mizí	Nejsou přítomny
Demence	Od časného stádia	Od časného či středního stádia	Není přítomna
Psychotické stavy	Od časného stádia	Kterékoliv stádium	Netypický příznak
Progrese nemoci	Velmi rychlá	Středně rychlá	Pomalá
Heredita	Obvykle paternální	Paternální i maternální	Paternální i maternální, často však nepřítomna

Tab. č. 1: Obvyklá a typická časová manifestace hlavních symptomů a znaků u jednotlivých forem Huntingtonovy nemoci (Roth 2002)

7.2 Motorické symptomy Huntingtonovy nemoci

Vůbec nejtypičtější projevem Huntingtonovy nemoci je bezpochyby chorea. Před jejím rozvojem bývá diagnostika HN obtížná, s jejím nástupem se pravděpodobnost správné diagnózy

zvyšuje i mimo specializovaná pracoviště. Problémem ovšem je, že často následuje až s několika-
či dokonce mnoholetým zpožděním za prodromálními psychopatologickými projevy, což při
značném zpoždění diagnózy rovněž znesnadňuje zpětné určení začátku nemoci.

Choreatické dyskineze jsou mimovolní, rychlé, nepravidelné a nestereotypní pohyby v náhodné
distribuci, a to jak kořenového, tak akrálního svalstva. Nápadnými projevy chorey jsou typická
kolébavá až taneční chůze, grimasování v obličeji; dále také veškeré projevy motorické
imperistence: příznak jazyka (neschopnost udržet vyplazený jazyk v klidu, zatahování jazyka
zpět do úst) a příznak dojičky (nepravidelné rychlé záškuby svalů ruky při stisku dvou prstů
vyšetřujícího, povolování a svírání). K méně nápadným projevům chorey patří např. drobné
pohyby prstů napodobující jakoby hru na klavír, které bývá často mylně přisuzováno spíše
psychomotorickému neklidu. Přes svoji nápadnost bývá chorea méně invalidizující než porucha
volní motoriky či dystonie; velmi těžké choreatické dyskineze mohou však samozřejmě
způsobovat závažný handicap zcela zabraňující soběstačnosti. V průběhu nemoci chorea
individuálně rychle progreduje, postupně však její intenzita klesá a přechází v dystonii a posléze
v akinezi.

Od časných stádií se u HN vyskytuje porucha volní hybnosti, která zvolna progreduje a vede tak k
motorickému selhávání v mnoha základních denních aktivitách. Na rozdíl od dyskinetických
projevů, porucha volní hybnosti souvisí s progresí a délkou nemoci a také s kognitivní deteriorací
(Klempíř 2009). Mechanismy poruch volní hybnosti nejsou doposud podrobně prozkoumány.
Další hybný projev - dystonie (přetrvávající svalové stahy působící kroucení a opakované pohyby
nebo abnormální postavení postižených částí těla) se objevuje obvykle v středně pokročilých
stádiích klasické formy HN. Z dalších dyskinetických symptomů lze u HN pozorovat u některých
nemocných také myoklonus (mimovolní, rychlý a krátce trvající svalový záškub) a v pozdních
stádiích rovněž těžký, generalizovaný parkinsonský syndrom (tzv. sekundární Westphalova
varianta – tj. imobilita bez dyskinezí). Ten může vést až k naprosté imobilizaci a jejím
sekundárním komplikacím (dekubity, infekty). Samotná rigidita může být přítomna již ve
středních stádiích HN, mimo jiné i v důsledku terapie antipsychotiky.

Značný význam pro kvalitu života mají poruchy chůze, přítomné obvykle ve středních stádiích
nemoci. Chůze je „rozházená“, o široké bázi, rušená náhlými mimovolními pohyby; v pozdějších

stádiích se přidávají i pády, spolu s narůstající dystonií, bradykinezi, rigiditou a posturální instabilitou.

Velmi častým projevem nemoci je dysarthrie nastupující obvykle ve středních a pozdních stádiích nemoci, vzácněji hned v počátku. Postupem nemoci progreduje, řeč se často stává zcela nesrozumitelnou a nemocný ztrácí schopnost komunikovat s okolím v době, kdy by toho kognitivně byl ještě schopen. Občas lze pozorovat i mimovolně vzniklé zvuky typu bručení nebo povzdechů, které přerušují řeč.

Velmi závažným příznakem je dysfagie, která může způsobit až fatální následky. Při problémech s polykáním tekuté a tuhé stravy může docházet k opakovaným, klinicky němým aspiracím, posléze se projevujícím např. teplotami a recidivujícími záněty dýchacích cest. Vzácně lze pozorovat i tzv. hyperfagii, tj. polykání nerozkousaných velkých soust.

Typickým rysem pokročilých stádií nemoci je bohužel postupná kachektizace. Nebývá spojena s nápadným úbytkem chuti k jídlu ani s problémy s běžným příjmem potravy. Příčina není spolehlivě objasněna, předpokládá se účast degenerace laterálních jader hypotalamu.

Nemocní s HN mívají velmi charakteristický výraz obličeje – lze pozorovat emoční oploštělost a prázdnot pohledu spojenou s výrazem lehké omrzlosti až znechucení.

Neurologické symptomy HN jsou shrnuty v tabulce č.2.

Časté symptomy	Méně časté symptomy (mimo juv. formu)
Poruchy volní hybnosti	Epileptické paroxysmy
Chorea	Cerebellární symptomy
Dystonie	Známky léze pyramidové dráhy
Rigidita	Myoklonus
Bradykineze, hypokineze, akineze	
Poruchy chůze	
Poruchy hybnosti očí	
Dysartrie	
Dysfagie, hyperfagie	
Kachexie	
Inkontinence	
Poruchy spánku	

Tab.č. 2: Neurologické symptomy Huntingtonovy nemoci (Roth 2002)

7.3 Behaviorální symptomy Huntingtonovy nemoci

Huntingtonova nemoc je typickým neuropsychiatrickým onemocněním, jehož příznaky zasahují rovnoměrně do obou vědních oborů. S výjimkou některých pacientů se senilní formou HN se různé psychopatologické projevy a poruchy kognice objevují u všech nemocných HN (Caine 1983, Folstein 1983, Shiwach 1994). Plně rozvinutá chorea je sice pro okolí nejnápadnějším rysem, nicméně největší problémy pro kvalitu života pacienta i celé jeho rodiny často způsobují právě psychiatrické symptomy.

Hlavní psychopatologické projevy HN ukazuje tabulka č. 3.

Typ poruchy	Příklady symptomů
Poruchy osobnosti a chování	sobectví
Afektivní poruchy	deprese bipolární afektivní porucha
Úzkostné poruchy	anxieta obsese, kompulze
Psychotické symptomy	paranoidní nastavení, žárlivecké bludy méně často halucinace
Kognitivní změny	izolované kognitivní deficity demence

Tabulka č.3. Hlavní psychopatologické příznaky Huntingtonovy nemoci (Roth 2006, modifikováno)

7.3.1 Poruchy osobnosti a chování

Změny osobnosti a poruchy chování jsou velmi častými prodromy onemocnění a rozvíjí se zpravidla již několik let před vlastními motorickými příznaky. Podle některých studií se změny osobnosti vyskytují až u 79% nemocných HN (Shiwach 1994).

Povahové změny se rozvíjejí plíživě, nemocný se postupně uzavírá do sebe, ztrácí zájem o své okolí, zcela sobecky preferuje vlastní potřeby na úkor rodiny, na svých domnělých “právech” zatvrzele trvá. Uspokojování vlastních potřeb kontrastuje se zanedbáváním péče o sebe sama (časté zanedbávání hygieny) a ztrátou zájmu o práci a okolí (Paulsen 2001, Mendez 1994, Folstein 1987, Thompson 2002). Tyto změny jsou velmi často provázeny dalším typickým příznakem – **iritabilitou**. Situace nepochopení a radikálního vymáhání požadavků pak logicky ústí do značných konfliktů a afektivních výbuchů. Iritabilita je fenomenem per se, její výskyt nekoreluje s náladou ani agresivními projevy, je provokována drobnými podněty, které by za obvyklých okolností podrážděnou reakci nevyvolaly; rovněž intenzita a trvání podrážděné reakce neodpovídá situaci. V některých studiích je iritabilita společně s apatií považována za hlavní a charakteristický rys poruch chování u HN a nekoreluje ani s délkou nemoci, ani s tíží hybného a kognitivního postižení (Craufurd 2001, Thompson 2002).

Podobně jako iritabilita se zcela nezávisle na jiných projevech objevuje i izolovaná **apatie**, která může významnou měrou limitovat kvalitu života a celkové funkční schopnosti i při dosud zachované hybnosti a kognici. Vyskytuje se až u 70 % nemocných HN (Craufurd 2001). Pokud apatie není symptomem depresivního syndromu a objevuje se izolovaně, je velmi obtížně terapeuticky ovlivnitelná.

Relativně časté jsou projevy verbální **agrese**, výjimkou není ani agrese fyzická. Projevuje se častěji u těch pacientů, kteří k ní měli sklon po celý život. Typické je, že je dominantně nasměrována vůči nejbližším, ale neprojevuje se v rámci širší veřejnosti (např. ve zdravotnickém zařízení).

V počátku HN se někdy vyskytne drobná kriminalita, např. krádeže, bezohlednost při řízení, řízení v opilosti, vandalismus apod. (Jensen 1998), vzácněji abusivní alkohol (King 1985). Okolí tyto situace vnímá jako „bezcharakterní“ projevy, jde však již o chorobné změny.

Počáteční stádium HN bývá provázeno změnami sexuální apetence – relativně zřídka ve smyslu jejího zvýšení k hypersexualitě a vyplývajícími sekundárním projevům typu promiskuity, sexuální agresivity nebo provokativního chování. Podstatně častěji dochází k poklesu apetence, mnohdy i k impotenci (Fedoroff 1994).

Jako většina psychiatrických onemocnění je i HN provázena absencí náhledu. To způsobuje značné potíže zejména v počátečním období, kdy nemocný trvá na pokračování v činnostech, které již reálně není schopen vykonávat nebo při jejich výkonu ohrožuje své okolí (např. řízení auta, finanční rozhodování apod.).

Uvedené osobnostní a povahové změny bývají nejčastějším zdrojem problémů a konfliktů v rodině, největší měrou zatěžují zejména pečovatele.

7.3.2 Afektivní poruchy

Až u 40% nemocných s HN se vyskytne **depresivní porucha** (Mendez 1994, Folstein 1987, Shiwach 1994), u poloviny z nich v závažné podobě. U třetiny nemocných může být deprese prodromem onemocnění, a to i u jedinců, kteří neznají své riziko. S progresí nemoci depresivních příznaků ubývá. Asi u 10% nemocných je přítomna **bipolární afektivní porucha** (Folstein 1987, Mendez 2000).

Závažným problémem HN je **suicidalita**. Suicidální pokusy se v této populaci vyskytují podstatně častěji než u zdravých, podle některých pramenů je prevalence až 12% (Schoenfeld 1984), více než 2 % nemocných HN umírá suicidiem (Farrer 1986, Di Maio 1993, Rosenblatt 2000).

7.3.3 Úzkostné poruchy

Úzkost bývá častým příznakem zejména v počátečních stádiích nemoci. Do značné míry bývá situačně podmíněná – nastupuje v okamžiku, kdy nemocný není schopen zvládnout banální úkol nebo dříve rutinně vykonávané povinnosti. Někdy může kulminovat až do panické podoby. Z psychiatrického hlediska se obvykle mezi úzkostné poruchy řadí i **obsedantně-kompulsivní porucha**. U HN se jen raritně vyskytuje v klasické podobě, častěji bývá modifikována “organickými” faktory, především změnami kognice. Někdy se hovoří spíše o perseverativním myšlení a chování. Příznaky tohoto spektra se vyskytují asi u 20-30% pacientů (Marder 2000, Anderson 2001).

7.3.4 Psychotické poruchy

Psychotické stavy se u HN objevují přibližně u desetiny (3–12%) pacientů (Mendez 1994, Folstein 1987, Rosenblatt 2000).

Typické bývá generalizované paranoidní nastavení spojené s iritabilitou a agresivním chováním. V partnerském životě se objevují žárlivecké rysy, v kontaktu se zdravotnictvím hostilita a podezřavost. Halucinace jsou mnohem vzácnější. Z negativních symptomů lze pozorovat např. ztrátu iniciativy nebo neschopnost udržet osobní vztahy, odlišení od apatického syndromu a kognitivního deficitu však může být obtížné.

7.4 Kognitivní deficit u Huntingtonovy nemoci

Narušení kognitivních funkcí se vyskytuje u všech nemocných HN. Již v časných stádiích se objevují izolované kognitivní deficity, postupně se rozvíjí dysexekutivní syndrom a nedojde-li k předčasnému úmrtí z jiných příčin, ústí obraz ve 100% případů do demence. Rozvoj kognitivní deteriorace je dosti individuální, mohou nastat i delší stacionární období. Míra kognitivní deteriorace nebývá přímo úměrná behaviorálním ani neurologickým symptomům.

7.4.1 Dysexekutivní syndrom

Jako **exekutivní funkce** označujeme kognitivní funkce podílející se na plánování cílené činnosti, řešení problémů – jsou to schopnosti plánovat, rozhodovat a realizovat cílevědomé postupy a výkony. Exekutivní funkce také umožňují respektovat pravidla sociálního chování, adaptovat se na nečekané proměny okolností, vykonávat větší počet činností současně, umísťovat jednotlivé události v čase a prostoru, ukládat, zpracovávat a vyvolávat informace z paměti.

Dysexekutivní syndrom vzniká následkem poškození frontálních laloků a frontostriálních okruhů, zejména pak dorzolaterálního prefrontálního okruhu.

Exekutivní dysfunkce se u HN projevuje již v časných stádiích a vede brzy ke ztrátě zaměstnání a později i k selhávání v běžných denních aktivitách a soběstačnosti.

7.4.2 Poruchy pozornosti, učení a paměti

Snad nejčasněji se ve vývoji kognitivních poruch u HN objevují poruchy pozornosti, které výrazně narušují učení a paměť. Proto se již od počátku nemoci vyskytují potíže s učením novým poznatkům a s jejich vybavením. Schopnost retence získaných poznatků však překvapivě zůstává dlouho normální (Lundervold 1994). Nejvíce postižena je pracovní paměť. U HN (a stejně tak u ostatních chorob bazálních ganglií, které jsou doprovázeny kognitivním deficitem) však dobře funguje efekt nápovědy, kdy po připomenutí je pacient schopen si potřebnou informaci vybavit (Butters 1985).

Pro pacienty je zatěžující porucha explicitní paměti sloužící k uchování vzpomínek v čase a prostoru (epizodická paměť) a znalostí o okolním světě a událostech (sémantická paměť). Její zhoršení vede k problémům s volným vybavením informací (nová jména a události, časové údaje). Učení motorickým dovednostem, tedy implicitní paměť je u HN také výrazně narušena. Tato porucha vede k opakovanému selhávání v mnoha činnostech, vede k časně invalidizaci a v pozdní fázi nemoci se objevuje také díky této dysfunkci postižení základních motorických úkonů. Dlouhodobá paměť je však u HN překvapivě dobře zachována až do pokročilejších stadií nemoci.

7.4.3 Poruchy zrakově-prostorových funkcí

Řada studií popisuje poškození zrakově-prostorových funkcí u HN bez ohledu na míru motorického postižení (Brown 1988, Bamford 1989, Mohr 1991). Tyto poruchy anatomicky a funkčně souvisí s postižením striata a frontostriálních drah (Lawrence 2000, Bylsma 1992).

Vizuálně percepční deficit je patrný při srovnávání a rozlišování obrazců a objektů (Brouwers 1984, Lawrence 1996). Vizuokonstrukční deficit se projevuje zejména v testech vyžadujících plánování a organizaci. Pacienti s HN mají deficit intrapersonální orientace. Ten se projevuje například sleduje-li pacient předem vyznačenou trasu na mapě rozdělené do čtvercových polí a současně je měněna poloha mapy vůči subjektu (Brouwers 1984, Bylsma 1992). Extrapersonální orientace v prostoru bývá naopak dobře zachována – nemocní s HN nemají velké problémy s lokalizací objektů v jejich okolí jako mají například pacienti s demencí Alzheimerova typu.

7.4.4 Jazyk a řeč

Řečový projev je u Huntingtonovy nemoci komplikován někdy již v počátečních stádiích poruchou artikulace a prozodie (zabarvení a výška hlasu, hlasitost, pauzy, melodie, rychlost a přízvuk). Pro HN je typická především tzv. hyperkinetická dysartrie, která působí velmi obtížně srozumitelnou komunikaci. Řeč pacientů s Huntingtonovou nemocí připomíná řeč opilého člověka. V pokročilých stádiích je řeč přerývaná až zcela nesrozumitelná. Pokud však dysartrie není výrazná, pacienti jsou schopni běžné konverzace. S progresí onemocnění vážně volné vybavování - nemocní hledají vhodná slova. Verbální produkce bývá poznamenána změnou řečového tempa (typický rys dysartrie) a zejména zhoršenou koncentrací pozornosti. Pacienti nejsou v řeči spontánní, málokdy iniciují hovor, v odpovědích na dotazy jsou patrné velké latence. Mnoho nemocných mimovolně vokalizuje, často se u nich objevují echolalie a perseverace. Mezi prvními kognitivními příznaky se objevuje zhoršení verbální fluence (Bayles 1985). Porušena je i percepce řeči, zejména vnímání prozodie. Neschopnost pochopit rytmus a změny intonace může být příčinou konfliktních situací a vést k sociální izolaci (Speedie 1990).

7.4.5 Demence

Pro HN je typická demence subkortikálního typu, u které dominují poruchy exekutivních funkcí, poruchy chování (iritabilita, apatie, obsedantně kompulzivní projevy apod.), nálady (deprese) a úzkostné projevy. Na rozdíl od demence kortikálního typu (Alzheimerova demence) jsou fatické, praktické a gnostické funkce až do pokročilých stádií HN relativně zachovány.

Jednotlivé izolované kognitivní deficity se objevují již na počátku nemoci a postupem času se prohlubují a přidávají další (Paulsen 2001, Mendez 1994, Snowden 2000). Poruchy pozornosti, paměti a mentální flexibility, spolu s dysexekutivním syndromem patří k prvním kognitivním

projevům deteriorace. Pro časná stadia HN je typické zachování normálního výkonu v testech zaměřených na globální kognitivní schopnosti.

8. Problematika asymptomatických nositelů mutace Huntingtonovy nemoci

Od roku 1993 je možné zjistit přítomnost mutace HN jak u nemocných, tak u tzv. osob v riziku, tj. u doposud zdravých přímých potomků či sourozenců nemocných či pozitivně testovaných na HN.

Zjištění nosičství patologického genu je doprovázeno velkou mírou stresu a závažnými konsekvencemi pro další život: onemocnění je neléčitelné, přináší progredující devastaci hybného i psychického stavu, 50% riziko dědičnosti do další generace a v neposlední řadě i četné negativní dopady na "zdravé" rodinné příslušníky. Osoba v riziku má dvě nezadatelná a na stejné úrovni stojící práva: právo vědět a právo nevědět svůj genetický stav.

Provedení testu s průkazem mutace sice ukončí nejistotu a může umožnit lépe se rozhodovat o budoucnosti, např. plánování rodičovství, vzdělání a zaměstnání.

Na druhé straně však dochází ke ztrátě naděje a přítomnost mutace nutí svého nositele do konfrontace s mnoha tragickými psychosociálními dopady a s možností předání vloh pro nemoc potomkům.

Proto je pro testování presymptomatických jedinců doporučen mezinárodní protokolární postup (IHA and WFN Research Group on Huntington's chorea 1994) zahrnující několik genetických konzultací, neurologické, psychologické a psychiatrické vyšetření. Cílem jednotlivých sezení je seznámit žadatele podrobně s nemocí i testováním, posléze ověřit jeho vhlad do problematiky, ujasnit si motivaci a přínos testu a v neposlední řadě zjistit adaptační mechanismy žadatele na zátěžové situace. Celý proces prediktivního protokolu výrazně snižuje riziko suicidalitu (Timman, 2004), nicméně jej neeliminuje.

Z mnohaletých zkušeností s prediktivním protokolem v mnoha centrech světa vyplývá, že realizace prediktivního genetického testu je poměrně nízká, pohybuje se mezi 5-25% v různých zemích světa (Tibben 2007).

Provedení protokolu by nemělo omezovat autonomii osoby v riziku (rozhodnutí o provedení je rozhodnutí osoby v riziku, nikoli lékaře), ale na druhé straně by mělo osobě v riziku pomoci (benefit testu).

8.1 Etické aspekty presymptomatického testování

Presymptomatické genetické testování s sebou přineslo závažné etické problémy: test je dostupný a velmi spolehlivý, jeho pozitivita však znamená pouze zdrcující informaci bez možnosti jakékoli intervence. Nástup příznaků HN představuje životní zlom, ztrátu "normální" perspektivy, progresi mentálního i hybného handicapu až k plné závislosti na okolí, vyřazení z osobního, pracovního i sociálního života, to vše na vrcholu produktivního věku, s vědomím 50% rizika dědičnosti pro potomky a stále bez možnosti být jen zpomalit progresi nemoci. Realizace presymptomatického testu samozřejmě ukončí nejistotu a může pomoci při rozhodování o základních plánech do budoucnosti (uzavření manželství, plánování rodičovství, finanční zabezpečení atd.), tento pragmatický benefit je však zaplacen ztrátou veškeré naděje, nutností konfrontovat se se všemi negativními následky a rizikem pro další generaci. Konkrétní přínos testu je velmi individuální, záleží na osobnostních dispozicích každého uchazeče o test, na jeho frustrační toleranci a celkové životní situaci. Vzhledem ke všem konsekvencím pozitivního výsledku musí každý testovaný nést plnou zodpovědnost za své rozhodnutí, nelze jej k testu manipulovat.

Z etického hlediska je nezbytné pamatovat na to, že člověk má stejné právo vědět i nevědět! Motivací žadatele o provedení testu je obvykle touha po sdělení negativního výsledku, tj. že není nositelem mutace. Velmi často také žadatel není dostatečně informován o charakteru nemoci, především o její nevléčitelnosti a devastujícím rázu. Proto je dodržován tzv. protokolární postup, který žadateli umožní získat potřebné informace a čas na jejich zpracování před konečným rozhodnutím.

8.2 Proces prediktivního protokolu

Doba protokolárního postupu trvá přibližně 10-12 týdnů. Žadatel vstoupí do prvního rozhovoru s klinickým genetikem - specialistou, který mu vysvětlí všechny základní aspekty nemoci a problematiku provedení testu. V intervalu mezi vstupním rozhovorem a další genetickou

konzultací absolvuje neurologické vyšetření u lékaře - specialisty, který má vyloučit či potvrdit eventuální iniciální symptomy choroby a také informuje žadatele o nemoci a odpovídá na jeho dotazy. Následuje genetická konzultace, po které žadatel absolvuje psychologické vyšetření. V následující době by měl žadatel absolvovat psychiatrické vyšetření (opět k vyloučení symptomů nemoci a k hodnocení duševního stavu v průběhu rozhodování). Při další genetické konzultaci, opět za 3-4 týdny hodnotí genetik společně se žadatelem jeho motivace, výhody a nevýhody provedení testu atd. Pokud žadatel absolvuje celý protokol a své rozhodnutí nezmění, dostaví se k závěrečnému pohovoru, po kterém podepíše informovaný souhlas, následuje odběr krve. Za přibližně 2-3 týdny se osobně dostaví ke sdělení výsledků. Nutný je doprovod rodinného příslušníka, který není v riziku, nebo jiné blízké osoby. Po sdělení pozitivního i negativního výsledku zůstává testovaný subjekt a jeho rodina ve styku s odborným týmem, je kontaktován s patientskou organizací.

Poté, co se lidé v riziku dozvědí o možnosti prediktivního genetického testování, většina všech osob si chce ihned nechat provést test, v průběhu protokolu se jejich počet snižuje (hlavní důvody jsou: strach ze ztráty naděje, obavy před sledováním sama sebe a hledáním prvních příznaků atd.)

Důležité otázky probírané v průběhu protokolu jsou: Víím, co chci vědět? Proč to chci vědět? Proč to chci vědět právě teď? Co chci a co mohu změnit v závislosti na výsledku testu? Co je pro a co proti provedení testu? Kdo mi pomůže?

Osoby, u kterých byl test proveden, vykazují méně depresivních a úzkostných projevů než osoby v riziku, jež testování nepodstoupily. Většina testovaných osob jako pozitivní přínos testu bez ohledu na výsledek uvádí pocit jistoty (Codori 1994). V největším riziku rozvoje deprese jsou bezdětné osoby ve věku blížícím se obvyklé době manifestace nemoci, které nepodstoupily genetický test. Veliké problémy mohou nastat v situaci, kdy je prokázáno nosičství 35 - 39 CAG repetit. V takovém případě totiž vyšetření nedává jednoznačnou odpověď na budoucnost jedince a může tak negativně ovlivnit celý zbytek života (Maat-Kievit 2000). Paradoxně u některých osob v riziku, kde nebyla potvrzena mutace, se mohou objevit psychické problémy a to ve smyslu „pocitů viny za přežití a úniku z rodinného prokletí“.

Počet tripletů zjištěných v prediktivním testování neumožní spolehlivou predikci věku nástupu prvních klinických obtíží - většina osob, kteří onemocní klasickou formou HN, má počet tripletů mezi 40-45 a tam predikce nástupu klinických projevů podle počtu tripletů není možná, vliv modifikujících faktorů může být velmi významný (např. osoba s počtem tripletů 40 může onemocnět dříve než osoba s 45 triplety).

8.3 Psychosociální aspekty pozitivního genetického testu

Osoby, u nichž byla genetickým vyšetřením potvrzena přítomnost mutace, se různým způsobem vyrovnávají s možností manifestace nemoci (Timman 2004). Mnoho lidí pomocí racionalizace, projekce či potlačení vědomí rizika vede normální život až do objevení příznaků nemoci.

Psychologickým testováním asymptomatických nosičů mutace se zjistilo, že se hlavní rysy osobnosti významně nemění ani po sdělení pozitivního výsledku (Decruyenaere 1996). Intenzita deprese a beznaděje před stanovením diagnózy je nejlepším prediktorem reakce jedince po testování bez ohledu na vlastní výsledek testu (Meiser 2000). Ukazuje se, že lidé, kteří byli depresivního ladění před testem, trpí větším stresem po testování. Naopak anxiózní pacienti po testu pociťují částečné zmírnění svých úzkostných stavů (Codori 1994). Celou situaci lépe zvládají lidé religiózně založení.

Další faktory, které se ukázaly jako přitěžující pro vyrovnání se s nepříznivým výsledkem testu jsou ženské pohlaví a potomci. Výsledek testu může negativně ovlivnit situaci v partnerských vztazích a v rodině. Objevuje se také diskriminace v zaměstnání, ve vzdělávání a v pojištění. Sebevraždy u pozitivně testovaných osob jsou častější než v běžné populaci (Timman 2004). Také partneři nositelů mutace jsou vystaveni vyšší psychické zátěži, zvláště pak, mají-li s pozitivně testovaným jedincem děti. Lidé v riziku i jejich blízcí s těžšími psychickými obtížemi mohou výrazně profitovat ze spolupráce s týmem psychiatrů a klinických psychologů i genetiků, a to jak před testem, tak i později (Meiser 2000). K důležitým opatřením patří správné vyhodnocení situace a velmi zevrubné informování lidí v riziku i celé jejich rodiny. Lze tak předcházet četným nedorozuměním, konfliktům a frustracím z předčasné ztráty komunikace a sociální izolace a nesnižovat nadměrně kvalitu života.

9. Preklinické markery Huntingtonovy nemoci

Jak pro klinické sledování, tak pro výzkum HN je extrémně významné pokusit se definovat, kdy se ze zdravé osoby, nositele mutace, stává nemocný HN – tedy definovat rysy fenokonverze. Z mnoha studií je již zřejmé, že drobné behaviorální poruchy (např. deprese, apatie, ale i iritabilita, agresivita) předchází i o mnoho let manifestaci hybných projevů HN (Duff 2007). Opakovaně byly např. zaznamenány případy, kdy nemocný byl řadu let před nástupem neurologické symptomatiky léčen psychiatrem pro depresivní poruchu aniž nemocný věděl, že je v riziku HN a rodinná anamnéza byla také negativní (Dewhurst 1970).

V posledních letech se objevily práce o subklinických změnách kognitivních funkcí ještě před jasnou klinickou manifestací HN (Foroud 1995, Paulsen 2001, Julien 2007). Podle některých se jedná o změny, které jsou přítomny řadu let před klinickým nástupem (Snowden 2000). Pro osoby v presymptomatickém stádiu je typické zpomalení psychomotorického tempa (Lemiere 2004). Rovněž byly zaznamenány poruchy v testech zaměřených na pozornost, verbální paměť, exekutivní funkce, inteligenční kvocient (Lemiere 2004). Zajímavým zjištěním je specifická neschopnost rozeznávat výrazy obličeje, nejen u nemocných s HN, ale i u nositelů mutace HN (Sprengelmeyer 1996, Gray 1997).

Aylwardová et al. prokázali, že metoda tzv. MRI volumetrie – možnost, jak matematickými postupy získat objemy zvolených částí mozku – má výraznou senzitivitu k zachycení atrofických změn bazálních ganglií již u asymptomatických nositelů mutace (Aylward 2000, 2004).

Studie s pozitronovou emisní tomografií u HN se soustředily na receptory dopaminových D1 a D2 receptorů. Změny vazby ve striatu, ale i kortikálně lze zachytit i u nositelů mutace, kteří jsou zatím klinicky asymptomatictí (Turjanski 1995, Backman 1997). Také studie užívající funkční magnetickou rezonanci prokazují regionální funkční změny u nositelů mutace (Reading 2004).

10. Psychosociální problematika pečovatелů

HN je typickým příkladem onemocnění, které ve všech svých přímých i nepřímých důsledcích postihuje nejen svého nositele, ale i celou rodinu nemocného člověka. Přímé důsledky jsou především neúprosně progresivní ráz nemoci, bez možnosti zásadněji léčebně zasáhnout a 50%

riziko přenosu HN na potomky postiženého člověka. Nepřímé důsledky jsou především stres, spojený s péčí o postiženého člověka, rozhodování se o prediktivním testu pro člověka v riziku HN, snížená socioekonomická situace rodiny pro invalidizaci pacienta atd.

Partnery pacientů s HN se však prakticky nikdo systematicky nezabývá (Kessler 1993). Přitom při sdělení diagnózy a při rozvoji nemoci se objevuje celá řada velmi závažných požadavků a stresových situací kladoucích velmi vysoké nároky na čas, energii a psychiku rodinných příslušníků. Sčítají se u nich faktory příznaků a chování nemocného člověka, vysoké riziko přenosu nemoci na děti, které má partner s nemocným člověkem a nároky nepřetržité péče. To vše dohromady vytváří závažný chronický stres.

Hlavní faktory působící tento stres lze rozdělit na zevní a vnitřní.

K zevním faktorům patří zejména náročnost péče o pacienta. Zdravý partner má "dvě zaměstnání", kromě profesionální činnosti na něj postupně přechází i veškeré domácí práce. Dochází k výměně rolí v rodině, zdravý přebírá pacientovu roli i povinnosti (typu vaření, holení, placení účtů, zajištění výdělků apod.). Následně často vzniká pocit neschopnosti v důsledku nedostatku zkušeností s novými úkoly, s opakovanou kritikou ze strany nemocného a s vysokou četností napjatých situací. Trvalé napětí může trvat i více let, navíc nároky na péči stoupají se zhoršováním tělesného a duševního zdraví. Zvláštní zátěž představuje agresivita a další povahové změny nemocného: apatie, podrážděnost, neústupná zatvrzelost, nadměrné užívání alkoholu, pokusy o sebevraždu, kriminální činy. Choreatické dyskineze postupně pacientovi zcela znemožní péči o sebe sama, potřebuje od partnera pomoc s hygienou, oblékáním, krmením, později i s bazálním pohybem v domácím prostředí, s polohováním a ošetřováním souvisejícím s inkontinencí. Tato část péče vede i k fyzickému vyčerpání původně zdravého pečovatele. V některých případech musí pečovatel opustit zaměstnání, aby se mohl starat o nemocného partnera. To přináší nejen snížení příjmů, ale znamená to rovněž nemožnost úniku do pracovního prostředí, nemožnost odvedení pozornosti a redukci neutrálních zevních podnětů. Dalším velkým zdrojem dyskomfortu je nedostatečné poskytování informací ze strany lékařů a vědomí rizika dědičnosti. HN s sebou přináší též četné sociální problémy, především riziko sociální izolace (vzdání se běžných aktivit, přátel) a snížení životní úrovně vyplývající z menších příjmů v rodině. Vystávají různé právní otázky jako řešení způsobilosti k právním úkonům,

řešení následků event. neúspěšných finančních transakcí či kriminálního jednání, někdy též problematické uspořádání pozůstalosti. Veškeré uvedené potíže bývají bohužel velmi často provázeny oprávněným zklamáním ze zdravotního a sociálního systému.

Mezi **vnitřní faktory prožívaného stresu** patří zejména omezení vlastního života a volného času, nemožnost odpočinku, lítost a smutek, zadržování negativních emocí (zloba, obviňování), pocit povinnosti („musím udělat všechno, co je v mé moci, obětovat se“), omezení společného společenského života. Velmi důležitým aspektem je bolest ze ztráty milované osoby, která se velmi změnila a je někým jiným, sdílení života s dospělým člověkem, který ztrácí své intelektové schopnosti, nesprávně se rozhoduje a zapomíná. Dříve či později dojde též ke ztrátě sexuálního vztahu. Značná část pečovatelů prožívá „začarovaný kruh emocí“, kdy vnímají křivdu osudu, jakýsi „trest“, stydí se za vzhled, abnormní chování a slovní projev nemocného a současně propadají těžkým výčitkám za tyto – zcela přirozené – pocity. Řada z nich se též trápí pocitem viny za konflikty předcházející stanovení diagnózy. Zdravý partner zůstává sám na výchovu dětí. Kromě logicky zvýšené časové náročnosti čelí též emočnímu prožívání a nárokům ze strany dětí, které změněné klima v rodině vnímají, ale často ho nechápou a v rámci černobílého vidění světa mohou svými postoji konfliktní situace dále potencovat.

Pod vlivem výše uvedených faktorů vzniká pocit osamocení a nepochopení, psychické a fyzické vyčerpání. V důsledku toho vzniká řada obranných mechanismů. Ty narušují procesy úspěšného vyrovnávání se s vzniklou situací a dále zhoršují sociální fungování pečovatelů a celé rodiny.

11. Terapie Huntingtonovy nemoci

Huntingtonova nemoc je bohužel přes veškeré výzkumné úsilí nadále fatálním onemocněním s neúprosně progresivním vývojem. Kauzální ani neuroprotektivní léčba neexistuje. Mnoho lékařů proto upadá v kontaktu s pacienty s HN do tzv. terapeutického nihilismu. Ten však není vůbec na místě. S mnoha projevy totiž můžeme účinně bojovat (např. deprese, agresivita, psychotické fenomény), některé můžeme ovlivnit pouze částečně či časově omezeně (např. poruchy hybnosti, poruchy polykání) a některé léčebně zatím skutečně ovlivnit nelze (např. apatie, demence) (Bonelli 2006, Roth 2009). Nedílnou součástí účinné pomoci jsou i nefarmakologické

postupy, především edukace rodiny, psychosociální intervence apod. Cílem totiž není jen odstranění či zmírnění určitého symptomu, ale i snížení traumatizace celé rodiny.

11.1 Možnosti farmakologického ovlivnění hybných poruch

Chorea

Choreatické dyskineze lze účinně tlumit. Existují 3 skupiny užívaných léků:

- 1) antipsychotika – tlumí choreu mechanismem blokády postsynaptických receptorů dopaminu ve striatu. Z hlediska účinnosti na choreu lze považovat podskupinu tzv. klasických antipsychotik za poněkud účinnější, ale současně též rizikovější. Klasická antipsychotika bohužel velmi často zhoršují symptomy HN jako je apatie, porucha polykání, porucha chůze s instabilitou a pády. Proto jsou v současné době považována za léky první volby atypická antipsychotika, především typu risperidonu či tiapridu.
- 2) GABA-ergní léky typu benzodiazepinů - především clonazepam, který může účinně pomoci v tlumení chorey, nicméně jeho použití je limitováno jednak tachyfyxií, jednak zhoršením posturální stability ve vyšších dávkách.
- 3) Dobře účinné léky na choreu jsou tzv. presynaptické depletory dopaminu. V současné době je v této indikaci používán výlučně tetrabenazin, který ale t.č. není v ČR dostupný.

Dystonie

U nemocných ve středních fázích HN se chorea postupně mění v pomalejší kroutivé pohyby typu dystonie. V této fázi je již použití antipsychotik kontraproduktivní a pokud to lze (tj. pokud nejsou používána ještě z další indikace, např. pro iritabilitu, agresivitu, psychoticismus), je vhodné jejich dávku výrazně redukovat. Obvykle nasazujeme lék amantadin, což je antagonist glutamátových receptorů, velmi účinný v tlumení dystonie.

Parkinsonský syndrom

V pokročilých stádiích HN často dochází k postupnému vymizení veškerých dyskinetických projevů a nastupuje akineze s rigiditou. Specifickou manifestací těžké akineze a rigidity je tzv. juvenilní forma HN, kdy často chorea již od počátku zcela chybí a hybné obtíže mají charakter těžkého parkinsonského syndromu s dystonií.

V těchto případech může přinést určitý efekt opět amantadin a u juvenilní formy se někdy dokonce zkouší s dobrým, byť přechodným efektem levodopa. Oba preparáty však mohou zhoršit psychotické fenomény.

Další hybné příznaky

Snad nejzávažnějším projevem u HN je porucha volných pohybů, která je farmakologicky zcela neovlivnitelná. Také poruchy stability s pády se velmi špatně léčebně ovlivňují. Na poruchy polykání existují specifické rehabilitační postupy, které však vzhledem k progresivnímu rázu onemocnění mají jen přechodný efekt.

11.2 Možnosti farmakologického ovlivnění psychopatologie

Poruchy chování a změny osobnosti

Jsou časným a častým projevem HN. Léčba je velmi obtížná a přitom velmi žádoucí, protože tyto poruchy se nejvíce negativně odrážejí v životě celé rodiny. Z tohoto hlediska je velmi naléhavá především problematika tlumení iritability a agresivity. Postupy léčby se v zásadě neliší od běžných psychiatrických postupů, je však nutno myslet na potřebu nižší iniciální dávky a pomalého stoupání s veškerou medikací. Léky první volby pro akutní zklidnění jsou benzodiazepiny či atypická antipsychotika, pro chronickou medikaci iritability se nabízí antidepressiva typu selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či valproát, v léčbě agresivity se nevyhneme ani vyšším dávkám antipsychotik.

Anxieta

Je častým projevem pacientů, může být jak epizodická, tak trvalá. Jako léky první volby v udržovací terapii používáme antidepressiva typu SSRI, benzodiazepiny se snažíme používat pouze nárazově.

Afektivní poruchy

Mimo velmi častých deresí se mohou u nemocných s HN vyskytovat u manické epizody. Léčebný postup unipolárních i bipolárních afektivních poruch se v zásadě neliší od běžné psychiatrické praxe. Antidepressiva nejen dobře potlačují úzkostné a depresivní projevy, ale také iritabilitu u HN. Nejčastěji jsou používány inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) – citalopram, escitalopram, sertralin. Mirtazapin, který zvyšuje syntézu a uvolnění serotoninu a noradrenalinu

má i hypnogenní efekt, a také zvyšuje svým histaminergním působením chuť k jídlu, což je výhodou u kachektizujících nemocných. Poruchy spánku může pozitivně ovlivnit i trazodon. Při dominující apatii je někdy doporučován bupropion.

Je nutné zdůraznit nevhodnost použití lithia v thymoprofylaxi vzhledem ke kognitivnímu deficitu a vážnoucí compliance s možností dehydratace se sekundární intoxikací.

Psychotické projevy

Vyskytují se u HN méně často než afektivní poruchy. Pokud jsou však přítomny, jsou indikací k okamžitému zahájení léčby. Antipsychotika mohou pozitivně ovlivnit řadu akutních i chronických behaviorálních projevů (irritabilita, agrese, halucinace, bludy). Antipsychotika navíc dobře tlumí i dyskineze. Potlačení nežádoucích motorických a behaviorálních projevů se může sekundárně zlepšit i kognitivní výkon. Účinek antipsychotik je podmíněn zejména blokadou postsynaptických dopaminových receptorů ve striatu. Takto fungují zejména antipsychotika první generace, tzv. klasická (typická) antipsychotika. Mezi antipsychotika první generace používané k terapii HN patří haloperidol a melperon. Léčba těmito preparáty je však spojena s výskytem řady vedlejších nežádoucích účinků jako jsou nadměrná sedace, apatie, zhoršení mentální flexibility, hypotenze, hyperprolaktinémie, anovulace, amenorea, akutní a tardivní extrapyramidové syndromy a maligní neuroleptický syndrom. Proto se v léčbě HN uplatňují především atypická antipsychotika. V naší praxi bývá obvykle lékem první volby risperidon. Z naší zkušenosti je zřejmé, že ke kompenzaci psychotického stavu je často zapotřebí vysokých dávek antipsychotik (např. 8-9 mg risperidonu denně). Zásadně se vyhýbáme kombinaci více antipsychotik.

Obsedantně-kompulsivní porucha

Zvláště u mladých osob s HN může být těžkým dominujícím klinickým projevem, který je velmi obtížně zvládnutelný. Používáme jak klomipramin, tak SSRI, často se nevyhneme kombinaci vysokých dávek těchto preparátů s atypickými antipsychotiky a přesto je efekt pouze parciální.

Demence

Bohužel demence u HN je kognitivní naprosto neovlivnitelná. Často používaná nootropika jsou dokonce potenciálně nebezpečná – nejen že není prokázán žádný efekt na kognitivní funkce, ale naopak často zhoršují psychomotorický neklid, provokují irritabilitu atd. Proto se jim zásadně v terapii vyhýbáme.

11.3 Nefarmakologická léčba

Střední a pozdní stádia HN jsou prakticky vždy doprovázena ztrátou na váze až charakteru těžké kachektizace. Výrazný úbytek na váze vždy znamená špatnou prognózu, proto je nutno kachektizaci včas čelit. Pokud pacient nemá problémy přijímat perorálně, je nutno dbát na dostatečný příjem, což u nemocných s HN činí zhruba dvojnásobný příjem kalorií než je norma pro běžnou populaci. Při polykacích obtížích je zásadní adekvátní konzistence stravy. Při progresivním hubnutí zahajujeme tzv. sipping, tzn. mimo běžnou stravu podáváme další hyperkalorické přípravky typu Nutridrinků. Tuto terapii předepisuje obvykle nutricionista. V pokročilých fázích nemoci je nutné indikovat tzv. perkutánní gastrostomii, neboť již dochází k těžké dysfagii a neschopnosti přijímat perorálně.

Nefarmakologické postupy zahrnují rovněž fyzioterapii – trénink volní hybnosti a nácvik polykání (Bilney 2003). Tyto postupy mají význam v časných fázích HN, s progresí nemoci se jejich efekt ztrácí a pacient přestává být schopen spolupráce. Totéž bohužel platí i pro veškeré formy psychoterapeutického vedení pacienta. Rovněž kognitivní trénink má pouze velmi přechodný efekt.

Závěrem je nutné zdůraznit, že ačkoli nedokážeme pacienta vyléčit ani zastavit progresi nemoci, naše terapeutické úsilí může mít pro pacienta i jeho rodinu zásadní význam. Pro úspěšné řešení problematiky spojené s HN je nutné mít k dispozici multidisciplinární tým zahrnující neurologa, psychiatra, nutricionistu, fyzioterapeuta a ergoterapeuta, logopeda se zkušeností s terapií dysfagie a sociálního pracovníka. Zformování týmu je samozřejmě složité, ale pokud takový tým existuje, dosahuje větších úspěchů v práci s pacienty než by lékař nespécializovaný v této problematice kdykoli mohl uvěřit.

12. Literatura

- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia. *Trends Neurosci* 1989;12:366–375.
- Al-Jader LN, Harper PS, Krawczak M, Palmer SR. The frequency of inherited disorders database: prevalence of Huntington disease. *Community Genet* 2001;4:148–57.
- Anderson KE, Louis ED, Stern Y, Marder KS. Cognitive correlates of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2001;158:799–801.
- Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nature Genet* 1993;4:398-403.
- Aylward EH, Codori AM, Rosenblatt A, Sherr M, Brandt J, Stine OC, Barta PE, Pearlson GD, Ross CA. Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Mov Disord* 2000 May;15:552-60.
- Aylward EH, Sparks BF, Field KM, Yallapragada V, Shpritz, BD, Rosenblatt, A, Brandt J, Gourley LM, Liang K, Zhou H, Margolis RL, Ross CA. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology* 2004;63:66–72.
- Backman L, Robins-Wahlin TB, Lundin A, Ginovart N, Farde L. Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain* 1997;120:2207–17.
- Bamford KA, Caine ED, Kido DK, Plassche, WM, Shoulson I. Clinical-pathologic correlation in Huntington's disease: a neuropsychological and computed tomography study. *Neurology*, 1989;39:796–801.
- Bates GP, Benn C. The polyglutamine diseases. In: Huntington's Disease. Bates G, Harper PS, Jones L eds. Oxford University Press 2002:430-472.
- Bayles KA, Tomoeda CK, Kaszniak AW, Stern LZ, Eigans KK. Verbal perseveration of dementia patients. *Brain Lang* 1985;25:102–16.
- Beglinger LJ, Langbehn DR, Duff K, Stierman L, Black DW, Nehl C et al. Probability of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 2007; 61(3): 415-418

Bilney B, Morris ME, Perry A. Effectiveness of physiotherapy, occupational therapy, and speech pathology for people with Huntington's disease: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 2003;17:12-24.

Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm* 2006;12:2701-20.

Brouwers P, Cox C, Martin A, Chase T, Fedio P. Differential perceptual-spatial impairment in Huntington's and Alzheimer's dementias. *Arch Neurol* 1984;41(10):1073-6.

Brown RG, Marsden CD. "Subcortical dementia": the neuropsychological evidence. *Neuroscience* 1988;25:363-87.

Butters N, Wolfe J, Martone M, Granholm E, Cermak LS. Memory disorders associated with Huntington's disease: verbal recall, verbal recognition and procedural memory. *Neuropsychologia* 1985;23:729-743.

Bylsma FW, Brandt J, Strauss ME. Personal and extrapersonal orientation in Huntington's disease patients and those at risk. *Cortex* 1992;28:113-22.

Caine ED, Shoulson I. Psychiatric syndromes in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 1983;140:728-33.

Codori AM, Brandt J. Psychological costs and benefits of predictive testing for Huntington's disease. *Am J Med Genet* 1994;5:174-84.

Codori AM, Hanson R, Brandt J. Self-selection in predictive testing for Huntington's disease. *Am J Med Genet* 1994;54:167-73.

Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14(4): 219-226

Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873-880.

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Cassiman JJ, Cloostermans T, Demyttenaere K, Dom R, Fryns JP, Van den Berghe H. Prediction of psychological functioning one year after the predictive test for Huntington's disease and impact of the test result on reproductive decision making. *J Med Genet* 1996;33:737-43.

Dewhurst K. Personality disorder in Huntington's disease. *Psychiatr Clin (Basel)* 1970;3:221-9.

Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993;30:293–5.

Duff, K., Paulsen, J.S., Beglinger, L.J., Langbehn, D.R., Stout, J.C.; Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol Psychiatry* 2007;62:1341-6.

Duyao M, Ambrose C, Myers R, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M, Folstein S, Ross C, Franz M, Abbott M, et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993;4:387-92.

Farrer LA. Suicide and attempted suicide in Huntington's disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *Am J Med Genet* 1986;24:305–11.

Fedoroff JP, Peyser C, Franz ML, Folstein SE. Sexual disorders in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:147–53.

Folstein SE, Abbott MH, Chase GA, et al.: The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. *Psychological Medicine* 1983;13:537–542.

Folstein SE, Chase GA, Wahl WE, et al. Huntington's disease in Maryland: Clinical aspects of racial variation. *Am J Hum Genet* 1987;41:168–79.

Foroud T, Siemers E, Kleindorfer D, Bill DJ, Hodes ME, Norton JA, Conneally PM, Christian JC. Cognitive scores in carriers of Huntington's disease gene compared to noncarriers. *Ann Neurol* 1995;37:657-64.

Gray JM, Young AW, Barker WA, Curtis A, Gibson D. Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain* 1997;120:2029–38.

Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983;306:234–238.

Hamilton JM, Wolfson T, Peavy GM, Jacobson MW, Corey-Bloom J; Huntington Study Group. Rate and correlates of weight change in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:209-12.

Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet* 1992;89:365-376.

Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, Barker RA, Hodges JR, Ane MN, Snowden J, Thompson J, Esmonde T, Gentry R, Moore JW, Bodner T. NEST-HD Consortium. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 2003;61:1702–6.

Huntington G. On chorea. *Med. Surg. Reporter* 1872;26:317–321.

Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971–983.

International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994;44:1533-6.

Jensen P, Fenger K, Bolwig T, Sørensen SA. Crime in Huntington's disease: a study of registered offences among patients, relatives and controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(4): 467-471

Julien CL, Thompson JC, Wild S, Yardumian P, Snowden JS, Turner G, Craufurd D. Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:939-43.

Kessler S. Forgotten person in the Huntington disease family. *Am J Med Genet* 1993;48:145–50.

King M. Alcohol abuse in Huntington's disease. *Psychol Med* 1985; 15(4): 815-819

Klempíř J, Klempířová O, Štochl J, Špačková N, Roth J. Relationship between impairment of voluntary movements and cognitive impairment in Huntington's disease. *J Neurol* 2009;256:1629-1633

Kovtun IV, Welch G, Guthrie HD, Hafner KL, McMurray CT. CAG repeat lengths in X- and Y-bearing sperm indicate that gender bias during transmission of Huntington's disease gene is determined in the embryo. *J Biol Chem* 2004;279:9389-91.

Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation: the sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *New Eng J Med* 1994;330:1401–6.

Kremer B, Almqvist E, Theilmann J, Spence N, Telenius H, Goldberg YP, Hayden MR. Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *Am J Hum Genet* 1995;57:343-50.

Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW. Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 1996;19:1633–45.

Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW. Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 2000;23:1349–64.

Leeflang EP, Zhang L, Tavaré S, Hubert R, Srinidhi J, MacDonald ME, Myers RH, de Young M, Wexler NS, Gusella JF, et al. Single sperm analysis of the trinucleotide repeats in the Huntington's disease gene: quantification of the mutation frequency spectrum. *Hum Mol Genet* 1995;4:1519-26.

Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandebussche E, Dom R. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation – a longitudinal follow-up study. *J Neurol* 2004;251:935–42.

Lundervold AJ, Reinvang I, Lundervold A. Characteristic patterns of verbal memory function in patients with Huntington's disease. *Scand J Psychol* 1994;35:38–47.

Maat-Kievit A, Vegter-van der Vlis M, Zoetewij M, Losekoot M, van Haeringen A, Roos R. Paradox of a better test for Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:579-83.

MacMillan JC, Snell RG, Tyler A, Houlihan GD, Fenton I, Cheadle JP, Lazarou LP, Shaw DJ, Harper PS. Molecular analysis and clinical correlations of the Huntington's disease mutation. *Lancet* 1993;342:954-8.

Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E, Kieburz K et al. Rate of functional decline in Huntington's disease. *Huntington Study Group. Neurology* 2000; 54(2): 452-458

Meiser B, Dunn S. Psychological impact of genetic testing for Huntington's disease: an update of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:574-8.

Mendez MF. Huntington's disease: update and review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 1994; 24(3): 189-208

Mendez MF. Mania in neurologic disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:440–5.

Metzger S, Bauer P, Tomiuk J et al. Genetic analysis of candidate genes modifying the age-at-onset in Huntington's disease. *Hum Genet* 2006;120:285-92.

Mohr E, Brouwers P, Claus JJ, Mann UM, Fedio P, and Chase TN. Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Mov Disord* 1991;6:127–132.

Naarding P, Kremer HPH, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *European psychiatry* 2001;8:439–445.

Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM et al. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:310–14.

Paulsen JS, Zhao H, Stout JC, Brinkman RR, Guttman M, Ross CA, Como P, Manning C, Hayden MR, Shoulson I. Huntington Study Group. Clinical markers of early disease in persons near onset of Huntington's disease. *Neurology* 2001;57:658–62.

Penney JB Jr, Young AB, Shoulson I, Starosta-Rubenstein S, Snodgrass SR, Sanchez-Ramos J, Ramos-Arroyo M, Gomez F, Penchaszadeh G, Alvir J, et al. Huntington's disease in Venezuela: 7 years of follow-up on symptomatic and asymptomatic individuals. *Mov Disord* 1990;5:93–9.

Perry TL, Hansen S, Kloster M. Huntington's chorea: deficiency of gamma-aminobutyric acid in brain. *New Engl J Med* 1973;288:337–342.

Quarrell OW, Tyler A, Jones MP, Nordin M, Harper PS. Population studies of Huntington disease in Wales. *Clin Genet* 1988;33:189–195.

Rasmussen A, Macias R, Yescas P, Ochoa A, Davila G, Alonso E. Huntington disease in children: genotype-phenotype correlation. *Neuropediatrics* 2000;31:190-4

Reading SA, Dziorny AC, Peroutka LA, Schreiber M, Gourley LM, Yallapragada V, Rosenblatt A, Margolis RL, Pekar JJ, Pearlson GD, Aylward E, Brandt J, Bassett SS, Ross CA. Functional brain changes in presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol* 2004;55:(6):879–83.

Rosas HD, Salat DH, Lee SY, Zaleta AK, Pappu V, Fischl B, Greve D, Hevelone N, Hersch SM. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain* 2008;131:1057-68.

Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* 2000;41:24–30.

Roth J, Havrdová E, Židovská J. Chorea. In: Růžička, E., Roth, J., Kaňovský, P. eds. *Extrapyramidová onemocnění II: Dyskinetické syndromy*. Galen 2002:53–89.

Roth J. Huntingtonova nemoc. Minimonografie. Cesk Slov Neurol N 2010;73/106(2):107-123.

Roth J, Klempíř J, Špačková N. Neuropsychologie Huntingtonovy nemoci. In: Klinická neuropsychologie. M. Preiss, H.Kučerová eds. Grada 2006: 271-302.

Roth J, Klempíř J, Uhrová T. Současné terapeutické možnosti u Huntingtonovy nemoci. Psychiatrie pro praxi 2009;10:205-208.

Rubinsztein DC, Leggo J, Voles R, Almquist E, Biancalana V, Cassiman JJ et al. Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington's disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. Am J Hum Genet 1996;59:16-22.

Semaka A, Collins JA, Hayden MR. Unstable familial transmissions of Huntington disease alleles with 27-35 CAG repeats (intermediate alleles). Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010;153B:314-20.

Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease patients. Acta Psychiatr Scand 1994;90:(4):241-6.

Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA, et al.: Increased risk of suicide among patients with Huntington's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:1283-7.

Snell RG, Macmillan JC, Cheadle JP et al. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. Nature Genet 1993;4:393-397.

Snowden J, Craufurd D, Griffiths H, Thompson J and Neary D. Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. Journal of International Neuropsychological Society 2000;6:33-44.

Speedie LJ, Brake N, Folstein SE, et al. Comprehension of prosody in Huntingtons disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:607-610.

Sprengelmeyer R, Young AW, Calder AJ, Karnat A, Lange H, Hömberg V, et al. Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. Brain 1996;119:1647-65.

Tekin S, Cummings JL: Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. J Psychosom Res 2002;53:(2):647-54.

Telenius H, Kremer B, Goldberg YP, Theilmann J, Andrew SE, Zeisler J, Adam S, Greenberg C, Ives EJ, Clarke LA, et al. Somatic and gonadal mosaicism of the Huntington disease gene CAG repeat in brain and sperm. *Nat Genet* 1994;6:409-14.

Thompson JC, Snowden J, Craufurd D, Neary D. Behavior in Huntington's disease: Dissociating cognition-based and mood-based changes. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2002;1:37-44.

Tibben A. Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res Bull* 2007;30;72:165-71.

Timman R, Roos R, Maat-Kievit A, Tibben A. Adverse effects of predictive testing for Huntington disease underestimated: long-term effects 7-10 years after the test. *Health Psychol* 2004; 23:189-97.

Trottier Y, Biancalana V, Mandel JL. Instability of CAG repeats in Huntington's disease: relation to parental transmission and age of onset. *J Med Genet* 1994;31:377-82.

Turjanski N, Weeks R, Dolan R, Harding AE, Brooks DJ.: Striatal D1 and D2 receptor binding in patients with Huntington's disease and other choreas. A PET study. *Brain* 1995;118:(Pt 3):689-96.

Vonsattel JP, Meyer RH, Stevens TJ, et al.: Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol and Exp Neurol* 1985;44:559-77.

Walker DA, Harper PS, Wells CEC, Tyler A, Davies K, Newcombe RG. Huntington's chorea in South Wales: a genetic and epidemiological study. *Clin Genet* 1981;19:213-221.

Wexler NS, Young AB, Tanzi RE, Travers H, Starosta-Rubinstein S, Penney JB, Snodgrass SR, Shoulson I, Gomez F, Ramos Arroyo MA, et al. Homozygotes for Huntington's disease. *Nature* 1987;326:194-7.

Young AB, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Markel DS, Berent S, Giordani B, Ehrenkauffer R, Jewett D, Hichwa R. PET scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline. *Ann Neurol* 1986;20:296-303.

Zeitlin S, Liu JP, Chapman DL, Papaioannou VE, Efstratiadis A. Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. *Nat Genet* 1995;11:155-63.

Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 2009;5:311-22.

Židovská J, Š. Růžičková, M.Vojtíšková, E.Havrdová, J.Roth, J.Kapras: DNA analýza genu Huntingtonovy choroby v české populaci. *Psychiatrie* 1998;2:70-73.

B. Studie č. 1

VÝZNAM PSYCHIATRICKÉHO VYŠETŘENÍ V PREDIKTIVNÍM GENETICKÉM TESTOVÁNÍ U HUNTINGTONOVY NEMOCI

VÝZNAM PSYCHIATRICKÉHO VYŠETŘENÍ V PREDIKTIVNÍM GENETICKÉM TESTOVÁNÍ U HUNTINGTONOVY NEMOCI

Tereza Uhrová^{1,2}, Jana Židovská³, Jana Koblihová⁴, Jiří Klempíř², Veronika Majerová², Jan Roth²

¹Psychiatrická klinika I.LF UK a VFN, Praha

²Neurologická klinika I.LF UK a VFN, Praha

³Ústav biologie a lékařské genetiky I.LF UK a VFN, Praha

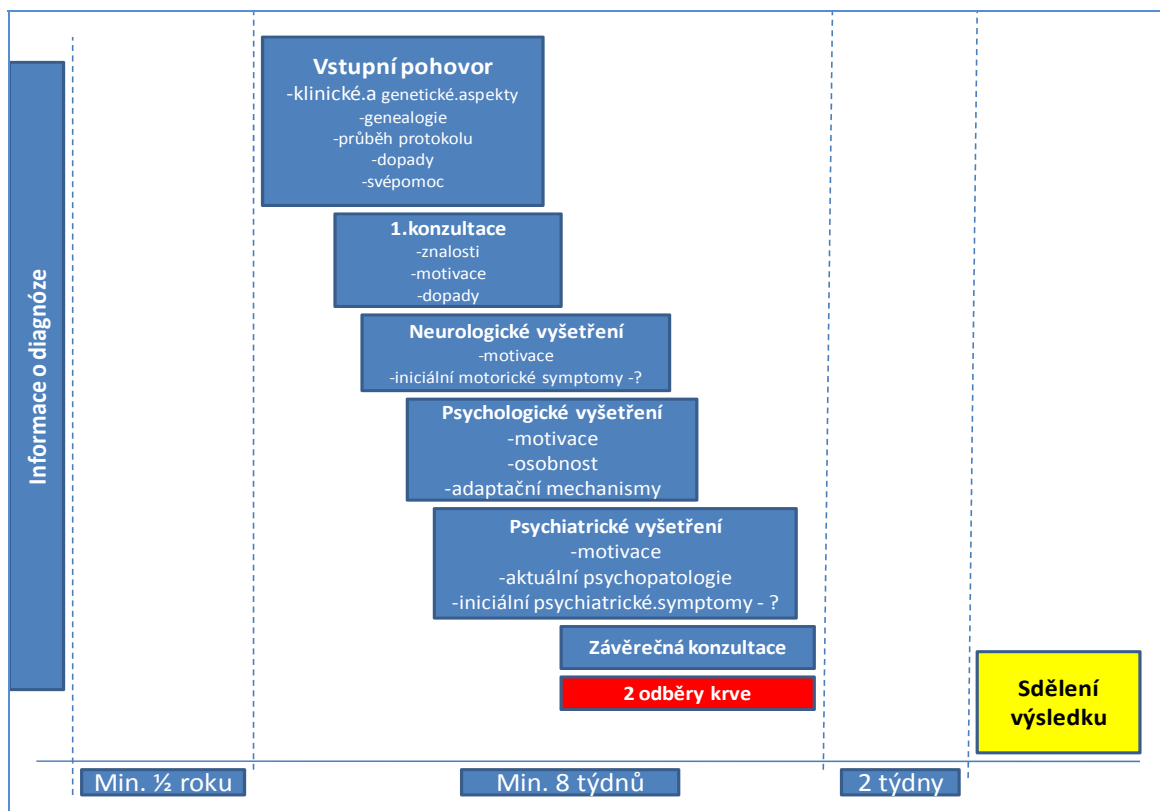
⁴Ústřední lékařsko-psychologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

1. Úvod

Huntingtonova nemoc (HN) je autosomálně dominantně dědičné neurodegenerativní onemocnění s multiplikací CAG tripletů na krátkém raménku 4. chromozomu (Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993), projevující se poruchou hybnosti (typické jsou především choreatické dyskineze a poruchy volní motoriky), kognitivní dysfunkcí s progresí do demence a různými typy neuropsychiatrických poruch (z oblasti chování, afektivity atd.). Od roku 1993 je možné zjistit přítomnost této mutace nejen u nemocných, ale také u tzv. osob v riziku (PAR – “people at risk”), tj. u přímých potomků či sourozenců nemocných či pozitivně testovaných na HN, kteří si přejí znát svůj genetický stav.

Informace o nosičství patologického genu je zatížena velkou mírou stresu a závažnými konsekvencemi pro další život: onemocnění je neléčitelné, přináší progredující devastaci hybného i psychického stavu, 50% riziko dědičnosti do další generace a v neposlední řadě i četné negativní dopady na “zdravé” rodinné příslušníky. Pro tuto fatální prognózu je presymptomatické testování provázeno četnými etickými problémy (Tibben 2007, Wahlin 2007). Osoba v riziku má dvě nezadatelná a na stejné úrovni stojící práva: právo vědět a právo nevědět svůj genetický stav. Provedení testu s průkazem mutace sice ukončí nejistotu a může pomoci lépe se rozhodovat o budoucnosti, např. plánování rodičovství, vzdělání a zaměstnání, na druhé straně však dochází ke ztrátě naděje a přítomnost mutace nutí svého nositele do konfrontace

s mnoha tragickými psychosociálními dopady a s možností předání vloh pro nemoc potomkům. Krátkodobými i dlouhodobými důsledky prediktivního testování se zabývá řada studií (Tibben 1994, Decruyenaere 1995, 1996, 2003, Almqvist 1999, 2003, Timman 2004, Lickleder 2008, Gargiulo 2009, Dufrasne 2011). Za účelem minimalizace katastrofických důsledků byl vypracován mezinárodní protokolární postup pro testování presymptomatických jedinců (International Huntington Association /IHA/ and the World Federation of Neurology /WFN/ Research Group on Huntington's Chorea 1994) zahrnující několik genetických konzultací, neurologické, psychologické a psychiatrické vyšetření. Cílem jednotlivých sezení je seznámit žadatele podrobně s nemocí i testováním, posléze ověřit jeho vhlad do problematiky, ujasnit si motivaci a přínos testu a v neposlední řadě zjistit adaptační mechanismy žadatele na zátěžové situace. Celý proces prediktivního protokolu výrazně snižuje riziko suicidality (Almqvist 2003), nicméně jej neeliminuje. Časový harmonogram protokolárního postupu ukazuje obr. č. 1.



Obr. č.1 Časový harmonogram protokolárního postupu

Lékaři v rámci protokolu nemohou žadateli prediktivní test zakázat, mohou mu však doporučit jeho oddálení. Zásadní argumenty pro oddálení testu jsou suicidální úvahy a tendence, aktuální přítomnost deprese nebo jiného nezkompensovaného psychického onemocnění. Mimo těchto jednoznačných faktorů může nastat celá řada dalších, protokolem nepodchycených a nestandardizovaných situací, které mohou realizaci a důsledky provedení testu výrazně zkomplikovat (např. aktuální rozvodová situace s koincidentním vážným somatickým onemocněním mohou výrazně narušit adaptační mechanismy jedince). Vyhodnocení jejich závažnosti je však zatíženo značnou mírou subjektivity a zčásti je závislé též na osobnosti psychiatra (např. ochota přijmout riziko vs. upřednostnění zcela formálního postoje bez osobního zaujetí vyšetřujícího). Doporučení psychiatra k pokračování či oddálení testu vychází obvykle pouze z klinické zkušenosti. Nejdůležitější roli při něm hraje motivace PAR, resp. její nepřítomnost či vágnost, dále osobnostní struktura PAR, zralost, adaptační mechanismy, délka povědomí o HN a znalost problematiky, kvalita zázemí a další faktory.

Nejčastější důvody pro provedení testu jsou ukončení nejistoty, rozhodování o rodičovství, informování dětí o jejich riziku, praktická rozhodnutí typu finančního zajištění či volby zaměstnání (Meiser 2000, Tibben 2007, Decruyenaere 2007). Důvody k odstoupení od testu jsou předvídaná neschopnost čelit důsledkům nosičství, preferování zbývající naděje před jistotou, neexistence léčby, riziko ztráty zaměstnání či pojištění (Codori 1994, Wahlin 1997, Evers-Kiebooms 1998, Bird 1999).

S prediktivním protokolem jsou již dlouholeté zkušenosti a je všeobecně akceptován. Existují však ojedinělé studie, které jeho přínos kritizují (Kessler 1994), např. poukazem na to, že prediktivní protokol odrazuje žadatele od provedení testu. Z mnohaletých zkušeností s prediktivním protokolem v mnoha centrech světa vyplývá, že realizace genetického testu u PAR je poměrně nízká, pohybuje se mezi 5-25% v různých zemích světa (Taylor 1994, Laccone 1999, Maat-Kievit 2000, Harper 2000, Goizet 2002, Creighton 2003, Tassicker 2009). Existují i metodické diskuse o postupu při zjišťování celkového počtu osob v riziku a z toho vycházejícího určení procenta akceptace prediktivního testu (Taylor 1994, Creighton 2003, Tassicker 2009), nicméně je zřejmé, že pouze menšina PAR projde protokolem až k realizaci testu.

Důvodů, proč PAR do protokolu vůbec nevstoupí, je celá řada. Pokud pomineme neinformovanost či nedostupnost v určitých regionech, zásadním důvodem je pravděpodobně vyhýbání a popření - typická obranná reakce nejen PAR, ale i rodinných příslušníků a nemocných v časných stádiích (Tibben 1992, Wahlin 2007). Jedinci zastávající tento obranný postoj obvykle k realizaci testu nedospějí.

Určité procento PAR je pak k vstupu do prediktivního protokolu domanipulováno okolím (Decruyenaere 2003) - nejčastěji ze strany partnera kvůli vlastnímu rodičovství, event. rodičovství již dospělých dětí („kdyby syn nechtěl zakládat rodinu, nikdy bych sem nepřišel“). Pokud u nich dojde k realizaci testu, dopady jsou zcela nevypočitatelné a závažné, neboť tito PAR se s HN v průběhu života skutečně nekonfrontovali.

Provedení protokolu by nemělo omezovat autonomii osoby v riziku (rozhodnutí o provedení je rozhodnutí PAR, nikoli lékaře), ale na druhé straně by mělo osobě v riziku pomoci uvědomit si význam informace o nosičství genu ve všech souvislostech a se všemi následky (benefit testu): např. u suicidálního PAR provedení testu podporuje jeho autonomii, nicméně může mít destruktivní význam (Evers-Kiebooms 1998). Suicidium není jediný katastrofický důsledek, analogicky může působit i život ve frustraci a utrpení vzniklém následkem neuváženého rozhodnutí nechat se testovat.

Negativní důsledky průkazu mutace nejsou přesně odhadnutelné a celý prediktivní protokol slouží pouze k snížení pravděpodobnosti jejich výskytu, nikoli k jejich vyloučení.

Ze studií vyplývá, že hlavní prediktory uspokojivé adaptace v posttestovém období je nepřítomnost deprese, stabilní, otevřená a podporující rodina, prokázané adaptační mechanismy v předchozím období (Tibben 2007). K faktorům naopak zvyšujícím riziko maladaptivity patří přítomnost deprese v pretestovacím období, nižší kvalita života, mladý věk, ženské pohlaví, osamocenosť a nízký příjem (Lickleder 2008).

Cílem naší práce je charakterizovat rozdíly v psychiatrickém vyšetření a neuropsychologickém testování mezi osobami v riziku, u kterých bylo doporučeno oddálit test, a osobami v riziku, kterým bylo doporučeno pokračovat v prediktivním protokolu, a pokusit se tím najít „objektivní“ korelát k dosud ryze subjektivnímu posuzování psychiatrem. Druhotným cílem bylo zjistit, zda

se v aplikované škálové baterii vyskytují rozdíly mezi posléze pozitivně versus negativně testovanými jedinci.

2. Soubor a metodika

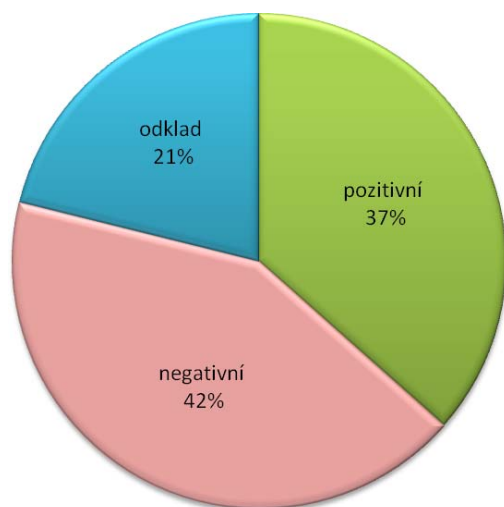
V období let 2003-2009 zažádalo o prediktivní test celkem 162 osob v riziku HD. Byli seznámeni s protokolárním postupem dle mezinárodního doporučení (International Huntington Association /IHA/ and the World Federation of Neurology /WFN/ Research Group on Huntington's Chorea 1994) a začali podstupovat jednotlivá vyšetření prováděná naším multidisciplinárním týmem. Z tohoto počtu prošlo až k psychiatrickému vyšetření uzavírajícímu protokol 52 osob (32 žen, 20 mužů, průměrný věk 33 let, SD 8,8 r., min. 20 r., max. 57 r.).

Základní psychiatrické vyšetření zahrnuje strukturovaný dotazník daný mezinárodním protokolem, vztahující se především ke znalosti HN, motivačním otázkám a adaptačním mechanismům (viz příloha č. 1) a běžnou klinickou exploraci anamnézy a psychopatologie s následným vypracováním objektivního nálezu. V naší studii jsme žadatele navíc vyšetřovali též pomocí Eysenckova osobnostního dotazníku (EOD-A; Eysenck 1975) pro zachycení základních osobnostních rysů a sebehodnotící škály všeobecné psychopatologie (The Symptom Checklist 90, SCL-90; Derogatis 1976). Dále jsme žadatelům administrovali tři krátké kognitivní testy – test cesty, Trail making tests A and B (TMT-A, TMT-B; Reitan 1958), test verbální fluence, Verbal fluency test (VF; Benton 1994) a paměťový test učení, Auditory-verbal learning test (AVLT; Rey 1964, Lezak 1976). Tyto testy jsou považovány za citlivé markery nastupujících kognitivních změn u HN (Kirkwood 2000, Duff 2007). Na závěr žadatelé vyplnili Dotazník kvality života (MANSA; Priebe 1999). Další testování z důvodu celkové délky vyšetření nebylo únosné (délka trvání cca 3 – 4 hodiny). Doporučení k dalšímu postupu v přípravném protokolu bylo provedeno na základě klinického vyšetření, testy byly vyhodnoceny ex post.

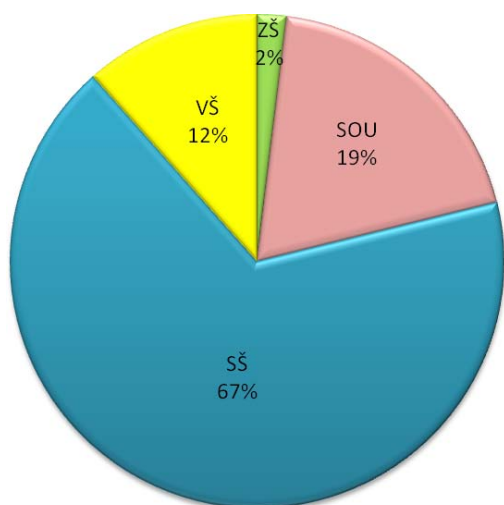
Z 52 PAR žádajících o presymptomatický test bylo 11 žadatelům (5 mužů a 6 žen) doporučeno odložení (skupina C), ze zbývajících 41 jedinců bylo 19 posléze otestováno pozitivně (skupina A), tj. potvrdila se u nich přítomnost mutace, u 22 osob bylo nosičství genu vyloučeno (skupina B). Základní charakteristiky jednotlivých skupin viz tabulka č.1 a graf č. 1. Podrobnější charakteristika souboru týkající se vzdělání, rodinného stavu a rodičovství viz grafy č. 2-4.

Skupina	Počet	Ženy/muži	Průměr (r)	Směrodatná odchylka	Min.-max. (r)
A-pozitivní	19	11/8	32,9	7,6	21 - 57
B-negativní	22	15/7	34,6	9,3	22 - 57
C-odklad	11	6/5	30	9,9	20 - 49

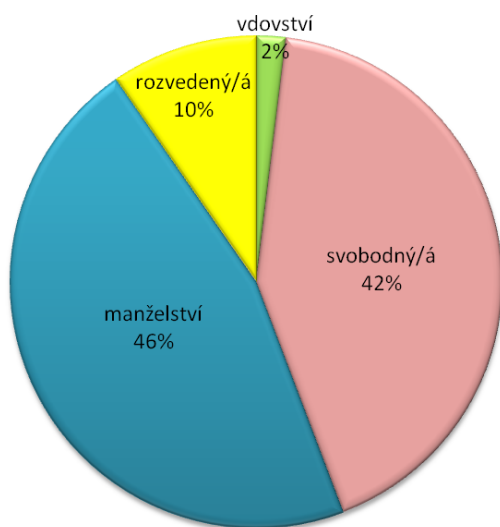
Tabulka č.1: Věkové rozložení v jednotlivých skupinách.



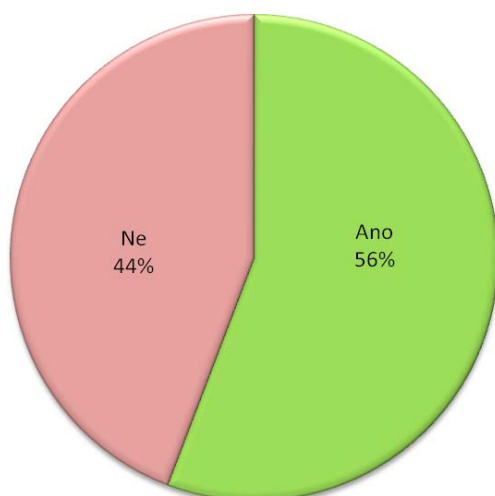
Graf č.1. Rozložení PAR do jednotlivých skupin.



Graf č.2. Vzdělání souboru. ZŠ = základní vzdělání, SOU = odborné vyučení, SŠ = středoškolské vzdělání, VŠ = vysokoškolské vzdělání.



Graf č.3. Rodinný stav žadatelů.



Graf č.4. Rodičovství ve skupině žadatelů o test.

Výsledky byly statisticky vyhodnoceny neparametrickým Mann-Whitney testem či Kolmogorov-Smirnov testem.

3. Výsledky

A) Osoby v riziku s doporučeným odkladem testu vykazovaly statisticky signifikantně větší míru neuroticismu ($p = 0.019$), avšak signifikantně nižší skóre lži v EOD-A ($p = 0.014$) než osoby s doporučením pokračovat v testu – viz tabulka č. 2.

Ve škále všeobecné psychopatologie (SCL-90) vykazují PAR s doporučeným odkladem testu signifikantně vyšší hodnoty pouze na škále fobie ($p = 0.013$) a na tzv. “positive symptom distress indexu”, který charakterizuje průměrnou závažnost příznaku ($p = 0.028$) – viz tabulka č. 3.

Osoby s doporučeným odkladem testu měly dle škály MANSA statisticky signifikantně nižší kvalitu života ($p=0,0016$) než PAR pokračující v testu – viz tabulka č.4.

Mezi oběma skupinami nebyly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly v žádném z administrovaných kognitivních testů.

	Průměr A + B	Průměr C	Hodnota P
EOD-N	7.53	11.09	0.019*
EOD-E	10.70	11.36	0.34
EOD-L	5.19	3.81	0.014*

Tabulka č.2. Výsledky Eysenckova osobnostního dotazníku (EOD-A) ve skupině PAR s doporučeným pokračováním v testu v porovnání se skupinou s doporučeným odkladem testu.

EOD-N = subskóre neuroticismu

EOD-E = subskóre extroverze

EOD-L = lži-skóre

průměr A+B = průměrná hodnota ve skupině s doporučeným pokračováním (A – posléze pozitivně testovaní jedinci, B – posléze negativně testovaní jedinci)

průměr C = průměrná hodnota ve skupině s doporučeným odkladem testu

* statisticky signifikantní hodnoty na hladině významnosti $\alpha = 0,05$

	Průměr A + B	Průměr C	Hodnota P
GSI	37.21	59.81	0.114
PST	27.68	37.54	0.197
PSDI	1.31	1.47	0.028*
D1	4.65	6.81	0.620
D2	8,04	10,18	0,305
D3	4.92	7.72	0.219
D4	5.68	9.72	0.112
D5	4.07	6.18	0.504
D6	1.75	3.81	0.149
D7	1.19	3.18	0.013*
D8	2.53	4.18	0.499
D9	1.68	3.36	0.465

Tabulka č. 3. Výsledky Škály všeobecné psychopatologie (SCL-90) u PAR s doporučeným pokračováním v testu v porovnání se skupinou s doporučeným odkladem.

GSI= celkové skóre na škále SCL-90; PST= počet položek s nenulovými skóry; PSDI= celkové skóre/PST; D1 = subskóre somatizace; D2 = subskóre obsesí-kompulzí; D3 = subskóre interpersonalní sensitivity; D4 = subskóre deprese; D5 = subskóre anxiety; D6 = subskóre vzteku - hostility; D7 = subskóre fobie; D8 = subskóre paranoidity; D9 = subskóre psychoticismu; průměr A+B = průměrná hodnota ve skupině s doporučením pokračovat v testu ((A – posléze pozitivně testovaní jedinci, B – posléze negativně testovaní jedinci), průměr C = průměrná hodnota ve skupině s doporučeným odkladem

* statisticky signifikantní hodnoty na hladině významnosti $\alpha = 0,05$

	Průměr A + B	Průměr C	Hodnota P
MANSA	5,5	4,98	0,0016*

Tabulka č. 4. Výsledky na škále kvality života MANSA u PAR s doporučeným pokračováním v testu v porovnání se skupinou s doporučeným odkladem.

průměr A+B = průměrná hodnota ve skupině s doporučeným pokračováním (A – posléze pozitivně testovaní jedinci, B – posléze negativně testovaní jedinci)

průměr C = průměrná hodnota ve skupině s doporučeným odkladem testu

* statisticky signifikantní hodnoty na hladině významnosti $\alpha = 0,05$

B) Pozitivně testovaní PAR vykazovali statisticky signifikantně vyšší míru neuroticismu v EOD-A ($p = 0.018$) a nižší míru extroverze ($p = 0.036$) než negativně testovaní PAR (před provedením testu) – viz tabulka č. 5.

Mezi skupinou pozitivně testovaných a skupinou negativně testovaných PAR nebyly nalezeny žádné statisticky signifikantní rozdíly v celkové míře psychopatologie ani v jednotlivých subskóre škály SCL-90 (D1-D9). Mezi oběma skupinami rovněž nebyly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly v žádném z administrovaných kognitivních testů.

	Průměr A	Průměr B	Hodnota P
EOD-N	9.21	6.09	0.018*
EOD-E	9.57	11.68	0.035*
EOD-L	4.68	5.63	0.041

Tabulka č. 5. Výsledky Eysenckova osobnostního dotazníku (EOD-A) ve skupině pozitivně testovaných PAR v porovnání se skupinou negativně testovaných PAR.

EOD-N = subskóre neuroticismu v EOD-A; EOD-E = subskóre extroverze v EOD-A; EOD-L = lži-skór v EOD-A; průměr A = průměr ve skupině pozitivně testovaných PAR, průměr B = průměr ve skupině negativně testovaných PAR

* statisticky signifikantní hodnoty na hladině významnosti $\alpha = 0,05$

C) Výčet konkrétních důvodů k doporučení odkladu genetického testu u 11 PAR ukazuje tabulka č.6.

Pohlaví, věk	Důvody k doporučení odkladu
♀ 33	<ul style="list-style-type: none"> -má jednovaječné dvojče, které nechce znát výsledek -vleklá partnerská problematika s velkou pravděpodobností rozchodu při pozitivním výsledku -nedostatečné další zázemí (chladné vztahy s rodiči) -snížené adaptační mechanismy, v anamnéze opakovaná nutnost psychologické péče při zátěžových situacích -očekávání “příznivého” výsledku testu, který vyřeší všechny ostatní problémy -v rámci protokolu úporná snaha vyhnout se standardnímu psychologickému vyšetření (pokus o nahrazení vágní zprávou od psychologa z pracoviště)
♂ 31	<ul style="list-style-type: none"> -hlavní motivací získání jednoznačně příznivého výsledku, “jistota, že je zdravý” -zvažuje možnost nenechat se sám testovat, ale testovat plod – “při negativitě plodu by mu zůstala naděje” -test a úvahy směrem k budoucímu potomkovi vůbec nekonzultoval s partnerkou -nonverbální projev nasvědčuje tomu, že test vlastně nechce
♀ 38	<ul style="list-style-type: none"> -nedostatečné zázemí: anomální osobnost manžela, který není schopen se s HN konfrontovat, neschopen podpory
♂ 49	<ul style="list-style-type: none"> -jedinou motivací je snaha vyhovět synovi - masivní tlak ze strany rodiny - nedostatečná znalost HN - přítomnost psychopatologie vyžadující medikaci (dysthymie)

Pohlaví, věk	Důvody k doporučení odkladu
♀22	<ul style="list-style-type: none"> - motivace “nepřesvědčivá” - zvýšená míra rizika, ž se jedná o iniciační stádium - nutno ujasnit přínos výsledku pro budoucnost
♂29	<ul style="list-style-type: none"> -aktuální dg. generalizované úzkostné poruchy u predisponované osobnosti -prioritní nutnost přeléčení -z projevu vyplývá, že o test vlastně nestojí, hlavní potřebou bylo ujasnit aktuální obtíže
♂21	<ul style="list-style-type: none"> -nedostatečné informace o HN u klienta, neujasněná motivace -matčina tabuizace HN (zátěž ze strany otce), díky níž není ani informována o testu syna – protokol podstupuje tajně -matka by velmi pravděpodobně neunesla pozitivní výsledek a nebyla schopna podpory, naopak by neúnosně zvýšila míru stresu
♂22	<ul style="list-style-type: none"> -neujasněná motivace -jasné očekávání příznivého výsledku v kombinaci s nezralou a neurotickou osobnostní dispozicí -snížené adaptační mechanismy -naprostá absence přínosu informace o pozitivitě -plány do budoucnosti zcela bez závislosti na výsledku -sporné zázemí
♀43	<ul style="list-style-type: none"> -sporné adaptační mechanismy -sporná schopnost podpory ze strany manžela -vedlejší dg. premenstruální syndrom -doporučení k odkladu navrženo pouze jako jedna z možností – žadatelka sama uvítala

Pohlaví, věk	Důvody k doporučení odkladu
♀20	<ul style="list-style-type: none"> -absence osobní zkušenosti s HN a současně zarputilé odmítání osobní konfrontace s HN i získání informací -krátká doba povědomí o existenci HN v rodině -progredující psychosomatické obtíže s narušeným sociálním fungováním a současně zarážející minimální snaha tyto potíže řešit -nutná řádná diagnostika psychosomatických obtíží a následná terapie -velmi vágní motivace k testu -osobnost výrazně nezralá, s narušenými adaptačními mechanismy -problematický vztah s přítelem
♀22	<ul style="list-style-type: none"> -susp. iniciální stádium nemoci – motivací k testu snaha zjistit příčinu aktuálních obtíží -současně se bojí výsledků, chtěla by si ponechat naději - test žádá pod tlakem zevních okolností (v důsledku iniciálních příznaků problém v zaměstnání) -při navržené možnosti řešit situaci bez testu viditelná úleva

Tabulka č.6. Konkrétní důvody k doporučení odkladu presymptomatického testu u 11 žadatelů

♀ ženské pohlaví; ♂ mužské pohlaví

4. Diskuse

A/ PAR s doporučeným odkladem versus PAR s realizací testu

Prediktivní protokol není pouze stres a těžké rozhodování pro PAR, je to také těžké břímě odpovědnosti a rozhodování pro lékařský tým, který je v dilematu respektování autonomie a preferování benefitu pro PAR (Evers-Kiebooms 1998). Existuje mnoho prací zabývajících se problematikou prediktivního testování a problematikou PAR. Většina z nich si však všímá hlavně incipientních subklinických prediagnostických markerů onemocnění a jejich progresu (Campodonico 1998, Paulsen 2001, Langbehn 2007, Beglinger 2010, Stout 2011). Další množství prací se soustředí na dilema PAR v celé komplexitě (Codori 1994, Wahlin 1997, Evers-Kiebooms 1998, Bird 1999, Meiser 2000, Tibben 2007, Decruyenaere 2007). Nejsou však práce zabývajících se dilematy profesionálů a nabízející možnosti optimálního postupu u nestandardních či atypických PAR.

Rozhodnutí psychiatra ohledně doporučení genetického testu či doporučení jeho oddálení je často velmi obtížné, zatížené určitou mírou vnitřních pochyb lékaře, zda se rozhodl správně. Formalizovaný postup a rozsah vyšetření v jednotlivých centrech se významně liší. Některá fakta svědčící pro nutnost oddálení genetického testu jsou zřejmá - deprese, suicidální úvahy, ochromující anxieta, žádání o test pod zevním tlakem bez vnitřní potřeby (International Huntington Association /IHA/ and the World Federation of Neurology /WFN/ Research Group on Huntington's Chorea 1994). V některých centrech provádějících prediktivní protokol se vychází pouze z těchto několika minimálních nepodkročitelných kritérií a veškeré ostatní parametry se nehodnotí. Menší rizika a následky jsou zcela v kompetenci PAR a zásah do nich se považuje za zásah do autonomie klienta.

Naopak v jiných centrech včetně našeho se však hodnotí stav klienta v rozhodovacím procesu mnohem globálněji a za povinnou součást celého protokolu se považuje i zhodnocení a zpětná vazba pro klienta. Ta samozřejmě obsahuje celkové zhodnocení psychopatologického a dalšího klinického nálezu, sociálního kontextu, adaptačních mechanismů a zejména pak motivace k testu.

I zkušený psychiatr může však mít pochyby o vlastním rozhodnutí. Jeho jistotu by mohlo zvýšit nalezení určitých „objektivních“ ukazatelů, které by byly varovnými či pozitivními signály

zvládnutí důsledků genetického testu a které by dle našeho názoru mohly snížit subjektivitu rozhodování. Z tohoto důvodu jsme se pokusili tyto ukazatele hledat pomocí námi sestavené baterie škál a testů mapujících psychopatologické symptomy celého spektra (SCL-90), osobnost (EOD-A) a kognitivní funkce (TMT-A,B, AVLT, VF).

Z našich výsledků vyplývá, že skupina PAR s oddálením se od skupiny podstoupivší test liší pouze vyšší mírou neuroticismu a naopak nižšími skóre lži, vyšším distresem a vyššími skóre na škále fobie. Kognitivní výkonnost se v obou skupinách nelišila.

Konkrétní důvody u našich 11 PAR s doporučeným oddálením byly velmi různorodé a individuální, tudíž je nelze zachytit pomocí unifikované škálové baterie. Nikdo z nich nenaplnil striktně dané kontraindikace opravňující k odmítnutí testu; u všech se jednalo o pouhé doporučení odkladu, jehož důvody byly s klientem podrobně diskutovány. Svým způsobem bylo překvapující, že všech 11 PAR doporučení akceptovalo a nikdo z nich na realizaci testu nenaléhal.

Nejvýznamnějším důvodem (7 případů) k odložení testu byla problematická motivace, dále v 5 případech nedostatečné zázemí a absence podpory a ve 4 případech narušené adaptační mechanismy. Posouzení motivace je velmi obtížné: zcela identická odpověď (obvykle „prostě to chci vědět, abych se podle toho zařídil“) má u různých PAR podle osobnostní struktury a celkového kontextu životní situace zcela odlišný význam.

Tyto důvody byly zachyceny psychiatrickým vyšetřením a neměly přesvědčivý korelát v provedených testech. Zjištěný vyšší neuroticismus v Eysenckově osobnostním dotazníku, vyšší celkový distress a zvýšený skóre fobie v SCL považujeme za sekundární následky námi detekovaných individuálních důvodů k odkladu. Z těchto patologických skóre však nelze odvozovat opačným směrem, tj. samotné zjištění zvýšeného neuroticismu či distressu nemusí znamenat přítomnost závažného důvodu k odložení testu.

Důvody k vysvětlení superiority závěrů psychiatrického vyšetření nad údaji získanými škálovou baterií mohou být následující:

- 1) námi zvolená baterie testů není dostatečně citlivá nebo není schopna postihnout rozhodující faktory;

2) faktory významné v procesu rozhodování o provedení testu nejsou škálovatelné – ani námi zvolené ani jiné škálovací a testovací metody nezachycují komplexitu života, vnitřní pohnutky a jejich propojenost se sociálním kontextem a event. psychopatologií; tento široký kontext je postižitelný pouze klinickým vyšetřením a nemůže jej nahradit ani extenzivní škálování

3) vysoce spekulativní možnost vysvětlení by mohla vycházet ze zjištění nižšího skóre lži u PAR s doporučeným oddálením (lidé s vyšším skórem lži, tj. s lepší sebereprezentací a vyšší cenzurou psychických potíží přípravou „projdou“);

4) pokud testování neposkytuje objektivní varovné známky a hodnocení psychiatrem je zatíženo významnou měrou subjektivity, je možné, že doporučení psychiatra pro oddálení či pokračování v protokolu nemá významnou hodnotu a oddálení je možná indikováno zbytečně; proti tomuto vysvětlení stojí 100% akceptace doporučení v našem souboru – žádnému probandovi nebyl test „zakázán“, všichni byli pouze informováni o důvodech, pro které považujeme oddálení za výhodnější volbu.

Celá řada studií prokazuje, že již řadu let před nástupem typické klinické symptomatiky se objevuje řada drobných dysfunkcí, zahrnujících kognitivní funkce (především dysexekutivní syndrom), reakční časy, okohybné funkce (Campodonico 1998, Kirkwood 2000, Paulsen 2001, 2002, Blekher 2004, Langbehn 2007, Beglinger 2010, Stout 2011).

Zajímalo nás, zda případné drobné kognitivní deficity přítomné u některých z našich PAR by nemohly nějakým způsobem ovlivnit rozhodování PAR: buď nižší rozhodovací schopností při kognitivním úbytku či vyšším rizikem iniciálního stádia HN. Nenašli jsme rozdíly v testování mezi PAR s doporučeným odkladem a PAR s realizovaným testem.

Co se kvality života měřené pomocí škály MANSA týká, zjistili jsme, že PAR s doporučeným odkladem testu mají signifikantně horší kvalitu života než PAR pokračující v testu. Tento nálezný je dle našeho názoru v souladu s některými konkrétními důvody k doporučení odkladu (nedostatečné sociální zázemí, partnerská problematika apod.). Dotazník kvality života se jako jediný ze všech aplikovaných škál vztahuje k více oblastem formujícím uchazečův život a tedy jako jediná použitá škála našeho výzkumu může do určité míry postihovat komplexnost hodnocení v rámci psychiatrického vyšetření.

B/ Pozitivně versus negativně testování PAR

Pozitivně testovaní PAR vykazovali vyšší míru neuroticismu a nižší skóre extroverze v Eysenckově osobnostním dotazníku než negativně testovaní PAR. Může se samozřejmě jednat o artefakt vzniklý malým počtem subjektů v našem sledování. Pokud tomu však tak není, nabízí se celá řada interpretací. Z mnoha studií vyplývá, že první nespecifické změny u HN předcházejí i o desetiletí jednoznačné klinické manifestaci umožňující diagnostiku. První preklinické změny obvykle postihují chování a kognici. Náš výsledek bychom tedy mohli interpretovat jako změny osobnosti a chování subklinického stádia. Charakter příznaků, tj. nižší extroverze a vyšší neuroticismus je však velmi obecný a vágní. Nižší extroverze může signalizovat určité uzavírání se do sebe a vyšší neuroticismus může být incipientní projev afektivní instability. Jinou interpretací by bylo, že PAR rozpoznává určité „signály“ nemoci a reaguje změnou chování. V tom případě by změny nebyly podmíněny biologickými mechanismy, ale především psychologickými, danými konfrontací s nepříznivým osudem.

V celkové psychopatologii (SCL-90) ani v kognitivní baterii se od sebe skupiny pozitivně a negativně testovaných PAR nelišily. U několika PAR jsme zaznamenali výrazně horší výsledky v kognitivních testech. Tito PAR byli posléze pozitivně testováni nebo jim byl doporučen odklad (samozřejmě z jiných důvodů). Jednalo se celkem o 9 PAR; z nich bylo 5 PAR pozitivně testováno a 4 PAR byl doporučen odklad. Důvodem, proč se tento kognitivní pokles ve statistickém porovnání obou skupin neprojevil, může být malý počet PAR a velká šíře rozptylu naměřených hodnot v celé skupině. Dále lze předpokládat, že u většiny PAR proběhlo prediktivní testování řadu let před nástupem nemoci, pouze zmíněných 9 PAR se již blíží klinickému začátku. Pokud bychom obě skupiny PAR sledovali prospektivně až do doby blížícího se nástupu nemoci, nepochybně by došlo k zřetelné diferenciaci v kognitivním výkonu. Naše studie však není orientovaná tímto smětem.

Teoreticky je možné u každého pozitivně testovaného PAR vypočítat předpokládaný věk nástupu HN (Langbehn 2010). Pak by bylo možné rozdělit pozitivně testované PAR do dvou podskupin: skupinu s blížícím se nástupem nemoci a druhou se vzdáleným nástupem HN. Pravděpodobně bychom pak také našli významný rozdíl v kognitivní výkonnosti. Tento postup by však vyžadoval

jednak mnohem větší soubor a dále je také nutné konstatovat, že výpočty předpokládaného věku nástupu HN jsou velmi nepřesné a nespolehlivé.

5. Závěr

Z výsledků naší studie vyplývá, že formalizované psychologické testování (minimálně v podobě naší baterie) v predikci doporučení k provedení genetického testu či jeho oddálení nepřináší významné informace. V procesu indikace či odkladu prediktivního genetického testu na HN zůstává rozhodujícím faktorem klinické psychiatrické vyšetření. Za jeden z nejdůležitějších faktorů v procesu rozhodování považujeme motivaci žadatelů, kterou nelze posoudit škálováním.

6. Literatura

Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden MR. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet.* 1999 May;64(5):1293-304.

Almqvist EW, Brinkman RR, Wiggins S, Hayden MR; Canadian Collaborative Study of Predictive Testing. Psychological consequences and predictors of adverse events in the first 5 years after predictive testing for Huntington's disease. *Clin Genet.* 2003 Oct;64(4):300-9.

Beglinger LJ, O'Rourke JJ, Wang C, Langbehn DR, Duff K, Paulsen JS; Huntington Study Group Investigators. Earliest functional declines in Huntington disease. *Psychiatry Res.* 2010 Jul 30;178(2):414-8.

Benton AL, Hamsher K de S et al. *Multilingual Aphasia Examination*, 3rd edn. Iowa City IA: AJA Associates. 1994

Bird TD. Outrageous fortune: the risk of suicide in genetic testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet.* 1999 May;64(5):1289-92.

Blekher TM, Yee RD, Kirkwood SC, Hake AM, Stout JC, Weaver MR, Foroud TM. Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease. *Vision Res.* 2004 Oct;44(23):2729-36.

Campodonico JR, Aylward E, Codori AM, Young C, Krafft L, Magdalinski M, Ranen N, Slavney PR, Brandt J. When does Huntington's disease begin? *J Int Neuropsychol Soc.* 1998 Sep;4(5):467-73.

Codori AM, Brandt J. Psychological costs and benefits of predictive testing for Huntington's disease. *Am J Med Genet.* 1994 Sep 15;54(3):174-84.

Creighton S, Almqvist EW, MacGregor D et al. Predictive, pre-natal and diagnostic genetic testing for Huntington's disease: the experience in Canada from 1987 to 2000. *Clin Genet.* 2003 Jun;63(6):462-75.

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A et al. Predictive testing for Huntington's disease: risk perception, reasons for testing and psychological profile of test applicants. *Genet Couns.* 1995;6(1):1-13.

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A et al. Prediction of psychological functioning one year after the predictive test for Huntington's disease and impact of the test result on reproductive decision making. *J Med Genet.* 1996 Sep;33(9):737-43.

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Cloostermans T, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R, Fryns JP. Psychological distress in the 5-year period after predictive testing for Huntington's disease. *Eur J Hum Genet.* 2003 Jan;11(1):30-8.

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Philippe K, Demyttenaere K, Dom R, Vandenberghe W, Fryns JP. The complexity of reproductive decision-making in asymptomatic carriers of the Huntington mutation. *Eur J Hum Genet.* 2007 Apr;15(4):453-62.

Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: Self-Report Symptom Inventory. In: Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* Rev.Ed.Rockville, DHEW 1976, s.313-331

Duff, K., Paulsen, J.S., Beglinger, L.J., Langbehn, D.R., Stout, J.C.; Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol Psychiatry.* 2007 Dec 15;62(12):1341-6.

Dufasne S, Roy M, Galvez M, Rosenblatt DS. Experience over fifteen years with a protocol for predictive testing for Huntington disease. *Mol Genet Metab.* 2010 Dec 13. [Epub ahead of print]

Evers-Kiebooms G, Decruyenaere M. Predictive testing for Huntington's disease: a challenge for persons at risk and for professionals. *Patient Educ Couns.* 1998 Sep;35(1):15-26.

Eysenck HJ, Eysenck SBG. *Manual of the Eysenck Personality Questionare.* London: Hodder and Stoughton 1975

Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy ML, Lahlou-Laforêt K, Faudet A, Cohen D, Feingold J, Durr A. Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur J Hum Genet.* 2009 Feb;17(2):165-71.

Goizet C, Lesca G, Dürr A; French Group for Presymptomatic Testing in Neurogenetic Disorders. Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology.* 2002 Nov 12;59(9):1330-6.

Harper PS, Lim C, Craufurd D. Ten years of presymptomatic testing for Huntington's disease: the experience of the UK Huntington's Disease Prediction Consortium. *J Med Genet.* 2000 Aug;37(8):567-71.

Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971–983.

International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994;44:1533-6.

Kessler S. Predictive testing for Huntington disease: a psychologist's view. *Am J Med Genet.* 1994 Sep 15;54(3):161-6.

Kirkwood SC, Siemers E, Hodes ME, Conneally PM, Christian JC, Foroud T. Subtle changes among presymptomatic carriers of the Huntington's disease gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Dec;69(6):773-9.

Laccone F, Engel U, Holinski-Feder E et al. DNA analysis of Huntington's disease: five years of experience in Germany, Austria, and Switzerland. *Neurology.* 1999 Sep 11;53(4):801-6.

Langbehn DR, Paulsen JS; Huntington Study Group. Predictors of diagnosis in Huntington disease. *Neurology.* 2007 May 15;68(20):1710-7.

Langbehn DR, Hayden MR, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010 Mar 5;153B(2):397-408.

Lezak MD. *Neuropsychological Assessment.* New York Oxford University Press 1976.

Lickleder C, Wolff G, Barth J. Mental health and quality of life after genetic testing for Huntington disease: a long-term effect study in Germany. *Am J Med Genet A.* 2008 Aug 15;146A(16):2078-85

Maat-Kievit A, Vegter-van der Vlis M, Zoetewij M, Losekoot M, van Haeringen A, Roos R. Paradox of a better test for Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Nov;69(5):579-83

Meiser B, Dunn S. Psychological impact of genetic testing for Huntington's disease: an update of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Nov;69(5):574-8

Paulsen JS, Zhao H, Stout JC, Brinkman RR, Guttman M, Ross CA, Como P, Manning C, Hayden MR, Shoulson I; Huntington Study Group. *Neurology*. 2001 Aug 28;57(4):658-62

Priebe S, Hugsley P, Knight S, Evans S. Application and Results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). *Int J Soc Psychiatry* 1999; 45(1): 7-12

Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain damage. *Perceptual and motor skills* 1958; 8: 271-6

Rey A. L'Examen clinique en psychologie. Paris: Presses Uviversitaires de France 1964

Robins Wahlin TB. To know or not to know: a review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. *Patient Educ Couns*. 2007 Mar;65(3):279-87

Stout JC, Paulsen JS, Queller S et al. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*. 2011 Jan;25(1):1-14

Tassicker RJ, Teltscher B, Trembath MK, Collins V, Sheffield LJ, Chiu E, Gurrin L, Delatycki MB. Problems assessing uptake of Huntington disease predictive testing and a proposed solution. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jan;17(1):66-70. Epub 2008 Jul 30

Taylor SD. Demand for predictive genetic testing for Huntington's disease in Australia, 1987 to 1993. *Med J Aust*. 1994 Sep 19;161(6):351, 354-5

Tibben A, Niermeijer MF, Roos RA, Vegter van de Vlis M, Frets PG, van Ommen GJ, van de Kamp JJ, Verhage F. Understanding the low uptake of presymptomatic DNA testing for Huntington's disease. *Lancet*. 1992 Dec 5;340(8832):1416

Tibben A, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF, Vegter-van der Vlis M, Roos RA, Verhage F. Psychological effects of presymptomatic DNA testing for Huntington's disease in the Dutch program. *Psychosom Med*. 1994 Nov-Dec;56(6):526-32

Tibben A. Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res Bull*. 2007 Apr 30;72(2-3):165-71. Epub 2006 Nov 9

Timman R, Roos R, Maat-Kievit A, Tibben A. Adverse effects of predictive testing for Huntington disease underestimated: long-term effects 7-10 years after the test. *Health Psychol*. 2004 Mar;23(2):189-97

Wahlin TB, Lundin A, Bäckman L, Almqvist E, Haegermark A, Winblad B, Anvret M. Reactions to predictive testing in Huntington disease: case reports of coping with a new genetic status. *Am J Med Genet.* 1997 Dec 19;73(3):356-65

C. Studie č. 2

Dopad Huntingtonovy nemoci na osoby pečující o nemocné:

Zkušenosti v České republice

Dopad Huntingtonovy nemoci na osoby pečující o nemocné:

Zkušenosti v České republice

Jan Roth¹, Tereza Uhrová^{1,2}, Pavel Doubek², Marek Preiss³, Jana Židovská⁴, Eva Havrdová¹,
Evžen Růžička¹

¹Neurologická klinika I.LF UK a VFN, Praha

²Psychiatrická klinika I.LF UK a VFN, Praha

³Psychiatrické centrum Praha

⁴Ústav biologie a lékařské genetiky I.LF UK a VFN, Praha

1. Úvod

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantně dědičné, progresivní neurodegenerativní onemocnění. Projevuje se především poruchami osobnosti a chování, deteriorací intelektu a mimovolnými pohyby. HN je typickým příkladem onemocnění, které ve všech svých přímých i nepřímých důsledcích postihuje nejen svého nositele, ale i celou rodinu nemocného člověka.

Partnery pacientů s HN se však prakticky nikdo systematicky nezabývá. Existují pouze ojedinělé studie zabývající se pečovateli o nemocné trpící HN (Barette 1979, Hans 1980, Kessler 1993, Shakespeare 1993, Semple 1995). Přitom při sdělení diagnózy a při rozvoji nemoci se objevuje celá řada velmi závažných požadavků a stresových situací kladoucích vysoké nároky na čas, energii a psychiku rodinných příslušníků. Sčítají se u nich faktory příznaků a chování nemocného člověka, vysoké riziko přenosu nemoci na děti, které má partner s nemocným člověkem a nároky nepřetržité péče. To vše dohromady vytváří závažný chronický stres.

K nejvážnějším problémům patří zejména náročnost péče o pacienta. Zdravý partner má "dvě zaměstnání", kromě profesionální činnosti na něj postupně přechází i veškeré domácí práce. Kromě zvýšených časových nároků se jedná též o zvýšený výdej fyzické energie a zejména pak o nadměrné nároky na psychickou výdrž a odolnost. Bližší výčet problémů shrnuje tabulka č.1.

Problematická oblast	Příklad	Následky
Výměna rolí v rodině (převzetí role a odpovědnosti nemocného)	finanční zajištění, placení účtů, vyřizování úředních záležitostí; vaření, holení, údržbářské práce...	pocit neschopnosti v důsledku nedostatku zkušeností s novými úkoly, s opakovanou kritikou ze strany nemocného a s vysokou četností napjatých situací
Agresivita a další povahové změny	apatie, podrážděnost, neústupná zatvrzelost, nadměrné užívání alkoholu, pokusy o sebevraždu, kriminální činy	vnitřní tenze, frustrace
Choreatické dyskineze a další poruchy motoriky	nemožnost péče o sebe sama, dopomoc s hygienou, oblékáním, krmením, později i s bazálním pohybem v domácím prostředí, s polohováním a ošetřováním souvisejícím s inkontinencí	fyzické vyčerpání pečovatele
Nutnost opuštění zaměstnání	snížení příjmů	nemožnost úniku do pracovního prostředí, nemožnost odvedení pozornosti, redukce neutrálních zevních podnětů
Nadměrné opotřebení bytového zařízení	rozbité předměty, nádobí; díry od cigaret apod.	zvýšení finančních výdajů

Tabulka č.1: Okruhy problémů provázejících Huntingtonovu nemoc a jejich následky pro pečovatele

Velmi rozsáhlá je **sociálně-právní problematika** provázející HN. Téměř ve všech případech dochází k sociální izolaci rodiny (vzdání se běžných aktivit, přátel, společenského života) a snížení životní úrovně vyplývající z nižších příjmů v rodině. Z právních otázek je to především řešení způsobilosti k právním úkonům, řešení následků event. neúspěšných finančních transakcí či kriminálního jednání, někdy též problematické uspořádání pozůstalosti. Zvládnutí a konstruktivní řešení všech zmíněných problémů je často dále komplikováno nedostatkem informací jak medicínského (informace o charakteru a prognóze nemoci), tak sociálního (informace o respitní péči, o nárocích na finanční příspěvky apod.) rázu, což sekundárně pochopitelně vede k oprávněnému zklamání ze zdravotního a sociálního systému.

Mezi **vnitřní faktory prožívaného stresu** patří zejména omezení vlastního života a volného času, nemožnost odpočinku, lítost a smutek, zadržování negativních emocí (zloba, obviňování), pocit povinnosti („musím udělat všechno, co je v mé moci, obětovat se“), omezení společného společenského života. Velmi důležitým aspektem je bolest ze ztráty milované osoby, která se velmi změnila a je někým jiným, sdílení života s dospělým člověkem, který ztrácí své intelektové schopnosti, nesprávně se rozhoduje a zapomíná. Dříve či později dojde též ke ztrátě sexuálního vztahu. Značná část pečovatelů prožívá „začarovaný kruh emocí“, kdy vnímají křivdu osudu, jakýsi „trest“, stydí se za vzhled, abnormní chování a slovní projev nemocného a současně propadají těžkým výčtkám za tyto – zcela přirozené – pocity. Řada z nich se též trápí pocitem viny za konflikty předcházející stanovení diagnózy. Zdravý partner zůstává sám na výchovu dětí, musí zastat mužskou i ženskou roli. Kromě logicky zvýšené časové náročnosti čelí též emočnímu prožívání a nárokům ze strany dětí, které změněné klima v rodině vnímají, ale často ho nechápou a v rámci černobílého vidění světa mohou svými postoji konfliktní situace dále potencovat. Všechny tyto frustrující emoce a zkušenosti navozují další obavy, co všechno se ještě v budoucnosti může stát.

Zcela specifický okruh otázek a vnitřních emocí představuje vědomí **50% rizika dědičnosti** pro potomky nemocné osoby.

Trvalé napětí může trvat i více let, veškeré nároky na péči pak stoupají se zhoršováním tělesného a duševního zdraví pacienta.

Pod vlivem výše uvedených faktorů vzniká pocit osamocení a nepochopení, psychické a fyzické vyčerpání. V důsledku toho vzniká řada obranných mechanismů. Ty narušují procesy úspěšného vyrovnávání se s vzniklou situací a dále zhoršují sociální fungování pečovatелů a celé rodiny.

Výzkum HN je soustředěn hlavně na biologickou podstatu onemocnění a hledání terapeutických možností. Velká pozornost je věnována také studiu osob v riziku.

Relativně velmi málo pozornosti je však věnováno problémům a potřebám osob pečujících o postiženého člověka (CG – „caregivers“).

Cílem naší práce je zjistit prioritní problémy a potřeby CG a z tohoto zjištění vyvodit možnosti pomoci a podpory.

2. Soubor a metodika

U 21 pečovatелů o nemocné HN jsme zjišťovali za pomoci strukturovaného, námi vytvořeného dotazníku (viz příloha č.2) hlavní problémy spojené s péčí o pacienta. Jednalo se o členy svépomocné organizace - Společnosti pro pomoc při Huntingtonově chorobě (SPHCh). Dvanáct pečovatелů byli partneři nemocné osoby (4 manželky, 8 manželů), 8 CG byli potomci pacienta (7 dcer, 1 syn) a 1 pečovatelka byla matka nemocného. Každé interview trvalo cca 60 minut.

Dvacet z 21 pacientů HN, kterým byla poskytována péče, mělo potomky. Nikdo z CG – dětí nemocných do doby provádění naší studie nepodstoupil prediktivní test.

Vyhodnocovali jsme 5 následujících okruhů:

- a. Problémy spojené se získáním adekvátních informací o HN v počátku nemoci
- b. Hlavní problém pečovatele spojený se stanovením diagnózy HN
- c. Míra spolupráce lékaře s CG
- d. Klinické symptomy, nejvíce negativně ovlivňující soužití CG s postiženou osobou
- e. Dostupnost informací o svépomocné společnosti SPHCh a užitečnost její existence pro CG

3. Výsledky

a. Problémy spojené se získáním adekvátních informací o HN v počátku nemoci

14 z 21 CG (66%) mělo na počátku nemoci svého blízkého závažné problémy spojené s dosažením informací o HN od ošetřujícího lékaře, 7 z 21 (33%) mělo dostatek informací.

b. Hlavní problém pečovatele spojený se stanovením diagnózy HN

Riziko přenosu nemoci do další generace bylo hlavním problémem pro všechny CG postiženého člověka (ohrožení dětí pro CG – partnery, konfrontace s vlastním rizikem pro CG – potomky). Pro CG – partnery nemocných HN bylo dále závažným problémem, jak toto riziko potomkům sdělit a teprve na třetím místě CG uváděli neléčitelný charakter nemoci pro aktuálně nemocného jedince.

c. Míra spolupráce lékaře s CG

Spolupráce a komunikace lékařů s CG byla hodnocená jako velmi špatná a nepostačující u 15 z 21 CG (71%), 6 z 21 CG (29%) mělo dobré zkušenosti s lékaři. Jako hlavní důvod nespokojenosti byl uváděn nezáměr o rodinné a sociální problémy CG vzniklé v souvislosti s HN a téměř žádná snaha o kontakt lékaře s CG.

d. Klinické symptomy, nejvíce negativně ovlivňující soužití CG s postiženou osobou (maximum 3 symptomy)

Dvanáct CG hodnotilo jako nejzávažnější symptomy nemoci změny chování. V 9 případech se jednalo o slovní a tělesnou agresivitu (7 CG žen, 2 CG muži) a ve 3 případech došlo k sexuálnímu násilí na CG – manželkách. Na druhém místě stran závažnosti symptomů byla uváděna demence (u 10 CG) a na třetím místě afektivní poruchy (deprese v 7 případech). Motorické příznaky narušovaly soužití s nemocným relativně méně – u 7 CG byla problémem porucha řeči, mimovolní pohyby a poruchy chůze u 3 z 21 CG. Výsledky viz tabulka č. 2.

Hlavní příznak	Počet CG (n-21)	%
Změny chování	12	57
agresivita	9	43
sexuální násilí	3	14
Demence	10	48
Deprese	7	33
Porucha řeči	7	33
Dyskineze	3	14
Poruchy chůze	3	14

Tab. č. 2: Klinické symptomy nejvíce negativně ovlivňující soužití pečovatele s nemocnou osobou (maximum 3 uváděné problémy).

e. Dostupnost informací o svépomocné společnosti a její užitečnost pro CG

16 z 21 CG (75%) nedostalo žádné informace o existenci svépomocné společnosti SPHCh od svého ošetřujícího lékaře, ale dozvěděli se o její existenci až později, např. po konzultaci s lékařem spolupracujícím s touto podpůrnou skupinou. Všichni CG hodnotili činnost SPHCh jako extrémně významnou, poskytující informace i podporu pro jejich další život i pro konkrétní pomoc s postiženými osobami.

4. Diskuse

HN postihuje zásadním způsobem nejen svého nositele, ale celou jeho rodinu a zejména pak pečovatele.

Z výsledků naší studie vyplývá:

- a. Problémy spojené se získáním adekvátních informací o HN v počátku nemoci mohou vyplývat z neinformovanosti a neznalosti problematiky tohoto relativně vzácného onemocnění lékaři prvního kontaktu. Současně to může signalizovat nedostatečnou informovanost o možnosti pacienta odeslat k dalšímu vyšetřování a péči ve specializovaných centrech pro diagnostiku a léčbu extrapyramidových onemocnění a neinformovanost o existenci svépomocné společnosti.
- b. Hlavním problémem pečovatele - partnera je strach z možnosti objevení se nemoci u dětí. Teprve na dalším místě je obava o zdravotní stav pacienta samého. Akceptování nemoci pacienta je tedy pro CG menší komplikací než akceptování rizika nemoci pro potomky (event. pro sebe samého u CG-potomků). Charakter nemoci, tedy její nevyléčitelnost a fatální progresse však je podkladem pro veškeré obtíže. Bohužel, možnost prediktivního testu pro osoby v riziku přináší proto mnoho specifických problémů, které se nepochybně podaří vyřešit až existencí terapie HN. Je otázkou, nakolik by měl informace o riziku dědičnosti HN poskytovat osobám v riziku lékař. Může totiž dojít k střetu zájmů nemocného člověka, CG a osoby v riziku. Charakteristické pro všechny CG bylo střídání pocitu bezmocnosti (nad neléčitelností nemoci, vlastní insuficiencí situaci zvládnout, rizikem nemoci pro potomky), hněvu (na nemocného člověka, na osud, na nezáměr okolí), pocity viny (za výbuchy zlosti před postiženým člověkem, za možnost postižení dítěte). Z obav a neschopnosti informovat o dědičném riziku došlo dokonce k jednomu případu zatajení diagnózy před dospělými dětmi, osobami v riziku a k jednomu případu zatajení diagnózy před budoucím partnerem dcery, osoby v riziku.
- c. Míra spolupráce lékaře s CG se jeví být neuspokojivá. V České republice se teprve v posledních létech vytvořil tým lékařů, zabývajících se komplexně problematikou HN. V lékařském povědomí doposud vládne představa o HN jakožto o naprosto neléčitelném onemocnění, kde nemá smysl se pokoušet léčit jakýkoliv symptom (terapeutický nihilismus),

který není na místě, neboť mnoho symptomů lze alespoň výrazněji ztlumit (agresivita, deprese, velké dyskinézy atd.). Specifickým problémem CG je, že ošetřující lékař pacienta s nimi dostatečně nehovořil, nezval si je do ambulance, tím méně se zajímal o výlučně jejich problémy vyplývající z pečovatelské role. Na druhé straně je nutno poznamenat, že bezmocnost lékaře vůči prognóze HN může být některými CG vnímána či interpretována jako jeho nezájem či neinformovanost.

- d. Klinické symptomy, nejvíce negativně ovlivňující soužití CG s postiženou osobou jsou především změny mentálního stavu, zejména změny chování, osobnosti a emocí. Retrospektivně jsme byli schopni rozpoznat minimálně ve třech případech stav vyžadující akutní psychiatrickou intervenci pro CG (těžká deprese, vystavení agresivitě, opakovaná násilnění, těžké žárlivecké scény ze strany nemocné osoby). Ani v jednom případě nebyla adekvátní péče pro CG poskytnuta. Příznaky hybné nebyly většinou CG uváděny jako nejtragičtější. Zřejmě o těchto symptomech jsou CG lékaři či literaturou dostatečně informováni a jako hlavní problémy hodnotí spíše ty, s kterými nepočítali, o kterých se nedozvěděli. Dalším možným vysvětlením je, že motorické potíže jsou obecně lépe akceptovatelné jako projev nemoci, za který pacient „nemůže“ a není projevem zlé vůle, zatímco povahové změny jsou stále považovány za něco, co by člověk měl být schopen kontrolovat a ovládat.
- e. Dostupnost informací o svépomocné společnosti nebyla dostačující. Čtyři pacienti se dozvěděli o existenci této skupiny teprve od genetika, specialisty na HN, který je současně předsedou této společnosti. Užitečnost SPHCh byla všemi CG udávána jako extrémně prospěšná nejen pro získání adekvátních informací o HN, o míře rizika dědičnosti, možnostech testování osob v riziku atd., ale především pro možnost spoludílení osudu s jinými podobně postiženými osobami, možnost výměny zkušeností a informací o řešení konkrétních problémů.

5. Závěr

Zjištěné výsledky jsou v mnoha bodech alarmující a vyžadují zlepšení situace v přístupu k CG.

Některá námi zmíněna fakta odrážejí situaci i v jiných zemích.

Domníváme se, že zapotřebí jsou především následující kroky:

1. Všichni lékaři a pracovníci v zdravotnictví by měli akceptovat, že CG jsou pouze domněle zdravé osoby, ve skutečnosti potřebují pomoc a podporu jak psychosociální, tak i lékařskou.
2. Je nutné rozšiřovat vědomosti o komplexní problematice pacientů s HN i CG do široké odborné veřejnosti.
3. Dále je nutné široce zpřístupnit informace o SPHCh a o možnosti odeslání pacientů do specializovaného diagnostického a terapeutického centra, pracovat aktivně na poli rodinné a sociální podpory a spolupracovat více se sociálními pracovníky.

6. Literatura

Barette J, Marsden CD. Attitudes of families to some aspects of Huntington's chorea.

Psychological Medicine 1979;9:327-336.

Hans MB, Koeppen AH. Huntington's chorea. Its impact on the spouse. J Nerv Ment Dis

1980;168[4]:209-14.

Kessler S. Forgotten person in the Huntington disease family. Am J Med Genet 1993;48[3]:145-50.

Semple OD. The experiences of family members of persons with Huntington's disease.

Perspectives 1995;19[4]:4-10.

Shakespeare J, Anderson J. Huntington's disease-falling through the net. Health Trends

1993;25[1]:19-23.

**D. Seznam publikovaných původních prací autorky
se vztahem k tématu postgraduálního studia**

1. Roth J, Židovská J, Růžičková Š, Havrdová E, Preiss M, Uhrová T, Línek V, Doubek P, Volfová M, Jech R, Bauer J, Růžička E. Huntington's Disease: The Relationship Between Clinical Signs, CAG Repeats and the Atrophy of the Caudate Nucleus in CT Scans. Sborník lékařský 1999; 1: 39-44.
2. Preiss M, Roth J, Židovská J, Havrdová E, Uhrová T, Doubek P, Línek V, Volfová M, Růžička E. Neuropsychologický deficit během rozvoje Huntingtonovy choroby. Psychiatrie 2000; 3: 168-171.
3. Doubek P, Roth J, Židovská J, Uhrová T. Diagnostika a léčba psychiatrické symptomatiky u pacientky s Huntingtonovou nemocí. Psychiatrie pro praxi 2002; 3: 129-131.
4. Roth J, Uhrová T, Doubek P, Preiss M, Židovská J, Havrdová E, Růžička E. The impact of Huntington's disease on caregivers. The Czech Experience. Revista Neuro-psiquiatria 2002; 3-4: 168-173.
5. Anders M, Roth J, Uhrová T, Židovská J, Vevera J, Doubek P. Psychopatologie Huntingtonovy nemoci-kasuistika. Čs Neurol Neurochir 2003; 1: 70-72.
6. Roth J, Klempíř J, Jech R, Židovská J, Uhrová T, Doubek P, Ulmanová O, Brožová H, Volfová M, Serranová T, Růžička E. Caudate nucleus atrophy in Huntington's disease and its relationship with clinical and genetic parameters. Funct Neurol 2005; 20(3): 127-130.
7. Židovská J, Klempíř J, Kebrdlová V, Uhrová T, Koblihová J, Anders M, Doubek P, Vevera J, Roth J. Huntingtonova nemoc: zkušenosti s genetickým testováním v letech 1994-2005. Čes a Slov. Neurol Neurochir. 2007; 70/103 (1): 72-77.
8. Klempíř J, Židovská J, Štochl J, Kebrdlová V, Uhrová T, Roth J. The number of CAG repeats within the normal allele does not influence the age of onset in Huntington's disease. Mov Disord 2010; Nov10.(Epub ahead of print).

E. Abstrakty

Abstrakt

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantně dědičné neuropsychiatrické onemocnění s obvyklým počátkem ve středním věku. Mutací ležící na krátkém raménku 4. chromozomu je expanze tripletu obsahujícího cytosin-adenin-guanin (CAG) s kritickou hranicí 40 a více repeticí. Hlavními projevy jsou motorické poruchy (chorea, dystonie, poruchy volní hybnosti), postupná kognitivní deteriorace a neuropsychiatrické symptomy (poruchy chování, afektivní symptomy aj.). Potvrzení klinické diagnózy je prováděno genetickým testem, který je možné provést i presymptomaticky u potomků nemocné osoby.

Cílem 1. studie bylo charakterizovat rozdíly v psychiatrickém vyšetření a neuropsychologickém testování mezi osobami v riziku (PAR – people at risk), u kterých bylo doporučeno oddálit test a osobami v riziku, kterým bylo doporučeno pokračovat v tzv. prediktivním protokolu. Bylo vyšetřeno 52 osob (32 žen, 20 mužů). Mimo běžného psychiatrického vyšetření jsme administrovali Eysenckův osobnostní dotazník (EOD-A), sebehodnotící škálu všeobecné psychopatologie (SCL-90), tři krátké kognitivní testy – test cesty (TMT-A,B), test verbální fluence (VF) a paměťový test učení (AVLT) a dotazník kvality života (MANSA). PAR s doporučeným odkladem testu vykazovali statisticky signifikantně větší míru neuroticismu a nižší skóre lži v EOD-A, vyšší hodnoty na škále fobie a na tzv. “positive symptom distress indexu” v SCL-90 a signifikantně nižší kvalitu života v MANSA než PAR s doporučením pokračovat v testu. Pozitivně testovaní PAR vykazovali statisticky signifikantně vyšší míru neuroticismu v EOD-A a nižší míru extroverze než negativně testovaní PAR, mezi oběma skupinami však nebyly nalezeny žádné statisticky signifikantní rozdíly v celkové míře psychopatologie ani v žádném z kognitivních testů. Z výsledků vyplývá, že formalizované psychologické testování v predikci doporučení k provedení genetického testu či jeho oddálení nepřináší významné informace. V procesu indikace či odkladu prediktivního genetického testu zůstává rozhodujícím faktorem klinické psychiatrické vyšetření. Za jeden z nejvýznamnějších faktorů v procesu rozhodování považujeme motivaci žadatelů, kterou nelze posoudit škálováním.

Cílem 2.studie bylo zhodnotit hlavní problémy, které řeší osoby pečující (caregivers - CG) o pacienty s HN od prvních příznaků do rozvinutého stádia choroby. Informace od 21 CG byly získány strukturovaným pohovorem zpracovaným formou dotazníku. Vyhodnocovali jsme tyto hlavní okruhy: a) problémy se získáváním adekvátních informací o HN v prvních stádiích, b) hlavní problémy týkající se stanovení diagnózy, c) spolupráce a komunikace s lékaři, d) klinické příznaky HN, které nejhůře ovlivňují život CG, e) informace o podpůrné skupině a její užitečnost pro CG. 14/21 CG mělo vážné problémy se získáváním adekvátních informací o HN v časných stádiích choroby, 7/21 CG bylo informováno dostatečně. Hlavní problém při stanovení diagnózy bylo riziko HN pro děti pacientů. Spolupráci a komunikaci s lékaři označilo za velmi problematickou 15/21 CG, 6/21 CG mělo s lékaři dobré zkušenosti. Za hlavní sporné body označili CG nedostatečný zájem lékařů o rodinné a sociální poměry a téměř nulový kontakt s partnery. Jako nejhorší příznaky HN označilo 12/21 CG změny v chování a afektivní poruchy, 10/21 CG demenci a 7/21 CG poruchy řeči. Informovanost lékařů a zdravotnických zařízení o existenci podpůrné skupiny považovalo za nedostatečnou 16/21 CG. Závěrem lze říct, že problematika CG je lékaři opomíjena – je nutné přijmout CG za klienta a uvědomit si, že mnoho CG potřebuje lékařskou pomoc a sociální a psychoterapeutickou podporu.

Klíčová slova: Huntingtonova nemoc, CAG triplet, genetický test, prediktivní genetický test, pečovatel, osoba v riziku

Abstract

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant inherited neuro-psychiatric disease with usual onset in the middle age. The mutation, located on the short shoulder of chromosome 4, is an expansion of a nucleotide triplet, containing cytosine, adenine, guanine (CAG), with critical limit of 40+ repetitions. The principal symptoms include motor symptoms (chorea, dystonia, disorders of voluntary movements), progressive cognitive deterioration and neuropsychiatric symptoms (behaviour disorders, affective symptoms and so on). The clinical diagnosis is confirmed by a genetic test, which may also be carried out presymptomatically in offsprings of the diseased person.

The objective of the 1st study consisted in the characterization of differences in psychiatric examination and neuropsychological testing among the people at risk (PAR), in whom it was recommended to delay the test, and people at risk, who were recommended to continue in the so-called predictive protocol. The total of 52 people have been examined (32 females, 20 males). In addition to the common psychiatric examination we have also administered the Eysenck Personality Questionnaire (EPQ-A), self-rating scale of general psychopathology (SCL-90), three short cognitive tests – Trail making test, test of Verbal fluency and Auditory verbal learning test and quality of life questionnaire (MANSA). PAR with the recommended test delay showed statistically significant lower rate of neuroticism and lower EPQ-A lie score, higher values on the phobia scale and the so-called "positive symptom distress index" in v SCL-90 and significantly lower quality of life in MANSA than PAR with the recommendation to continue in the test. The positively tested PAR showed statistically significant higher EPQ-A neuroticism rate and lower extroversion rate than the negatively tested PAR, however, no statistically significant differences in the total rate of psychopathology and in any cognitive tests have been found. The results indicate that the formalized psychological testing in the prediction of recommendation to perform a genetic test or to delay it does not bring significant information. In the process of indication or delay of the predictive genetic test, the clinical psychiatric examination remains the decisive factor. The motivation of applicants, which cannot be assessed by the application of scales, is considered one of the most important factors in the decision-making process.

The objective of the 2nd study consisted in the assessment of the most significant problems which are dealt by caregivers (CGs) of the patients with HD from the first symptoms up to the developed stage of the illness. The information from 21 CGs was obtained from the structured interview prepared in the form of a questionnaire. We have evaluated the following principal areas: a) problems with the obtaining of adequate information about HD in the first stages, b) main problems associated with diagnosing, c) cooperation and communication with doctors, d) clinical symptoms of HD which most affect the life of CGs, e) information about the supportive group and its usefulness for CGs. Fourteen out of the total of 21 CGs have had serious problems with the obtaining of adequate information on HD in the early stages of the disease, seven out of the total of 21 CGs have been informed adequately. The main problem of the diagnosing was the risk of HD for children of the patients. Fifteen out of the total of 21 CGs described the cooperation and communication with doctors as very problematic, six out of the total of 21 CGs had good experience with the doctors. The main points of dispute mentioned by the CGs included insufficient interest of doctors in family/social conditions and almost no contact with the partners. As the worst symptoms of HD, changes in behaviour and affective disorders were described by twelve out of the total of 21 CGs, dementia by ten out of the total of 21 CGs and speech disorders by seven out of the total of 21 CGs. The awareness of doctors and medical facilities about the existence of the supportive group was considered insufficient by sixteen out of the total of 21 CGs. In conclusion, we may say that the issues of CGs are neglected by the doctors – it is necessary to accept the CG as a client and to realize that many CGs need medical aid and social/psychotherapeutic support.

Key words: Huntington's disease, CAG triplet, genetic test, predictive genetic test, caregiver, people at risk

F.Přílohy

PRESYMPTOMATICKÉ TESTOVÁNÍ NA HUNTINGTONOVU CHOROBU

VSTUPNÍ PSYCHIATRICKÉ ZHODNOCENÍ

Jméno a příjmení

Rodné číslo.....věk.....

Lékař.....Datum.....

1. VSTUPNÍ DOTAZY

- Jak a kdy jste se dozvěděl/a o možnosti presympt. testu?

- Kdy jste se rozhodl/a dát se testovat?

- Bylo to jenom Vaše osobní rozhodnutí nebo Vás někdo ovlivnil?

- Jaké jsou Vaše důvody pro test?

- Jaké je Vaše riziko, že onemocníte HCh?

- Jak a kdy jste se o tomto riziku dověděla?

2. SOUČASNÝ SOC. STAV

- stav
- zaměstnání
- nejbližší příbuzný
- vzdělání
- ubytování
- důvěrník

3. ZKUŠENOST s HCh u příbuzných

- vyjmenujte základní příznaky HCh, jejich povahu
- uveďte, jaký je nebo byl dopad nemoci na ostatní příbuzné
- uveďte dopad HCh na sebe
- způsob vyrovnání se s HCh

4. POSTOJ K HCh

- Co pokládáte za nejhorší na faktu, že jste v riziku HCh?
- Co pokládáte za nejhorší na samotné nemoci, pokud byste ji dostal/a?

5. REAKCE NA JINÉ PROBLÉMY A ZTRÁTY

6. ZHODNOCENÍ mechanismů vyrovnávání se (coping)

- flexibilní a adaptabilní bez zvláštních mechanismů
- očekávající to nejhorší
- odmítající akceptovat závažnost problému a očekávající nejlepší výledek
- indiference, nadhled
- přemáhání a odmítání myšlenek a pocitů o problémech
- obavy o jiné členy rodiny namísto sebe
- nadužívání alkoholu (drog)
- jiné (popište)

7. PSYCHIATRICKÁ ANAMNÉZA

- krátká OA
- RA psychiatr. poruch, abusus, suicid., krimin.
- předchozí kontakty s psychiatrií
(ambul., hospital., předávkování, psychoterapie, alternat. léčba)
- psychiatrická medikace dříve a nyní
- abusus alhoholu a drog

8. SOUČASNÝ PSYCH. STAV

- nálada
- myšlenkový obsah (vč. suicid. rozvah)
- psychiatr. symptomy
- biolog. symptomy deprese nebo fyziolog. symptomy anxiety
- jiné neurotické symptomy

9. ZNALOSTI TESTU

- chápe protokolární postupu a je s ním srozuměn/a
- rozumí významu testu a výsledkům, vč. limitů
- nepochopení, nesrovnalosti

10. DISKUSE O MOŽNÉM VÝSLEDKU TESTU

- jaký výsledek žadatel očekává?
- Pokud bude výsledek testu negativní (tj. "dobrý")
- očekávaná reakce
- význam pro něj a pro rodinu
- plány do budoucna

Pokud bude výsledek testu pozitivní (t.j. "špatný")

- očekávaná reakce

- význam pro něj a rodinu

- plány do budoucna

Pokud bude výsledek testu neinformativní ("šedá zóna", kdy nelze s jistotou rozhodnout, zda onemocní)

- reakce

-význam pro něj a rodinu

-plány

Kdo by měl být přítomen při sdělování výsledku testu?

☞ Komu dalšímu sdělíte výsledek?

-rodina

-kolegové

-přátelé

-lékař (upřesnit)

11. PODPORA (zhodnocení její dostupnosti a kvality)

-partner

-rodina

- přátelé

- kolegové

- lékař či jiný odborník (psycholog)

- církev

- svépomocné organizace

- jiné

12. POHOVOR S PARTNEREM

Jméno a příjmení.....

Rodné číslo..... věk.....

Adresa.....

Telefon práce..... domů.....

Vzdělání.....

Zaměstnání.....

Znalost HCh

Postoj k presymptomat. testování

Jaký výsledek testu očekává?

Pokud bude výsledek testu negativní (tj. "dobrý")

- očekávaná reakce

- význam pro něj a pro rodinu

- plány

Pokud bude výsledek testu pozitivní (t.j. "špatný")

- očekávaná reakce

- význam pro něj a rodinu

- plány

Pokud bude výsledek testu neinformativní ("šedá zóna", kdy nelze s jistotou rozhodnout, zda jedinec onemocní)

- reakce

- význam pro něj a rodinu

- plány

13. NÁZOR KONZULTANTA

- očekávaná reakce na pozit. výsledek testu

- potřeba další podpory

- očekávaná reakce na negat. výsledek testu

- potřeba další podpory

14. ROZHODNUTÍ

- pokračovat v testování

- odložení rozhodnutí (nutná další návštěva)

- nepokračovat - důvody proč?

DOTAZNÍK PRO RODINNÉ PŘÍSLUŠNÍKY PACIENTŮ S HUNTINGTONOVOU CHOREOU

Příbuzenský vztah k nemocné osobě

Váš věk

Žijete s nemocnou osobou ve společné domácnosti? Ano Ne

Pokud ano, žije s Vámi ještě někdo další?

Má nemocná osoba děti? Ano Ne

Kolik let přibližně již nemoc trvá?

Jak dlouho již znáte diagnosu?

Bylo pro Vás složité získat podrobnější informace o nemoci? Ano Ne

Pokud ano, upřesněte, prosím, z jakého důvodu to bylo složité - na co jste naráželi.

.....
.....
.....

Jste v současnosti dostatečně informován o nemoci? (o vývoji nemoci, omezených léčebných možnostech, možnosti přenosu na potomky, možnosti přesné diagnosy pomocí krevního testu)

.....
.....

Co byl pro Vás při sdělení diagnosy největší problém? (je možné uvést i více problémů)

.....
.....
.....
.....

Pomáhal Vám někdo s řešením problému?

Ano

Ne

Pokud ano, kdo?

Co byste rádi zdůraznili jako důležité v období, které navazovalo na sdělení diagnózy a co není výše uvedeno?

.....

.....

.....

Je nemocná osoba schopna docházet do zaměstnání?

Je nemocná osoba schopna se o sebe starat v bytě?

Do jaké míry je na Vás nemocná osoba závislá?

V čem změnila nemoc rodinného příslušníka Váš život?

.....

.....

Čeho všeho jste se musel/a/ sám/a/ vzdát v souvislosti s nemocí (např. odchod ze zaměstnání, ztráta kontaktu s přáteli..)

.....

.....

Můžete strávit dovolenou, některý den či večer mimo domov bez nemocné osoby?

.....

U Huntingtonovy choroby bývají přítomny poměrně často následující problémy. Označte, prosím, ty, které jsou přítomny u Vašeho nemocného příbuzného, ev. blíže specifikujte, jak se konkrétně projevují. Zhodnoťte jejich závažnost na stupnici 0-5.

Povahové změny

.....

Agresivita

.....

Změny sexuálního chování

.....

Deprese

.....

Alkohol

.....

Ztížené porozumění řeči

.....

Poruchy orientace - bloudění

.....

Nedodržování osobní hygieny

.....

Jiné

.....

.....

0 - žádný problém

1 - občasný problém, dobře řešitelný

2 - častý problém, dobře řešitelný

3 - občasný problém, obtížně řešitelný, nenarušující však výrazněji Váš život

4 - občasný nebo častý obtížně řešitelný problém, výrazně narušující Váš život nebo soužití s nemocnou osobou

5 - velmi závažný, dosud neřešitelný problém, způsobující největší komplikace ve Vašem životě

Vyjmenujte podle závažnosti 3 nejvýraznější problémy:

.....

.....

.....

Pomáhá Vám někdo s řešením současných problémů?

Ano

Ne

Pokud ano, kdo?

Pokud jste dokázali některý z problémů vyřešit, jak jste toho dosáhli?

.....

.....

Jak jste se dozvěděli o Společnosti pro pomoc při Huntingtonově chorobě?

.....

Co od ní očekáváte?.....

.....

.....

Co očekáváte od současného rekondičního pobytu ?

.....

Máte dobrý vztah s lékařem starajícím se o nemocnou osobu?

Co očekáváte od lékaře v jeho chování k nemocné osobě a k Vám?

.....

V čem je Vaše zkušenost (týkající se Huntingtonovy choroby) s lékaři neuspokojivá?

.....

.....

.....

Chcete sám/a/ doplnit něco podstatného (týkajícího se Huntigtonovy choroby), na co tento dotazník nepamatoval?

.....

.....

.....

.....

.....

.....