

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



PSYCHOSOCIÁLNÍ ASPEKTY HUNTINGTONOVY NEMOCI

MUDr. Tereza Uhrová

2011

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

Předseda oborové rady: Prof.MUDr.Jiří Raboch, DrSc.

Školící pracoviště:

Psychiatrická klinika I.LF UK a VFN, Praha

Neurologická klinika I.LF UK a VFN, Praha

Autor: MUDr.Tereza Uhrová

Školitel: Doc.MUDr.Jan Roth, CSc.

Oponenti:

.....

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne.....v.....hod.

místo:.....

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě I.lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Praze.

Obsah

Abstrakt v českém jazyce	3
Abstrakt v anglickém jazyce	5
PSYCHOSOCIÁLNÍ ASPEKTY HUNTINGTONOVY NEMOCI	
1. Obecný úvod do problematiky Huntingtonovy nemoci	7
2. Studie č. 1:	
Význam psychiatrického vyšetření v prediktivním genetickém testování u Huntingtonovy nemoci	8
Úvod	8
Cíle práce	9
Soubor a metodika	9
Výsledky	10
Diskuse	10
Závěry	13
3. Studie č. 2:	
Dopad Huntingtonovy nemoci na osoby pečující o nemocné: zkušenosti v České republice	14
Úvod	14
Cíle práce	14
Soubor a metodika	14
Výsledky	15
Diskuse	16
Závěry	17
4. Použitá literatura	18
5. Seznam publikací	20

Abstrakt

Huntingtonova nemoc (HN) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné multiplikací CAG tripletů na 4. chromozomu. Hlavními projevy jsou motorické poruchy, postupná kognitivní deteriorace a neuropsychiatrické symptomy. 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 PAR, kterým bylo doporučeno pokračovat v tzv. prediktivním protokolu. Bylo vyšetřeno 52 osob (32 žen, 20 mužů). Krom psychiatrického vyšetření jsme administrovali Eysenckův osobnostní dotazník (EOD-A), sebehodnotící škálu všeobecné psychopatologie (SCL-90), test cesty (TMT-A,B), test verbální fluence (VF), paměťový test učení (AVLT) a dotazník kvality života (MANSA). PAR s doporučeným odkladem vykazovaly 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 pokračující v testu. Pozitivně testovaní PAR vykazovaly statisticky signifikantně vyšší míru neuroticismu v EOD-A a nižší míru extroverze než negativně testovaní PAR, mezi oběma skupinami však nebyly nalezeny 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 o pacienty s HN (caregivers – CG). Informace od 21 CG byly

získány strukturovaným pohovorem zpracovaným formou dotazníku. Vyhodnocovali jsme tyto hlavní okruhy: a) problémy se získáváním adekvátních informací o HN, b) hlavní problémy týkající se stanovení diagnózy, c) spolupráce a komunikace s lékaři, d) klinické příznaky HN nejhůře ovlivňující 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 disease caused by multiplication of CAG triplets on chromosome 4. The principal symptoms include motor disorders, progressive cognitive deterioration and neuropsychiatric symptoms. 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 males, 20 females). In addition to the psychiatric examination we have also administered the Eysenck Personality Questionnaire (EPQ-A), self-imaging scale of general psychopathology (SCL-90), trail-making test (TMT-A,B), test of the verbal fluency (VF), auditory verbal learning test (AVLT) 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 SCL-90 and significantly lower quality of life in MANSA than PAR continuing the testing. The positively tested PAR showed statistically significant higher EPQ-A neuroticism rate and lower extroversion rate than the negatively tested PAR, however, no 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. The information from 21 CG 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, 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. 14/21 CGs have had serious problems with the obtaining of adequate information on HD in the early stages of the disease, 7/21 CGs have been informed adequately. The main problem of the diagnosing was the risk of HD for children of the patients. 15/21 CGs described the cooperation and communication with doctors as very problematic, 6/21 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 12/21 CGs, dementia by 10/21 CGs and speech disorders by 7/21 CGs. The awareness of doctors and medical facilities about the existence of the supportive group was considered insufficient by 16/21 CGs. In conclusion, we may say that the issues of CGs are neglected by the doctors – it is necessary to accept the CGs 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

PSYCHOSOCIÁLNÍ ASPEKTY HUNTINGTONOVY NEMOCI

1. Obecný úvod do problematiky Huntingtonovy nemoci

Huntingtonova nemoc (HN) je neurodegenerativní autozomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné mutací genu IT 15 na krátkém raménku 4. chromozomu (Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993). Celosvětová prevalence HN se pohybuje okolo 5-15:100 000 (Harper 1992).

Gen IT15 za fyziologických okolností je zodpovědný za kódování proteinu zvaného huntingtin. Principem mutace je tzv. expanze nestabilního tripletu - abnormálně dlouhá sekvence CAG (cytosin-adenin-guanin) tripletů (≥ 40), která vede ke vzniku huntingtinu s odlišnými vlastnostmi. Incipientní a i v dalším průběhu dominantní neuropatologické změny u HN jsou vázány na striatum. Patologické změny striata se v časných stádiích HN týkají pouze určitých buněčných subpopulací. 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) a v kortikální oblasti (Rosas 2008).

Diagnostika Huntingtonovy nemoci se opírá o rodinnou anamnézu a klinické symptomy, definitivní potvrzení přináší 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 též u jedinců v riziku HN (presymptomatický test) a prenatálně u plodu pozitivně testované osoby.

Huntingtonova nemoc je spojena s poruchami hybnosti (mimovolními pohyby, zejména typu chorey), 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. Z hlediska typického věku v počátku onemocnění rozlišujeme tři formy HN: klasickou (s klinickým počátkem mezi 35.–50. rokem věku), juvenilní a senilní.

HN je bohužel přes veškeré výzkumné úsilí nadále fatálním onemocněním s neúprosně progresivním vývojem. Kauzální ani neuroprotektivní léčba neexistuje.

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

Úvod

U HN lze od roku 1993 zjistit přítomnost 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. Informace o nosičství patologického genu je však zatížena velkou mírou stresu a závažnými konsekvencemi pro další život. Proto je presymptomatické testování provázeno četnými etickými problémy. Krátkodobými i dlouhodobými důsledky prediktivního testování se zabývá řada studií (Tibben 1994, Decruyenaere 1995, 1996, 2003, 2007, 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.

Cíle práce

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.

Soubor a metodika

Vyšetřili jsme 52 osob (32 žen, 20 mužů, průměrný věk 33 let, SD 8,8 r., min. 20 r., max. 57 r.).

Základní psychiatrické vyšetření zahrnovalo strukturovaný dotazník daný mezinárodním protokolem 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) a sebehodnotící Škály všeobecné psychopatologie (The Symptom Checklist 90, SCL-90). Dále jsme žadatelům administrovali tři krátké kognitivní testy – test cesty, Trail making tests A and B (TMT-A, TMT-B), test verbální fluence, Verbal fluency test (VF) a paměťový test učení, Auditory-verbal learning test (AVLT). Na závěr žadatelé vyplnili Dotazník kvality života (MANSA). Doporučení k dalšímu postupu v přípravném protokolu bylo provedeno na základě klinického vyšetření, testy byly vyhodnoceny ex post. Výsledky byly statisticky vyhodnoceny neparametrickým Mann-Whitney testem či Kolmogorov-Smirnov testem.

Výsledky

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).

PAR s doporučeným odkladem (C) vs. PAR s realizací testu (A+B)

PAR-C vykazovaly statisticky signifikantně větší míru neuroticismu ($p = 0.019$), avšak signifikantně nižší skóre lži v EOD-A ($p = 0.014$) než PAR-A+B. Ve škále všeobecné psychopatologie (SCL-90) vykazují PAR-C signifikantně vyšší hodnoty pouze na škále fobie ($p = 0.013$) a na tzv. "positive symptom distress indexu", který charakterizuje průměrnou závažnost příznaku ($p = 0.028$). PAR-C měly dle škály MANSA statisticky signifikantně nižší kvalitu života ($p=0,0016$) než PAR-A+B.

PAR pozitivně testovaní (A) versus PAR negativně testovaní (B)

PAR-A vykazovaly statisticky signifikantně vyšší míru neuroticismu v EOD-A ($p = 0.018$) a nižší míru extroverze ($p = 0.036$) než PAR-B (před provedením testu). V provedených kognitivních testech nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi skupinami PAR-A a PAR-B. Mezi skupinou PAR-A a PAR-B 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.

Diskuse

PAR s doporučeným odkladem (C) vs. PAR s realizací testu (A+B)

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. 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 procesu 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) a osobnost (EOD-A).

Z našich výsledků vyplývá, že skupina PAR-C se od PAR-A+B 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-C byly velmi různorodé a individuální, tudíž je nelze zachytit pomocí unifikované škálové baterie. 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.

Tyto důvody byly zachyceny psychiatrickým vyšetřením a neměly přesvědčivý korelát v provedených testech. Zjištěný vyšší

neuroticismus, vyšší celkový distress a zvýšený skór fobie považujeme za sekundární následky námi detekovaných individuálních důvodů k odkladu. Z těchto patologických skórů 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 inikováno 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.

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 však žádné rozdíly v testování mezi PAR-C a PAR-A+B.

Co se kvality života měřené pomocí škály MANSA týká, zjistili jsme, že PAR-C mají signifikantně horší kvalitu života než PAR-A+B. Tento nález je dle našeho názoru v souladu s některými konkrétními důvody k doporučení odkladu (nedostatečné sociální zázemí, partnerská problematika apod.).

Pozitivně (A) versus negativně (B) testování PAR

PAR-A vykazovali vyšší míru neuroticismu a nižší skóre extroverze v EOD-A než PAR-B. 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. Jinou interpretací by bylo, že PAR rozpoznává určité „signály“ nemoci a reaguje změnou chování.

Závěr

Z výsledků naší studie 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 na HN zůstává rozhodujícím faktorem klinické psychiatrické vyšetření. Za jeden z nejvýznamnějších faktorů v procesu rozhodování považujeme motivaci žadatelů, kterou nelze posoudit škálováním.

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

Úvod

HN je typickým příkladem onemocnění, které ve všech svých přímých i nepřímých důsledcích postihuje nejen svého nositele, ale i celou rodinu nemocného člověka.

Partnery a pečovateli (CG) pacientů s HN se však prakticky nikdo systematicky nezabývá. Přitom při sdělení diagnózy a při rozvoji nemoci se objevuje celá řada velmi závažných požadavků a stresových situací kladoucích značně vysoké nároky na čas, energii a psychiku rodinných příslušníků.

Cíle práce

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

Soubor a metodika

U 21 pečovatelů o nemocné HN jsme zjišťovali za pomoci strukturovaného, námi vytvořeného dotazníku hlavní problémy spojené s péčí o pacienta. Dvanáct pečovatelů 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.

Vyhodnocovali jsme 5 následujících okruhů:

- a. Problémy spojené se získáním adekvátních informací o HN
- b. Hlavní problém CG 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

Výsledky

a. 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. 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. 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. 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 byly uváděny afektivní poruchy (deprese v 7 případech) a na třetím místě demence (u 10 CG). Motorické příznaky narušovaly soužití s nemocným relativně nejméně – u 7 CG byla problémem porucha řeči, mimovolní pohyby a poruchy chůze u 3 z 21 CG.

e. 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.

Diskuse

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. Hlavním problémem CG - 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 nevléčitelnost a fatální progresse však je podkladem pro veškeré obtíže. 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 nezájem okolí), pocitu 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.

Míra spolupráce lékaře s CG se jeví být neuspokojivá. V lékařském povědomí doposud vládne představa o HN jakožto o naprosto neléčitelném onemocnění, kde nemá smysl se pokoušet léčit jakýkoliv symptom (terapeutický nihilismus). 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. 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 znásilnění, těžké žárlivecké scény ze strany nemocné osoby). Ani v jednom případě nebyla adekvátní péče pro CG poskytnuta. Hybné příznaky 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. 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, ale především pro možnost spoludílení osudu s jinými podobně postiženými osobami, možnost výměny zkušeností a informací o řešení konkrétních problémů.

Závěr

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. Je nutné rozšiřovat vědomosti o komplexní problematice pacientů s HN i CG do široké odborné veřejnosti. 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.

4. Literatura

Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia. *Trends Neurosci* 1989;12:366–375.

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.

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.

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]

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.

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

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.

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

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

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

5. Seznam publikací

Monografie

1. Růžička E, Roth J, Fiedler J, **Uhrová T.** Parkinsonova nemoc a jiné extrapyramidové poruchy. Příručka pro klinickou praxi, Amepra 2002.
2. Anders M, **Uhrová T**, Roth J. Depresivní porucha v neurologické praxi. Galén, 2005.

Kapitola v monografii

1. **Uhrová T.**, Růžička E.: Psychózy v neurologické praxi. In: J.Horáček a kol.: Psychotické stavy v klinické praxi. Academia Medica Pragensis, Praha, 2003, s.107-121.
2. Roth J, Anders M, **Uhrová T.**: Diagnostika a léčba deprese u Parkinsonovy nemoci. Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby. Růžička E, Rektor I eds. Galen 2004, s.51-57.
3. **Uhrová T.**: Definice základních pojmů a diagnostika. In Anders M, Uhrová T, Roth J: Depresivní porucha v neurologické praxi. Galén 2005; 23-42.
4. **Uhrová T.**, Roth J.: Mozkové nádory. In Anders M, Uhrová T, Roth J: Depresivní porucha v neurologické praxi. Galén 2005; 213-219.
5. **Uhrová T.**: Psychohygienu pečovatелů o nemocné. In: J.Roth, M.Sekyrová, E.Růžička a kol.: Parkinsonova nemoc. Maxdorf 2009, s.147-152.

Původní práce v časopisech s IF ve vztahu k tématu dizertace

1. 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. **IF 0.561**

2. 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. **IF 0,037**
3. J. Klempíř, J. Židovská, J. Štochl, Věra Kebrdlová, **T. Uhrová**, J. Roth. 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) **IF 4,014.**

Původní práce v časopisech bez IF ve vztahu k tématu dizertace

1. 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**, Peru, 2002, Vol. 65, No. 3-4: 168-173.
2. M. Anders, J. Roth, **T. Uhrová**, J. Židovská, J. Vevera, P. Doubek: Psychopatologie Huntingtonovy nemoci-kasuistika. **Čs Neurol Neurochir**, 2003, 1, 70-72.
3. 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, Vol.100 (1999) No.1, p.39-44
4. 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
5. 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
6. M. Anders, J. Roth, **T. Uhrová**, J. Židovská, J. Vevera, P. Doubek: Psychopatologie Huntingtonovy nemoci-kasuistika. **Čs Neurol Neurochir**, 2003, 1, 70-72.

Původní práce v časopisech bez IF bez vztahu k tématu dizertace

1. Jiráček R., Obenberger J., Kupka K., Krásenský J., Johannová A., Rypáček B., Turek T., **Uhrová T.**, Zemková P.: Registr pacientů s Alzheimerovou chorobou. Č.S. Psychiat., 95, 1999, No.4, pp.220-232

Přehledové články ve vztahu k tématu dizertace

1. Roth J., Židovská J., **Uhrová T.**, Doubek, Havrdová,, Koblíhová J., Preiss M., Růžičková Š. Huntingtonova nemoc a etické problémy její diagnostiky. Psychiatrie, 4/2001, 5: 251-255
2. Roth J., Židovská J., **Uhrová T.**, Růžičková Š., Doubek P., Koblíhová J., Preiss M. Etické problémy diagnózy Huntingtonovy nemoci. Psychiatrie 2001, 4, 251-5.
3. Anders M., Roth J., **Uhrová T.**: Psychopatologie Huntingtonovy nemoci: klinický souhrn. Čes. a slov.Neurol. Neurochir., 66/99, 2003, No.4, p.247-250
4. Roth J., Klempíř J., **Uhrová T.**, Židovská J.: Huntingtonova nemoc: (gen)etické problémy a úskalí. Sanquis 2005, 3, 28-9.
5. Roth J., Klempíř J., **Uhrová T.**: Současné terapeutické možnosti u Huntingtonovy nemoci. Psychiat.pro Praxi 2009; 10(5): 205-208

Přehledové články bez vztahu k tématu dizertace

1. **Uhrová T.**: Deprese u Parkinsonovy nemoci. Medicina v praxi 10/2000, s. 44.
2. **Uhrová T.**: Psychiatrické aspekty Parkinsonovy nemoci. Psychiatrie pro praxi 1/2000, č.2, s. 56-8.
3. **Uhrová T.**: Schizofrenie. Postgraduální medicína 4/2001, ročník 3, s.433-437
4. Anders M., Doubek P., **Uhrová T.**, Zrzavecká I.: Socioterapeutické techniky a jejich teorie. Sborník přednášek Integrovaný přístup k léčbě pacientů se schizofrenií, 2.ročník, Jáchymov, 2001, s.25-28.

5. Anders M., Doubek P., **Uhrová T.**, Zrzavecká I.: Socioterapie v praxi Psychiatrické kliniky 1.LF UK a VFN Praha. Sborník přednášek Integrativní přístup k léčbě pacientů se schizofrenií, 2.ročník, Jáchymov, 2001, s.29-31.
6. Anders M., Roth J., **Uhrová T.**: Depresivní porucha – komorbidita neurologických onemocnění. Prevalence, diagnostika, léčba. Forum medicinae, 3/2001, 3: s. 57-66
7. Anders M., Roth J., **Uhrová T.**: Depresivní porucha – komorbidita neurologických onemocnění. Prevalence, diagnostika, léčba. Forum medicinae, 3/2001, 3: s. 57-66
8. **Uhrová T.**, Anders M., Roth J.: Psychotické stavy u Parkinsonovy nemoci. Lékařské listy, 5/2002, s.18-20
9. Anders M., **Uhrová T.**, Roth J.: Organická depresivní porucha při Parkinsonově nemoci: diagnostika a léčba. Lékařské listy, 5/2002, s.29-32
10. Anders M., Kitzlerová E., **Uhrová T.**, Roth J.: Depresivní poruchy v primární péči. I.část. Edukafarm MediNews, 1/2002, 0: 16-17
11. Bob P., Zvolský P., Paclt I., Páv M., Pavlát J., Vyhnánková Z., **Uhrová T.**, Žukov I.: Dissociativní komponenty v etiopatogenezi deprese, možnosti jejich sledování a terapeutického ovlivnění. Čes.a slov.Psychiat., 98, 2002, No.2, pp.81-85
12. Vevera J., **Uhrová T.**, Stopka P., Jiráček R., Žukov I., Ort V.: Násilné chování a možnosti jeho ovlivnění. I.díl: Výskyt, rozdělení a klinické koreláty. Psychiatrie pro praxi, 2002, 5: 226-9
13. Vevera J., **Uhrová T.**, Stopka P., Jiráček R., Žukov I., Ort V.: Násilné chování a možnosti jeho ovlivnění. II.díl: Neurotransmitery a farmakoterapie. Psychiatrie pro praxi, 2002, 6: 17-21
14. Anders M., Kitzlerová E., **Uhrová T.**, Roth J.: Depresivní poruchy v primární péči. II.část: Postup po stanovení diagnózy a specifické způsoby léčby. Edukafarm MediNews 2/2003, 2: 100-103

15. Roth J., **Uhrová T.**, Růžička E.: Postneuroleptické extrapyramidové syndromy. Postgraduální medicína 2003, 4, 430-435.
16. Vevera J., Jiráček R., **Uhrová T.**, Žukov I.: Možnosti farmakologického ovlivnění násilného chování u pacientů s demencí. Čes.a slov.Psychiat , 2003; 3:142-144
17. Vevera J., **Uhrová T.**, Papežová H., Žukov I.: Násilné chování z pohledu neuropsychiatra. Trendy v neurologii 2003.
18. J. Roth, **T. Uhrová**, E. Růžička: Postneuroleptické extrapyramidové syndromy. Postgraduální medicína 2003, 4, 430-435.
19. **Uhrová T.**, Anders M: Schizofrenia - stručný úvod do diagnostiky a léčby. MediNews (sk) 2/2003. 2003;cislo 2 (ročník 1):str. 88-91.
20. Anders M., **Uhrová T.**, Kitzlerová E.: Schizofrenie, onemocnění známé i neznámé. Osobní lékař, IV/2004, 5, s.16-19.
21. Anders M, **Uhrová T**, Roth J: Depresivní porucha - výskyt, diagnostika, základní opatření a možnosti léčby v ordinaci praktického lékaře. Medinews, 2004, 3-4:129-131.
22. M. Anders, J. Roth, **T. Uhrová**. Organická deprese při vybraných onemocnění mozku. Psychiatrie 2005, 32-38.
23. Vevera J, Jiráček R, **Uhrová T**, Žukov I , Král P, Tichý V. Možnosti ovlivnění agitovaného a násilného chování v psychiatrické praxi. Psychiatrie pro praxi. 2007; 2:66-71
24. Jan Vevera, **Tereza Uhrová**. Násilné chování v neuropsychiatrii: příčiny, dělení a léčba. Referátový výběr z psychiatrie, 2007.
25. **Uhrová T.**, Roth J.: Psychiatrická problematika v neurologii. Lékařské listy 7/2009, s.15-16
26. **Uhrová T.**: Schizofrenie. Postgraduální medicína, 2011, 13, č.2: 165-169
27. **Uhrová T.**, Roth J. : Psychiatrická problematika v neurologii. Zdravotnické noviny 2011 v tisku