

## **Oponentský posudek disertační práce :**

**MUDr.Tereza Uhrová : Psychosociální aspekty Huntingtonovy nemoci.**

Disertantka podává svoji práci, zabývající se **Huntingtonovou nemocí**, na 98 stranách v pečlivě upraveném textu, rozděleném do pěti hlavních oddílů, věnovaných obecnému úvodu o této nemoci a dále **vlastním studiím Dr.Uhrové a to Významu psychiatrického vyšetření v prediktivním genetickém testování u Huntingtonovy nemoci a další studii o Dopadu Huntigntonovy nemoci na osoby pečující o nemocné dle zkušeností v České republice.** V dalších oddílech je uveden Seznam publikovaných původních prací autorky se vztahem k tématu postgraduálního studia, abstrakta a přílohy ( Schéma pro presymptomatické testování na Huntingtonovu chorobu: ve vstupním psychiatrickém hodnocení a Dotazník pro rodinné příslušníky pacientů s Huntingtonovou choreou).

V obecné části práce v úvodu uvádí autorka současný popis a vlastně již definici HN jako neurodegenerativní autosomálně dominantně dědičné nemoci podmíněné mutací genu IT 15 na krátkém raménku 4. chromozomu. Produktem mutace je zmutovaný protein huntingtin, který se účastní řady buněčných pochodů, ale jeho přesná role v patofyziologii HN není dosud uspokojivě objasněna. Klinický obraz je podmíněn degenerací striata a jeho spoju s frontálními laloky.

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

V počátku nemoci a často již před neurologickou symptomatikou jsou přítomny nespecifické změny osobnosti a chování, poruchy psychomotorického tempa, pozornosti, paměti a exekutivních funkcí. Velmi časté jsou změny afektivity typu deprese, anxiety, iritability a apatie. Pro HN je dále typické 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 onemocnění se pacient stává plně závislým na péči druhých osob. V současné době lze některé příznaky symptomaticky tlumit, kauzální terapie však dosud neexistuje.

Dr.Uhrová podává podrobný popis historie a epidemiologie postupu poznání HN jako klinické jednotky a postupné dramatické objevování obrovsky zvýšeného výskytu této nemoci až k izolovaným vesnicím v oblasti jezera Maracaibo ve Venezuele jako nemoci, zavlečené tam kdysi jedním námořníkem, který zplodil dědičně postižené děti s místní rodačkou případného jména Maria Concepcion.

Tato historie mě vždy až dojíhá a připomíná nám důležitost definovaných markerů nemoci v práci genetika, nejen v před molekulární době výzkumu, jež je srovnatelná s Mendelovou volbou vděčného hrachu.

Dr.Uhrová připomíná ve směru neuropatologie a patofyziologie nemoci nejen význam poruchy striata u této nemoci pro hybné motorické děje , udržování svalového napětí a udržování vzpřímeného postoje a mechanismů chůze, ale též na to, že již od 80.let 20.století je zřejmé, že bazální ganglia mají významnou úlohu i v regulaci afektivních a kognitivních procesů a složitých mentálních integrací.

Velmi přehledně je popisováno postupné postižení striata a později i ostatních relevantních okruhů kontrolujících mentální činnost

Dizertantka popisuje souhrnně klinické formy HN, juvenilní, klasickou a pozdní a dále představuje motorické, behaviorální poruchy a poruchy osobnosti a chování.

Z hlediska psychiatrického hodnocení popisuje dysexekutivní syndrom, který vzniká následkem poškození funkce frontálních laloků a frontostriálních okruhů.

Exekutivní dysfunkce se u HN projevuje již v časných stádiích a vede brzy ke ztrátě

zaměstnání a později k selhávání v běžných denních aktivitách a soběstačnosti.

Zajímavým aspektem kognitivních poruch u HN je efekt nápovědi, kdy po připomenutí je pacient schopen si potřebnou informaci vybavit.

Řada prací popisuje poškození zrakově – prostorových funkcí u HN bez ohledu na íru motorického postižení. Tyto poruchy anatomicky a funkčně souvisí s postižením striata a frontostriatálních drah.

Extrapersonální orientace v prostoru bývá naopak dobře zachována – nemocní s HN nemají velké problémy s lokalizací objektů v jejich okolí jako mají naa příklad pacienti s demencí Alzheimerova typu.

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 poruchy. Na rozdíl od demence kortikálního typu (Alzheimerova demence) jsou fatické, praktické a gnostické funkce až do pokročilých stadií HN relativně zachovány.

K centrálním tématům dizertační práce jsou zaměřeny oddíly Problematika

asymptomatických nositelů HN, Etické aspekty presymptomatického testování , Proces prediktivního protokolu a Psychosociální aspekty pozitivního genetického testu.

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

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 vlohy pro nemoc potomkům.

Proto je pro testování presymptomatických jedinců doporučen mezinárodní protokolární postup, zahrnující několik genetických konzultací, neurologické, psychologické a psychiatrické vyšetření.

Cílem jednotlivých sezení je seznámit žadatele podrobně s nemocí i testováním, posléze ověřit jeho vhléd 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, ale neeliminuje ji.

Z mnohaletých zkušeností s prediktivním protokolem vyplývá, že realizace prediktivního genetického testu je poměrně nízká, pohybuje se mezi 5 – 25% v různých zemích světa.

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.

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

Dr.Uhrová pak podrobně popisuje jednotlivé fáze postupu, který trvá přibližně 10 až 12 týdnů, od vstupního rozhovoru přes další genetickou konzultaci, neurologické vyšetření, které má vyloučit nebo potvrdit eventuální iniciální symptomy, pak opět genetické vyšetření a psychologické vyšetření. V následující době by měl žadatel absolvovat psychiatrické

vyšetření.

Pokud žadatel absolvuje celý protokol a své rozhodnutí nezmění, dostaví se k závěrečnému pohovoru, po kterém podepíše informovaný souhlas, následuje odněř krve., za dva až tři týdny se dostaví ke sdělení výsledků, nutný je doprovod rodinného příslušníka, který není v riziku nebo jiné blízké osoby.

Osoby u kterých byl test proveden, vykazují méně depresivních a úzkostných projevů než osoby v riziku, které test nepodstoupily. Většina testovaných jako pozitivní přínos testu bez ohledu na výsledek uvádí pocit jistoty.

V největším riziku rozvoje deprese jsou osoby ve věku blížícím se obvyklé době manifestace choroby, které nepodstoupily genetický test.

Velké problémy mohou nastat v situaci, kdy je prokázáno nosičství 35 až 39 CAG repetic.

V takovém případě totiž vyšetření nedává jednoznačnou odpověď na budoucnost jedince a může tak negativně ovlivnit celý zbytek života..

Paradoxně u některých osob, kde nebyla potvrzena mutace, se mohou objevit psychické problémy a to v tom smyslu pocitů viny za přežití a úniku z rodinného prokletí.

Autorka probírá psychosociální aspekty pozitivního genetického testu, kde se ukázalo, že intenzita deprese beznaděje před testem je nejlepším prediktorem reakce jednotlivce bez ohledu na vlastní výsledek testu. Lidé, kteří byli depresivního ladění před testem, trpí větším stresem po testování, naopak anxiózní pacienti po testu pocítují částečné zmírnění svých úzkostných stavů.

Celou situaci lépe zvládají lidé nábožensky založení.

Přetěžujícími faktory jsou ženské pohlaví a potomci. Objevuje se také diskriminace v zaměstnání, ve vzdělávání a pojištění, výsledek testu může ovlivnit situaci v partnerských vztazích.

Sebevraždy u pozitivně testovaných osob jsou častější než v běžné populaci..

Také partneri nositelů mutace jsou vystaveni těžší zátěži, zvláště, mají-li s postiženým dítěti.

Důležité a zajímavé jsou preklinické markery HN. Z mnoha studií je známo, že drobnější behaviorální poruchy (deprese, apatie ale i iritabilita a agresivita) předchází o mnoho let manifestaci hybných projevů HN.

Podle novějších prací se zdá, že subklinické změny kognitivních funkcí mohou být přítomny řadu let před klinickými projevy, zejména typické je zpomalení psychomotorického tempa, specifickým rysem se zdá být neschopnost rozeznávat výrazy obličeje, nejen u nemocných, ale i u nositelů mutace HN.

Diagnostickým přínosem může být MRI volumetrie, jsou výrazné tendence k změnám atrofickým u bazálních ganglií.

Onemocnění postihuje celou rodinu zvýšenou zátěží nemocí, která se progresivně zhoršuje, bez možnosti zásadnějšího léčebného zásahu a 50% riziko přenosu HN na potomky postiženého člověka.. Nepřímými důsledky jsou stres, spojený s péčí o postiženého, rozhodování o prediktivním testu pro člověka v riziku HN, snížená socioekonomická situace rodiny pro invalidizaci pacienta a podobně.

Autorka pak popisuje všechny aspekty nároků péče o člověka, postiženého HN v rodině. Podrobně pak uvádí možnosti psychofarmakologické i nefarmakologické léčby postižených.

Po kapitolách popisujících podrobně problematiku HN a otázky prediktivního genetického vyšetřování u HN prezentuje dizertantka dvě původní studie určené k obhajobě v postgraduálním studiu.

Ve Studii č.1 : Význam psychiatrického vyšetření v prediktivním genetickém testování u HN uvádí autorka , že cílem její práce bylo charakterizovat rozdíly v psychiatrickém vyšetření a neuropsychologickém testování mezi osobami v riziku, kterým bylo doporučeno oddálit test, a osobami v riziku, kterým bylo doporučeno pokračovat v prediktivním protokolu, a pokusit se

zjistit „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.

Ze 162 osob, které zažádaly o prediktivní test v letech 2003 až 2009 došlo až k psychiatrickému vyšetření uzavírajícímu protokol 52 osob (32 žen, 20 mužů)., následuje podrobný popis všech škál a protokolů, použitých při vyšetření.

Z 52 žadatelů o presymptomatický test bylo 11 žadatelům doporučeno odložení, ze zbývajících 41 jedinců bylo posléze 19 otestováno pozitivně a potvrdila se u nich přítomnost mutace, u 22 osob bylo nosičství genu vyloučeno, základní charakteristiky souborů jsou uvedeny v přehledných tabulkách a grafech.

Výsledky shrnula autorka takto :

A) Osoby v riziku s doporučeným odkladem testu vykazovaly signifikantně větší míru neuroticismu ( $p=0.019$ ), avšak signifikantně nižší skóre lži v EOD-A ( $p=0.014$ ) než osoby s doporučením pokračování v testu.

Ve škále všeobecné psychopatologie (SCL-90) vykazují PAR s doporučeným odkladem testu signifikantně vyšších hodnot pouze na škále fobie ( $p=0.013$ ) a na tzv. „positive symptom distress indexu“, který charakterizuje průměrnou závažnost příznaku ( $p=0.028$ ).

B) Osoby s doporučeným odkladem testu měly dle škály MANSAs statisticky signifikantně nižší kvalitu života ( $p=0.0016$ ) než PAR pokračující v testu.

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

V diskusi hodnotí autorka výsledky PAR s doporučeným odkladem versus PAR s realizací testu a poznamenává, že studie podobného charakteru jsou k dispozici hlavně z hlediska hodnocení incipientních subklinických prediagnostických markerů onemocnění a jejich progresu, ale nejsou k dispozici práce, zabývající se dilematy profesionálů a nabízející možnosti optimálního postupu u nestandardních či atypických PAR..

Rozhodnutí mezi oddálením testu a doporučením k jeho realizaci jsou někdy obtížná, i když existují některá fakta svědčící zřejmě pro odložení testování, jako jsou suicidální úvahy, deprese, ochromující anxieta, žádost o test pod extrémním zevním tlakem, bez vnitřní

potřeby.

V centru, kde pracuje autorka byl však hodnocen stav nikoli jen podle uvedených extrémních faktorů, ale globálněji a za povinnou složku se považuje i zhodnocení a zpětná vazba pro klienta.. To obsahuje celkové zhodnocení psychopatologického a dalšího klinického nálezu, sociálního kontextu, adaptačních mechanismů a zejména pak motivace k testu..

V daném vzorku nikdo z 11 PAR, kterým bylo doporučeno odložení testu nenaplnil striktní fakta pro odmítnutí, důvody k odložení s nimi byly diskutovány a všech 11 PAR doporučení k odkladu akceptovalo.

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. Samotné zjištění zvýšeného neuroticismu či distressu nemusí znamenat přítomnost závažného důvodu k odložení testu.

Rozdíly mezi pozitivně versus negativně testovanými PAR byly malé, pozitivně testovaní PAR vykazovali vyšší mru neuroticismu a nižší skór extraverte v Eysenckově osobnostním dotazníku než negativně testovaní PAR.

**Z uvedených výsledků studie č.1 dle dizertantky vyplývá, že formalizované psychologické testování (minimálně v podobě užití 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 nejvýznamnějších faktorů v procesu rozhodování považuje autorka motivaci žadatelů, kterou nelze posoudit škálováním.**



**Ve Studii č. 2 se autorka věnuje Dopadu Huntingtonovy nemoci na osoby pečující o nemocné: Zkušenosti v České republice.**

Konstatuje, že partnery pacientů s HN se prakticky nikdo nezabývá a existují pouze ojedinělé studie zabývající se pečovateli o nemocné, trpící HN.

Při tom jak při zjištění nemoci, tak v jejím průběhu se objevuje celá řada nesmírně stresových a psychicky i tělesně náročných a namáhavých úkolů při jejich stále se zvětšující závislosti na okolní péči.

K nejzávažnějším problémům patří náročná péče o pacienta, pečovatel má prakticky dvě zaměstnání a nezanedbatelným distressem je přenos dědičné nemoci na děti.

Péči komplikuje sociálně – právní problematika a vnitřní faktory prožívaného stresu, kam patří zejména omezení vlastního života a volného času.

Zatížení pečovatelů o nemocné HN studovala autorka na u 21 pečovatelů za pomoci strukturovaného dotazníku, vytvořeného autorkou.

Autorka a spolupracovníci vyhodnocovali pět okruhů problematiky :

- 1)Problémy se získáním základních informací o HN v počátku nemoci.
- 2)Hlavní problém pečovatele, spojený se stanovením diagnózy HN.
- 3)Míra spolupráce lékaře s pečovatelem.
- 4)Klinické symptomy nejvíce negativně ovlivňující soužití pečovatele s postiženou osobou.
- 5)Dostupnost informací o svépomocné společnosti SPHCH a užitečnost její existence pro pečovatele.

Výsledky, které autorka a spolupracovníci uvádějí jsou pak rozebírány v diskusi.

Ze studie vyplývá, že se získáním adekvátních informací o HN v počátku onemocnění mohou vyplývat z neznalosti o neinformovanosti o problematice tohoto relativně vzácného onemocnění. To může současně znamenat neinformovanost, kam zaslat pacienta k další diagnostice do specializovaných center pro léčbu extrapyramidových onemocnění a

neinformovanost o existenci svépomocné společnosti.

Hlavním problémem pečovatele – partnera je strach z onemocnění dětí, teprve na druhém místě je obava o zdravotní stav pacienta samého..

Míra spolupráce s lékaři se jeví jako neuspokojivá. V České republice se teprve v posledních letech vytvořil tým lékařů zabývajících se komplexně problematikou HN..

Klinické symptomy nejvíce negativně ovlivňující soužití s pacientem jsou především změny mentálního stavu, zejména změny chování, osobnosti a emocí.

Dostupnost informací o svépomocné společnosti nebyly dostačující..

Práce je doplněna Seznamem původních publikovaných prací autorky se vztahem k tématu postgraduálního studia s výčtem osmi publikovaných prací v českých i zahraničních časopisech.

Dále je uveden Abstrakt a kopie použitých škál a dotazníků.

## **Z Á V Ě R :**

**Oponovaná práce ve svých dvou oddílech se zabývá jednak otázkou možností míry objektivizace rozdílů v psychiatrickém vyšetření a neuropsychologickém testování mezi osobami v riziku, u kterých bylo doporučeno pokračovat v tak zvaném prediktivním protokolu a těmi jednotlivci, kde pokračování ve vyšetření rizika onemocnění bylo odloženo, jednak ve druhé části zjišťuje hlavní problémy, které řeší osoby, pečující o pacienty s HN.**

**V pečlivém designu práce jak co do zvolených metodik neuropsychologického a psychiatrického vyšetření, tak co do počtu zahrnutých subjektů a metodiky statistického zpracování autorka dospívá k přesvědčivému závěru o zatím nenahraditelném a prodlouženém postupném a psychiatrickým pohovorem uzavřeném hodnocení kladného či záporného řešení doporučení k testování rizika výskytu HN u žadatele vyšetření.**

**Problémy, které řeší osoby, pečující o pacienty s HN, jsou ze zdravotního a sociálního hlediska též vysoce aktuální a v praxi českého zdravotnictví v této oblasti odhalila práce značné nedostatky, zejména ve vážných problémech se získáváním informací o HN v časných fázích nemoci, znalostí rizik pro děti pacientů s pozitivním nálezem HN a nedostatečný zájem lékařů o rodinné a sociální poměry pacientů a nulový kontakt s partnery pacientů.**

**Oponovanou práci Dr.Uhrové hodnotím jako vysoce aktuální, odhalující optimální postup v predikci testování osob v riziku HN , které tkví zatím stále v pečlivém**

**zmapování klinické a psychosociální i psychiatrické situace postiženého subjektu, jež může snížit závažná rizika odhalení fatální jistoty pro klienta a nelze je zatím plnohodnotně nahradit objektivními psychologickými nebo jinými testy. Práce je aktuální též v upozornění na nedostatečnosti spolupráce lékařů, jak co do objasňování příčin a průběhu nemoci, tak v jejich podpůrném zaměření po plném klinickém vyjádření tohoto onemocnění.**

**Doporučuji proto, aby práce byla uznána jako plně vyhovující pro obhajobu titulu PhD. a byla komisí pro obhajoby podle příslušného zákona uznána.**

**Praha, 19.května 2011.**

**Prof.MUDr.Petr Zvolský,DrSc.**

