

**Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Veroniky Matuškové**

**Neuropsychiatrické a kognitivní aspekty časných stádií Alzheimerovy choroby a ostatních neurodegenerativních onemocnění ve stáří**

Školitel: doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.

Konzultant: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Disertační práce Mgr. Veronika Matuškové splňuje všechny formální náležitosti. Text je členěn do obvyklých oddílů: abstrakt, seznam zkratk, úvod, cíle práce a hypotézy, metodika, výsledky, diskuze, závěr, souhrn a literatura. Disertační práce je dlouhá 108 stran + přílohy 3 publikovaných originálních publikací. Práce obsahuje 210 citací recentní literatury. Disertační práce se skládá z 3 publikací s kumulativním IF 10,212. Ve dvou publikacích je Mgr. Veronika Matušková první autorkou, ve třetí je spoluautorkou. Účastníci všech studií byli vyšetřeni v rámci České studie stárnutí mozku (CBAS), která je longitudinálně probíhající studií Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol a programu Demence Fakultní nemocnice u Sv. Anny – Mezinárodního centra klinického výzkumu (FNUSA – ICRC).

**Cíle 1. publikace:**

- 1) Ozřejmit prevalenci neuropsychiatrických symptomů (NPS) v časných stádiích kognitivních poruch s předpokladem neurodegenerativní etiologie na klinické populaci pacientů České studie stárnutí mozku za použití vyvinutého dotazníku mírné behaviorální poruchy MBI-C.

**Hypotézy:**

- 1) NPS detekované pomocí dotazníku MBI-C budou časté již v predementních stádiích
- 2) MBI-C bude schopen zachytit rozdíly mezi těmito příznaky u kognitivně zdravých osob a osob ve stádiu MCI. Nejvýraznější rozdíly předpokládáme v doménách motivace a nálady.
- 3) MBI-C doména poruch nálady bude korelovat se sebeposuzujícími dotazníky depresivity a úzkosti

**Výsledky:**

Ve studii bylo 69 jedinců v kontrolní skupině, 87 jedinců s aMCI a 32 s AD.

Ad H 1) U skupiny aMCI byly nejčastější poruchy kontroly impulzů 61,4%, nálady 60,7% a motivace 51,2%.

Ad H 2) Kontrolní skupina a aMCI se významně lišily v poruchách motivace, nálady, kontroly impulzů.

Ad H 3) Pozitivní korelace mezi dotazníkem depresivních příznaků i úzkosti korelovala s doménou poruch nálady z dotazníku MBI-C.

### **Kritické poznámky oponenta:**

Jedná se o první práci na toto téma v ČR u nové experimentální klinické jednotky na adekvátním souboru jedinců.

V tabulce 6 a 7 se zcela jistě nejedná o standardní odchylku, jak je uvedeno ve vysvětlivkách, ale spíše o standardní chybu, neboť uváděné hodnoty jsou značně odlišné od tabulek 8 a 9, kde hodnoty standardních odchylek jsou diametrálně odlišné. Jde o formální chybu v popisné statistice, což nijak neovlivňuje výsledky.

Další kritická poznámka se týká použité terminologie, která může vést k nedorozuměním mezi neurology, psychology a psychiatry. Označením poruchy (disorders) jsou v psychiatrii myšleny diagnostické jednotky, které jsou definovány výskytem několika znaků a příznaků spolu s významným narušením fungování. Proto nedává smysl označovat okruhy otázek v dotazníku, které se ptají na pozorované objektivní fenomény, poruchami. Pravděpodobně nejvhodnější by bylo označení např. pozorované změny nálady, impulsivity, motivace atd.

Práce chce ozřejmit prevalenci neuropsychiatrických příznaků. Symptomy neboli příznaky jsou subjektivní stesky pacienta (sebepozorování), zatímco znaky (sign) jsou objektivně pozorované fenomény, které mají význam pro diagnózu (patognomický či specifický znak) s popsanou sensitivitou a specificitou. Použitý dotazník popisuje pozorované změny chování z pohledu pečujících osob. Terminologicky přesnější by bylo spíše označení pozorované změny chování z pohledu pečujících. To, zda se jedná o skutečné známky chování svědčící pro poruchu, by bylo vhodné ověřit rozhovorem s uvedením příkladů, jak je to běžné například v strukturovaných rozhovorech pro diagnostiku poruch osobnosti v DSM-IV či DSM-5.

Je diskutabilní, zda už 1 bod z dotazníku MBI-C s rozsahem 0-102 bodů, lze označit za validní příznak. Alespoň 1 bod mělo 50,7% jedinců z kontrolního souboru. Na tom se jistě může podílet i fakt, že kontrolní soubor byl spojen ze zdravých jedinců a jedinců s SCD.

## **2. cíl prozkoumat strukturální koreláty MBI u nedementních starších osob z České studie stárnutí mozku**

Hypotézy:

- 1) Osoby s SCD a MCI s vyšší mírou příznaků dle MBI-C budou mít výraznější atrofii i nad rámec globální kognitivní výkonnosti.
- 2) Výraznější regionální atrofie bude spojená s poruchami nálady, motivace a kontroly impulzů jako nejčastějšími MBI příznaky.

Výsledky: 116 jedinců s SCD (n=37) a MCI (n=79).

Ad H 1) V celém souboru bylo celkové skóre MBI-C asociováno s tloušťkou entorhinální kůry při kontrole na věk, pohlaví a vzdělání. Po kontrole na globální kognici dle MMSE a korekci na mnohočetné testování významnost vymizela.

Ad H 2) Výraznější atrofie v oblasti hipokampu korelovala s poruchami motivace a impulzivity při kontrole na věk, pohlaví a vzdělání. Po kontrole na globální kognici dle MMSE a korekci na mnohočetné testování zůstala významná korelace mezi poruchou impulzů a entorhinální kůrou.

Kritické poznámky oponenta:

Jedná se o potvrzení explorativní analýzy korelačním testem s malou velikostí efektu. Je diskutabilní, zda je MMSE vhodným testem odrážejícím globální kognici, když většina jeho položek je věnována spíše paměti a jeho používání pro MCI není ideální. V práci není zmíněno, kdo prováděl klinické interview vylučující současné a minulé psychiatrické poruchy a zda se jednalo o strukturované interview jako je MINI či SCID.

### **3. cíl: Porovnat potenciál čtyř paměťových testů a jiných nepaměťových testů pro predikci rozvoje syndromu demence u pacientů s amnestickou mírnou kognitivní poruchou**

Hypotéza:

- 1) Test ECR bude mít lepší prediktivní hodnotu pro rozvoj syndromu demence oproti jiným paměťovým i nepaměťovým testům

Výsledky: 270 osob s aMCI. Během 2,8 let sledování konvertovalo 144 jedinců do demence a 126 pacientů nekonvertovalo do demence.

Ad H1) Nebyla potvrzena hypotéza, že test ECR využívající kontrolované ukládání a vybavování s náповědou je lepším prediktorem konverze do demence ve srovnání s verbálními paměťovými testy.

V Coxových modelech proporcionálního rizika kontrolovaných pro věk, pohlaví a vzdělání riziko konverze nejlépe predikovalo oddálené vybavení ve třech paměťových testech.

Kritické poznámky oponenta:

Velmi pěkně zpracovaná longitudinální studie, která poukazuje na význam oddáleného vybavení pro predikci rizika konverze z aMCI do syndromu demence. Limitem studie, kterou autorka přiznává je absence použití biomarkerů.

Souhrn:

Autorka se zabývá tématem výskytu změn chování a kognice u časných stádií Alzheimerovy choroby a ostatních neurodegenerativních onemocnění ve stáří. Spolu se spoluautory prokázala, že testy oddáleného vybavení významně predikují konverzi z mírné kognitivní poruchy do demence. Test ECR (kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky) neměl vyšší prediktivní hodnotu než dosud užívané testy. Dále se autorka věnovala výzkumu nové experimentální klinické jednotky tzv. mírné poruchy chování. Navrhovaná kritéria MBI přeložila spolu se svým školitelem do češtiny, stejně jako dotazník MBI-C. Dotazník byl přeložen do češtiny a byl proveden zpětný překlad ve spolupráci s autorem anglické verze dotazníku prof. Zahinoor Ismailem. Na souboru 188 jedinců provedla první analýzu změn chování z pohledu pečujících či blízkých osob u jedinců bez kognitivní poruchy a pacientů s aMCI a AD. Změny chování byly častěji pozorovány u pacientů s kognitivní poruchou než u jedinců bez kognitivní poruchy. Jedná se o důležitý poznatek, neboť změny chování byly v minulosti spojovány spíše s demencemi z okruhu fronto-temporální lobární degenerace. Intenzita a závažnost pozorovaných změn chování korelovala s tloušťkou entorhinální kůry, tedy oblasti, kde začíná patofyziologie Alzheimerovy nemoci. Lze kriticky diskutovat překryv mezi duševními poruchami, které se projevují také poruchami chování a kognitivním deficitem a mírné poruchy chování, stejně jako vhodné terminologické sjednocení pozorovaných fenoménů. Diskusi by jistě zasloužil i přívlástek mírný, který implikuje přítomnost rovněž závažné poruchy chování, a na druhé straně by si diskusi zasloužily

normální benigní změny chování souvisejícím se stářím. Chování je fenomén lépe dostupný objektivnímu pozorování, ale tomuto fenoménu většinou předchází změny prožívání, které byly monitorovány pouze pomocí sebeposuzovacích dotazníků nálady (GDS) a úzkosti (BAI). Je zjevné, že téma nebylo zdaleka vyčerpáno a je vhodné v něm dále pokračovat. Disertační práce paní Mgr. Veroniky Matuškové je přínosná pro rozvoj neurovědy a dle mého názoru plně splňuje požadavky na udělení titulu Ph.D.

K autorce mám 2 otázky:

- 1) Jak bude probíhat případná validizace experimentální klinické jednotky mírné poruchy chování?
- 2) Jak se bude lišit péče o pacienta s MBI s pozorovanými změnami nálady u MCI ve srovnání s péčí o pacienta s depresivní poruchou a MCI?