

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Název práce EN: Clinical Applicability of Cognitive Testing in Huntington Disease

Název práce ČJ: Využití kognitivních testů u Huntingtonovy nemoci v klinické praxi

Předkladatelka: MUDr. Alžběta Mühlbäck

Školitel: doc. MUDr. Jiří Klempíř, Ph.D.

Škola, fakulta, studijní program: Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurovědy

Oponent práce: Mgr. Hana Horáková, Ph.D.

Souhrn práce

Předložená disertační práce MUDr. Alžběty Mühlbäck je věnována vysoce aktuálnímu a pro klinickou praxi relevantnímu tématu. Zabývá se diskriminačním potenciálem vybraných kognitivních testů pro kognitivní deficit při Huntingtonově nemoci (HN), vztahu výkonů v těchto testech k motorickému a funkčnímu stavu pacientů a analýzou stratifikace kognitivního výkonu s ohledem na vybrané demografické charakteristiky u souboru zdravých osob (normativní soubor). Práce je psána v anglickém jazyce, sestává ze 138 stran textu, seznam literatury čítá dalších 24 stran, seznam publikací předkladatelky další 2 strany a následuje ještě seznam tabulek a obrázků/grafů.

Práce je založena na dvou původních vědeckých prvoautorských publikacích (*Archives of Clinical Neuropsychology*, IF 2,2; a *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, IF 13,6 – v tomto periodiku byly výsledky opublikovány v mezičase od odevzdání disertační práce a finalizací oponentského posudku). Ve vztahu k tématu disertační práce je kolegyně Mühlbäck dále spoluautorkou 2 původních vědeckých publikací (*Frontiers in Neurology*, IF 3,6; *Journal of Personalized Medicine*, IF 4,4) a jedné monografie. V tématu HN a dalších nemocí vedoucích k poruchám hybnosti předkladatelka dále publikovala 7 prací (z toho jedna práce je prvoautorská v *Der Nervenarzt*, IF 1,2, další jsou spoluautorské s IF a další dvě práce jsou, dle dohledaných informací, příručky věnované primárně pacientům a jejich rodinám, jedna z nich vydána v českém a druhá v anglickém jazyce).

Disertační práce je členěna standardním způsobem: abstrakt v anglickém a českém jazyce; seznam zkratk; obsáhlá úvodní literárně-přehledová část (Historický vhléd do tématu HN, Epidemiologie HN, Genetika u HN, Neurobiologické aspekty HN, Neuropatologické aspekty HN, Patofyziologie bazálních ganglií ve vztahu k HN, Klinická manifestace HN a Management diagnostiky, terapie a péče o pacienty s HN); studie 1 a studie 2 (u obou představených studií jsou samostatně formulovány cíle a hypotézy, metodika vč. statistického zpracování, výsledky a diskuse vč. limitů); zakončení disertační práce je formou souhrnu v anglickém a českém jazyce.

Hlavními cíli práce bylo:

1. Stanovení diagnostické přesnosti vybraných kognitivních testů [baterie Enroll-HD: Symboly – kódování, Stroopův test (verze čtení slov, jmenování barev a jmenování barev u barevných slov coby interferenční subtest), fonemická a sémantická verbální fluence, Test cesty A a B] pro odlišení (a) kognitivního deficitu při HN od kognitivně normálních demograficky vázaných osob (KN); (b) pro odlišení více a méně vyjádřeného kognitivního deficitu při HN od sebe navzájem.
2. Analýza stratifikace kognitivního výkonu v testech Enroll-HD baterie s ohledem na věk, vzdělání, pohlaví a mateřský jazyk a vytvoření normativního kalkulátoru pro použití

v klinické praxi, který umožní převod hrubých skóreů na regresní z-skóreů adjustované pro výše uvedené demografické charakteristiky na základě rozsáhlého normativního souboru.

Hodnocení práce

Z formálního hlediska je práce na vysoké úrovni, je psána odborným, přesto čtivým jazykem. Drobnou výtku mám ke zkratkám, některé z nich chybějí v seznamu zkratk, což při čtení mírně narušovalo orientaci v nich (nutné zpětné dohledání místa, kdy byla zkratka zavedena). V literárně-přehledové části bych ráda ocenila její komplexnost a edukativnost, umožňující vhléd a pochopení problematiky HN i kolegům v tomto tématu méně orientovaným. S ohledem na téma disertační práce (také jako neuropsychologovi) mi zde pouze chybí podrobnější rozpracování části věnované profilu kognitivního deficitu a kognitivním doménám relevantním u HN. Není mi zde rovněž zcela zřejmé, na základě jakého kritéria bylo zvoleno, v jakém pořadí budou jednotlivé kognitivní domény představeny a proč právě mezi ně byla zařazena také podkapitola „ztráta náhledu“. Autorka dříve v textu vychází z konceptu kognitivních domén definovaných Diagnostickým a statistickým manuálem (DSM-5), pokud je mi známo, schopnost náhledu mezi nimi není. Otázka absence náhledu u pacientů s HN je důležitá, dovolila bych si proto pouze navrhnout její uvedení na jiném místě, aby nezapadla.

Obě originální prvoautorské publikace již prošly recenzním řízením v prestižních zahraničních časopisech, k metodice, statistickému zpracování a diskusi tedy nemám žádné zásadnější připomínky. U studií je patrné, že na sebe logicky navazují a výsledky/výstupy jsou přímo aplikovatelné v klinické praxi. Velice oceňuji úctyhodnou velikost normativního souboru (studie 2), včetně jejího mezinárodního aspektu a možnosti přímého porovnání nejen standardních demografických charakteristik, ale také vlivu jazyka na výkony ve vybraných kognitivních testech. Právě možnost přímého porovnání jazyka na výkony v kognitivních testech Enroll-HD baterie (díky multicentrické mezinárodní studii) považuji za velmi cenný výsledek poukazující na nepřenositelnost norem do jiných jazykových (příp. i kulturních) podmínek, a to i u testů, u nichž je na první pohled vliv jazyka (příp. kultury) minimální.

Hlavní výsledky a výstupy práce jsou:

1. Diskriminační potenciál pro odlišení (a) pacientů s HN od KN, (b) pacientů s méně vyjádřeným kognitivním deficitem při HN od pacientů s více vyjádřeným kognitivním deficitem při HN dosahoval u všech testů Enroll-HD baterie výborných hodnot [všechny hodnoty plochy pod křivkou (AUC) $\geq 0,809$], nejvyšší hodnota AUC byla zjištěna pro Stroopův test – subtest jmenování barev (0,862; 0,899; v příslušném pořadí).
2. U většiny testů byla dle očekávání zjištěna asociace mezi výkony, věkem, počtem let vzdělání, pohlavím a mateřským jazykem.
3. Byl vytvořen normativní kalkulátor, který je nyní volně dostupný na webu a umožňuje jednoduchý převod hrubých skóreů na z-skóreů s adjustací pro věk, vzdělání, pohlaví a mateřský jazyk (angličtina, němčina, španělština, francouzština, kanadská francouzština, holandsština, italština, polština, dánština).

Otázky do diskuse:

1. Kromě diskriminačního potenciálu vybraných kognitivních testů (Enroll-HD baterie) k detekci kognitivního deficitu u pacientů s HN jste zjišťovala také asociaci kognitivních výkonů s motorickými příznaky a funkčním stavem pacienta. V obecnosti – výsledky ukázaly, že závažnost kognitivního deficitu (napříč všemi kognitivními testy, vč. měřítka globální kognitivní výkonnosti Mini Mental State Examination) byla středně silně až silně asociována se závažností motorických příznaků (Tab. 17, str. 88). Vzhledem k tomu, že většina zkoumaných kognitivních testů má rovněž významnou motorickou komponentu,

nabízí se otázka, zda snížené výkony v kognitivních testech nemohou více odrážet motorické příznaky, než kognitivní pokles. Můžete prosím tuto otázku diskutovat? Zajímá by mne Váš názor, zda je možné motorickou a kognitivní komponentu u kognitivních testů administrovaných u pacientů s HN v prodromálním či pozdějším stádiu vůbec odlišit. Jaký výzkumný design byste případně ke zodpovězení této otázky volila?

2. Zkoumaná kognitivní baterie neobsahovala žádný test na paměť ani sociální kognici, přestože je známo, že některé složky těchto kognitivních domén mohou být v průběhu vývoje HN rovněž zasaženy. Autorka sama toto v diskusi uvádí jako limitaci práce. Jak by podle Vás mohla ovlivnit absence či naopak zařazení metod pokrývajících tyto domény do kognitivní baterie rutinní klinickou praxi, příp. výstupy klinických studií? Za předpokladu ověření jejich dobrého diskriminačního potenciálu.
3. U neurodegenerativních onemocnění byly pro zachycení kontinua kognitivního deficitu zavedeny obecné koncepty syndromu mírné kognitivní poruchy (MCI) a demence (s různou terminologií dle zdroje). V posledních letech je ovšem patrný trend kritéria těchto syndromů (především u MCI) zpřesňovat cíleně pro onemocnění, při kterém se kognitivní deficit rozvíjí (př. MCI při m. Alzheimer podle Albert et al, 2011; MCI při m. Parkinson podle Litvan et al, 2012). Jaký je současný trend ve vývoji kognitivních syndromů u HN? V disertační práci uvádíte, že v současné době nejsou k dispozici kritéria, která by MCI přímo při HN definovala. Lze jejich zavedení v blízké době očekávat? Existují studie, které by se zabývaly prediktivním potenciálem kognitivního profilu pro rychlost progresse kognitivního deficitu u HN?
4. Obě studie vznikly na souboru pacientů/zdravých osob rekrutovaných na klinice v Německu (Isar Amper Klinikum, Taufkirchen) a v multicentrické prospektivní studii, do níž byla zapojena řada zemí (součástí ovšem nejsou data z ČR). Zajímalo by mne, zda je plánováno rozšíření studie Enroll-HD také o český soubor pacientů s HN a zdravých dobrovolníků? A v důsledku toho update normativního kalkulátoru tak, aby byl využitelný také pro české pacienty?

Závěr:

Předloženou disertační práci MUDr. Alžběty Mühlbäck jsem si přečetla s velkým zájmem. Práce je na vysoké odborné úrovni, přesto je psaná čtivým jazykem. Téma práce je vysoce aktuální a pro klinickou praxi v oblasti diagnostiky, terapie a péče o pacienty s HN a jejich rodiny vysoce relevantní. Práce odráží autorčinu hlubokou znalost problematiky HN, včetně mezioborového přesahu, a autorčino zapojení do mezinárodních výzkumných aktivit na poli HN. Práce přináší originální výsledky. Rozšiřuje poznatky o nástrojích vhodných k neuropsychologickému vyšetření nemocných a díky vytvoření softwaru (tzv. normativního kalkulátoru) přináší nástroj konkrétně využitelný v klinické praxi, případně i v klinických studiích.

Disertační práce jednoznačně prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto ji doporučuji k obhajobě a přijetí jako podkladu k udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Praze dne 7.3.2022

Mgr. Hana Horáková, Ph.D.
Kognitivní centrum
Neurologická klinika, 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Tel: 224 436 890
E-mail: hana.horakova2@lfmotol.cuni.cz

