

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Alžbeta Mühlbäck: Clinical Applicability of Cognitive Testing in Huntington disease

Práce se zabývá ověřením psychometrických vlastností standardizované neuropsychologické testovací baterie pro pacienty s Huntingtonovou nemocí (HN) a stanovením jejich jazykově specifických normativních hodnot. Disertační práce je sepsána v angličtině.

V úvodní části je definována (HN), epidemiologické, genetické a neurobiologické rysy, neuropatologie, patofyziologie i klinické a terapeutické aspekty. Zvláštní pozornost je věnována neurokognitivním manifestacím HN s ohledem na cíle a realizaci předložené disertační práce. Rovněž je představena kognitivní baterie Enroll-HD (skládá se z testu SDMT – text modalit čísel a symbolů, Stroopova testu, TMT – testu cesty, testu slovní plynulosti a testu MMSE – Mini Mental State Examination). Text je bohatě podložen relevantními aktuálními publikačními odkazy.

Hlavním cílem disertační práce je posoudit využitelnost kognitivní baterie Enroll-HD pro screening kognitivního postižení u HN a monitoraci pacientů s HN v prodromálním i manifestním stadiu.

Disertační práce je založena na dvou studiích publikovaných v recenzovaných impaktovaných časopisech.

V první studii bylo vyšetřeno baterií Enroll-HD 106 pacientů s HN a 100 zdravých kontrol, stratifikovaně dle věku, pohlaví a dosaženého vzdělání. Ve druhé studii byl provedena analýza normativního vzorku 3267 zdravých subjektů (60,5 % žen, věk 18-86 let), testy byly administrovány v různých jazycích (vždy v mateřském jazyce probanda). Následně byl vytvořen volně dostupný webový normativní kalkulátor vycházející z dat normativního souboru.

Hlavním zjištěním studie je potvrzení diagnostické přesnosti kognitivní baterie Enroll-HD v diskriminaci normálního kognitivního výkonu a kognitivního deficitu v různých stádiích HN. Baterie Enroll-HD je využitelná nejen jako screeningový nástroj, ale i pro monitoraci

pacientů s HN v prodromálním i v manifestním stadiu nemoci, a může být využitelná i pro observační a klinické studie.

Ukázalo se též, že kognitivní výkon koreluje s motorickým a funkčním postižením. Ve studii bradykineze predikovala kognitivní výkon u pacientů s HN.

Nepřekvapivě byl kognitivní výkon u zdravých kontrol vyšší u subjektů v mladším věku a s vyšším stupněm vzdělání. Ve všech testech byly zjištěny rozdíly ve výkonnosti závislé na jazyce.

Praktickým výstupem je vytvoření volně dostupného webového normativního kalkulátoru, který může v klinické praxi pomoci v rozpoznání kognitivního deficitu u nositelů mutace pro HN.

Rozsah 138 stran textu, přes 400 citací (domácí i zahraniční impaktované články, recentní zdroje), 26 tabulek a 30 obrázků. Explicitně jsou uvedeny původní publikace autorky v impaktovaných časopisech vztahující se k tématu disertace a další práce s tematikou Huntingtonovy nemoci a extrapyramidové problematiky.

Hypotézy a cíle studie jsou dobře formulované, logické a jasné.

Autorka publikovala část výsledků jako první autor v zahraničních impaktovaných časopisech (Archives of Clinical Neuropsychology IF 2,2; ve druhém kole recenzního řízení Movement Disorders IF 10,3); dále je spoluautorkou dalších impaktovaných publikací (Frontiers in Neurology IF 3,6; Journal of Personalized Medicine IF 4,4).

Text je logicky řazený, respektuje aktuální trendy a poznatky na poli neurověd. Citace jsou adekvátní, se vztahem k dané problematice, veškeré teoretické údaje jsou doloženy relevantními citacemi. Celkově je úvodní část prezentována jako přehledový text, shrnující teoretické poznatky, z nichž vychází design a provedení celé disertační práce.

Výsledky jsou prezentovány celkem na 30 stranách textu (13 stran pro první studii a 17 pro druhou studii).

Diskuse svým rozsahem i strukturou a členěním reflektuje studovanou problematiku i zjištěné výsledky. Každá z obou studií je diskutována zvlášť. Jednotlivé body diskuse vyplývají z předchozího textu a jsou založeny na naměřených výsledcích.

Závěrečný souhrn srozumitelně v několika bodech přináší přehled hlavních zjištění v češtině a v angličtině.

Hlavním nedostatkem práce je vymezení jen na kognitivní aspekty u HN, nejsou diskutovány možnosti evaluace neuropsychiatrických projevů HN a postižení regulace i exprese emocí, které jsou významným zdrojem funkčního handicapu pacientů s HN, tato problematika je nepochybně výzvou k dalšímu výzkumu do budoucna. Formální připomínkou je množství citací (jejich počet, přes 400, lze považovat za nepřiměřeně nadnesený).

Otázky do diskuse

- 1) V práci je diskutováno, že v časných stádiích HN může být kognitivní deficit ovlivněn vyšší kognitivní rezervou. Jak lze v praxi určit/odhadnout kognitivní rezervu u pacientů s HN, a je kognitivní rezerva ovlivněn věkem?
- 2) Jak dlouho trvá administrace testové baterie Enroll-HD u pacientů s HN? Jak často (a s jakým časovým odstupem) je možno tuto baterii opakovat za účelem monitorování progresu kognitivního deficitu?
- 3) Byli všichni pacienti s HN schopni dokončit celou baterii Enroll-HN (v práci není zmiňováno, zda docházelo k drop-outům)? Byla baterie Enroll-HN administrována vždy v jednu sezení nebo bylo možno vyšetřování rozdělit do dobu a více sezení, třeba i v různých dnech? Pokud ano, jaká byla proporce pacientů s HN, kteří zvládli vyšetření v jednom sezení?

Závěr:

Dle názoru oponenta je předložená disertační práce kvalitní, dobře strukturovaná, obsahuje zajímavé publikované původní výsledky. Autorka prokázala schopnost orientovat se v odborné literatuře, provádět komplexní experimenty, hodnotit a publikovat zjištěné výsledky a zapojit se do dobře fungujícího řešitelského týmu. Doporučuji tuto disertační práci k obhájení a udělení titulu Ph.D.

doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

V Praze dne 14.3.2023

Neurologická klinika

Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta

Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze