

**Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Jiřího Nepožitka,
postgraduálního studenta 1.LF UK, Praha (školitel prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.)**

Název předložené práce: *Porucha chování v REM spánku: charakteristika polysomnografických a behaviorálních projevů*

Oponentka: MUDr. Jitka Bušková, PhD.

Pracoviště: Oddělení spánkové medicíny NÚDZ, Klecany a 3.LF UK, Praha

Formální úprava: Práce sestává z (I) teoretické části (str. 12-26), (II) z vlastní experimentální části, která je rozdělena do 3 celků/studií, ve kterých se autor zabývá jednotlivými polysomnografickými a behaviorálními projevy RBD tak, jak avizuje název práce (str. 28-66) (III) z přehledu literatury (str. 67-77) a (IV) příloh, které obsahují 4 prvoautorské studie, ve kterých autor shrnuje hlavní výsledky své disertační práce (uverejňené v Journal of Sleep Research, Sleep, Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, Prague Medical Report) + 2 spoluautorské práce, které jsou rovněž podkladem disertační práce + další 2 studie, které bezprostředně s tématem disertační práce nesouvisí, ale na kterých autor v průběhu postgraduálního studia rovněž spolupracoval.

Aktuálnost tématu disertační práce:

Dizertační práce se věnuje velmi aktuálnímu tématu a tím je Porucha chování v REM spánku (RBD). Jedná se o onemocnění charakterizované abnormální motorickou aktivitou v REM spánku, které bezprostředně odráží probíhající snovou aktivitu. Takové chování s sebou nese závažné riziko zranění ve spánku, ať už vlastní nebo zranění spolunocležníka. Ještě zásadnější je však skutečnost, že idiopatická forma RBD předchází rozvoji plně manifestního neurodegenerativního postižení, a z hlediska výzkumu je tedy stěžejní se touto skupinou pacientů zabývat a to s ohledem na rizikové faktory, markery časně konverze a ev. i budoucí možnosti protektivní léčby.

Teoretická část disertační práce:

V teoretické části se autor přehledně a v dostatečném rozsahu věnuje definici vlastního onemocnění s důrazem na jeho polysomnografické a behaviorální charakteristiky, kterými se poté podrobně zabývá v rámci vlastní experimentální části.

Doporučila bych pouze citace uvádět v časové posloupnosti, v jaké byly publikovány (např. str.15, 16, 17..). Pokud byla jako latence spánku hodnocena doba od zhasnutí světel do začátku stádia NREM 2 (str. 14), doporučila bych na to upozornit v experimentální části, neboť to může zkreslit množství SPT ev. %WASO či %NREM 1. Domnívám se, že aktuální kritérium pro trvání PLM je 0,5-10sek. V části týkající se RWA není jednoznačně uvedeno, ve kterých EMG svodech autor hodnotí any RWA (str.20). U obrázků by bylo s výhodou uvést, že se jedná o 30sek. epochu.

Vlastní experimentální práce:

Cílem vlastní experimentální studie bylo sledovat skupinu nemocných s idiopatickou formou RBD s ohledem na rozvoj manifestního neurodegenerativního onemocnění, najít a otestovat nový polysomnografický marker fenokonverze, provést analýzu pohybů v rámci RBD za pomoci nočního video-záznamu a kvantifikovat excesivní fragmentární myoklonus (FM).

Do studie bylo zařazeno 55 pacientů s idiopatickou formou RBD, kteří byli sledováni po dobu $2,3 \pm 0,7$ let. S roční mírou konverze do manifestní synukleinopatie 5,5%.

Výsledky experimentální části studie: Autor potvrdil stanovenou hypotézu, že smíšená RWA (kterou mj. definoval) je prediktivním markerem blížící se fenokonverze, na rozdíl od množství elementárních pohybů zaznamenaných během REM spánku na nočním video-záznamu v rámci polysomnografického vyšetření. Dále potvrdil vyšší výskyt excesivního FM

u pacientů s idiopatickou formou RBD v porovnání s kontrolní skupinou. Hypotéza, že FM má vyšší intenzitu u tohoto onemocnění nebyla potvrzena ani její korelace s RWA.

Autor stanovené cíle přesvědčivě splnil, což shrnuje v kapitole "Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz". Zdůrazňuje budoucí směr výzkumu, který vidí zejména v longitudinálním sledování a rozšíření souboru těchto pacientů.

Otázky k experimentální práci:

Limitací práce, jako je relativně krátký follow-up/nížší počet zkonvertovaných pacientů či počet subjektů při analýze FM, si je autor vědom a sám je v předložené práci definuje. Vzhledem k literárně udávané silné intraindividuální variabilitě behaviorálních projevů RBD z noci na noc, by stálo za zvážení provedení vyšetření ve 2 po sobě následujících nocích.

Velice oceňuji předloženou práci i z hlediska jejího náročného zpracování, zejm. manuálního/vizuálního hodnocení všech makro- i mikrostrukturálních parametrů spánku.

Dotázala bych se pouze na méně očekávané výsledky ev. na metodiku:

- 1) Z hlediska vlastní klinické zkušenosti i poměrně přesvědčivých literárních údajů vidím jako překvapivý výsledek, že užívání antidepresiv nijak neovlivnilo výskyt RWA. Nebyla u pacientů na antidepresivech (23,6% souboru) zaznamenána ani suprese REM spánku ve smyslu prodloužené latence REM či redukce procentuálního zastoupení tohoto stádia? Tabulka č.3 popisující polysomnografický profil pacientů s RBD latenci REM spánku neuvádí (str. 37).
- 2) SIMBAR zapojení bylo vytvořeno za účelem precizovat diagnostiku RBD, jak si autor vysvětluje, že se neliší zkonvertovaní a nezkonvertovaní pacienti z hlediska SIMBAR skóre?
- 3) Autor diskutuje výskyt nadměrné denní spavosti jako možný projev onemocnění či příznak Parkinsonovy nemoci (str.56). Nemohli mít tito pacienti při PLMI 49,8 (str.51) spíše komorbidní PLMD?

K vlastní metodice:

- 4) Nebránilo hodnocení RWA množství dechových událostí? Průměrné AHI u pacientů je 10,2 (str.37). Spánková apnoe bývá často vázaná na REM spánek, proto se domnívám, že i tento index mohl hodnocení znesnadnit stejně jako PLMI 32,1.
- 5) Průměrné AHI kontrolního souboru odpovídalo středně těžké spánkové apnoe (AHI 18,6), byla u nich polysomnografie prováděna až po zaléčení pomocí CPAP?
- 6) Při hodnocení behaviorálních projevů autor uvádí jako jednu z kategorií: lokalizace – hlava, bryskní, trhavé pohyby. Jak lze v takovém případě diferencovat šíjový myoklonus? Jak autor řešil definiční překryv fázické aktivity a FM?
- 7) Dále autor uvádí, že FDS je fázický sval, který vykazuje pouze fázickou aktivitu a tonická u něj zpravidla nebývá zaznamenána (str.32). Např. Oudiette et al. 2011, popisuje charakteristický obraz atonického zápěstí s tonickou posturou prstů u pacientů s RBD, neodpovídá to zjištěným výsledkům?

Závěr:

- **Doktorand si zvolil vysoce aktuální téma**
- **Použil adekvátní diagnostické metody**
- **Formální zpracování je přehledné, srozumitelné a výstižné**
- **Hodnocená disertační práce přesvědčivě splnila stanovené cíle**
- **Práce přináší cenné nové poznatky pro rozvoj biomedicínského výzkumu i pro klinickou praxi**

Práce prokazuje předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci disertanta.

Doporučuji komisi tuto práci po úspěšné obhajobě přijmout a udělit uchazeči titul Ph.D. za jménem.

A black rectangular redaction box covering the signature of the author.

V Praze dne 20.8.2019

MUDr. Jitka Bušková, Ph.D.