

## **OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE**

**Autor práce:** MUDr. Jiří Nepožitek

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

### **Charakteristika**

Předložený exemplář doktorské dizertační práce obsahuje 78 stran textu včetně literatury. Dále je přiloženo šest prací in extenso, které jsou podkladem dizertační práce, z nichž ve dvou případech jde o zahraniční časopisy s vyšším IF ( $> 3$ ) a v obou je uchazeč prvním autorem. Dále jsou přiložené dvě publikace in extenso, které nejsou podkladem dizertační práce. V dizertační práci autor poskytuje literární přehled o spánku a poruchách spánku se zaměřením na poruchy svalového tonu a poruchy chování v REM spánku a o fragmentárním myoklonu ve spánku. Následně popisuje cíle práce ve třech oblastech – 1) analýza poruch svalového tonu v REM spánku, 2) analýza behaviorálních projevů v REM spánku a 3) analýza fragmentárního myoklonu ve spánku – ve vztahu ke konverzi do klinického obrazu neurodegenerativního onemocnění (synukleinopatie), metodiku a výsledky. Následuje diskuze a závěr se zhodnocením cílů a hypotéz.

### **Hodnocení**

- a/ Zvolené téma je aktuální v národním i mezinárodním měřítku.
- b/ Práce splnila sledované cíle ve třech oblastech – 1) analýza poruch svalového tonu v REM spánku, 2) analýza behaviorálních projevů v REM spánku a 3) analýza fragmentárního myoklonu ve spánku – ve vztahu ke konverzi do klinického obrazu neurodegenerativního onemocnění (synukleinopatie).
- c/ Metody zpracování jsou adekvátní, autor hodnotil rozsáhlý soubor pacientů s idiopatickou poruchou chování v REM spánku. Zvládl náročnou metodiku hodnocení polysomnografických a behaviorálních projevů, kterou rozšířil o vlastní originální přístup v hodnocení.
- d/ Dizertační práce a zejména publikované práce, které jsou její součástí, přinášejí originální výsledky v oblasti klinického výzkumu poruch spánku a jejich vztahu k neurodegenerativním onemocněním (synukleinopatiím).
- e/ Práce prohlubuje vědecké poznatky v klinické neurologii a umožňuje jejich využití i v oblasti neurovědního výzkumu při interpretaci patofyziologických zákonitostí.

#### f/ Přípomínky:

- Po stránce formální je práce dobře členěna, jazykově je na adekvátní úrovni. Gramatické chyby jsou ojedinělé s výjimkou opakující se chyby v uvádění procent – v češtině se píše mezera. Po stránce jazykové autor někdy používá příliš mnoho různých výrazů pro totéž, což čtenáře poněkud mate (např. fenokonverze – vývoj do manifestní nemoci – konverze nebo časná – raná – brzká konverze). Některé překlady z angličtiny působí autorovi obtíže, např. handedness překládá poněkud neobratně výrazem „rukost“, ačkoli dále v textu používá obvyklý výraz „lateralita“. Pro experimentální práce se používají laboratorní potkani, nikoli krysy. Některé věty přeložil autor z angličtiny bez úpravy české větné skladby, např. „Fázická RWA se ukázala zabírat větší podíl ...“
- V textu disertační práce a i ve vlastních publikovaných pracích autor nerespektuje hladinu statistické významnosti, resp. její korekci, kterou si sám v metodice stanovil („Z důvodu omezení rizika chyby 1. druhu při paralelním testování více hypotéz byla použita Bonferroniho korekce při stanovené hranici významnosti na  $p < 0,05$ .“). Uvádí tak jako statisticky významné rozdíly, které dle stanovené metodiky významné nejsou, a zbytečně si navozuje obtíže při interpretaci těchto výsledků. V porovnáních různých velkých souborů pacientů s kontrolní skupinou není navíc autor schopen některé své významné výsledky replikovat a tuto skutečnost v diskuzi ani nekomentuje.
- V publikovaném článku v Journal of Sleep Research používá autor sémanticky i statisticky nesprávně výraz „trend“ pro rozdíly, které nedosáhly hladiny stanovené statistické významnosti. Jedná se bohužel o rozšířený nešvar, kterému se zatím nedostatečně brání i kvalitní časopisy.
- Rozdělení příložených prací je podle mého názoru nepřesné – práce uvedené pod čísly 5) a 6) nejsou přímo podkladem disertační práce a nevztahují se k cílům vytyčeným autorem. Zařazení těchto prací (a samozřejmě i prací 7) a 8)) in extenso do disertační práce je podle mého názoru zbytečné.

#### Otázky:

1. Autor porovnává dva různě velké soubory pacientů s iRBD, kde jeden je patrně podmnožinou druhého, s kontrolní skupinou (viz Tab. 2-3 a Tab. 11-12). Jak se vyrovnává s rozparem, kdy v jednom porovnání je v určitém parametru statisticky významný rozdíl mezi pacienty s iRBD a kontrolami, ale ve druhém porovnání tento rozdíl statisticky významný není, a výsledek tedy není replikovatelný?

2. Jak by autor vysvětlil, že u „zdravé“ kohorty pacientů dosahuje apnoe-hypopnoe index (AHI) hodnot odpovídajícím středně těžkému syndromu spánkové apnoe a že u pacientů s iRBD jsou tyto hodnoty nižší, v jednom porovnání dokonce statisticky významně nižší (viz Tab. 12)?
3. Hodnoty ISI (Insomnia Severity Index) jsou významně vyšší u skupiny pacientů s iRBD ve srovnání s kontrolní skupinou, ale nižší u skupiny zkonvertovaných pacientů s iRBD oproti nezkonvertovaným. Jak autor vysvětluje tento do určité míry paradoxní nález?
4. Domnívá se autor, že obtížně dostupná a metodicky složitá analýza s identifikací určitých biomarkerů (např. smíšené RWA) pomocí PSG, bude v běžné klinické praxi do budoucna využitelná pro identifikaci pacientů s iRBD s rizikem časně konverze?

g/ Dizertační práce dokládá schopnosti autora vytyčit pracovní hypotézu, zvolit jasné cíle a přiměřené metody analýzy a zhodnocení výsledků. Dále dokládá schopnost autora vyvozovat odpovídající závěry za pomoci znalosti světového písemnictví a za použití vědeckých metod. Potvrzuje předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci. Práce přinesla originální poznatky a představuje významnou aktivitu na domácí i mezinárodní půdě.

Doktorandská dizertační práce splňuje požadavky kladené na práce tohoto typu ve smyslu §47 VŠ zákona 111/98 Sb. a prokazuje tvůrčí schopnosti MUDr. Jiřího Nepožitka. Navrhují komisi pro obhajoby kandidátských dizertací, aby předloženou práci posoudila kladně a uchazeči udělila titul „Ph.D.“

30. 8. 2019

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol

