



Neurologická klinika 1. LF UK a VFN

přednosta prof. MUDr. E. Růžička, DrSc.

Kateřinská 30, 12000 Praha 2

tel. 420-2-2496-5580 (1111), fax 420-2-24922678

<http://www.neuro.lf1.cuni.cz>

Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Veroniky Dostálové, postgraduální studentky 1. LF UK v Praze (školitel Mgr. Ondřej Bezdíček, konzultant doc. PhDr. PaDr. Pavel Harsa, PhD. et PhD.) nazvané „Vliv cerebrálního hypoxického poškození na kognitivní funkce a psychosociální faktory“.

Předkládá prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., neurologická klinika 1. LF UK, Praha

K vypracování posudku jsem dostal následující materiály: svázanou disertační práci datovanou 2019, autoreferát a pověření k vypracování posudku.

Disertační práce a autoreferát jsou napsané v českém jazyce, souhrn v autoreferátu i v disertaci je v anglickém a českém jazyce. Disertační práce má 85 stran + nakopírované původní publikace). Členění disertace je mírně nestandardní. Grafické ztvárnění je kvalitní.

Autorka si vybrala vliv akutního a chronického ischemického poškození mozku na některé kognitivní, psychologické a psychosociální funkce nebo schopnosti. Výsledky těchto výzkumů ve spolupráci s renomovanými pracovníky publikovala ve dvou kvalitních časopisech v plnoobsahových původních článcích Dostálová V et al Psychosocial sequelae following cardiac arrest, Cor et Vasa 2017 a Dostálová V et al Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive and neuropsychiatric function in obstructive sleep apnea, Journal of Sleep Research 2018, IF 2018=3,433. Autorka prokazuje, že nemocní, kteří přežili srdeční zástavu, mají sníženou kognitivní výkonnost a vyšší míru úzkostných projevů. Dále prokázala, že u nemocných s obstrukční spánkovou apnoí (OSA) se na léčbě CPAP snížili úzkostné a depresivní projevy a že dostatečná adherence k léčbě CPAP zrychluje psychomotorické tempo, i když původně nebo významně nižší proti kontrolní populaci. Jedná se o významné výsledky, které jsou v souladu s literaturou a jsou v českých poměrech prioritní, a významnost studie u léčby OSA dokládá fakt, že výsledky byly publikovány v jednom z nejvýznamnějších „spánkových“ časopisů, který je vysoce hodnocen i v neurologii a v neurovědách (Q2).

V disertaci jsou zmíněny ještě dvě studie, kterých se studentka zúčastnila jako spoluautor a které k tématu mají jen volný vztah. Jedna z nich byla publikovaná v časopise s významným IF, druhá je „under review“. Oponent nepovažuje za vhodné uvádět název a dokonce IF časopisu, který práci posuzuje, protože vlastní fakt, že práce je „under review“, není jistota přijetí článku ani známka kvality.

Na stranách 9 – 39 je „Teoretická část“, kde je až excesivně popisovaný vztah hypoxie a CNS. Jako lehce excesivní to hodnotím, protože část z neurofyziologických, patofyziologických a klinických detailů v tomto úvodu není dále zpracováváno v jednotlivých vlastních studiích. Přitom musím upozornit na některé drobné formulační nepřesnosti. Mikrospánek je zmíněn jako projev EDS (dle textu se zdá jako jediný). Mikrospánek není ničím definován, není to ani terminus technicus a hlavně existují i jiné projevy nadměrné denní spavosti, o mikrospánku v metodice a výsledcích vlastní práce nic pak není. Str. 22 – formulace „narušená fragmentace spánku při OSA“ je pleonasmus, který význam věty posunul k nesmyslu. Nicméně by bylo vhodné doplnit k tomuto

důležitému faktu (v jeho správné podobě) odkaz. Autorka opakovaně zmiňuje potenciální význam metabolického syndromu na vznik srdeční zástavy a hlavně na zkoumané psychopatologické projevy závisle nebo nezávisle na základních chorobách (srdeční zástava a OSA). Při tolikrát zmíněném metabolickém syndromu by mělo být zmíněno, že se nejedná o jednu homogenní nosologickou jednotku, ale kombinaci několika nemocí, které mohou mít v hledaných souvislostech různý význam. Strana 27 navrhovaná sekundarita OSA nebo její mechanismus při posttraumatické stresové poruše je extrémně spekulativní, i když jí autorka dokládá citací. Na straně 31 jsou sociální problémy po srdeční zástavě zmíněny tak, že se nezdají významné, což dle recenzenta jsou. Str. 32 - nemocného obtěžuje nejen pocit ospalosti, ale hlavně sama nadměrná spavost. Poněkud složitě lze akceptovat autorčino tvrzení, že lapání po dechu při apnoích je okolím vnímáno podobně jako infarkt myokardu. Je to sice použito spíše jako přírůbek ohrožení, ale i tak je tato paralela málo vhodná. Musím upozornit na zcela špatnou formulaci na straně 33, že při OSA se podává kyslík; jinde v textu se to neobjevilo, jedná se zřejmě o překlep. Str. 37 – pojem „chirurgický ortodontický zákrok“ není v kontextu správně, protože většina chirurgických výkonů je otorinolaryngologická. Strana 38 velmi stručně popisuje, co je to CPAP, stručně vzhledem k jiným detailním informacím a vzhledem k tomu, že CPAP je součástí metodiky. Naopak v Tab 3 jsou popsány metody PAP, které jsou z hlediska metodiky práce irelevantní.

Výzkumná část (název části disertace) je na stranách 40 – 64, přičemž dvě studie, které jsou základem disertace, jsou popsány na stranách 42 – 54. Na začátku této kapitoly je dlouhý seznam cílů a trochu kratší seznam hypotéz. Odpovědi na hypotézy nejsou na konci jasně shrnuty a objevují se pouze volně v textu. Podobně je tomu s cíli studie, které se zdají (po určitém hledání) být splněny. Prezentace obou důležitých studií je formou komentářů k publikacím, které jsou přiloženy no konci disertace. Zde oponent vyjadřuje, že je škoda, že disertace nedává více informací z metodiky a výsledků než se vešlo do publikací.

Připomínka k formulaci na str. 45. Nelze bez dalších informací uzavírat, že lidé po srdeční zástavě jsou starší než zdraví. Je to samozřejmě otázka výběru kontrol v případě studie a v případě obecné populace je to banální fakt daný stoupaním incidence srdeční zástavy s věkem. Formulace na straně 47, že i po zlepšení poststresuscitační péče se objevují nežádoucí důsledky srdeční zástavy (jakoby to bylo nečekané) se jeví jako nešikovná i ze zcela laického pohledu (zachránění tvoří velmi heterogenní skupinu a mohli bychom spekulovat, že se daří zachraňovat postižené, kteří by dříve nepřežili a ti reprezentují tu novou skupinu s následky).

Informace o adherenci nemocných k CPAP je uvedena nepřehledně, resp. není uvedena (informace o počtu hodin, kolik přístroj CPAP nemocní použili bez znalosti doby kdy CPAP měl být použit, není dostatečná). Z hlediska stylistiky musím upozornit na část věty na straně 51 „nalezeno dostatek evidence pro prokázání...“, která je zřejmým anglikanismem, který by žádná česká redakce snad nepustila. V závěru na straně 52 recenzent nevidí na rozdíl od textu rozpor v tom, že se po používání CPAP zlepšila kognitivní výkonnost a snížily se depresivní a úzkostné projevy. Na straně 53 je věta říkající, že pacienti s lehkou OSA jsou v psychomotorickém tempu pomalejší než pacienti se středně těžkou a těžkou OSA – nelze k tomu najít zdrojová data a zdá se, že je to jen překlep, protože to je zcela proti stávajícím představám.

Literatura je přiměřeně hojná. Chybí citace mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění (ICSD-3), podle které byla stanovena diagnóza OSA (zkratkou je ICSD-3 přitom v textu zmíněná). Lokální autoři jsou citováni jen v odkazech na monografie a učebnice s výjimkou jediné původní práce Westlake et al. V detailním úvodu by jistě bylo místo i pro nějakou další práci české provenience, resp. vhodné místní práce by měly být také studovány.

Disertaci hodnotím jako přiměřenou, výsledky mají mezinárodní úroveň, jejich význam je přiměřeně diskutován. Formální a interpretační nejasnosti disertace nepřesahují přípustnou úroveň.

Autoreferát je dlouhý a málo přehledný.

Dotazy oponenta:

Byl nějak modifikovaný nábor nemocných po srdečním selhání? Z textu není jisté, zda se jednalo o všechny nemocné, kteří se do zmíněných zařízení po srdeční zástavě dostali. Jak byla nabraná kontrolní skupina?

Mohla by disertantka vysvětlit, proč považuje za limitaci své studie fakt, že pouze 10% nemocných po srdeční zástavě přežije? Podle oponenta je to fakt, který autorka nemohla nijak ovlivnit.

Proč se disertantka domnívá, že snížení depresivního prožívání při léčbě OSA metodou CPAP je vysvětleno jen snížením spavosti? Zejména po přečtení dlouhého neurobiologického úvodu by se dala v disertaci čekat i další navrhovaná vysvětlení.

Může disertantka ze svých nepublikovaných dat doplnit, jak velký význam měly pro popsání změny navozené léčbou CPAP parametry týkající se přímo kyslíku (parametry ODI, průměrná saturace a T90)? V disertaci je (správně z hlediska komplexního pohledu na patofyziologii důsledků OSA) většina výpočtů vztahována k počtu apnoí (parametr AHI).

Závěr:

Výzkumná práce je kvalitní, výsledky mají mezinárodně uznanou úroveň.

Disertantka dokázala, že je schopna samostatné vědecké práce. Disertantka splňuje podmínky pro zdárné ukončení doktorandského studia. Doporučuji komisi pro obhajobu tuto práci přijmout a po úspěšné obhajobě udělit Mgr. Veronice Dostálové titul Ph.D. za jménem.

Praha, 24.8.2019



prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.