



## 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. Moniky Klikové, postgraduální studentky 3. LF UK v Praze (školitelka MUDr. Jitka Bušková, PhD.) nazvané „Psychologické a elektrofyziologické aspekty spánkové obrny“.

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

K vypracování posudku jsem dostal následující materiály: svázanou disertační práci datovanou 2020, 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 96 stran + nakopírované původní publikace. Členění disertace lze považovat za standardní. Grafické ztvárnění je kvalitní.

Autorka si vybrala velmi atraktivní téma spánkové obrny (SP), které v úvodu popsala neobyčejně zajímavě a přehledně. Sice v další části posudku budou moje konkrétní připomínky i k této části disertace, ale musím ještě jednou zdůraznit, že přehled je opravdu na vysoké úrovni. Z úvodu vyplývá velká nekonzistence výsledků (ale i metod k jejich získání) předchozích studií. Jen mezi řádky poučený čtenář pochopí, že je i malá míra jistoty o patofyziologii tohoto fenoménu, resp. této poruchy spánku. Zde musím upozornit na používání termínů (v literárním přehledu i v celé práci), které buď nejsou obecně známy nebo dokonce ani konsensuálně kodifikovány a nejsou vysvětleny, nebo termíny, které jsou nešikovně přeloženy (nebo se jedná o odborný slang) a v textu vypadají poněkud toporně - microarousal, porucha udržení spánku, hyperarousal, metakognitivní, participant, distress, kognitivní a somatický arousal, disociativní stavy (je více disociovaného v textu například disociace stavů myslí, což také není jasné), medulla (místo medula oblongata nebo prodloužená mícha), trait faktor a další. Na straně 16 je zcela nejasně jmenovaný „hypervigilní stav generovaný na úrovni středního mozku“. Prevalence SP v obecné populaci má velké rozpětí, nejvyšší hodnoty – 40-50% celoživotní prevalence SP udává mimo jiné ICSD2. Prevalence u studentů byla popsána i vyšší než uvedených 28% (např. Fukuda 1993) a kapitola Nielsen a Zadra v monografii Principles and Practice of Sleep Medicine, 5. vydání 2011) – to na doplnění heterogenity prevalenčních dat. Výskyt SP u narkolepsie byl u nás několikrát popsán Rothem. Pro řízení REM spánku bych rozhodně doporučil na straně 29 zvolit modernější publikaci než Cheyne et al z roku 1999. Na str. 33 je špatně citovaný zdroj jako „Group“ a špatný zápis této citace je i v seznamu citací. Tyto připomínky vznikly atraktivitou textu, který jsem četl a studoval s velkým zaujetím. Úvod by po malých úpravách mohl být publikován samostatně.

Následuje popis čtyř původních studií, z nichž dvě vyšly jako originální články v recenzovaných časopisech s IF. V posudku neopisují výsledky a závěry, jen zdůrazňují některé aspekty prací a případně upozorňují na případné nedostatky.

Studie 1 (publikovaná) – Výskyt a prediktivní faktory SP v populaci univerzitních studentů – průřezová studie. Studie je rozsáhlá počtem účastníků a je novátorská zjišťováním některých osobnostních, zkušenostních aspektů, a také tím, že v ČR taková studie neproběhla. Je to studie internetová se sedmi dotazníky, proto by měly být přiloženy všechny nepublikované dotazníky,

protože neznáme jednotlivé položky dokonce ani jejich počet (v případě této studie dotazník a). V limitacích studie postrádám zduraznění, že se jedná o internetovou anonymní studii, která nijak nezamezuje udání nepravdivých údajů (proti kterým je zmiňovaná limitace vylučování narkolepsie jen na základě dotazníkového dotazování celkem zanedbatelná). Autoři nenaznačují, že by kritické odpovědi verifikovali v jiné části dotazníku opakováním dotazu nebo jinak formulovaným dotazem. Nutno však v této souvislosti dodat, že výsledky nejsou mimo širokou šíři dosud publikovaných dat. V limitacích by měla být zmíněna chyba / nereprezentativnost výběru, protože k účasti v takovém šetření se pravděpodobně přihlásí osoby se zvláštním zájmem v této oblasti. Selekcí může zvýšit dlouhé vyplňování (jen můj odhad; přibližné trvání vyplnění by také mohlo být zmíněno), které málo motivovaného může odradit v průběhu. Zkreslení výběru naznačuje podstatně vyšší počet žen (ve studii mužské pohlaví vyšlo jako jeden prediktivní faktor SP). Bohužel nevíme, kolik osob začalo dotazník vyplňovat – známe jen počet, kteří splnili vstupní kritéria. Na str 42 je uvedeno v diskusi, že se jako prediktivní faktor strachu při SP považuje mimo jiné nemožnost pohybu během epizody SP (bez udání zdroje), což se zdá nesmysl, když SP je charakterizována nemožností pohybu.

Studie 2 – Příjemné aspekty spánkové obrny – průřezová studie. Toto je také internetová studie, kde však je zamlžen původ respondentů (univerzitní studenti a lidé ze sociálních sítí kolem NÚDZ, což naznačuje nehomogenitu tohoto souboru) a také není jasné, do jaké míry se překrývá soubor účastníků ze studie 2 se souborem 1. Pokud by to tak bylo, tak by takoví účastníci vyplňovali opravdu obří dávku otázek. Originální je myšlenka na příjemné prožívání SP. V této studii byly použity dva ad hoc vytvořené dotazníky, které nejsou přiloženy a jejichž položky také neznáme a měli bychom je znát. Limitace uvedené v disertaci se zdají jen formální. Chybí zdůraznění možnosti chybných odpovědí v anonymním internetovém dotazování a možné bias výběru osob s velmi intenzivním prožitkem SP.

Studie 3 (publikovaná). Klinické vlastnosti izolované spánkové obrny – průřezová studie. Studie spočívala ve vyplnění Insomnia severity inventory a osobním vyplnění diagnostického pohovoru Strachuplná izolovaná spánková obrna (FISPI). Tato studie vznikla na dvou amerických univerzitách mezi studenty a zaměřovala se na minority. Studie má zajímavou hypotézu, že minority (jejich příslušníci) budou obtěžovány SP více než majorita, což studie nepotvrdila (ale jednalo se jen o srovnání bílí versus ostatní). Je otázka, zda bylo v jednotlivých minoritách dost respondentů na posouzení jednotlivých minorit a zda jsou také ochota odpovídat a vnímání SP u bělochů a minorit dohromady a individuálně stejná. Přiložená práce si klade i dotaz, jaký vliv mělo také i pohlaví. Dovoluji si komentovat, že pohlaví účastníků se určovalo dle informace od účastníka a v jednom případě nebylo zjištěno, protože účastník na tuto otázku neodpověděl (přitom FISPI byl vyplněn při osobním pohovoru). Vkrádá se tak pochybnost o věrohodnosti odpovědí a míře spolupráce, když i dotaz na pohlaví mohl vzbudit nevoli odpovídat. Vznik dotazníku FISPI nemohl vycházet z ICSD3 (jak je uvedeno v disertaci), protože byl publikovaný v roce 2010 tedy před publikací ICSD3 v roce 2014. Předpokládám, že původní verze otázky „Zažil jste někdy období, kdy jste se našel/našla sám/sama sebe neschopného/ou se hýbat (paralyzovaného/ou), a přesto jste si stále vědom/a svého okolí stejně jako, když jste usínala nebo začínalo zdřímnutí“ (str 53) je v původní verzi lépe srozumitelná, bližší běžné řeči a méně odrazující od nespokojenosti. V limitacích je zmíněná narkolepsie a další spánkové poruchy, které dle textu nebyly nijak vylučovány (asi ani pohovorem), což je škoda. Není jasný recruitment účastníků, ale lze zase předpokládat bias výběru účastníků, a to i vzhledem k nalezené velké míře distresu (zájem o studii ze strany více postižených jedinců považují za limitaci).

Studie 4 – Objektivní charakteristiky REM spánku u pacientů s rekurentní spánkovou obrnou – case-control study. Toto je polysomnografická studie s adaptační nocí. Není jasné, jak se generovali „dobrovolníci“ (spekuluji, že mělo být napsáno „dobrovolníci se SP“), když polovina jich splnila podmínky rekurentní SP. Nábor není popsán. V metodice chybí popis svodů (elektrod), předpokládám, že jich bylo více než minimální množství, když artefakt 15 min a více vedl k vyloučení elektrody ze zpracování za celou noc. Nevysvětleně nesedí počty vyšetřených dle výsledků a počet účastníků. V tabulkách 5 a 6 není pochopitelný sloupec „celkem“ tedy nemocní i kontroly dohromady resp. jsou tato data uvedena. Přísnosti vstupních kritérií a eliminací nositelů

jiných abnormit spánku nebo nemocných s nedodržujících protokol došlo k poklesu počtu studovaných osob na 12 resp. 13 a některé negativní výsledky mají tak asi omezenou platnost. Rozdíl v jediném polysomnografickém parametru a to v latenci N3 15,6 (SD=7,4) versus 10,7 (3,0) doporučuji formulovat opatrněji než, že se jedná o doklad rozdílu v makrostruktuře osob s a bez rekurentní SP. Část diskuse k této části je široká až se odchyluje od zjištěných výsledků.

Souborná diskuse by měla zmínit možnost chyby výběru při hledání dobrovolníků s takovou poruchou a to zejména při internetových studiích a náborech.

Nově zjištěná souvislost zkušenosti příjemné SP a zkušenosti lucidního snění se mi jeví největším přínosem této disertace. Nemohu dokonale posoudit několikrát zmiňovaný význam dosažených výsledků pro psychoterapii, ale pravděpodobně je platný. Za zajímavé považuji současné příjemné prožívání SP spolu s přítomností strachu.

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 (zejména když disertantka přikládá souborný referát v Neurologii pro praxi (Bušková, Kliková 2019).

Disertaci hodnotím jako přiměřenou, některé výsledky mají mezinárodní úroveň, jejich význam je přiměřeně diskutován.

Autoreferát je málo přehledný.

Otázka – Co se ví o zapomínání na SP, na pocity při SP a na spánkové halucinatorní vjemy? Sen se zapomíná rychle a toto je disociovaný stav zčásti odpovídající snu, proto tento fenomén lze očekávat.

Otázka. Ve studii 1 se ukazuje, že všichni respondenti, kteří udávali strach měli také halucinace resp. nikdo bez halucinací neměl strach. Není zdrojem strachu halucinace a nikoliv sama SP?

Otázka - Proč byl ve studii 3 vylučován lupus.

Otázka – Neměnila zvolená metodika vylučování celých pětisekundových úseků záznamu v případě objevení se jakéhokoliv artefaktu výsledek počtu arousalů?

### **Závěr:**

**Výzkumná práce je přes uvedené připomínky kvalitní, některé výsledky jsou zcela originální a některé mají mezinárodně uznanou úroveň. Formální a interpretační nejasnosti disertace nepřesahují přípustnou úroveň.**

**Disertantka dokázala, že je schopna samostatné vědecké práce. Disertační práce splňuje podmínky pro zdárné ukončení doktorandského studia oboru Neurovědy na Univerzitě Karlově. Doporučuji komisi pro obhajobu tuto práci přijmout a po úspěšné obhajobě udělit Mgr. Monice Klikové titul Ph.D. za jménem.**