

Naše značka	Vyřizuje / linka / e-mail	Komu	V Ostravě
	MUDr. Jana Slonková, PhD Neurologická klinika FN Ostrava 17. listopadu 1790 Ostrava-Poruba 70852	Karolína Soukupová Kateřinská 32 12108 Praha 2	29.5.2024

Věc:

Oponentský posudek disertační práce:

Narkolepsie – Patofyziologické souvislosti v různých věkových obdobích

Autorka: MUDr. Petra Kovalská

Doktorský studijní program Neurovědy na 1. LF UK Praha

Formální posudek:

Práce je prezentována v celkovém rozsahu 137 stran včetně přiložených 273 citací a autorčinných vědeckých publikací a přednáškových aktivit.

Práce formálně splňuje požadavky kladené na disertační práci. Menší množství formálních chyb, překlepů či nepřesného překladu originálních textů nesnižuje celkovou úroveň prezentované práce.

V úvodu autorka prezentuje seznam použitých zkratk. Práce nebyla rozsahem limitována, zřejmě z tohoto důvodu pak zkratky nebyly striktně používány po prvním uvedení v textu (například NK-narkolepsie s kataplexií, SL-spánková latence, EDS-nadměrná denní spavost, MSLT-test vícečetné latence usnutí, OSA – obstrukční spánková apnoe apod.), tak, jak to bývá zvykem v odborných publikacích.

Ve zkratce MSLT doporučuji vysvětlení multiple sleep latency test, nikoliv mean sleep latency test.

K samotné charakteristice hypokretinu doporučuji uvést v prvním vysvětlení i alternativní název orexin, a v kontextu narkolepsie s kataplexií hovoříme o hypokretinu-1 (případně orexinu-A).

V tabulce 1 na straně 21 autorka uvádí v bodu 1.2.2. Diagnostická kritéria narkolepsie s kataplexií.

K bodu B originální text Mezinárodní klasifikace spánkových nemocí z roku 2024, třetí edice,



Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 371 111 / Fax: +420 596 917 340
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz / datová schránka: u2nmpm2
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710

Kód MTZ: 3602032

uvádí, že je třeba splnit jedno nebo obě kritéria a v bodu 2 se mluví o hypocretinu-1. V tomto bodu je také uvedena charakteristika sníženého množství hypocretinu-1 v mozkomíšním moku pod 110 pg/ml, nebo, a zde bych uvedla přesnější překlad dosažení méně nebo 1/3 normálních hodnot vzorků provedených stejnou standardizovanou testovací metodou.

Doplnila bych informaci uváděnou v kapitole 1.2.4. o přidružených spánkových onemocněních. Autorka uvádí prevalenci OSA 3-7 % u mužů a 2-7 % u žen dle práce Punjabi et.al., 2008. Práce uvádí u žen 2-5 % a u obou skupin se jednalo o nemocné s referovanou nadměrnou denní spavostí. Senaratna et. al v review publikovaném v roce 2017 (**Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Med Rev. 2017 Aug;34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27568340**) referovali prevalenci OSA v populaci dle parametru $AHI \geq 5$ 9-38 % s vyšším zastoupením u mužů. S věkem u mužů prevalence dosahuje až 90 % a 78 % u žen. V případě parametru $AHI \geq 15$ je prevalence u dospělých 6-17 % a ve vyšším věku až 49 %. Není nezajímavé, že větší vazbu k nadměrné denní spavosti mají parametry závažnosti a délky obstrukcí a desaturací, než separátní údaj AHI a deoxygenační index ODI ve vztahu k celkové době analyzovaného záznamu. (blíže v práci **Kulkas et.al Kulkas A, Tiihonen P, Eskola K, Julkunen P, Mervaala E, Töyräs J. Novel parameters for evaluating severity of sleep disordered breathing and for supporting diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. J Med Eng Technol. 2013 Feb;37(2):135-43. doi: 10.3109/03091902.2012.754509. PMID: 23360196. Kulkas A, Tiihonen P, Julkunen P, Mervaala E, Töyräs J. Novel parameters indicate significant differences in severity of obstructive sleep apnea with patients having similar apnea-hypopnea index. Med Biol Eng Comput. 2013 Jun;51(6):697-708. doi: 10.1007/s11517-013-1039-4. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23417543**).

Disertační práce je zpracována logicky, obsahově srozumitelně, výsledky jsou prezentovány jasně, hypotézy a jejich výsledky jsou podloženy správně použitými statistickými metodami.

Formát citací je konzistentní, a jsou v textu řádně uváděny. V případě požadavku redakčních rad při publikacích v periodících jistě mohou být doplněny o další identifikační kódy (např.DOI).



Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 371 111 / Fax: +420 596 917 340
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz / datová schránka: u2nmpm2
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710

Kód MTZ: 3602032

Obsahový posudek:

Práce je postavena na třech studiích a dvou doplňujících atypických kazuistických příkladech.

Dvě souhrnné práce se odkazují na dříve publikovaná data, na která navazují a rozšiřují.

První práce pojednávala o pacientech s narkolepsií s kataplexií nad 60 let věku (**Kovalská P, Kemlink D, Nevšimalová S, Maurovich Horvat E, Jarolímová E, Topinková E, Šonka K.** *Narcolepsy with cataplexy in patients aged over 60 years: a case-control study. Sleep Med. 2016 Oct;26:79-84. doi: 10.1016/j.sleep.2016.05.011. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27665501.*

Druhou prací je pak studie polysomnografických záznamů mužů nad 55 let věku trpících narkolepsií s kataplexií, a data jsou srovnávána se zdravou kontrolní skupinou.

P. Kovalská; J. Nepožitek; D. Kemlink; S. Dostálová; P. Peřinová; K. Šonka.

Polysomnografické nálezy mužů s narkolepsií typu 1 ve věku nad 55 let Cesk Slov Neurol N 2023; 86(6): 397-402,doi: https://doi.org/10.48095/ccsnn2023397.

V třetím souboru dat se autorka zaměřila na sledování hypnagogických/hypnopompických halucinací a spánkové obrny u nemocných s narkolepsií s kataplexií v průběhu života pacientů.

V tomto případě prezentuje zatím nepublikovaná data.

Obě kazuistická sdělení byla autorskými kolektivy již publikována. Jako první autorka vedla tým prezentující práci: Kovalská P, Dostálová S, Machová H, Nytrová P, Maurovich Horvat E, Šonka K. Rare Case of Late-Onset Narcolepsy Type 1. *Case Rep Neurol.* 2020 Nov 12;12(3):428-432. doi: 10.1159/000510633. PMID: 33362522; PMCID: PMC7747064.). Jako spoluautorka se podílela na publikaci druhého případu. (Fialová M, Dvořák P, Dušek P, Kovalská P, Šonka K. Narcolepsy with cataplexy and Parkinson's disease. *Case Report. Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(3):226-30. PMID: 26313387.

Aktuálnost řešeného tématu

Narkolepsie s kataplexií je onemocnění, které má ve srovnání s běžnými neurologickými nemocemi podstatně nižší výskyt. Souhrnná práce, která pojednává o vývoji onemocnění v čase a zabývá se jednotlivými příznaky vlastního onemocnění, ale také souvislostmi s jinými somatickými nemocemi je ojedinělá a velmi potřebná. Stanovenými hypotézami autorka odpověděla na klinické otázky, se kterými se mohou u pacientů setkávat nejen neurologové, ale i lékaři spolupracujících oborů.



Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 371 111 / Fax: +420 596 917 340
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz / datová schránka: u2nmpm2
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710

Kód MTZ: 3602032

Poukazuje na možnost vzniku onemocnění i ve velmi pozdním životním období, o to může být diagnostika a terapie obtížnější.

Kombinovaná metodika retrospektivně a prospektivně sbíraných údajů a srovnání se zdravými kontrolami poskytla maximum možných informací formulovaných v deseti hypotézách. Statistické zpracování údajů odpovídá charakteru prezentovaných dat a poskytuje relevantní výsledky, potvrzující nebo zamítající nulové hypotézy.

Reference nejen přímých klinických údajů související s narkolepsií s kataplexií, ale i úroveň kognitivních funkcí a vnímání kvality života a spánku dává komplexní obraz pohledu na toto závažné chronické onemocnění.

Z pohledu ojedinelého komplexního přístupu k tématu lze považovat výsledky za nové a obohacující povědomí zdravotníků. Dle hypotézy 1 je obtížné přisoudit nadměrnou denní spavost pouze narkolepsii a může být jistě předmětem bližšího zájmu v dalším zkoumání. Nejen věk sám o sobě mění kvalitu a strukturu spánku, ale jistě se mohou podílet i další komorbidity. Dle hypotézy 2 je jistě pozitivním zjištěním pro pacienty, že hypnagogické/hypnopompické halucinace a spánková obrna slábnou asi ve 30 % případů, i když důvod není přesně znám. Dle hypotézy 3 je nutné u pacientů s narkolepsií s kataplexií monitorovat systémový krevní tlak a kontrolovat hladinu cukru v krvi, pro zachycení včasných stádií těchto onemocnění a zahájení preventivní léčby. Dle hypotézy 4 mohou být pacienti nyní motivováni k budování a udržení fyzické zdatnosti. Je otázkou, dle hypotézy 5, jaký test by měl být ideálně použit u pacientů s narkolepsií s kataplexií pro podchycení či odhalení možného depresivního syndromu, i při jinak negativní anamnéze. Testování kognitivních funkcí, dle hypotézy 6, přineslo zjištění, že pacienti s narkolepsií s kataplexií mají nižší pozornost, ale ostatní kognitivní výkon je srovnatelný se zdravými kontrolami. Je otázkou, zda snížená pozornost není ovlivněna zvýšenou denní spavostí. Hypotéza 7 a její výsledky podporují výsledky hypotézy 4, kdy pacienti jsou jednak méně zdatní, ale i méně pohybliví. V hypotéze 8 je pozitivním zjištěním, že narkolepsie nemá signifikantně negativní vliv na rodinný život a dosažené vzdělání. Hypotéza 9, která pojednává o sníženém ekonomickém výkonu – její výsledky mohou být souviset se sníženou pozorností, vyšší nadměrnou denní spavostí, nižší zdatností a sníženou pohyblivostí. Poslední, desátá hypotéza porovnává změny v makrostruktuře spánku, a novým zjištěním je snížené zastoupení hlubokého spánku NREM 3 u mužů s narkolepsií s kataplexií ve srovnání se věkově srovnatelnou skupinou zdravých mužů.



Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 371 111 / Fax: +420 596 917 340
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz / datová schránka: u2nmpm2
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710

Kód MTZ: 3602032

Limitace disertační práce

Limitací disertační práce je nižší počet zkoumaných pacientů a retrospektivní část studie, obě limitace jsou uvedeny a jsou srozumitelně vysvětleny.

Disertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Ostravě
29.5.2024

MUDr. Jana Slonková, Ph.D.

FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA
MUDr. Jana Slonková, Ph.D.
zástupce přednosty Neurologické kliniky
pro pedagogickou činnost
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba



Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790/5 / 708 52 Ostrava-Poruba
Telefon: +420 597 371 111 / Fax: +420 596 917 340
E-mail: posta@fno.cz / www.fno.cz / datová schránka: u2nmpm2
DIČ: CZ00843989 / IČO: 00843989
Číslo účtu: ČNB Ostrava, 66332761/0710

Kód MTZ: 3602032