

**Přihláška do soutěže**  
**Cena Doctorandus za přírodní vědy**

Jméno: Jiří Nepožitek

Datum narození: 18.8.1989

Bydliště: Štichova 583/19, Praha 4, 149 00

Telefon: +420 776691538; 224965009; fax: 224 922 678

e-mail: [jiri.nepozitek@vfn.cz](mailto:jiri.nepozitek@vfn.cz)

Název instituce:

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

## Souhrn vědecké práce

Porucha chování v REM spánku (RBD) je parasomnie charakterizovaná abnormální motorickou aktivitou v průběhu REM spánku, která odpovídá obsahu právě probíhajícího snu. Idiopatická RBD (iRBD) představuje časný projev neurodegenerativních onemocnění spojených s akumulací synukleinu (synukleinopatií), zejména Parkinsonovy choroby (PN), nemoci s Lewyho tělísky (LBD) a multisystémové atrofie (MSA). Především longitudinální studie prokázaly, že u více než 90% pacientů s iRBD se v průběhu nemoci vyvine jeden z fenotypů synukleinopatie. Nemoc ve stadiu iRBD poskytuje příležitost hledat potenciální prodromální markery, které by umožnily sledování vývoje onemocnění, predikci konverze do manifestní synukleinopatie a dále budou schopny hodnotit efekt potenciálně v budoucnu dostupné neuroprotektivní terapie.

Porucha svalové atonie v REM spánku (REM sleep without atonia – RWA) a behaviorální projevy jsou hlavními rysy nemoci, které lze registrovat video-polysomnografií (PSG).

Pro popis charakteristik svalové aktivity u RBD se standardně rozlišuje typ tonický, fázický a „any“ (každá aktivita EMG bez ohledu na jeho druh) a předchozí studie naznačují, že intenzita poruchy svalové atonie v REM spánku by se dala považovat za kvantifikovatelný biomarker, odrážející závažnost neurodegenerativních změn v mozковém kmeni.

Konvenční kritéria přistupují k analýze RWA tak, jako by se jednotlivé její typy vyskytovaly zvlášť. Z klinické zkušenosti však vyplývá, že při hodnocení RWA se fázická aktivita často objevuje superimponovaná na pozadí tonické aktivity, což není zohledněno žádnou předchozí klasifikací RWA. Proto jsme kromě běžně hodnoceného RWA (tonický, fázický a „any“) vzali v úvahu také úseky, kdy se fázická a tonická RWA objevila souběžně a tuto aktivitu jsme nazvali „smíšená RWA“ s cílem odhalit nejvýznamnější biomarker fenokonverze.

Prokázali jsme, že tonická, smíšená a „any“ RWA jsou užitečnými prediktivními faktory fenokonverze u pacientů s iRBD a další analýza odhalila, že nově definovaná smíšená RWA je mezi nimi nejsilnějším prediktivním markerem. Proto navrhuje zvažování jeho použití jako nového standardního ukazatele blížící se fenokonverze.

Byla provedena systematická videoanalýza behaviorálních projevů. K popisu jejich závažnosti byly definovány čtyři kategorie podle klinické závažnosti: elementární, excesivní, scénické a násilné. Ukázalo se, že elementární události představují mezi ostatními kategoriemi klinické tíže drtivou většinu. Přestože byly násilné projevy zachyceny v relativní menšině, byla u nich zaznamenána relativně vysoká prevalence (31% pacientů).

Fragmentární myoklonus (FM) je spánkový jev charakterizovaný krátkými potenciály registrovanými povrchovou elektromyografií (EMG) během polysomnografie (PSG). Excesivní FM (EFM) je definován zvýšenou četností potenciálů a jeho původ a klinický význam není znám. Výskyt EFM byl však dříve pozorován u neurodegenerativních poruch včetně PN a MSA, proto jsme předpokládali, že EFM bude častější iRBD, vzhledem k tomu, že EFM je forma poruchy motorické kontroly podobná ztrátě REM atonie u RBD. Byla zjištěna asociace EFM u pacientů s iRBD (výskyt u 75,9%) poukazující na to, že EFM by měl být zohledněn v budoucím výzkumu RBD. EFM by možná mohl pomoci objasnit patofyziologické mechanismy, které jsou základem motorické dysregulace u RBD.

## Přehled dosažených výsledků

U iRBD byl definován a otestován zcela nový elektrofyziologický parametr pro hodnocení postupu choroby do manifestního neurodegenerativního onemocnění – smíšená RWA. Mezi ostatními parametry RWA má nejsilnější prediktivní hodnotu. (1)

Dále byla provedena systematická videoanalýza behaviorálních projevů využívající 4-stupňovou klasifikaci klinické tíže, popisující motorický profil u iRBD. (2)

U iRBD byla nalezena asociace s výskytem EFM, toto pozorování by mohlo přispět k objasnění patofyziologických mechanismů podkládajících motorickou dysregulaci u RBD. (3)

Klinický význam EFM a jeho výskyt u neurodegenerativních chorob shrnuje kandidát v přehledové práci: (4)

V rámci studia RBD byl kandidát zapojen do tématu strukturálního korelátu RBD (5), čichové dysfunkce u RBD (6), a do neuropsychologického výzkumu zabývajícího se poruchou prospektivní paměti u RBD (7).

Kromě studia iRBD se kandidát při své vědecké činnosti zabýval tématem poruch spánku u mitochondriálních poruch (8), poruchami spánku ve zdravé populaci nad 50 let věku (9) a kouření u narkolepsie (10; 11).

- 1) **Nepozitek J**, Dostalova S, Dusek P, Kemlink D, Prihodova I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, et al.: Simultaneous tonic and phasic REM sleep without atonia best predicts early phenocconversion to neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2019; 13 June 2019. DOI: 10.1093/sleep/zsz132.
- 2) **Nepozitek J**, Unalp C, Dostalova S, Prihodova I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, Dusek P, et al.: Behavioral manifestation profile in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Czech and slovak neurology and neurosurgery*. 2019. 14 July 2019. 82(115):437-441. DOI: 10.14735/amcsnn2019437.
- 3) **Nepozitek J**, Dostalova S, Kemlink D, Friedrich L, Prihodova I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, et al.: Fragmentary myoclonus in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Journal of Sleep Research*. 2019; e12819. DOI: 10.1111/jsr.12819.
- 4) **Nepozitek J**, Sonka K: Excessive fragmentary myoclonus: What do we know? *Prague Medical Report*. 2017; 118(1): p. 5-13. DOI: 10.14712/23362936.2017.1
- 5) Dusek P, Ibarburu Lorenzo y Losada V, Bezdicek O, Dall'Antonia I, Dostalova S, Kovalska P, Krupicka R, **Nepozitek J**, et al.: Relations of non-motor symptoms and dopamine transporter binding in REM sleep behavior disorder. *Scientific Reports*. 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-51710-y.
- 6) Dall'Antonia I, Dusek P, Tesar A, **Nepozitek J**, Dostalova S, Ibarburu Lorenzo y Losada V, et al.: Olfactory dysfunction in a Czech idiopathic REM sleep behaviour disorder patient cohort. *Czech and slovak neurology and neurosurgery*. 2019; 11 June 2019. 82(115):415-419. DOI: 10.14735/amcsnn2019415.
- 7) Bezdicek O, Nikolai T, **Nepozitek J**, Perinova P, Kemlink D, Dusek P, et al.: Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Clinical Neuropsychologist*. 2018; 32(5): p. 1019-1037. DOI: 10.1080/13854046.2017.1394493.
- 8) Prihodova I, **Nepozitek J**, Kelifova S, Dostalova S, Kemlink D, Sonka K, Tesarova M, Honzik T, Kolarova H: Subjective and polysomnographic evaluation of sleep in mitochondrial optic neuropathies. *Journal of Sleep Research*. 2020. Accepted 24.3.2020. In press.
- 9) Dostalova S, Susta M, **Nepozitek J**, Perinova P, Prihodova I, Ibarburu Lorenzo y Losada V, Dall'Antonia I, Bezdicek O, Nikolai T, Sonka K: Polysomnographic findings in individuals over 50 years of age lacking subjective signs of sleep disturbance. *Czech and slovak neurology and neurosurgery*. 2020. 83(1): 57-63. DOI: 10.14735/amcsnn202057.

- 10) Perinova P, Wierzbicka A, Feketeova E, Kemlink D, Kovalska P, **Nepozitek J**, et al.: Smoking Prevalence in Group of Central-European Patients with Narcolepsy-cataplexy, Narcolepsy without Cataplexy and Idiopathic Hypersomnia. *Czech and slovak neurology and neurosurgery*. 2017; 80/113(5): p. 561-563. DOI: 10.14735/amcsnn2017561.
- 11) Perinova P, Feketeova E, Kemlink D, Kovalska P, Chlebusova K, **Nepozitek J**, et al.: Smoking Prevalence and Its Clinical Correlations in Patients with Narcolepsy-cataplexy. *Prague Medical Report*. 2016. 117(2-3): p. 81-89. DOI: 10.14712/23362936.2016.8.



# 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERSITY KARLOVY

## Neurologická klinika

přednosta: Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.  
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2 - Nové Město  
Tel: 224 915 551, Fax: 224 965 074

Vážený členové poroty,

Doporučuji MUDr. Jiřího Nepožitka, PhD. k ocenění Doctorandus.

MUDr. Nepožitek obhájil dne 16.9.2019 disertaci s názvem: Porucha chování v REM spánku: Charakteristika polysomnografických a behaviorálních projevů.

MUDr. Jiří Nepožitek si jako můj postgraduální student na našem pracovišti osvojil všechny techniky nutné k vyšetřování nemocných s poruchami spánku a standardní výzkumné klinické metody v této oblasti. Ke svému výzkumnému programu získal grant GAUK, jehož úkoly beze zbytku naplnil. Dr. Nepožitek byl také důležitým členem řešitelského kolektivu mého grantu IGA MZ ČR. Disertační práci obhájil v řádném termínu ve čtvrtém roce studia. MUDr. Nepožitek zároveň vykonává standardní klinickou práci sekundárního lékaře ve specializační přípravě oboru neurologie.

MUDr. Nepožitek rozpracoval nejdříve potenciální souvislost fragmentárního myoklonu u poruchy chování v REM spánku (RBD), což je téma, kterému dosud nebyla věnována pozornost. Získal originální výsledky a tento okruh bádání završil publikací v Journal of Sleep Research – nejprestižnějším spánkovém evropském časopise.

Dále se věnoval klasifikaci behaviorálních projevů RBD, což byla velmi zdlouhavá a náročná metodická práce, jejíž výsledky nyní využíváme při hodnocení vývoje RBD a jejích eventuálních souvislostí. Tato práce byla publikována v časopise Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie.

Nejcennější vědecká činnost Dr. Nepožitka je jeho originální nápad a definice nového polysomnografického markeru fenokonverze idiopatické RBD do parkinsonského syndromu a demence (simultánní výskyt tonické a fáziké poruchy svalové atonie v REM spánku nazvané smíšené porucha svalové atonie v REM spánku). Význam tohoto markeru kolega Nepožitek vyzkoušel na souboru nemocných a nadějně výsledky se mu podařilo publikovat v časopise Sleep, což je nejstarší a světově nejprestižnější spánkový časopis.

Výzkum, který Dr. Nepožitek provedl, je hodnotný příspěvek ke znalosti patofyziologie neurodegenerace a k rozvoji klinické neurologie.

Dr. Nepožitek se účastnil práce na dalších studiích týkajících se poruch spánku nebo neurologických nemocí a tak je spoluautorem dalších významných publikací.

Dr. Jiří Nepožitek získal 2. cenu na Studentské vědecké konferenci 1.LF UK v roce 2019 a 2. cenu Hennerova nadačního fondu v soutěži o nejlepší publikaci roku 2019.

Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., FCMA

Neurologická klinika, zástupce přednosta kliniky  
Centrum pro poruchy spánku a bdění, vedoucí lékař

Praha, 3. června 2020

## Recommending letter

Dear members of the board,

I recommend the work of Jiri Nepozitek, M.D. Ph.D. for the award.

In 2019 Dr. Jiri Nepozitek has prepared and successfully defended a dissertation entitled: REM sleep behavior disorder: Characteristics of polysomnographic and behavioral manifestations.

This work deals with a highly current topic. Behavioral disorder in REM sleep (RBD) is a disease characterized by abnormal motor activity in REM sleep, which directly reflects the current dream activity. Such behavior is associated with a serious risk of injury in sleep for both the patient and a bed-partner. Even more fundamental, however, is the fact that the idiopathic form of RBD prevents the development of fully manifest neurodegenerative disease, and from a research point of view it is crucial to address this group of patients with regard to risk factors, markers of early conversion and possibly future neuroprotective treatment options.

In this work, the author elaborated the topic of fragmentary myoclonus in RBD, to which the literature has not yet addressed and thus fills the gap in scientific knowledge. He also quantified muscle activity in REM sleep and mapped behavioral manifestations using night video-recording, thus contributing to the clinical evaluation of disease severity.

However, the most significant benefit of the work is that the author defined and tested a completely new polysomnographic marker of conversion. It will make possible to determine the clinical development of the disease and to identify a group of patients suitable for testing future neuroprotective therapy.

The work brings valuable new knowledge both for the development of biomedical research and for clinical practice.

I also very much appreciate the work in terms of its difficult processing, especially the visual evaluation of all macro- and microstructural parameters of sleep.



Jitka Bušková, M.D., Ph.D.

Department of Sleep Medicine

National Institute of Mental Health, CZ



JUNE 2, 2020

DIMITRIS N. CHORAFAS FOUNDATION

DEAR MEMBERS OF THE BOARD:

IT IS WITH GREAT ENTHUSIASM THAT I SUPPORT THE APPLICATION OF JIRI NEPOZITEK, M.D., PH.D FOR THE YOUNG RESEARCHER PRIZE THAT YOU OFFER. HE OBTAINED HIS PH.D IN SEPTEMBER 2019 AND HAS STARTED A PROMISING RESEARCH CAREER DEVOTED TO REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER (RBD), WITH 3 FIRST-AUTHOR PAPERS ON RBD - INCLUDING TWO INTERNATIONALLY PROMINENT SLEEP RESEARCH JOURNALS. I CO-DISCOVERED RBD IN 1986, AND IT IS CONSIDERED TO BE A MAJOR SLEEP NEUROLOGICAL DISORDER THAT IS WORTHY OF MAJOR RESEARCH ACTIVITY.

THANK YOU VERY MUCH.

RESPECTFULLY SUBMITTED,

Carlos H. Schenck, M.D.

CARLOS H. SCHENCK

PROFESSOR OF PSYCHIATRY, UNIVERSITY OF MINNESOTA, MINNEAPOLIS  
RECIPIENT, SLEEP SCIENCE AWARD, 2017, AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY  
RECIPIENT, OUTSTANDING SCIENTIFIC ACHIEVEMENT AWARD, 2010,  
SLEEP RESEARCH SOCIETY

RECIPIENT, WILLIAM C. DEMENT ACADEMIC ACHIEVEMENT AWARD,  
2007, AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE

FOUNDING PRESIDENT, INTERNATIONAL RBD STUDY GROUP,  
2009-2010

**Attachment to the recommendation letter of prof. Carlos H. Schenck**

Explanation of why prof. Carlos H. Schenck's letter was handwritten.

Explanation was sent from prof. Carlos H. Schenck by e-mail:

I have not been able to go to my hospital, the Hennepin County Medical Center in Minneapolis, because the murder of George Floyd, the black man killed by a white policeman, took place near my hospital, which triggered major social unrest and violent demonstrations, with fires and other sources of destruction that destroyed many businesses in Minneapolis. The social unrest, with violence, has spread around many other US cities, and even in Europe (e.g. Berlin, Paris, UK). Therefore, in order to meet the deadline for my letter of support for Jiri Nepozitek, I had to write the letter by hand, but since I printed my letter (rather than using longhand), it should be readable.

Thank you very much

Respectfully Submitted

Carlos H. Schenck, M.D.

Professor of Psychiatry, University of Minnesota, Minneapolis

Recipient, Sleep Science Award, 2014, American Academy of Neurology

Recipient, Outstanding Scientific Achievement Award, 2010, Sleep Research Society

Recipient, William C. Dement Academic Achievement Award, 2004, American Academy of Sleep Medicine

Founding President, International RBD Study Group, 2009-2010

2/6/2020