

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

MUDr. Irena Doležalová, Ph.D.

Habilitační práce

Epileptochirurgie – Epilepsy Surgery

Oponent

MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.

**Pracoviště oponenta,
instituce**

Neurologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice –
Vojenská fakultní nemocnice, U Vojenské nemocnice
1/1200, 16902 Praha 6 - Střešovice

a) Zvolené téma (obsah, aktuálnost)

MUDr. Irena Doležalová, Ph.D. ve své habilitační práci v anglickém jazyce s názvem „**Epilepsy Surgery**“ pokračuje v tradici epileptologie a epileptochirurgie 1. neurologické kliniky FNUSA ve stopách prof. Rektora, prof. Brázdila a prof. Kuby. Práce samotná je věnována celému průřezu chirurgie epilepsie pohledem autorky, od diagnostických postupů přes resekční zákroky k neurostimulaci a hodnocení pooperačního průběhu.

Po krátkém výstižném úvodu je první část věnována položkách předoperačního vyšetření farmakorezistentní epilepsie. Jednotlivé metody - MRI, EEG (více intrakraniální), popis záchvatů-sémiologie, neuropsychologické vyšetření, PET, krátce zmíněný SPECT a neuropsychologické vyšetření – jsou hodnoceny ve vztahu k výsledkům chirurgického řešení. Ve druhé části textu je pozornost zaměřena na proces rozhodování o resekčním řešení ve specifických situacích – rozlišení MR negativní meziální nebo laterální TLE a bitemporální epilepsie.

Třetí část sleduje výsledky neurostimulací (VNS a DBS). Hodnocen je efekt VNS v dlouhodobém sledování, počet respondérů vzhledem k věku a délce trvání epilepsie, nežádoucí účinky včetně vlivu na těhotenství a možné predikce efektu stimulace podle EEG nálezů. Psychický nežádoucí účinek DBS byl zpracován formou kazuistiky. Zmíněna je i RNS, v současné době registrovaná pouze v USA.

Čtvrtá poslední část je po ohlédnutí za efekty operační léčby úvahou nad budoucím vědeckým a klinickým zaměřením epileptologického centra. Tím jsou zejména predikce účinku obou dostupných stimulačních metod a detekce záchvatů pomocí EEG a záznamu fyziologických funkcí s významem zejména u SUDEP.

Vybrané pasáže doplňují odpovídající autorčiny publikace. Tyto práce jsou pak od strany 87 přiloženy in extenso (Annexes 1-17). Habilitační práce celkem obsahuje 232 stran textu včetně tabulek a grafů a literatury.

Zvolené téma je souhrnné i aktuální a plně odpovídá odbornému zaměření uchazečky.

b) Sledované cíle habilitační práce

Cílem práce je shrnutí dosavadních bohatých zkušeností autorky na poli epileptochirurgie formou vkladu originálních publikací na dané téma.

c) Zvolené metody zpracování

Jedná se o soubor 17 publikovaných originálních prací:

1. EEG záznam je ovlivněn částečnou redukcí medikace při video-EEG monitoraci. Interiktální EEG bylo hodnoceno u 43 pacientů s temporální epilepsií v bdělém stavu a ve spánku bez redukce a při redukcí terapie. Hodnoceny byly unilaterální a bilaterální výboje ve vztahu k výsledku resekcčního řešení. Čistě unilaterální výboje byly zaznamenány před vysazením terapie u 86% pacientů, po redukcí jen u 58%. Predikcí dobrého efektu resekce (Engel I) tedy byly unilaterální výboje při plné medikaci a to více ve spánku.
2. Autorka se zúčastnila tvorby atlasu normální intrakraniální (IEEG) bdělé EEG aktivity v různých oblastech mozku (1785 kanálů u 106 pacientů). Nalezen byl významný rozdíl spektrálních denzit v různých oblastech mozku: frontálně beta, temporálně pomalá alfa a delta, parietálně alfa a beta a okcipitálně čistá alfa. V některých vybraných lokalitách byla spektra specifická: precentrálně (rychlejší meziálně), cingulárně, frontooperkulárně vysokofrekvenční beta/gama, cuneus alfa, hippocampus delta.
3. Retrospektivní studie sledující počátek záchvatu zachycený IEEG u 57 pacientů s farmakorezistentní TLE prokázala, že při frekvenci ≥ 8 Hz byl operační výsledek lepší než u frekvence < 8 Hz.
4. Práce se zabývá automatickou detekcí vysokofrekvenčních oscilací (HFO) v IEEG u 31 pacientů s temporální a extratemporální rezistentní epilepsií. HFO lze rozdělit na ripples (R) 80-250 Hz a fast ripples (FR) 250-600 Hz. Oblast počátku záchvatu tvoří vícefrekvenční aktivita (FR) o vyšší voltáži (zde též u R) a krátkého trvání.
5. Kazuistika synkopy u 71-leté pacientky s maligní arytmíí je ukázkou diferenciální diagnózy poruch vědomí.
6. Další kazuistika uvádí 33-letou pacientku (levák) s farmakorezistentní nelezionální domnělou TLE, kdy na IEEG byl prokázán iktální počátek záchvatů v zadní cingulární oblasti a po resekci je 3 roky po operaci bez záchvatů. Trvá monoterapie CBZ.
7. V článku byla vyšetřena dominance ruky u 73 pacientů s meziální TLE. Někteří pacienti byli léčeni konzervativně, někteří podstoupili resekci. Ze souboru vyplývá

větší počet leváků při MTLE vlevo než vpravo, zejména u časnějšího vzniku epilepsie (průměr 8 let oproti 15) a to může svědčit pro reaktivní-vývojovou reorganizaci a změnu dominance.

8. Kolektiv autorů statisticky hodnotí FDG-PET a další parametry (trvání epilepsie, strana HS, outcome) u MTLE (N=49) oproti kontrolám (N=24). Byl pozorován rozsáhlý hypometabolismus temporální i extratemporální na straně léze oproti kontrolám, kontralaterálně pak v oblasti thalamu a cingula. U výraznější HS i inzulárně. Horší pooperační průběh byl shledán u hypometabolismu inzulárně ipsilaterálně a temporálního pólu kontralaterálně.
9. Neleziózní TLE byla vyšetřována u 20 pacientů pomocí MRI, PET, semiinvasivního EEG (sfenoidální elektrody) a hodnocení sémiologie záchvatů. 13 pacientů mělo původ záchvatů meziálně, 7 neokortikálně. Histologie byla u 15 pacientů negativní (kolem 70% u obou skupin). Efekt resekce byl obdobný u obou skupin.
10. V retrospektivní studii celkem 26 pacientů s farmakorezistentní temporální epilepsií ze 2 pracovišť (FNUSA, FNM) – 13 pacientů s bitemporální epilepsií (IEEG u 13 z nich) a 13 pacientů s jasnou unitemporální epilepsií (4 IEEG) jako kontrolní soubor. Vlastní sledování bylo věnováno iktální semiologii celkem 164 záchvatů (86 v bitemporální a 78 v unitemporální skupině) ve skalpovém a IEEG. Výsledkem byl potenciální průkaz bipolární epilepsie již podle semiologie záchvatů ve skalpovém EEG (a IEEG): a) nižší frekvence iktálních motorických příznaků, b) delší pozáchvatová neodpovídavost/alterace (≥ 5 minut). Vliv anamnestických dat (např. i trvání onemocnění) jako potenciálního diferenciálně diagnostického faktoru uni- a bitemporální epilepsie nebyl zjištěn. Potvrzen byl jednoznačně horší operační výsledek u bitemporální epilepsie.
11. Dlouhodobé výsledky stimulace nervus vagus (VNS) byly hodnoceny po 10-17 letech od implantace celkem u 74 pacientů. Sledován byl počet respondérů (zlepšení o $\geq 50\%$ a o $\geq 90\%$). Počet respondérů (RR) se iniciálně zvyšoval (do 6 let) a dále setrval stabilní. U pozdního efektu mohla sehrát vliv i úprava medikace (celkem změna u 87.9%). Explantováno bylo 9.5% pacientů. Nebyl nalezen žádný prediktivní faktor ovlivňující RR.
12. V další publikaci hodnotící efekt VNS u 103 dospělých pacientů po 1 a 2 letech stimulace byla potvrzena jeho efektivita (RR 50% a 90%) i u starších nemocných a u pacientů s dlouhým trváním epilepsie (pouze narůstání efektu v čase je u těchto skupin méně výrazné). Postižení intelektu ve skupině pacientů mladších 40 let také negativně neovlivnila outcome.

13. K možné predikci efektu VNS byly retrospektivně provedeny spektrální analýzy EEG záznamů 60 implantovaných pacientů včetně fotostimulace a hyperventilace střídavě s klidovými fázemi. Model predikce byl verifikován na skupině 22 pacientů. Signifikantní rozdíl mezi respondéry a nerespondéry byl zaznamenán při fotostimulaci, hyperventilaci (HV) a poslední klidové fázi záznam po HV. Význam tohoto modulu bude potvrzován v dalších studiích.
14. Obdobně jako v předchozí práci bylo cílem učení možnosti predikce dlouhodobého efektu VNS. U 66 pacientů byla při popisování výše uvedených faktorů v EEG sledována i srdeční frekvence (MRR) na EKG. Významnou se ukázala vyšší reaktivita MRR na hyperventilaci u respondérů.
15. Kazuistika popisuje perzistentní psychický nežádoucí účinek implantace DBS do oblasti předního thalamu (ANT), u kterého nebyl prokázán vliv jiných okolností jako je medikace nebo forsírovaná normalizace.
16. V dopise editoru časopisu Brain stimulation autoři popisují iktální EEG nálezy u 8 záchvatů 4 pacientů z elektrody v ANT po implantaci DBS. Jedná se o první popis nálezu HFO v subkortikálních strukturách. Vývoj předcházel vzniku klinických příznaků u 3 pacientů o 4-32 s.
17. Kvalita života po epileptochirurgické léčbě byla hodnocena v roce 2015 formou dotazníku se 13 otázkami 4 skupin u 91 respondentů. 64.8% nemocných bylo zcela bez záchvatů. 85.7% pacientů by operační zákrok znova podstoupilo. 53.8% se zlepšila kvalita života. Z hlediska zaměstnanosti byl posun pouze nepatrný.

Postup řešení problémů, použité metody a splnění stanoveného cíle v publikacích 1-4, 7-14, 16-17 odpovídá originální práci (b,c). Kazuistiky 5, 6, a 15 vhodně doplňují témata, respektive zahrnují vzácnější případy.

d) Výsledky habilitační práce a nové poznatky

Výsledky publikací potvrzují a dále rozvíjejí literární data. Mnoho poznatků je zcela originálních, zejména v tématice temporální epilepsie a stimulačních metod (predikce efektu VNS, HFO zachycená v ANT na počátku záchvatů)

e) Význam pro praxi

Zkvalitňování předoperační diagnostiky farmakorezistentní epilepsie zavedenými i novými metodami je předpokladem zlepšení pooperačního výsledku. V případě nemožnosti zjištění epileptogenní zóny, bilaterálním postižením nebo u rezistentních idiopatických epilepsií jsou indikovány stimulační metody (VNS, DBS, ev. bude-li k dispozici RNS). Predikce efektu

neurostimulace může přinést další posun v rozhodování o volbě cílené terapie. Dlouholetá práce uchazečky na poli epileptochirurgie ke zvýšení kvality péče o pacienty významně přispívá.

f) Připomínky

Mám následující připomínky, které v konečném výsledku neovlivnily celkové hodnocení habilitační práce:

- zvolen typ práce, kdy jsou jednotlivé publikace komentovány v textu a také všechny přiloženy in extenso – tímto se duplikují texty, obrazová dokumentace i literatura, vhodnější nebo hezčí by možná bylo vytvořit práci „knižní“ formou s podrobnějším zapracováním publikací do textu a již je nepřikládat (i když je to i pro oponenta pohodlné)
- úvod o farmakorezistentní epilepsii a následných operačních řešeních by mohl být podrobnější, plus uvedení operačních výsledků v literatuře
- pro přehlednost by stálo za úvahu uvedení algoritmu vyšetření u nelezionální epilepsie v centru, ev. počty zákroků a výsledky (částečně v práci 17)
- v publikacích asymetrická převaha TLE na úkor extratemporálních (nelezionálních) epilepsií
- u kazuistiky 6 (resekce zadní části cingula u předtím domnělé TLE) není jasný důvod dalšího podávání CBZ při 3leté kompenzaci
- v publikaci 7: chybí k objasnění hemisferální dominance korelace s WADA testem nebo fMRI (ale ta je v plánu)
- práce 8 mírně relativizuje přesnější lokalizační vliv PET u MTLE
- u publikace 17 by bylo vhodné ještě podrobnější vyšetření kvality života některým z dotazníků, např. QOLIE-31.

Další vyjádření

Uspořádanost, přehlednost, formální úprava a jazyková úroveň anglickém jazyce jsou dobré. Tabulky jsou a grafy jsou srozumitelné a odpovídají výsledkům uvedeným v textu. Literatura je obsáhlá, pro úvodní část recentní, u jednotlivých článků pak odpovídá dobře vydání. Je dostatečná.

Nemám připomínky.

Publikační aktivity

Text obsahuje 17 původních prací autorky v impaktovaných časopisech. V 8 z nich je prvním autorem.

Splňuje požadavky.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Význam iktálního SPECT, respektive SISCOM, se snižuje. Kombinace kterých dalších metod je nyní standardní k určení oblasti implantace intrakraniálních elektrod (a jejich počtu) u extratemporální nelezionální epilepsie?
2. Prokázaná bitemporální epilepsie má pochopitelně horší pooperační výsledky než unilaterální. Je v současné době u některých pacientů zvažována jednostranná resekce nebo jsou automaticky indikováni k neurostimulační léčbě?
3. Jaká je odhadovaná účinnost VNS u refrakterních idiopatických generalizovaných epilepsií, pakliže jsou v centru k implantaci indikováni?
4. Pozornost je v současné době věnována predikci efektu VNS. V případě klasifikace pacienta jako non-respondéra, jaké další možnosti terapie (není kandidát resekce) mu budeme moci nabídnout?
5. DBS je nyní indikována u pacientů rezistentních na terapii VNS. Výše uvedená predikce efektu VNS by mohla vést k alternativní implantaci DBS? Nebo budou vytvořena vlastní predikční kritéria (menší soubor pacientů)? Popřípadě, existuje některý typ farmakorezistentní epilepsie, u kterého by mělo zavedení DBS přednost před VNS, i vzhledem k potenciálním psychiatrickým NÚ, například bitemporální?
6. Poslední práce na téma efektu epileptochirurgických výkonů a následné kvality života je ze začátku roku 2016. Plánujete nějakou větší zahraniční publikaci na toto téma?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Ireny Doležalové, Ph.D. „Epilepsy Surgery“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru neurologie.

V Praze dne 23.2.2021