

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

MUDr. Martin Pail, Ph.D.

Habilitační práce

Human intracranial high-frequency oscillations – both physiological and pathological phenomena

Oponent

prof. MUDr. Přemysl Jiruška, Ph.D.

**Pracoviště oponenta,
instituce**

Ústav fyziologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova,
Plzeňská 311, Praha 5 – Motol, 150 06

Náplň habilitační práce a aktuálnost tématu

V předložené habilitační práci se Dr. Pail zaměřuje na problematiku fyziologických a patologických vysokofrekvenčních oscilací (VFO). Výzkum zaměřený na vysokofrekvenční oscilace je velmi aktuální jak z neurovědního, tak z klinického pohledu. Mechanizmy odpovědné za vznik fyziologických oscilací představují děje, které jsou naprosto zásadní pro kognitivní funkce mozku. Výzkum fyziologických oscilací umožňuje odhalit základní principy, jak lidský mozek funguje. Naproti tomu patologické VFO (vzniklé *de novo*) hrají klíčovou úlohu v patofyziologii epilepsie a lze je využít ke zkvalitnění předoperační diagnostiky v rámci chirurgické léčby epilepsie. Z výše uvedených důvodů představují VFO jeden ze zásadních objevů výzkumu epilepsie posledních dvou desetiletí. Ve své výzkumné práci se Dr. Pail zaměřil na problematiku VFO a výsledky jeho vědecko-výzkumné činnosti přináší nové poznatky především oblasti studia významu VFO v předoperační diagnostice.

Úvod habilitační práce obsahuje krátký přehled historie výzkumu VFO od jejich objevu až do současnosti. V následující kapitole se Dr. Pail věnuje popisu jednotlivých typů a podtypů VFO a jejich úloze ve fyziologických funkcích mozku a v patofyziologii epilepsie. Poté následují přehledné kapitoly, které se věnují metodám záznamu VFO pomocí invazivní EEG monitorace u pacientů s implantovanými intrakraniálními elektrodami a možnostem hodnocení VFO v EEG zrakem, či s využitím metod semi-automatické a automatické detekce VFO. Na tomto místě Dr. Pail uvádí přehled již vyvinutých metod detekce VFO, které doplňuje o vlastní výsledky, kdy ve spolupráci s bioinženýry porovnával zrkové hodnocení VFO s metodou automatické detekce. Výsledky prokázaly, že VFO lze zaznamenat s pomocí běžně používaných makroelektrod a že zrkového vyhodnocení a automatická detekce VFO přináší srovnatelné výsledky.

V následujících oddílech se Dr. Pail věnuje detailnímu popisu buněčných a síťových mechanismů VFO. Práce pokračuje podrobným popisem vlastností hlavních podtypů VFO, tj. ripples a fast ripples, jakým způsobem se jednotlivé podtypy účastní fyziologických pochodů, jaká je jejich prostorová distribuce a jaký mají vztah k iktogenezi a epileptogenezi. Další kapitola se věnuje klinickým a elektroencefalografickým aspektům VFO u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Hlavním těžiště využití VFO v klinické praxi spočívá v lokalizaci epileptogenní tkáně, zóny počátku záchvatů, v plánování resekce a zvýšení úspěšnosti chirurgické léčby epilepsie. Tato kapitola je doplněna o dvě originální práce. V první práci se autoři zaměřují na lokalizační vlastnosti VFO u pacientů s unilaterální a bilaterální mesiotemporální epilepsií. Práce prokázala, že v případě bitemporální epilepsie nelze pozorovat rozdíl ve VFO mezi hipokampy, zatímco v případě jednostranné formy četnost VFO byla vyšší ipsilaterálně. Ve druhé práci Dr. Pail s kolegy testoval využití strojového učení k určení epileptogenní zóny na základě analýzy vícečetných parametrů interiktálního EEG

signálu včetně vlastností VFO. Prokázali, že vyvinutá metoda strojového učení má mnohem větší diagnostický přínos v lokalizaci epileptogenní zóny než použití jednotlivých parametrů. Další kapitola se věnuje dvěma důležitým aspektům VFO: 1) popisu vlastností, které by mohly odlišit fyziologické oscilace od patologických; 2) odlišení epileptogenní tkáně na základě jiných parametrů VFO než je jejich frekvence. Zde Dr. Pail publikoval práci, která prokázala, že v zóně počátku záchvatů jsou VFO četnější a mají také kratší trvání a vyšší amplitudu v porovnání s neepileptickými oblastmi. Práce dále prokázala, že přítomnost VFO s vysokou amplitudou z pásma fast ripples mimo klinickou definovanou oblast počátku záchvatů byla spojena s horšími výsledky resekce. Na problematiku odlišení epileptogenní tkáně pomocí VFO navazuje i další autorova práce, jejíž hlavní myšlenka je velmi originální. Autoři zjistili, že epileptické a neepileptické oblasti mozku lze odlišit na základě změn v parametrech VFO v průběhu kognitivního testování. V navazující práci Dr. Pail a kolegové potvrdili tato pozorování metodami strojového učení. Výzkumná část habilitační práce je zakončena prací, ve které autoři popisují tzv. velmi vysoké VFO, jejich prostorových vztah k epileptogenní tkáni a diagnostický potenciál. Prací, které popisují tento druh VFO, je velmi málo, a proto jsou získané výsledky velmi originální. Závěr práce shrnuje, jak výzkum VFO obohatil naše znalosti o fungování mozku a mechanismech vzniku epilepsie. Dr. Pail popisuje, jak objev VFO otevřel možnosti pro zkvalitnění diagnostiky a léčby epilepsie. Zároveň však Dr. Pail kriticky zhodnocuje nedostatky současných poznatků o VFO, jež významně limitují jejich klinické využití, a spekuluje, jaký potenciál mají VFO v léčbě epilepsie do budoucna.

Připomínky k formální stránce habilitační práce

Habilitační práce Dr. Paila je uceleným přehledem do problematiky VFO, který je doplněn o originální výsledky vlastního výzkumu. Práce se skládá z originálního textu, který pokrývá témata sahající od mechanismů VFO až po jejich klinické využití. Kapitoly věnované tématům, do kterých Dr. Pail přispěl svým výzkumem, jsou doplněny o původní práce. Každá vložená práce je vždy propojena do kontextu daného tématu krátkým komentářem, který shrnuje konkrétní příspěvek autora. Celkem je v habilitační práci použito sedm originálních prací, z nichž tři jsou prvoautorské. Habilitační práce splňuje veškeré formální aspekty. Obsahuje celkem 152 stran, je napsána velmi čtivě a odborně v anglickém jazyce s minimem překlepů a gramatických chyb. Text je doplněn velmi kvalitními obrázky. Množství použitých citací svědčí o vynikajícím přehledu Dr. Paila o problematice VFO.

Shrnutí habilitační disertační práce a její přínos pro další rozvoj vědy a klinické praxe

Habilitační práce Dr. Paila je zaměřena na výzkum vlastností a klinického využití VFO v diagnostice a léčbě epilepsie. Výzkum VFO je velmi aktuální směr výzkumu epilepsie, neboť jeho cílem je zkvalitnění diagnostiky a léčby farmakorezistentní epilepsie. Vědecko-výzkumná činnost Dr. Paila a jeho kolegů přinesla nové a významné poznatky o vlastnostech VFO a jejich využití předoperační diagnostice a chirurgické léčbě epilepsie. Výsledky přináší zásadní informace o výpovědní hodnotě VFO lokalizovat epileptogenní oblasti mozku, či oblasti odkud vychází záchvaty. Dále se Dr. Pail podílel na vývoji nových algoritmů detekce a analýzy VFO, což významně zvyšuje diagnostickou výtěžnost invazivní monitorace a objektivní kvantifikaci parametrů VFO pro klinické hodnocení. O klinickém a neurovědním významu získaných pozorování svědčí množství originálních prací Dr. Paila v oblasti VFO problematiky, z nichž řada byla publikována v prestižních neurologických časopisech. Habilitační práce Dr. Paila svědčí o jeho hlubokých znalostech klinických aspektů VFO a epilepsie, ale také o znalostech v oblasti patofyziologie VFO. Je zapotřebí zmínit, že výzkum VFO je příkladem mezioborového a translačního výzkumu, který vyžaduje úzkou spolupráci s odborníky v oblasti technických oborů, jakými jsou matematika či bioinženýrství, a tudíž vyžaduje přehled a pochopení základních principů metod používaných v detekci a zpracování VFO. Dále je nezbytné ocenit úsilí Dr. Paila o aplikovatelnost výsledků jeho výzkumu a rychlou implementaci nových pozorování do klinické praxe.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

- 1) V habilitační práci byly popsány vlastnosti VFO u bilaterální temporální epilepsie. Původní představa využití VFO byla taková, že by jejich přítomnost, či absence mohly odlišit podskupinu pacientů s bilaterální epilepsií, kteří by mohli profitovat z jednostranné resekce mesiotemporálních struktur. Existuje již na toto téma více prací? Jaké má Dr. Pail vlastní zkušenosti v této oblasti? Existují jiné a spolehlivější diagnostické ukazatele, jak tuto podskupinu pacientů identifikovat?
- 2) V současnosti je pohled odborné veřejnosti na využití VFO v předoperační diagnostice spíše skeptický. Rád bych se zeptal, zdali je možné popsat nejdůležitější příčiny této skepse a zdali se D. Pail domnívá, že nás v blízké době čeká renesance v oblasti klinického využití VFO? Jaké nové poznatky by mohly k renesanci využití VFO přispět?
- 3) Jaký přínos mají VFO v předoperační diagnostice a lokalizaci epileptogenní zóny na pracovišti Dr. Paila? Využívají se rutinně vlastní poznatky, vyvinuté algoritmy, či kognitivní testování v rámci předoperačního vyšetření, či má pracoviště nastavený konkrétní vyšetřovací protokol VFO? Jakou částí (vyjádřeno procentuálně) přispívají získané informace o vlastnostech VFO k lokalizaci epileptogenní zóny, zóny počátku záchvatu a v plánování resekce?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Martina Paila, Ph.D., „Human intracranial high-frequency oscillations – both physiological and pathological phenomena“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Neurologie.

V Praze,

Dne

16/8/2021

.....
podpis