

## 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. Pavel Kršek, Ph.D.

**Pracoviště opONENTA,  
institute**

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol

MUDr. Martin Pail, Ph.D. sepsal velmi komprehensivní habilitační práci na celkem 152 stranách. Věnuje se v ní problematice vysokofrekvenčních oscilací (HFO), především ve vztahu k patogenezi farmakorezistentní epilepsie a možnosti epileptochirurgické léčby. Téma je v posledních letech celosvětově intenzivně diskutováno a je proto zcela aktuální. Z habilitační práce vyplývá, že jmenovitě doktor Pail, potažmo širší tým Centra pro epilepsie Brno se této oblasti neurovědního výzkumu v posledních letech intenzivně věnuje a řadou kvalitních publikací k současnému poznání nemalou měrou přispěl.

Práce je napsána perfektní angličtinou prakticky bez překlepů. Oceňuji velmi čtivě napsaný literární úvod s podrobnou historií výzkumu v oblasti HFO. Problematika je zde podána velmi srozumitelně i pro méně zasvěceného čtenáře; včetně komplikovanějších oblastí jako jsou technické možnosti detekce vysokofrekvenčních oscilací nebo počítačové zpracování EEG signálu. Text vhodně doplňují kvalitní ilustrace. Jako velmi šťastné rozhodnutí jsem shledal zařazení autorových primárních publikací přímo do textu habilitační práce - je tak jednoznačné, jakým způsobem jednotlivé práce k diskutované problematice přispívají. Z pohledu čtenáře musím konstatovat, že to přitom z pohledu celého textu nepůsobí rušivě, spíše naopak. Autor takto zařadil 7 svých prací; u tří z nich je první autor.

Z originálních poznatků autora vybírám zjištění:

- vyvinuté automatické detektory HFO aktivity jsou srovnatelné s vizuálním hodnocením EEG záznamu
- fast ripples detekované makroelektrodami jsou více specifické pro neokortikální epileptogenní zónu nežli very fast ripples
- HFO mohou přispět k odlišení jednostranné a bilaterální temporální epilepsie z invazivního EEG monitorujícího oba hipokampy
- v rámci mezinárodního projektu s Mayo Clinic byl vyvinut matematický detektor epileptogenní tkáně, který zohledňuje jak konvenční nález na intrakraniálním EEG, tak detekci HFO; autoři prokázali že jeho spolehlivost zvyšuje současné hodnocení více parametrů, včetně HFO aktivity
- zóna začátku záchvatů a ostatní oblasti mozkové tkáně u pacientů vyšetřených pomocí stereo/EEG mají odlišné charakteristiky HFO aktivity; žádný sledovaný parametr však nedokázal sám o sobě epileptogenní a neepileptogenní tkáň spolehlivě diferencovat
- k odlišení fyziologických a patologických HFO mohou významně přispět kognitivní úlohy - reakce mozkové aktivity na specifické kognitivní úkoly může odlišit normální a patologickou HFO aktivitu spolehlivěji nežli jejich měření během resting state
- zpracování specifických kognitivních podnětů suprimuje epileptickou aktivitu

- very high frequency oscillations (VFRs, 500-1000 Hz) představují četný patologický fenomén u pacientů s epilepsií; může se jednat o více specifický biomarker epileptogenní zóny nežli tradiční HFO

Již z tohoto velmi stručného výčtu je patrné, že přínos doktora Paila k uvedené problematice je opravdu komplexní. Nezabýval se jednou limitovanou problematikou; téma vysokofrekvenčních oscilací analyzoval a konkrétně k němu přispěl v celé jeho šíři. Řada výstupů jeho prací je prakticky aplikovatelných v oblasti diagnostiky a chirurgické léčby pacientů s fokální farmakorezistentní epilepsií. Je zřejmé, že v Centru pro epilepsie Brno funguje široký mezioborový tým, který bude i do budoucna v této oblasti medicíny a translačního výzkumu velmi platný. Podstatná je i fungující mezinárodní spolupráce, ze které již těžilo několik výše zmíněných autorových publikací.

K práci nemám zásadní výtky, dotazy je jednotlivým pracím uvádím níže.

### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce**

1. Mohou z pohledu autora jednotlivé charakteristiky HFO odrážet anatomické odchylky specifické pro jednotlivé typy epileptogenních lézí? Domnívá se autor, že HFO mohou být využity k předoperačnímu odlišení patologických substrátů jednotlivých strukturálních leží spojených s epilepsií? Případně u které strukturální patologie pokládá autor na základě své zkušenosti lokalizaci epileptogenní zóny na základě analýzy HFO za nejspolehlivější?
2. Domnívá se autor, že detekce HFO ze skalpového EEG může přispět k selekci vhodných kandidátů resekční epileptochirurgie? Přihlížel autor ve své praxi k této analýze při rozhodování, zda je vhodné daného pacienta k epileptochirurgii indikovat či ne?
3. Jeden z hlavních problémů předoperační diagnostiky epileptochirurgických kandidátů spočívá z mého pohledu v tom, že současné diagnostické metody relativně spolehlivě lokalizují střed epileptogenní tkáně, jinými slovy maximum strukturálních nebo funkčních změn spojených s epileptogenní zónou; problémem je však určení okrajů této epileptogenní tkáně, jejíž kompletní či naopak nekompletní resekce velmi často určuje vlastní výsledek chirurgické léčby epilepsie. Domnívá se autor, že spolehlivá detekce HFO může přispět právě k preciznímu určení okrajů epileptogenní zóny?
4. Má autor osobní zkušenost s využitím detekce HFO v průběhu intraoperační elektrokortikografie? Představuje podle jeho názoru tato metoda jsou ohledem na její technickou náročnost budoucnost intraoperačního monitorování u resekční epileptochirurgie?
5. Pokládá autor automatický detektor vyvinutý a publikovaný ve spolupráci s Mayo Clinic za stejně spolehlivý či dokonce superiorní v porovnání s předchozími publikovanými detektory, vyvinutými k lokalizaci epileptogenní tkáně? Konkrétně mám na mysli například index epileptogenicity publikovaný kolektivem autorů z Marseille. Existuje z jeho pohledu možnost validitu jednotlivých automatických detektorů objektivně porovnat?
6. V oblasti kvantitativní analýzy obrazu magnetické rezonance je zásadním předpokladem vytvoření takzvaných templátů, neboli zprůměrovaných anatomických obrazů mozkové tkáně, využívaných automatickými detektory k identifikaci morfologických odchylek u konkrétního pacienta. Autor v jedné práci zmiňuje podobný koncept - tj. vytvoření jakéhosi "templátu" fyziologické HFO aktivity v jednotlivých oblastech mozkové kůry. Představuje z jeho pohledu tento postup budoucnost využití HFO v epileptologii? Ptám se i s ohledem na jeho pozorování, že spíše nežli detekce resting state HFO aktivity může mít lokalizační význam analýza odpovědi mozkové tkáně na různé stimuly.

## 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 23.8.2021

.....  
podpis

Univerzita Karlova  
2. lékařská fakulta  
Klinika dětské neurologie  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208