

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

Habilitační práce

Oponent

**Pracoviště oponenta,
instituce**

MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D.

Pediatric epileptology

doc. MUDr. Martina Bočková, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny v Brně

Téma habilitační práce MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D. je vysoce aktuální. Shrnuje problematiku dětské epileptologie, tedy současné pokroky v diagnostice a léčbě a novou klasifikaci dětských epilepsií. Především pak zdůrazňuje nutnost přesné genetické diagnostiky, což je v současné neurologii obecným trendem, umožňujícím optimalizaci léčebných strategií a mnohdy i posun od prosté symptomatické léčby k léčbě kauzální. Habilitační práce je proložena dvanácti publikacemi autorky, které přispívají ke znalostem v oblasti dětské epileptologie.

Po formální stránce je habilitační práce sepsána v anglickém jazyce na velmi dobré úrovni. Překlepy jsem jen ojedinělé. Celkově obsahuje 156 stran, z toho úvodní text je 83 stran, zbytek jsou přílohy- vlastní publikace autorky. Struktura práce je přehledná a srozumitelná, text je doplněn řadou názorných tabulek a EEG grafů. Citovaná literatura je recentní a výborně zakomponovaná. Úvodní část je rozdělena do deseti dílčích podkapitol, které se zabývají incidencí a prevalencí epilepsie, projevy a typy epileptických záchvatů, definicí epilepsie jako takové, epileptickými syndromy a jejich novou klasifikací, dále pak etiologii epilepsií a příčinami vzniku tzv. epileptických encefalopatií. Nakonec jsou uvedeny příklady moderních cílených léčebných strategií.

První z příloh je prvoautorská retrospektivní studie (publikována v časopise Seizure-European Journal of Epilepsy) na souborů pacientů s tzv. PRES syndromem (posteriorní reverzibilní encefalopatií), který je také spojen s epilepsií a který se v dětském věku vyskytuje běžně u hematologických pacientů. Práce dokumentuje reverzibilitu a dobrou prognózu tohoto syndromu. Druhá příloha je rovněž prvoautorská studie, publikována ve stejném časopisu, která se zabývá tzv. juvenilními absencemi. Práce upozorňuje na fakt, že ne vždy je prognóza zcela příznivá, jak je obecně předpokládáno, podobně jako v případě další publikace (příloha 3, publikováno v Epilepsy and Behavior, první autor), která dokumentuje koincidenci tzv. benigních epilepsií a různých neuropsychiatrických obtíží, zejména ADHD syndromu (attention deficit/hyperactivity disorder). Osobně za nejpodstatnější považuji přílohy č. 4 a č. 9. Příloha 4 je originální práce využívající nejmodernější genetické diagnostické metody na souboru 175 dětských epileptických pacientů, s následnou cílenou terapií specifickými antiepileptiky, pyridoxinem a ketogenní dietou (publikováno v Epilepsy and Behavior, autorka je poslední a korespondenční autor). Příloha 9 je kazuistika publikována v prestižním časopisu (Movement Disorders Clinical Practice, IF =4,5, první autor), která dokumentuje velmi dobrý a život zachraňující efekt léčby hlubokou mozkovou stimulací u pacienta s mutací GNAC1, která může mít různý klinický obraz, včetně závažné dystonie nebo epilepsie. Přílohy 5,6,7,8 (tj. kazuistika, původní práce a dva přehledové články) jsou věnovány genetice a různým fenotypickým projevů syndromu Dravetové (progresivní epileptická encefalopatie) v dětském a dospělém věku. Poslední dvě přílohy jsou prvoautorské souhrnné referáty (publikovány v České a Slovenské Neurologii a

Neurochirurgii), které se zabývají výskytem, genetikou a neurobiologií ADHD a poruch autistického spektra jakožto častými komorbiditami u epilepsií.

Výsledky vědecké a publikační činnosti autorky a kolektivu jsou nesporným přínosem v oblasti genetiky a cílených komplexních léčebných přístupů u dětských epilepsií.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Na straně 15 je v rámci popisu různých typů epileptických záchvatů zmíněno, že myoklonus lze považovat za epileptický, pokud je generován v oblasti kortexu a za neepileptický, pokud je generován subkortikálně. Tato definice je nepřesná. Existují řada kortikálních myoklonů, které nejsou epileptické např. symptomatický vaskulární, zánětlivý, paraneoplastický, posthypoxický, neurodegenerativní a dokonce i funkční neboli psychogenní. Existuje nějaký spolehlivý elektrofyziologický nebo jiný způsob k odlišení epileptického a kortikálního neepileptického myoklonu?

2. Jsou moderní genetické diagnostické metody jako epileptické NGS panely, whole-exome a whole-genome sequencing v ČR běžně dostupné a hrazené ze zdravotního pojištění? Nebo zatím probíhá testování jen na experimentální úrovni v rámci výzkumných projektů? Tj. kde a jakým způsobem lze pacienty prakticky nechat vyšetřit?

3. V případě Lennox- Gastautova syndromu je v habilitační práci zmíněno úspěšné terapeutické ovlivnění pomocí neuromodulačních metod tj. vagové a hluboké mozkové stimulace (VNS a DBS). Jsou s těmito metodami zkušenosti i v případě jiných maligních epilepsií jako je např. Westův syndrom, syndrom Dravetové, Landau- Kleffner atd.?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D., „Pediatric epileptology“, **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Neurologie.

V Brně, dne 28.7.2022

podpis