



Neurologická klinika

2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Přednosta: prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

V Úvalu 84, Praha 5, 150 06, tel. 224 436 801, fax: 224 436 820, neurologie@fnmotol.cz



Oponentský posudek

na habilitační práci MUDr. Gabriely Timárovej, PhD., na téma:

Komplexná terapia farmakorezistentnej epilepsie

Předložená habilitační práce obsahuje 107 stran textu včetně použité literatury, navíc titulní stranu, abstrakta ve slovenštině a angličtině, předmluvu, obsah, seznam zkratk a úvod. V příloze dále obsahuje dvě práce *in extenso*, které již byly publikovány.

Práce má dle obsahu 33 částí a je sice v jejich sledu logicky uspořádána, ale pro přehlednost by jistě bylo vhodnější oddělit obecný přehled poznatků od pozorování autorky na vlastním souboru pacientů a ten rozdělit v jednotlivých pozorováních na standardní části (úvod a cíle, metodika, výsledky a diskuze).

V první, přehledové části zpracovává autorka na 65 stranách poznatky z oblasti farmakorezistentní epilepsie a epileptochirurgie. Tato část svědčí o širokém rozhledu autorky a proniknutí do řady oblastí, které jsou pro předoperační vyšetřování pacientů nezbytné. Šíře problematiky bohužel vede k tomu, že v některých částech se objevují informace ne zcela aktuální ze zdrojů staršího data, např. doporučení protokolu MR zobrazení u pacientů s epilepsií – jsou uvedeny již zastaralé protokoly publikované v roce 2005, které již nejsou v souladu s doporučeními nyní platnými (Wellmer et al., 2013). Posouzení vhodnosti kandidátů chirurgického řešení a více stupňový systém vyšetření by bylo vhodné logicky rozčlenit na vyšetření základní a volitelná i se zvážením situací, kdy je nutné vyšetření invazivní, viz např. Ryvlin et al., 2014. V tabulce 7 uvádí autorka semiologii záchvatů u epilepsie frontálního laloku dle monografie z roku 2011, ale tato je přece jen již poněkud zastaralá a bylo by vhodné uvedení i koncepce nové (Bonini et al., 2014).

V další části je popsán soubor 118 pacientů vyšetřených dlouhodobým video-EEG monitorováním a zhodnocených autorkou. V jednotlivých podskupinách pacientů jsou popsány výsledky stimulace nervus vagus, resekční léčby, hluboké mozkové stimulace a léčby imunologické. Jsou analyzováni detailně i pacienti s neepileptickými psychogenními záchvaty.

Přílohou habilitačního spisu jsou dvě původní práce *in extenso* – v obou je doktorka Timárová první autorkou. Obě práce jsou kazuistické a přinášejí prioritní pozorování. Práce dokládají, že je autorka schopna publikovat v zahraničních impaktovaných časopisech.

Při kritickém pohledu lze konstatovat řadu formálních nebo věcných nedostatků předloženého spisu. Kromě výše zmíněného nevhodného členění práce jsou opakovaně nejednotně nebo chybně uváděny citace literatury. Dále se objevují věcné chyby, např. obrázek 2 na straně 5 odkazuje na práci, která jej neobsahuje, a chybí tedy i správná citace – Scheffer et al., 2017. Tabulka 1 na téže straně uvádí zkratku FIAS (focal impaired awareness seizure) a její slovenský překlad – ve zkratkách i dále v textu jsou ale u této zkratky uvedeny nesprávně automatismy, které podmínkou pro klasifikaci FIAS nejsou. Na straně 17 nahoře uvádí autorka chybně u hipokampální sklerózy farmakorezistenci mezi 11-47 % v odkazu na dvě práce, které ale udávají jiná čísla. V tabulce 5 na straně 25 jsou uvedeny „tailorské“ resekcce jako patrně chybný překlad slova „tailored“. Na straně 26 se používá zastaralý výraz „parciální epilepsie“. Na straně 67 dole je uvedena zkratka HD MRI, která jednak není uvedena v seznamu zkratek a navíc není správná. U pacientky PČ uvedené v tabulce 18 na straně 91 jsou uváděny atypické absence jako jeden z jejích záchvatových typů, ale tento typ záchvatů je s uvedeným typem (fokální) epilepsie obtížně slučitelný.

Literatura obsahuje 139 citací, které jsou v nejednotném formátu. V řadě oblastí chybí citace recentních prací, což je patrně způsobeno obrovským záběrem tématu habilitačního spisu. Z tohoto pohledu by bylo jistě vhodnější a lépe zpracovatelné téma užší.

Autorce a jejím spolupracovníkům se nicméně podařilo zajistit zásadní část vyšetření nezbytných pro epileptochirurgický program a následně indikovat i provádět téměř plné spektrum chirurgických zákroků u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Za tím je nepochybně mnoho vynaložené práce a svědčí to jednoznačně o schopnosti doktorky Timárovej koordinovat a pojmut rozsáhlou mezioborovou problematiku, kterou péče o pacienty s farmakorezistentní epilepsií a jejich chirurgická léčba nesporně je.

Doporučuji proto i přes výše uvedené výhrady předloženou habilitační práci MUDr. Gabriely Timárovej, PhD. k obhajobě před Vědeckou radou Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě a po úspěšné obhajobě a splnění ostatních podmínek udělení titulu docent pro obor neurologie.

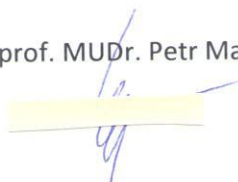
Souhrn

Oponovaná práce představuje doktorku Timárovou jako osobnost s dlouholetým systematickým zájmem o oblast epileptologie a epileptochirurgie. Doktorka Timárová ve své habilitační práci přehledně a ze široka zpracovává uvedenou problematiku a prezentuje i vlastní dosud nepublikované výsledky skupiny více než 100 vyšetřených pacientů. Habilitační práce obsahuje dvě kazuistická sdělení publikovaná v impaktovaných zahraničních prezentující prioritní pozorování autorky a jejich spolupracovníků.

Doporučuji předloženou habilitační práci MUDr. Gabriely Timárovej, PhD. k obhajobě před Vědeckou radou Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě a po úspěšné obhajobě a splnění ostatních podmínek udělení titulu docent pro obor neurologie.

7. 3. 2018

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.



Otázky:

- 1) Obecně používané hodnocení účinnosti stimulace nervus vagus pouze podle frekvence záchvatů nezohledňuje jejich intenzitu, např. délku trvání záchvatu nebo délku pozáchvatové alterace a rovněž také nezahrnuje případné zlepšení pacienta v interiktálním období. Pacient, který je z hlediska prostého počtu záchvatů non-respondér, může ale přitom ze stimulace významně profitovat a může dojít ke zlepšení kvality jeho života. Jak autorka sama přistupuje k vyhodnocení účinnosti stimulace nervus vagus a jak rozhoduje o případné reimplantaci?
- 2) V souboru pacientů s Rasmussenovou encefalitiidou s pozdním začátkem popisuje autorka u tří z pěti pacientů pozitivitu anti-GAD protilátek v séru nebo likvoru. Jak autorka vysvětluje takto vysoký záchyt anti-GAD positivity, který jinak v literatuře v takové míře popisován není?
- 3) Autorce a jejím spolupracovníkům se podařilo zajistit komplex vyšetření nezbytných pro epileptochirurgický program a následně indikovat i provádět téměř plné spektrum chirurgických zákroků u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Počty řady vyšetření a zejména počty resekcčních zákroků jsou však zatím hluboce pod požadavky kladenými na samostatný epileptochirurgický program. Jak plánuje autorka tento stav do budoucna změnit?