

Oponentský posudek na disertační práci MUDr. Martina Elišáka

Název disertační práce:

„Epileptogeneze u encefalitid sdružených s autoprotilátkami“

Vypracoval:

MUDr. Martin Pail, Ph.D.

I.neurologická klinika LF MU a FNUSA

Pekařská 53

Brno 656 91

Doktorand předkládá zajímavou práci zaměřenou na problematiku autoimunitních encefalitid a podrobněji pak autoimunitních epilepsií, jež jsou vlastním zájmem výzkumu. Disertační práce je členěna do části teoretické (úvod), části vlastního výzkumu (stanovení cílů a hypotéz, metodika, prezentace výsledků a jejich diskuze) a závěru. Celkově má práce rozsah 60 stran vlastního vědeckého textu včetně obrázků a tabulek. Práce je doplněna citací 124 prací, citovaná literatura je relevantní a aktuální.

V teoretickém úvodu autor seznamuje s tématem autoimunitních encefalitid, jejich klinickým obrazem s důrazem na epilepsie, typy antineuronálních protilátek a způsoby jejich detekce. Podrobněji se pak autor zabývá autoimunitními epilepsiemi a úlohou antineuronálních protilátek v genezi epilepsie.

Vlastní výzkum byl v první době zaměřen na charakteristiky epileptických záchvatů u autoimunitní encefalitidy a úlohu antineuronálních protilátek sdružených s autoimunitní encefalitidou u pacientů s epilepsií. Nedílnou součástí výzkumu bylo i zavedení dosud nepoužívané metodiky detekce antineuronálních protilátek na tkáňových řezech, profil chemokinů a genetických rizikových faktorů rozvoje autoimunitní encefalitidy, u které byly tyto protilátky původně popsány. Podrobněji se pak doktorand zaměřil na kohortu pacientů s epilepsií temporálního laloku. V této skupině pacientů antineuronální protilátky byly detekovány v 5 % případů. Jednalo se o protilátky anti-GAD, anti-LGI1 a anti-CASPR2. V klinických parametrech statisticky signifikantní rozdíl mezi seropozitivními a seronegativními pacienty byl identifikován pouze ve dvou analyzovaných parametrech – vyšší věk v době počátku epilepsie a přítomnosti autoimunitní komorbidit. Další navazující práce, tentokrát i ve spolupráci se zahraničními centry, sledující výskyt antineuronálních protilátek u pacientů s fokální epilepsií neznámé příčiny prokázala jejich výskyt ve 3,4 % případů. Tato práce již umožnila určení kombinace rizikových faktorů autoimunitní epilepsie, jejichž přítomnost by měla vést k indikaci vyšetření těchto

protilátek. Na základě těchto výsledků, by se proto vyšetření antineurálních protilátek mělo stát součástí epileptologického vyšetřovacího algoritmu, zejména u pacientů s epilepsií neznámé etiologie. Identifikace pacientů s pozitivitou antineurálních protilátek nevede pouze k určení příčiny epilepsie, ale může vést ke změně léčby. Autoimunitní epilepsie jsou totiž obvykle rezistentní na antiepileptickou medikaci, ale syndromy sdružené především s protilátkami proti povrchovým antigenům, dle autorova pozorování, na imunoterapii odpovídají příznivě zejména při časném zahájení léčby.

Na disertační práci oceňuji především jasně a konkrétně definované hypotézy výzkumu. V diskuzi autor demonstruje, že má přehled o relevantní literatuře, výsledky interpretuje adekvátně a v širším kontextu, který prokazuje spolehlivou orientaci jak v etiopatogenetických mechanismech studovaného onemocnění i ve vyplývajících klinických souvislostech. Z tohoto pohledu je práce na velmi vysoké úrovni.

Řešenou problematiku považuji za aktuální. Za přínosnou považuji především snahu doktoranda aplikovat vyšetření antineuronálních protilátek v individuální diagnostice. Vysoké kvality autora dokládá i jeho spolupráce se zahraničními epileptologickými a neuroimunologickými centry, s nimiž se podílel na vytvoření škálovacího systému umožňujícího na základě klinických parametrů identifikovat pacienty s fokální epilepsií suspektní z autoimunitní příčiny indikované k vyšetření antineurálních protilátek.

Disertační práce je postavena na řadě velmi kvalitních publikací, jejichž je doktorand prvním autorem či spoluautorem.

K práci mám několik připomínek, z některých vyplývají i konkrétní dotazy na autora:

- 1) Předpokládám, že nedopatřením se v práci vyskytuje několik stylistických chyb, vícekrát se v textu ne na konci řádku objevuje „pa-cientů“, dále pak např. „vyšetřena metodou vyšetřena metodou“, „thyroditis“, „Výrazný rozdílný výskytu protilátek“ a „nejsme schopni určitou příčinu epilepsie“.
- 2) V první studii byla zjišťována přítomnost NSAbs v séru u 224 pacientů vyšetřených pro klinické podezření na autoimunitní encefalitidu. Pozitivní nález byl pouze u 11 pacientů. Jaká je příčina tak nízkého zachytu? Jaká byla etiologie u ostatních nemocných? Diferenciálně diagnosticky obdobný klinický projev měla jaká onemocnění?
- 3) Jelikož byly primárně NSAbs vyšetřovány v séru, nemohlo dojít ke zkreslení výsledků ve vztahu k anti-NMDAR encefalidám?

- 4) Jak si vysvětlujete, tak vysoký medián věku při prvních příznacích onemocnění s pozitivitou antineurálních protilátek dle anamnézy, který je 51 let ve srovnání s jinými autoimunitními onemocněními?
- 5) Na počátku je postulována hypotéza tvrdící, že u pacientů s pozitivitou antineurálních protilátek ve srovnání s ostatními pacienty, kteří podstoupí epileptochirurgický výkon, budou častěji histopatologicky přítomné zánětlivé změny v mozkové tkáni. Byla tato hypotéza potvrzena nebo vyvrácena?
- 6) Obdobně není zodpovězena hypotéza, zda-li je výskyt antineurálních protilátek vyšší u pacientů nelezionálních, než u pacientů se strukturální lézí na MR mozku?
- 7) Na závěr doktorand doporučuje u všech pacientů s neznámou příčinou epilepsie vyšetřit NSAbs, či by výběr pacientů ještě více specifikoval? Pokud by u daných pacientů NSAbs byly prokázány, mají být všichni pacienti přeléčeni kortikoidy?

Uvedené připomínky nicméně nesnižují celkově vysokou vědeckou hodnotu předkládané disertační práce a prokázané předpoklady autora k samostatné vědecké práci.

Závěrem lze říci, že MUDr. Martin Elišák v předložené disertační práci prokázal nadstandardní tvůrčí schopnosti, vědecké kvality a práce plně splňuje požadavky kladené na disertační práci. Proto ji **doporučuji** k obhajobě před oborovou radou neurověd.

V Brně dne 12.8.2020

MUDr. Martin Pail, Ph.D.