

Oponentský posudek
disertační práce MUDr. Davida Krýsla

na téma

**Funkční důsledky epileptických záchvatů a hypoxicko-
ischemického poškození CNS**

Cíle disertační práce, výsledky a aktuálnost zvoleného tématu

Ve své práci se MUDr. David Krýsl zaměřuje na řadu patofyziologických aspektů epileptických záchvatů a mozkové ischemie a na možnosti prevence vzniku poškození mozku po těchto inzultech. V úvodu své práce seznamuje čtenáře podrobně s patofyziologií záchvatů a fokálních ischemií, s možnostmi jejich experimentálního studia a jejich významu pro klinickou praxi. Již na tomto místě musím ocenit schopnost autora kombinovat experimentální a klinická pozorování a danou problematiku velmi adekvátně interpretovat z klinického pohledu. Autor si jasně stanoví hypotézy a cíle, na základě kterých systematicky člení zbytek disertační práce, včetně diskuse.

V první části své experimentální práce se soustředí na studium následků epileptických záchvatů a hypoxie. Epileptické záchvaty v mozku vyvolávají řadu funkčních a strukturálních změn, mezi které patří pozáchvatová refrakterita, neuronální poškození, alterace kognitivních funkcí apod. Autor prokázal, že pozáchvatová refrakterita je komplexní proces. Mechanizmy, které se jí účastní, jsou odpovědné za sníženou pravděpodobnost vzniku dalšího záchvatu a nepochybně hrají i klíčovou úlohu v ukončení záchvatu. Studium dynamiky refrakterní periody prokázalo, že toto období lze modifikovat elektrickou stimulací mozku, kdy stimulace s příslušnými parametry může pozáchvatovou refrakteritu narušit a vyvolat další záchvat. Je pravděpodobné, že mechanismy, které tato stimulace narušuje, jsou klíčové pro udržování pozáchvatové refrakterity. Následující část práce přináší data, která prokazují, že již jediný záchvat spouští molekulární a funkční změny mozku, které mohou vyústit v dlouhodobé snížení prahu pro vyvolání záchvatů a dále vedou k dlouhodobé alteraci funkce neuronálních sítí, které se účastní vytváření pamětních stop. Zajímavé pozorování představuje možnost ovlivnění těchto následků nejen hypoxickým preconditioningem, ale také podáním melatoninu.

Další část práce je zaměřená na studium akutních změn a následků fokální ischemické léze modelované lokální fototrombózou. Elektrofyzilogická studie, která využila k hodnocení funkce mozkové tkáně evokovaných potenciálů, prokázala přítomnost funkční alterace, jak v oblasti ischemického inzultu, tak v homologní protilehlé oblasti mozkové kůry. Potvrzuje tak význam fenoménu diaschýzy, kdy v důsledku ischemického poškození dochází k narušení funkce i ve vzdálených oblastech mozku, které jsou funkčně spojeny s oblastí ischemie. Dále autor prokázal v oblasti diaschýzy narušení hemato-encefalické bariéry. Porušení bariéry může dále přispívat k narušené dynamice neuronální aktivity v kontralaterální mozkové kůře a která může vést k zvýšené náchylnosti k vzniku epileptických záchvatů. Podobně jako

3. Bylo prokázáno, že interiktální výboje mohou narušovat kognitivní procesy a vést ke vzniku kognitivního deficitu. Je možné vysvětlit pozorovaný kognitivní deficit tím, že inhalace flurothylu a/nebo flurothylem indukovaný záchvat spouští v mozku interiktální výboje, které mohou narušit vytváření pamětních stop?
4. Autor diskutuje, že jedním z dějů, který by mohl přispívat k dlouhodobému snížení prahu pro vznik záchvatů je zvýšená hipokampální neurogeneze. Za fyziologických podmínek hraje hipokampální neurogeneze důležitou roli v paměti. Existuje nějaká souvislost (z pohledu neurogeneze) mezi snížením prahu pro generalizované tonicko-klonické záchvaty a kognitivním deficitem pozorovaným po flurothylovém záchvatu?

Závěr

Na základě rozboru disertační práce, její vědecké úrovně, původnosti a řešení konstatuji, že předložená práce splňuje požadavky kladené na práce tohoto typu ve smyslu §47 VŠ zákona 111/98 Sb. a prokazuje tvůrčí schopnosti MUDr. Davida Krýsla. Navrhuji komisi pro obhajoby kandidátských disertací, aby předloženou práci posoudila kladně a uchazeči udělila titul „Ph.D.“.

V Praze, dne 29. listopadu 2013

MUDr. Přemysl Jirůška, Ph.D.

