



Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Grygoriye Tsenova

Název disertační práce:

"Consequences of status epilepticus elicited in immature rats"

V předkládané disertační práci shrnuje autor výsledky své práce na Oddělení vývojové epileptologie Fyziologického ústavu Akademie věd ČR. Práce obsahuje 45 stran textu včetně referencí a jako přílohy čtyři svázané originální práce; u třech z nich je Mgr. Tsenov hlavní autor. Předkládanou problematiku autor publikoval ve třech zahraničních impaktovaných časopisech a jedna práce byla do časopisu s IF odeslána.

Autor se věnuje problematice elektrofyziologických následků status epilepticus (SE) u vyvíjejícího se mozku. V experimentech byl použit osvědčený lithium-pilokarpinový model SE. Srovnávány byly dvě věkové skupiny zvířat: u první byl SE vyvolán 12. a u druhé 25. postnatální den. Elektrofyziologické následky byly testovány 3, 6, 9, 13 a 26 dní po prodělaném status epilepticus. K testování bylo použito více elektrofyziologických metod: (1) monosynaptické transkalosální (interhemisferické) evokované potenciály; (2) stimulace párovými pulsy; (3) frekvenční potenciace/deprese; (4) epileptické následné výboje. Výsledky byly korelovány s histologickými nálezy použitím klasického Nisslova barvení a markeru neuronální degenerace FluoroJade B.

Práce přinesla několik zajímavých výstupů:

- (1) Podpořila hypotézu, že SE indukovaný v časných stádiích ontogeneze není neškodný
- (2) Přesvědčivě prokázala, že elektrofyziologické následky SE indukovaného v různých stádiích ontogeneze se liší
- (3) Ukázala rozdílnou dynamiku těchto následků v obou studovaných skupinách
- (4) Zjistila významné rozdíly mezi funkčními následky SE v oblasti neokortexu a limbických struktur

- (5) Neprokázala zřetelné známky neokortikální hyperexcitability jako důsledku SE
- (6) Na rozdíl od pozorování v limbických strukturách indukoval SE v neokortexu spíše frekvenční depresi než potenciaci korových odpovědí při použití nízkofrekvenční stimulace
- (7) Párové pulsy byly v neokortexu proběhlým SE více a déle ovlivněny u mladší věkové skupiny laboratorních potkanů
- (8) Proběhlý status epilepticus neovlivnil prahovou hodnotu pro vyvolání korových následných výbojů ani jejich trvání, prodloužil však latence smíšených (tj. limbických) a opakovaných následných výbojů při nízkofrekvenční stimulaci sensorimotorického neokortexu

Lze konstatovat, že se autor v publikovaných studiích komplexně zabýval problematikou funkčních následků status epilepticus v ontogenezi laboratorních potkanů. Jeho práce je metodicky na vysoké úrovni a přinesla některá originální pozorování. Výsledky studií jsou adekvátně diskutovány ve vztahu k předchozím publikacím v oblasti experimentální epileptologie.

K práci mám několik málo významných připomínek:

1. V odstavci věnovaném problematice elektroencefalografického SE a sdruženým kognitivním/behaviorálním problémům (str. 10) jsou jednotlivé pojmy užity a diskutovány značně nepřehledně. Není odlišena jednotka „Electroencephalographic status epilepticus“ (tj. elektrofyziologicky definovaná jednotka) od „Subtle status epilepticus“, pokládaného za terminální stadium generalizovaného konvulzivního SE se špatnou prognózou. Naznačený vztah mezi „forced normalization“, tj. termínem originálně použitým Landoltem k vyjádření antagonismu mezi epilepsií a psychózou a poklesem frekvence hrotů před epileptickým záchvatem je značně spekulativní a matoucí.
2. Na str. 12 není správné tvrzení, že temporální epilepsie je příčinou refrakterní epilepsie a je asociovaná se sklerózou hipokampu. Ve skutečnosti je TLE etiopatogeneticky heterogenní syndrom a pouze u části nemocných se setkáváme s HS.
3. V teoretickém úvodu bych ocenil podrobnější diskusi týkající se recentních poznatků o patofyziologických mechanismech funkčního a morfologického poškození mozkové tkáně v důsledku SE, jelikož celá následující práce autora existenci těchto mechanismů předpokládá.

Dotazy na autora:

1. Studovali jste vztah zjištěných elektrofyziologických fenoménů ke kognitivním a behaviorálním následkům SE ve stejných věkových skupinách laboratorních potkanů a ve

stejných časových odstupech od inzultu jako byla provedena vaše měření? Lze tu vysledovat nějakou korelaci?

2. Sledovali jste vztah pozorovaných elektrofyziologických následků k výskytu spontánních rekurentních záchvatů v daných skupinách a s jakým výsledkem?
3. Z korelace Vaší práce s předchozími studii analyzujícími následky SE v limbických strukturách zřetelně vyplývá, že hipokampus a limbické struktury u potkanů obecně jsou v průběhu ontogeneze podstatně více vulnerabilní než neokortex. V dětské epileptologii však máme odlišné pozorování – hipokampální patologie a geneze záchvatů jsou v prvních letech života dosti vzácné, nabývají o něco většího významu ve druhé dekádě a do popředí se dostávají až v dospělosti. U malých dětí jednoznačně dominují neokortikální epilepsie. Dokážete diskutovat tento rozpor mezi experimentálními modely a klinickou zkušeností diskutovat?

Závěr:

Disertační práce Mgr. Grygoriye Tsenova je metodicky na velmi dobré úrovni. Autor přinesl v oblasti experimentální epileptologie nové a cenné poznatky. Výsledky práce dokázal publikovat v renomovaných zahraničních časopisech s IF. Předložená práce splňuje požadavky kladené na disertaci v oboru neurověd ve smyslu § 47 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb. Autor dostatečně prokázal tvůrčí schopnosti a proto jeho práci doporučuji k obhajobě.

V Praze, 8.5.2008

Doc. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.

Klinika dětské neurologie

Centrum pro epilepsie Motol

UK 2. LF a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

Tel. 224433339 (3300)

Fax. 224433322

E-mail. pavel.krsek@post.cz