

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka

Dizertační práce: Následky časného infarktu v excitabilitě mozku laboratorního potkana

Autor disertační práce: MUDr. Petr Fábera

Školitel: prof. MUDr. Pavel Mareš, DrC.

Oponentský posudek disertační práce:

Zpracovala: doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Pracoviště: Klinika dětské neurologie FN Brno a LF MU

Disertační práce je adekvátně rozsáhlá. Je tvořena 79 stranami textu v požadované struktuře: úvod, cíle a hypotézy, vlastní pozorování, souhrnná diskuze a závěry. Dále je uveden seznam tří prvoautorských publikací s impakt faktorem vztahujících se k disertační práci, následují citace jedné opět prvoautorské publikace s impakt faktorem bez vztahu k disertační práci a jedné spoluautorské publikace bez impakt faktoru a bez vztahu k tématu dizertace. Seznam literatury je velmi rozsáhlý a dostatečně recentní. Poslední částí je příloha, kterou tvoří publikace autora v plném rozsahu.

Tématem práce je perinatální infarkt, který může vést k trvalému poškození vyvíjejícího se mozku a následnému rozvoji epilepsie. Status epilepticus v perinatálním období vede s odstupem k zvýšení excitability hipokampu. Funkční a strukturální změny hipokampu jsou podkladem epileptogeneze, tedy procesu vedoucímu k rozvoji epilepsie temporálního laloku. Významnou patogenetickou roli při rozvoji temporální epilepsie hraje adenosin. Ten zajišťuje

antikonvulzivní roli pomocí adenosinových A1 receptorů. Koncentraci adenosinu v hipokampu dále moduluje enzym adenosinkináza. Hlavním cílem disertační práce je objasnit souvislost změny excitability hipokampu a exprese A1 receptorů i adenosinkinázy jednak v rámci přirozeného vývoje mozku a jednak po prodělání status epilepticus. Aplikace agonisty A1 receptoru a inhibitoru adenosinkinázy ovlivňují antikonvulzivní účinek, který se mění s ohledem na změny exprese A1 receptoru a adenosinkinázy. Po farmakologickém navození epileptického statu autor studoval excitabilitu hipokampu pomocí modelu hipokampálních následných výbojů. Výsledky byly korelovány se změnami exprese A1 receptoru a adenosinkinázy. Byly registrovány vývojové změny exprese A1 receptoru i adenosinkinázy, které ovlivňují excitabilitu hipokampu a tím se mohou rovněž podílet na rozvoji epilepsie. Závěrem bylo konstatováno, že farmakologické ovlivnění A1 receptoru a adenosinkinázy ve smyslu plus aplikované ve vhodném časovém vývojovém okně, představuje nové možnosti léčby epilepsie a dokonce prevence epilepsie.

Já pracuji na Klinice dětské neurologie v Brně. Jsem klinik. Vývojová (dětská) epileptologie je mojí superspecializací. Je mi dobře známo, že zvláště časný prae-, peri- a časně postnatální infarkt (včetně epileptického statu), který poškodí neurony, je příčinou vysokého procenta rozvoje epilepsie jako chronického onemocnění mozku s výskytem neprovokovaných epileptických záchvatů v dětství a také „odloženě“ v dospělosti. Infarkty startují patogenetický proces epileptogeneze. Komplexní mechanismy epileptogeneze nejsou stále plně objasněny. Práce autora dizertace přináší velmi důležité poznatky o etiopatogenezi temporální epilepsie, kterou se my klinici snažíme léčit. Mezinárodní Liga proti epilepsii nyní terminologicky nahradila pojem antiepileptické léky pojmem protizáchvatové léky. Tato terminologické zpřesnění má opodstatnění, jelikož naše současná léčba ovlivňuje vznik a rozvoj epileptických záchvatů mnoha různými mechanismy svých účinků, ale skutečně není ve své podstatě protiepileptická. Možnost farmakologického terapeutického ovlivnění a modulace excitability hipokampu znamená novou možnost léčby epilepsie temporálního laloku, a dokonce při správném načasování i prevenci jejího rozvoje.

Ráda bych autorovi položila následující otázky, které pokládám jako klinik, nikoliv vývojový neurofyziolog.

- 1) Můžete nastínit blíže terapeutické využití vědeckých výsledků, které Vaše práce přinesla? Především mne zajímá možnost prevence rozvoje epilepsie temporálního laloku. Jak by dle Vás mělo být voleno terapeutické okno pro podání preventivní léčby?
- 2) Pokusil byste se blíže vysvětlit souvislosti, pokud existují, mezi zjištěními Vaší práce a meziální temporální sklerózou? Jsou to vztah mezi strukturálními a funkčními změnami?
- 3) Status epilepticus navozujete LiCl-pilokarpinem. Nemůže i tato chemikálie nezralé neurony poškodit sama o sobě?

Závěr posudku:

Sumárně uvádím, že práce je formálně zpracována pečlivě a správně. Její rozsah i struktura jsou adekvátní. Byly správně zvoleny výzkumné cíle i metody včetně statistických. Cíle práce byly splněny. Následná interpretace výsledků je srozumitelná a práce je napsána dobrou češtinou. Téma je vysoce aktuální a inovativní a práce přinesla nové poznatky v dané problematice. Předností práce je, že jednoznačně přispěla k rozvoji oboru a v neposlední řadě přinesla výsledky, které lze postupně implementovat do klinické praxe. Pro kliniky přináší vysoce zajímavou i důležitou perspektivu etiopatogenetické terapie a dokonce prevence rozvoje epilepsie temporálního laloku po působení inzultu (v práci epileptického statu) na nezralé mozkové buňky.

Závěrem tedy konstatuji, že práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem. Práci k obhajobě doporučuji a taktéž doporučuji udělení zmíněného titulu.

V Brně dne 3. 11. 2022

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.