

Posudek na dizertaci práci **MUDr. Karla Šlaisa**

Difúzní parametry mozkové tkáně při ischemii a v průběhu status epilepticus

Školitelkou MUDr. Šlaisa je prof. MUDr. Eva Syková, DrSc., editelka Ústavu experimentální medicíny AV ČR v Praze.

MUDr. Karel Šlais se zabývá významným problémem patofyziologie změn, které nastávají při dvou významných a velmi častých onemocněních při ischemii a následné hypoxii a při epilepsii. U obou těchto skupin onemocnění se velmi zvyšuje jejich častost a výskyt, proto je důležité, aby byly studovány.

Práce je zpracována na 101 stranách včetně literatury. Na úvod autor uvádí seznam použitých zkratk, což je velmi dobré. Bylo dobré, kdyby i v textu vždy při prvním použití příslušné zkratky se uvedl její obsah, zvýšilo by to čitelnost a přehlednost textu.

V úvodu se autor zabývá všemi aspekty toho, co dělá; úlohou glie a extracelulární matrix, rozebírá hypoxii a ischemii mozku a status epilepticus. Důležitý je jeho úvod o difúzních parametrech extracelulárního prostoru při status epilepticus. Je to vyzrálý pohled, který je zpracován na 27 stranách. Tento literární pohled je velmi dobře zpracován, je přehledný a uvádí i nejnovější práce.

V další kapitole vysvětluje cíle práce a experimentální otázky, které si klade. Chybí úplná přesná hypotéza. Cíle práce nastiňují hypotézy, ale ty jsou zpracovány v originálních pracích, které doplňují výsledkovou část. Přesto stanovit explicitní hypotézy by bylo užitečné.

Další části práce jsou metody. Jsou zpracovány velmi dobře, je zde teoretický rozbor Nernstovy rovnice, principy výroby a používání jednonábových a dvojnábových iontových selektivních mikroelektrod, jsou citovány všechny historické práce, které iontové elektrody zavedly, a již jsou to klasici i pracovníci jako jsou Nicholson, Lehmenkühler, Syková a další. Hezky je zpracována difúzní vážená magnetická rezonance. Stejně dobře je popsána mikrodiálýza. Metodická stránka je jako většina prací z laboratoře prof. Sykové velmi dobře a perfektně zpracována.

Mám dotaz, zda autor nějakým způsobem přispěl k rozvoji těchto metod. V kapitole pokusná zvířata nastiňuje pouze název potkan, měl by být uveden laboratorní potkan a měl by být uveden i kmen. Na str. 44 při vyšetření mozkové kůry autor uvádí, že elektrody byly v hloubce 1000 – 1100 mikrometrů, ale bylo by dobře popsat histologické části mozkové kůry ve kterých se měření odehrávala.

Výsledky jsou prezentovány ve všech pracích, z čehož v jedné práci je autor prvním autorem a ve dvou je součástí kolektivu. Vždy na závěr je přehledně zpracován souhrn výsledků, což

se mně velice líbilo. Je dokumentován pracemi, které jsou publikovány ve vysoce impaktovaných časopisech. Celkem se jedná o tři okruhy, které autor zpracoval a jsou součástí práce.

První okruh se týká změny difuzních parametrů, energetických metabolitů a glutamátu v mozkové kůře potkana po preechodné hypoxii/ischemii.

Druhý okruh se týká extracelulárních difuzních parametrů v somatosenzorické kůře potkana v době bezprostředně následující po preechodné globální hypoxii/ischemii.

Třetí okruh má název metabolismus a difuze v mozkové kůře potkana v průběhu epileptického záchvatu vyvolaného podáním pilokarpinu. V této práci je prvním autorem.

Diskuse je neobyčejně zajímavá. Autor na str. 59 píše a všichni s tím souhlasíme, že nastavení karotid pro vyvolání ischemie s hypoxií, ale musí být snížení pO_2 . Správně uvádí, že u člověka je poměr zásobení karotidami a bazilárními arteriemi 80:20, u potkana 50:50. Není uvedena práce odkud tento údaj přepal. Byla by zajímavá originální citace tohoto běžně uváděného poznatku.

Velmi se mně líbila diskuse k rozvoji mozkového edému. Je to velmi přínosné z hlediska poznatků školy prof. Sykové z hlediska tortuozity a velikosti extracelulárního prostoru zejména z hlediska vývojového. Zajímavá je i diskuse k laktátu. Laktát může být využíván neurony za aerobních podmínek jako zdroj energie. To je podobné jako Staubův efekt srdce i když mechanismy jsou rozdílné. Je to zajímavá myšlenka, která je nám touto zpracovaná velmi dobře.

Velmi dobrá je rovněž diskuse k úloze glutamátu. Extracelulární koncentrace glutamátu chrání neurony před jeho toxickým působením, což je starší citace, ale znovu objevený poznatek.

Za velmi originální považuji vytvoření vlastního modelu status epilepticus, který podle autora odpovídá všem parametrům při status epilepticus jednak v experimentu a jednak u člověka. Zvětšení extracelulárního prostoru blokuje vznik epileptických výbojů. To je zajímavý náález a jistě by stálo zato uvažovat o jeho praktickém využití. Status epilepticus není vzácný. Autor rozebírá situace, kterýchž vysvětlení pracoviště nepospělo. Velikost extracelulárního prostoru je důležitý faktor, který je přímo nižší vulnerability mozku k toxickému působení glutamátu v mládí, zatímco je vyšší ve stáří, to záleží na velikosti extracelulárního prostoru.

Autor má tři základní závěry, které se dají považovat za prioritní nálezy: změny extracelulárního prostoru, změny tortuozity na vznik cytotoxického edému a jeho výklad s tím, že při změně difuzních parametrů mozku je ztížena nesynaptická komunikace mezi buňkami a výsledkem je funkční deficit a ztížení reparačních procesů ve tkáni. Důležitý je

rozbor kritické doby ischemie, která způsobuje trvalé poškození a určuje jeho délku u potkana na 10 – 15 min. Dále ukazuje, že neinvazivní MRI může být a je využívána i u člověka. Pro člověka, je důležité to, že při psychogenní polydipsii nebo hyponatremii je zvýšená vulnerabilita ke vzniku epileptických záchvatů, za což je zodpovědná snížená osmolalita plazmy. Mechanismy které jsou spekulovány, jsou velice plausibilní. Stejně tak je tomu při zobrazování magnetickou rezonancí MRI.

Aparantní difuzní koeficienty vody, které jsou neinvazivně stanovené metodou difuzně vážené magnetické rezonance, korelují se závažností epileptických výbojů. To by mohlo přispívat k lepší diagnostice pacientů s epileptickým záchvatem.

Autor svoji práci zakládá na 198 citacích, má i publikace s impakt faktorem, které se vztahují k tématu dizertární práce, z nichž jednou je první autor a další tři práce v impaktovaných časopisech, které se nevztahují k tomuto tématu dizertární práce a několik abstrakt (vztahujících se 17 a ostatní 4).

S potěšením konstatuji, že práce dr. Šlais je napsána velmi dobrým českým jazykem, nejsou použita pasíva. Existují jenom některé podobné nedostatky. Například místo na str. 21 místo membrán synapsí by bylo lépe užít synaptických membrán, místo pracích by bylo lépe užít pracech. Otázkou je jak psát bicuculin, jestliže autor píše pilokarpin, stejně by se měl psát také bikuculin s důrazem na k, to je česká transkripce. V anglické transkripci je samozřejmě s c. Našel jsem jenom dva překlepy a to na str. 43 – hodnoty.

Předložená práce prokázala, že MUDr. Karel Šlais zvládl metodickou stránku vědecké práce, dosáhl výborných výsledků a již s kolektivem, i sám.. Dokázal dobrou schopnost diskuse a vyvodil plausibilní závěry, které lze v určitých momentech využít i v klinické praxi.

Jednoznačně prokázal, že splňuje všechny předpoklady, aby mu byl udělen titul Ph.D. za jménem podle § 47 zákona o Vysokých školách č. 111/1998 Sb.

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.