

Nemocnice Na Františku s poliklinikou
Neurologické oddělení
Neuropsychiatrické a epileptologické centrum



Přednosta: Doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.
Vedoucí lékař video-EEG monitorovací jednotky: MUDr. Tomáš Nežádal
Zástupce pro psychiatrii: MUDr. Erik Herman
Na Františku 8, Praha 1, 110 00
Tel: +420 222801111 (312, 221)

Pan
Doc. MUDr. Ondřej Hrušák, Ph.D.
Děkan, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
V úvalu 84, 150 06 Praha 5

Posudek dizertační práce.

PharmDr. Denisa Lojková. Ovlivnění metabotropních glutamátových receptorů jako možná antiepileptická léčba. Vývojová studie.

Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Fyziologický ústav AV ČR.

Úvodní část. V první části autorka podává stručný ale výstižný přehled stěžejních pojmů klinické epileptologie a experimentálních modelů epileptických záchvatů. Nejblíže vlastní experimentální práci je kapitola o farmakoterapii. Tato část je však velmi stručná, mechanismy účinku antiepileptik jsou uváděny jen na příkladech, některá nová antiepileptika nejsou vůbec zmíněna (GBP, PGB, LEV). Stručný a výstižný by byl například ucelený tabelární přehled. Uvedeny nejsou ani významné potenciální prokonvulzivní účinky některých antiepileptik a dále například farmakodynamické předpoklady pro úspěšnou kombinovanou léčbu. Již v této části a dále používá autorka alternativně pojmy antiepileptika / antiepileptické účinky a antikonvulziva / antikonvulzivní účinky což není zcela totéž. Zde bych požádal o upřesnění. Některé užívané zkratky jsou vysvětleny až v následujícím textu, účelný by byl seznam použitých zkratek.

Velmi zdařilý a srozumitelný je aktuální přehled glutamátových receptorů, jejich agonistů, antagonistů, včetně ligandů použitých ve vlastním experimentu.

Cíle práce jsou aktuální, dobře a jasně formulované. Jde o stanovení profilu antikonvulzivního účinku vybraných ligandů metabotropních glutamátových receptorů u různých animálních modelů epileptických záchvatů a to v průběhu ontogeneze, u tří věkových skupin mláďat potkana. Výsledky jsou porovnány s účinností antagonistů ionotropních glutamátových receptorů. Definitivním cílem práce z hlediska klinické aplikace je hledání nových farmakoterapeutických postupů v léčbě epilepsie.

Metodika práce je dobře popsána, je velmi komplexní, z hlediska experimentálního náročná, odpovídající vytyčeným cílům práce. Sledovány jsou parametry behaviorální, elektrofyziologické (EEG, interhemisferické transkalosální evokované potenciály) a morfologické (histologické). Z hlediska klinické aplikace je významné, že nejsou sledovány pouze parametry účinnosti sledovaných ligandů, ale také parametry bezpečnosti jejich použití. **Výsledky práce odpovídají vytyčeným cílům.** Přinášejí velmi zajímavé a nové poznatky nejen o použitých ligandech, ale také přispívají k dalšímu poznání vlastních experimentálních modelů. Výsledky práce jsou významné nejen z hlediska patofyziologického poznání, ale jsou nadějně z pohledu nových terapeutických strategií v klinické epileptologii. Jsou v práci dobře doloženy, ve všech sledovaných dimenzích. Pro všechny experimenty byla paušálně zvolena

hladina statistické významnosti $P < 0,05$. Konkrétní výsledky práce jsou pak prezentovány jen jako signifikantní či nesignifikantní. U jednotlivých výsledků se obvykle uvádí jejich konkrétní statistická významnost. Proč volila autorka tento postup, jde o tradici pracoviště, účelné zjednodušení, či jiné důvody? Z dizertační práce nevyplývá, které výsledky již byly publikovány, nejsou citovány v závěrečné literatuře, rovněž seznam publikací není v práci dostupný. Přitom rozsah publikačních aktivit autorky, včetně publikací impaktovaných jsou velmi dobré. Oponent si je ale musel dodatečně vyžádat.

Diskuze výsledků vlastní experimentální práce je vedena kreativním způsobem. Autorka se neuchyluje k replikaci výsledků práce ani k jejich přímočarým zjednodušeným interpretacím. Výsledky práce široce porovnává s předešlými poznatky a to zvláště tam, kde nejsou zcela v souladu, či kde přinášejí zcela nové údaje. Velmi cenné je porovnání někdy odlišných nálezů u různých věkových skupin zvířat, tedy interpretace výsledků z hlediska ontogenetického. Obdobně cenné je porovnání výsledků ve vztahu k modelům různých epileptických záchvatů. Toto je velmi významné zejména ze dvou pohledů: z hlediska potenciálního cíleného klinického využití v klinické praxi a z hlediska obecného poznání povahy modelů samotných.

Na závěr bych rád požádal o stručné zodpovězení dvou dotazů:

V experimentu 1, (stimulace senzomotorické kůry, model myoklonických záchvatů) nebyly po podání MPEP, MTEP signifikantně ovlivněny motorické fenomény, nicméně docházelo ke zkrácení samostatných následných výbojů. Jak lze tuto diskrepanci diskutovat ve vztahu k antikonalizivní účinnosti MPEP a MTEP? V klinické praxi bývají antikonalizivní léčbou obvykle dříve ovlivněny behaviorální záchvatové příznaky, a to i bez plného potlačení epileptiformní abnormality. Jak lze tyto situace vzájemně korelovat? Jaká je situace v tomto ohledu ve stejném modelu po podání jiných, již etablovaných antikonaliziv?

Je velmi nadějně, že podání MPEP nezpůsobuje v porovnání s podáním MK 801 závažné nežádoucí účinky, behaviorální ani morfologické (experiment 5). Po podání MPEP se v modelu absencí (experiment 3, 4) objevují v EEG pomalé vlny. Zpomalí EEG je v klinické praxi jedním z obrazů difúzní encefalopatie, jejíž příčina může být také toxická. Jak lze experimentální nálezy v tomto ohledu interpretovat? Nejde o projev lékové toxicity, která by v klinické praxi mohla být při dlouhodobém podávání významná?

Závěr posudku.

Dizertační práce zpracovává velmi aktuální téma. Jde o hledání experimentálních podkladů pro nové možnosti léčby epilepsie u pacientů, kteří jsou dosud farmakorezistentní. V metodicky náročném a dobře doloženém práci autorka dospěla k velmi zajímavým a původním výsledkům. Mnohé z nich jsou významné pro rozvoj vědního oboru a navíc nadějně z hlediska potenciálního klinického využití. Práce je dobře zpracována po stránce formální, některé připomínky jsou uvedeny v posudku.

Autorka dizertační práce prokazuje veškeré předpoklady k samostatné vědecké práci. Udělení titulu Ph.D. doporučuji.

Doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.

Neurologické oddělení, neuropsychiatrické a epileptologické centrum

Nemocnice Na Františku, Praha 1

Neurochirurgická klinika ÚVN a 1. LF/UK, Praha

7.8.2007