

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Zdeňka Laštůvky

Název práce: Studium mechanismů vzniku a rozvoje perinatální hypoxie

Tématem disertační práce MUDr. Zdeňka Laštůvky je experimentální výzkum dlouhodobých behaviorálních a morfologických následků hypoxie mozku navozené v časném věku jednostranným podvazem *arteria communis* v kombinaci s expozicí prostředí se sníženým obsahem kyslíku nebo samostatně jedním z těchto mechanismů. Studie se věnuje též pohlavním rozdílům v míře následků hypoxie. Zvířecím modelem byly myši kmene C57BL/6NTac. Tato problematika je aktuální. Studium mechanismů působení perinatální hypoxie na organismus, zejména centrální nervový systém je nanejvýš potřebné. Stejně tak je důležitá validace a detailní charakterizace zvířecích modelů, které mohou sloužit i pro hledání terapie a prevence perinatálního hypoxického poškození.

Disertační práce obsahuje předepsané formální deklarace a údaje. Její součástí je obsah, souhrn v českém a anglickém jazyce a seznam zkratk. Vlastní text pak sestává z 29 stran úvodu doplněného ilustracemi a tabulkami, stanovení hypotéz a cílů práce, popisu zvířecího modelu a metod, výsledků, diskuse, závěru a šestnáctistránkového bohatého seznamu citované literatury. Nakonec je přiložen seznam publikací a kongresových prezentací doktoranda s uvedením vztahu k tématu disertační práce.

Disertační práce je zpracována kvalitně, až na drobnosti přehledně a srozumitelně. Jazykové chyby jsou ojedinělé a spíše drobné (např. „části míchy“ a „otevíráním očí“ na str. 29, „distálních částí“ na str. 30, „vyrovnat se novými podněty“ na str. 43).

Úvod ukazuje, že se autor v řešené problematice orientuje. Je věnován hypoxii, perinatálním komplikacím, které ji mohou způsobit, a jejím následkům. Dále je v kapitole 1.3.1 je podrobně popsán vývoj myši. Je přehledně porovnán s vývojem člověka, včetně poukázání na odlišnosti, které je třeba vzít v úvahu při plánování a interpretaci pokusů. Další část charakterizuje a hodnotí používané zvířecí modely hypoxického poškození a zmiňuje základní metody vyšetřování jeho následků u zvířat. V další části disertační práce autor jasně definuje 3 hypotézy a 4 cíle práce. Pro naprostou exaktnost formulace mohlo být specifikováno, že s ischemií byla kombinována hypoxická hypoxie, neboť ischemie sama vede rovněž k hypoxii, jak ostatně autor v úvodu správně vysvětluje. Následuje metodická část. Zvolené metody plně odpovídají cílům studie a jsou předloženy přehledně a srozumitelně.

Výsledky pokusů jsou popsány textem a znázorněny formou 8 panelů grafů, 2 panelů mikrofotografií reprezentativních histologických preparátů a 2 rozsáhlých tabulek. V textech pod obrázky číslo 6, 8 a 10 je chybně uvedeno, že grafy zobrazují dobu lokomoce, ačkoliv je v první větě popisu správně napsáno, že jde o rozdíly v panáčkování, vzdálenosti, respektive šplhání.

Diskuse je kvalitní a vyvážená. Doktorand interpretuje výsledky svých pokusů, dává je do souvislostí s publikovanými nálezy jiných autorů. Je třeba ocenit, že uvádí nejen význam svých nálezů, ale i kriticky rozebírá možná úskalí interpretace a poukazuje na riziko nejednoznačnosti hodnocení výsledků behaviorálních testů u laboratorních myší. Autor navrhuje i další studie, které by poznání problematiky prohloubily.

Autoreferát je přiměřeným zestručněním disertační práce logicky zaměřeným především na metody, vlastní výsledky a jejich diskusi.

Za důležitý přínos práce považuji mimo jiné poukázání na význam behaviorálních testů, které odhalily funkční změny i přes nepřítomnost zjevných morfologických lézí. Ač je nález strukturálních lézí jasným ukazatelem působení noxy, kvalitu života pacienta nakonec bezprostředně ovlivňují především funkční deficity, nikoliv charakter a rozsah jejich morfologického podkladu.

Dotazy:

- 1) V kapitole 1.3.1.3 Senzorické systémy autor popisuje vývoj smyslů u myši. Zdůrazňuje význam čichu a vestibulárního aparátu a pozdější zapojení zraku a sluchu. Jaké jsou poznatky o vývoji hmatu u myši? Mohl by hrát roli v interakci s ostatními mláďaty a matkou a při příjmu mateřského mléka v prvních dnech poštátálního života, dokud je funkce ostatních smyslů omezená?
- 2) Kdy jsou myší mláďata schopna rozpoznat čichem vlastní matku?
- 3) Jsou známy mechanismy vyšší citlivosti myší zvoleného kmene k hypoxii?
- 4) Co přesně znamenají faktory čas a četnost ve výsledcích testu v otevřeném poli? Bylo by možné podrobněji vysvětlit statistické zpracování dat? V článku Laštůvka et al., 2020, kde jsou data publikována, je místo faktoru „četnost“ použit faktor „treatment“, který má jasný význam.

Závěr

Disertační práce MUDr. Zdeňka Laštůvky splnila vytýčený cíl. Má dobrou odbornou úroveň a dosažené výsledky jsou značným přínosem pro rozvoj vědeckého poznání v oblasti, která má nemalý klinický význam. Pro další experimentální výzkum je významný i příspěvek k poznání vlastností myšího modelu perinatální hypoxie. Výsledky studie, na níž je disertační práce založena, byly publikovány v časopise s impaktním faktorem, čímž vlastně prošly náročnou oponenturou v podobě recenzního řízení. Uchazeč prokázal orientaci v řešené problematice i schopnost samostatné vědecké práce. Navrhují proto, aby na základě předložené disertační práce byl po úspěšné obhajobě MUDr. Zdeňku Laštůvkovi udělen akademický titul *philosophiae doctor* (PhD.) za jménem.

4. 8. 2022


Doc. MUDr. Jan Cendelín, Ph.D.

Ústav patofyziologie
Lékařská fakulta v Plzni
Univerzita Karlova