

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Anny Bednařikové

Název práce: Vliv prenatální aplikace metamfetaminu a prenatální hypoxie na příznaky podobné ADHD

Tématem disertační práce Mgr. Anny Bednařikové je posoudit, zda prenatální expozice metamfetaminu nebo hypoxií vyvolá u potkana obraz podobný ADHD, tedy zda takto ovlivnění potkaní jsou modelem této poruchy. Výskyt ADHD je v populaci vysoký. Příčiny a patogeneze nejsou dosud objasněny. Pravděpodobně jsou nejednotné a může se uplatňovat více faktorů. To samozřejmě komplikuje prevenci i modelování ADHD pomocí pokusných zvířat pro účely výzkumu. Validace případných modelů a odhalení jejich nedostatků jsou velmi důležitými kroky. Téma práce souvisí i s problematikou drogové závislosti, rovněž velmi aktuální.

Disertační práce obsahuje předepsané formální deklarace a údaje. Je psána v českém jazyce. Součástí je obsah, seznam zkratk, souhrn v českém a anglickém jazyce. Vlastní text pak sestává z 34 stran úvodu, definice hypotéz a cílů práce, 10 stran popisu metod včetně tabulky s přehledem pokusných skupin a schématy jednotlivých pokusů, 13 stran popisu výsledků včetně grafů, 13 stran diskuse, závěru a bohatého seznamu 355 položek citované literatury. Následuje seznam publikací a kongresových prezentací autorky. Přiloženy jsou dva články s přímým vztahem k disertační práci. V obou případech je uchazečka první autorkou. Autoreferát je stručným přehledem obsahu disertační práce.

Disertační práce je zpracována poměrně kvalitně, až na drobnosti přehledně a srozumitelně. Vytknout lze jazykové nedostatky. Často se vyskytuje vybočení z větné vazby, nevhodně volené termíny.

Úvod ukazuje, že se autorka v řešené problematice orientuje. Představuje ADHD, popisuje farmakokinetiku, účinky metamfetaminu a dopady jeho zneužívání matkou na zdravotní stav potomků. Další části úvodu se věnují účinkům prenatální hypoxie a zvířecím modelům používaným k výzkumu ADHD. Popis těchto modelů obsahuje i kritický pohled, autorka správně uvádí i jejich nevýhody a omezení. V části 2.1. by bylo vhodnější podkapitulu o prenatálních a environmentálních faktorech zařadit hned za část a. Genetika. Takto jsou tyto části týkající se rizikových a etiologických faktorů odděleny pojednáním o morfologických a biochemických změnách v mozku jedinců s ADHD.

Hypotézy a cíle práce jsou přehledné, logické a jasně definované. Cíl 3 nemusel být vyčleněn samostatně, neboť analýza dat a vyvození závěrů se předpokládá jako nezbytný krok. Uveden je i výčet pokusů použitých k testování hypotéz, což poskytuje přehled uvozující následující část disertační práce.

Způsoby ovlivnění pokusných zvířat a jednotlivé testy jsou až na drobné nedostatky (viz dotazy dále) popsány přehledně a dostatečně podrobně. Volba metod odpovídá vytýčeným cílům studie. V části o chovných zvířatech chybí údaj, že celá studie je prováděna pouze na samcích. To se objeví jen jako nepřímá zmínka v odstavci o volním běhání a jednoznačně až v prvním odstavci diskuse. V souvislosti s tím pak působí poněkud nejasně údaje o redukci počtu mláďat v hnízdě a ustájení v chovných nádobách po odstavu.

Výsledky pokusů jsou popsány textem a znázorněny pomocí řady grafů. V daném kontextu doporučuji zvážit vhodnost formulace „významný/nevýznamný výsledek“ tam, kde jde zjevně o rozdíly. Výsledky pokusů ukazují významné rozdíly mezi pokusnými skupinami jen v některých měřených parametrech. V některých případech jsou rozdíly statisticky významné pouze oproti jedné z kontrol.

Diskuse je kvalitní a vyvážená. Doktorandka interpretuje výsledky svých pokusů, dává je do souvislosti s publikovanými nálezy jiných autorů. Důležité je, že k interpretaci přistupuje kriticky. V úvahu bere zmíněnou nejednotnost nálezů a podle toho správně formuluje závěry práce. Hlavním

nálezem je, že ani prenatální expozice metamfetaminu, ani prenatální expozice hypoxii nenavozují dostatečně prokazatelně všechny základní projevy ADHD, a proto je nelze považovat za vhodné modely této poruchy. Zpochybnění těchto modelů považuji za zásadní přínos práce mající velký metodický význam pro další experimentální výzkum ADHD.

Dotazy:

- 1) Jak tmavá byla místnost, v níž probíhal novel object recognition test? Jaké byly podmínky pro zrakovou orientaci pokusných potkanů? Jaké jsou výhody ve srovnání s osvětlenou místností?
- 2) V popisu metody object location test nejsou světelné podmínky uvedeny. Byly stejné jako v předchozím případě?
- 3) Počet mláďat v hnízdě byl upraven na 12. Studie probíhala jen na samcích. Při prvním testování volního běhání byli potkani vkládáni do klece po 8 sourozencích. Znamená to, že mezi 12 mláďaty bylo vždy v hnízdě ponecháno právě 8 samců? Nebo zatím nebyla zvířata oddělena podle pohlaví a testované samice byly použity dále jinak?
- 4) Daly se pozorovat v Morrisově vodním bludišti i jiné strategie, kromě tigmotaxe a skenování?

Závěr

Disertační práce Mgr. Anny Bednařikové splnila vytýčený cíl. Má dobrou odbornou úroveň a dosažené výsledky jsou významným přínosem pro další výzkum ADHD. Výsledky studie, na níž je disertační práce založena, byly publikovány v časopise s impaktním faktorem, čímž již prošly oponenturou v podobě recenzního řízení. Uchazečka prokázala orientaci v řešené problematice i schopnost samostatné vědecké práce včetně kritické interpretace výsledků pokusů. Doporučuji proto, aby na základě předložené disertační práce byl po úspěšné obhajobě Mgr. Anně Bednařikové udělen akademický titul Ph.D. za jménem.

3. 5. 2024



doc. MUDr. Jan Cendelín, Ph.D.

Ústav patofyziologie
Lékařská fakulta v Plzni
Univerzita Karlova

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Plzni
Ústav patologické fyziologie
323 00 Plzeň, alej Svobody 76