

OPONENTSKÝ POSUDEK

na disertační práci

Autorka: MUDr. Michaela Lipski

ANIMÁLNÍ MODEL Y PSYCHÓZ

– HODNOCENÍ EEG A HLADINA MONOAMINŮ V CNS U POTKANA

Poznámka: V disertační práci není uvedeno rodné příjmení autorky Fujáková (to se nachází až v Autoreferátu), pod kterým je vedena většina uváděných vlastních publikací.

Vlastní odborná část předloženého disertačního spisu (bez uvedených formálních náležitostí jako jsou “Prohlášení o samostatném zpracování disertace; “Souhlas s uložením do databáze Theses.cz“; „Identifikační záznam“; “Poděkování“) a „Obsahem“ je tvořena:

- a) vhodně zařazeným **Seznamem zkratk** vyskytujícím se dále v textech a jejich vysvětlením (str. 9-11);
- b) českým a anglickým textem “**Souhrnu**“ (str. 12-13)“, který se týká výsledků 3 studií opublikovaných se spoluautorstvím doktorandky, které se nacházejí v příloze disertační práce.
- c) “**Úvodem a formulacemi cílů práce**“ (str. 14-46), jejichž součástí je tzv. OBECNÁ ČÁST, shrnující vhodně poznatky o schizofrenii dle aktuálně dostupných mezinárodních odborných poznatků, a to o její etiologii a psychopatologii (*s relevantním citováním publikací světového písemnictví z let 2002-2016*); strukturálních abnormalitách mozku (*s relevantním citováním publikací z let 1986-2015*); změnách v neurotransmitterových a dalších modulačních systémech (*s relevantním citováním publikací světového písemnictví z let 1959-2016*); neuronálních sítích podílejících se na schizofrenii (*s relevantním citováním publikací světového písemnictví z let 1911-2015*); elektroencefalografii a EEG nálezech u schizofrenie (*s relevantním citováním publikací světového písemnictví z let 1991-2015*); animálních modelech schizofrenie a jejich elektrofyziologických korelátech (*s relevantním citováním publikací světového písemnictví z let 1956-2016*). Tato část spisu je zakončena charakteristikou **specifických cílů disertační práce** (str. 48-46). **Pro čitatele je v této části textu posouzení vztahů cílů práce a pracovních hypotéz, jejichž ověřování mělo být vlastními cíly disertace, dosti obtížná. Tyto vztahy nejsou dle mého názoru uvedeny v textu disertace dostatečně přehledně, to jednoznačně poskytuje pouze příložený “Autoreferát disertační práce“:**

ad 1) Charakteristika behaviorálních účinků NMDA antagonisty ketaminu a serotonergního agonisty 2C-B v testu lokomoční aktivity a v testu prepulsní inhibice úlekové reakce. (Hypotéza: Použité látky povedou k hyperlokomoci a navodí deficit v sensorimotorickém zpracování informací.)

ad 2) Zhodnocení účinku ketaminu, 2C-B a amfetaminu v qEEG, tj. ve spektrálním výkonu a v koherencích u volně běžajících potkanů. (Hypotéza: Použité modely psychózy povedou ke změnám spektrálního výkonu, podobným jako u psychózy a budou indukovat diskonekci mezi jednotlivými oblastmi (tj. snížení koherencí).)

ad 3) Porovnání vlivu nižší a vyšší dávky ketaminu/2C-B na chování a konektivitu mozku a spektrální výkon v rámci kvantitativního EEG. (Hypotéza: Vyšší dávky budou indukovat výraznější změny jak v chování, tak v qEEG.)

ad 4) Zhodnocení vlivu behaviorální aktivity na qEEG (aktivita vs inaktivita). (Hypotéza: Po aplikaci látek bude behaviorální inaktivita způsobovat změny více podobné klidovému EEG.)

ad 5) Zhodnocení potencionálního antipsychotického účinku mGlu2/3 agonisty v behaviorálních testech a následné zhodnocení účinku agonisty u behaviorální aktivní dávky v qEEG. (Hypotéza: Agonista mGlu2/3 bude normalizovat behaviorální a qEEG změny v glutamátergním modelu psychózy.)

ad 6) Korelace EEG změn s farmakokinetickým profilem behaviorálně aktivní dávky ketaminu. (Hypotéza: Maximum qEEG a behaviorálních změn bude během vrcholu účinku ketaminu.)

ad 7) Objasnění účinku 2C-B na hladiny dopaminu a jeho metabolitů v mesolimbické oblasti a korelace s behaviorálními a qEEG účinky. (Hypotéza: Vzhledem k mechanismu účinku bude 2C-B zvyšovat hladinu dopaminu a jeho metabolitů v mesolimbické oblasti.)

Nicméně úvodní rešerše dostupných poznatků ve výzkumné oblasti disertační práce předložená v části “**ÚVOD A FORMULACE CÍLŮ PRÁCE**“ (str. 14-47) svědčí o širokém vhledu doktorandky do příslušné vědecké oblasti translačního i reverzně translačního přístupu při hledání dosud neobjasněných příčin schizofrenie a hledání nových terapeutických možností, čemuž odpovídá i volba v současnosti všeobecně ceněných preklinických experimentálních přístupů.

Podkapitoly disertační práce nazvané **SPECIÁLNÍ ČÁST** (str. 48-88) jsou svým uspořádáním poněkud abundantní. Opakují totiž velmi podrobně vlastně to, co je explicitně uvedeno v textech 3 z prací opublikovaných v domácích i mezinárodních impaktovaných periodicích, jež jsou autorkou na str. 48-49 označeny jako 3 dílčí cíle a hypotézy disertace a jsou připojeny jako první 3 kopie publikací *in extenso* v příloze disertační práce. Navíc jsou autorkou

v podkapitole “ZÁVĚR“ (str. 87) uváděny následovně: “*Předkládaná disertační práce je souborem tří původních publikací věnovaných studiu SCHZ ...*“. Jsou tedy označeny jako základní soubor disertační práce a mohou proto podle současných pravidel být posuzovány jako právoplatně obhajované části disertačního spisu. Nicméně v Autoreferátu disertační práce je poté rozdílně v podkapitole 7) SEZNAM PUBLIKACÍ: “**Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace**“ uvedeno publikací 10 (s prvoautorstvím 2x). Počet spoluautorů doktorandky, kromě školitele a školitele konsultanta, je na však těchto publikacích značně široký a tak k obhajobě chybí doklady od spoluautorů potvrzující procentuální podíl doktorandky, které mají po právu být součástí žádosti o obhajobu disertace a doplnit vhodně “Čestné prohlášení“ autora, že disertační práci vypracoval samostatně !!!

ZÁVĚR v textu vlastní Disertační práce (str. 87-88) ani Autoreferát se nepřidržel explicitního vyjádření odpovědí k 7 jednotlivým postaveným cílům a správnosti pracovních hypotéz, což činí popis výsledků disertace za poněkud nedostatečně přehledný. Nápravou tedy mají zřejmě být přílohy opublikovaných prací *in extenso*, které jsou označeny za podklad disertace.

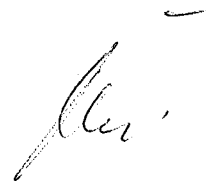
Kapitola disertace č. 11 uvádí Seznam použité literatury (str. 91-114) v počtu 418 (pokud jsem dobře sečetla). Bez elektronické kopie disertační práce nejsem schopna posoudit, zda citování všech těchto prací je skutečně použito v textu disertace. Pokud je však doktorandka v rámci svého PhD programu všechny studovala, je to výkon, který jistě významně přispěl k její odbornosti.

Výsledky v disertační práci prezentovaných studií byly získány v oblasti, která je z pohledu preklinického experimentálního výzkumu obtížná a přitom velmi významná i pro klinickou, zejména psychiatrickou praxi. Všechny metody, jež byly použity, jsou uznávanými nástroji a technikami současného světového výzkumu v dané oblasti. Převážná část výsledků experimentálních studií, jež jsou předkládány k obhajobě jako disertační práce již vlastně prošla tvrdou mezinárodní oponenturou před jejich opublikováním v renomovaných periodících, oponentovi disertace nezbyvá než autorům pogratulovat. Mám za to, že uchazečka nabyla odpovídající teoretické znalosti, rozvinula své tvůrčí schopnosti, osvojila si metody vědecké práce a do značné míry též schopnosti prezentace vlastních výsledků.

Lze tedy konstatovat, že všechny dosažené výsledky disertace byly opublikovány v renomovaných odborných časopisech, kdy jejich recenze jistě přispěly ke kvalitě předkládaného textu, po jejímž prostudování nemám zásadních dotazů. Nicméně skladba textu vlastní Disertační práce (str. 87-88) ani jejího Autoreferátu se nepřidržela zaužívaných pravidel tak, aby zejména

jejich ZÁVĚR poskytl explicitní vyjádření odpovědí k 7 jednotlivým postaveným cílům a správnosti pracovních hypotéz, což ubírá disertační práci na přehlednosti.

Připomínky vznesené v mém oponentském posudku mají být mementem pro přesnost a důslednost autorky nejen při vedení, ale i popisu vlastních vědeckých prací. Nejsou však charakteru, jež by zpochybňoval odborný přínos disertační práce, která přinesla pro studovaný obor nové významné poznatky. **Mám za to, že autorka prokázala teoretické znalosti a pokud tak bude potvrzovat i oznámení spoluautorů publikací o jejím procentuálním podílu na experimentální práci také tvůrčí schopnosti. Doporučuji proto Oborové radě postgraduálního studijního programu Neurovědy na 3. LF UK, aby disertační práce autorky MUDr. Lipski (Fujáková) byla přijata jako doklad úspěšného doktorského studia v oboru k obhájení pro udělení titulu Ph.D.**



V Brně 17. ledna. 2017
FECNP, FCINP

Prof. MUDr. Alexandra Šulcová, CSc., FCMA,