

Oponentský posudek doktorské disertační práce PharmDr. Adély Mátéffyové s názvem „Consequences of early ischemic hippocampal lesion in rats“

Autorka předkládá k obhajobě své doktorské práce aktuální studii o 119 stranách a 323 relevantních citacích, přiloženy jsou pak dvě zahraniční publikace autorky in extenso (jedna z nich je t.č. v tisku).

V úvodní části disertační práce je podán stručný přehled současných znalostí o epidemiologii, etiologii, patofyziologii a prognóze fokálních ischemií vzniklých v novorozeneckém věku. Zvláštní pozornost je věnována vztahu mezi ischemickou lézí a rozvojem epileptických záchvatů. Velmi podrobně jsou uvedeny jednotlivé biochemické změny probíhající v ischemické tkáni, zmíněna je i role zánětlivých pochodů v patogenezi ischemického poškození mozku a na několika stranách je pak čtenář přehledně seznámen s endoteliny – peptidy s vasokonstriktivními vlastnostmi. Významná část úvodu je věnována animálním modelům fokální cerebrální ischemie, včetně užití endotelinů v indukci přesně definované a současně snadno reprodukovatelné fokální ischemické léze v šedé i bílé hmotě laboratorních zvířat. Celkový charakter úvodní části jednoznačně potvrzuje schopnost autorky efektivně pracovat s odbornou literaturou a správně se zorientovat v náročné problematice vývojové epileptologie.

V druhé části disertační práce autorka precizně a současně střízlivě formuluje cíle své studie:

- 1/ Stanovit riziko rozvoje akutních epileptických záchvatů po aplikaci endotelinu (ET-1) do zadního hipokampu laboratorních potkanů ve dvou věkových skupinách (12. a 25. den po narození)
- 2/ Stanovit v obou uvedených skupinách riziko epileptogeneze
- 3/ Určit rozsah a charakter endotelinem navozených strukturálních lézí u sledovaných zvířat, a

4/ Zjistit riziko rozvoje následného motorického či kognitivního deficitu ve studovaných skupinách jako důsledek endotelinem navozené léze.

Ve třetí části disertační práce je velmi důkladně a vysoce profesionálně popsána použitá metodika v obou částech experimentu (akutní a dlouhodobé), včetně přesného postupu při aplikaci endotelinu do zadního hipokampu, průběhu video-EEG monitorace, hodnocení behaviorálních změn, použitých postupů při histologickém vyšetření cílových vzorků a použitých statistických metod. O to více překvapí, že zde chybí významná informace o vlastním počtu studovaných zvířat v jednotlivých skupinách (P12, P25 a kontroly), nicméně pečlivým studiem části s výsledky se důkladný čtenář těchto informací nakonec dobere.

Výsledky studie jsou uvedeny opět velmi precizně, každému ze studovaných parametrů je věnována samostatná podkapitola a vše je velmi přehledně dokumentováno formou vysoce kvalitních grafů a obrázků. Autorce se podařilo prokázat, že po aplikaci endotelinu došlo u většiny studovaných zvířat ve všech skupinách k rozvoji akutních epileptických záchvatů, u 60-100% jedinců bylo možno endotelinem navodit rozvoj epilepsie a strukturální poškození hipokampu, které bylo závažnější při časnější aplikaci studované látky. Zajímavým nálezem je také zjištění, že časné endotelinem navozené léze neovlivňují vývoj motorických funkcí, ale současně poškozují funkce kognitivní, konkrétně prostorovou paměť. Disertační práce jednoznačně přináší nové vědecké poznatky, které významně obohacují současnou experimentální epileptologii.

Vysokou odbornou úroveň posuzované práce snad nejlépe potvrzuje přijetí jejích jednotlivých částí k publikaci v renomovaných, vysoce impaktovaných zahraničních odborných časopisech. U práce publikované v *European Journal of Neuroscience* (IF=3.949) je dr. Mátéffyová prvním autorem a u práce druhé (přijaté k publikaci v časopise *Epilepsia*, IF=3.227) pak spoluautorkou uvedenou na druhém místě. Tato skutečnost nepřekvapuje už díky faktu, že se autorce dostalo vysoce profesionálního vedení i stimulativního a plodného zázemí

experimentální laboratoře vývojové epileptologie Fyziologického ústavu AV ČR. Bez vlastního nadání a svědomité práce autorky by však jednoznačně posuzovaná studie vzniknout nemohla. Opomenu-li nepříliš významné drobnosti jako je mírně nepřehledné opakované srovnávání postischemického klinického deficitu u člověka a u potkana (v úvodní části), ojedinělé drobné nedostatky v angličtině či hraniční kvalita a malá velikost obrázku 2, pak lze jakékoli kritické poznámky k práci hledat jen velmi obtížně. Jedinou výjimkou je již zmíněná absence explicitního uvedení počtu subjektů v metodické části. Důležité však je, že ve vlastních publikovaných studiích se tato chyba již neopakuje.

Závěr:

Práce vychází z pracoviště, které se danou problematikou soustavně zabývá. Téma práce je aktuální, vytyčené cíle smysluplné a byly splněny. Již tradičně je práce velmi kvalitní, je dobře navržena, pečlivě zpracována a srozumitelně prezentována. Předkládanou disertační práci doporučuji k obhajobě (podle § 47 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb.). Studentka dostatečně prokázala tvůrčí schopnosti a předložená studie plně splňuje požadavky kladené na disertační práce v daném oboru.

V Brně, dne 23.3.2007

Doc. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU Brno