

Vyjádření k disertační práci MUDr. Kateřiny Náměstkové : **Impairment of rat**

hippocampus after irradiation with Leksell Gamma knife and neurogenesis in adult rat

hippocampus.

Disertace byla zpracována na Ústavu Neurověd 2. LF UK v Praze a na Ústavu experimentální medicíny AV ČR v Praze, pod vedením prof. MUDr. Evy Sykové, DrSc. Text a vložené publikace má rozsah 137 stran a je doprovázen 28 obrázky, schématy a tabulkami.

Disertace je tradičně členěna do 6ti kapitol, které jsou následovány seznamem autorčiných publikací a abstrakt z konferencí a citacemi prací použitých v disertaci. Úvodní kapitola má 45 stran a je velmi strukturovaná, do 20ti oddílů. V úvodní kapitole je podán přehled struktury a základního zapojení hippokampální formace, přehled metodik využívaných při studiu učení a paměťových mechanismů a základní údaje zaměřené na prenatální neurogenesi a na neurogenesi u dospělých experimentálních zvířat. Stručně, ale velmi výstižně jsou shrnuty literární údaje o postnatální neurogenesi u reptilií, ptáků a savců, se zaměřením na postnatální neurogenesi v hippokampální formaci. Velmi cenné jsou přehledy intrinsických a extrinsických faktorů regulujících neurogenesi u dospělých zvířat.

Ve druhé kapitole jsou formulovány úkoly a cíle experimentální studie. Jsou položeny 4 základní otázky zaměřené na :

- 1) Velikost dávky gamma záření, která vyvolává poruchu prostorové navigace.
- 2) Může subnekrotická dávka gamma záření cílená na hippokampus vyvolat funkční poruchu učení ?
- 3) Může kombinace stimulace (Morris) a antidepresiva (Fluoxetin) ovlivnit proliferaci neuronálních prekursorů v hippokampu ?
- 4) Může být proliferace neuronálních prekursorů v hippokampu ovlivněná prostorovým učením a antidepresivem rozdílná v průběhu stárnutí ?

Třetí kapitola je metodická a jsou zde podrobně popsány metodiky ozařování zvířat gamma nožem, testování zvířat v Morrisově vodním bludišti, vyšetřování zvířat na 4.5 T MR spektrometru a histologické a imunocytochemické metodiky použité při zpracování ozářených a kontrolních zvířat.

Čtvrtý oddíl obsahuje publikace jejichž je dr. Náměstková spoluautorkou. Ve třech publikacích jsou shrnuty výsledky zaměřené na vztah mezi dávkou záření a rozsahem funkčního a strukturálního poškození hippocampu a dále na chronické změny některých metabolitů a na změny difusního koeficientu.

V dalších dvou publikacích jsou shrnuty výsledky studií zaměřených na ovlivnění neuronální proliferace v hippocampu dospělých zvířat.

Pátá kapitola je diskusí k získaným výsledkům a v 6. kapitole jsou výsledky této experimentální studie shrnuty. Autoři prokázali, že dávka 50 Gy je rozhraním a že většina zvířat ozářených touto dávkou nevykazuje behaviorální změny a nekrotické poškození mozkové tkáně. Dlouhodobé sledování zvířat však prokázalo po ozáření 50 Gy poruchy učení. Dávka 25 Gy nevyvolává žádné funkční ani strukturální změny. Dlouhodobá expozice v Morrisově vodním bludišti má negativní efekt na neuronální proliferaci. Aplikace Fluoxetinu tento negativní efekt potlačuje a samotný Fluoxetin zvyšuje proliferaci o 26 % ve srovnání s kontrolními zvířaty.

Předložená disertace, která je velmi přehledná a přiložené publikace přinášejí řadu nových, prioritních pozorování a výsledků na nichž se dr. Náměstková podílela. Předložením této disertace dr. Náměstková prokázala, že je schopná samostatné vědecké práce. Prokázala výbornou literární přípravu a orientaci v problematice. Vliv iradiace na mozkovou tkáň je v této studii řešen komplexně s využitím několika metodických přístupů jejichž interpretace je obtížná. Dr. Náměstková je spoluautorkou 5ti publikací v časopisech s IF, které se přímo vážou k tématu disertacem, spoluautorkou dalších 3 publikací a 11 abstrakt.

K disertaci mám následující připomínky :

Str. 5 - hilová oblast gyrus dentatus je v konkavitě tohoto pole a ne v konvexitě.

Str. 6 - je třeba upřesnit který z kalcium vázících proteinů charakterizuje pyramidové neurony v hippocampálním poli CA 2.

U vyšších dávek záření je v publikacích popisována kromě hippocampální leze i další léze v dorsálním thalamu. Jsou mezi hippocampálním a thalamickým poškozením nějaké rozdíly ?

Byly po vyšších dávkách ozáření rozdíly v poškození jednotlivých hippocampálních polí ?

Dávka 50 Gy je definována jako subnekrotická dávka. Pokud tato dávka nevyvolává nekrotické změny, jaká alterace mozkové tkáně je po tomto ozáření konstantně přítomna ?

Vzhledem k charakteru získaných výsledků a vzhledem k publikační aktivitě a protože dr. Náměstková splnila i další zákonem předepsané podmínky, doporučuji aby jí po úspěšném obhájení disertační práce a zodpovězení připomínek byl udělen titul PhD.

V Praze 2. září 2007.

Prof. MUDr. Rastislav Druga, DrSc.

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
2. lékařská fakulta
Anatomický ústav
U Nemocnice 3, 128 00 Praha 2
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208