

Posudek na práci MUDr. Katřiny Náměstkové

Impairment of rat hippocampus after irradiation with Leksell gamma knife and evoked proliferation in gyrus dentatus of the adult rat

Práce autorky je napsána velmi dobře v anglickém jazyce a je na ní patrná zmíněná spolupráce s Jamesem Duttem. Nejsou v ní žádné chyby (našel jsem pouze 2 překlepy) a práce má vynikající angličtinu. Školitelkou této kandidátky byla prof. MUDr. Eva Syková, DrSc.

Práce z pracoviště prof. Sykové řeší jako obvykle velmi aktuální téma. V tomto případě možnosti neurogeneze v dospělosti, jejich limity a předpoklady.

Práce je zpracována velmi precizně, začíná úvodem, který má všechnu literaturu a jour a stál by za publikaci v některém z našich časopisů jako přehledný článek. Je sice napsán anglicky, ale mohl by být publikován v časopise Československá fyziologie. Na tomto přehledu mně zaujalo vedle kvalitního popisu anatomie a fyziologie hipokampálních struktur, které se zúčastňují na tvorbě paměti i výborná embryologie. Autorka velmi podrobně popsala změny hipokampu po stresu, při stárnutí a při epilepsii. Tato část je zpracována velmi podrobně, je doprovázena velice kvalitními tabulkami ať již vlastními nebo převzatými z literatury. Velice si cením, že autorka cituje pacienta H.M., který je vždy v podobných pracech uváděn. Je zpracována celkem na 47 stranách.

Vlastní práce autorky se týká vztahů struktury a funkce hipokampu u laboratorních potkanů. Provedla dva typy experimentů. První skupina je založena na gama iradiaci v různých dávkách a zjišťování strukturálních změn po těchto různých dávkách. Použili Leksellův gama nůž u laboratorních potkanů, který se používá i u lidí. Po iradiaci byla zvířata studována v Morrisově vodním bludišti a byla dále sledována velice kvalitním MRI. Byly rovněž provedeny histologické studie post mortem. U druhé skupiny bylo použito Morrisovo vodní bludiště a sledovány změny paměti po proliferaci buněk v gyrus dentatus hipokampu. Byly sledovány různé změny, které mají vliv: fyzická stimulace cvičením a použití antidepressivní látky fluoxetinu.

Autorka si položila 4 základní otázky a v závěru na ně odpověděla.

Co se týče metod, jsou velice kvalitní především gama nůž u zvířat, MRI u zvířat na 47T experimentálním NMR spektrometru a testování v Morrisově vodním bludišti. Zároveň byly použity velice kvalitní imunohistochemické metody k histologickým kontrolám. Všechny tyto metody byly velmi dobře demonstrovány a zajišťují dobrou kvalitu práce.

Výsledky jsou doprovázeny souborem dokumentovaných prací. V první skupině jsou 3 práce, kde je kandidátka spoluautorkou. Jsou to práce s vysokým impakt faktorem a jsou publikovány ve vynikajících zahraničních časopisech. Druhá skupina prací je dokumentována 1 publikací, kde je autorka prvním autorem a 1 manuskriptem, který je připraven zřejmě k publikaci v dalším impaktovaném časopise. Toto je velice vhodný doplněk k výsledkům. Autorka napsala ještě vysoce kvalitní všeobecnou diskusi, kde rozebírá své výsledky a diskutuje je se současnými vědeckými poznatky tak, jak to má ve vědeckých pracech být. Vše doplňuje vhodnými schématy a přehledy.

Závěr. Autorka v něm odpovídá na všechny čtyři položené otázky.

1. Gama ozáření potkaního hipokampu způsobuje funkční poškození prostorové navigace krys. Ukazuje se, že jsou různé závislosti při použití 50 GY kde jsou behaviorální poškození. Při vyšším než 50 GY vznikají edémy a nekrotická poškození s poškozením chování. Dávka 50 GY je marginální, protože nekrotické poškození se objevuje pouze u některých zvířat a nebylo tam poškození behaviorální. Nebyly žádné edémy, nekrózy a behaviorální změny po dávce 25 GY. Ukazuje se, že tato dávka potlačuje epileptickou aktivitu a nezhoršovala funkci hipokampu.
2. Gama iradiace vyšší než 50 GY u potkaního hipokampu způsobuje funkční poškození. První známky edému se objevily 6 měsíců po iradiaci. Po tomto ozáření jsou následky delší.
3. Zajímavým nálezem je, že dlouhodobá expozice fyzickému tréninku v Morrisově vodním bludišti měla negativní efekt na proliferaci neuronálních prekurzorů u tříměsíčních krys. Po přidání fluoxetinu (antidepresivum) se tento negativní efekt potlačil. Po aplikaci fluoxetinu zvláště se zvýšila proliferace buněk o 26 %. Úloha prostorové navigace v Morrisově vodním bludišti je stresující zkušenost, která redukuje proliferaci hipokampu u tříměsíčních krys. V dalších pokusech se ukázalo, že tato změna se liší věkově, protože proliferace se snižuje mezi 3- 10 měsícem asi 3 x, ale snižuje se pouze 2 x 10 mezi 31 měsícem v kontrolní skupině. Hlavní stres byl u krys tříměsíčních, zatímco u krys středního věku se zvýšila proliferace v hipokampu a fluoxetin potencoval efekt léčení.

Autorka velmi podrobně ukázala různé věkově závislé změny. To považuji za objev.

Tato práce má velký význam pro praktickou aplikaci výsledků v klinice. Ontogenetický přístup, který byl do práce vnesen, je velmi cenný.

Dotaz: V jakém věku u člověka by se doporučovalo použití popsaných efektů? V různých programech antiaging u starých lidí se uvádí, že tělesné cvičení velmi pomáhá při různých

regenerativních procesech nejrůznějších typů buněk včetně buněk nervových. Je to pravda a kde hledat onu hranici, kde bychom mohli použít cvičení, aby nás naopak nepoškodilo? Kdy provádět cvičení u dětí, aby nesnižovalo proliferaci. Je to velmi obtížné, rád bych znal spekulace o těchto možnostech.

Formální připomínka k citování pracoviště. Není 2nd Medical Faculty, ale je 2nd Faculty of Medicine. Mělo by to být tak, že by měla být uvedena univerzita, fakulta a pak příslušný ústav. Také department v úvodech se píše s velkým D. Cornu Ammonis se píše s velkým A. Práce po formální stránce splňuje všechny příslušné parametry. Celkový součet impaktů je 11,163, má ještě další dvě práce s impakt faktorem, které se nevztahují k této problematice a dvě práce bez impakt faktoru. To překračuje veškeré požadavky naší komise na disertaci.

Doporučuji, aby na základě provedené oponentury byla tato disertace přijata jako základ pro udělení titulu PhD a doporučuji Oborové radě neurověd, aby tento titul MUDr. Kateřině Náměstkové přiřkla.

Praha 10. září 2007

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.

přednosta Ústavu normální, patologické a
klinické fyziologie, 3. LF UK