

## Oponentský posudek

Dizertační práce **MUDr. Martina Koláře**, studenta doktorského studijního programu na 3.LF UK v Praze, na téma „**Patofyziologie poškození mozku po subarachnoidálním krvácení a možnosti terapeutického ovlivnění.**“

### 1. Aktuálnost zvoleného tématu

Zvolené téma zabývající se problematikou subarachnoidálního krvácení je vysoce aktuální, je předmětem klinických studií i experimentálních prací. SAK je diagnóza, která postihuje především mladší věkové skupiny a má proto významné socioekonomické následky. Dizertační práce je zaměřena na časnou fázi SAK, které se v posledních letech věnuje zvýšená pozornost.

### 2. Splnění sledovaných cílů práce

Autorovým cílem bylo na experimentálním modelu testovat celkem 7 hypotéz zaměřených na nitrolební hypertenzi, poruchy mozkové perfúze a tvorbu volných radikálů v časné fázi SAK. Součástí experimentu bylo testování nitroprusidu sodného a melatoninu k možnému ovlivnění výše uvedených patofyziologických mechanismů. Uvedené cíle práce byly splněny.

### 3. Zvolené metody zpracování

Pokusy byly prováděny na mladých samcích laboratorního potkana. Anestezie byla vedena kombinací ketamin midazolam. K navození SAK autor použil injekci arteriální krve do prechiasmatické cisterny. Perfúze mozkové kůry byla měřena laserovou metodou LASCA. Farmaka byla podávána katétreem zavedeným do levé postranní mozkové komory. U kontrolních skupin pak byl podán fyziologický roztok, popřípadě roztok vehikula. Pro měření nitrolebního tlaku bylo využíváno parenchymové ICP čidlo fy Codman. Při testování melatoninu byly využity behaviorální testy a v některých případech také histologické vyšetření mozkové tkáně. Studie byla schválena etickou komisí 3. LF UK. Zvolené metody a statistické zpracování odpovídají předkládané práci.

### 4. Výsledky disertace

Podání krve i FR do prechiasmatické cisterny vedlo k významnému poklesu mozkové perfúze. Při subarachnoideálním podání krve pak byla pozorována 29% mortalita. Během podání arteriální krve došlo k statisticky významnému zvýšení ICP a snížení CPP. Hlavním zjištěním je, že po navození SAK nedošlo k významné změně mozkové cévní rezistence, nebyla tedy zaznamenána jinými autory popisovaná časná vazokonstrikce.

Po podání nitroprusidu sodného v 8 případech nedošlo k žádné změně, u 7 zvířat se vyvinula závažná systémová hypotenze s následným poklesem mozkové perfúze. Při terapeutických intervencích autor metodou EPR/ESP také prokázal po navození SAK zvýšení hladin volných radikálů oproti kontrolní skupině. V behaviorálních testech autor nepozoroval statisticky významné změny po podání melatoninu, nicméně jeho aplikace snížila počet odumřelých neuronů v hippocampu.

Dekompresní kraniektomie v modelu snížila mortalitu z 25% na 0%, nicméně zhoršila mozkovou perfúzi, podobně jako v klinických studiích. Navození SAK u potkanů bez

dekompresní kraniektomie vedlo ke zvýšení ICP a poklesu CPP až k nulovým hodnotám, což se projevilo 25% mortalitou.

Tato práce je první studií, ve které byl testován vliv intraventrikulárního podání nitroprussidu sodného v podmínkách časné hypoperfúze po SAK. K důležitým výsledkům práce patří také zjištění, že preemtivní podání melatoninu ve vysoké dávce efektivně zabránilo odumírání buněk v hippocampu.

## **6. Hodnocení práce, připomínky a dotazy**

### **A. Obsahová stránka**

Disertační práce má 111 stran, 28 obrázků a grafů. V obsáhlé literatuře je citováno 207 aktuálních článků. Seznam vlastních prací autora se vztahem ke zkoumané problematice obsahuje 3 práce. Na prvních 33 stranách se autor věnuje podrobnému zpracování epidemiologie a patofyziologie subarachnoidálního krvácení. Dále jsou popsány možnosti léčebného ovlivnění snížené mozkové perfúze následkem SAK. Tato teoretická část práce je zpracována podrobně a podává přehledné informace o současném stavu problematiky. Další část práce je experimentální, dobře metodologicky zpracovaná a kvalitně dokumentovaná.


### **B. Formální stránka**

Po formální stránce je práce dobře zpracována. Velmi přehledně a názorně jsou zpracovány obrázky, grafy a tabulky. Práce má jen drobné nedostatky (chybí str. 28).

### **C. Dotaz**

1. Jsou známy některé další látky, které by mohly být využity v experimentu, popřípadě v klinické praxi jako donory oxidu dusnatého a v ideálním případě nezpůsobovaly hypotenzi?

Práce splnila požadavky kladené na disertační práci ve studijním programu Fyziologie a patofyziologie člověka. Výsledky této práce byly rovněž publikovány 2x v časopise s IF a 1x v recenzovaném časopise. Dizertační práci MUDr. Martina Koláře proto doporučuji k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělení vědeckého titulu doktor ve zkratce Ph.D.



Prof. MUDr. Roman Gál, Ph.D.  
přednosta KARIM LF MU a FN Brno