

Univerzita Karlova v Praze  
2. lékařská fakulta  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol  
Děkanát  
Úsek doktorského studia

Věc: Posudek disertační práce MUDr. Ladislava Oudy

Název práce : Presbyakuze: imunohistochemické a neurochemické změny ve sluchovém systému, farmakologické ovlivnění.

Autor předložil práci o rozsahu 108 stran textu a 30 stran přílohy . Příloha obsahuje původní vědecká sdělení autora se vztahem k předložené disertaci.

Práce je po formální stránce členěna logicky do 9 kapitol. Formální úpravou zcela vyhovuje nárokům kladeným na disertační práce na Univerzitě Karlově.

Téma, které je předmětem disertace je vysoce aktuální. V budoucnosti se presbyakuze stane závažným stavem, který bude mít nejen zdravotní, ale i socio-ekonomické dopady na život lidí v příštích letech. Proto ovlivnění těchto stavů je považováno nejen za aktuální, ale i nanejvýš pozornosti hodné téma.

V úvodu se autor velmi podrobně věnuje nejen teoretickým aspektům slyšení, ale také anatomii sluchové dráhy. Stručněji se věnuje metodám vyšetření sluchu a modelu presbyakuze v experimentu.

Cíl práce je formulován precizně a má jednoznačné hypotézy.

Metodika práce je zpracována zcela vyčerpávajícím způsobem a dokazuje, že autor má hluboké teoretické, ale i praktické znalosti. Výsledky, které autor prezentuje, jsou popsány velmi detailně a dostatečně i obrazovou dokumentací. Výsledky jsou prezentovány přehledně, tabulky a grafy mají adekvátní popis. Drobnou nevýhodu bych spatřoval pouze v tom, že výsledky jsou statisticky signifikantní na rozdílných hladinách významnosti, což je sice uvedeno v legendě, ale v grafech je označení pouhým počtem hvězdiček méně výrazné a snadno přehlédnutelné. "

V diskusi není zřejmý vztah mezi zánětem endotelu či oxidativním stresem a léčbou atrovastatinem. Tato část práce je zajímavá především pro svůj blízký vztah s klinickou medicínou, a proto by tyto údaje bylo vhodné dále rozvíjet. Pro klinickou medicínu pak bylo přínosné i srovnání efektu atrovastatinu s jinými hypolipidemiky.

Vlastní souhrn a závěry práce jsou stručně a jasně formulované.

K práci mám, přes její nesporné kvality, některé připomínky. V oddíle o vyšetřovacích metodách se autor věnuje metodice ERA resp BERA, ze které však ne zcela jasně vyplývá, zda jako jediný proces při zpracování snímaných signálů je zprůměrnění odpovědi, či zda se využívá ještě jiných procesů např. Fourierovy analýzy apod..

V oddíle věnovaném otoakustickým emisím autor uvádí, že kubický tón je  $2f_1 - f_2$  a ostatní kombinace mají nižší intenzitu. Jak se liší kubický tón  $2f_1 - f_2$  od  $2f_2 - f_1$ , resp jak je definován „kubický tón“?

V metodice zvolil autor k anestezii zvířat při měření otoakustických emisí ketamin a xylazin. Z práce není jasné, zda se autor zabýval event. ovlivněním otoakustických emisí těmito látkami. V biochemických analýzách autor zpracoval nejen stanovení cholesterolu, ale také některých adhezivních molekul. V úvodní kapitole, však autor nezmiňuje tyto skutečnosti, a tak význam jejich stanovení není zcela zřejmý. V kapitole cíle práce na str. 33 uvádí autor, že účinek atrovastatinu byl ověřen stanovením aktivity endoteliálních zánětlivých markerů. Zde by však bylo vhodné uvést přesně, které markery byly stanovovány.

V oddíle věnovaném ovlivnění nitroušní presbyakuze uvádí autor, že při ateroskleróze dochází k akumulaci lipidů pod endothel s následnou proliferací svalových buněk a kolagenové matrix. Není zcela jasné jak tento proces ovlivňuje zánět endothelu v arteriolách. Neméně zajímavou otázkou je, zdali snížení syntézy cholesterolu potlačuje zánětlivé změny v endothelu, či zda jen brání v dalším rozvoji nemoci. Další otázkou je, jaký je vztah mezi hladinou cholesterolu a markery oxidativního stresu či zánětem endothelu.

Přes tyto drobné výhrady či doplnění považuji práci za zdařilou. Téma disertace je aktuální. Použité metody lze považovat za velice invenční.

Práci hodnotím jako kvalitní, kde se propojují poznatky základního výzkumu s klinickou praxí. Tuto skutečnost považuji za největší přínos autora. Na výsledky této práce lze navázat v dalším výzkumu.

Publikace, které jsou přílohou jsou otištěny v impaktovaných recenzovaných časopisech. Autor dosáhl IF 10,006. Celkem jsou doloženy čtyři publikace a MUDr. Ouda je hlavní autor v jednom a spoluautor v ostatních případech. Výčet dalších publikací autora je doložen a dává předpoklad další výzkumné ale i publikační aktivitě.

Jedná se jednoznačně o velice zajímavou práci, a rád bych položil autorovi dvě otázky:

1. U DPOAE statisticky významné zvětšení amplitudy. Je tedy přímo úměrný vztah mezi amplitudou otoakustické emise a počtem funkčních vláskových buněk?
2. Proč nebyly stanovovány exprese ICAM-1 a VCAM-1, či NO syntázy (eNOS) v endothelu stria vascularis, ale v aortě. Jsou tedy patologické změny cév v oblasti ucha identické jako v aortě?

Závěr: Předložená disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a doporučuji proto udělení titulu Ph.D..

Doc.MUDr. Jaromír Astl, CSc.

V Praze 28.2.2009