

Oponentský posudek habilitační práce

Název práce: *Vplyv kardiovaskulárnych liečiv na prejavy anxiety*

Autorka: MUDr. Kristína Repová, PhD.

Obor habilitačního řízení: Normálna a patologická fyziológia

Předložená habilitační práce se věnuje tématu, které je z hlediska současné biomedicíny aktuální, mezioborově významné a současně dostatečně odborně náročné. Propojení kardiovaskulárních onemocnění s úzkostnými poruchami dnes již nelze chápat jako okrajové téma na pomezí kardiologie a psychiatrie, ale jako oblast, která má přímý dopad na kvalitu života nemocných, adherenci k léčbě i celkovou prognózu. Za silnou stránku práce považují už samotnou volbu tématu, autorka se nepohybuje v módní, ale povrchní oblasti, nýbrž v tématu, které vyžaduje dobrou orientaci v patofyziologii, farmakologii i experimentální metodologii. Tematické zaměření práce je vnitřně soudržné a je zřejmé, že nejde o nahodilý soubor publikací, ale o dlouhodobě budovanou systematickou práci.

Práce je koncipována jako habilitační spis založený na rozsáhlé teoretické části a na souboru publikovaných experimentálních studií. Teoretická část shrnuje současné poznatky o patogenezi úzkosti, zejména ve vztahu k aktivaci HPA osy, sympatiku, RAAS, oxidačnímu stresu, neurozánětu a ose střeva–mozek. Současně přehledově zpracovává možné anxiolytické či neuroprotektivní účinky vybraných kardiovaskulárních léčiv a melatoninu. Experimentální část je zaměřena na několik modelů – spontánní hypertenzi, hypertenzi indukovanou L-NAME, změny navozené doxorubicinem a model kontinuálního osvětlení – a sleduje behaviorální projevy související s úzkostí při podávání lisinoprilu, kaptoprilu, ivabradinu a melatoninu. Tento celek je promyšlený a metodicky čitelný.

Za nesporný přínos habilitační práce považují to, že autorka nezůstává u obecného tvrzení o vztahu mezi somatickým a psychickým zdravím, ale snaží se tento vztah rozebrat na konkrétních mechanistických úrovních a současně jej testovat v experimentu. Oceňují zejména skutečnost, že práce kombinuje hemodynamické ukazatele se sledováním behaviorálních parametrů a že autorka využívá více než jeden model „anxiety-like“ chování. Použité behaviorální testy – open field, elevated plus maze a light-dark box – patří ke standardním a dobře zavedeným metodám tohoto typu výzkumu; práce navíc přehledně popisuje jejich princip a interpretaci. Přiměřeně zvolená je i statistická analýza s ověřením normality a návazným použitím parametrických či neparametrických testů. Z metodologického hlediska tedy práce působí solidně a bez zjevných experimentálních zkratkovitostí.

Velmi dobře hodnotím také to, že experimentální výsledky nejsou jednostranné ani účelově „pozitivní“. U ivabradinu například autorka nevnučuje za každou cenu anxiolytický efekt, ale interpretuje data střídavěji, např. ivabradin se v jejích modelech jeví spíše jako léčivo s příznivým hemodynamickým profilem a bez zjevného negativního dopadu na chování či kognitivní funkce. To považují za poctivější a vědecky cennější než mechanické přisuzování psychoprotektivního účinku za každou cenu. Podobně přínosné je, že u melatoninu a ACE inhibitorů autorka uvádí možné anxiolytické a neuroprotektivní souvislosti, ale současně je zasazuje do širšího rámce oxidačního stresu, neurohumorální regulace a cirkadiálních mechanismů.

Masarykova univerzita, Fakulta sportovních studií

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika

T: +420 549 49 2930, E: info@fsps.muni.cz, www.fsps.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

Za silný moment práce považuji i experimentální rozkročení přes několik modelů. Není to jedna izolovaná studie na jednom zvířecím modelu, ale soubor dílčích prací, které se vzájemně doplňují. To zvyšuje věrohodnost celkového výzkumného směru. Přínosné jsou zejména výsledky s lisinoprilem u spontánně hypertenzních potkanů, srovnání ivabradinu, kaptoprilu a melatoninu v L-NAME modelu a také práce s doxorubicinem, kde je téma rozšířeno směrem k chemoterapií navozené kardiotoxicitě a behaviorálním změnám. Tím habilitační práce získává širší přesah a nepůsobí monotematicky úzce.

Přes uvedené kvality má práce i slabší místa.

První z nich se týká míry translace experimentálních nálezů do klinického rámce. Autorka místy přechází od dat získaných na animálních modelech poměrně rychle k formulacím o terapeutickém potenciálu pro pacienty. Tento směr uvažování je legitimní a v zásadě správný, nicméně v některých částech by si zasloužil opatrnější formulaci. „Anxiety-like behaviour“ u hlodavce není totéž co klinicky definovaná úzkostná porucha u člověka a tento metodologický odstup by měl být v diskusi ještě důsledněji akcentován. Jinými slovy, translace je zde naznačena přesvědčivě, ale zatím není definitivně prokázána. Právě u habilitační práce bych očekávala místy ještě kritičtější sebereflexi limitů preklinických modelů.

Druhá připomínka směřuje k interpretaci některých behaviorálních nálezů. Nejvýrazněji je to patrné u práce se spontánně hypertenzními potkany, kde „normalizace“ behaviorálního profilu po lisinoprilu může být interpretována jako úprava abnormálně snížené úzkosti, hyperlokomoce či impulzivity. Tato interpretace je možná a v textu obhajitelná, ale není úplně samozřejmá a vyžadovala by ještě explicitnější rozlišení mezi anxiolytickým efektem v pravém slova smyslu, změnou exploração a změnou impulzivity. Jinak řečeno, ne každý posun v chování v těchto modelech lze bez dalšího chápat jako přímý důkaz ovlivnění úzkosti.

Třetí výhrada je spíše koncepční. Teoretická část je rozsáhlá, informovaná a v mnoha ohledech užitečná, avšak místy je až příliš kompilativní. Na některých místech by text snesl větší syntézu a pevnější autorský odstup od citované literatury. Totéž platí pro diskusi, která je obsahově bohatá, ale občas se více blíží rozšířenému přehledu literatury než skutečné kritické diskusi vlastních nálezů. U habilitační práce bych uvítala ještě zřetelnější oddělení toho, co je obecný kontext, a toho, co představuje vlastní originální příspěvek autorky k tématu.

Za jistý formální nedostatek považuji také to, že by mohl být jednoznačněji vyznačen osobní podíl autorky na jednotlivých publikacích, zejména tam, kde jde o širší autorské kolektivy. Z textu je zřejmé, že autorka je v tematice hluboce zakotvena a že její práce má kontinuitu, nicméně v habilitačním spise tohoto typu je vždy výhodou, když je individuální autorský přínos formulován zcela explicitně.

Po formální stránce má práce dobrou celkovou úroveň, ale není zcela bez jazykových a redakčních nedostatků. Objevují se drobné překlady, místy stylistická nevyrovnanost a také terminologická nejednotnost, například střídání slovenského výrazu „úzkosť“ s anglickým „anxiety“. Samo o sobě to nesnižuje odbornou hodnotu práce, ale u habilitačního spisu bych očekávala ještě pečlivější jazykovou a redakční finalizaci. Už v úvodních částech se objevují drobné formální nepřesnosti, které jsou sice spíše kosmetického rázu, ale při celkově dobré práci působí zbytečně rušivě.

I přes uvedené připomínky považuji předloženou habilitační práci za kvalitní, odborně poctivou a tematicky kompaktní. Její hlavní hodnota nespočívá v jednom izolovaném „průlomovém“ výsledku, ale v systematickém budování výzkumné linie na pomezí kardiovaskulární patofyziologie, neurohumorální regulace a behaviorální farmakologie. Autorka prokazuje dobrou orientaci v oboru, schopnost kriticky pracovat s literaturou i schopnost formulovat experimentální otázky s reálným biologickým i klinickým přesahem. Za důležité považuji také to, že výsledky nepřehání a v řadě míst je interpretuje věcně a střídavě.

Závěr

Předložená habilitační práce splňuje požadavky kladené na habilitační práci v oboru Normální a patologická fyziologie. Práce přináší relevantní odborný přínos, dokládá dlouhodobou vědeckou orientaci autorky v dané problematice a podle mého názoru představuje dostatečný podklad pro pokračování habilitačního řízení.

Doporučuji proto předloženou práci k obhajobě.

Otázky k obhajobě

1. Který z testovaných farmakologických přístupů považuje autorka z hlediska klinické translace za nejperspektivnější a u jaké skupiny pacientů by jej ověřovala jako první?
2. Jak autorka metodologicky rozlišuje mezi skutečným ovlivněním úzkostného prožívání a změnou lokomoce, explorace či impulzivity v použitých animálních modelech?
3. Na základě čeho považuje autorka u spontánně hypertenzních potkanů změnu po lisinoprilu za „normalizaci“ behaviorálního profilu spíše než za prostý posun v aktivitě?
4. Které hlavní limity považuje autorka za nejzávažnější při převodu svých experimentálních výsledků do klinické kardiologické a psychiatrické praxe?

S pozdravem

Prof. MUDr. Julie Vašků, Ph.D.

Katedra pohybových aktivit a zdraví

Fakulta sportovních studií

Masarykova Univerzita

Brno