

Doc.MUDr.Vladimír Donáth, CSc., II. neurologická klinika SZU

FNsP F.D.Roosevelta, Nám. L.Svobody 1, 975 17 Banská Bystrica

Oponentský posudok

na habilitačnú prácu „**Vybrané aspekty sclerosis multiplex**“, ktorú predkladá **MUDr. Ema Kantorová, PhD**, odborná asistentka Neurologickej kliniky JLF UK v Martine v študijnom odbore 5112 neurológia.

Vlastná habilitačná práca je napísaná na 58 stranách a doplnená prílohami. Rozčleňuje sa do 9 kapitol, ktoré sa ďalej delia podľa desiatinného systému. Súčasťou práce sú ciele práce, komentár k hlavným prácam autorky, zoznam pozitívnych skratiek, zoznam použitej literatúry a už spomenuté prílohy, ktoré tvorí 7 najdôležitejších publikácií autorky. Okrem už uvedeného, práca obsahuje 4 tabuľky, 3 obrázky z vlastného archívu, zoznam použitej literatúry v abecednom poradí, zoznam publikácií, citácií, grantov a ocenení, vrátane štatistiky publikačnej činnosti a ohlasov.

Popis práce:

V *Úvode* autorka uvádza základnú charakteristiku ochorenia Sclerosis multiplex ako heterogénneho chronického multiložiskového ochorenia centrálneho nervového systému ktoré postihuje najmä mladých dospelých jedincov v produktívnom veku. Poukazuje na negatívny vplyv choroby na kvalitu s vážnymi socioekonomickými dôsledkami. V poslednej dobe rapídne pribúdajú informácie o molekulárnej genetike, epigenetike a s nárastom ďalších údajov o patologických a metabolických znakoch ochorenia. Pre pacienta je však najdôležitejšou otázkou dlhodobá stratégia liečby a sledovania jej prípadných nežiadúcich účinkov. Cieľom je individualizovať liečebné stratégie. Napriek nespornému vedeckému pokroku zostáva ešte množstvo nových nezodpovedaných otázok.

V druhej kapitole *Problematika sclerosis multiplex* autorka rozoberá definíciu ochorenia, epidemiológiu, pričom o.i. sa tu nachádza dôležitý údaj zo Slovenskej republiky o prevalencii, ktorá u nás dosahuje 122 na 100 000 obyvateľov a incidencia 8 na 100 000. Diagnostické kritériá sú zahrnuté do podkapitoly. Uvedené sú štyri základné diagnostické postupy. Po nich nasleduje prehľad klinických príznakov. Najvýznamnejšiu časť diagnostiky sclerosis multiplex tvorí vyšetrenie magnetickou rezonanciou mozgu a miechy, ktorej autorka venuje primeranú časť práce. Zaoberá sa aj medzinárodnými diagnostickými kritériami, ktoré vyplývajú z tejto metodiky.

Ďalšie významné diagnostické postupy sclerosis multiplex tvorí vyšetrenie cerebrospinálneho likvoru so zameraním na oligoklonálne pásy a vyšetrenie multimodalitnými evokovanými potenciálmi.

V podkapitole diferenciálnej diagnostiky prehľadnými tabuľkami uvádza základné rozdiely medzi sclerosis multiplex a inými zápalovými demyelinizačnými ochoreniami CNS ako sú akútna diseminovaná encefalomyelitída (ADEM), neuromyelitis optica (NMO) a kategória neuromyelitis optica spektrum ochorení (NMO-spektrum).

V tretej kapitole sa autorka zaoberá *fenotypmi sclerosis multiplex*. Charakterizuje klinicky izolovaný syndróm, rádiologicky izolovaný syndróm, relapsujúco remitujúcu formu, relapsujúco progredujúcu formu, sekundárne progresívnu formu a primárne progresívnu formu sclerosis multiplex. V súčasnosti sa odporúča rozdeľovať fenotyp SM na aktívny a progredujúci.

V štvrtej kapitole sa rozoberá *etiopatogenéza sclerosis multiplex* s fokusovaním na autoimunitnú, neurodegeneratívnu, excitotoxickú a vaskulárne teórie. Pozornosť sa venuje aj genetickým faktorom vzniku sclerosis multiplex.

Piata kapitola sa venuje *liečbe sclerosis multiplex*, pričom prehľadnou tabuľkovou formou podáva komplexnú informáciu.

Šiestu kapitolu tvorí *hlavná časť práce*. Ako cieľ práce autorka uvádza rozšírenie diagnostických prístupov k sclerosis multiplex, zlepšenie možnosti diferenciálnej diagnostiky voči iným ochoreniam CNS, zameranie sa na podkôrovú šedú hmotu ako oblasť ktorá má dôležitý význam v etiopatogenéze ochorenia, zistenie korelácie genotypu s fenotypom SM a na základe toho modifikovať prístupy k liečbe a poukázať reálne riziká ktoré sú potenciálne spojené s podávaním imunomodulačných liekov.

Za každou kapitolou nasleduje podkapitola s otázkami, ktoré sa riešia v hlavnej časti práce.

V ďalšej časti habilitačnej práce autorka uvádza komentár k jej jednotlivým relevantným publikáciám. Prezentujú sa nové, neštandardné metódy sledovania zmien nervového tkaniva (Publikácia 1,2), ako aj metódy, ktoré majú ľahko dostupné a jednoznačné výstupy (Publikácia 1,2). Dokumentujú sa možnosti laboratórnej diagnostiky a paraklinických metód (Publikácia 3,4,5) ako aj o otázky genetických faktorov (Publikácia 6,7). Pripomína sa skúsenosť z praxe, že pohľad na ochorenia mozgu musí mať vždy široký záber, pretože sa môžu objaviť aj zriedkavé ochorenia pripomínajúce zápalové demyelinizačné zmeny, ktoré sú však spôsobené iným etiopatogenetickým procesom (Publikácia 4). Variabilný priebeh SM môže byť spôsobený difúzne prebiehajúcim neurodegeneratívnym procesom (Publikácia 2,5), rozdielmi v postihnutí podkôrovej šedej hmoty mozgu (Publikácia 5), prevahou excitotoxických pochodov (Publikácia 5), či rozdielmi v genetických predispozíciách (Publikácia 6).

Veľký nárast záujmu o genetické biomarkery súvisí i s nekonštantnou odpoveďou pacientov s SM na liečbu imunomodulačnými preparátmi. Predpokladáme, že alelické varianty, ktoré ovplyvňujú fenotyp SM (Publikácia 6) sú zároveň zodpovedné za efektivitu liečebných preparátov. V tomto smere je potrebné doplniť ďalšie multicentrické štúdie vo viacerých populáciách.

Vzhľadom na rôznorodé genetické predpoklady vzniku SM sa dá očakávať, že závažnosť komplikácií spojených s imunomodulačnou liečbou sa bude medzi pacientami líšiť (Publikácia 8). Na tomto poli sa tiež hľadajú nové potenciálne laboratórne, genetické a zobrazovacie markery. ntuje sa zlepšili sa tiež možnosti laboratórnej diagnostiky a paraklinických metód (Publikácia 3,4,5) a otvorili sa otázky genetických faktorov (Publikácia 6,7).

V etiopatogenéze SM sa v poslednom desaťročí diskutuje problém neurodegenerácie. Niektoré moderné vyšetrovacie postupy však ukazujú, že rozsah neurodegeneratívnych zmien je väčší než sme pôvodne predpokladali, a že neuroaxonálna strata sa objavuje aj v miestach, kde sme nezaznamenali aktívny zápalový prejav SM (Publikácia 2, 4). Medzi veľmi senzitívne testy na hodnotenie neuroxonálnych zmien patrí štandardné MR s meraním atrofie (Publikácia 4), zrkové evokované odpovede (Publikácia 2), sledovanie zmien hrúbky očného nervu (Publikácia 2), ale aj nadštandardné MR metódy, ako napríklad 1H-MRS (Publikácia 5). Potenciálnym mechanizmom neurodegeneratívneho poškodenia sa javí alelický variant génu kódujúceho NMDA receptoru, či transportný systém excitotoxického prenášača glutamátu.

Po zhodnotení práce sa vyjadrujem k následným bodom

a/ aktuálnosť zvolenej témy

Zvolená téma je vysoko aktuálna. Sclerosis multiplex postihuje hlavne mladých ľudí v produktívnom veku s zvláštnym dôrazom na epidemiologické charakteristiky na území Slovenskej republiky. Včasný záchyt, diagnostika a primeraný liečebný výstup má z tohto

pohľadu nesmierny význam.

b/ či práca splňa stanovené ciele

Práca nepochybne splnila stanovené ciele

c/ aké nové poznatky práca prináša

Autorka v práci použila nové diagnostické metódy, pričom zhodnotila aj možnú pozíciu v diagnostickom procese. Napríklad testovala efektivitu zrakového evokovaného potenciálu (VEP), MR vyšetrenia a oftalmologickej metódy: laserovej polarimetrie s variabilnou korneálnou kompenzáciou (GDx) v hodnotení neurodegeneratívnych zmien. GDx sa používa zriedkavejšie a je menej preskúmaná než optická koherentná tomografia (OCT) očného nervu. Ďalším zistením je amplitúda krivky VEP, ktorá korelovala s neuroaxonálnym poškodením, t.j. atrofiou mozgu. V tej istej práci zistila, že amplitúda krivky VEP korelovala s neuroaxonálnym poškodením, t.j. atrofiou mozgu.

V ďalšej práci dokumentovala, že multikomponentné T2 mapovanie je významné, pretože poskytuje informáciu o stave bielej hmoty ako celku. Informáciu je možné využiť pri výbere liečebných prostriedkov a ďalšom manažmente terapeutického procesu.

Autorka so spoluautormi zistili, že u pacientov sa v hypotalame znižuje koncentrácia NAA (znamená stratu buniek, neurónov) a zároveň zvyšuje koncentrácia GLU (prevaha excitotoxického neuroprenášača) v korelácii s aktivitou ochorenia a výškou MSSS. Koncentrácie GLU korelovali s mierou depresie a únavy u pacientov s SM a boli nezávislé na veku. Vplyv GLU na únavu a depresívne skóre sa u zdravých kontrol nenašiel. U kontrolných jedincov sa naopak hladiny GLU znižovali so zvyšujúcim sa vekom. Z práce vyplýva, že postihnutie hypotalamu, ako jednej časti podkôrovej šedej hmoty mozgu, je pre SM patognomické. Pacientov zo sledovaného súboru mali poškodenie neurónov hypotalamu v priamej súvislosti s koncentraciami excitotoxického glutamátu, preto autori predpokladajú, že zánik nervových buniek v sledovanej oblasti spôsobuje kumulácia glutamátu.

Otázky pre autora

Ktoré z vašich výsledkov považujete za najdôležitejšie a plánujete sa nimi v budúcnosti venovať?

Záver:

Predložená práca splňa kritériá habilitačnej práce ako podklad pre habilitačné konanie a po jej obhájení odporúčam udeliť vedecko-pedagogickú hodnosť docent v študijnom odbore 5112 neurológia

V Banskej Bystrici 11/11/2017

