

OPONENTSKÝ POSUDOK

na habilitačnú prácu „Vybrané aspekty sclerosis multiplex“.

Autorka: **MUDr. Ema Kantorová, PhD.**

Študijný odbor: **5112 Neurológia**

Predložená práca, vrátane obsahu a zoznamu použitých 112 bibliografických odkazov má 58 strán a ako prílohu 7 hlavných publikácií autorky. Autorka v úvode práce predkladá prehľad súčasných poznatkov o definícii pojmu sclerosis multiplex (SM), epidemiológii ochorenia, diagnostických kritériách, klinických príznakoch, spektre vyšetrení používaných pri podozrení na SM, diferenciálnej diagnostike a klinických škálach hodnotiacich postihnutie pacienta s SM.

Autorka sa v úvodnej časti venuje prehľadu súčasných poznatkov o nasledujúcich aspektoch sclerosis multiplex:

1. využitiu magnetickej rezonancie v rozlíšení zmien mozgu pri SM v porovnaní s prirodzeným procesom starnutia mozgu. Poukazuje na význam zobrazovacích metód v detekcii miery axonálneho postihnutia a neurodegenerácie pri SM s možnosťou použitia kombinácie metód.

2. aspektu fenotypového odlišenia sclerosis multiplex, fulminantným a benígnym formám choroby

3. aspektu etiopatogenézy SM s podporou teórie neurodegenerácie vlastnými nálezmi a to z pohľadu excitotoxického pôsobenia glutamátu v subkortikálnej šedej hmote mozgu. Rozoberá otázky genetických aspektov fenotypu SM v sledovanej skupine pacientov.

4. aspektu liečby sclerosis multiplex - zameriava sa na prehľad rizík súčasnej dostupnej liečby imunomodulačných preparátov a rozoberá mechanizmy vzniku komplikácií liečby SM.

Ciele práce, ktoré si vytýčila autorka sú nasledovné:

- rozšíriť diagnostické prístupy k sclerosis multiplex
- zlepšiť možnosti diferenciálnej diagnostiky SM
- zamerať sa na podkôrovú šedú hmotu vo vzťahu k etiopatogenéze ochorenia
- zistiť koreláciu genotypu s fenotypom SM a na základe toho modifikovať liečebné postupy
- ukázať reálne riziká, ktoré sú spojené s liečbou SM imunomodulanciami.

Autorka predkladá nasledujúce publikácie, v ktorých sa zaoberá horeuvedenými aspektami sclerosis multiplex:

1. publikácia: Baranovičová E, Mlynárik V, Kantorová E, Hnilicová P, Dobrota D. Quantitative evaluation of cerebral white matter in patients with multiple sclerosis using multicomponent T2 mapping. Neurological Research 2016, IF (JRC) 2016=1,376. V tejto práci porovnávajú autori nálezy 29 pacientov so SM a 27 kontrol v nálezoch magnetickej rezonancie. Multikomponentné T2 mapovanie bielej hmoty hodnotia autori práce ako inovatívny a účinný nástroj na hodnotenie stupňa zmien súvisiacich s SM ako aj v diferenciálnej diagnostike voči iným ochoreniam.

2. publikácia: Kantorová E, Žiak P, Kurča E, Koyšová M, Hladká M, Zeleňák K, Michalík J, Sedláková A. Visual evoked potential and magnetic resonance imaging are more effective markers of multiple sclerosis progression than laser polarimetry with variable corneal compensation. *Frontiers in Human Neuroscience* 2014, IF (JCR) 2014 = 3,626. V tomto výskume boli porovnaní 17 pacienti s SM a prekonanou optickou neuritídou a 24 pacientov s SM bez optickej neuritídy s kontrolnou skupinou 22 zdravých osôb. Výsledné hodnoty latencií VEP korelovali s parametrami EDSS a MR, pričom zmeny neboli podmienené prekonanou optickou neuritídou a teda VEP a MR sa ukázali ako senzitivnejšie hodnotenia neuroaxonálneho poškodenia mozgu než laserová polarimetria s variabilnou korneálnou kompenzáciou.

3. publikácia: Kantorová E, Marcinek J, Zeleňák K, Kantor K, Michalík J, Sivák Š, Kurča E, Plank L. Tumefactive demyelination of the spinal cord. *Spinal Cord* 2015, IF (JCR) 2015= 1,546. V práci je prezentovaný prípad 52-ročného muža s fulminantnou formou progresívneho demyelinizačného poškodenia miechy s diskusiou úskalí v diagnostike SM s odlišením od NMO a NMO variant.

4. publikácia: Sivák Š, Jantorová E., Kurča E, Marcinek J, Slávik P, Michalík J, Nosál V. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis as a rare cause of pain in cervical spine. *BMC cancer* 2016. IF (JCR) 2016 = 3,288. Ide o popis kazuistiky 56-ročnej pacientky s primárnou difúznou leptomeningeálnou gliomatózou mozgového kmeňa a bazálnych častí mozgových hemisfér. V práci je diskutovaná náročnosť diagnostiky v rámci odlišenia SM, autoimúnnych encefalitíd a gliómových nádorov CNS.

5. publikácia: Kantorová E., Poláček H, Bittšanský M, Baranovičová E, Hnilicová P, Čierny D, Sivák Š, Nosál V, Zeleňák K, Kurča E. Hypothalamic damage in multiple sclerosis correlates with disease activity, disability, depression and fatigue. *Neurological Research* 2017. IF (JCR)=1,418. Výsledkom práce je zistenie, že u pacientov s SM sa v hypotalame znižuje v porovnaní so zdravými kontrolami koncentrácia NAA a zvyšuje koncentrácia glutamátu v korelácii s aktivitou ochorenia a výškou MSSS. Hodnoty glutamátu korelovali s mierou depresie a únavy pacientov. Postihnutie hypotalamu ako podkôrovej časti mozgu sa javí pre SM ako patognomické.

6. publikácia: Michalík J, Čierny D, Kantorová E, Kantárová D, Juraj J, Párnická Z, Kurča E, Dobrota D, Lehotský J. The association of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis. *Neurological Research* 2015, IF= 1,418. V práci sa prezentujú výsledky genetického testovania rizika SM na Slovensku s nálezom spojitosti výskytu SM u ľudí s haplotypom DRB1*15:01-DQB*06:02 a taktiež sa definovali alely spojené so zníženým rizikom rozvoja SM. Prínosom je možnosť identifikácie rizikovejších pacientov s potrebou eskalácie DMT liečby SM.

7. publikácia: Kantorová E, Bittšanský M, Sivák Š, Baranovičová E, Hnilicová P, Nosál V, Čierny D, Zeleňák K, Bruck W, Kurča E. Anaplastic astrocytoma mimicking progressive multifocal leucoencephalopathy: A case report and review of the overlapping syndromes. *MBC Cancer* 2017. IF = 3,288. V tejto práci sa diskutuje prípad mladej pacientky s SM s neskorším vznikom malígneho gliového tumoru mozgu ako koincidencie dvoch ochorení.

Na základe predložených prác autorka sumarizuje svoje nálezy, ktoré prispievajú k zlepšeniu kvality diagnostiky SM z pohľadu zobrazovacích metód, sledovania rozsahu zmien mozgu následkom sclerosis multiplex (práca 1 a 2), z pohľadu laboratórnej diagnostiky

a paraklinických elektrofyziologických metód (práce 3, 4 a 5), a prínos genetických analýz u pacientov s SM (práca 6 a 7). Autorka s odkazom na horeuvedené publikácie poukazuje na zodpovednosť v hodnotení získaných nálezov, upozorňuje na variabilnosť ochorenia a na atypické alebo zriedkavejšie formy sclerosis multiplex.

Oponentka práce nemá zásadnejšie pripomienky k predloženej práci.

Záver oponentského posudku

Predložená práca podáva prehľad nálezov vedeckých prác venovaných vybraným aspektom v diagnostike a diferencálnej diagnostike sclerosis multiplex. Práca ďalej uvádza prínos vybraných zobrazovacích metód mozgu v stanovení miery postihnutia sivej bielej hmoty mozgu pri tomto ochorení. Práca je napísaná primeraným vyhovujúcim štýlom a zrozumiteľne. Zvolená téma je aktuálna. Metódy výskumu a stanovené ciele sú jasné a zrozumiteľné. Práca má potenciál signifikantného prínosu výsledkov výskumu do klinickej praxe v zlepšení diagnostických postupov ale i stratégie terapeutických postupov u pacientov so sclerosis multiplex. Predloženú prácu hodnotím celkovo kladne a odporúčam aby MUDr. Eme Kantorovej, PhD. bol po úspešnej obhajobe habilitačnej práce udelený titul docent v odbore neurológia.

Košice 10. novembra 2017.

Doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.
Neurologická klinika UPJŠ LF a UN L.Pasteura Košice