Posudek oponenta habilitační práce

Univerzita Komenského v Bratislave
Lekárská fakulta
Špitálska 24
813 72 Bratislava
Slovensko

Habilitační obor	Neurologie
Uchazeč	**MUDr. Darina Slezáková, Ph.D.**
	odborná asistentka II. neurologické kliniky LF UK v Bratislavě a UNB
Habilitační práce	Multidimenzionálny pohľad na sclerosis multiplex: progresia ochorenia a nefarmakologické intervencie
Oponent	prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MHA
Pracoviště	Neurologická klinika 3.LF UK a FNKV Praha

Text posudku:

Práce se zabývá současnými poznatky o etiologii, patofyziologii, diagnostice a terapii roztroušené sklerózy s důrazem na včasnou diagnostiku a léčbu již ve fázi časného onemocnění. Důraz je kladen na vhodnou životosprávu, střevní mikrobiom a dlouhodobou cílenou rehabilitaci. Práce je rozdělena do dvou částí: první obecná část má 62 stran, druhou část tvoří soubor 7 vlastních prací doplněných vlastním krátkým komentářem. Tato část má 67 stran. Na dalších 51 stranách je 451 citací z recentní světové literatury. Celkově má předkládaná práce 188 stran.

Autorka se v první části textu zabývá roztroušenou sklerózou (RS), což je multifaktoriální chronické onemocnění s variabilním průběhem, heterogenním klinickým obrazem a rozdíly v odpovědi na podanou léčbu. Zhoršování fyzické a psychické disability může být způsobeno tzv. doutnajícím zánětem (smoldering), což je zcela jiná situace, než známe u akutního vzplanutí (ataky). Prevence a zpomalení progrese je nutné dát do souvislosti s ovlivněním

střevního mikrobiomu, změnou životosprávy a další nefarmakologickou léčbou. Důraz je kladen na personalizovaný přístup.

V obecné části autorka shrnuje etiopatogenezi RS, kde jsou zdůrazněny faktory vnějšího prostředí a vlastní chování nemocného (střevní mikrobiom, výživa, obezita, infekce – zejména EBV, kouření, nedostatek vitaminu D apod.). Zabývá se adaptivní imunitou, funkcí mikroglie, fokálním zánětem i chronickým doutnajícím zánětem, pro který je typické udržování zánětu v chronických ložiscích, což se ale klinicky neprojevuje (chybí atakovitý průběh nemoci). Autorka také zmiňuje genetické faktory, resp. poukazuje na to, že RS je polygenetické onemocnění s množstvím genetických variant, kdy kombinace s faktory zevního prostředí (již zmiňovaná infekce, koření, nedostatek vitaminu D apod.) vede k rozvoji RS.

Roli také hraje modifikace střevního mikrobiomu (změna stravovacích návyků, užívání omega 3 mastných kyselin apod.), redukce nadváhy a pravidelné cvičení. Autorka také zmiňuje význam komorbidit, které se nacházejí až v 50-70 % (kardiovaskulární onemocnění, porucha funkce štítné žlázy, diabetes mellitus, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida apod).

Autorka se také stručně zabývá klinickým obrazem a průběhem nemoci s tradičním dělením na relaps-remitentní průběh, sekundárně progresivní a primárně progresivní typ. Upozorňuje na koncept prodromální fáze RS spojené s únavou, poruchami spánku, úzkostí či depresí. Dále uvádí radiologický izolovaný syndrom, u kterého se nacházejí typické demyelinizační léze na MR bez klinických příznaků. Je třeba sledovat i další biomarkery zánětu, například hladiny neurofilament v seru, které ukazují na rozpad axonu a tím nepřímo na aktivitu nemoci.

Je zde zmiňován nový koncept pohledu na RS jako na onemocnění, které probíhá kontinuálně, a je ovlivněno schopností jedince kompenzovat probíhající zánět spojený s atrofií mozku a míchy. Je tedy důležité, jaká je jeho tzv. neurologická rezerva.

Heterogenita klinických příznaků se hodnotí podle jednotné škály EDSS, je ale třeba také stanovit kognitivní funkce. V diagnostice a monitoraci je důraz kladen na vhodné biomarkery – základem je vyšetření MR jako základní pomůcka pro diagnostiku a monitoraci v průběhu času (s odpovědí na danou zvolenou léčbu a stanovení úbytku mozkové a míšní tkáně). Vhodné je doplnit vyšetření oligoklonálních pásů IgG, lehké řetězce neurofilament či GFAP.

Ve farmakologické léčbě dominují léky ovlivňující průběh nemoci (DMD), kterých je v současné době k dispozici velmi mnoho. Důraz je také kladen na ovlivnění B-buněk (antiCD20, BTK inhibitory, CAR-T buňky).

Nefarmakologická léčba zahrnuje pohybovou aktivitu s podporou střevního mikrobiomu (kombinace aerobního a anaerobního cvičení, přerušované hladovění, antioxidanty, omega 3 mastné kyseliny apod.). Je možné využít techniky mindfulness, Wim Hofovu metodu (WHM) či další dechové techniky.

V druhé části předkládané práce autorka uvádí komentovaný soubor svých 7 prací, je hlavní autorkou nebo spoluautorkou.

1. Řeší zde možnost použití Wim Hofovy metody (30 pacientů s RS, provádění 12 týdnů) s tím, že výsledkem je zlepšení únavy, zrychlení psychomotorického tempa a zlepšení exekutivních funkcí.

2. V další práci uvádí, že střevní mikrobiom lze ovlivnit tancem (36 pacientů s RS, 12 týdnů). Výsledkem je také zlepšení mobility, exekutivních funkcí a zvýšení psychomotorického tempa.

3. V observační studii s 64 pacienty ukazuje vztah mezi objemem mozku, aktivitou nemoci měřené dle EDSS a léčbou. Atrofie mozku je výraznější u nemocných s progresivním průběhem nemoci, vyšším EDSS. Čím dříve je nasazena adekvátní léčba, tím lépe se nemoc následně vyvíjí.

4. Další práce je zaměřena na výzkum extracelulární DNA – je vyšší u RS než u kontrolního zdravého souboru.

5. V další práci se zaměřuje na vliv Tai-chi (23 osob s RS, 12 měsíců) na průběh nemoci a ukazuje, že u osob s RS po tomto cvičení dochází k zlepšení rovnováhy, snížení úzkosti a zrychlení psychomotorického tempa.

6. V této práci řeší pomocí dotazníkových výskyt syndromu neklidných nohou (RLLS) u nemocných s RS. Ukazuje se, že se vyskytuje u 26 % osob (vypočteno z celkového vyšetřeného souboru 200 osob). Kromě dotazníků je soubor vyšetřen také laboratorně – hladina železa, vitaminy, funkce štítné žlázy.

7. V této práci řeší, jak se uplatní chronický zánět u RS a ukazuje, že u osob s RS (vyšetřeno 169 pacientů) se vyskytují významně vyšší hladiny cholesterolu a LDL, které navíc korelují s vyšší hodnotou EDSS.

V závěru autorka stručně shrnuje výsledky výše zmíněných prací.

Dotazy oponenta:

1. Jaký je váš pohled na možný vliv lepku na rozvoj a udržování chronického zánětu u RS ve smyslu alergie na lepek či glutenové hypersensitivity?
2. Doporučila byste nemocným s RS cvičit jógu? Jaký typ?

Závěr

Habilitační práce MUDr. Dariny Slezákové, Ph.D. " Multidimenzionálny pohľad na sclerosis multiplex: progresia ochorenia a nefarmakologické intervencie " jednoznačně ***splňuje*** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Neurologie.

Habilitační práce je kvalitní, precizní a velmi pěkná. Shrnuje publikace autorky, které jsou prioritní nejen v českém, ale i ve světovém písemnictví. Přináší celou řadu nových vědeckých poznatků, které lze využít jak v klinické praxi, tak v dalším výzkumu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem doporučuji vědecké radě Lékařské fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě, aby přijala tuto habilitační práci v předložené podobě k obhajobě a na jejím základě **doporučuji MUDr. Darině Slezákové, Ph.D., udělit titul docentka Neurologie.**

Praha, 20.ledna 2026

prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MHA
přednostka Neurologické kliniky 3.LFUK a FNKV
Šrobárova 50/1150
100 34 Praha 10