OPONENTSKÝ POSUDOK

na habilitačnú prácu **„Multidimenzionálny pohľad na sclerosis multiplex: progresia ochorenia a nefarmakologikcé intervencie“.**
Autorka: **MUDr. Darina Slezáková, PhD.**
Študijný odbor: **5112 Neurológia**

Predložená práca, vrátane obsahu a zoznamu použitých 451 bibliografických odkazov má 188 strán a prílohu - 7 publikácií autorky. Autorka v prvej teoretickej časti práce uvádza prehľad súčasných poznatkov o patofyziológii sclerosis multiplex (SM) s podrobnejším popisom konceptu „tlejúcej SM“ a významu životosprávy, črevného mikrobiómu, fyzickej aktivity a cvičenia, ako nefarmakologických intervencií u pacientov s SM. V druhej časti práce je komentovaný súbor siedmych publikovaných prác autorky. Záverečná časť práce obsahuje návrhy na implementáciu výsledkov výskumu do praxe, s cieľom zlepšiť dlhodobú prognózu pacienta.

Autorka sa v úvodnej časti venuje prehľadu súčasných poznatkov o nasledujúcich aspektoch sclerosis multiplex: epidemiológii a etiopatogenéze, definícii pojmov „tlejúca SM“, faktorom ovlyvňujúcim individuálny priebeh a prognózu choroby, novému pohľadu na fenotypy SM, symptómom SM, diagnostike a súčasnej liečbe ochorenia, súčasných poznatkoch vplyvu nefarmakologických prístupov v manažmente SM, ako je pohybová aktivita, výživa, protizápalové stravovacie vzory a nutričné doplnky.
V ďalšej časti je komentovaný súbor siedmich prác:

Publikácia 1: Slezáková D, Adamová LM, Marček P, Kadlic P, Konečná M, Valkovič P, Minár M. A supplementary training program integrating cold exposure, breathing exercises and mindfulness as a complementary treatment for neuropsychological aspects of multiple sclerosis – a pilot intervetional study. Mult Scler Relat Disord. 2025 Apr 16; 99:106450. V tejto práci autori overovali u 12 pacientov s SM a 13 kontrol účinnosť Wim Hofovej metódy (WHM) ako spojenia dychového cvičenia, expozície chladu a mentálneho sústredenia na autonómny systém, zápalové cytokíny a neuropsychické nastavenie pacientov s SM a dokázali významné zlepšenie vo všetkých sledovaných oblastiach v prospech WHM skupiny ako dostupnú a bezpečnú metódu nefarmakologickej intervencie u SM.

Publikácia 2: Adamová LM, Slezáková D, Hric I, Nechalová L, Berisha G, Olej P, Chren M, Chlapcová A, Penesová A, Minár M, Bielik V. Impact of dance classes on motor and cognitive functions and gut microbiota composition in multiple sclerosis patients: randomized controlled trial. Eur J Sport Sci. 2024 Aug ; 24:1186-1196. V tejto práci autori analyzovali u 16 pacientov s SM v intervenčnej skupine a u 13 pacientov s SM v kontrolnej skupine, efekt 12-týždňového tanečného programu ako pohybovej aktivity. Zistili signifikantné zlepšenie v testoch mobility, jemnej motoriky, exekutívnych funkciách a psychomotorickej rýchlosti. Mokrobiologická analýza týchto pacientov ukázala signifikantný nárast prospešných komenzálnych baktérií a pokles patogénov; efekt na depresiu, úzkosť a únavu nebol signifikantný.

Publikácia 3: Slezáková D, Kadlic P, Jazberová M, Boleková V, Valkovič P, Minár M. Brain volume loss in multiple sclerosis is independent of disease activity and might be

prevented by early disease-modifying therapy. Neurol Neurochir Pol. 2023; 57(3): 282- 288. V tejto práci v kohorte 64 pacientov s SM ukázala analýza mozgovej MR-volumetrie, že miera atrofie mozgu nebola závislá od relapsov a MR aktivity, ale súvisela so stupňom EDSS a progresívnym fenotypom SM. Tieto zistenia podporujú koncept PIRA a progresívnej neurodegenerácie u SM. Prediktorom atrofie mozgu aj postihnutia pacienta bolo oneskorenie nasadenia liečby DMT.

Publikácia 4: Marček P, Kadlic P, Adamová LM, Tóthová Ľ, Pastorek M, Kovalčíková AG, Valkovič P, Minár M, Slezáková D. Extracellular DNA and deoxyribonuclease activity as potential biomarkers of inflammation in multiple sclerosis . Mol Neurobiol 2025 Apr 8. V tejto práci autori zistili v kohorte 44 pacientov s SM a 15 zdravých kontrol signifikantne vyššie hladiny ecDNA u pacientov s SM v porovnaní s kontrolami, vyššie hodnoty ecDNA a aktivita DN-ázy korelovali so zápalovými markermi, EDSS, s aktívnymi léziami na MR mozgu. Dospeli k záveru, že stanovenie ecDNA a aktivita DN-ázy v krvi sú perspektívne biomarkery zápalovej záťaže u SM a je možné ich využiť na identifikáciu pacientov so subklinickou zápalovou aktivitou.

Publikácia 5: Menkyová I, Šťastná D, Novotná K, Šaling M, Lisá I, Veselý T, Slezáková D, Valkovič P. Effect of thai-chi on balance, mood, cognition, and quality of life in women with multiple sclerosis: a one-year prospective study. Explore (NY). 2024; Mar-Apr; 20(2):188-195. V tejto práci autori analyzovali u 23 pacientiek s SM vplyv thai-chi a zistili, že programovaný tréning viedol k signifikantnému zlepšeniu rovnováhy, psychomotorického tempa, prejavov úzkosti a mentálnej zložky kvality života. Odporúčajú túto metódu cielenej pohybovo-mentálnej intervencie ako štandard nefarmakologickej liečby pacientov s SM.

Publikácia 6: Minár M, Petrleničová D, Valkovič P. Higher prevalence of restless legs syndrome/Willis Ekbom disease in multiple sclerosis patients is related to spinal cord lesions Mult Scler Relat Disord. 2017, Feb 12:54-58. Táto štúdia zistila výskyt RLS u 26% z 200 pacientov s SM; čo predstavuje vyšší výskyt ako v bežnej populácii, prediktorom výskytu RLS boli miechové lézie na MR,

Publikácia 7: Ďurfinová M, Procházková Ľ, Petrleničová D, Bystrická Z, Orešanská K, Kuračka Ľ, Líška B. Cholesterol level correlate with disability score in patients with relapsing-remitting form of multiple sclerosis. Neurosci Lett. 2018, Nov 20; 687:304-307. V tejto práci porovnávajú autori hodnoty lipidov a homocysteínu v krvi u 169 pacientov s SM a 38 kontrol s nálezom vyšších hladín celkového cholesterolu a LDH u pacientov s vyšším skóre EDSS a vysvetľujú to koreláciou s neurodegeneratívnym procesom pri SM .

Hlavnými výsledkami výskumu autorky sú:

- objasnenie patofyziologických procesov „skrytej progresie" SM, na základe výsledkov práce analyzujúcej súbor pacientov s relaps-remitujúcou formou SM, kde zistili, že mozgová atrofia koreluje s neurologickým postihnutím v stupnici EDSS aj pri absencii relapsov a nových lézií na MR mozgu, čo podporuje koncept „tichej progresie", konceptu PIRA a tzv. „tlejúcej SM" ,
- zistenie, že oneskorenie začatia imunoterapie u pacienta s SM je nepriaznivý prediktívny faktor progresie disability pacienta,
- identifikácia ecDNA ako možného molekulárneho biomarkera chronickej imunitnej aktivácie u SM na zákalde nálezu zvýšených hladín extracelulárnej DNA (ecDNA) korelujúcich s aktivitou ochorenia u pacientov s relaps-remitujúcou SM aj progresívnou

SM, identifikácia poklesu DN-ázovej aktivity u pacientov počas relapsu SM a korelácie ecDNA so zápalovými cytokínmi a markermi oxidačného stresu a mierou neurologického postihnutia v EDSS stupnici,

- zistenie, že oneskorenie začatia imunoterapie u pacienta s SM je nepriaznivý prediktívny faktor progresie disability pacienta.

Na základe predložených prác autorka sumarizuje svoje nálezy výskumu, ktoré poukazujú na potrebu precíznejšieho monitorovania aktivity ochorenia nad rámec sledovania iba relapsov aktivity a podporujú implementáciu a využitie cielene navrhnutých nefarmakologických intervencií vrátane špecifických pohybových programov metód, úpravy výživových a metabolických parametrov, ktoré majú potenciál ovplyvniť niektoré patofyziologické mechanizmy, symptómy ochorenia a tým prispieť k zlepšeniu kvality života pacientov so SM.

Autorka s odkazom na horeuvedené publikácie poukazuje na potrebu komplexného hodnotenia stavu pacienta a prístupu k jeho liečbe, so skorým začatím liečby a potlačením zápalovej aktivity v CNS, s implementáciou biomarkerov v personalizovanom prístupe k hodnoteniu aktivity ochorenia a využitím multidisciplinárnych nefarmakologických prístupov. Oponentka práce nemá zásadnejšie pripomienky k predloženej práci.

Záver oponentského posudku

Predložená práca podáva prehľad nálezov vedeckých prác venovaných vybraným aspektom v monitorovaní aktivity ochorenia sclerosis multiplex a využitím multidisciplinárnych nefarmakologických prístupov. Práca je napísaná primeraným vyhovujúcim štýlom a zrozumiteľne. Zvolená téma je aktuálna, metódy výskumu sú jasné a zrozumiteľné. Práca je prínosom do klinickej praxe s potenciálom zlepšenia stratégie terapeutických postupov u pacientov so sclerosis multiplex. Predloženú prácu hodnotím celkovo kladne a odporúčam, aby MUDr. Darine Slezákovej, PhD. bol po úspešnej obhajobe habilitačnej práce udelený titul docent v odbore neurológia.

Košice 5. januára 2026.

Prof. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.
Neurologická klinika UPJŠ LF a UN L. Pasteura v Košiciach