



Prof. Dr. Homonnay Zoltán
MTA Doktori Tanácsa
TITKÁRÁNAK

1051 Budapest, V. Kerület
Nádor u. 7.

Tisztelt Professor Úr!

Mellékelten küldöm Dr. Kincses Zsigmond Tamás értekezésének opponensi bírálatát és egyben meg szeretném köszönni, hogy a dolgozat opponense lehettem.

Pécs, 2018. 10. 25.

Üdvözlettel:

Prof. Dr. Janszky József
egyetemi tanár, MTA-doktora
PTE Neurológiai Klinika
igazgatója





Opponensi vélemény

Dr. Kincses Zsigmond Tamás „Neurológiai betegségek neuroimaging markerei” című MTA doktori pályázatáról

A szerző 162 oldalas doktori pályázatot nyújtott be, mely 14, zömében első/utolsó szerzős közleményeken alapul, a közlemények többsége a klinikai idegtudományok vezető szakfolyóirataiban kerültek közlésre (pld. *Pain, Multiple Sclerosis, Brain Imaging and Behaviour*) a szűkebben vett témában jártas szakemberek jóváhagyásával. Kissé szokatlan szerkezet, hogy a dolgozat végén függelékben található a módszertan egy része, illetve, hogy az irodalomjegyzék közel 80 oldalas (a törzsszöveg fele).

A magyar nyelvű dolgozat érthető, bár nehezen követhető. A bíráló csak a dolgozat elolvasása után találta meg a disszertáció legvégén „megbújt” rövidítések jegyzékét, mely által érthetővé váltak az addig nem teljesen világos rövidítések a másodszori elolvasásra. A téziszüzetben egyáltalán nem szerepel rövidítésjegyzék. A munka nem tökéletes gondossággal szerkesztett (pld. „??” fejezetre vagy ábrára utalás a dolgozat 105., és 109. oldalán, vagy a téziszüzet 20. oldalán), a táblázatokban keverednek a magyar és angol szavak/kifejezések, egyes mondatok a közlemények közvetlen fordítását tükrözik (pld. 77. oldal: „az első szerző kézi lézió szegmentálást végzett”).

A dolgozat konklúzió fejezete nem igazán összefoglalás, inkább jövőre való kitekintés, számos még nem publikált közleményt tárgyal, ahelyett, hogy végső, összefoglaló következtést adna a jelen munkáról.

A dolgozat címe számomra több ponton is kérdéses: mit ért a szerző biomarker alatt? Egy patofiziológiai/morfológiai eltérés csoportszinten történő kimutatása valóban biomarker? Véleményem szerint a dolgozat egyes neurológiai betegségek patomechanizmusát célozza megérteni neuroimaging módszerekkel – ez szerintem sikerült is.

Kérdés: Az 5. fejezetben a szerző maga is leírja a jó biomarker ismérveit, pld., hogy szenzitív és specifikus: mindez csoportokat összehasonlító vizsgálatoknál nem értelmezhető, vagy ha igen, akkor jó lenne, ha ismernénk a szenzitivitás és specificitási adatokat.



A „neurológiai betegségek” szintén túl általános fogalom a címben, hiszen még a bevezetőben sincs áttekintés számos neurológiai betegség neuroimagingjéről. A bevezető fejezet „Neurológiai betegségek közös patomechanizmusa” alfejezete már eleve valószínűtlen, hogy megfeleljen saját címének: mi a közös patomechanizmusa a meningeomának, absence epilepsiának és a lumbágónak? Az itt található ábra is annyira általános, hogy jelzi: ezt a fejezetet felesleges volt megírni. Ettől függetlenül, felmerül, hogy számos, a dolgozatban tárgyalt betegségnek van közös patomechanizmusa.

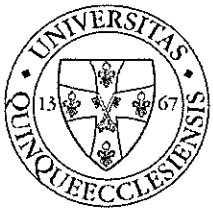
Kérdés: Mennyiben járultak hozzá a szerző neuroimaging vizsgálatai a közös patomechanizmusok megértéséhez?

Ellentmondásos, hogy a szerző elismeri ugyan, hogy a subcortikális struktúrák vizsgálatánál az intrakraniális volumennel (ICV) történő egyszerű osztás („normalizálás”) nem feltétlenül helyes módszer (hivatkozik Perlaki és mtsai közleményére), mégis mindvégig ezzel operál. Az idézett közleményben Perlaki és mtsai vezette munkacsoportunk nemcsak azt mutatta ki, hogy más-más eredmény jön ki a hippocampalis térfogat nemi különbségeit illetően, ha „normalizálunk” vagy ha multivariáns elemzésben kontrollálunk az ICV-re (ez utóbbi esetben nem mutatható ki nemi különbség), hanem összehasonlított egy hasonló fejméretű férfi és női csoportot: ha a két csoport fejmérete hasonló, akkor nem volt különbség a hippocampusok térfogatát illetően. Mindezt egy meta-analysis is megerősítette (Tan és mtsai, Neuroimage, 2016). Természetes ez nem von le semmit a szerző azon felfedezéséből, hogy egyes agyi struktúrák férfiakban jobban öregsznek, mint nőkben.

16. oldalon a lateralizációs index reciproka szerepel, gondolom, elírás lehet (közel azonos kétoldali voxelszám esetén a nevező 0-hoz konvergál, azaz a képlet a végtelenhez).

Fejfájásokban a fehérállományt (2.2.2.3. fejezet) illetve a nyugalmi hálózatokat (2.3.1.3. fejezet) vizsgálva a képfeldolgozás során a jobb és baloldali felvételeket tükrözték a sagittális tengelyre (a fejfájás oldalának megfelelően), ugyanakkor a 2.5. fejezetben (ahol a subcortikális struktúrák volumenjeit vizsgálták) kimutatták, hogy nem tanácsos tükrözni az aszimmetria miatt.

Kérdés: Van-e különbség a szimmetria tekintetében az fMRI, fehérállományi, illetve szürkeállomány vizsgálatánál vagy pusztán az egyik felfedezés megelőzte a másikat (azaz



időrendben később történtek a volumetria vizsgálatok, ahol először merülhetett fel ez a probléma)?

Kérdés: 11. oldalon (fehérállományi mikrostruktúra vizsgálata fejfájásbetegségekben) a szerző megjegyzi, hogy a parametrikus elemzés nem feltétlenül megfelelő. Miért van ez így, illetve a szerző vizsgálatai igazolták-e ezt a hipotézist?

Kérdés: Miért pont depresszióra szűrték a fejfájásos betegeket, és miért volt kizáró ok a depresszió?

Kérdés: Az aurás migrénes beteg hálózati aktivitása azonos volt az egészségesekével, de magasabb a nem-aurás migrénesekénél, sőt nem-aurás migrénben ez az aktivitás még alacsonyabb is az egészségesekhez képest is (2.3.2. fejezet). Levonhatjuk-e azt a következtetést, hogy az aurás és nem aurás migrén nem egymás „fokozata”?

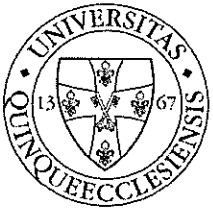
Kérdés: A fejfájásbetegségekben végzett nyugalmi fMRI vizsgálatok eredményét befolyásolhatja-e, hogy mikor volt az előző fejfájásos epizód?

Kérdés: A fejfájásbetegségek patomechanizmusa részben vaszkuláris. Ugyanakkor maga az fMRI is vér oxigenizáció változásán alapul. Okozhat-e ez bármilyen metodikai limitációt?

Kérdés: A kliniko-radiológiai paradoxon vizsgálata során (3.2. fejezet) jelentős különbség látszik a RRMS és SPMS csoport életkorában. Ugyan statisztikailag – ha jól értem – nem volt kimutatható különbség, de az SPMS esetszám (6 beteg) relatíve alacsony volt, tehát a statisztikai power meglehetősen alacsony volt. Az életkori különbség elméleti szempontból befolyásolhatta-e az eredményeket?

Kérdés: Ugyancsak a kliniko-radiológiai paradoxon vizsgálata során (3.2. fejezet) a kognitív tesztek kb. 30 percet vettek igénybe a módszertani leírás szerint. Ugyanakkor a long term memória vizsgálatához (ilyen a kései előhívás is), legalább 30 percre van szükség. Hogyan lehet feloldani ezt az ellentmondást?

Kérdés: A kliniko-radiológiai paradoxon vizsgálata során egyes klinikai változók (pld. bizonyos kognitív képességek) életkor-függőek lehetnek. A léziók száma is feltehetőleg függ az életkortól (egy betegen belül biztosan). Tehát az életkor potenciális confounding faktor. Történt-e korrekció az életkorra nézve?



Kérdés: A hydrocephalus vs. Alzheimer kór vizsgálatánál a külső liquorterekben nyilvánvalóan eltérésnek kell lenni. Történt-e ezirányban képi korrekció?

Kritikai megjegyzéseim nem érintik a dolgozat és a mögötte álló kutatási munka lényegi részét, hiszen a szerző 71 tudományos folyóiratcikket közölt, ezekből 14 első, 13-ban utolsó szerző. Független idézeteinek száma 2065, H indexe 24. Mindezen szcientometriai adatok és az értekezés tartalmi része messze megfelel az MTA doktori követelményeinek.

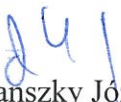
Dr. Kincses Zsigmond Tamás eredményei közül kiemelendő:

1. MR volumetria segítségével kimutatta a szubkortikális struktúrák változását cluster fejfájásban.
2. Elsőként mutatta ki, hogy cluster fejfájásban nyugalmi fMRI eltérések mutathatók ki a fejfájás oldalának megfelelően.
3. Felfedezte, hogy nyugalmi fMRI különbözik a migrén két formájában: az aurás vs. nem-aurás migrénben.
4. Elsőként elemezte szisztematikusan DWI-TBSS technikával a migrénben látható fehérállomány-eltéréseket, kimutatta a jobb frontális struktúrák patológiai szerepét.
5. Elsőként írta le, hogy a fehérállományi mikrostruktúra elemzésével is ekülöníthető a normal pressure hydrocephalus és az Alzheimer kór.
6. Alzheimer kórban a Diffúziós paraméterek mintázatának eltéréseit mutatta ki. Ez megerősíti mind kései mielinizációs zavar, mind a Waller-féle degeneráció okozta fehérállományi dezintegráció hipotézisét Alzheimer kórban.
7. Lézióvalószínűségi térkép technikával sikerült összefüggést találni az SM MR-rel kimutatható léziói és klinikuma között, azaz bizonyos tekintetben feloldotta a kliniko-radiológiai paradoxont.
8. Fontos felfedezésnek tartom, hogy jelölt kimutatta, hogy férfiakban egyes agyi struktúrák jobban öregszenek.



Összegezve a dolgozat témája nemzetközi szinten is igen kimagasló, a felhasznált módszerek, a kutatás tervezése, kivitelezése és interpretálása eredeti új gondolatokat tartalmaz, és a közleményekből kiderül, hogy jelölt igen gondos munkával alkalmazta az új módszereket az eredményeinek alátámasztására. A mű hiteles adatokat tartalmaz. A jelölt jelentős eredményekkel, gyarapította az klinikai idegtudományokat. Mindezek alapján javaslom az értekezés a nyilvános vitára való kitűzését és a jelölt számára az MTA doktori cím odaítélését.

Pécs, 2018. október 25.


Dr. Janszky József
egyetemi tanár
MTA doktora
PTE Neurológiai Klinika
igazgatója

