

**Opponensi vélemény Lakos András „Kullancs által terjesztett fertőzések; Lyme Borreliosis, kullancsencephalitis, TIBOLA” című MTA doktori értekezéséről.**

Az összességében 162 oldal terjedelmű, 99 ábrát, 7 táblázatot és 317 irodalmi hivatkozást magában foglaló értekezés a címben megjelölt entitásokat tárgyaló három fő fejezetre oszlik.

A rövid bevezetés után a legrészletesebb fejezet közel 100 oldalon keresztül a Lyme Borreliosisról, azon belül kiemelten annak szerológiai diagnózisával foglalkozik.

Rövid áttekintés, az epidemiológia és a kórokozó leírása után 21 ábrával demonstrálva ismerteti a betegség legfontosabb klinikai tüneteit és az egyes kórformák diagnosztikus kritériumait. Ezt követi a laboratóriumi diagnózissal foglalkozó rész, melyben összefoglalja a jelenlegi gyakorlatban használatos szerológiai vizsgálati módszereket, megvitatva azok előnyeit és hátrányait, majd kritikusan elemzi a szerológiai leletek értékelését. Kimerítően tárgyalja a Lyme-borreliosis differenciáldiagnosztikáját. Külön részt szentel a kezelés lehetőségeinek, hangsúlyozva a pontos diagnózis therápiás következményeit.

A fejezet második részében mutatja be saját diagnosztikai fejlesztéseit, melyek a Western blot technika borrelia szerológiai vizsgálatokra adaptálásán alapulnak. A tömegvizsgálatokra alkalmassá tett módszer segítségével nagyszámú minta vizsgálata során meghatározza azokat az antitesteket, amelyek specifikusak a Lyme

borreliosisra. Megállapítja, hogy a legspecifikusabbnak talált 49 kDa fehérje ellenei immunválasz 50x gyakoribb Lyme- kóros betegek, mint a kontrollok szérumban, továbbá, hogy az egyes specifikus antigénekre kialakuló antitest mintázat jellemző az egyes kórformákra.

A fejezet harmadik része foglalkozik a Lyme-borreliosis diagnosztikai lehetőségek kiszélesítését és finomítását lehetővé tevő comparativ immunoblot (COMPASS) technikával, amely két eltérő időben vett szérumban párhuzamos vizsgálata során a bandák összehasonlításán alapul. Esetismertetések keresztül világítja meg, hogyan nyújt ez a módszer segítséget számos a Lyme-borreliosis diagnózisát és kezelését bizonytalanná tevő probléma, így a mikrobiológiai gyógyulás, ill. a kórokozó túlélésének, igazolásában, vagy az ál-pozitív reakciók kiszűrésében. Bemutatja, hogy a szerológiai progresszió jelenléte vagy hiánya segít a diagnózisban, ha a klinikai kép nem egyértelmű. A módszer alkalmas az intrathecalis ellenanyagtermelés kimutatására, valamint terhesség alatti fertőződés esetén a foeto-maternális átvitel vizsgálatára, ill. a fertőzésnek fokozottan kitett csoportok esetében a régi és friss fertőzés elkülönítésére.

A fejezet negyedik része egy- az immunoblotok objektív és automatizált kiértékelését szolgáló eszköz kifejlesztésével foglalkozik, melynek legfőbb előnye, hogy kikapcsolja a vizsgáló szubjektivitását, gyorsítja és megkönnyíti a diagnózis felállítását.

Az ötödik alfejezet a terhességi Lyme-borreliosisról, a fertőzés magzatra és a terhesség kimenetelére gyakorolt hatásaival foglalkozik. Ez talán a dolgozat legkevésbé meggyőző része. Annak ellenére, hogy a szerző által publikált tanulmány a jelenleg elérhető legnagyobb mintaszámú vizsgálaton alapul, még ez az esetszám sem elegendő a komolyabb következtetések levonásához. Erre utal az is, hogy a terhességi komplikációk a vizsgálat során észlelt gyakorisága a legtöbb esetben alacsonyabb volt, mint az országos átlag. A tanulmány adottnak veszi, hogy a borrelia fertőzés az egyetlen változó a vizsgálati csoportban, holott a terhességi rendellenességek kialakulásáért számos egyéb tényező is felelős lehet, pl. a betegek közt lehetnek habituális vetélők, hormonális eltérések miatt kialakuló rendellenességek stb, és a kis esetszám miatt ezek torzíthatják az eredményeket. Talán komolyabb következtetéseket lehetett volna levonni, ha az újszülöttek borrelia szerológiai eredményeit is ismernénk. A szerző kellő kritikával értékeli ezt a vizsgálatot, egyetért az azzal a megállapításával, hogy egy nagyobb multicentrikus vizsgálatra lenne szükség valós következtetések levonásához.

A második fejezet a kullancs encephalitisekkel kapcsolatos eredményeket a KE megelőzésére kifejlesztett védőoltással végzett klinikai vizsgálat eredményét mutatja be.

Egy húsz éves időszakot feldolgozó epidemiológiai tanulmány szerint ezen periódus második felében ritkábban fordultak elő súlyos idegrendszeri tünetek, annak ellenére, hogy a megbetegedések száma nem csökkent.

A harmadik fejezet a TIBOLA-val foglalkozik, amelynek új klinikai entitásként való felismerése és első leírása a szerző nevéhez fűződik. Több mint 100 beteg vizsgálata kapcsán ismerteti a jellemző klinikai tüneteket, laboratóriumi eredményeket és, a betegség epidemiológiáját.

A dolgozat végén három oldalon keresztül felsorolja új eredményeit, végül megfogalmazza a kutatás további irányát és az ezzel kapcsolatos teendőket.

**A disszertáció olvasása során az alábbi kérdéseim merültek fel;**

- A Lyme-borreliosis laboratóriumi diagnózisával foglalkozó részben (27. oldal) azt írja, hogy az ízületi folyadékból vett minták kivételével a PCR nem bizonyult elég érzékeny eljárásnak a kórokozó kimutatására. Mi lehet az oka, hogy ez az egyébként rendkívül érzékeny módszer a *Borrelia* kimutatására nem alkalmas?

-Ugyanitt (28. oldal) azt olvasom, hogy a tenyésztés esélye nő ill. a tenyésztési idő lerövidül, ha a biopszia alapjául szolgáló bőrfelületet előzőleg steroid tartalmú krémmel kezelték. Megfigyelhető-e hasonló jelenség, ha a tenyésztés során a táptalajhoz adjuk a steroidot? Más szóval, a steroidkezelés a lokális immunválasz gátlása miatt, vagy a baktériumra gyakorolt közvetlen hatása révén befolyásolja a kórokozó szaporodását?

- a Lyme-borreliosisos betegek szérummintáinak vizsgálata során megállapítja, (50. oldal) hogy az egyes specifikus antigénekre kialakuló antitest mintázat jellemző az egyes kórformákra. Mi lehet ennek a magyarázata? Lehetséges-e, hogy az egyes kórformák kialakulásának hátterében jellemzően más-más borrelia fajok által okozott fertőzés áll? Létezik-e olyan vizsgálat, amely a betegek szérumában található antitest mintázatot összeveti az izolált kórokozó antigén szerkezetével?

- Rendelkezésre állnak-e adatok a terhességi Lyme-borreliosisban szenvedő kismamák terhességi anamnézisééről?

- Mivel magyarázható a kullancsencephalitis hazai gyakoriságának 1997 után bekövetkezett látványos csökkenése (II/7 ábra), amely látszólag nincs egyenes összefüggésben az eladott oltóanyagok számával? Vannak-e arra vonatkozó adatok, hogy a védőoltás hány évig biztosít védelmet? Érdekes lett volna a kullancsencephalitis gyakoriságát mutató ábrát és eladott vakcina adatokat összefoglaló (II/8) ábrát egymásra vetíteni.

- Az 1987-1996 ig terjedő időszakban az azt megelőző tíz éves időszakhoz viszonyítva, bár nem csökkent a megbetegedések száma, a súlyos idegrendszeri tünetek előfordulása szignifikánsan alacsonyabb volt, vagyis a szerző szavaival élve; a betegség megszélidül, mielőtt megritkult volna (112. oldal). Mivel magyarázható ez a jelenség?

A jól megírt, élvezetes olvasmány formailag kifogástalan. Minden igyekezetem ellenére egyetlen formai hibát sikerült találnom (a TIBOLA fejezetben a III/15. ábra megelőzi a III/11. ábrát, de a szövegben található hivatkozás, ill. az ábra szövege helyes.

A teljesség igénye nélkül sorolom fel azokat a dolgozatban foglalt új eredményeket, melyeket, legfontosabbnak tartok;

- Magyarországon elsőként bevezette a Borrelia specifikus ellenanyagok Western blot vizsgálatát, erre egy kitet is kifejlesztett és megoldotta az eredmények automatizált leolvasását. Az intrathecalis ellenanyagtermelés vizsgálata céljából bevezette az azonos napon nyert vér és liquorminták párhuzamos vizsgálatával.
- Elsőként írta le és azonosította önálló kórképként az általa TIBOLA-nak elnevezett betegséget
- Magyarországon elsőként készített epidemiológiai tanulmányt a kullancs encephalitisekről.

**Összefoglalva;** a szerző több évtizedes munkássága során egyedülállóan nagy beteganyag vizsgálatával és számos módszertani fejlesztéssel járult hozzá a kullancs által terjesztett fertőzések diagnosztikájához. Magyarországon elsőként és Európában is az elsők között kezdte meg a Lyme-borreliosis szerológiai vizsgálatát, és írta le annak tüneteit. Úttörő szerepet játszott a diagnosztikai és differenciáldiagnosztikai módszerek kifejlesztésében. A világon elsőként hívta fel a figyelmet a Lyme Borreliosis terhességre gyakorolt hatásaira.

A fentiek alapján a disszertáció elfogadását és nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Barthóné Szekeres Júlia

Az orvostudomány doktora

2014, április 10.