PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
Klinikai Központ
Neurológiai Klinika

Pécs, 2017. szeptember 26.

Válasz Prof. Czirják Sándor bírálatára

Először is szeretném megköszönni Professzor Úrnak, hogy időt szakított a pályázati anyagom értékelésére és elvállalta az opponensi teendőket. Köszönöm megtisztelő véleményét. Az értekezés bevezetéséhez fűzött megjegyzésekkel egyetértek és elfogadom a Professzor Úr észrevételeit.

Továbbiakban az értekezéssel kapcsolatos kérdéseket szeretném megválaszolni:

„Miért került kiemelésre a női nem a nem-motoros tünetek vizsgálatakor? Miben foglalná össze ennek jelentőségét, és miben látja az okát a különbségnek? Tágabb kitekintésben, amennyiben genetikai, endokrinologiai vagy szociokultúrális tényezők játszanak szerepet ebben?"

- Annak ellenére, hogy a Parkinson-kór tünetei a betegség kezdeti fázisában alapvetően jól kezelhetők, az antiparkinson gyógyszerelés mellékhatásaként megjelenő motoros komplikációk, úgymint hatástartam rövidülés, on-off fluktuációk, csúcsdózisú vagy bifázisos diszkinézia, a betegek mozgásteljesítményét és életminőségét gyakran erőteljesebben korlátozza, mint a Parkinson-kór motoros tünetei. Számos klinikai megfigyelés arra utal, hogy a nők sokkal érzékenyebbek a motoros és nem-motoros komplikációk kialakulására, mint a férfiak. Ezen jelenség mélyre hatóbb tanulmányozása volt a célom a vizsgálat megtervezésekor.
- Több vizsgálat igazolta, hogy nők esetében a levodopa farmakokinetikája jelentősen eltér a férfiakétól, ami szignifikánsan nagyobb mértékű levodopa biohasznosuláshoz vezet (1, 2). Ezen jelenség háttere kevéssé ismert, azonban a női nemi hormonok szerepe is felmerül (3, 4).
- Nőknél a nem-motoros tünetek előfordulási gyakorisága és súlyossága is jelentősen eltér. A súlyosabb fokú depresszió, szorongás, alvászavar és krónikus fájdalom, szintén szerepet játszhat a rosszabb életminőség kialakulásában.
- A szocikulturális faktorok mélyrehatóbb elemzéséhez egy nemzetközi kollaborációs vizsgálat részeként a nyugati (főleg európai) és a keleti (főleg kínai és japán) országok nemi különbségeit is elemezni kívánjuk. A nemzetközi kollaboráció első eredményeit a Movement Disorders Clinical Practice folyóiratban jelentettük meg (5).

„Kettősvak, randomizált és kontrollált tanulmányunkkal elsőként igazoltuk, hogy a 10 napos bal oldali magas frekvenciájú (5 Hz) bilaterális primer motoros kéreg rTMS kezelése javítja az egészséggel kapcsolatos életminőséget a Parkinson-kórban, illetve a Parkinson-kórhoz társuló enyhe és közepes fokú depresszió tüneteit és a motoros tüneteket is kedvezően befolyásolja. Megállapítja, hogy „ elsőként „ kérdés: mihez képest elsőként igazolták? Magyarország, Európa?"

- Mivel hasonló elrendezésű és kérdésfeltevésű vizsgálat eddig nem történt, ezért megítélésem szerint nemzetközileg elsőként igazoltuk az értekezésben megfogalmazott állítást.

H-7623 Pécs • Rét u. 2. • 7602 Pécs, Pf.: 99.
Telefon: (72) 535-900 • Fax: (72) 535-911 • E-mail: boglarka.sajgo@aok.pte.hu

„Kérdés a harmadik és negyedik célkitűzéssel foglalkozó fejezethez: A jelölt milyen mechanizmussal magyarázza az rTMS prefrontalis kéregre való hatását, valamint hogyan magyarázza a motoros kéreg stimulációjának kissé meglepően sok funkciót javító hatását?"

- A vizsgálat megtervezésekor már rendelkezésre álló irodalmi adatok azt igazolták, hogy a bal oldali dorsolateralis prefrontalis cortex (DLPFC) magas frekvenciájú rTMS kezelése hatékony a nem Parkinson-kóros depresszióban. Az utóbbi évek vizsgálatai alapján a bal DLPFC magas frekvenciájú rTMS kezelése már A szintű evidenciával rendelkezik a depresszió kezelésében (6). Számos képalkotó vizsgálat szerint a DLPFC-nek meghatározó szerepe van a depresszió kialakulásában (7-10): A depressziós betegeknél a jobb oldali DLPFC túlműködése (hiperaktiváció vagy hiperperfúzió a képalkotó módszertől függően), míg a bal oldali DLPFC alul működése (hipoaktivitás vagy hipoperfúzió) figyelhető meg. Általánosan elfogadott nézet szerint az rTMS frekvenciától függő neuromodulációs hatással rendelkezik: az alacsony frekvenciájú stimuláció funkcionális gátlást, míg a magas frekvenciájú stimuláció funkcionális erősítést eredményez (6). A fentiek alapján a depresszió kezelésében **az alacsony frekvenciájú jobb oldali DLPFC rTMS** (B szintű evidencia), illetve a **bal oldali magas frekvenciájú DLPFC rTMS kezelés** (A szintű evidencia) használható (6).
- Ahhoz, hogy megválaszolhassuk milyen pathomechanizmus állhat a kétoldali magas frekvenciájú rTMS kezelés szerteágazó hatásának a hátterében, további nagy esetszámú vizsgálat elvégzése szükséges. Több száz alany eredményeinek a tanulmányozása szükséges ahhoz, hogy multivariáns regressziós eljárásokkal az egyes tényezők szerepe is tisztázható legyen. Munkacsoportom ezen kiegészítő vizsgálatok elvégzését elindította. Előzetes feltételezésem szerint, a Parkinson-kórban a motoros és a nem-motoros tünetek egymással szoros összefüggést mutatnak, így a jobb mozgásteljesítmény jobb hangulati élettel és ezáltal jobb életminőséggel is párosulhat.

„A hatodik, hetedik célkitűzéshez közös kérdéseim:
Tervezi-e a jelölt a jövőben a nagyobb számú multicentrikus hazai esetleg nemzetközi ilyen irányú vizsgálat megszervezését.
Milyen mechanizmussal magyarázza a Parkinson-kóros betegek alvászavarának csökkenését DBS kezelés kapcsán?
A nagy számú DBS kezelés sebészi szövődményeiről (gyulladásos szövődmény, sebgyógyulási zavar, elektróda szakadás) nem tesz említést. A kezelés kapcsán milyen korai és késői szövődményeket észlelt? Ez az esetek hány százalékában jelentkezett?"

- A munkacsoportom kezdeményezésére a Semmelweis Egyetem, a Szegedi Tudományegyetem és a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház együttműködésével létrehoztunk egy Magyar LCIG Regisztert. Ezen LCIG regiszter aktív és működésképes, az első közös eredményeinket a Parkinsonism&Related Disorders folyóiratban publikáltuk (11). Hasonló módon a magyarországi mély agy stimulációs regiszter létrehozását is fontosnak tartjuk és kezdeményeztük, azonban jelenleg csak a PTE DBS regiszterre van ETT engedélyünk.
- Az alvásminőség javulásának hátterében több tényező együttes hatása valószínűsíthető. Azáltal, hogy az OFF tünetek a kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció mellett javulnak, az éjszakai OFF tünetek és a következményes disztóniás fájdalmak, illetve az éjszakai felébredések száma és súlyossága is mérséklődik. A depresszív tünetek enyhülése szintén az alvásminőség javulását eredményezheti.

H-7623 Pécs • Rét u. 2. • 7602 Pécs, Pf.: 99.
Telefon: (72) 535-900 • Fax: (72) 535-911 • E-mail: boglarka.sajgo@aok.pte.hu

- Mivel az értekezésem témája nem a Pécsi Tudományegyetem mély agyi stimulációs kezelésének a klinikai összefoglalása, ezért a DBS műtétekkel kapcsolatos mellékhatásokat és szövődményeket nem részleteztem adolgozatomban. A PTE KK Neurológiai Klinikán 2001 óta elérhető társadalombiztosítási támogatással a mély agyi stimulációs kezelés. Az azóta elvégzett 792 elektróda beültetés során 4 esetben észleltünk szimptomatikus és további 3 esetben aszimptomatikus vérzést. Közvetlen posztoperatív szakban infekció nem jelentkezett, azonban főleg bőr decubitus mellett 15 esetben alakult ki késői infekció, melyek közül 5 esetben vált szükségessé a beültetett eszközök explantációja. Összesen 2144 betegévnyi követés során 9 esetben észleltünk elektródaszakadást (6 beteg disztónia és 3 Parkinson-kór miatt részesült DBS kezelésben). Közvetlen posztoperatív időszakban 12 esetben jelentkezett átmeneti zavartság, főleg idősebb Parkinson-kóros betegeknél.

„Kérdés: Nem egyértelműen világos, hogy hány esetben alkalmaztak direkcionális, unipoláris és bipoláris stimulációt?"

- A direkcionális, más néven szegmentális, elektromos stimulációra alkalmas mély agyi elektródák 2015 év végétől elérhetők az Európai Unióban. Így az általam végzett unipoláris és bipoláris stimuláció összehasonlítás a „konvencionális" gyűrű elhelyezkedésű kontaktokon történő stimulációra vonatkozik.

„Kérdés a kilencedik, tizedik és tizenegyedik fejezethez:
Hány beteggel járult hozzá a jelölt a status dystonicus kezelését tanulmányozó nemzetközi tanulmányhoz és a magyar eredmények különböztek-e a külföldiektől? A 40 dystoniás közül egy bizonyult agytörzsi cavernomának. Mi lett a sorsa a tüneteknek és a betegeknek?"

- A pécsi centrum 2 retrospektív és 3 prospektív esettel járult hozzá a status dystonicus kezelési eredményeit összefoglaló nemzetközi tanulmányhoz. Eredményeink nem különböztek a nemzetközi eredményektől: 4 esetben nemcsak a status dystonicus oldódott meg, hanem a disztónia tünetei is jelentősen regrediáltak. Egy súlyos cerebral paretikus betegnél a DBS kezelés a status dystonicust megszűntette ugyan, azonban a disztónis mértéke az alaphelyzetig mérséklődött csak.
- A disztóniával foglalkozó munkánkban leírásra került egy beteg, akinél a koponya MRI vizsgálat agytörzsi cavernosus hemangiomát igazolt, mely esettanulmányok alapján oki tényezőként is felmerülhet (másodlagos disztónia). A betegnél közel 50%-os tüneti javulást értünk el, ami a 7 éves követés során is tartósnak mondható. A cavernoma sem epilepszia betegséget, sem vérzéses komplikációt nem okozott.

Még egyszer szeretném megköszönni, hogy a Professzor Úr elvállalta az MTA Doktora pályázati anyagom átolvasását és értékelését. Tisztelettel kérem a válaszaim elfogadását.

Köszönettel,

Dr. Kovács Norbert

H-7623 Pécs • Rét u. 2. • 7602 Pécs, Pf.: 99.
Telefon: (72) 535-900 • Fax: (72) 535-911 • E-mail: boglarka.sajgo@aok.pte.hu

Hivatkozások

1. Kumagai T, Nagayama H, Ota T, Nishiyama Y, Mishina M, Ueda M. Sex differences in the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson disease. Clin Neuropharmacol. 2014;37(6):173-6.
2. Martinelli P, Contin M, Scaglione C, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences? Neurol Sci. 2003;24(3):192-3.
3. Mitra S, Chakrabarti N, Dutta SS, Ray S, Bhattacharya P, Sinha P, et al. Gender-specific brain regional variation of neurons, endogenous estrogen, neuroinflammation and glial cells during rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. Neuroscience. 2015;292:46-70.
4. Adams C, Kumar R. The effect of estrogen in a man with Parkinson's disease and a review of its therapeutic potential. The International journal of neuroscience. 2013;123(10):741-2.
5. Skorvanek M, Martinez-Martin P, Kovacs N, Rodriguez-Violante M, Corvol J-C, Taba P, et al. Differences in MDS-UPDRS Scores Based on Hoehn and Yahr Stage and Disease Duration. Movement disorders clinical practice. 2017;4(4):536-44.
6. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol. 2014;125(11):2150-206.
7. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. Behavioural brain research. 2009;201(2):239-43.
8. Fales CL, Barch DM, Rundle MM, Mintun MA, Mathews J, Snyder AZ, et al. Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. Journal of affective disorders. 2009;112(1-3):206-11.
9. Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, Kulkarni J, Egan GF, Daskalakis ZJ. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. Psychiatry research. 2006;148(1):33-45.
10. Bae JN, MacFall JR, Krishnan KR, Payne ME, Steffens DC, Taylor WD. Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. Biological psychiatry. 2006;60(12):1356-63.
11. Juhasz A, Aschermann Z, Acs P, Janszky J, Kovacs M, Makkos A, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study. Parkinsonism Relat Disord. 2017;37:79-86.