Opponensi vélemény Dr. Kovács Norbert az MTA doktora cím megszerzésére benyújtott értekezéséről.

Dr. Kovács Norbert a Pécsi Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinika munkatársa Mozgászavarok klinikai vizsgálata : új diagnosztikai és terápiás módszerek címmel ,a Magyar Tudományos Akadémia doktora cím megszerzésére értekezés nyújtott be. Az értekezés 209 oldal terjedelmű ebből 50 oldal bevezetés 30 oldal irodalom jegyzék amely 419 irodalmi hivatkozást tartalmaz.

A jelölt a **bevezetésben** megállapítja hogy a Parkinson- kór első leírása a magyar Pápai-Pariz Ferenctől származik bár általános orvosi köztudatba csak 1817 es James Parkinson közleménye után került be, ezek szerint a leírás bicentenáriumát az idén ünnepeljük. Megállapítja hogy az Alzheimer kór mellett a Parkinson kór a második leggyakoribb neurodegeneratív betegség

A 200 éves kutatás ellenére sajnos , hogy a Parkinson- kór kialakulásának egyértelmű oka máig is ismeretlen. A patológia a substantia nigra dopamin termelő sejtjeinek pusztulása és az idegrendszer különböző részein az alfa synuclein tartalmú Lőwy testek megjelenése jellemzi a substantia nigra dopamin termelő sejtjeinek fokozott pusztulása mellett noradrenerg és a kolinerg neurotranszmitter rendszerek károsodása is jelentős fokban hozzájárul a szerteágazó tünettanhoz.

Az alfejezetben monográfia stílusban ismerteti a Parkinson- kór klinika stádiumait: a diagnosztikai problémákat, a Parkinson-kór differenciáldiagnosztikai kérdéseit. Ugyanitt foglalkozik részletesen a Parkinson- kór tüneteivel. A motoros tünetek a nem motoros tünetek leírása után a kezelési módszerek és lehetőségek közül a gyógyszeres kezelést részletesen leírja majd a mély agyi stimuláció indikációit elemzi.

A disztonia szindrómáról írott alfejezetben megállapítja,hogy az egy heterogén betegségcsoport amelyet az 98 as Fahn- féle klasszifikáció alapján 4 szempont (a betegség hátterében meghúzódó etiológia a betegség kezdetének időpontja a tünetek lokalizációja és megjelenési formája) alapján lehet csoportosítani . A jelölt átvette a csoportosítást és leírja a jellegzetességeket.

Mély agyi stimuláció alfejezetben rögzíti, hogy az Európai Unió területén a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető esszenciális tremor és Parkinson kór mellett a primér disztónia az

obszesszív- kompulzív megbetegedések és a reszektív műtétre nem alkalmas gyógyszer rezisztens fokális epilepszia kezelésére engedélyezett.

A történeti áttekintésben megemlíti, hogy az ablatív úgynevezett roncsolásos műtétekkel is jelentős sikereket lehetett elérni, bár a szövődmények aránya magas maradt.

Hiányolom, hogy a magyarországi korábbi műtétek történetéről nem tesz említést (stzereotaxiás talamotomia, dopamin termelő sejtek transzplantációja)

Ugyanitt szükségesnek tartom megjegyezni, hogy a pécsi munkacsoporton kívül Magyarországon máshol is folynak ilyen műtétek, illetve ilyen kutatások -a pontosság kedvéért Szt. János Kórház, OKITI és magyar centrumok tapasztalatait is illene megjegyezni.

A 416 irodalmi hivatkozásban a pécsi centrum közleményein kívül magyar szerzőtől magyarul származó közleményt alig találtam. Úgy gondolom, hogy a korábbi erőfeszítések is egy ilyen nagy lélegzetű munka irodalmában tükröződhetnének.

Anyag és módszer

Az értekezés alapvetően a Parkinson-kór és a dystoniák probléma köreivel foglalkozik.

Az értekezés célkitűzéseit 11 pontban foglalta össze. Minden célkitűzés egy külön fejezetet képez. Ezeknek a fejezeteknek a felépítése tartalmazza a módszert, statisztikai analízist, eredményeket és megbeszélést és következtetéseket.

Az első célkitűzés a női nem életminőségre gyakorolt hatását vizsgálja 55–70. oldalig és megállapította, hogy Magyarországon először mérték fel nagy esetszámú vizsgálattal a Parkinson-kórban előforduló nem motoros tünetek gyakoriságát és súlyosságát. Kimutatta, hogy a betegek 99%-ában jelentkezik motoros tünet ill. hogy a nők esetében a nem motoros tünetek és motoros komplikációk súlyosabb formában jelennek meg.

Kérdés: 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?

Második célkitűzése a 6. fejezet. A Parkinson kór okozta klinikai tünetek értékeléséhez a meglévő skálák mellé egy minimálisan klinikailag jelentős mértékű változás értékeinek a meghatározását tűzte ki célul. 70-85 oldal azt a következtetést vonta le, hogy a minimális klinikai jelentős mértékű javulás MCID értéket a jelölt előtt lényeges tanulmány nem vizsgálta, eredményéről rangos folyóiratban számoltak be.

A harmadik célkitűzés a 7. fejezetben a bal oldali dorsolateralis praefrontalis kéreg ismételt repetitiv transcranialis mágneses stimuláció hatékonyságát vizsgálta Parkinson kórhoz társuló depresszió kezelésében. 86-95 oldal következtetésképpen elsőként igazolta, hogy a 10 napos bal oldali magas frenkvenciájú transcranialis mágneses kezelés javítja a Parkinson kórhoz társuló enyhe és közepes fokú depresszió tüneteit.

Negyedik célkitűzés kétoldali primer motoros kéreg repetitiv transcanialis mágneses stimulációinak a Parkinson-kór tüneteire és a beteg egészséggel kapcsolatos életminőségre gyakorolt hatását vizsgálta. Megállapítja, hogy az rTMS kezelés jótékony hatását egyértelmű irányelvek nem határozták meg, mert ellentmondó klinikai adatokat talált az irodalomban. Következtetése, hogy tanulmányukkal elsőként igazolták, hogy az rTMS kezelés javítja az egészséggel kapcsolatos életminőséget a Parkinson kórban.

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?

Kérdés a harmadik és negyedik célkitűzéshsel 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?

Ötödik célkitűzés a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán előrehaladott Parkinson-kór miatt levodopa/carbidopa intesztinális gél kezelésben részesülő betegek életminőségében, illetve a motoros és nem motoros tünetekben bekövetkező javulásának a mértékét meghatározzák (9. fejezet)

Megállapította, hogy az LCIG kezelés alkalmazásával azon előrehaladott Parkinso-kóros betegek életminősége is jelentős mértékben javítható, akik az „optimális” per os kombinációs kezelés mellett is súlyos fluktuációt mutattak, de valamely klinikaai kontraindikáció folytán a mély agyi stimulációs kezelésre nem voltak alkalmasak. Az LCIG kezelés mellett a jó mozgásteljesítménnyel járó időszakok hossza megnövelhető, ami a betegek életvitelét kiszámíthatóbbá és aktívabbá teheti.

Hatodik célkitűzés, hogy az előrehaladott Parkinson-kórban a kétoldali subtalamicus mély agyi stimuláció milyen módon képes befolyásolni az alvás minőségét (113-123). Az alvászavar milyenségének és súlyosságának mérésére rendelkezésre állnak Parkinson-kór alvás skálák, azonban ezeket DBS után még nem alkalmazták. A jelölt 25 beteg adatait

dolgozta fel és azt találta, hogy a szubtalamikus mély agyi stimuláció jó irányba képes befolyásolni a Parkinson-kór alvászavarát.

Hetedik célkitűzés: célul tűzte ki annak vizsgálatát, hogy a munkaképesség elvesztését megelőzően elvégzett kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció milyen módon befolyásolja a fiatal Parkinson-kóros betegek életminőségétt. Eredményeit a 11. fejezetben ismerteti, hogy eddig a DBS kezelés munkaképességre gyakorolt hatását nem vizsgálták kellően.

Megállapítja, hogy a korai műtét segíthet a munkaképesség megőrzésében, azonban a relative kis mintaszám és a nem placebo kontrollált kettősvak, randomizált multicentrikus felépítés okozta értékelési problémák hátrányai is világosan kiderültek.

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?

Nyolcadik célkitűzés: a munkacsoportjával célul tűzte ki az unipoláris és bipoláris stimulációs módszerek hatékonyságának szisztematikus összehasonlítását (12. fejezet). Megállapítja, hogy az unipoláris stimuláció hatékonyabb tüneti kontrollt ér el mint a bipoláris stimuláció.

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

Kilencedik célkitűzés: célul tűzte ki annak vizsgálatát, hogy a Pécsi Tudomány Egyetemen disztónia indikációval elvégzett mély agyi stimulációs kezelés milyen hatékonyságú és milyen mértékben változtatja meg a betegek életminőségét (13. fejezet). Következtetés: A mély agyi stimuláció egy funkionális neuromoduláción alapuló, korszerű és biztonságos eljárás, ami képes a gyógyszeresen nem, vagy alig kezelhető disztónia tüneteinek mérséklésére. A PTE Neurológiai Klinika beteganyagát áttekintve elmondhatja, hogy a mély agyi stimulációs kezelés hatékonysága és biztonságossága megfelel a nemzetközi standardoknak. Emellett munkacsoportja Magyarországon először igazolta, hogy a mély agyi stimulácó segítségével nemcsak a primer, hanem a nem -primer disztóniák esetében is szignifikáns és klinikailag

jelentős mértékű életminőségbeli javulás érhető el. Megfigyelésük fontosságát az Ideggyógyászati Szemle szerkesztőségi véleményben hangsúlyozta.

Tizedik célkitűzés: Nemzetközi kollaboráció során arra kereste a választ, hogy a status dystonicusban milyen kezelési módszerektől várható érdemi javulás. A status dystonicus egy ritka kórkép, az irodalomban nem állnak rendelkezésünkre evidenciákon alapuló irányelvek. A retrospektiv vizsgálatban négy olasz, egy szerb, egy magyar, egy francia, indiai, portugáliai centrum vett részt. Szigorúan meghatározták a status dystonicus fogalmát és 27 új eset és 41 korábban publikált esetek eredményeit állították össze, igazolták, hogy a disztónia e ritka de potencionálisan életveszélyes formájában a status dystonicusban, a mély agyi stimuláció hatékony és életmentő beavatkozás lehet amennyiben a gyógyszeres és az intenzív osztályos kezelés mellett a beteg tünetei nem enyhülnek.

Tizenegyedik célkitűzés. A memzetközi adatok és a randomizált kontrollált vizsgálatok alapján elmondható, hogy a primer disztóniás betegek esetében a mély agyi stimulációs kezelés 20-30 %-ban nem hatékony. Egy prospektiv, kettősvak és keresztezett vizsgálattal arra a kérdésre kereste a választ, hogy egy újszerű stimulációs tecnika, az interleaving stimuláció képes-e mély agyi stimulációs kezelés eredményességét javítani disztóniában. (15 fejezet) 2009 óta elérhető egy újabb stimulátor típus, amely a klasszikus stimulációs módok mellett egy újabb stimulációs mód az interleaving stimuláció alkalmazására is képes. A lényege, hogy a két aktív kontakt lényegében különböző amplitudó és pulzusszélességgel is képes a stimulációra. Lehetővé teszi a stimulációs paraméterek finomabb beállítását. 22 betegnél alkalmazta és megállapította, hogy az új módszer hatékonyabban képes csökkenteni a dystonia súlyosságát és javítani a beteg életminőségét.

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?

<u>ÖSSZEFOGLALVA:</u>

1. A dolgozat tizenegy, a Pécsi Neurológiai Klinika Mozgászavar Központjában végzett, vizsgálatból áll össze. Ezek egy része a mozgászavar diagnosztikájának pontosítását, részben a gyógykezelés továbbvitelét tűzte ki célul, úgy mint rTMS, LCIG, DBS.

2. Az értekezés **témaválasztása** aktuális, az egész világon így Magyarországon is jelentős szociális és egészségügyi problémát jelentő Parkinson-kór és dystonia kezelésének finomítása, eredményességének javítása közös érdekünk, ezért

dicsérendő a jelölt téma iránti elkötelezettsége, nemzetközi mércével mérve is jelentős tudományos tevékenysége.

3. Az értekezést vizsgáló **módszerei** meggyőzőek. Magas szintű statisztikai módszerekkel bizonyított eredményeket produkált, mely minden elismerést megérdemel.

4. Az értekezés **struktúrája** megfelel az MTA doktori értekezés iránti feltételeinek, bár kissé bonyolítottnak tűnik. Néhány célkitűzést össze lehetett volna vonni, bár érhető a publikációk miatti probléma több részre való felbontása.

5. Az értekezés **stílusa** nem különbözik a magyar disszertáció stílusától, de megjegyzem, hogy több helyen nem konzekvensen használ rövidítéseket, amelyek helyenként értelemzavaróak, keveri a latinos, magyaros és angol szakkifejezések használatát.

6. Az értekezésben szereplő adatok, eredmények magas színvonalú rektorált publikációkban jelentek meg. Megállapításai nehezen vonhatók kétségbe.

Hiányolom, hogy nem készített egy összefoglaló táblázatot, amelyben az értekezésben szereplő összes beteg száma, kezelés típusa szerepelne, amely az olvasó számára megkönnyítené az elvégzett munka klinikai jelentőségének és nagyságának értékelését.

MEGÁLLAPÍTÁS:

A célkitűzéseiben meghatározott feladatokat elvégezte, eredményei elfogadhatók új tudományos eredményeknek, bár közülük az intessinalis gél alkalmazásával szerzett tapasztalat új tudományos eredményeként való elfogadása kissé kérdéses.

Mindezek alapján a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom, elfogadását javaslom.

Budapest, 2017.09.12

Prof. Dr. Czirják Sándor MTA doktora
c. egyetemi tanár,
Országos Klinikai Idegtudományi Intézet