



**Magyar Tudományos Akadémia  
Doktori Tanácsa**

1051 Budapest V.  
Nádor u. 7.

**Homonnay Zoltán**

MTA doktora  
Magyar Tudományos Akadémia  
Doktori Tanácsának Titkára

Igen Tisztelt **Titkár Úr!**

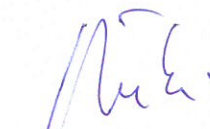
2018. május 9-én kelt felkérésnek megfelelően elkészítettem Kincses Zsigmond Tamás „Neurológiai betegségek neuroimaging” című doktori munkájáról szóló bírálatomat.

A doktori munka tudományos eredményeit az MTA doktori cím megszerzéséhez és a nyilvános védés kitűzéséhez elegendőnek tartom és javaslom.

Az elektronikus bírálati file-t [molnar.csilla@titkarsag.mta.hu](mailto:molnar.csilla@titkarsag.mta.hu) címre megküldtem a mai nap folyamán.

Öszinte nagyrabecsüléssel:

Pécs, 2018. augusztus 28.



**Prof. Dr. Büki András**  
MTA doktora  
Klinika vezető egyetemi tanár  
Idegsebészeti Klinika  
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ



**Prof. Dr. Büki András Opponensi véleménye**

**Dr. Kincses Zsigmond Tamás**  
Neurológiai Klinika  
Szegedi Tudományegyetem

**MTA Doktori értekezéséről, amelynek címe:**

**“Neurológiai betegségek neuroimaging markerei”**

**Összefoglaló megjegyzés/vélemény:**

Dr. Kincses Zsigmond Tamás Doktori Értekezése a szerző és az általa vezetett kutatócsoport mágneses rezonancia-képző (MRI képző) kvantitatív alkalmazásával kapcsolatos kutatásainak eredményeit mutatja be különböző neurológiai kórképekben, valamint a betegségek állatkísérletes modelljeiben. A bemutatott eredmények mind az elméleti, mind a klinikai gyakorlatban közvetlenül felhasználható tudásunkhoz járulnak hozzá újszerű módon a primer fejfájás betegségekben, a sclerosis multiplexben, valamint különböző etiológiájú demenciákban, azáltal, hogy a betegségek pathomechanizmusát, az alkalmazott therápia sikerességét potenciálisan monitorozó neuroimaging markereket tárnak fel és azonosítanak. A bíráló kérdéseit és megjegyzéseit az Értekezés magas szintje, valamint a téma fontossága és időszerűsége stimulálta, így azok az opponens végső véleményét nem változtatják meg, miszerint a doktori mű megfelel az MTA doktori előírás formai és tartalmi követelményeinek és nyilvános vitára bocsátható.

**Részletes vélemény a formai megfelelésről:**

A cím tükrözi a kutatás területét, az értekezésbe bevont eredményeket és annak megbeszélését.

Az értekezés 281 számozott oldalból áll, ami megfelel egy doktori értekezés terjedelmi követelményeinek.

Az értekezés könnyen olvasható, jól érthető formában tördelt.

Az értekezésben gépelési hibák sajnos gyakran fordulnak elő.

Az értekezés felosztása ugyan logikus, talán az MRI vizsgálatok alapjai fejezetet az érthetőség kedvéért jobb lett volna előre hozni.

A tartalomjegyzék pontos, a mű tartalmát jól tükrözi, ennek megfelelően az értekezésben könnyű eligazodni.

Formailag az értekezés egyes részei arányosak egymással.

Az ábrák és táblázatok jól áttekinthetők, világosak. Az ábraaláírások nem mindig szolgáltatnak kellően részletes információt az ábrákhoz.

A MRI képi anyagok igen jó minőségűek, a nemzetközi élvonalba tartoznak.

Az irodalomjegyzék alapos, nagyjából 300 közleményt tartalmaz, ami jól alátámasztja az Értekezés témáját. A könnyebb eligazodás kedvéért talán jobb lett volna számozott referencia formát választani az abc sorrendbe helyezett hivatkozások helyett.

### **Részletes vélemény a tartalmi megfeleeltségről:**

#### **1. Előszó:**

Az előszóban a szerző definiálja a különbséget az MRI mérések neuroradiológiai és neuroimaging megközelítése között, valamint az utóbbi kvantitatív méréseinek, azok biomarkerként való használatának fontosságát hangsúlyozza.

**Megjegyzés:** A neuroimaging biomarkerek klinikai használata véleményem szerint csak a betegségek klinikai megjelenésével szoros korrelációban értelmezhető.

Ezt követően a szerző a neurodegeneratív betegségek "közös" pathomechanizmusát fejti ki, igen röviden.

**Megjegyzés:** Véleményem szerint az értekezés ezen fejezete mechanisztikus szempontból kissé elnagyolt. Nem esik szó az oxidatív stressz lehetséges forrásairól (pl makrofág/mikroglia), okairól (pl. mi vezet a mitochondriumok túlzott ROS termeléséhez), valamint nincs diszkutálva, hogy a bemutatott általános pathomechanizmusból hogyan alakulnak ki a specifikus, az értekezésben vizsgált betegségek. A neuroimaging biomarkerek fent említett klinikai használata mellett azok pathomechanizmusra történő



reflexiója az említett folyamatok változóival való korrelációval lehetséges. Az itt ismertetett folyamatokat azonban a bemutatott közleményekben a szerzők nem mérték, nem vizsgálták.

**Kérdés:** Mit gondol a szerző az elsősorban a Zlokovic, Iadecola és Nedergaard laboratóriumok munkájából származó eredményekről, amik az agyi mikrovaskulátúra primer károsodását (pericyta pusztulás, vér-agy gát zavar, neurovaszkuláris szétkapcsolás) feltételezik a másodlagosan kialakuló neurodegeneráció okaként (Neuron. 2015 Jan 21;85(2):296-302., Nature. 2012 May 16;485(7399):512-6., Nat Rev Neurol. 2018 Mar;14(3):133-150., Science. 2013 Jun 28;340(6140):1529-30, J Clin Invest. 2016 Dec 1;126(12):4674-4689)?

A továbbiakban a különböző neurológiai kórképekben szenvedő betegeken végzett vizsgálatok, nemzetközi peer-review folyóiratokban közölt publikációk alapján szerveződnek az egyes fejezetek, amiket a közös vizsgálati modalitás, az MRI alkalmazása, valamint az említett neuroimaging markerek vizsgálata fűz össze logikailag.

## 2. A primet fejfájásbetegségek MRI markerei

### 2.2 A fehérállományi mikrostruktúra vizsgálata

**Megjegyzés:** A bemutatott eredményekből született publikációkban (Pain. 2012;153(3):651-656, J Headache Pain. 2013;14:64) a szerző mindkét esetben másodszerzőként van feltüntetve. Ezekhez a munkákhoz pontosan mi volt a szerző hozzájárulása, valamint egyeztetett-e a szerző az említett publikációk első szerzőjével?

**Kérdés:** A migrénes betegekben látott frontális frakcionális anizotrópia (FA) csökkenés nem korrelált a betegség klinikumával (időtartam, rohamfrekvencia). Ez alapján a látott eltérés mennyiben írja le a betegség hátterében zajló, klinikailag fontos (megjelenő) patológiát, valamint mennyiben használható markerként?

**Kérdés:** Az alkalmazott mérési modalitásokban számít-e az érzékenységben stb. az alkalmazott MRI készülék térereje?

### *2.3 A nyugalmi hálózatok eltérései*

**Kérdés:** Az fMRI alapját az agyi aktivációt kísérő neurovasculáris hyperaemia élettani jelensége adja (ill. az annak következtében kialakuló oxy- és deoxyhemoglobin arány és ezért mágnesezettségi változások). Ennek megfelelően a neurális működés vizsgálata indirekt.

Mi a szerző véleménye arról, hogy olyan betegségekben (pl. fejfájásbetegségek), ahol a neurovasculáris hyperaemiáért felelős mechanizmusok (arteriola/capillaris vasomotor működés, neurovasculáris transzmisszió stb) priméren károsodhatnak, ott mennyire használható az fMRI agyi hálózatok-kapcsolatok megbízható, pontos leírására? Hogyan értékelhetők az így nyert adatok?

### *2.4 A krónikus fájdalom hátterében álló szenzitizáció fMRI vizsgálata patkányban*

Ebben az állatkísérletes tanulmányban izofluránnal altatott patkányokon végeztek a szerzők fMRI vizsgálatokat.

**Kérdés:** Az izoflurán vasodilatator hatású, növeli a bazális agyi perfúziót. A megnövekedett alapperfúzió csökkenti a neurális aktivációt kísérő véráramlás változás amplitúdóját. Mi a szerző véleménye, ez mennyiben csökkenthette a bemutatott mérések szenzitivitását?

**Kérdés:** Az agyi vasculáris mechanizmusokon alapuló méréseknél (és az fMRI is ilyen) igen fontos a vérnyomás és a vérgázok pontos kontrollja, mert változásukkal jelentős áramlásváltozásokat idézhetnek elő. Befolyásolhatták-e ezek a paraméterek ill. eltéréseik a bemutatott eredményeket?

**Kérdés:** A fejezet diszkussziójában a szerző azt írja, hogy legfontosabb eredményük

annak bemutatása volt, hogy a vizsgált patkánymodellben a cinguláris kéreg kapcsolatrendszere változott meg krónikus fájdalom hatására. Ugyan itt hivatkozás történik Craggs és mtsai humán vizsgálatára, akik a cinguláris kapcsolatrendszer eltéréseit nem tudták ki mutatni.

Az alkalmazott állatmodell és a humán eredmények eltérései nem kérdőjelezik-e meg a modell translációban való alkalmazhatóságát?

### *2.5 A subcorticalis struktúrák érintettsége cluster fejfájásban*

**Kérdés:** A bemutatott térfogatbeli változások mutattak-e nem függést?

**Kérdés:** A bemutatott térfogatbeli változások, amelyek a rohamok számával pozitívan vagy negatívan korreláltak, hogyan változnak meg hatékony terápia esetén?

**Kérdés:** A szerző hivatkozik Naegel és mtsai 2014-es publikációjára, ami rámutat, hogy a corticalis és subcorticalis térfogatok a fejfájás időpontjától függően dinamikusan változnak. Ennek tudatában, mi az optimalis időpont a vizsgálat elvégzésére, hogy a patológiai folyamatot legjobban leíró neuroimaging markereket tudjunk mérni?

## **3. A sclerosis multiplex MRI markerei**

### *3.2 A léziók és a tünetek összefüggése SM-ben*

**Megjegyzés:** Fontosnak tartom kiemelni, hogy ebben a tanulmányban a léziók lokalizációja részletes klinikai és kognitív értékeléssel vannak összevetve. A képi eredmények neurológiai fenotípussal való összevetése a neuroimaging markerek azonosításának alapvető, és véleményem szerint elvárható igényességű kutatási megközelítése!

**Formai megjegyzés:** a 3.3 táblázat rövidítéseit érdemes lett volna a tábla aláírásban kifejteni, hogy az könnyebben érthető legyen.

**Kérdés:** Követték-e a betegeket? A léziók a klinikum időbeli alakulásával mutattak-e változást?

**Kérdés:** A szerző említi, hogy az SM-ben mérhető T1 hypointenz léziók szintén szöveti károsodást jelezhetnek, számuk és kiterjedésük esetleg összefügg a klinikummal, a rokkantság fokával (Barkhof és mtsai, 1998). Ezek alapján, miért döntöttek úgy, hogy ezeket a léziókat nem vizsgálják?

### *3.3 A szürkeállományi atrófia és a fehérállományi demyelinizáció összefüggése*

**Kérdés:** Ebben a tanulmányában Szerző bemutatja, hogy SM-es betegek szürkeállományi atrophija a léziókban és a periventricularis léziómentes fehérállományban megnövekedett átlagos és radiális diffúzivitással (a demyelinizációval összefüggő diffúziós mintázat) mutat összefüggést. Míg a bemutatott eredmények érdekesek és jelentősek, nem világos, hogy miként illeszkednek az iniciális célkitűzésbe, miszerint a betegség lefolyását, a kezelés hatékonyságát jelző képalkotó markerek legyenek azonosítva. Másként fogalmazva, miként függ össze a pathológiai folyamattal, annak klinikai megjelenésével, esetleg a therápia hatásával a bemutatott összefüggés? Ezekre a kérdésekre ugyan történnek utalások a diszkusszióban, direkt mérések azonban nincsenek részletesen ismertetve.

## **4. A demenciák MRI markerei**

**Kérdés:** Az Alzheimer-kórról szóló bevezetőben a szerző említi, hogy az MRI-vel mért atrophia nem korrelál az A $\beta$  mennyiségével (Josephs és mtsai 2008). Ez nem jelenti-e azt, hogy az MRI-atrophia a betegség központi pathomechanizmusát nem indikálja, markerként kevésbé használható? Ugyanakkor, ahogy szintén a szerző említi, a medio-temporalis struktúrák és a gyrus cinguli atrophija előre jelzi a konverziót mild cognitive impairment-ből Alzheimer-kórba (Clerx és mtsai 2013, Spulber és mtsai 2012). Mit gondold a szerző erről az ellentmondásról?

#### *4.2 A normál öregedés: a subcorticalis struktúrák térfogatának életkor és nemi függése*

**Kérdés:** Mi a funkcionális jelentősége az agyi struktúrák demonstrált, nem-függő térfogatbeli különbségeinek? Betegség esetén van-e ennek jelentősége? Pl., atrophia során az arányos csökkenés ugyan olyan funkcionális eltéréssel jár-e, vagy a csökkenés és a funkcióvesztés is nagyobb nőkben stb?

Ha ilyen nincs, akkor mire használható a megszerzett információ?

**Kérdés:** A tanulmányba bevont egyedek legfeljebb 40 évesek voltak. Mi történik utána? Az öregedéssel kapcsolatos változások megértéséhez nem relevánsabb idősebb korosztályt (is) vizsgálni?

#### *4.5 Az NPH és az Alzheimer-kór elkülönítése a fehérállományi difúziós paraméterek alapján*

**Megjegyzés:** Az itt bemutatott vizsgálat NPH-s betegekre jellemző fontos fehérállományi mikrostruktúra eltérést demonstrál, ami segíthet az Alzheimer-kórtól való differenciálásban, valamint ráirányítja a figyelmet NPH-s betegekben a 3. kamra térfogatmérésének jelentőségére.

**Kérdés:** Shunt beültetés mennyiben változtathat a demonstrált fehérállományi struktúrán, különös tekintettel a corpus callosumra és a periventricularis fehérállományra? Másként: mennyire relevánsak a megfigyelések a beavatkozás utáni követés észleléseire vonatkozóan?

### **5. Összefoglalás és konklúzió**

**Megjegyzés:** Az összefoglaló jól érthetően értékeli és foglalja keretbe a bemutatott eredményeket. Egy észrevételt szeretnék tenni: a szerző említi, hogy a bevezetőben is említett módon egy jó biomarkernek szenzitív és specifikus módon kell tükröznie a





hátterben zajló pathológiai folyamatokat. Sajnos a bemutatott felmérésekben az említett lehetséges kórfolyamatok (oxidatív stressz, hyperexcitabilitás, mitochondriális diszfunkció) nem kerültek vizsgálatra és korreláltatásra az elemzett neuroimaging markerekkel.

**A. Az MRI vizsgálatok alapjai című függelék** kiváló leírását adja a használt MRI mérések elméleti hátterének, tankönyvszerű ismeretekkel gazdagítja az olvasót, és egyértelműen mutatja, hogy a szerző az MRI mérési technikák nemzetközi szinten is kiváló ismerője és művelője.

#### **A doktori értekezés alapját képező közlemények jegyzéke és scientometriai adatok**

A dolgozat alapjául 3 első szerzős, 8 utolsó szerzős és 2 társszerzős közlemény szolgált, nemzetközi, peer-review folyóiratokban közölve. A szerzőnek összesen 47 szakcikke jelent meg nemzetközi folyóiratban, ebből 13 első és 11 utolsó szerzős cikk. Független hivatkozásainak száma 1820, közleményeinek összes impakt faktora 185.9. Scientometriai adatai messze meghaladják az MTA doktori fokozat követelményeit.

#### **Összegző vélemény:**

A benyújtott értekezés és az alapjául szolgáló közlemények nemzetközi mércével mérve is igen magas színvonalúak, a bemutatott eredmények újszerűen és jelentősen járulnak hozzá a vizsgált neurológiai betegségek neuroimaging leírásához mind elméleti, mind klinikai szempontból. Külön kiemelném a szerző igen magas szintű metodikai felkészültségét. A doktori mű hiteles adatokon alapul, a fő megállapítások kongruensek a bemutatott eredményekkel. A szerző tudományometriai adatai alapján messzemenőig megfelel az MTA doktori fokozat követelményeinek. Az Értekezést nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Pécs, 2018.08.20

**Prof. Dr. Büki András**

MTA doktora

Klinika vezető egyetemi tanár

Idegsebészeti Klinika

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

