

Bírálati vélemény

Hollódy Katalin

„Színes gyermekneurológia: a gyakori betegségektől a ritka kórképekig”

doktori értekezéséről

A szerző 147 oldalon ismerteti a címben foglalt doktori értekezését, amelyet 16 oldalnyi szakirodalmi hivatkozással támaszt alá.

Saját, a témához kapcsolódó közleményeit három nagy csoportban adja közre, mindösszesen 20 közlemény szerepel, ebből 3 kivételével angol nyelven, minősített folyóiratban jelent meg, 42,196 impact factor értékkel. Mindösszesen három elsőszerzős munka (jellemzően a ritka kórképek csoportban), 11 utolsó szerzős (jellemzően a paroxismalis jelenségekkel foglalkozó közlések) van a közlemények között illetve szerepelnek még az általa irányított PhD hallgatók munkáiból részletek, ezekben a közlésekben is utolsó szerző. A cerebralis paresissel kapcsolatos kutatásokban nemzetközi munkacsoport tagjaként vett részt, így érthető módon ezek sokszerzős közlések. Közleményei zöme 2011 és 2020 között született, eredeti formátumban a supplementumban olvashatók.

Részletes bírálat

A szerző 11 célkitűzést fogalmazott meg. Ezek közül 6 kérdéskör a cerebralis paresishez (CP) kapcsolódik. Ezekben vannak átfedések a konvulziókkal (West szindróma és CP) ill. kapcsolódások a ritka kórforma témával (congenitális cytomegalia fertőzés és CP, plexus brachialis újszülöttkori lézió és CP). A paroxismalis jelenségek témakörben speciális EEG analízis illetve differenciál diagnosztikai dilemmák szerepelnek 3 további célkitűzésben, végül két további a térlátás kialakulásának időbeli megjelenésével és néhány ritka kórforma esetismertetésével találkozunk a disszertációban. A témaválasztások híven tükrözik a szerző széles ismereti spektrumát a gyermekneurológiában előforduló leggyakoribb kórállapotoktól a nagyon ritka jelenségekig.

Cerebralis paresis témakör

A kórforma legfontosabb jellemzőinek bemutatását követően ismerteti a nemzetközi együttműködésben, a Joint Research Center - Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (JRC-SCPE) kutatócsoporttal történt közös munkákban született eredményeket. Három magyar megyét (Baranya, Somogy, Tolna) felölelő magyarországi csoport létrehozója és vezetőjeként csatlakozott a nemzetközi csoporthoz 2007-ben. A közös munkában a CP európai prevalenciájának változását vizsgálták illetve olyan ritka betegségtársulások epidemiológiáját, mint a congenitális cytomegalovírus (cCMV) által okozott CP, illetve az összes CP-s eset kevesebb, mint 15%-áért felelős postatalis CP jellemző etiológiai faktorait, amelyek multicentrális adatgyűjtést tesznek szükségessé. Ugyanakkor a nemzetközi csoportban kialakított közös besoroló szempontoknak a magyarországi alkalmazására is sor került, részben a CP diagnosztikai és súlyossági kategorizálása terén, részben a koponya MRI képalkotón alapuló topográfiai besoroló (MRICS) magyarországi alkalmazását illetően.

A továbbiakban a szerző által végzett kutatómunka eredményeiből azokat emelem ki, amelyek új eredményként ismerhetők el.

A JRC-SCPE kollaboráció segítségével végzett kutatómunka eredményeként

- a CP prevalenciájának csökkenését igazolták az 1980-2003 közötti időszakban Európában, ami elsősorban a koraszülöttek esetében volt megfigyelhető az extrém kis születési súlyúak kivételével. ***A megállapítással egyetértek.***
- a JRC-SCPE szempontok alapján létrehozta hazánkban 3 megyében az egységes szempontokra épülő CP adatbázist, ami jelenleg is az egyetlen ilyen regiszter. ***Igazoltnak látom, hogy valóban ez az első és eddig egyetlen magyarországi CP regiszter. A megállapítással egyetértek.***
- ugyancsak a JRC-SCPE együttműködésnek köszönhetően közel 25 évet átfogóan (1976-98) a posztneonatalis eredetű CP statisztikailag szignifikáns csökkenését mutatták ki, és annak fő okát – főként 1990 után - a védőoltási programok széles elterjedésében látták. ***A megállapítással egyetértek.***
- a cCMV fertőzések CP-t okozó hatásának kutatása során megállapították, hogy abban lány túlsúllyal az érett újszülöttek köre veszélyeztetett elsősorban, valamint azt, hogy

vélhetően nagyobb arányban mutatható ki a cCMV kóroki tényezőként, ha rendszeres szűrés történik. ***A megállapítással egyetértek.***

- az MRI diagnosztikai fontosságával kapcsolatosan megállapították, hogy az alkalmas a szubtípus besorolásra és segít az etiológia tisztázásában. Optimális MRI vizsgálati időpont a 2 éves életkor, és az egységes MRI klasszifikációs rendszer (MRICS) segíti az egységes besorolást. ***A megállapítással egyetértek.***
- a MRICS hazai alkalmazása során a szerző megállapította, hogy a CP-s gyermekek 86,4 %-ában azonosítani tudtak agyi eltéréseket. A koraszülöttekben elsősorban fehérállományi léziók, míg az érett újszülöttekben fejlődési rendellenességek és szürkeállomány léziók fordulnak elő dominánsan. ***A megállapítással egyetértek.***
- a West szindróma és a CP összefüggéseinek kutatása során megállapították, hogy ez a társulás súlyosbítja mindkét állapotban várható tüneteket. Főleg a hypoxiás/ischemiás károsodások és a cerebrovascularis léziók mutathatók ki, ha együttesen fordulnak elő. Megállapították azt is, hogy az agyi malformációk közül a hippocampális anomáliák olyan West szindrómásokban voltak gyakoribbak, akiknél CP nem fordult elő, míg a fehérállományi léziók gyakoribbak a CP-s West szindrómásokban. ***A megállapítással egyetértek.***

A szerző további magyarországi kutatási során megállapította, hogy olyan ritka CP társulás is előfordul, amiben plexus brachiális lézió is jelen van. ***Az észlelés fontos ritkasága okán, bár ez nem tudományos kutatási eredmény.***

Gazdasági számításokat is végeztek a CP-sek ellátásának költségeivel kapcsolatosan, ami magyarországi viszonylatban egyedülálló. Megállapították, hogy 18 éves korig az ellátási költségek egy főre kb. 73 millió forintot tesznek ki (Borsod-Abaúj-Zemplén megyében PhD jelölt által végzett kutatás, aminek a szerző volt a vezetője). ***A gazdasági számítás eredménye megközelítőleg elfogadható, bár egyetlen megyére terjedt ki a vizsgálat. Így nem feltétlenül általánosíthatók a következtetései.***

A paroxizmális jelenségek kutatása során

- elemezték a felismeréshez vezető ill. azt javító tényezőket és megállapították, hogy a tapasztalat, a körülmények ismerete sokat segít, de a jelenségek vizuális érzékelése (video EEG, megfigyelés) szükséges lehet. A neonatológusok és a gyermekneuroológusok közötti véleményegyezés magas arányban fordult elő. ***Nagyon***

fontos differenciál diagnosztikai terület, a végzett felmérő vizsgálatban keletkezett megállapításokkal egyetértek.

- vizsgálták a vigabatrin által okozott látótérkiesések gyakoriságát és megállapították, hogy az adagolás időtartama mellett a napi és a kumulatív dózisonak is jelentősége van, ezért ajánlásának köszönhetően a vigabatrin alkalmazását a gyakorlatban 6 hónapra javasolt redukálni. ***A vizsgálatból levont következtetéssel egyetértek, fontos gyakorlati haszna van a mindennapi rutin ellátásban.***
- vizsgálták a carbamazepin monoterápia hatását az EEG-n látható alfa tevékenységre és megállapították, hogy ennek alkalmazásakor a kognitív funkciók sérülésére külön figyelmet kell fordítani. Lamotrigin alkalmazása esetén viszont kedvező hatás várható az alfa gyorsítás révén. A kvantitatív EEG vizsgálatot alkalmasnak találták prediktív jelleggel, biológiai markerként értékelhető. ***A vizsgálatból levont következtetéssel egyetértek, fontos gyakorlati haszna van a mindennapi rutin ellátásban.***
- vizuális kiváltott potenciál (VEP) vizsgálattal bizonyították, hogy a koraszülöttek és az érett újszülöttek binocularis látása ugyanabban az életkorban jelenik meg (3,7 ill. 4 hónaposan), tehát tapasztalatfüggő. Ugyanakkor látópálya érése előre programozott, vagyis stimulálással a térlátás javítható, ami a korai életkorban végzett stimulálás fontosságára hívja fel a figyelmet. ***A vizsgálatból levont következtetéssel egyetértek.***

A ritka betegségek tárgykörben két esetismertetés szerepel az értekezésben:

- az egyik pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció (PKAN) diagnosztikája és a betegség okozta életveszélyes status dystonicus kétoldali pallido-thalamotomiás oldása – utóbbi terápiás ajánlásként került ismertetésre. ***A terápiára vonatkozó következtetéssel egyetértek.***
- a másik anti-N-metil-D-aszpartát-receptor (NMDAR) encephalitis felismerése és kezelése és az eset elsőként való közlése. ***A vizsgálatból levont következtetéssel egyetértek.***

Összefoglaló értékelés

Az értekezés szerzője dolgozatában felsorakoztatja mindazon a kutatások, vizsgálatok, irányított megfigyelések és célzott adatgyűjtések eredményeit amelyeket saját osztályán ill. kollaborációs partnereivel közösen végzett. A széles skálán mozgó vizsgálatok egy része tervezett kutatói tevékenységet, más része a napi diagnosztikai és terápiás kihívásokra adott

tudományos értékű válaszokat tartalmaz. A „Paroxysmusokban jelentkező nem epilepsziás események újszülött és csecsemőkorban” fejezet, a Plexus brachiális lézió és CP együttes előfordulása, valamint az értekezés végén bemutatott két ritka eset tartoznak az utóbbi csoportba.

Hollódy Katalin habilitált egyetemi docens összefoglaló munkáját alkalmasnak találom a nyilvános akadémiai vitára bocsátásra.

Budapest, 2022. május 16.

dr habil Vekerdy-Nagy Zsuzsanna

egyetemi docens