

Opponensi vélemény Dr. Hollódy Katalin: Színes gyermekneurológia – A gyakori betegségtől a ritka kórképekig című akadémiai doktori értekezéséről

A disszertáció Dr. Hollódy Katalin gyermekneurológia területén végzett kutatásait foglalja össze. Az első látásra szerteágazónak tűnő területeket a klinikai neurofiziológia, elsősorban az elektroencephalographia módszertana kapcsolja össze. Külön tiszteletet érdemel, hogy a pályázó az egészségügyi ellátást végzők számára is mind szakmailag mind emocionálisan nagyon megterhelő betegcsoport – a cerebralis paresis által érintett betegek – kutatását vállalta fel, és biztosította Magyarország részvételét egy nemzetközi nagy felmérésben.

Az értekezés az irodalomjegyzékkel és a köszönetnyilvánítással együtt 177 oldal terjedelmű, ezt követi a supplementum, mely tartalmazza az értekezés alapjául szolgáló 20 közleményt. Az értekezés áttekinthető, megfelel a formai elvárásoknak, 40 ábrát, 29 táblázatot, valamint 232 hagyományos és 7 internetes hivatkozásból álló irodalomjegyzéket tartalmaz. Az értekezést a pályázó nagyon gondosan állította össze, gépelési hibát gyakorlatilag nem tartalmaz. A rövidítések jegyzéke, a bevezetés és a célkitűzések után tudományos eredményeit 5 nagy fejezetben foglalja össze. Az első és legnagyobb egység 8 közleményen alapul, és a Little-kórral („cerebralis paresis”) foglalkozó tanulmányokat összegzi. Ebben a szakaszban nemzetközi együttműködés során született eredményeket, hazai epidemiológiai és egészséggazdasági adatokat, a kórkép patogenezisére vonatkozó vizsgálatokat és eseteket ismertet. A második egység 4 közleményen alapul, ezekben az újszülöttkori és csecsemőkori paroxysmalis jelenségeket tárgyalja, kitérve az epilepsziás vagy annak tűnő események differenciáldiagnosztikai és diagnosztikai nehézségeire, felmérve a különböző szakterületek diagnosztikus teljesítményét. Ebben a fejezetben ismerteti az infantilis spazmusok kezelésére használt vigabatrin mellékhatásaként kialakuló látótérdefektusok gyakoriságát hazai populációban. A harmadik fejezet 2 közlemény alapján ismerteti az antiepileptikumok elektro-encephalographiás vizsgálatok alapján kimutatott központi idegrendszeri hatását. A negyedik fejezet egy közleményen alapul, koraszülött és érett újszülött csecsemőkben elemzi a látórendszer és a térlátás fejlődését. Végül az utolsó fejezetben 5 közlemény alapján mutat be eseteket, a Hallervorden-Spatz betegség 1 esetét, illetve az anti-NMDAR encephalitis 2 esetét.

Kérdéseim, megjegyzéseim a következők:

A./ Tartalmi kérdések, megjegyzések

1./ A 23. oldal 4. ábrán a CP prevalenciájának alakulása látható 1980 és 2003. között 3 időperiódusra bontva. Kérdésem, hogy a statisztikai elemzés során ún. shift analízist végeztek-e?

2./ A 24. oldalon a 4. táblázatnál nem egyértelmű, hogy az oszlopok milyen adatokat tartalmaznak. A táblázat címe alapján feltételezhető, hogy a 2. és 3. oszlop az 1980-as, míg a 4. és az 5. oszlop a 2003-as értékeket mutatja, kérem ennek megerősítését. Nem világos tehát, hogy a statisztikai szignifikancia értéke a 2 év összehasonlítására irányul, vagy pedig a 24 év során tapasztalt trend-analízis statisztikai elemzésének szignifikancia értékét mutatja a 6. oszlop.

3./ A 25. oldalon az 5. táblázatban 4 születési súlycsoportban, illetve 3 időperiódusban mutatja be a jelölt a CP különböző típusait. Kérdezem, hogy a p értékek meghatározásánál használt-e valamilyen módszert (pl. Bonferroni-korrekción) a többszörös összehasonlítás miatt szükséges korrekcióra?

4./ További kérdésem, hogy ennél a vizsgálatnál többváltozós elemzéseket használtak-e a statisztikai adatfeldolgozás során?

5./ A 30. oldalon a prevalencia alakulását két időperiódusra bontva 1976 és '89 között nem szignifikáns, míg 1990 és '96 között statisztikailag szignifikánsan csökkenő arányról számol be. Kérdezem, hogy végeztek-e olyan statisztikai elemzést, ahol nem két időperiódusra bontották a vizsgált 21 éves időszakot, hanem például variancia-analízissel, vagy trend-analízissel minden év adatát évente vették figyelembe?

6./ A 31. oldalon a 6. ábrán az adatpontokat figyelve vizuálisan valóban két szakasz különíthető el: egy 1976 és '89 közötti, nagyjából másfél és kettő közötti értékkel jellemző szakasz, és egy 1990 és '98 közötti szakaszt, ahol az értékek 0,5 és 1 közé esnek. Az ábrán jól látszik egy hirtelen ugrás 1989 és 1990 között. Kérdezem, hogy ennek a hirtelen változásnak (közel 2-ről közel 0,5-re) mi lehetett az oka. A háttérben nem a diagnosztikus kritériumok megváltozása állhatott?

7./ Ugyanitt a 36. oldal utolsó bekezdésében, epilepsziásnak tekintették a gyermeket, ha több mint 2 convulsioja volt és antiepileptikum kezelésben részesült. Kérdezem, hogy nem tartották epilepsziásnak azokat a gyerekeket, akiknek kettőnél több convulsioja volt, de nem részesültek antiepileptikum kezelésben?

8./ Ugyanebben a fejezetben összesen 35 eset elemzése történik. Száz alatti esetszámnál általában abszolút számokat és nem százalékos értéket szokás közölni. Kérdezem, hogy egy 35 esetből álló vizsgálatban mi indokolta az értékek tizedszázalékos pontossággal történő megadását?

9./ A 39. oldalhoz kérdezem, hogy a „gross motor function” kifejezésben a „gross” szó a magyar nyelvhasználatban a „nagy”, a „durva” vagy a „tömeges” szónak felel meg? A szövegben alkalmazott „nagy motoros funkció” kifejezés furcsának hangzik. Jobb lenne talán a „tömeges mozgások” kifejezés használata. Mi erről a jelölt véleménye?

10./ A 40. oldalon antivirális kezelés alkalmazhatóságát említi. Kérdésem, hogy van-e megbízható evidencia arra, hogy a CMV fertőzés antivirális kezelése csökkenti a késői neurológiai károsodásokat? További kérdésem, hogy a CMV specifikusan felelős lehet-e a CP kialakulásáért, és más hasonló következményekkel járó vírusfertőzésekről van-e tudomása?

11./ 42. oldal: A 12. ábra feliratánál nem világos, hogy miért fontos az, hogy eltitkolt graviditásból született a gyermek. Az eltitkoltság független kockázati tényezője lenne a CP kialakulásának?

12./ A képkeltő vizsgálatokat összefoglaló fejezetben a koponya MRI vizsgálat megtörténte alapján a betegeket két csoportra osztották, nagyjából a betegek kétharmadában végeztek, egyharmadában nem végeztek koponya MRI vizsgálatot. A jelölt feltételezi, hogy a korán és kis súllyal született újszülöttek esetében ritkábban került sor erre a vizsgálatra. Ha viszont a 8. táblázatot megnézzük, azt látjuk, hogy az 1990-2005-ös periódusban az esetek több mint 80%-ában nem történt MRI, míg a későbbi, 2006-2015-ös periódusban kevesebb, mint 20%-ban nem történt MRI vizsgálat. Felvetődik, hogy az MRI vizsgálatok elmaradásában nem a korai terhességi idő és a kis születési súly játszott

szerepet, hanem egyszerűen az, hogy a korábbi periódusban - 2005 előtt - kevésbé álltak rendelkezésre MRI vizsgálati lehetőségek, mint 2006 után. Mi erről a jelölt véleménye?

13./ . A koponya MRI vizsgálat sorozatban minden 8. betegnél nem találtak eltérést az agyállományban, illetve azt is kimutatták, hogy a koponya MRI eltérést nem mutató betegek közel 80%-a 2500 g-nál nagyobb születési súllyal jött a világra. Kérdezem, hogy ezeknél a betegeknél, tehát minden 8. betegnél nem lehet-e arról szó, hogy a koponya MRI vizsgálat részben azért nem talált eltérést, mert a károsodás nem intracranialisan, hanem például a felső gerincvelői szakaszon következett be. Kérdezem, hogy ezekben az esetekben, tehát ahol koponya MRI vizsgálat nem találtak eltérést a CP-s betegeknél, történt-e gerinc MRI vizsgálat. Indokolja ezt a kérdést az a tény is, hogy a 10. táblázat és a 23. ábra szerint ebben a betegcsoportban a legalacsonyabb az epilepsziás eltérések megjelenése.

14./ A 62. oldalon a kognitív deficit súlyossága alapján 4 csoportot alakítottak ki. A 62. oldal alján szereplő kategorizálás szerint például egy 22-es IQ közepes mértékű kognitív deficitnek számít. Az általános gyakorlatban 20-34 pont közötti IQ esetén súlyos mentális retardációról beszélünk. Kérdezem, hogy a gyermekgyógyászati kategóriák szerint az ilyen alacsony IQ valóban csak közepes mértékű kognitív deficitnek tartható?

15./ A 63. oldalon az áll, hogy a születési súlyt és a gestatiós kort független mintás t-próbával hasonlították össze. Kérdezem, hogy ez a két paraméter (a születési súly és a gestatiós kor) valóban normál eloszlású volt? (Ha nem normál eloszlást találtak volna, nem-paraméteres tesztet, pl. Mann-Whitney tesztet kellett volna használni).

16./ A 64. oldalon a 11. táblázatban a születési súly és a gestatiós kor statisztikai elemzésére az értéktáblázatban szereplő jelölés szerint Fischer tesztet használtak. Mind a születési súly, mind a gestatiós kor folyamatos változó, és a Számítások fejezetben a t-próbát említik ezen két változó összehasonlítására. A Fisher teszt a khi-négyzet próbának egy változata, ami alacsony esetszámnál alkalmazandó. Kérdezem, hogy a születési súly és a gestatiós kor vizsgálatánál milyen módon alkalmazták a Fisher tesztet?

17./ A 70-71. oldalon szereplő adatok alapján úgy tűnik, hogy a CP-s betegek ellátásának költsége két tényezőtől tehető össze: az otthoni ellátás költségeiből (43-90 millió Ft) illetve az intézeti ellátás költségeiből (57-101 millió Ft). A szövegből nem világos, hogy a kizárólag otthoni ellátás illetve a kizárólag intézeti ellátás költségeire vonatkoznak-e az értékek, vagy pedig ezek az értékek additívak, tehát a 18 éves életkorig vonatkozó kiadások során össze kell adni az otthoni illetve az intézeti ellátás költségeit. Nem világos tehát, hogy a 18 éves korig költségekre számított 73 millió Ft-os középérték hogyan adódik, kérem ennek pontosítását.

18./ A 72. oldalon a 17. ábra aláírásánál az 1 EURO átváltási értékére 290 Ft-ot számoltak. Mivel jelenleg az átváltási arány ennél jóval gyengébb Ft-ot tükröz, a 17. ábránál az átváltási arányhoz érdemes lenne megadni a számításra vonatkozó évet.

19./ Teljesen egyetértek a pályázóval a 73. oldal 1. és 2. sorában szereplő állítással, miszerint számokban nem lehetséges kifejezni egy mozgássérült gyermek és családjának fizikai és lelki terheit. Tud-e olyan egészségügyi közgazdasági elemzésről ebben a betegcsoportban, amelyek ezen tényezőkhöz is rendeltek költségértéket?

20./ Bár a mondat nem feltétlenül szerencsés egy doktori értekezésben, ettől függetlenül egyetértek a 91. oldalon szereplő állítással, miszerint „nem minden epilepszia, ami rázkódik”.

21./ A neonatológusok, a gyermekneurológusok és a neurológusok diagnosztikus pontosságának összehasonlításakor a neurológusok eredménye bizonyult leggyengébbnek (60%, szemben a neonatológusok 68%-os, a gyermekneurológusok 66%-os értékével). Áttekintve az eseteket, a 14. esetenél és a 6. esetenél látszik elég jelentős különbség a neurológusok és a társszakmák véleménye között, érdeklődöm, hogy ez a két eset, tehát a táblázatban a 6. és a 14. eset miért okozhatott ilyen szembetűnő különbséget a véleményekben?

22./ A 98. oldalon nem egyértelmű a vizsgálatba bevont betegek száma. Az oldalon a 2. sorban 21 gyermekről tesz említést a jelölt, míg a táblázatban 11 beteg szerepel látótér kieséssel.

23./ A 101. oldalon a kognitív funkcióra gyakorolt hatás említése szerepel („a kognitív funkciókra gyakorolt hatást mutatom be kvantitatív EEG vizsgálatok segítségével.”), viszont a vizsgálati módszertanban nem szerepel, hogy a kognitív teljesítményt milyen módon, milyen kognitív tesztekkel mérték. Tisztázni kell, hogy itt valóban történt-e kognitív teljesítménymérés, vagy pedig csak az EEG lelet alapján gondolta a jelölt, hogy kognitív zavar állhatott fenn.

24./ A 106. oldalon a 26. táblázatban az EEG1 és EEG2 oszlopoknál mértékegységek nem szerepelnek, kérem a sávteljesítmény mértékegységének a megadását.

25./ A 107. oldalon a 27. táblázatban az alfa középfrekvenciák értékei láthatók. Meglepőnek tűnik, hogy például a lamotrigin csoportban a medián 9,8 és 9,9 közötti értékeinek összevetése – tehát 0,1 Herz különbség – magasan szignifikáns különbséget adott. Kérem annak a megerősítését, hogy az EEG1 és az EEG2 oszlopban szereplő értékek mértékegysége Herz, illetve kérdezem, hogy milyen statisztikai módszert használtak, hogy ilyen minimális abszolút különbség ilyen jelentős statisztikai szignifikanciaszintet adott?

26./ A 108. oldalon szerepel, hogy 0,5 – 0,6 Herz alfa frekvencia csökkenés jelezheti a kognitív funkció érintettségét. Karbamazepin mellett a csökkenés mértéke azonban ennél jóval kisebb (0,2 – 0,3 Herz). Kérdezem, hogy a 0,2 – 0,3 Hz csökkenésnek milyen hatása lehet a kognitív funkciókra?

27./ A 109. oldalon a következtetésekben szerepel, hogy először közölték a lamotrigin potenciálisan kedvező hatását a kognitív funkciókat illetően QEEG segítségével. Kérdezem, hogy milyen kognitív funkciókat vizsgáltak, milyen teszttel, és milyen kedvező hatást tapasztaltak?

28./ A 117. oldalon a 32. ábra nehezen értelmezhető. A vízszintes tengely alatt „nem kezelt” értékek szerepelnek, ezen értékeknek a függőleges tengelyen RAP csökkenési értékek felelnek meg. Ha a „RAP-csökkenés” negatív értékű, akkor a „negatív csökkenés” növekedést jelent - tehát ez az ábra magyarázatra szorul (esetleg a függőleges tengely címe „RAP csökkenés”-ről „RAP változás”-ra módosítandó).

29./ A 118. oldalon utal a lamotrigin által okozott QEEG változásra, és utal a kognitív tevékenységre is. „A lamotrigin...nem okozott változást a QEEG-mutatókban, és nem rontja a kognitív tevékenységet sem.” A QEEG mutatókat a jelölt prezentálja a disszertációban, viszont a kognitív teljesítményről nem mutat be adatokat. Kérdezem: milyen módszerekkel mérték azt, hogy a kognitív teljesítmény nem romlott?

30./ A 123. oldalon az szerepel, hogy a binokularitás megjelenési ideje a koraszülöttek felénél 1,92 hónap, az érett újszülötteknél az esetek felében 3,48 hónap volt. Kérdezem, mivel magyarázza, hogy az érett újszülötteknél közel kétszer annyi időbe tart a binokularitás megjelenési ideje, illetve másik kérdésem, hogy valóban meg lehet-e százas hónap (azaz 8 óra) pontossággal adni a binokularitás megjelenési idejét?

31./ A 138. oldalon kezdődő esetbemutatásnál tisztázni kell, hogy milyen drogfogyasztásról van szó; a jelölt szintetikus drogfogyasztást említ, viszont az élvezeti szerként használt cannabis származékok jórészt nem szintetikus, hanem fitocannabinoidok.

32./ A 140. oldalon az összefoglalóban szerepelnek magyar viszonyokra adaptált kérdőívek, kérdezem, hogy a kérdőívek magyar nyelvű validálása megtörtént-e?

33./ A 146. oldalon a 8. pontban szerepel, hogy az epilepsziás betegek antiepileptikum terápiája befolyásolhatja a kognitív funkciójukat. Az értekezésben erre ezt bizonyító adatot, tehát a kognitív funkciójukra vonatkozó adatot nem találtam. Mire alapozza a jelölt ez a következtetést?

B./ Formai megjegyzések

34./ A 7. oldalon az első bekezdés végén a „plexus brachialis egy betegben való együttes előfordulásáról” helyett „plexus brachialis laesio egy betegben való együttes előfordulásáról” lenne a helyes.

35./ A 13. oldal utolsó bekezdésében „ a születéskor észlelt asphyxia..... található meg” helyett „észlelt asphyxia..... található” meg lenne helyes.

36./ A 30. oldalon ICD 10 és ICD 9 kifejezés szerepel, ennek ugyan meg van adva a jelentése, de talán szerencsésebb lett volna a magyar BNO 10 és BNO 9 kifejezést használni.

37./ A 36. oldalon a „Betegek és módszerek” fejezetben a 2. sorban a „harmincöt” kis h-val, a 8. sorban a „melléklet” kis m-mel írandó, egy sorral lejjebb IO helyett IQ a megfelelő rövidítés.

38./ A 9. ábra feliratában „...a legsúlyosabb motoros funkciót jelzi” helyett feltehetően „...a legsúlyosabb motoros funkciózavart jelzi” kellene.

39./ A 67. oldalon szerepel egy állítás, miszerint a norvég „CP-s gyermekek körében tanulmányozták a CP prevalenciáját”. A megfogalmazás nem világos, mivel a CP-s gyermekek között a CP prevalenciája 100%.

40./ A 68. oldal utolsó bekezdésében, „amit nem egyértelmű eredmény később megismételtünk” helyesen: „amit nem egyértelmű eredmény esetén később megismételtünk”.

41./ A 94. oldalon a 23. táblázat első oszlopának az oszlopcíme lemaradt, feltehetően itt „a videofelvétel sorszáma” kifejezés hiányzik.

42./ A 96. oldalon a „bizonyítékokon alapuló evidenciák” kifejezés nehezen értelmezhető, ugyanis az evidencia egyik jelentése „bizonyíték”. Így tehát bizonyítékokon alapuló bizonyítékokról, vagy evidenciákon alapuló evidenciákról lenne szó.

Összefoglalva elmondható, hogy az értekezést 20 közlemény támasztja alá, ezek egy részében a jelölt nemzetközi vizsgálatokban közreműködő, a többiekben a szerzők között szerepel magyar illetve idegen nyelvű közleményekben. A disszertáció a címének megfelelően tükrözi a gyermekneurológus színes, sokrétű, mentálisan és pszichésen is jelentős megterhelést okozó tevékenységét. Nemzetközi együttműködésben a jelölt szolgáltatott hazai adatokat egy nagy európai felméréshez. Munkája során ritka eseteket talált, ezeket megfelelően dokumentálva publikálta. A 127-132. oldal között bemutatott, nagyon alaposan dokumentált eset hívja föl a figyelmet arra, hogy egy gyermekneurológusnak milyen hihetetlenül nehéz és emocionálisan is nagyon megterhelő feladata van ebben a betegcsoportban.

Saját új eredményeknek a következőket fogadom el:

- 1./ Egyedüli hazai centrumként 95 CP beteggel biztosította Magyarországot részvételét egy európai átfogó CP-regiszterben.
- 2./ Megállapította, hogy 2012-es viszonyokkal számolva egy CP-s beteg ellátása a felnőttkor eléréséig átlagosan 73 millió Ft-ba került.
- 3./ Megállapította, hogy az újszülött- és csecsemőkori paroxysmalis jelenségek felismerése még a specialisták esetében is gyakran bizonytalan, és a diagnózis pontosságát video-EEG alkalmazása növelheti.
- 4./ Megállapította, hogy a tartós vigabatrin kezelés gyermekkorban is számottevő arányban okoz látótérdefektust, ezen mellékhatás gyakorisága függ a kezelés időtartamától, és megnő egy évnél tartósabb kezelés mellett.
- 5./ Bemutatta, hogy az egyes antiepileptikumok eltérően hatnak a kvantitatív EEG egyes paramétereire.

A fentiek alapján Dr. Hollódy Katalin értekezését nyilvános vitára javaslom, és sikeres védelem esetén az MTA doktori fokozat odaítélését támogatom.

Tisztelettel:



Dr. Bereczki Dániel
az MTA doktora

Budapest, 2022. 08. 11.