

Pécs, 2012-02-04

Opponensi vélemény Dr. Kamondi Anita „A mozgatórendszer élettani és kóros működésének klinikai neurofiziológiai vizsgálata” című dolgozatáról

A szerző 111 oldalas, 327 irodalmi idézettel ellátott doktori pályázatot nyújtott be. A magyar nyelvű dolgozat teljes mértékben megfelel az MTA Doktori Szabályzat formai követelményeinek. Olvasmányos, érthető, szabatos megfogalmazással íródott, informatív bevezetővel, mely segít megérteni a célkitűzések szükségességét és az eredmények jelentőségét. A munka gondosan szerkesztett, elütések vagy formai pontatlanságok csak igen ritkán fordulnak elő. A dolgozat egyes részei úgymint a bevezetés, anyag és módszer eredmények, diszkusszió, irodalomjegyzék arányosak, követi a szakterület szokásos hivatkozási gyakorlatát. Az értekezés alapja 22, zömmel első- vagy utolsó szerzős közlemény, melyek többsége eredeti közlemény és nemzetközi vagy hazai impakt faktorral rendelkező szaklapban vagy nemzetközileg jegyzett könyvfejezet formájában jelent meg. A dolgozat alapjául szolgáló közlemények neves, lektorált, nemzetközi és hazai folyóiratokban jelentek meg. Ezek az értekezések már átestek nemzetközi, a szűkebben vett témában jártas nemzetközileg is elismert szakemberek bírálatain. A nemzetközileg kiemelt folyóiratok bírálói tehát a dolgozatokat közlésre érdemesnek találták. Fontosnak tartom hangsúlyozni, hogy a dolgozatban és annak alapjául szóló publikációkban szereplő eredmények hazai, a szerző által vezetett munkacsoport eredményei.

A szerző 80 feletti, PhD fokozatot követően 60 feletti kumulatív impakt faktoralal rendelkezik, melyek többsége első- illetve utolsó szerzős közleményekből ered. Független idézeteinek száma 1000 feletti. Mindezen szcientometriai adatok és az értekezés tartalmi része messze megfelel az MTA doktori követelményeinek. Az alkalmazott módszerek és eredmények nemzetközi szinten is fontos előrelépés lehet a mozgás-szabályozás illetve a mozgásbetegségek megértéséhez.

A mozgatórendszer és különösen a mozgásbetegségek klinikai neurofiziológiai vizsgálata napjaink egyik legfontosabb és legtöbbet kutatott területe a klinikai idegtudományok területén, mivel mindennek a neuromodulációs terápiás lehetőségek megjelenésével robbanás-szerű fejlődésével és elterjedésével közvetlen klinikai jelentősége van.

A mű számos új megállapítást tesz, ezek közül kiemelendő, hogy Dr. Kamondi Anita:

1. Kimutatta, hogy a mozgást követő béta szinkronizáció (PMBS) csökkenése tremor-domináns Parkinson-kórban összefügg a tremor oldaltúlsúlyával
2. Elsőként írta le, hogy esszenciális tremorban (ET)-ban a súlyosabban érintett felső végtaggal ellentétes oldalon megnyúlik a PMBS latenciája, feltehetőleg a párhuzamosan zajló akaratlagos mozgásprogram és a tremor interferenciája miatt.

3. Igazolta, hogy ET-ban az egyik oldali felső végtag akaratlagos mozgása nagy intra- és interindividuális variabilitással befolyásolja az ellenkező oldali remegést.

4. Kimutatta, hogy ET-ban, a Parkinson-kórhoz hasonlóan, jelentősen romlik a ritmustartó képesség és a ritmusos mozgások kivitelezése pontossága. Ez a megfigyelés erősíti a cerebellum kóros működésének lehetséges szerepét az ET pathogenezisében.

Megjegyzéseim és kérdéseim:

Bevezetés fejezet:

1. 12. oldalon előbb megemlíti a „fiziológiás” tremor jelenlétét, később – és a dolgozat során számos alkalommal – „tremor” kifejezés alatt egyértelműen betegségről beszél. Ez elsősorban nem a szerző, hanem a szakirodalom és a szakterület szakkifejezéseinek pontatlanságát tükrözi.

2. Az 1. táblázat s szerző állítása szerint tremorral járó gyakoribb kórképeket sorol fel. A felsorolt kórképek némelyike nemhogy nem gyakori, hanem olyan betegség amely hazánkban mégcsak nem is diagnosztizáltak – legalábbis erről nincs publikáció.

3. A 16. oldal 1. bekezdése nemigen tartalmaz egyetlen konkrét információt sem.

4. A 28. oldal 2. bekezdése (Az EEG háttértevékenységének változásai...) számos olyan kijelentést tartalmaz, mely kizárja az alternatív lehetőségeket. Ilyen például:

„Az EEG háttértevékenységének változásai matematikai módszerekkel pontosan mérhetők és elemezhetők”. Ettől az idilli állapottól még messze vagyunk. Sokan az EEG-t „elemző” matematikai módszerek helyességét is megkérdőjelezzik. Semmilyen fizikai mérés eredménye nem írható le teljes pontossággal matematikai módszerekkel, különösen igaz ez az EEG-re. A következőkben sem világos, hogy a szerző „fizikai” vagy „biológiai” definíciókat használ. A szerző állítása szerint: az „EEG szignál szinuszoid függvények és zaj keveréke”. Egyrészt egy „jel” nem tartalmaz „szinuszoid függvényeket”, maximum szinuszoid hullámokat vagy szinuszfüggvényekre bontható. A „szinuszoid hullámok és zaj egyvelege” igaz bármilyen folytonos szingálra, attól függ mit értünk „zaj” alatt. Fizikai értelemben a „zaj” alatt rövid idő nem-periodikus hullám jelenik meg, ezzel szemben a „zaj” biológiai értelemben teljesen mást jelent. A fiziológiai méréseknél jelet és zajt különböztetünk meg, ahol a „jel” hasznos információt hordoz, míg a „zaj” kiszűrendő. A biológiai „zaj” írható le szinusz függvényt (például a váltóáram, mely az egyik leggyakoribb biológiai értelemben „zaj”, matematikai értelemben azonban szinuszfüggvény. Tehát attól, hogy valami szinusz-hullám még nem jelenti azt, hogy nem tartozik a „zaj” kategóriába.

5. 33-38. oldalon a „komplex tremorometria” definíciója nem világos. Legtöbb szerző ez alatt két oldali, időben szinkron (szimultán) EMG és accelerometria elvégzését érti alatta. Ezzel a módszerrel Gironell és mtsai (2004) 300 beteg bevonásával, 6 neurofiziológiai kritérium alapján 98%-os specificitással és 82%-os szenzitivitással diagnosztizálni tudták az ET-t posturális tremorban szenvedő betegeknél. A szerző ezt az úttörő közleményt

nem idézi, holott, a dolgozat egyik fő témája a tremor típusok elkülönítése neurofiziológiai kritériumok alapján.

6. A 35. oldalon a 2. táblázatban hiányolom az irodalmi idézeteket a gyakori tremort okozó gyógyszerek felsorolásában. Saját klinikai gyakorlatban ritkán láttam lamotrigin-indukálta tremort – ezen gyógyszer inkább mioklónust provokál – honnan van ez az adat és milyen gyakori ez a mellékhatás? A táblázat a szöveg szerint „nem neurológiai betegségekben” használt gyógyszereket sorol fel, holott ezen a gyógyszerek többsége neurológiai kórképekben is használatos.

Célkitűzések fejezet:

Ennek a fejezetnek rendszerint lényegre törőnek, rövidnek és világosnak kellene lennie kizárólag a kérdésfelvetésekre koncentrálni. Itt feleslegesnek érzem a rövid bevezetést. Minek, ha egyszer már volt egy bevezetés fejezet? Ezt a részt esetleg a bevezető végére, mint „összefoglalót” lehetett volna illeszteni. Nem világos, hogy hogyan jön két célkitűzés közé a tremorometriáról szóló mondat, hiszen az módszer és nem célkitűzés. A dolgozatban egy speciális (CATSYS) rendszer standardizálásáról van szó, és nem a komplex tremorometria megalkotásáról.

„Klinikai vizsgálatok” fejezet:

52. oldal

A Parkinsonos és ET betegek életkora között átlagos 10 év különbség van. Bár ez nem-szignifikáns, a statisztikai szignifikancia hiánya eredhet a kicsi esetszámból (összesen 10-10 betegről van szó). Kérdésem: az életkori eltérés vajon befolyásolhatta-e az eredményeket?

A szerző az írja, hogy a betegek „CT és MR felvételein „nem volt fokális eltérés”. Mindkét vizsgálatot elvégezték? Ha nem volt „fokális” eltérés, akkor volt-e „diffúz” eltérés és ez befolyásolhatta-e az eredményeket? A szerző mit ért az alatt, hogy a betegek „EEG nyugalmi teljesítményspektruma normális volt”? Mihez képest volt normális? Idős betegeknél megváltozhat az EEG háttéraktivitása. Volt normatív adatbázis vagy normál kontroll?

53. oldal

A táblázatból nem derül ki, hogy a betegek „ON” vagy „OFF” stádiumban voltak. A tíz Parkinson beteg közül hárman is szedtek antikolinerg szert, melyről ismert, hogy befolyásolja a tremor jellegét. A csoport ilyen jellegű inhomogenitása befolyásolhatta-e az eredményeket?

A szerző azt írta, a műtermékes EEG szakaszokat eltávolították. A tremor igen gyakran okoz EEG műterméket, és mivel nyugalmi állapotban folytonos tremoruk volt a betegeknek, ezért kérdésem, hogy ezt a problémát hogyan oldották meg?

Ennél még nagyobb problémának látom a tremorral járó izommozgás ill. a vizsgálat közben végrehajtott mozgás okozta műtermékek kiszűrését, hiszen az izom-műtermékek pont a beta sávban helyezkednek el. Kérdés, hogy mindez interferálhat-e az eredményekkel?

59. oldal

4. sor „mediális anterior” terület alatt a szerző mit ért?

68. oldal

Itt ismét leírásra kerül, a komplex tremorometria, mely a bevezetőben már egyszer szerepelt. Azonban itt sem tudunk meg több lényeges részletet: az accelerometriai egy, kettő- vagy három-dimenziós volt? A két oldal mérése szimultán (időben szinkron) történt-e? (lásd a Bevezetés fejezetnél leírt megjegyzésemet Gironell közleményéről).

77. oldal

A vizsgálat „tollfogó” pozícióban történt, tehát nem a Parkinson kórban kulcsfontosságú „nyugalmi” helyzetben? Ha valóban így van, akkor kérdésem, hogy ez a kérdés kihathat-e a szerző Parkinson kór patofiziológiájára tett megállapításaira? A táblázatból ismét kiderül, hogy ennél a vizsgálatnál is igen sok beteg szedett antikolinerg szert, mely befolyásolja a tremor megjelenését. Kérdésem, hogy ennél a kérdésfelvetésnél sem befolyásolta mindez az eredményeket és azok interpretálást?

78. oldal

A Parkinson kóros betegek tremor intenzitása statisztikai szempontból nem tért el az egészséges kontroll személyekétől. Ez elég meglepő állítás, és felveti, hogy a nyugalmi mérések hiánya („tollfogó” pozícióban történt a mérés) illetve a statisztikai „power” (esetszám) alacsony voltát.

95. oldal

Bár az eredményeket feltehetőleg lényegesen nem befolyásolja, de statisztikai szempontból illogikus lépés az adatokat előbb logaritmizálni a normál eloszlás elérése kedvéért, majd miután a transzformált adatok normál eloszlást mutattak, mégis nem-paraméteres (Mann-Whitney) tesztet használni.

100. oldal

1. A valproát-okozta tremornál miért fontos a 100 mg/l vérszint határ, hiszen a valproát szérumszint mérés feltehetőleg nem különítette el a szérumfehérjéhez kötött és „szabad” frakció? A valproát >90%-ban fehérjéhez kötődik a vérben, többek között ezért van, hogy a szérumszint elég gyengén korrelál a gyógyszer hatékonyságával és mellékhatásaival. Történt esetleg szabad-frakció meghatározás?

2. Kritérium volt, hogy a betegeknek „2 éven belüli CT vagy MR” negatív legyen. Mivel felnőttkori generalizált epilepsziáról van szó, miért indokolt és milyen információt hordozhat a CT vizsgálat?

3. A betegek a vizsgálat előtt 2 órával vették be a gyógyszert. Mivel nem ismert, hogy retard vagy nem-retard hatású valproátról van szó, ezért a különböző valproát-készítmények eltérő farmakokinetikája miatt ez a feltétel nem tűnik annyira lényegesnek.

4. A dolgozat e részének egyik legnagyobb problémája a betegek életkora. Az átlagéletkor ugyanis 40 év volt, ami szokatlanul magas egy idiopátiás generalizált epilepsziás (IGE) populációnál. Az IGE életkori kezdete ugyanis kisiskoláskori, pubertáskori és esetleg egy fiatal felnőttkori csúcsot mutat, továbbá jól reagál gyógyszerekre. Miért volt mégis ennyire idős a populáció? Hogyan lehetett a kezelés időtartama átlagosan 5 (maximum 13) év, ha egyszer a valproát az első választandó gyógyszer IGE-ben (immár évtizedek óta)? Ez azt jelenti, hogy a betegek átlagosan 35 éves korukban kapták meg az adekvát kezelést, holott epilepsziájuk feltehetőleg jóval korábban kezdődött? Itt vagy nem IGE betegekről van szó, vagy olyan betegről, akik meglehetősen hiányos kezelésben részesültek életük során. A legidősebb beteg 65 éves volt. Ebben az életkorban mind az ET mind a Parkinson betegség gyakoribb. Kérdés, hogy néhány betegnél nem állt-e fenn ET, amit a valproát csak felerősített (például nem tudunk adatot, hogy volt-e betegeknek remegésük a valproát kezelés előtt, illetve volt-e ET a családban)?

101. oldal

A szerző azt írja, hogy a betegeknek CATSYS módszerrel nyugalmi és posturális tremort mértek. Hogyan lehetséges nyugalmi tremort mérni, ha egyszer a korábbi fejezetek szerint a rendszer „tollfogó” pozícióban méri a tremort?

105. oldal

A szerző szerint az ő munkájuk az első a világon, mely kvantitatív módszerekkel valproát-indukálta tremort dokumentál és egy 2006-ban megjelent saját közleményre hivatkozik (a pubmed és dolgozat végén megjelent közleményjegyzék szerint azonban a

munka csak 2010-ben jelent meg). Ugyanakkor nem veti össze eredményeit Rinnerthaler és mtsai (2005) munkájával (mely munkát nem is idézi), akik computerizált tremor-analízist végeztek retard vs. nem-retard valproát készítményt szedő betegeknél. Rinnerthaler és mtsai állítása szerint ők voltak az elsők, akik kvantitatív, standardizált módszerekkel valproát-indukálta tremort vizsgáltak. Erre az ellentmondásra jó lenne választ kapni.

107. oldal

Az utolsó mondat állítása számomra teljesen érthetetlen: a valproát miért és miben okoz irreverzibilis működészavart?

Összegezve, kritikai megjegyzéseim nem érintik a téma fontosságát, a dolgozat egészének minőségét. Összességében a dolgozat témája nemzetközi szinten is kimagasló, a felhasznált módszerek, a kutatás tervezése, kivitelezése és interpretálása eredeti új gondolatokat tartalmaz és a dolgozattól is kiderül, hogy jelölt igen gondos munkával alkalmazta az új módszereket az eredményeinek alátámasztására. A mű hiteles adatokat tartalmaz. A jelölt PhD fokozat megszerzését követően is jelentős eredményekkel gyarapította a tudományszakot, hozzájárult a tudomány fejlődéséhez. Mindezek alapján javaslom az értekezés a nyilvános vitára való kitűzését és a jelölt számára az MTA doktori cím odaítélését.

Prof. Dr. Janszky József
egyetemi tanár
MTA doktora
Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika
Klinikai Neurofiziológiai és Epileptológiai Tanszéke