

Opponensi vélemény Dr Kamondi Anita „A mozgató rendszer élettani és kóros működésének klinikai neurofiziológiai vizsgálata” című doktori értekezésére

A doktori fokozat elnyerését célzó pályázati folyamatban mindig vizsgálják a jelölt korábbi pályafutását, tudományos iskoláit és eredményeit. Dr Kamondi Anita korábbi munkásságát összefoglalva, olyan jelöltről van szó aki Grastyán Endre, később Buzsáki György tanítványaként itthon és több kiváló neurofiziológiai és klinikai neurofiziológiai intézményben képződött. Jelentős tudományos munkásság áll mögötte (47 idegennyelvű ill > magyar közlemény, 88-os impakt faktorral) magas (1174, ebből 110 önidézés) idézettséggel. 1996 óta az "Orvostudományok kandidátusa". Munkásságát több rangos ösztöndíj elnyerése is fémjelzi. Korábban docensi, majd egyetemi tanári rangban a Semmelweis OTE Neurológiai Klinika Elektrofiziológiai Laboratóriumának vezetője volt és jelenleg az Országos Idegtudományi Intézet Neurológiai Osztályának vezetője. 2005-ben habilitált, jelentős szerepe van az oktatásban, hazánk képviselője több európai oktatási fórumon. A tudományos közéletben is fontos szerepeket visz.

A doktori disszertáció szövege 111 oldal, ami 23 ábrát és 25 táblázatot tartalmaz. Az idézet irodalom 326 itemből áll. A téma a cím szerint „A mozgatórendszer élettani működésének klinikai neurofiziológiai vizsgálata” amin belül az ismertetésre kerülő kutatás a fiziológiás, gyógyszeres és a Parkinsonos, valamint az Esszenciális Tremor betegségben jelentkező tremor sajátosságait vizsgálják. Az alkalmazott módszerek a tremorometria és ritmometria különböző paraméterek szerinti alkalmazása és az EEG eseményfüggő deszinkronizáció és szinkronizáció vizsgálata, ezen belül is kitérve a mozgást követő béta szinkronizáció viselkedésének mérésére. A módszertani armamentárium jelentős része vagy saját munkacsoport teljes vagy részleges invenciója és hazánkban először került szisztematikusan alkalmazásra.

További fontos módszertani vonatkozású jellemzője a munkának, hogy a betegek és adataik csoportosításában új eredményes szempontváltást alkalmazott. Nevezetesen figyelembe vette, hogy a Parkinson betegség különböző klinikai alcsoportjai szerint homogénebb betegcsoportokhoz és így relevánsabb eredményekhez juthatunk, valamint az egyoldali tremor domináns Parkinson kórban az eltéréseket a jobb/bal csoportosítás helyett az erősebben ill gyengébben érintett oldal felosztásnak megfelelően csoportosítva hitelesebb eredményeket kaphatnak. Az eseményfüggő EEG válaszok individuális különbségeit figyelembe véve az összesített átlag módszer helyett bevezette a mozgásra legérzékenyebben változó béta frekvencia sávokban mért teljesítmény maximum/minimum értékek átlagolását, amivel specifikusabb eltéréseket tudott kimutatni.

A bevezetésben ismerteti a mozgásszabályozás funkcionális anatómiai alapjait, a tremorokról való ismereteinket és ebben elhelyezi az esszenciális tremor (ET) és a parkinsonos tremor (PT) sajátosságait. Ismerteti továbbá a tremorometriát és a mozgászavarokban alkalmazott EEG jelanalízis módszereket, ezen belül elsősorban az eseményfüggő EEG válaszokat.

Az ismertetett kutatás döntő része a mozgást követő béta szinkronizációra és az eseményfüggő deszinkronizációs/szinkronizációs (ERD/ERS) változásokra vonatkozik PK-ban és ET-ben, valamint az

akaratlagos mozgás tremort gátló hatására. A kutatások másik csoportja a komplex tremorográfia módszereivel végzett vizsgálatok PK-ban és ET-ben, valamint a valproat okozta tremorban.

A disszertáció új eredményeinek véleményem szerint a következők tekinthetők:

- 1) Felismerve, hogy a mozgás elgondolása, tervezése, indítása és végrehajtása jellegzetes változásokat okoz az EEG-en, amelyeket megfelelő számítógépes jelfeldolgozással ma már ki tudunk mutatni, vizsgálta a tremorral kapcsolatos mozgásfiziológiai változásokat normál populációban, gyógyszer okozta remegésben, és főleg PK-ban és ET-ben .
2. Kimutatta, hogy ezekkel a paraméterekkel el lehet különíteni a különböző eredetű tremorokat és következtetni lehet a mozgászavarok pathofiziológiájára is.
3. Bizonyította, hogy a PMBS csökkenése tremor domináns PK-ban összefügg a tremor oldaltúlsúlyával
4. Arra következtetésre jutott, hogy PK-ban a mozgást követő béta szinkronizációt (PMBS-t) létrehozó neuronális hálózatok és a tremor generátor rendszerek kapcsolatban állnak egymással és a mozgató kéreg működészavara nem elsődleges, hanem a subcortico-cortikális kapcsolatok károsodásának következménye.
5. Felismerte, hogy az ET-ban a súlyosabban érintett végtaggal ellentétes oldalon megnyúlik a PMBS latenciája, feltehetően a párhuzamosan zajló akaratlagos mozgásprogram és a tremor interferenciája miatt.
6. ET-ben a PMBS eltérést nem mutatott, így az ezért felelős rendszer valószínűleg nem része az ET generátor struktúráinak. ET-ben a súlyosabb klinikai tünetekkel ellentétes oldalon azonban megnyúlik PMBS latenciája
7. Kísérletesen is igazolta, hogy PK-ban az egyik oldali kéz akaratlagos mozgása gátolja a másik kéz tremorát és ez nagyobb variabilitással így van ET-ben is. Ebben a PK-ban nagyobb szerepe van a corpus callosumnak mint ET-ben.
8. Komplex tremorometriával bizonyította, hogy az alacsony középfrekvencia és szűk frekvencia diszperzió kóros tremorra utal, akkor is ha tremor intenzitása a fiziológiai tartományban van.
9. Kimutatta, hogy a frekvencia- függő tremorok szimmetriája ET-re, míg a szignifikáns asszimetria PK-ra utal. Ez az összefüggés akkor is igaz, ha tremor klinikailag nem is észlelhető!
10. Igazolta, hogy ET-ben a PK-hoz hasonlóan jelentősen romlik a ritmustartó képesség és a ritmusos mozgások kivitelezésének pontossága.
11. Elsőként igazolta kvantitatív módszerekkel, hogy a valproat tremort és a ritmusos mozgások zavarát okozza.
12. Valószínűsítette, hogy az ET több oldalról is érinti a mozgásszabályozást ET-ben és ezért valószínű, hogy a kórkép nemcsak monoszimptomás, hanem hasonlít a multilokuáris degeneratív kórképekhez.

13. Feltételezi, hogy mivel a valproat elsősorban GABA-erg szer, mozgászavart okozó hatását a basalis ganglionok és a cerebellum GABA rendszerén keresztül fejt ki.
14. A konkrét elsősorban az ET és PK irányuló vizsgálatokon kívül a disszertáció érdeme, hogy munkatársaival a „mozgatórendszer élettani működésének klinikai neurofiziológiai vizsgálatára” általában használható módszereket dolgoztak ki és standardizáltak

A továbbiakban kritikai megjegyzéseket és kérdéseket teszek:

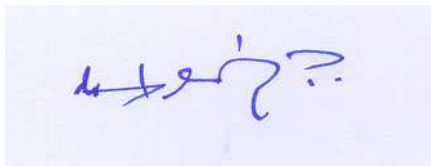
- 1) Negatív tapasztalat az, hogy a szofisztikált módszerek alkalmazása és szisztematikus vizsgálatok végzése ellenére kevésbé jutottunk közelebb a tremor pathofiziológiájának megértéséhez.
- 2) Annak ellenére, hogy a módszertani megközelítés az egyik erős oldala a munkának, az opponens számára hiányzanak fontos korszerű megközelítések. Ilyen a TMS alkalmazása, a HFO jelenségek vizsgálata és a high definiton (HD) EEG használata. Az utóbbi különösen a többször is említésre kerülő SMA komponens nagyobb lokalizációs erejű vizsgálatára lett volna alkalmas. Az SMA-val való összefüggés vizsgálatában esetleg a „Bereitschaft-potenciál” regisztrálása, az elektrofiziológiai mozgás-vizsgáló batteria részeként szintén rendelkezésre állt volna. Egyébként az egész munkában inkább módszer-specifikus mint probléma-specifikus megközelítés dominál, ami persze jól tükrözi a klinikai kutatás nyilvánvaló korlátait. Pld az opponens számára érdekesnek tűnne egy a mozgástervezés- mozgásindítás-kivitelezés és befejezés tengely mentén történő elemzés, általában és a tremorok szintjén is.
- 3) A disszertáció végén említésre kerül, hogy 2003 óta működtettek egy tremorometriás szakrendelést, ahol közel 2000 beteget vizsgáltak. Miért nem használták fel ezen a nagy vizsgálati anyag tapasztalatait a doktori munkában?
- 4) A mozgásszabályozó agyi hálózatról csak egy globális ábrát közöl (1. ábra) ami kevésbé alkalmas a ma már részben feltárt bonyolult funkcionális kapcsolatrendszer és különösen a tremorra vonatkozó ismeretek bemutatására. A mozgásszabályozás értelmezésében lezajlott szemléleti változások, a DBS műtétek tapasztalatai kevésbé érvényesülnek. Talán specifikusabb és nagyobb mértékben funkcionális ábrák hasznosak lehetnek volna. A releváns szerzőket is fel lehetett volna ezen tüntetni, ami eléggé elnagyolt. Az oscillációk és a tremor kapcsolata különösen a jelenség hálózati szintjei részletesebb kifejtést érdemeltek volna.
- 5) Hiányzik egy olyan összefoglalás, ami az eredményekre rálátást a saját vizsgálatoknál nagyobb perspektívából nyújtana.
- 6) Nem látok a jobb/bal-oldal megjelölésén túl domináns/subdomináns megkülönböztetést. A dominanciának ezek szerint nincs semmi szerepe a tremor jelenség kialakulásában? Vizsgálták ezt?
- 7) A PMBS érintettségének mértéke nem változhat a Hoehn-Yahr stadiumok szerint. Ha igen ezt miért nem vizsgálták?

- 8) A PMBS válaszok a 4. ábra tanúsága szerint két népszerűre oszthatók a válasz-maximum latenciája szerint. Ezt a parametert nem látom érvényesülni. Nem lenne jelentősége?
- 9) Említésre kerül a gap-junctionok esetleges szerepe a tremorban. vizsgálták valaha, vagy a szerző ezeket célzó gyógyszerelés hatását? Hasonló kérdés, hogy a Valproat-on túlmenően más GABA rendszerre ható szer tremor keltő vagy gátló hatását vizsgálták?

Mivel a tremor az egyik legnehezebben befolyásolható neurológiai kórtünet és több megbetegedés közös tünete, ugyanakkor a kutatások eddig nem sok „fogást” találtak rajta, minden a keletkezési mechanizmusához és a gyógyításához közelebb vivő vizsgálatnak mind elméleti mind gyakorlati fontossága nagy. A munkában szereplő vizsgálatok értékét azok jó minőségű nemzetközi folyóiratokban történt publikációi validálják.

A disszertáció egy önálló kutatási terület kialakításáról és annak eredményeiről ad számot. A jelölt egy a klinikai neurofiziológia módszertanát a mozgászavarokra eredményes alkalmazó munkacsoport egyik meghatározó tagjaként dolgozik ezen a területen. A vizsgálatok a korszerű számítógépes kvantitativ EEG módszerek felhasználásával készültek. Eredményei hozzájárulnak a tremorról való ismeretek és a terápiás megközelítés lehetőségeinek gyarapításához. Remélhetően a jövőben a mozgászavarok kezelésének műtéti lehetőségei tovább fejlődnek, és az intrakraniális vizsgálati beavatkozások során végezhető mérések kiterjesztése is ezen a területen további fejlődést eredményezhet.

A disszertáció minden tekintetben teljesíti a doktori munkával szemben támasztott követelményeket, elfogadását és doktori cím megadását a Bizottságnak ajánlom



Dr Halász Péter, akadémiai doktor,

ny. neurológus professzor

2012 02 01, Budapest

: