Opponensi vélemény

Kovács Norbert: Mozgászavarok klinikai vizsgálata: új diagnosztikai és terápiás módszerek

című MTA doktori pályázatáról

A jelölt 209 oldalas disszertációjának **bevezető** négy fejezetében a saját kutatásokhoz tartozó két klinikai terület (Parkinson-kór, ill. Disztónia szindrómák), valamint a részkutatásokban alkalmazott egy-egy jelentős terápiás, ill. diagnosztikai módszercsoport (Mély agyi stimuláció, ill. PK felmérésére alkalmas mérőskálák) lényeges adatait mutatja be. A **célkitűzések** fejezet az értekezés lényegét képező 11 klinikai kutatás eredményeihez tartozó fő kérdésfeltevéseit tartalmazza. Az **5-15. fejezet taglalja az említett klinikai kutatásokat**, melyek mindegyike már külön-külön egy vagy több publikáció formájában is meg jelent. Ezt követően a jelölt hasonló tagolásban **összefoglalja kutatásainak új eredményeit**. Az értekezés **záró fejezeteiben** a köszönetnyilvánítás, a tézisekhez tartozó közleményeknek a részkutatások szerint csoportosított jegyzéke (összesen 25 tétel), valamint az irodalmi hivatkozások (419 tétel) szerepelnek.

Az értekezés **szerkezete** jól áttekinthető, ábrái, táblázatai világosak, szemléletesek, a nyelvezet egészében jól érthető. Stílusa tömör, kár, hogy a gyakori szenvedő alakok és egyéb germanizmusok kissé szögletessé teszik (…*a nők34,6%-nál volt motoros komplikáció észlelhető…* - tézisek 19.o.)

A jelölt részkutatásainak **közleményjegyzéke** beszédes: a felsorolt 25 közleményből 22-ben ötletadó, azaz első vagy utolsó („senior”) szerző. A publikációs helyek szakmai minősége, valamint a tézisek 60. oldalán bemutatott idézési adatok fényesen igazolják K.N. kutatói erényeit: kreativitását, lényegmegragadó készségét és tudományos pontosságát.

Az a tény, hogy munkássága ide vonatkozó részéből származó, rangos folyóiratokban megjelent közleményeit 2-2 a témában minősített szaklektor már alkalmasnak értékelte, és az eredmények nemzetközi érdeklődést váltottak ki, véleményem szerint feleslegessé teszi a részmunkák újbóli tematikus bírálatát. Elsősorban elme- (és idős)gyógyászként és csak másodsorban neurológusként a disszertáció klinikai kutatási területeihez inkább közvetve kapcsolódó tudományos érdeklődésemnél fogva, opponensi felvetéseimet és kérdéseimet a szokásostól kissé eltérő megközelítéssel alakítottam ki.

Megjegyzéseim a Bevezetés fejezethez: Mivel a publikációk szerkezeti és terjedelmi követelményei erősen meghatározzák a közlemények jellegét, tapasztalatom szerint sokszor az értekezések bevezető fejezete tükrözi legjobban a jelöltek *személyes* vonásait, szakmai szemléletét, szintetizáló képességét.

0./ A jelölt mindjárt az elején teszteli az olvasó figyelmét, mert a 3.1. alfejezet sorrendje és számozása a tézisfüzetben és a kéziratban jelentősen eltér.

1./ Miközben a PK motoros tüneteinek alakulásában rendkívül pontos leírással találkozunk, a betegség ún. „szenvedésnyomása” szempontjából szinte azonos jelentőségű nem motoros tünetek ismertetése enyhén szólva nagyvonalú. Hagyományosan ezek között el szokták különíteni az ún. vegetatív/autonóm (gyomor- béltraktus, ürítés, alvás-ébrenlét stb.) és a pszichés/pszichiátriai tüneteket (és ezen belül még az affektív és kognitív csoportot is). A 3.1. összefoglaló ábra e szempontból számomra kifejezetten üres, már-már nyomtatási problémát sejtetően.

(Az opponens hiányérzetét erősíti, hogy a szerző 11 célzott vizsgálata közül 7 (!) éppen ezekkel foglalkozik.)
2./ A viszonylagos tünetrendetlenség és hangsúly-hiány végigfut a 3.2. táblázat jobboldali oszlopában, és az egyébként több mint 200 oldalas értekezés *Nem motoros tünetek (3.1.4.2.)* fejezet mindösszesen 9 (!) sorában is.
3./ Továbbá, ha lehet, a tézisfüzet vonatkozó bekezdése még kevésbé harmonizál az említett táblázattal, hiszen az „igencsak szerteágazó" tüneteket felvezető mondat alapján a tiszta vegetatív szabályozási zavarokat (nyálfolyás, székrekedés stb.) az agyi dopaminerg rendszerek máig is rejtélyes magatartásmodulációs hatásaival (motiváció, jutalmazás, függőségek stb.) összemossa.
4./ Amennyiben a jelenlegi kutatási irányokat a szerző folytatni kívánja, (amit az opponens szívből kíván,) a PK elmegyógyászati jelenségeivel érdemes kissé behatóbban foglalkoznia. A 3.1.5.1.5. fejezetben teljesen összekeverednek egyes motivációs-, szenvedély- és ösztönzavarok.
Sőt, a hab a tortán, hogy azután – helytelenül – ezeknek a PK-ban manifesztálódó elemeiről összefoglalóan, mint impulzus kontroll zavarokról nyolatkozik (ICD). A megjelölt irodalmi hivatkozás (36.) is inkább ellentmond a szerző ezen megállapításának. Anélkül, hogy részletekbe mennék, szögezzük le, hogy az ICD *nem* összefoglaló név, hanem az BNO-10 F63.9 kód alatt szereplő, egyes statisztikák szerint igen gyakori, USA adatok szerint a népesség akár néhány százalékát is érintő sajátos magatartás- és adaptációs zavar. (Javasolom, ne befolyásolja a szerzőt, hogy egyes PK közleményekben hasonló téves megállapítások fellelhetőek.)
5./ Apróság, de a legmagasabb tudományos szinten világossá kell tenni, hogy a gyógyszerszinteket *nem a vérből*, *hanem a szérumból* határozzuk meg (18.o)
6./ A 3.1.5.2.1. (DBS) fejezet véleményem szerint szükségtelen kettőzés, hiszen a bevezetés egy teljes fölérendelt fejezetének (3.3.) is ugyanez a címe és témája.
7./ A Disztónia tüneteinek bemutatásakor – éppen az életminőségre gyakorolt hatása miatt – a fájdalmi tünetekkel érdemes lett volna részletesebben foglalkozni. (Sem a patomechanizmus, sem a terápiás lehetőségek taglalása során nem esik szó róla – miközben maga a 9.sz. kutatás a betegek komplex életminőségét elemzi.)
8./ Az opponenst meglepte, hogy a bevezető módszertani fejezetében a jelölt a két részkutatásában (7. és 8. fejezet) is alapvető módszerként alkalmazott transzkraniális mágneses ingerlés (TMS) leírására 7 és fél *sort* szánt, miközben a másik módszer, a DBS bemutatása (a duplikátumot leszámítva) 7 és fél *oldal*!

Bírálatom következő részében a kutatásokkal kapcsolatosan teszek fel néhány kérdést.

5. fejezet Életminőséget meghatározó tényezők vizsgálata PK-ban

Hogyan magyarázza

- , hogy nőknél az antiparkinson szerek kisebb dózisai mellett az on/off fellépése a ffiakkal azonos?

- , hogy a nőknél súlyosabb az alvászavar, a nappali aluszékonyság viszont a ffiaknál a súlyosabb? (A kettő *általában* nincsen reciprok összefüggésben?)

- a fájdalom, mint nem motoros tünet masszív jelenlétét?

- Mivel a betegek 99,1%-ában kimutatható NEM motoros tünet, fenntartható-e az a meghatározás, hogy a PK mozgásrendszeri betegség? (V.ö. akár az értekezés címével is.)

- Végül: hogyan interpretálná egy nőbetegének azt a tudományos megállapítását, hogy „a női nem egy önálló, a nem-motoros tünetektől független prediktora a PK-s betegek élertminőségének”? (tézisek 21.o.)

6. fejezet Minimális klinikailag jelentős mértékű különbség (MCID) meghatározása

Az egyébként igen szellemes vizsgálati elrendezésű kutatást felvezető problémafelvetés példázata véleményem szerint sántít: a statisztikailag szignifikáns változás *átlagos* értékét ugyanis sohasem szokták a *tényleges* változás mértékének tekinteni (erre utal a közbeszédben az „állatorvosi ló” szimbólum). Arra inkább a medián értékéből lehetne következtetni. Az azonban nem életszerű, hogy egy vérnyomáscsökkentő szer a legtöbb betegben éppen 5 Hgmm-rel csökkentse az egyéni értékeket.

Kérdésem azonban a fentieknél komolyabb:

A szerző valóban úgy gondolja, hogy mind a PK motoros tüneteinek, mind a kórképen belül kialakuló alvászavar zajlása a kórfolyamat progressziója során lineáris természetű? Azaz a két megállapított MCID érték azonosan érvényes a betegségfolyamat minden szakaszán?

7. fejezet A repetitív TMS hatékonysága a PK-ban észlelhető depresszióra

A szerzővel egyetértésben a kutatások sorában ez az egyik legjelentősebb eredmény.

Kérdésem:

A szövegben az szerepel, hogy a bevont betegek mindegyike a DSM-IV-TR major (azaz súlyos) depresszió kritériumainak felelt meg. A következő mondatban pedig a bevonáskor végzett vizsgálatnál „enyhe” és „közepes” depresszió megállapítása szerepel. Akkor tehát „mennyire” voltak depressziósak a bevont betegek?
(Mivel a két hónapon belüli antidepresszív gyógyszeres kezelés kizáró kritérium volt, a major /és a közepes/ depressziós betegek bevonása etikai aggályokat is felvethet.)

8./ fejezet A repetitív TMS hatása a motoros tünetekre és az egészséggel kapcsolatos életminőségre

- A betegpopuláció ismét nem világos a számomra (lásd még feljebb is): az itt bevont 46 beteg is kivétel nélkül major depresszióban szenvedett? (97.o.)
- Ez a betegcsoport tartalmazta az előző fejezet betegpopulációját is?
- A nem-motoros tünetek közül miért lényeges, hogy az alvászavart a beavatkozás nem javította? A többit (a hangulat mellett) igen?
- A következtetések alapján úgy tűnik, hogy az egész vizsgálat **NEM PK-ban**, hanem PK-ban + egyidejű enyhe?/közepes?/major? depresszióban szenvedő betegeken javította csak az életminőséget. A szöveg alapján az opponens számára ez nem világos.

9./ fejezet Levodopa/carbidopa intesztinális gél (LCIG) hatása az egészséggel kapcsolatos életminőségre előrehaladott PK-ban

A kezelés hatására észlelt eredmények valóban meggyőzőek. Az opponens hiányérzete itt arra vonatkozik, hogy előrehaladott PK-ban a betegek életvitele már többnyire asszisztált, többségük kisebb-nagyobb mértékben segítőkre szorul. A terápia - invázivitása, a kisebb-nagyobb

szövődmények, sebészeti ellátások következtében viszont többlet terhet róhat a segítőkre. Ha ez irányban még további vizsgálatot terveznek, a hatás mérésére célszerű inkább a konkrét napi aktivitási, önellátási skálákat (daily living activity) alkalmazni.

10./ A kétoldali szubtalamikus mély agyi stimuláció hatékonyságának vizsgálata a PK-ban jelentkező alvászavarra

A példásan kialakított vizsgálati elrendezés és értékelés nem hagy kívánnivalót. Itt csupán két megjegyzést tennék:

- A bázisértékek felvétele egy héttel a beültetés előtt történt. Egy ilyen szituáció az emberek többsége számára már nem szokásos emocionális egyensúlyi, hanem várakozási feszültséget, szélsőséges formájában akár kóros mértékű ún. anticipátoros szorongást keltő élethelyzet. Ezért a kiindulási értékek feltehetően a valósaknál rosszabbak.

- Az alvási skálák bármilyen erős statisztikai viselkedése mellett sem lehet az alvásminőségben, illetve az alvás alatti motoros és egyéb jelenségek elemeiben bekövetkező javulást poliszomnográfia nélkül egyértelműen objektiválni. (Hiszen éppen a szerző vizsgálatai alapján feltételezhető pl. a hangulat egyidejű javulása, amely a gyakorlatban sokszor a betegség egyéb tüneteinek megélését is pozitív módon alakítja.

11. fejezet A kétoldali mély agyi stimuláció szerepe a munkaképesség megőrzésében

Az opponens számára nem egyértelmű, hogy a vizsgálat valóban a munkaképesség megőrzésére összpontosít. Azt ugyanis, hogy egy PK-ban szenvedő személy munkaképes-e, nem az dönti el, hogy az észlelésekor éppen alkalmazásban van-e vagy sem. (Hanem pl. számos, korunkban jól ismert szociális körülmény.) Ezért a DBS időzítését (timing) célzó, rendkívül fontos szakmai alapkérdés vizsgálatát nem biztos, hogy szerencsés volt ehhez az elrendezéshez kötni.
Ha jól értettem, a fő eredmény az, hogy a DBS előtt aktívan dolgozó betegek viszonylag jól megőrizték munkahelyeiket, míg a DBS előtt munkaviszonyban nem álló vizsgálati „ikerpárjaik" közül a DBS után sem tudtak elhelyezkedni.
Nyilvánvaló, hogy a szerző szándékával ellentétes, mégis az eredmények azt sugallják, hogy nem dolgozó pácienseknél a DBS megoldás nem kecsegtet kellő eredménnyel (131.o.) Ezt az üzenetet véleményem szerint a vizsgálat nem igazolta, sőt, komoly etikai aggályokat kelthet.
Véleményem szerint a DBS ilyetén hatását DBS+ lés DBS- azonos állapotú PK-ban szenvedő „szociális ikerpárokon" lenne érdemes követni.

A 12., 13. és 14. fejezetben ismertetett kutatások témájában nem vagyok kellően tájékozott, ezért azok bírálatát opponens társaimra hagyom.

Kovács Norbert értekezése formailag és szerkezetileg csaknem kifogástalan, a részkutatásokat nívós szakmai folyóiratok jelentették meg, az eredmények iránti nemzetközi érdeklődés is jelentős. Azon túl, hogy fontos PK-kérdőívek magyar változatait validálta, kontrollált vizsgálatokkal erősítette meg két korszerű biológiai terápia, a TMS és a DBS hatékonyságát PK-ban és disztóniában, a motoros, az autonóm (alvászavar), ill. a pszichiátriai társtünetek (depresszió) vonatkozásában egyaránt. A terápiás beavatkozások hatását a legismertebb globális mutató (az életminőség) statisztikai elemzésével is igazolta. Az értekezését alkotó részvizsgálatok többsége a kórfolyamat határterületi (ezen belül leginkább pszichiátriai, szociálpszichiátriai) jelenségeivel

foglalkozik, amely hazai viszonylatban úttörő munkának számít. Véleményem szerint ez utóbbiban rejlenek a munka nehézségei, bizonytalanságai, a felvetett félreérthetőségek.

Az opponenst az értekezés meggyőzte arról, hogy a pályázó kiforrott kutató, aki önálló, intuitív tudományos munka vezetésére alkalmas. Amennyiben a jelenlegi kutatási irányokat folytatni kívánja, határterületi témaválasztásainak a „másik" térfelén véleményem szerint érdemes további tapasztalatokat szereznie.

Az értekezés tudományos eredményei mennyiségi és minőségi szempontból is elegendőek az MTA doktori cím megszerzéséhez, ezért a nyilvános védés kitűzését javasolom.

Dr. Rajna Péter

Budapest, 2017. június 14.