

Vélemény Dr. Kovács Norbert "Mozgászavarok klinikai vizsgálata: új diagnosztikai és terápiás módszerek" című MTA doktori értekezéséről

A disszertáció rendkívüli részletességgel, precizitással, logikusan, rendszerezetten megírt, nagy munka. A szerző az első 50 oldalban pontos leírását adja azoknak a mozgás betegségeknek, mellyel foglalkozik az értekezés további részében. A diagnosist, a terápiás módszereket, a betegségek tüneteinek, a súlyosságának megítélésére használt skálákat pontosan ismerteti. Ezt **bevezetésnek** szánja, de annál jóval több, tulajdonképpen tankönyv szerű review. Nagyon hasznos a bírálók számára, mert ehhez is, és a bő és pontos rövidítés jegyzékhez is bármikor visszatérhetnek a tényleges eredmények olvasásakor. Ez az ismertetés segít a munka újdonságainak megítélésében is. Ismerteti a Parkinson kór és a dystoniák felmérésére alkalmas és általa is használt skálákat. Felhívja a figyelmet az előnyeikre, hiányosságaikra. Ez igen sok értékelési mód. Pl. a Parkinson kórban az általa legfontosabbnak minősített skála nyolc féle, de összesen 13-at ismertet részletesen. A későbbiekben kiderül, hogy a tudományos feldolgozásban, a terápiás eredmények megítélésében ezek a megfigyelések, a részletes tünetek milyen fontosak. Hozzájárulnak a betegségek jobb megismeréséhez, és számos terápiás következményük is van. Szép példája ez a részletes értékelés annak, hogy a betegeket a panaszaik és tüneteik alapján milyen alaposan kell ismerni, figyelni, követni és kezelni.

A **célkitűzéseket** pontosan meghatározta. Ezek teljesítéséhez az értékelő skálák egy részét (hármát) validálnia kellett a magyar viszonyokra. Ebből értelemszerűen magyar nyelvű közlemények születtek. A validáción túl, szükség volt a használathoz a minimális klinikailag jelentős mértékű változás értékeinek a meghatározására mind a javulást, mind a romlást tekintve. Ezek meghatározása nemzetközi súlyú, jelentős eredmény. Ezután a skála rendszert felhasználta nagy betegszámon:

- 1.) A Parkinson kóros betegek nem-motoros tüneteinek a gyakoriságának, súlyosságának feltérképezésére, a női és férfi betegek közti különbség leírására,
- 2.) a Parkinson betegségben előforduló depresszió kétféle repetitív transcraniális mágneses ingerlés eredményeinek értékelésére
3. Az általa újnak nevezett levodopa/carbidopa intestinális gélnek, a subthalamikus mag mély agyi stimulációjának a Parkinson kór tüneteire való hatásvizsgálatának a leírására
4. A dystóniák mély agyi stimulációs kezelése eredményeinek a jellemzésére

A hatások egy része ismert a nemzetközi irodalomból, de ezek leírását finomította, részletesebbé tette, gondosan kiválasztotta azokat a tüneteket, amelyeket systematikusan még nem vizsgáltak, ezt pótolta, pontosan leírta a tapasztalatait.

Az **eredmények** első nagyobb fejezetében a 621 egyénen történt vizsgálatai alapján a **Parkinson kóros betegek életminőségét meghatározó tényezőket gyűjti össze**. Megállapítja, hogy a nemzetközi irodalomhoz hasonlóan Magyarországon is nem csak a motoros tünetek, hanem a nem-motoros tünetek előfordulása, mennyisége és súlyossága is alapvetően befolyásolja az életminőséget. Számszerű, statisztikailag is alátámasztott, a klinikai relevanciát is figyelembevevő adatokat prezentál. Értelemszerűen ez lényegesen nem különbözik más országokban végzett populációk vizsgálatával nyert adatoktól. Annyiban több ez az idézett irodalmi adatoknál, hogy megállapítja, hogy a nő betegek esetében a nem-motoros tünetek és a motoros komplikációk súlyosabbak, mint a férfiak esetében. A női nem vonatkozásában a nemzetközi tudományos irodalomban megtalálható ellentmondások okát a szociokulturális különbségekben, az egymástól eltérő mintanagyságokban és a heterogén tesztbateriák alkalmazásában látja. Vagyis előjön a vizsgálatokban a „soft” adatokból eredő kisebb megbízhatóság. Ettől függetlenül a magyarországi populációt jól jellemzi, s az adatai kiválóan felhasználhatók ezeknek a betegeknek a gondozásában. A közismerten kevert eredetű magyar populáció jellegét figyelembe véve a megállapított tapasztalatok felhasználhatók más országokban is. A nőkben eltérő tünet és panasz eltérésekben jelentőséget tulajdonít az ösztrogén szerepének, de ezt nem bizonyítja.

A következő fejezetben a **bal dorsolaterális prefrontális cortex repetitív transcraniális mágneses stimulációjának a hatékonyságát** mutatja be Parkinson kórban észlelhető depresszióban. 12 beteget kezeltek aktívan ill. 11-et álstimulációval. Az aktív stimuláció két pontozó skálával is detektálható, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javuláshoz vezetett a betegek 75%-ában, és az álkezelték 20%-ában is. Nem egészen világos, hogy férfiak és nők egyaránt be voltak-e vonva a vizsgálatba. Ha igen, egyformán reagáltak-e? Mi a bal féltekei kezelés választásának az oka? A bal féltekei kezelés hat-e balkezes betegekben, ahol a subdomináns oldalt választották? Végeztek-e olyan kontroll kezeléseket, ahol jobbkezes betegekben a jobb féltekét stimulálták? Alkalmazzák-e rendszeresen ezt a módszert a mindennapi ellátásban? Ha a kérdésekre nincs vagy nem a válasz, akkor a kapott eredmény nem tekinthető megfelelően kontrolláltnak. Így a további következtetések sem fogadhatók el általános érvényűeknek. Az mondható csak, hogy kis számú Parkinson-kóros férfi (vagy és nő) beteg bal oldali dorsolateralis prefrontális cortexének repetitív transcraniális mágneses stimulációja javítja a depressiójuk tüneteit.

Tisztázni akarták a **kétoldali, magas frekvenciájú, motoros kéreg feletti repetitív transzcraniális mágneses ingerlés hatásait is a Parkinson kór tüneteire**. A motoros tünetekben, a depresszióban és az egészséggel-kapcsolatos életminőségben jelentkező változásokat mérték. 23 kezelt és 23 álstimulált beteget vontak be. Meghatározták a minimális klinikailag jelentős mértékű különbséget és a statisztikailag szignifikáns különbségeket. A depressziót tekintve klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást mérték még 30 nappal a kezelés befejezése után is. Hasonlóan javultak a Parkinson kór motoros tünetei és az egészséggel-kapcsolatos életminőség is. A depresszió kívül az egyéb nem motoros tünetekben nem következett be javulás. *Mennyiben tekinthető bizonyítottnak, hogy a motoros tünetekben és az egészséggel-kapcsolatos életminőségben bekövetkezett javulás nem a depresszió csökkenésének a következménye? Történt-e vizsgálat arra nézve, hogy meddig tart ez az észlelt kedvező hatás? Volt-e kísérlet annak a tisztázására, hogy pl. hónapok múlva ugyanezekben a személyekben megismételhető-e ez a kedvező hatás? Lassul-e a betegség progressziója, vagy ez egy pusztán átmeneti, csak bizonyos tüneteket érintő javulás? Ha az utóbbiról van szó, mennyinek gondolja a jelölt ennek a módszernek a terápiás értékét a betegség egészét tekintve?*

Vizgálták a levodopa/carbidopa intesztinális gél hatását az egészséggel-kapcsolatos életminőségre, a motoros és nem-motoros tünetekre előrehaladott Parkinson kórban.

22 Parkinson kóros beteget vontak be. A kezelés jelentősége az, hogy olyanoknak is segít, akik nem alkalmasak mély agyi stimulációra. A kezelés indikációja a per os gyógyszeres kezeléssel nem uralható csúcsdózisú hyperkinesia, megíjósolhatatlan OFF állapotok és OFF dystónia voltak. Feltétele volt a kezelésnek, hogy a levo-DOPA teszttel legalább 30% javulást detektáljanak. Az egy éves kontroll során a mindennapi életvitel motoros tünetei, a motoros komplikációk részei, az MDS-UPDRS skála összpontszámának a változása, a dyskinesia pontozó skála, a klinikai globális összbenyomás – súlyosság skála mutatott tendenciósus javulást. Az életminőség klinikailag is jelentősen javult. Az éjszakai alvás minősége is szignifikánsan javult. Megnőtt az ON, csökkent az OFF időtartam jelentősen. Ezt a kezelést más centrumok is alkalmazzák hasonló eredményekkel. *A nemzetközi és közölt tapasztalatokhoz képest miben nyújtott többletet ez a jól tervezett, kitűnően végrehajtott vizsgálat?*

A kétoldali szubthalamikus mély agyi stimuláció hatékonyságának vizsgálata a Parkinson-kórban jelentkező alvászavarra.

Ezt a vizsgálatot elsőként végezték 25 betegen a PDSS-2 (Parkinson 's disease sleep scale 2nd version) skálával, míg a kezelés számos más kedvező hatását már sokan leírták. 12 hónapi stimulációs kezelés után egyértelmű alvás minőség javulást mutattak ki. Persze javultak a nem motoros tünetek

(depressio, gasztrointestinális zavarok, a vizeelési zavarok,) és a motoros tünetek is. *Mennyiben köszönhető az alvás minőségének javulása a többi tünet javulásának? Mennyiben lehet ez a subthalamikus mag ingerlésének direkt hatása?*

A kétoldali szubthalamikus mély agyi stimuláció szerepe a Parkinson-betegek munkaképességének megőrzésében.

20 aktívan dolgozó és nem dolgozó betegpár adatait használták. 60 év alatti betegek voltak, akik még nem érték el az öregségi nyugdíj korhatárt. Az aktívan dolgozó csoportból két év múlva még 80% dolgozott. A vizsgálat kezdetekor és két évvel utána a hasonló állapotban lévő nem dolgozó csoportból csak 1 beteg tért vissza a munkába. A vizsgálatból az tűnik ki, hogy a DBS kezelés segít a munkaképesség megőrzésében az aktív munkavégzés idején kezdve. A munkaképesség elvesztése után viszont nem jelentkezik a munkaképességet "visszaadó" hatása. Az előbbi megállapítás fontos, mert argumentum a korábbi kezelés bevezetése mellett. *Azt viszont nem értem, hogy ha a két csoport úgymond egyforma súlyosságú betegségben szenvedett, mi volt az oka annak, hogy a másik csoportban lévők nem vállaltak munkát már azelőtt sem, hogy műtétre kerültek. Így nem is tartom összehasonlíthatónak a két csoportot. Ezt az összevetést nem érzem megalapozottnak. A munkavégzést túl sok minden befolyásolja még a betegség súlyosságán kívül, pl. a foglalkozás, a munkahely közlekedésben történő elérése, a családi viszonyok, egyéb szociális tényezők, még a jövedelem nagysága is.*

Az unipoláris és bipoláris stimulációs módok hatékonyságának összehasonlítása Parkinson kórban.

A két ingerlési mód hatásának különbségeit ill. a két ingerlési mód közötti váltás körülményeit határozták meg 21 betegen. Megállapították, hogy unipoláris stimuláció alkalmazása során gyakrabban fordul elő mellékhatás a stimulációval kapcsolatban (kettős látás, tetánia, dysarthria). Bipoláris stimuláció esetén nagyobb ingerlő feszültség alkalmazható mellékhatás nélkül. A rigiditás csökkenése csak 1 V feszültséget elérve várható, ezen érték felett felett a rigiditás csökkenés korrelál a stimulációs feszültség növekedésével. Az unipoláris stimuláció hatékonyabb volt. A bradykinesia csökkenése 1,4 V-tól várható, és korrelál a feszültség emelésével. Ebben is hatékonyabb az unipoláris stimuláció. Hasonló feszültség esetén kezd csökkenni a nyugalmi tremor is mindkét féle stimuláció esetén. Tremorban is hatékonyabb az unipoláris stimuláció. 2.6 volt alatti stimulációs feszültségnél a két üzemmód között nem szükséges a feszültséget állítani. Efölött ugyanazon tüneti javuláshoz bipoláris stimulációnál magasabb értéket kell beállítani, mint az unipolárisnál. Ezek új megállapítások.

A mély agyi stimuláció hatékonysága dystoniában

Tíz év tapasztalatait írja le és értékeli a szerző. A 40 kezelt beteg demográfiai adatait az eddigiekhez hasonlóan részletes táblázatban adja meg. Különválasztja a primer és nem-primer dystóniákat. Az esetek többségében kétoldali pallidális stimulátor beültetést végeztek. A betegszám, a hosszú követési idő (8 év is), a megfelelő pontozó skálák, video felvételek, kettős "vak" értékelés, a dystonia súlyosságának meghatározása, a statisztikai értékelések, az életminőséget és életvitelt mérő skálák felvétele hitelesíti a kapott adatokat. A primer dystóniák esetében a leggyakrabban használt dystonia pontozó skálán (BFMDRS) fél év múlva 71%-os javulást, a négy éves követésnél is 57%-os javulást detektáltak a kiindulási állapothoz képest. *Mi az oka a csökkenő hatékonyságnak?* A gyógyszeres kezelés szükségessége is 80%-ról 40%-ra csökkent. A nem-primer dystóniákban a kedvező hatás kisebb volt, csoport szinten nem bizonyult szignifikánsnak. Bár nincsenek a műtėti eredményességet megjósoló preoperatív tesztek, néhány tényezőt figyelt meg a szerző, melyek indirekt módon utalhatnak a jobb műtėti kimenetelre: nincs koponya MRI-vel detektált struktúrális eltérés, a tardív vagy myoclonus dystóniás betegek, a mobilis dystóniás betegek is jobban reagálnak. Ha a mesterségesen képzett csoportok alapján végzett értékeléstől eltekintünk, és az egyes betegek állapotát és sorsát vesszük elsődleges szempontnak, ezek nem kisebb értékű megfigyelések.

A status dystonicus kezelése mély agyi stimulációval

Mivel ritkán előforduló, életveszélyes állapot, ez egy multicentrikus, több ország ill. földrész centrumaiban történt retrospektív vizsgálat volt. 61 betegről gyűjtöttek adatokat. A gyógyszeres kezelés az esetek 10%-ban volt eredményes. Az analízisük szerint a globus pallidus stimulációja ill. thalamotomia és/vagy pallidotomia a leghatékonyabb kezelési eljárás a gyógyszeres terápiára refrakter esetekben.

Az interleaving stimuláció hatékonyságának vizsgálata disztóniában

A dupla monopoláris stimulációs módot, mellyel csak azonos amplitudó, pulzusszélesség és frekvenciát használva ingerel a két kontakt, az interleaving stimulációban az amplitudó és a pulzus szélesség változtatható. Nyolc primer segmentális és 10 generalizált disztóniás gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető betegen hasonlították össze a két stimulációs módszert prospektív, kettősvak, keresztezett vizsgálattal. A betegek állapotának értékeléséhez 10 értékelő skálát használtak, valamint még hármat, melyet a betegek töltöttek ki. A kétoldali pallidális interleaving stimulációs mód hatékonyabban javította a betegek dystóniájának állapotát és az egészséggel kapcsolatos életminőségét is.

Az alábbi fontos kérdésekre várok kommentet, melyek elmaradtak a disszertációból.

1. Mennyinek, hány százaléknak gondolja a jelölt a Parkinson kór diagnosztikájának a biztonságát az anyagában?
2. Volt-e törekvés arra, hogy a diagnosztikát ne csak a klinikai kép, hanem objektívebb műszeres vizsgálatok is megerősítsék?
3. Rendkívül sok adatot használ (kérdőíveket, skálákat), mely szolgálja a diagnosztika biztonságát is, de valamennyi hordozza a szubjektivitást, vagyis ún. "soft" adat, s ezeket bárhogyan forgatjuk, statisztikázzuk akkor is csak látszólag lesz belőlük ún. "hard" adat. Valószínűleg ez is hozzájárul ahhoz, hogy a nemzetközi irodalomban közölt és a dolgozatban megírt adatokban eltérések lehetnek.
4. A gyakori kérés, hogy Magyarországon elsőként végeztek el valamit, s kaptak eredményeket, nem jelent a tudományos életben semmiféle prioritást. A tudományos kutatás nemzetközi, egységes, nem elszigetelt. Prioritás is csak nemzetközi szinten fogadható el. Még akkor is, ha valamit az eredetileg közölt eljárás, módszer, eredmény javítottak. Ez persze nem jelenti azt, hogy az értéke a munkájuknak csökkent volna a betegek szempontjából. A dolgozat címében az van, hogy új diagnosztikai és terápiás módszereket alkalmaztak. Melyek azok, amelyek ténylegesen újak, nem mások által már előbb kifejlesztettek és használtak, s maga a szerző vagy a munkacsoportja, esetlegesen a kooperációs partnerekkel együtt fejlesztettek ki, vagy a használatuk az ő ötletük volt? Ezt az előbbiekből alapján fontos meghatározni.
5. Mi lehet a hatásmechanizmusa a repetitív transzkraniális mágneses stimulációnak?

A disszertáció magas színvonalú klinikai kutatás eredményeit tartalmazza, melyek alapjait 25 csatolt közleményben is megadta a szerző. Ebből 17 nemzetközi folyóiratban, 8 magyar nyelvű folyóiratban jelent meg. A magyar nyelvűek között két azonos tartalmú dolgozat van, és az egyik angol nyelvű folyóiratban megjelent dolgozat szintén megjelent magyarul is. Ezek kettős közlésnek számítanak. 4 dolgozat több, mint 20 szerzős, de nem vitatható, hogy az eredmények elsősorban a disszertáns munkáját tükrözik. Inkább gondolom azt, hogy a szokásos magyar gyakorlatnak megfelelően olyan szerző is van, aki érdemben nem járult hozzá munkával az eredményekhez. A szerzőnek a disszertáció témájához nem kapcsolódó közleményei is vannak. Ezeket is figyelembe véve, az impact faktorok összessége 185,6, az idézések száma 895, Hirsch index: 15.

A disszertáció logikusan felépített. Az adatok nagy mennyisége táblázatokba foglalt. Az írás pontos, mindössze 3 betűtívesztést vettem észre.

A disszertáció hiteles adatokat tartalmaz. A munka eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez és a nyilvános védést javasolom.

Eddig nem ismert, új eredmények:

Meghatározta nagy számú betegből álló magyar populációban a Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek a gyakoriságát, súlyosságát és azt, hogy ebben a vizsgált populációban a női nem mint független faktor rosszabb életminőséget jelent.

Nemzetközileg használt tünetmérő skálákat validizált magyar nyelven, meghatározta a minimálisan jelentős klinikai változások értékét.

Igazolta a Parkinson-kórban a repetitív transcraniális mágneses stimuláció tünet és panasz javító hatását.

Igazolta, hogy a nucleus subthalamicus kétoldali mély agyi stimulációja javítja a Parkinson kóros betegek alvászavarát.

Magyar secunder dystóniás betegek tünetei is javíthatók mély agyi stimulációval.

Több országból származó adatok alapján megállapította, hogy a pallidális stimuláció életmentő lehet a status dystonikusban.

Az interleaving mély agyi stimulációs mód hatékonyabb a dystóniák kezelésében, mint a dupla monopoláris stimulációs mód.

Szeged, 2017. 07. 02.

Dr. Engelhardt József

egyetemi tanár

MTA doktora

SZTE Neurológiai Klinika