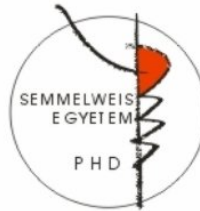


Degeneratív ágyéki gerinc elváltozások sebészi kezelésének eredményei, összpontosítva a betegek értékeléseire

Ph.D. tézis

Fekete Tamás Fülöp

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Banczerowski Péter, Ph.D., D.Sc.
Dr. Jeszenszky Dezső, Ph.D.

Hivatalos bírálók:

Dr. Kovács Tibor, Ph.D.
Dr. Novák László, Ph.D.

Szigorlati bizottság Elnöke:

Dr. Bereczki Dániel D.Sc.

Szigorlati bizottság Tagjai:

Dr. Alán Alpár D.Sc.
Dr. Dobolyi Árpád D.Sc.
Dr. Madarász Emília D.Sc.

Zürich – Budapest
2020

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	2
2.	Célkitűzések	5
3.	Módszerek.....	6
3.1.	Epidurális injekciók késői hatásának vizsgálata (ESI).....	9
3.2.	Adatelemzés a PASS tanulmányban	9
3.3.	A betegek önértékelésének időbeni változása (EPOS).....	10
4.	Eredmények	10
5.	Következtetések.....	14
6.	Publikációk listája.....	16
6.1.	Az értekezéshez kapcsolódó publikációk.....	16
6.2.	Az értekezéstől független publikációk.....	16

1. Bevezetés

Az emberek túlnyomó többsége szenved valamikor élete során derékfájdalomban, így nem meglepő, hogy a derékfájdalom egyben a munkaképtelenség leggyakoribb oka is. A derékfájás megoszlása a különböző korcsoportokban kisebb változékonyságot mutat, mint azt korábban feltételezték. Úgy tűnik, hogy gyakorisága tizenéveseknél hasonló, mint a felnőtteknél, noha a fájdalom ebben a fiatal korcsoportban kevésbé korlátozza a mindennapi tevékenységet. Ezzel szemben az idősebbek a fájdalomtól sokkal inkább szenvednek, amely ezáltal a kezelés szempontjából is relevánsabb problémát jelent.

A derékfájdalom mellett az emberek millióit érintő gyakori panasz az isiász, amelyet először az ókorban írtak le. Jellemzője a fartájról lefelé, az ülőideg (nervus ischiadicus) mentén sugárzó fájdalom. Kevésbé gyakori állapot, mint a derékfájás, azonban az alapjául szolgáló morfológiai ok jobban azonosítható. Valójában a gyöki fájdalom leggyakoribb oka a csigolyák közötti porckorongok rendellenességeivel áll kapcsolatban. Mind a derékfájás, mind pedig az isiász a gerinc degeneratív elváltozásainak gyakori következménye.

Az előrehaladott életkor az izom-csontrendszer tünetképző elfajulásának fokozódásával társul. Az emberiség történetében először tapasztalhatjuk, hogy a földkerekségen hamarosan több lesz a 65 éven felüli ember, mint az 5 év alatti. Ez, a korcsoportot érintő népességátalakulás befolyásolni fogja a társadalom számos alapvető területét, nem utolsósorban a degeneratív gerincbetegségek kezelésére fordítandó egészségügyi kiadásokat.

A gerinc leggyakoribb kóros elváltozásai: az ágyéki gerinccsatorna szűkület, a porckorongsérv, a degeneratív spondylolisthesis és deformitás. Ide tartozik a szegmentdegeneráció heterogén csoportja is, amely magában foglalja a

porckorong degenerációt, a kisízületi arthrosist és a synovialis kisízületi cisztaképződést is.

A betegek többsége ezen elváltozások miatt konzervatív kezelésben részesül. Kisebb részüknél a panaszok krónikussá válnak, vagy oly mértékben fokozódnak, hogy műtéti kezelés válhat szükségessé. Az invazívabb kezelés (műtéti beavatkozás) indikációja erősen függ a tünetek súlyosságától és a tervezett beavatkozás kockázat/hasznosság arányától. A tünetek súlyossága valamint a kezelés eredményessége leginkább a betegek által kitöltött felmérések (Patient Reported Outcome Measure: PROM) felhasználásával ítéltető meg. Számos ilyen PROM áll rendelkezésre: általános egészségi állapot-függő életminőség felmérések, különböző betegségekre vonatkozó vagy állapot-specifikus kérdőívek. Az ilyen eszközök sokéves továbbfejlesztése és szintetizálása eredményezte a “Core Outcome Measures Index (COMI)” néven ismert kérdőíves felmérést, amelyet Mannion és munkatársai közöltek 2005-ben. A COMI kérdőív minden vizsgált doménre vonatkozóan (fájdalom, életminőség, rokkantság foka, tünett-specifikus jóllét) csupán a legalapvetőbb kérdéseket tartalmazza. Ma már nemzetközileg elismert és elterjedt kérdőív ez, amelyet több mint 15 nyelvre, köztük magyarra is lefordítottak.

A tüneteket okozó ágyéki gerinccsatorna szűkület az idősebb népesség körében az egyik leggyakrabban előforduló kórkép. Az ebben szenvedő betegeknek jellemzően, de nem szükségszerűen jelentkeznek a neurogén klaudikáció tünetei, vagyis olyan tünetek, amelyek járás közben súlyosbodnak. A gerinccsatorna szűkület tünetei enyhítésére az egyik lehetőség az ágyéki gerincbe adott epidurális szteroidinjekció (ESI). A Radcliff és munkatársai

által 2013-ban közölt tanulmány aggasztó eredményt hozott az ESI-k utáni klinikai lefolyás tekintetében. Azok a betegek, akiket kezdetben ESI-val kezeltek, kevésbé profitáltak az azt követő műtéti vagy konzervatív kezelésből, mint akik nem kaptak előzetesen ESI-t. Ez az eredmény váratlan volt és ellentmondott számos degeneratív gerincbetegségeket kezelő szakember tapasztalatának. A tanulmányt több okból is kritizálták, egyebek mellett olyan klinikai állapot-specifikus felmérő módszer alkalmazásának hiánya miatt, mint a “Spinal Stenosis Measure” (SSM). Mindezt szem előtt tartva a kérdés további vizsgálatára olyan tanulmányt készítettünk, amely betegség-specifikus eredmény felmérésére alkalmas eszközt (kérdőívet) is tartalmazott.

A degeneratív gerincbetegségek kezelésére alkalmazott műtétek célja a betegek panaszainak csökkentése. A javulás mértékének meghatározása manapság PROM alkalmazásával történik. Az ilyen felmérések lehetővé teszik az összehasonlítást a különböző kezelési módszerek vagy akár a diagnóziscsoportok között. Az azonban nem mindig világos, hogy a kvantitatívan mért pontváltozások milyen mértéke tükröz jelentős hasznot a betegek számára. A beteg által elfogadható tüneti állapot (Patient Acceptable Symptom State: PASS) fogalmát a reumatológia területén vezették be néhány éve. Az azonban, hogy ez az elmélet a gerincműtéten átesett betegek esetében is alkalmazható-e, még tisztázásra várt.

A sebészi beavatkozások különböző mértékben invazívak, a műtéteket változó hosszúságú lábadozási idő követi. Így ha a fájdalmas állapot, amely a műtéti indikációt jelentette, meg is szűnt, a betegnek a gyógyuláshoz még jelentős időre van szüksége. Ennek a gyógyulási periódusnak a hossza többek között, a beteg műtét előtti állapotától, a kezelt patológiától, és a műtét invazivitásától

függ. A PROM használata az elektív gerincműtétek sikerének értékelésében “gold standard” lett, azonban jelentős különbségek vannak a kezelő intézmények között az értékelések végzésének idő intervallumát és gyakoriságát tekintve. Hiányoznak tehát azok a standardok, amelyek pontosan meghatároznák, mikor, milyen gyakran, és – legfőképpen – a műtét után milyen hosszú ideig kellene ezeket a betegeket egészségi állapot-függő életminőségére vonatkozó (health related quality of life = HRQL) felméréseinkkel vizsgálni.

2. Célkitűzések

- Ezen értekezés első célkitűzése az ESI (epidurális szteroid injekció) hatásának vizsgálata volt a későbbi műtéti vagy konzervatív kezelés kimenetelét tekintve. Ez egy már zajló multicentrikus obszervációs tanulmány (Lumbar Spinal Stenosis Outcome Study – LSOS) keretein belül történt. A klinikai lefolyás került összehasonlításra a betegek azon két csoportja között, akik vagy kaptak, vagy nem kaptak ESI-t a vizsgálat kezdetét megelőző 12 hónapban. A cél annak tisztázása volt, hogy a tanulmányba kerülés időpontját megelőzően alkalmazott ESI-k a későbbiekben rosszabb kezelési eredménnyel társultak-e?
- A fájdalom a leggyakoribb oka annak, hogy a betegek degeneratív gerincelváltozásaik miatt kezelésre jelentkeznek. A sebészi beavatkozások a patológiás elváltozások megoldását, azon keresztül a fájdalom enyhítését célozzák, azonban ritkán tudják azt teljesen megszüntetni. A műtét sikere a beteg számára nem a fájdalomcsökkenés mértékétől, hanem a még megmaradt fájdalom fokától függ. Így a második tanulmány célja annak a fájdalomszintnek a meghatározása volt,

amelyet a betegek a műtét után még elfogadhatónak tartanak (Patient Acceptable Symptom State, PASS).

- A betegek tünetei ideális esetben a műtétet követően fokozatos javulást mutatnak. A harmadik célkitűzés azt az időpontot szándékozott meghatározni, amikor a degeneratív ágyéki gerincpanaszok műtéti kezelését követően észlelhető javulás a legkifejezettebben mutatkozik, azaz ahonnan kezdve már jelentős javulás a műtét hatásaként a későbbiekben már nem várható. Ezt a betegek által kitöltött önértékelési kérdőívekre kapott válaszok elemzésével vizsgáltuk.

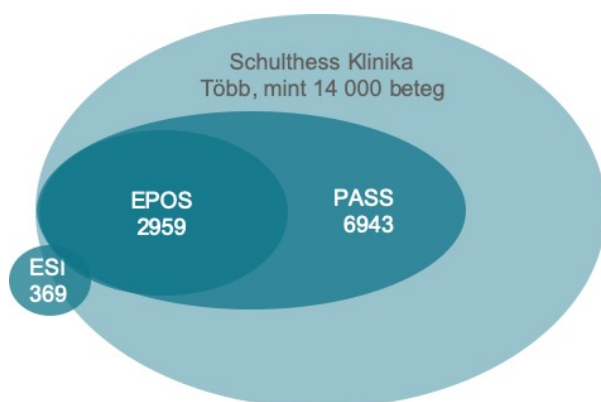
3. Módszerek

A diagnosztikus és sebészi beavatkozások indikációját, a megfelelő sebészi technikák kiválasztását a jelen dolgozatban szereplő tanulmányok betegeinél minden egyes esetben az adott kezelést végző gerincspecialista döntötte el. A prospektíven gyűjtött adatok retrospektív módon kerültek elemzésre. A klinikai állapot változásának időbeni lefolyásával (EPOS) valamint az elfogadható állapot kérdésével foglalkozó (PASS) tanulmányok egyetlen intézet beteganyagának felhasználásával készültek. Az adatok az Európai Gerinc Társaság Spine Tango Surgery Registry rendszerének valamint a klinika saját adatbázisának felhasználásával kerültek értékelésre. A felmérés azon betegek adatait tartalmazza, akik a torakolumbális gerinc degeneratív elváltozásai miatt kerültek műtéti ellátásra, és még nem volt korábban gerincműtétük az érintett szegmentumban. Az EPOS tanulmány betegei 2005 és 2013 között, a PASS tanulmányban szereplők 2005 és 2011 között kerültek kezelésre. A vizsgálatban résztvevőket fődiagnózisuk szerint tovább

csoportosítottuk a Spine Tango adatlapon megjelöltek és egy jól meghatározott diagnosztikus algoritmus alapján.

Az előzetesen epidurális szteroidinjekciót (ESI) kapott betegek kezelési eredményességét a “Lumbar Stenosis Outcome Study” (LSOS) nevű prospektív, megfigyelésen alapuló multicentrikus tanulmány adatainak felhasználásával vizsgáltuk.

A beteganyag nagysága tanulmányonként igen eltérő, hiszen az utánkövetés hossza a kérdésfeltevés függvényében változik (hosszabb utánkövetés kisebb beteganyagot jelent), ezen felül a diagnosztikus csoportok száma és nagysága (pl. összes degeneratív betegség, vagy csak spinális stenosis) is változó. Az ESI tanulmányban egy nagyon szűk csoportot, a neurogén klaudikációval járó gerinccsatorna szűkületet választottuk ki közelebbi elemzésre. Ez a tanulmány multicentrikus obszervációs vizsgálat keretein belül készült. A 6 hónapos utánkövetési időszakban 369 beteg került vizsgálatra.



Ezzel szemben a PASS tanulmány a degeneratív ágyéki gerincbetegségek összes típusát vizsgálta egyszerű klinikai eredményességet felmérő módszer segítségével, 24 hónapos utánkövetési idővel. Így volt lehetséges nagyszámú

beteg (6943) bevonása a vizsgálatba. Az EPOS felmérésben sokkal hosszabb 5 éves utánkövetési időt vizsgáltunk, és csak azok a degeneratív gerincbetegségben szenvedő betegek kerültek a tanulmányba, akik az öt vizsgálati időpont mindegyikében (preoperatív, 3, 12, 24, 60 hónappal a műtét után) visszaküldték a kitöltött kérdőíveket. Ily módon a bevonható betegek száma kevesebb, mint a felére redukálódott (összességében 2.959 beteg).

Az ESI tanulmányban többek között a Spinal Stenosis Measure (SSM) kérdőív került szétosztásra az összes résztvevő centrumban. Az SSM olyan betegség-specifikus kérdőív, amely három területen méri fel a betegek állapotát: tünet-súlyossági skála (SSM symptom severity scale), fizikai állapot (SSM physical function) és a kezelés eredményével való elégedettség (SSM satisfaction). Az úgynevezett SSM tünet-súlyossági skála “fájdalom alcsoportot” és “neuroischemiás alcsoportot” tartalmaz.

A PASS és az EPOS tanulmányoknál a felmérésben résztvevők a Core Outcome Measures Index (COMI) kérdőívet preoperatíván, és 3, 12, 24, 60 hónappal a műtét után töltötték ki. A COMI olyan rövid, validált, sokdimenziós klinikai eredmény felmérésére alkalmas eszköz, amely az alábbi területekre vonatkozóan tesz fel kérdéseket: axiális (derék/hát) fájdalom intenzitása, perifériás (alsó végtag/fartáj) fájdalom intenzitása, gerincspecifikus funkcionális a mindennapi életben, tünetspecifikus testi jólét, általános életminőség, munkaképtelenség, szociális korlátozottság.

A leíró adatok átlagolással kerültek bemutatásra +/- standard hiba feltüntetéssel, vagy százalékosan, ahogy ezt az adott vizsgálat igényelte.

3.1. Epidurális injekciók késői hatásának vizsgálata (ESI)

Az első elemzés az SSM pontszám és alcsoportjai pontszámának változását hasonlította össze a kiindulási időponttól a 6 hónapos utánkövetésig terjedő időszakban azon betegek között, akik a tanulmányba történt felvétel előtti 12 hónapban kaptak ill. nem kaptak epidurális szteroid injekciót. A csoportok közötti különbség értékelésére a Wilcoxon-féle „rangösszeg” tesztet használtuk. Ezen felül függő változókra ellenőrzött többszörös lineáris regressziós modellek kerültek alkalmazásra külön-külön a 6 hónapos SSM alcsoport pontszámok, fizikai állapot, tünet súlyosság és annak két alcsoportja, fájdalom és neuroischemia esetén. Független változók voltak a műtéti kezelés (igen/nem) és az epidurális szteroid injekció adása a kiinduló időpontot megelőzően (igen/nem).

3.2. Adatelemzés a PASS tanulmányban

A csoportok közötti különbség elemzése a folytonos változók esetén variációanalízissel (ANOVA) (posthoc Fischer-féle PLD tesztel), a kategorikus változók esetén pedig kontingencia analízissel, chí-négyzet próba/Fisher-egzakt teszt segítségével történt. A posztoperatív 12 hónapos utánkövetési adatgyűjtést a fő PASS elemzés számára a degeneratív gerincbetegségben szenvedő betegek teljes csoportjában fájdalom szempontjából végeztük. ROC görbét (Receiver Operating Characteristics) alkalmaztunk annak a meghatározására, hogy egy fájdalom pontérték egy adott beteget milyen valószínűséggel sorolja a PASS-ba (érzékenység) vagy nem-PASS-ba (specifitás), ahol a helyességet a tünet-specifikus jólét (SSWB) skálához, mint kétválaszos külső kritériumhoz (viszonyítási alap) viszonyítottuk. Ez a ROC gyakorlatilag olyan diagnosztikus tesztnek

tekinthető, ahol a fájdalom pontérték maga a diagnosztikus teszt, és a kétválaszos SSWB skála a viszonyítási alap.

3.3. A betegek önértékelésének időbeni változása (EPOS)

A kétutas ismételt variáció analízis mérések (ANOVA), egyrészt “between factor”-ral (vagy diagnózis csoport, vagy kezelés), másrészt “within factor”-ral (a vizsgálat időpontja) kerültek alkalmazásra a csoportok közötti fő pontszámkülönbségek és az időbeli különbségek (és kölcsönhatásaik) vizsgálatánál a preoperatív időszaktól a posztoperatív 3., 12., 24., valamint a 60. hónapig. A preoperatív periódustól az egyes utánkövetési időszakokig történt pontváltozások közötti kapcsolat értékelésére Pearson product-moment korrelációs koefficiensek kerültek felhasználásra. Az egyes utánkövetési időpontokban az MCIC-et (COMI-ban) elérő betegek aránya a többi időpontban elért MCIC arányokkal került összehasonlításra kontingencia elemzés alkalmazásával.

4. Eredmények

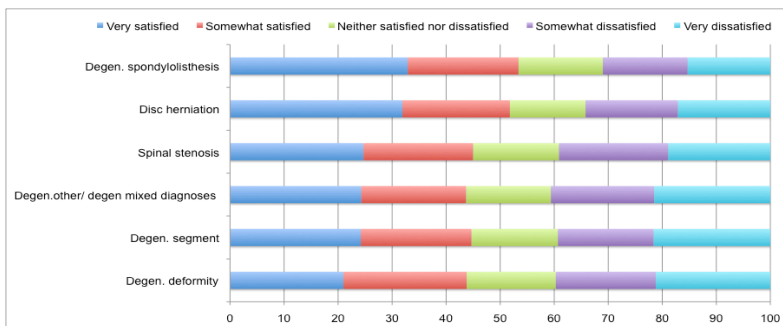
Az ESI tanulmányba 2009-től 2014-ig 8 központ 369 betege került analízisre. Az elemzésben a kizárási kritériumok alkalmazása után 281 beteg maradt. Összességében 229 beteg kezelése történt sebészi úton a kiindulási időpont és a hathónapos utánkövetési idő között: közülük 111 kapott ESI-t a műtétet megelőző 12 hónap során, a fennmaradó 118 páciensnél erre nem került sor. Ötvenkét betegnél konzervatív kezelés történt. Közülük 29-en kaptak ESI-t a tanulmányba kerülést megelőző 12 hónapban, 23-an pedig nem. A konzervatív kezelés fizioterápiából állt per os fájdalomcsillapítókkal vagy anélkül.

A műtéttel kezelt betegek 79 %-ánál történt dekompresszió, 21%-ánál a dekompressziót fúzióval egészítették ki implantátum alkalmazásával. A

betegek mintegy kétharmadánál több mint egy éve álltak fenn az ágyéki gerinccsatorna szűkület tünetei. Az SSM (összes alcsoport) és a Roland Morris rokkantság fokát mutató kérdőív kiindulási pontszámai valamint a fájdalom intenzitásának mutatói magasabbak voltak a tanulmányba kerülés időpontjában mind a műtéttel kezelt, mind a konzervatíván kezelt betegcsoportban. A korrigálatlan SSM pontszámok változásai a kiindulási időpont és a 6 hónapos utánkövetés között nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget azon betegek között, akik megelőzően kaptak ill. nem kaptak ESI-t (sem a műtéttel, sem a konzervatíván kezelt betegcsoportban). A műtéti ellátás hatása a konzervatív kezeléshez viszonyítva korrekció után az SSM tüneteknél $-0,41$ ($p < 0,001$), és az SSM neuroischémiás fájdalomnál pedig $-0,34$ ($p=0,002$) volt (a negatív értékek ezeknél a mutatóknál javulást jelentenek). A tanulmányba kerülést megelőző ESI hatása (a korábbiakban ESI-t nem kapott betegcsoportokhoz viszonyítva) korrekció után az SSM tüneteknél $-0,08$ ($p=0,40$) és a SSM neuroischémiás fájdalomnál pedig $-0,10$ ($p=0,24$) volt (a negatív érték itt is a nagyobb mértékű javulást mutatja). Az egyetlen szignifikáns összefüggés ill. interakció a tanulmányba kerülés időpontja előtt ESI-t kapott és ESI-t nem-kapott csoportok között az SSM funkcióban volt mérhető: az interakciós hatáserősség $-0,46$ ($p=0,01$) volt, ami azt jelenti, hogy akik előzetesen az ESI-t kapott csoportban voltak és a tanulmány ideje alatt konzervatív kezelésben részesültek, kevésbé javultak, mint azok, akik az ESI-t előzetesen nem-kapott konzervatív csoportban voltak. Ilyen különbség az ESI-t kapott és nem-kapott csoportok között a sebészileg kezelt betegekben nem volt tapasztalható. Ez leginkább azzal magyarázható, hogy valószínűleg a konzervatíván kezelt betegcsoportban a tanulmányba vonást megelőzően kapott ESI-nek a pozitív hatása még jelen volt a

tanulmányba kerülés időpontjában. Mivel a konzervatív kezelésben részesülő betegek állapotának változása kevésbé volt markáns a megfigyelési idő alatt, mint a sebészileg kezelt betegek esetében, ezért a talált különbség a konzervatíván kezelt betegek csoportjában relatíve nagyobbak tűnik.

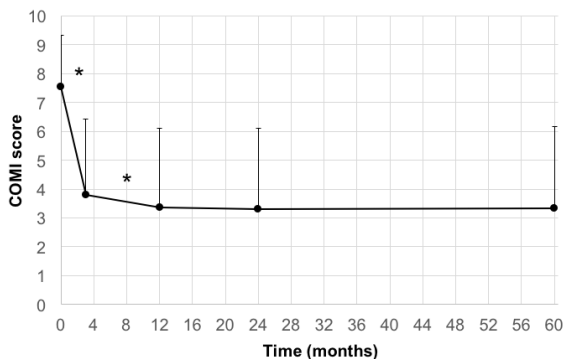
A következő kérdés megválaszolásához a diagnózisok körét szélesítettük. Az összes a lumbális (torakolumbális) gerinc degeneratív elváltozásaival kezelt betegre kiterjesztett tanulmány a bevonható betegek számának jelentős növekedését jelentette. A tizenkét hónapos utánkövetési kérdőívet 6.943-ból 6.248 beteg küldte vissza. Itt a posztoperatív 12. hónapnál visszaigazolt tünet-specifikus jólét (vagyis az aktuális tünetállapottal való elégedettség) értékelésének megoszlása az egyes diagnózis csoportokban az alábbiakban látható:



A ROC-görbék alapján meghatározásra került minden egyes diagnosztikai csoportban az a fájdalomintenzitási pontérték, amely elfogadható (elégedettség) tüneti állapotot jelez. Az ágyéki porckorongsérv esetén ≤ 2 pont, és az összes többi patológia esetén ≤ 3 pont volt a 0-tól 10-ig terjedő fájdalomskálán. Más szóval, ha az ágyéki porckorongsérvvvel operált betegeknél 12 hónappal a műtét után a fájdalom szintje 2 vagy kevesebb, akkor

feltehetően elégedettek tüneti állapotukkal. Ugyanakkor az összes többi degeneratív elváltozás esetén az elfogadható fájdalomszint a 10-ből 3, vagy kevesebb lenne.

Azt is értékeltük, hogy a betegek által megjelölt klinikai kimenetel hogyan változott időben, az ágyéki gerinc degeneratív elváltozásainak műtéti kezelését követően (EPOS). Mivel az utánkövetési időt itt 5 évben állapítottuk meg, a tanulmányba bevonható betegek száma alacsonyabb, mint a fent említett tanulmány során. Az azonosított 4.287 beteg közül, akiknek az érintett ágyéki gerincszegmentumban nem volt korábban műtéti beavatkozása, 2959 beteg küldte vissza a kérdőíveket mind az öt időpontot felölelően (1 preoperatív és 4 posztoperatív kérdőív egészen az 5 éves időszakig). Az egész csoport COMI pontszáma szignifikánsan csökkent a preoperatív értékről 3 hónapig ($3,6 \pm 2,8$ pontig, $p < 0,05$), és a 3. hónaptól a 12 hónapos utánkövetésig ($0,30 \pm 2,4$ pontig, $p < 0,05$). Ezt követően egyenletessé vált a 60. hónap vizsgálati periódusig ($0,04-0,05$ pont változás; $p > 0,05$).



A változás dinamikájában a sebészi kezelés jellegétől függően enyhe különbséget találtunk. Azoknál a betegeknél, akik csak dekompresszió estek át, a COMI pontszám nem változott szignifikánsan 3 hónapon túl. Ezzel

szemben azok a betegek, akik fúziós műtétben részesültek, lassabban javultak (lásd fenti grafikon). A műtétet követően csak 12 hónap után állt be egy stabil, állandó állapot 5 évig terjedően ($p < 0,05$ a kölcsönhatásra számítva a kezelési csoport - fúzió vagy dekompresszió - és a mérés ideje – 3 és 12 hónap között).

5. Következtetések

- Az ágyéki gerinccsatorna szűkülete miatti neurogén klaudikációban szenvedő betegek által értékelt klinikai kimenetel multicentrikus LSOS kohort tanulmányban történő elemzése nem adott bizonyítékot arra, hogy az előzőleg adott ESI negatív hatással lett volna a betegek műtéti eredményére 6 hónappal a műtét után mérve.
- A betegek által elfogadható tüneti állapot fogalma (PASS) először került alkalmazásra gerincműtéten átesetteknél. E fogalom felhasználásával meghatározásra került az “elfogadható fájdalomszint” mértéke. A legtöbb degeneratív gerincbetegségnél ez a pontérték ≤ 3 a 10-es skálán.
- Az így azonosított fájdalomküszöb, mint kritérium felhasználható a jövőben a “jelentős fájdalom” megjelölésére fájdalom-tanulmányok, illetve epidemiológiai tanulmányok tervezésénél. Ezen világos és jól mérhető érték alapján a betegeket megbízhatóan lehet dihotomizálni, a szignifikáns fájdalom jelenléte vagy hiánya szerint.
- Az azonosított fájdalom határérték, mint precízebb kritérium, ezenkívül felhasználható annak meghatározására, hogy a választott és véghezvitt kezelés sikeres volt-e? Ahelyett, hogy meghatároznánk, mennyi javulás következett be az alkalmazott kezelést követően (a fájdalom pontszám változásának mérésével), meghatározhatjuk azoknak a betegeknek az arányát, akik elfogadható tüneti (fájdalom) állapotot értek el (vagyis

elérték a fenti ≤ 3 pontszámot). Másként fogalmazva, ne csupán az legyen a célunk, hogy érezze jobban magát a beteg, mint műtét előtt, hanem az, hogy jól érezze magát a műtétet követően!

- Először került kimutatásra a betegek önértékelésén alapuló klinikai felmérés szerint, hogy a torakolumbális gerinc degeneratív betegségeinek műtéti ellátását követően a legjelentősebb javulás az első 3 posztoperatív hónapban jelentkezik függetlenül a patológiától és a műtét típusától.
- A leggyorsabb javulás az egyszerű dekompressziós műtétek után mutatkozik. A fúzióan átesett betegeknek valamivel hosszabb időre van szüksége a felépülésre. Esetükben további kimutatható, de nem jelentős javulás látható a posztoperatív 3. és 12. hónap között is. A minimális utánkövetési idő a lumbális gerinc degeneratív megbetegedéseinek műtéti kezelésénél ezért legyen 3 hónap az egyszerű dekompresszió és 12 hónap a fúziós műtétek esetén. Ez az új ajánlás ebben a betegpopulációban figyelembe vehető a mindennapi klinikai gyakorlatban, valamint az utánkövetési protokollok vagy klinikai tanulmányok tervezésénél.
- Mivel úgy látszik, hogy a korai posztoperatív eredmények már előre jelzik a hosszútávú klinikai lefolyást, a “wait and see” taktika nem ajánlott azoknál a betegeknél, akiknél nem állt be jelentős javulás a műtét utáni első három hónapban! Így a kezelés kudarcának oki elemzését már a 3. posztoperatív hónap után meg kell kezdeni még a fúzióan átesett betegek esetében is.

6. Publikációk listája

6.1. Az értekezéshez kapcsolódó publikációk

1. **Fekete TF**, Woernle C, Mannion AF, Held U, Min K, Kleinstuck F, Ulrich N, Haschtmann D, Becker HJ, Porchet F, Theiler R, Steurer J, Group LW. (2015) The Effect of Epidural Steroid Injection on Postoperative Outcome in Patients From the Lumbar Spinal Stenosis Outcome Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 40(16):1303-1310. Epub 2015/05/07. doi: 10.1097/BRS.0000000000000969. PubMed PMID: 25943085. **IF: 2,439**
2. **Fekete TF**, Haschtmann D, Kleinstuck FS, Porchet F, Jeszenszky D, Mannion AF. (2016) What level of pain are patients happy to live with after surgery for lumbar degenerative disorders? *Spine J*. 16(4 Suppl):S12-18. Epub 2016/02/07. doi: 10.1016/j.spinee.2016.01.180. PubMed PMID: 26850172. **IF: 2,962**
3. **Fekete TF**, Loibl M, Jeszenszky D, Haschtmann D, Banczerowski P, Kleinstuck FS, Becker HJ, Porchet F, Mannion AF. (2018) How does patient-rated outcome change over time following the surgical treatment of degenerative disorders of the thoracolumbar spine? *Eur Spine J*. 27(3):700-708. Epub 2017/10/29. doi: 10.1007/s00586-017-5358-2. PubMed PMID: 29080002. **IF: 2,513**

6.2. Az értekezéstől független publikációk

1. Zalatnai A, Bocsi J, Csakany T, **Fekete TF**, Lasztity J. (1999) Human pancreatic leiomyosarcoma (PZX-7) growing as a serially transplantable xenograft in immunosuppressed mice. *Int J Pancreatol*. ;26(1):33-41. PubMed PMID: 10566156. **IF: 1,420**

2. **Fekete TF**, Veres R, Nyary I. (2006) Thoracalis meningocele. *Ideggyógy Sz.*; 59(11-12):454-6. PubMed PMID: 17203884.
3. Veres R, **Fekete TF**. (2007) Ágyéki porckorongsérv. *Háziorvos Továbbképző Szemle*. (12):81-4.
4. **Fekete TF**, Porchet F. (2010) Overview of disc arthroplasty-past, present and future. *Acta Neurochir (Wien)*.; 152(3):393-404. Epub 2009/10/22. doi: 10.1007/s00701-009-0529-5. PubMed PMID: 19844656. **IF: 1,329**
5. Kleinstueck FS, **Fekete TF**, Mannion AF, Grob D, Porchet F, Mutter U, Jeszenszky D. (2012) To fuse or not to fuse in lumbar degenerative spondylolisthesis: do baseline symptoms help provide the answer? *Eur Spine J.*; 21(2):268-75. Epub 2011/07/26. doi: 10.1007/s00586-011-1896-1. PubMed PMID: 21786174; PMCID: 3265591. **IF: 2,133**
6. Kleinstueck FS, **Fekete TF**, Jeszenszky D, Mannion AF, Grob D, Lattig F, Mutter U, Porchet F. (2011) The outcome of decompression surgery for lumbar herniated disc is influenced by the level of concomitant preoperative low back pain. *Eur Spine J.*; 20(7):1166-73. Epub 2011/01/13. doi: 10.1007/s00586-010-1670-9. PubMed PMID: 21225437; **IF: 1,965**
7. Lattig F, **Fekete TF**, Grob D, Kleinstück FS, Jeszenszky D, Mannion AF. (2012) Lumbar facet joint effusion in MRI: a sign of instability in degenerative spondylolisthesis? *Eur Spine J.*;21(2):276-81. Epub 2011/09/21. doi: 10.1007/s00586-011-1993-1. PubMed PMID: 21932065. **IF: 2,133**
8. Burkhardt JK, Mannion AF, Marbacher S, Dolp PA, **Fekete TF**, Jeszenszky D, Porchet F. (2013) A comparative effectiveness study of patient-rated and radiographic outcome after 2 types of decompression with fusion for spondylotic myelopathy: anterior cervical discectomy versus corpectomy.

Neurosurg Focus.; 35(1):E4. Epub 2013/07/03. doi: 10.3171/2013.3.FOCUS1396. PubMed PMID: 23815249. **IF: 2,135**

9. Lattig F, **Fekete TF**, O'Riordan D, Kleinstück FS, Jeszenszky D, Porchet F, Mutter U, Mannion AF. (2013) A comparison of patient and surgeon preoperative expectations of spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*; 38(12):1040-8. Epub 2012/07/25. doi: 10.1097/BRS.0b013e318269c100. PubMed PMID: 22825477. **IF: 2,447**
10. Mannion AF, Mutter UM, **Fekete TF**, O'Riordan D, Jeszenszky D, Kleinstück FS, Lattig F, Grob D, Porchet F. (2012) The bothersomeness of patient self-rated "complications" reported 1 year after spine surgery. *Eur Spine J*; 21(8):1625-32. Epub 2012/04/07. doi: 10.1007/s00586-012-2261-8. PubMed PMID: 22481548; PMCID: 3535242. **IF: 2,133**
11. Mannion AF, **Fekete TF**, O'Riordan D, Porchet F, Mutter UM, Jeszenszky D, Lattig F, Grob D, Kleinstueck FS. (2013) The assessment of complications after spine surgery: time for a paradigm shift? *Spine J*; 13(6):615-24. Epub 2013/03/26. doi: 10.1016/j.spinee.2013.01.047. PubMed PMID: 23523445. **IF: 2,800**
12. Mannion AF, **Fekete TF**, Porchet F, Haschtmann D, Jeszenszky D, Kleinstück FS. (2014) The influence of comorbidity on the risks and benefits of spine surgery for degenerative lumbar disorders. *Eur Spine J*; 23 Suppl 1:S66-71. Epub 2014/01/25. doi: 10.1007/s00586-014-3189-y. PubMed PMID: 24458936; PMCID: PMC3946098. **IF: 2,066**
13. Mannion AF, Mutter UM, **Fekete TF**, Porchet F, Jeszenszky D, Kleinstück FS. (2014) Validity of a single-item measure to assess leg or back pain as the predominant symptom in patients with degenerative disorders of the lumbar

- spine. *Eur Spine J.*; 23(4):882-7. Epub 2014/01/31. doi: 10.1007/s00586-014-3193-2. PubMed PMID: 24477378; PMCID: PMC3960421. **IF: 2,066**
14. Lattig F, **Fekete TF**, Kleinstück FS, Porchet F, Jeszenszky D, Mannion AF. (2015) Lumbar facet joint effusion on MRI as a sign of unstable degenerative spondylolisthesis: should it influence the treatment decision? *J Spinal Disord Tech.*; 28(3):95-100. doi: 10.1097/BSD.0b013e318269c261. **IF: 2,291**
 15. Mannion AF, **Fekete TF**, Wertli MM, Mattle M, Nauer S, Kleinstück FS, Jeszenszky D, Haschtmann D, Becker HJ, Porchet F, Lumbar Spinal Stenosis Outcome Study G. (2015) Could less be more when assessing patient-rated outcome in spinal stenosis? *Spine (Phila Pa 1976).*; 40(10):710-8. doi: 10.1097/BRS.0000000000000751. PubMed PMID: 25955088. **IF: 2,439**
 16. Kleinstück FS, **Fekete TF**, Jeszenszky D, Haschtmann D, Mannion AF. (2016) Adult degenerative scoliosis: comparison of patient-rated outcome after three different surgical treatments. *Eur Spine J.*; 25(8):2649-56. Epub 2014/08/12. doi: 10.1007/s00586-014-3484-7. PMID: 25103952. **IF: 2,563**
 17. Klemencsics I, Lazary A, Valasek T, Szoverfi Z, Bozsodi A, Eltes P, **Fekete TF**, Varga PP. (2016) Cross-cultural adaptation and validation of the Hungarian version of the Core Outcome Measures Index for the back (COMI Back). *Eur Spine J.*; 25(1):257-64. Epub 2015/01/13. doi: 10.1007/s00586-014-3750-8. PubMed PMID: 25572150. **IF: 2,563**
 18. Ferlic PW, Mannion AF, Jeszenszky D, Porchet F, **Fekete TF**, Kleinstück F, Haschtmann D. (2016) Patient-reported outcome of surgical treatment for lumbar spinal epidural lipomatosis. *Spine J.*; 16(11):1333-41. Epub 2016/07/02. doi: 10.1016/j.spinee.2016.06.022. PMID: 27363757. **IF: 2,962**
 19. Mannion AF, **Fekete TF**, Pacifico D, O'Riordan D, Nauer S, von Buren M, Schizas C. (2017) Dural sac cross-sectional area and morphological grade

- show significant associations with patient-rated outcome of surgery for lumbar central spinal stenosis. *Eur Spine J.*; 26(10):2552-64. Epub 2017/09/01. doi: 10.1007/s00586-017-5280-7. PubMed PMID: 28856447. **IF: 2,634**
20. Zehnder P, Aghayev E, **Fekete TF**, Haschtmann D, Pigott T, Mannion AF. (2016) Influence of previous surgery on patient-rated outcome after surgery for degenerative disorders of the lumbar spine. *Eur Spine J.*; 25(8):2553-62. Epub 2016/01/24. doi: 10.1007/s00586-016-4383-x. PubMed PMID: 26801193. **IF: 2,563**
21. Marbacher S, Mannion AF, Burkhardt JK, Schar RT, Porchet F, Kleinstück F, Jeszenszky D, **Fekete TF**, Haschtmann D. (2016) Patient-Rated Outcomes of Lumbar Fusion in Patients With Degenerative Disease of the Lumbar Spine: Does Age Matter? *Spine (Phila Pa 1976).*; 41(10):893-900. Epub 2015/12/15. doi: 10.1097/BRS.0000000000001364. PubMed PMID: 26656036. **IF: 2,499**
22. Becker HJ, Nauer S, Porchet F, Kleinstuck FS, Haschtmann D, **Fekete TF**, Steurer J, Mannion AF. (2017) A novel use of the Spine Tango registry to evaluate selection bias in patient recruitment into clinical studies: an analysis of patients participating in the Lumbar Spinal Stenosis Outcome Study (LSOS). *Eur Spine J.*; 26(2):441-9. Epub 2016/11/16. doi: 10.1007/s00586-016-4850-4. PubMed PMID: 27844227. **IF: 2,634**
23. Schar RT, Sutter M, Mannion AF, Eggspuhler A, Jeszenszky D, **Fekete TF**, Kleinstuck F, Haschtmann D. (2017) Outcome of L5 radiculopathy after reduction and instrumented transforaminal lumbar interbody fusion of high-grade L5-S1 isthmic spondylolisthesis and the role of intraoperative neurophysiological monitoring. *Eur Spine J.*; 26(3):679-90. doi: 10.1007/s00586-017-4964-3. PubMed PMID: 28138779. **IF: 2,634**