

Hivatalos bíráló

Tóth Miklós: A glükokortikoid-termelés és glükokortikoid-hatás vizsgálata a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely megbetegedéseiben
című MTA doktori pályázatáról

Tóth Miklós dr. a mellékvese betegségeinek egyik kiemelkedő hazai kutatója, oktatója. Munkáját itthon – ezt a tényt pozitívumként kell hangsúlyozni - természetesen részben kollaborációban végezte. Tudományos munkásságának a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely témakörében végzett összefoglalása a 143 oldal terjedelmű 209 irodalmi citációt tartalmazó doktori pályázat.

A disszertáció alapját képező közlemények száma a PhD dolgozat megírását követően 7, ezekben Tóth dr. egy közlemény társszerzője, 6 közlemény utolsó szerzője, mindegyik közlemény angol nyelvű, elismert impakt faktorú. Ezen kívül a PhD fokozat megszerzése óta az értekezés témájához kapcsolódó 9 magyar nyelvű közlemény szerzője/társszerzője, továbbá 11 könyvfejezet első szerzője. A disszertáns széleskörű tudományos tevékenységét jelzi, hogy a PhD fokozatszerzés óta a doktori értekezésben nem szereplő 34 idegen nyelvű közleménye jelent meg, e publikációk döntő többsége impakt faktorral rendelkezik, a disszertáns ezek közül három publikáció utolsó szerzője.

A kérdésfeltevések világosak, az eljárások korszerűek. Az eredmények bemutatása jól dokumentált, a szerkesztés logikus. Szerencsésebb lett volna azonban, ha Betegek (4.0) és Eredmények (6.0) azonos felépítésű fejezeteknek megfelelő lett volna a Megbeszélés (7. fejezet), de utóbbi eggyel több alfejezetet tartalmaz.

A következtetések mértéktartóak, tárgyilagosak. A statisztikai elemzés korszerű, az irodalom használat megfelelő. A fogalmazás magyaros, a mű olvasmányos. „Adatokat nem mutatom” megjegyzések (pl. 59. old. utolsó sor) jelzik, hogy a disszertációban részletezett hatalmas anyagmennyiségen túl számos eredmény részletes ismertetésére már nem is volt szükség.

A formai, helyesírási, nyelvhelyességi észrevételeket részletezve csatolom. Az aránylag terjedelmes lista azonban érdemben nem befolyásolja a pályázatról alkotott kedvező véleményemet. Az opponens, aki latin nyelven „szocializálódott”, azaz latinból szóbeli és írásbeli érettségi vizsgát is tett, kissé csodálkozva figyelte azt az itt is érvényesülő általános törekvést, hogy minden latin eredetű szót magyar írásmóddal igyekszünk leírni.

Részletes kritikai észrevételek

37. old.: a 4.1. alfejezetben a DHEA-S vizsgálata során az „operált betegek közül 10 betegnél kortizol-termelő, 13 betegnél adrenokortikális karcinóma... állt a háttérben”. Szokatlan arány.

23-24. old. (2.7.5. alfejezet), 40. old. (4.6 alfejezet) és 43. old. (5.3 alfejezet): a szubklinikus Cushing-szindrómát háromszor háromféleképpen definiálja. Az egyik meghatározásnál a kórkép diagnózisának egyik ismérve: plazma ACTH <7.2 pg/ml (43. old. 17. sor). Kérdésem: ezt az értéket milyen klinikai adatok támasztják alá?

43. old. 16. sor. A hiperlipidémia definíciójánál az 5.2 mmol/l feletti össz-koleszterint veszi kórosnak. Az idézett 1999-es referenciánál újabb irányelvek ennél alacsonyabb értéket határoznak meg.

50. old. a 4. táblázatban a mellékvesekéreg karcinómás betegek klinikai és hormonális leleteit összegzi. Az érdekes és fontos adatok értékelhetőségét csökkenti a nagy heterogenitás, pl. a 13 beteg követési időtartama 1-98 hónap között ingadozik, 5 betegé 1-3 hónap.

93. old. Helyenként az önkritikus megállapítások – amelyek határozottan pozitívumként értékelendők – mintegy a kritikus kezéből veszik ki a tollat. Példaként a 7.2. alfejezetben („Hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegek ateroszklerotikus

kockázati tényezői és szövődményei...") a betegek relatív alacsony száma [főleg a szubklinikai Cushing-szindrómás betegek kis száma] a tanulmányunknak egy figyelembe veendő fontos korlátja"; „a vizsgálat retrospektív természetéből eredő további korlát, hogy a hipertónia és metabolikus kezelésre alkalmazott gyógyszeres kezelés nem volt standardizálva”; „...a retrospektív vizsgálat nem optimális módszere a daganat sebészi eltávolítása anyagcsere hatásai felmérésének”; „A kérdés megválaszolását csak egy jóval nagyobb betegszámú, prospektív, randomizált vizsgálat tenné lehetővé” (93. old 5-10. és 16-17. sorok). Az ilyen megjegyzések vonatkozhatnak, pl. az 53. old. 6. Táblázatra és az 54. oldalon levő szöveges értelmezésre, miszerint (Ateroszklerotikus kockázati tényezők...) a 133 beteg közül a vizsgálat kezdetén 6 beteg részesült statin kezelésben, a vizsgálat végén 33, a különbség szignifikáns. Mindezek alapján felvetődhet a kérdés: a második új megállapítás (103. old.), miszerint „A hormonálisan inaktív mellékvese adenomás betegekre jellemző magas ateroszklerotikus kockázatot a mellékvese adenoma műtéti eltávolítása nem csökkenti, ami arra utal, hogy a kedvezőtlen metabolikus paraméterek fenntartásában a mellékvese adenomának nincs szerepe” megállná-e a helyét jóval nagyobb esetszám vizsgálatok is?

További önkritika: „Kivizsgálási protokollunknak nem volt rutinszerű része a csigolyatörések megállapítását lehetővé tevő röntgen vizsgálat, így saját anyagunkban a csigolyatörések száma a talátnál jóval magasabb lehet”). (7.3. alfejezet, 95. old. 7-9 sor). Ez a tény azonban így is kifogásolható.

96. old. 5-6. sor. A BMI-BMD összefüggések analízise során a szervezet zsírszövet tartalma indikátorának a BMI-t tekintette. Miért nem alkalmazta disszertáns a régóta forgalomban levő sokféle elektromos testzsírszázalék-mérő készülékek valamelyikét, így a fenti összefüggések vizsgálatok jóval pontosabb eredményekhez juthatott volna.

A GR gén genetikai variánsainak vizsgálata (7.8. alfejezet) kapcsán kérdezem: a GR gén mellett vannak-e más, a csontsűrűséget befolyásoló gének, amelyek esetleges polimorfizmusai befolyásolják a Cushing-szindróma iránti fogékonyságot, a betegség súlyosságát. Másként fogalmazva, történt-e más olyan gén SNP vizsgálata, amely befolyásolja a csontszövetet, ugyanakkor hatással van a hypercortisolaemiás állapotra, azaz a kialakuló Cushing-szindrómára.

Ismerd meg a hazai irodalmat

Az alábbi két hazai közleményt lehetett volna idézni az Irodalomjegyzékben, nemcsak azért, mert a pályázat témaakörébe illeszkedik, megjelenésük idején korszerű, fontos publikációnak számítottak, hanem pl. a DHEA-S közlemény konklúziója ellentétes a dolgozatban idézett 65. számú referenciával.

Bencsik Z, Szabolcs I, Góth M, Vörös A, Kaszás I, Gönczi J, Kovács L, Dohán O, Szilágyi G 1995 Incidentally detected adrenal tumors (incidentalomas): histological heterogeneity and differentiated therapeutical approach. J Intern Med 237:585-589

Bencsik Z, Szabolcs I, Kovács Z, Ferencz A, Vörös A, Kaszás I, Bor K, Gönczi J, Góth M, Kovács L, Dohán O, Szilágyi G 1996 Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. J Clin Endocrinol Metab 81:1726-1729

Összegezve

Az értekezés igényesen összeállított. Tóth Miklós dr. hiteles adatokon alapuló munkája fontos új megállapításokat tartalmaz. Klinikus endokrinológusként kiemelkedő jelentőségűnek tartom, hogy a disszertáns tudományos eredményeinek jelentős hányada, ennek megfelelően a 14 új megállapítás közül 10 klinikai megfigyeléseken alapszik.

A 4. új megállapítás: „Cushing-szindróma gyógyulását követően a csontok ásványianyag tartalma a végtagi csontok felől az axiális csontok felé rendeződik át, részlegesen forrásul szolgálva az axiális csontok gyors BMC-növekedésének” megítélésem

szerint, főként, ha majd utánvizsgálatok azt megerősítik, nemzetközi viszonylatban is kiemelkedő jelentőségű.

Összefoglalóan elmondható, hogy a disszertáció mind tartalmi, mind formai szempontból megfelel az MTA által előírt követelményeknek. A felsorolt kritikai elemek jelentéktelen volta is tükrözi a bírálónak az értekezésről kialakított igen elismerő véleményét, miszerint a doktori munka egésze magas színvonalú. Az is megállapítható, hogy Tóth dr. a korábbi tudományos fokozat megszerzését követően jelentős, eredeti tudományos eredménnyel gyarapította a tudomány szakot, hozzájárult a tudományág továbbfejlődéséhez.

Mindezek alapján az értekezés nyilvános vitájának kitűzését és a mű elfogadását javasolom.

Budapest, 2012. 01. 04.

Góth Miklós dr.
egyetemi tanár, az MTA doktora

Melléklet

Helyesírási, egyéb formai hibák, következtetlenségek – a teljesség igénye nélkül

- Rövidítésjegyzékben nincs feltüntetve, a szövegben igen, meg is van magyarázva: AP (alkalikus foszfátáz, 31. old.), ATP (adenozin trifoszfát, 9. old.), FDG-PET (fluoro-dezoxi-glukóz pozitron emissziós tomográfia, 43. old.), HOMA (homeostatic modell assessment, 10. old.), NTX (1-es típusú kollagén aminoterminális telopeptid, 31. old.), PICP (1-es típusú kollagén karboxiterminális propeptidje, 31. old.), PINP (1-es típusú kollagén aminoterminális propeptidje, 31. old.). A "RIA" a rövidítésjegyzékben nem szerepel, a szövegben egyszer rövidítve, máskor teljes kiírással szerepel. Többször előfordul: Rövidítésjegyzékben egy kifejezés fel van tüntetve, a szövegben mégis szerepel a teljes kiírás, pl. 11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz (35. old.). Az OC többszöri ismétlődés ellenére ismét a teljes kifejezés ki van írva (pl. 39. old.). Egyes kifejezések ismételen meg vannak magyarázva (pl. elvágási [cut-off], 47. old.)
- Gyakori az *ami-amely* helytelen használata, szinte kivétel nélkül az *amely* helyett helytelenül *ami* szerepel (pl. 8., 9., 10., 13., 17., 29., 36., 97. old.).
- Egyéb észrevételek:
patogenezisében helyett patogenezisében (16. old.), klinikopatologiai helyett klinikopatológiai (17. old.), hypothalamikus helyett hypothalamicus (21. old.), tapasztalatakat helyett tapasztalatokat (22. old.), recidivájának helyett recidívájának (39. old.).
magas helyett helyesebb: normális felső határértéket meghaladja, ill. alacsony helyett normális alsó határérték alatti, vagy azt nem éri el (49. old.).
„nem törött betegek” kissé lakonikus. Helyette írható pl. csonttörésen nem átesett betegek vagy át nem esett betegek (60. old.).
laboratóriumilag helyett biokémiaailag (13. old. 24. sor)
- Szavak magyar – latin írásmódja. Miután igen kifejezett a magyaros írásmódra való törekvés, feltűnő, hogy egyes olyan szavak mégis latin írásmóddal szerepelnek, amelyek magyaros írásmódja általánosan elfogadott. Példák: cholecystokinin - kolecisztkinin (8. old.), exogen -exogén (9. old.), familiaris – familiáris (10. old.), haematoxin-eosin-hematoxin-eozin (20. old.), chromophobok-kromofóbobok (20. old.), pathológus-patológus (105. old.).
- Ábrák. 62. old. 8. ábra, 64. old. 9. ábra, 66. old. 10. ábra, 69. old. 12. ábra, 84. old. 18. ábra. Az előbbi ábrák az eredeti angol nyelvű közleményből lettek átvéve, ezért helyenként kisebbek a betűk, így nehezebben olvashatóak, angol és magyar szavak egyaránt szerepelnek. Elegánsabb lett volna ezeket az ábrákat újra megszerkeszteni, mint egy az egyben átvenni.
- Statisztikailag pontatlan szöveges megfogalmazások: 93. old „statisztikailag gyenge negatív korreláció” 94. old.: „nem túl szoros korreláció”, 96. old.14.sor: „pozitív korreláció”, 19. sor: „szoros összefüggés”.
- Ahol saját közlésre hivatkozik, helyes lett volna minden esetben idézni, melyik saját publikációról van szó. Példák: „ az általunk publikált tanulmány...” (98. old.); „...szignifikáns összefüggést tudtunk kimutatni...” (99. old.); „A nemzetközi irodalomban elsőként vizsgáltuk a GH gén polimorfizmusokat Cushing-szindrómás betegekben...” (100. old.).