

Hivatalos bírálói vélemény Komócsi András: Kardiopulmonális manifesztációk vizsgálata szisztémás sclerosisban c. MTA doktori értekezéséről

A két ezrelék prevalencia alatti ritka betegségek mára az orvosi érdeklődés homlokterébe kerültek, nemzetközi és hazai szinten egyaránt. Közéjük tartozik a szisztémás sclerosis (SSc), melynek betegellátásában, kutatásában és társadalmi megjelenítésében Magyarországon elsősorban Czirják László professzor és munkacsoportja mutatott fel számottevő eredményeket. A disszertáns is ezen munkacsoport tagjaként végezte kutatásait, és készítette el akadémiai doktori értekezését.

A doktori munka a szisztémás sclerosis kardiopulmonális manifesztációinak vizsgálatát nyolc fejezetben, 96 oldalon át tárgyalja, amit a kötelező járulékos fejezetek egészítenek ki. Általánosságban megállapítható, hogy az értekezés formailag és tartalmilag egyaránt megfelel az előírt akadémiai kívánalmaknak. Célkitűzése aktuális, az alkalmazott módszerek korszerűek, a beteganyag megfelelő, a vizsgálatok eredményei korrekt számításokon alapulnak, és a megbeszélések reálisan pozicionálják az új megállapításokat. Megjegyzendő, hogy bár a címben az SSc kardiopulmonális manifesztációinak vizsgálata szerepel, a bevezetésben (az 5. oldalon) a munka céljaként a szerző ezen betegek szív-érintettségének karakterizálását jelöli meg, amit a primer és szekunder kardiális manifesztációkra szinte kizárólagosan vonatkozó vizsgálatokkal be is tart. Mivel a pulmonális manifesztációk elemzése elsődlegesen nem képezte a saját kutatások tárgyát, talán egyértelműbb lett volna, ha az a címben sem szerepel.

Nem szerencsés, hogy a munka eltér a másoknál bevált célkitűzés, beteganyag és módszerek, eredmények, megbeszélés, konklúzió fejezetekre történő tagolástól, és ezeket a különböző vizsgálatok alapján felosztott fejezetekben külön-külön tárgyalja. Így az anyagban nem szerepelnek együtt, egy helyen a vizsgáló által pontokba szedett kutatási kérdések, és nem látjuk együtt a kapott eredmények alapján az azokra adott tételes válaszokat, és az átfogó megbeszélést sem. A fejezetenként keveredő metodikák, statisztikai elemzések és eredmények az átfedések miatt zavart keltően redundánsak, a jobb szívfél katéterezés metodikája például a 3.2.1.1., a 4.2.3. és a 4.4.1. fejezetben egyaránt említésre kerül, ugyanakkor a mindössze egy oldalasra sikeredett 5. fejezet feleslegesnek tűnik, mivel a címben szereplő primer myokardialis érintettség és mikrovaskuláris diszfunkció a 6. és 7. fejezet tárgya.

A dolgozat témájával kapcsolatban született saját közleményeket a korábbi habitus-vizsgálat megfelelőek találta, a felhasznált irodalom jegyzéke részletes és friss, a

szerepeltetett ábrák és táblázatok áttekinthetőek, a dolgozat nyelvezete világos. Az ortográfia a szövegben sajnos nem következetes, ugyanannak a szónak a különböző írásmódjai az anyagban gyakran fordulnak elő, sokszor még egymást követő két soron belül is (lásd dyspnoe és diszpnœ a 37. oldalon). Visszatérő következetlenség például a myokardiális, a hipertónia, a koronaria, a meta-analízis, a myositis vagy a kalciumcsatorna-blokkoló szavak eltérő írásmódja, ezeket a meglehetősen gyakori elírásokkal, gépelési hibákkal egyetemben a szövegben jelöltem. Több odafigyeléssel, a munka bekötés előtti újraolvasásával ezek a minőséget rontó hibák a mai elektronikus világban teljes mértékben kiküszöbölhetőek lettek volna.

Rátérve a disszertáció eredményeinek fejezetenkénti kritikai elemzésére, a szisztémás sclerosisos betegek szisztematikus irodalomkutatás és meta-analízis segítségével nyert túlélési adatai megerősítik a kardiális és pulmonális elváltozások vezető halálteki szerepét, ugyanakkor a szűrés és a bevezetett terápia eredményeképpen a közelmúltban közölt adatok javára jelentősen javuló életkilátásokat demonstrálnak. A meta-analízis módszertana és eredményeinek interpretálása kifogástalan, azonban ezek sem válaszolják meg az MTA fórumain is többször vitatott kérdést, hogy a szisztematikus irodalomkutatás és meta-analízis során nyert elemzések mennyiben tekinthetők saját tudományos eredménynek.

A szív érintettségének invazív vizsgálata panaszos szisztémás sclerosisos betegekben c. vizsgálati kör voltaképpen három összefüggő kutatást foglal magában, hiszen a jobb szívfél katéterezéssel vizsgált pulmonális artériás hipertónia (PAH) és a koronaria angiográfiával elemzett ISZB mellett ide sorolható a koronarográfiát intrakoronariás nyomásmérésekkel kiegészítő mikrovaszkuláris diszfunkció (MVD) analízise is, melyet a disszertáns külön fejezetben részletez. Fontos megállapítás, hogy a jelentős átfedést mutató kardiopulmonális tünetek miatt a jobb szívfél és a koronariák katéterezését egyaránt el kell végezni az SSc-s betegek kivizsgálása során. Mivel a 120 betegből PAH illetve ISZB feltételezésével csak 30 panaszt jelző betegnél került sor a szívkatéterezésre, a panaszt nem említő betegek – a kizárt súlyos állapotúak mellett – nem kerültek be a vizsgálatba. A jelölt is említi, hogy az SSc-hez asszociált panaszok csak gyenge prediktorai a PAH-nak, hiszen a dyspnoe csak az előrehaladott esetek 60%-ában, míg az angina csak ezen esetek 40%-ában jelentkezik, tehát feltételezhető, hogy a nem vizsgált 90 beteg között is számos PAH (és ISZB) fordulhatott elő. Ezért a PAH és az ISZB megadott százalékos gyakoriságára vonatkozó számítás (11, 6% illetve 12,5%) a 30 vizsgált betegnek a 120-ra történő extrapolációja alapján nem fogadható el.

Az intrakoronariás nyomásméréssel elemzett myokardiális rezisztencia kutatása a szisztémás sclerosisban történt vizsgálatok nagyon ígéretes eleme. A primer myokardiális érintettséggel kapcsolatba hozható csökkent koronaria áramlási rezerv (CFR) esetén a nyugalmi myokardiális rezisztencia csökkenését és az áramlási sebesség fokozódását írta le a munkacsoport, melyek már nyugalomban fennálló kompenzációs mechanizmusok fennállására utalnak SSc-ben. Ez a nemzetközileg is eredeti munka akkor is meghatározó, ha az relatíve kis beteganyagon történt, és a kontrollcsoporttal szembeni összehasonlítást a betegségen kívül egyéb tényezők (pl. nem homogén nemi eloszlás és hyperkoleszterinémia) is befolyásolhatják. A mikrovaszkuláris diszfunkcióhoz vezető mechanizmusok komplex elemzésében az opponens a myokardium perfúzió és metabolizmus vizsgálatán kívül a kontrasztanyag MRI és a szívizom szcintigráfias metodikák alkalmazását is hiányolja.

A myokardium mozgásának mérésén alapuló szöveti Doppler echokardiográfia az SSc-hez társuló PAH nem invazív, korai diagnosztikájában széleskörű alkalmazásra számíthat. A jelölt kutatásai szerint a nyugalomban is emelkedett pulmonális artériás nyomást a jobb kamrai szisztolés és diasztolés funkció kombinált zavara, míg a terheléses, stressz-indukálta pulmonális hipertóniát az izolált diasztolés diszfunkció jellemezheti. A vizsgálat homogén értékelését zavarja a 38 szisztémás sclerosisos beteg mellett elemzett 5 egyéb autoimmun beteg (2 SLE, 2 MCTD, 1 DM/PM) beteg adata, valamint az a tény, hogy emelkedett pulmonális nyomás mögött a PAH-on kívül egyéb tényezők, mint például primer myokardiális érintettség, diasztolés diszfunkció, emelkedett bal szívfél töltőnyomás, vagy pulmonális fibrózis is állhatnak, melyek nem kerültek a betegekben elemzésre. Hiányolható a munkából a nem invazív szöveti Doppler technika és az invazív jobb szívfél katéterezés érzékenysége és specifitása a tételes összehasonlítása. Kifogásolható továbbá, hogy a disszertáció nem tesz említést a perikardium érintettségéről, pedig száraz és exsudatív gyulladás valamint fibrózis formájában az a kórképben gyakorta érintett lehet.

A két fázisban végzett EUSTAR-MYOCARDIUM vizsgálat az ejekciós frakcióval (LVEF) jellemzett csökkent bal kamra funkció gyakoriságát és kockázati tényezőit vizsgálta nagyobb SSc-s beteganyagon, multicentrikus study keretében. A relatíve gyakori (5,4%) csökkent bal kamra funkció az alapbetegség további fontos belszervi manifesztációját jelenti, míg az azonosított független kockázati tényezők között a kalciumcsatorna-blokkolók szedése védő hatásának bizonyult. A case-control elemzést retrospektív természetén túl árnyalja a csökkent LVEF csoportban a kontrollal szembeni magasabb életkor (59,8 vs. 56,2 év) és férfi dominancia (33% vs. 12%), és hiányolható a multicentrikus vizsgálat két fázisában szereplő hazai betegek megadott száma is.

A fent leírtak folyamányaképpen az opponens disszertánshoz intézett kérdései az alábbiak.

1. Az elvégzett vizsgálatok alapján a nem invazív szöveti Doppler echokardiográfia szenzitivitását és specificitását hogyan ítéli meg az invazív szívkatéterezéshez képest a szisztémás sclerosishoz társuló pulmonális artériás hipertónia diagnosztikájában?
2. Milyen gyakran találta a vizsgált beteganyagban a perikardiális érintettséget?
3. Az EUSTAR-MYOCARDIUM vizsgálatban a csökkent LVEF csoport magasabb életkora és férfi aránya nem befolyásolta-e a csökkent bal kamra funkció kockázati tényezői között szereplő életkor és férfi nem szerepét?
4. Milyen számú hazai beteg került be az EUSTAR-MYOCARDIUM vizsgálat egymást követő két fázisába, és ezen betegek körében hogyan alakultak az aggregáltan elemzett tényezők?
5. Az SSc-s betegek kardiális érintettségének komplex értelmezéséhez tervezi-e a vizsgálatainak a kontrasztanyag MRI, a szívizom szcintigráfias illetve adott esetben autopsziás leletekkel való összevetését?

A kérdésekre kapott válaszoktól függetlenül a disszertáns új tudományos eredményeként tudom elfogadni a következőket.

1. A szisztémás sclerosisos betegek kivizsgálása során a jelentős átfedést mutató kardiopulmonális tünetek miatt a jobb szívfél és a koronáriák katéterezését egyaránt el kell végezni, melyet a betegséggel kapcsolatos diagnosztikus és terápiás protokollok összeállításakor indokolt figyelembe venni.
2. A betegségben észlelt csökkent koronaria áramlási rezerv esetén a nyugalmi myokardiális rezisztencia csökkenése és az áramlási sebesség fokozódása figyelhető meg, amik már nyugalomban is fennálló kompenzációs mechanizmusok fennállására utalnak.
3. Az SSc-s betegek csökkent bal kamra funkciója nem ritka viszceralis manifesztáció, melynek kialakulásában a kalciumcsatorna-blokkolók szedése protektívnak bizonyult.

4. A nem invazív echokardiográfia a myokardium kinetikájának megítélésével a pulmonális arteriás hipertónia gyanújának korai felvetésében SSc-ben fontos klinikai diagnosztikai eszköz lehet.

Mindezek alapján a jelöltnek a korábbi tudományos fokozata megszerzését követően született, hitelesnek és eredetinek tartott eredményei a bíráló véleménye alapján hozzájárultak a szakterület fejlődéséhez. Az MTA követelményeinek megfelelő doktori munka nyilvános vitára való kitűzését és eredményes védés esetén a jelölt részére az MTA doktora cím odaítélését javaslom.



Budapest, 2012. február 28.

Prof. Dr. Poór Gyula
egyetemi tanár, az MTA doktora