

Hivatalos bírálói vélemény dr. Komócsi András “Kardiopulmonális manifesztációk vizsgálata szisztémás sclerosisban” című akadémiai doktori értekezéséről

A jelölt témaválasztása aktuális, a szisztémás sclerosisban szenvedő betegek szövődményeinek pontosabb diagnózisa és kezelése jelentősen befolyásolhatja a hosszú távú túlélést. A vizsgálatok során használt módszerek korszerűek, előremutatóak, a korszerű technikák használhatóságát is vizsgálja ebben a betegcsoportban.

Általános szempontok

Az értekezés formai szempontból alapjaiban véve megfelel az elvárásoknak, bár néhány ponton még olvasmányosabbá, “használhatóbbá” lehetett volna tenni. A jelölt 100 oldalban dolgozza fel a témát, melyet a köszönetnyilvánítás (10. fejezet), a dolgozatban felhasznált cikkek jegyzéke (11. fejezet) és az irodalmi hivatkozások listája (12. fejezet) követ. Az értekezés szövegszerkesztővel készült, bár ennek ellenére maradtak gépelési hibák (bár nem nagy számban) a szövegben, melyeket helyesírás ellenőrző programmal ki lehetett volna szűni. Bizonyos szavak esetében többféle írásmódot is találunk a szövegben (pl. meta-analízis, meta-analysis, metaanalysis), ezeket célszerű lenne egységesíteni. A mondanivalót 21 táblázat és 15 ábra teszi szemléletesebbé. A gyakrabban használt rövidítések jegyzéke a szöveg végére került (9. fejezet), célszerűbb lett volna előrehelyezni, még a bevezetés elé, hogy könnyebben felkereshető legyen. Hasznos lett volna továbbá egy felsorolást is készíteni az ábrák és táblázatok helyének összegezésével. Még egy szerkesztési javaslat, bár minden fejezet bevezetése a célkitűzés megjelölésével ér véget, célszerű lett volna a célkitűzéseket kiemelni, mely az olvasó dolgát jelentősen megkönnyíthette volna. Mindezek a szerkesztési javaslatok csak emelhetők volna az értekezés megjelenését és olvashatóságát, de alapvetően ettől még a mű jól szerkesztett.

Részletes bírálat

Az értekezés 2. fejezete bizonyult az egyik legértékesebb résznek. Egy a nemzetközi standaroknak mindenben megfelelő alapos keresést követően a kiválasztott cikkek meta-analízise segítségével értékelte a szisztémás sclerosis prognózisában beálló változásokat. Az elemzés alapján a standardizált mortalitási arányokban jelentősen javuló életkilátásokat sikerült kimutatni a közelmúltban közölt adatok javára, mely a jobb diagnosztikus és kezelési lehetőségek következményének tudható be. A mortalitási rizikó a különböző szervérintettségek szerint körülbelül 3-szoros volt, legmagasabb a

kardiopulmonális érintettségű szisztémás sclerosis esetén (több mint 3-szoros). A közlemény időközben megjelent a Rheumatology folyóiratban.

Kérdés: Milyen kivizsgálási protokollt tartana megfelelőnek a kardiopulmonális érintettség pontosabb megítélésére?

A 3. fejezet elég szerteágazónak mondható. Az első alfejezetben betegségekről és vizsgálati módszerekről ír, majd a másodikban a szív érintettségét vizsgálta szisztémás sclerosisos betegekben. 120 beteget vontak be a vizsgálatba, akik közül klinikai tünetek és vizsgálati leletek alapján 30 betegben (20 feltételezett PAH és 10 feltételezett ISZB) jobb és balszívfél katéterezés történt. A 7. és 8. Táblázat mutatta a beteget jellemzőit. Majd ezek után egy "csavarral" a jelölt közli, hogy a 120 betegből a PAH gyakorisága 14/120, illetve az igazolt koronária szűkület előfordulása 15/120, valamint a csökkent koronária áramlási rezervé 10/120. A 30 beteg katéterezésének eredményeit a 9. ábra mutatja be, itt láthatjuk az átfedéseket is a különböző diagnózisok között is. Ami azonban nem világos, hogy a 30 katéterezési eredményből hogyan vonhatunk le következtetést a teljes 120 fős betegcsoportra, hiszen attól, hogy klinikai tünet nem utal egy betegségre, attól még lehet ischaemiás szívbetegség a háttérben, vagy lehet még csökkent koronária áramlási rezerv is a nem vizsgált betegek között. Szerintem ez a gyakorisági kitétel nem állja meg a helyét. A 9. Táblázatban a katéterezett betegek vizsgálati eredményeit mutatja be. Mint ahogy azt a 9/B ábrán láthattuk jelentős átfedés van az egyes csoportok között, ezért átlag vagy százalék számítás értelmetlen a redundancia miatt, így a szignifikancia számítás is értelmetlen. Az sem igazán érthető, hogy a 8 normális eredményt adó katéterezett beteg adatait akkor már miért nem mutatta be.

Kérdés: Van-e a jelöltnek adata ezen betegek utánkövetéséről, vajon a kombinációban jelentkező kórformák befolyásolták-e a klinikai lefolyást vagy a túlélést? Szerintem klinikai szempontból ez a releváns probléma, másrésztől a jelölt adhatott volna javaslatot is a szűrési protokollra is, ami igazán előremutató lett volna.

A 4. fejezet a pulmonális arteriás hypertoniáról szól. Bár a PAH valóban az egyik legfontosabb prognosztikai tényező szisztémás sclerosisban, mégis egy kicsit soknak találom a 14 oldalnyi részletes ismertetőt a betegségről. A 4.4. fejezetnél jutunk el a fejezet igazi lényegéhez, a szöveti Doppler echocardiographia szerepéhez a PAH korai diagnosztikájában. Ellentmondás van a szöveg és a táblázat között, a szövegben 6 beteg szerepel terheléses PAH diagnózissal, míg a 15. Táblázat már csak 3 beteget jelez. A konklúzióban a szöveti Doppler echocardiographiát egy ígéretes, új módszernek tartja a jelölt stress-indukálta pulmonális hypertonia kizárására.

Kérdés: A jobb szívfél funkció meghatározására miért nem használta a tricuspidalis E/E' paramétert, mely irodalmilag szintén egy elfogadott mérési lehetőség?

Az 5. fejezet igaz csak egy oldal, de meglehetősen a levegőben lóg. Ez inkább egy fejezet diszkussziójához tartozhatna, de így magában semmit sem lehet kezdeni ezzel az irodalmi összefoglalóval, mely saját eredményt nem mutat.

Véleményem szerint a 6. fejezet a legkritikusabb az értekezésben. Egy multicentrikus, 150 centrumot magában foglaló nemzetközi tanulmány eredményeit bemutatni, mint saját, ÖNÁLLÓ tudományos eredményt, igencsak aggályosnak tartom. A jelölt a cikk szerzői között is csak a 11. helyet foglalja el, amiről jól tudjuk, hogy milyen értéke is van. Az mindenképpen egy elismerése a centrumnak és a kutatónak is, akit egy multicentrikus tanulmányba bevesznek, de ez messze van az önálló kutatási tevékenységtől. Bár a bírálónak nem feladata, a tudományos összeteljesítmény vizsgálata, hiszen ez előzetesen már megtörtént a habitus vizsgálat kapcsán, de fenti cikk impakt faktor szempontjából is jelentős mértékben hozzájárult az összesített impakt faktor értékhez. Helyesebb lett volna a jelölt centruma által bevont betegek számát, adatait és eredményeit is megadni, majd ezt hasonlítani az összes beteg adatához.

A 7. fejezetben a mikrovaskuláris adaptáció zavarához vezető mechanizmusok tisztázását tűzi ki célul. A módszer leírásakor a 11. ábrán 3 képletet mutat be, melyek közül kettő már szerepelt a 35. oldalon a 7. és 8. ábrán. Elég lett volna egyik helyen bemutatni a képleteket és csak hivatkozni rá a másik helyen. A 19. Táblázatban a 17 szisztémás sclerosisos beteg és a 17 kontroll egyén adatait látjuk. A kontroll csoportban több volt a hypertóniás beteg, a betegek több negyede diabeteses volt és a hypercholesterinaemia több mint kétszer gyakoribb volt, amik a mikrovaskulátúra kóros működése szempontjából lényeges rizikófaktorok. Ezek a különbségek meghamisíthatják a mikrovaskulátúra állapotáról kapott eredményeket.

Kérdés: Van-e a jelöltnak tapasztalata noninvazív úton történő CFR meghatározásban, használtak-e ilyen módszert a vizsgálatok során? Ismer-e vizsgálatot az invazív és noninvazív módszerek értékének összehasonlításáról?

A 8. fejezet a jelölt téziseit foglalja össze.

Új megállapítások

Az értekezésből a következő tételeket fogadom el új megállapításként:

- Meta-analízis segítségével igazolta, hogy a betegspecifikus komplikációk kiküszöbölésére tett erőfeszítések következtében a szisztémás sclerosis mortalitási mutatói javultak az utóbbi időben.

- Az ischaemiás szívbetegség és pulmonális hypertonia jelentős átfedést mutat, a revascularisatio javítja a teljesítőképességet.
- A szöveti Dopplerrel igazolt izolált jobb kamrai diszfunkció a stressz-indukálta pulmonális hypertonia jele lehet.

Az értekezés fontos klinikai kérdéseket vizsgált, a feltett kérdésekre adott válaszok tudományos értékkel bírnak. Amennyiben a jelölt megnyugatóan megválaszolja a felvetett problémákat, illetve a feltett kérdésekre is kielégítő választ ad, úgy az értekezés nyilvános vitára tűzését támogatom és sikeres védelem esetén az MTA Doktori cím odaítélését javasolom.

Szeged, 2012. március 30.

Prof. Dr. Forster Tamás
az MTA Doktora