

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Komócsi András: "**Kardiopulmonális manifesztációk vizsgálata szisztémás sclerosisban**" című MTA doktori értekezésének bírálata

dr. Komócsi András 121 számozott oldal hosszúságú tudományos értekezést nyújtott be, melynek témaválasztása egy autoimmun betegséghez, a szisztémás sclerosiszhoz kapcsolódó társult szívérrendszeri kórállapotokra koncentrált. A dolgozat háttérét klinikai obszervációs vizsgálatok, irodalmi összefoglalások és meta-analízisek adják.

Szcientometriai szempontok: Komócsi András MTA doktori értekezése alapjául 5 angol nyelvű és 5 magyar nyelvű közleményt tüntetett fel. Az angol nyelvű közlemények szerzői között a pályázó 2 esetben szerepel első helyen. Az egyik első szerzős közlemény impakt faktora 9,082, a másikat (mely összefoglaló közlemény és egyben meta-analízis) a disszertáció benyújtásakor közlésre még nem fogadták el. A maradék 3 angol nyelvű közlemény közül a szerző egyben utolsó szerző (IF: 4,171), és kettőben (egy multi-centrikus klinikai tanulmányban melyben 27 szerző szerepel, IF: 9,082; és egy 7-szerzős közleményben, IF: 5,545) társszerző. A disszertációhoz rendelhető összegzett impakt faktor (amennyiben az időközben elfogadott közlemény impakt faktorát is beszámítjuk): 32,051, melyhez 26-os összhivatkozás számot találtam. (A multi-centrikus tanulmányra („EUSTAR MYOCARDIUM” kutatási program) érkezett hivatkozások száma 21, az ezen felüli összes további közleményre érkezett hivatkozások száma 5.) Összességében, a benyújtott tudományos munka háttérét adó tudományos dolgozatokban kevés esetben igazolható a pályázó részéről meghatározó szerep: az első- és utolsó szerzős angol nyelvű közlemények száma összesen 3, melyekre mindeddig elenyésző számú hivatkozás történt (3 citáció egyetlen elsőszerzős közleményre), a többi közleményre eddig még nem hivatkoztak. Megjegyzendő, hogy a pályázó a disszertációban felhasznált tudományos publikációkon kívül számos (több esetben jelentős számban hivatkozott) további publikációval is rendelkezik. Mindezek alapján a pályázó tudományos aktivitása imponáló. Kritikai észrevételeim csak a benyújtott disszertációban megjelenített tudományos munkákra és azok megjelenítési módjára vonatkoznak.

A disszertáció szerkezete: Az írásművet a szerző 12 fő fejezetre tagolta, melyek terjedelme szélsőségesen változatos: az 1-es számú „Bevezetés” hossza 2 oldal, az 5-ös jelű „Primer myokardiális érintettség (SScMI), mikrovaskuláris diszfunkció (MVD)” című fejezet terjedelme is csupán 1 oldal. A 4-es jelű „Pulmonális hipertónia, cor pulmonale” című egység bevezető fejezetei (4.-4.4) viszont túlzottan hosszúak, ezek

ugyanis együttesen 15 oldalt tesznek ki. A viszonylag rövid, 2 oldal hosszú általános *Bevezetés* a szisztémás sclerosissal kapcsolatos kórtani, klinikai ismeretek vázlatos bemutatására vállalkozik. Az ezt követő fejezetek az adott konkrét tanulmányokhoz kapcsolódóan ismételten tartalmazzak bevezető jellegű eszmefuttatásokat. Így a disszertáció új eredményeket tartalmazó részegységei többszörös felvezetések után jelennek meg. Ez a halmozottan tagolt struktúra több esetben tartalmaz ismétléseket, adott esetben szószerinti duplikátumot, mint pl. a szisztémás sclerosisban felismert kardiovaszkuláris folyamatok kórtani hátterével kapcsolatban (27. oldal): „*A szív érintettsége ugyanakkor igen komplex jelenségkör; megjelenhet pulmonális hipertóniával (PAH) járó jobbszívfélterhelés, koronáriabetegség (ISZB), és mikrovaskuláris diszfunkcióval (MVD) jelentkező primer myokardiális érintettség formájában. [34,35,43-45] A diagnózis felállítását gyakran nehezíti, hogy a fenti kórformák tünettana jelentős átfedéseket mutat, illetve, hogy az egyes kórformák ebben a betegcsoportban gyakran atípusos klinikai megjelenéssel járnak. A jobbszívfélkatéterezés a PAH diagnózisának bizonyítására használt, általánosan elfogadott vizsgálóeljárás. A non-invazív diagnosztika korlátozott lehetőségei és kórkép rossz prognózisa miatt a szakmai irányelvek az SSc-s betegek rendszeres szűrését és gyanú esetén a katéteres vizsgálat elvégzését javasolják. [23]*” ugyanez a 36. oldalon: „*A szív érintettsége szisztémás sclerosisban megjelenhet koronáriabetegség (ISZB), pulmonális hipertóniával (PAH), járó jobbszívfélterhelés és mikrovaskuláris diszfunkció (MVD) formájában. [34,35,43-45] A diagnózis felállítását gyakran nehezíti, hogy a fenti kórformák tünettana jelentős átfedéseket mutat, illetve, hogy ebben a betegcsoportban gyakran atípusos klinikai megjelenéssel járnak. A jobbszívfélkatéterezés a PAH diagnózisának bizonyítására használt, általánosan elfogadott vizsgálóeljárás. (ld. 4.2.3. Fejezetben) A non-invazív diagnosztika korlátozott lehetősége a kórkép rossz prognózisa miatt a szakmai irányelvek az SSc-s betegek rendszeres szűrését és gyanú esetén a katéteres vizsgálat elvégzését javasolják. [23]*”) Véleményem szerint az ismeretek ilyen formában történő súlykolása tudományos disszertációban aligha indokolható. Sajnálatos, hogy az ismétléseken túlmenően a szöveg számos esetben zavaros, nehezen értelmezhető elemeket is tartalmaz (pl. 8. oldal: „*A vizsgálat retrospektív vagy prospektív összeállításban lehetővé kell tegye a különböző szervi manifesztációk halálózási mutatókra vonatkozó vizsgálatát.*”).

Összességében, az egyes fejezetek aránytalansága, a túlzottan vázlatos és kellően nem fókuszált, áttételes utalásokkal átszőtt szövegrészek keveredése nehezíti a saját kutatási célok, a saját eredmények és a saját munkán alapuló következtetések világos elkülönítését. Összességében a disszertáció egyes építőkövei egymáshoz sem volumenükben, sem szerkezetükben kellőképpen nem illeszkednek.

Formai észrevételek: A rövidítések első alkalmazásakor kívánatos, de egyben elégséges is az adott rövidített kifejezés teljes hosszában történő megjelenítése. A rövidítések újbóli definíciója csak a helyet foglalja, különösen ebben a disszertációban ahol a rövidítések összegyűjtve külön is szerepelnek. Orvosi szakszövegek visszatérő problémaforrása az orvosi szakkifejezések írásmódja. Utóbbi kérdéskör komplexitása miatt a bírálónak célszerű ebben a vonatkozásban némi nagyvonalúságot is követni. A szerző a szakkifejezések írásmódjában többnyire a magyaros írásmódot követte, és ez önmagában nem is tekinthető hiányosságnak. Azonban nagyon gyakoriak a következetlenségek (pl. „szisztémás sclerosis” (a címben), „szisztémás sclerozis” (15. oldal), „meta-analízis” (7. oldal), „metaanalysis” (11. oldal), meta-analysis (12. oldal), „hiperémia”, „ischemiás” (27. oldal), „myokardiális” de „miokardium” (35. oldal); „calcium blokkoló” de ugyanitt „blokkoló” is (78. oldal), stb.). Továbbá megjegyzendő, hogy a szerző a magyar szavakban is igen gyakran ejtett helyesírási/gépelési hibákat, melyeket a szövegszerkesztő program helyesírást ellenőrző funkciójával minden bizonnyal minimalizálhatta volna.

A továbbiakban a disszertáció tartalmi vonatkozásaival kapcsolatos észrevételekre szeretnék kitérni:

Komócsi András doktori értekezésének tézisei klinikai megfigyeléseken alapulnak. A disszertációban ismertetett új tudományos megállapításokkal kapcsolatban az alábbi észrevételeket, kérdéseket, kétségeket fogalmaztam meg:

1/ „*A sclerodermás kohortvizsgálatok meta-analízisével a betegség mortalitási spektrumának változását igazoltuk. A betegségspecifikus komplikációk kiküszöbölésére tett erőfeszítések következtében a betegek mortalitási mutatói javulást tükröznek, valamint csökkent a diffúz és a limitált alcsoport közti különbség. Ezen tényezők mellett jelenleg a kardiális és pulmonális okok tekinthetők a fő halálozási okoknak. Az epidemiológiai adatok alapján indokolt a szívbetegség jobb diagnózisát és kezelését lehetővé tevő protokollok kidolgozása.*”

A pályázó nagyszámú beteg klinikai adatainak meta-analízise segítségével valóban megerősítette, hogy a szisztémás sclerosisban a kardiopulmonális érintettség közvetlen halálokként szerepel, és ezért az rossz prognosztikai tényező. Ez a megállapítás nehezen vitatható, de a bevezetésben, és a hivatkozott korábbi irodalmi ismeretek alapján mindez kevésbé tekinthető újszerűnek. A jobb diagnózis és kezelés igénye sem tűnik a fentiek alapján túlzottan meglepőnek. Az ide kapcsolódó konkrét kérdés, hogy miért kezelhető a visszatérő EKG-val igazolt arrhythmia és/vagy vezetési zavarok (10. oldal) a szisztémás sclerosis kardiális érintettségére utaló specifikus tünetének?

2/ „Az ischemiás szívbetegség, átmetszeti vizsgálatunk alapján gyakori a kardiovaszkuláris tünettanú szisztémás sclerosisos betegcsoportban és előfordulása jelentős átfedést mutat a pulmonális hipertóniával. A koronaria revaszkularizáció javítja a betegek panaszait és fizikai teljesítőképességét. A koronaria anatómiát tisztázó vizsgálatok végzése indokolt ebben a betegcsoportban.”

Az ischaemiás szívbetegség és a pulmonális artériás hipertónia (PAH) potenciális társultságát a pályázó kisszámú szisztémás sclerosisos betegnél adatainak elemzése alapján vetette fel. A 3. fejezetben bemutatott teljes betegcsoport 120 főből állt, ezek közül mindössze 30 betegen végeztek szívkatéteres vizsgálatot, a maradék 90 betegen nem. A katéteres vizsgálat alapján nyert PAH, coronaria-szűkület, és coronaria áramlási rezerv csökkenés gyakoriságát a teljes, 120 főből álló csoportra extrapolálták, jóllehet 90 betegen ezeket a jellegzetességeket közvetlenül nem vizsgálták. Megítélésem szerint, az így kapott gyakoriság értékek nem reprezentatívak, mert adott esetben a nem vizsgált betegekben is előfordulhatott PAH, coronaria-szűkület, és coronaria áramlási rezerv csökkenés. A bizonytalan számadatok a tanulmány következtetéseit is kérdésessé tehetik.

Szisztémás sclerosisos betegnél a coronaria flow reserv (CFR) és a TIMI frame szám (TFC) közötti viszony nehezen értelmezhető (3. fejezet, 45. oldal). A rendelkezésre bocsájtott értelmezés nem magyarázza meg, hogy milyen mechanizmus miatt csökkenhetett a CFR és a TFC egymással párhuzamosan a mikrovaszkuláris diszfunkciót mutató betegcsoportban, mikor a mikrovaszkuláris anginában (az irodalmi hivatkozások alapján) ez a két paraméter egymással karakterisztikusan ellentétesen változik.

3/ „Az echokardiográfia egyik új lehetősége a myokardium mozgásának mérésén alapuló szöveti Doppler technika, mely korábban nem elérhető kinetikai karakterizálást tesz lehetővé. Vizsgálatunk alapján a jobb kamrai izolált diasztolés diszfunkció a stressz-indukálta pulmonális hipertónia jele lehet. Ezzel szemben a szisztolés és diasztolés funkció kombinált zavarát találtuk nyugalomban is emelkedett pulmonális nyomás mellett.”

A 4. fejezetben bemutatott tanulmányban (és a 15. táblázat adatai szerint, 65. oldal) a „terheléses PAH” csoportban mindössze 3 beteg szerepelt (esetleg 6, hiszen ugyanitt a nemek megoszlásánál 6 nőre történik utalás). A szerző nem ismerteti azonban, hogy a vizsgálatba bevont 2 SLE-s, 38 szisztémás sclerosisos és 2 kevert kötőszöveti betegségben és 1 dermato-polymyositises beteg közül melyek, és milyen klinikai képpel kerültek ebbe az igen szűk csoportba. Mindezek alapján kérdésesnek tartom, hogy az egyetlen ultrahangos paraméter (a tricuspidális S által jelzett eltérés) alapján felvetett diasztolés vs. szisztolés-diasztolés különbség a „terheléses PAH” és „nyugalmi PAH” csoportok között mennyiben, és konkrétan milyen betegségcsoportra tekinthető általánosíthatónak, és

egyben differenciálásra alkalmasnak. Megítélésem szerint a 3 (esetleg 6) beteg alapján felismerni vélt különbség meggyőző ereje csekély.

4/ Sajnos nem derül ki, hogy mi volt a disszertációban a pályázó célja az eredményeket tartalmazó fejezetek közzé iktatott egyoldalas 5. fejezetével („*Primer myokardiális érintettség (SScMI), mikrovaszkuláris diszfunkció (MVD)*”). A döntően diszkussziós jellegűnek ható eszmefuttatásból nem világos, hogy mit kell a pályázó saját tudományos hozzájárulásaként értékelni. A rövid fejezet kapcsán a tézisek között sem lelhető fel utalás saját eredményre.

5. „*A csökkent balkamrafunkció gyakoriságát 5.4%-osnak találtuk SSc-s betegek közt. A csökkent balkamrai ejekciós frakcióra hajlamosító, független tényezőként azonosítottuk a kor, a férfi nem, a myositis, a digitalis ulceráció valamint a pulmonális érintettség jelenlétét. Az calcium csatorna blockkolóval történő kezelés védő szerepének bizonyult. Az ujjfekélyekkel való kapcsolat felveti, hogy a kardiális diszfunkció egy diffúz, mikrovaszkulátúrát érítő degeneratív folyamat részjelensége lehet.*”

A fenti megállapítások az „EUSTAR MYOCARDIUM” kutatási program eredményeihez kapcsolódnak, melynek klinikai adatait a disszertáció szerint 150 közreműködő centrum szolgáltatta. Sajnos igen nehezen becsülhető, hogy az adott vizsgálatban a pályázónak mekkora volt a részesedése. Figyelembe véve, hogy a vizsgálat alapján készült és 27 szerzővel rendelkező közleményben a pályázó sorrendben a 11. szerzői pozícióban található az elvárható meghatározó szerep nem tűnik magától értetődőnek.

6/ „*A koronaria vazoreaktivitási kapacitás (CFR) beszűkülése a primer myokardiális érintettséghez tartozó jelenség. Megfigyeléseink alapján a CFR csökkenéséért a nyugalmi vaszkuláris tónus csökkenése tehető felelőssé. Ehhez a jelenséghez a nyugalmi áramlás felgyorsulása társul, ami nyugalmi bazális myokardiális rezisztenciával együtt egy kompenzatórikus állapot fennállását sugallja. A vazodilatátor terápia tovább csökkenti a vaszkuláris tónust, így elsősorban azokban a betegekben lehet jó hatású ahol még megtartott a koronária vazoreaktivitás.*”

A szisztémás sclerosisos betegekben a bazális miokardiális rezisztencia index és a TIMI frame szám (TFC) között felismert pozitív kapcsolat a kontrollok hasonló jellegű vizsgálata nélkül nem tekinthető egyedinek. Nem világos, hogy miért nem vizsgálták ezt a kapcsolatot a kontroll csoportban is. A kontrollok elemzése nélkül sem a 13. sem a 14. ábra nem igazolja a fejezet fő konklúzióját, miszerint a szisztémás sclerosisos betegekben a CFR beszűkül. (A 13. ábrán szereplő kisebb oszlopdiagramm mérete mindemellett nem

felel meg a 88. oldalon közvetlenül az ábra fölött szereplő adatnak. Valamelyik tehát hibás.) Továbbá, a 21. táblázat adatai a coronariák funkcionalitásában semmilyen különbséget sem fedtek fel a betegek és a kontrollok között. Mindezek alapján a 7. fejezet valamennyi megállapítása potenciálisan téves, mivel az alkalmazott stratégia logikailag ellentmondásos. A konklúziókat a pályázó a kontrollokon nyert adatok figyelmen kívül hagyásával, illetve a szükséges párhuzamos kontrollok bevonása nélkül vonta le.

Összefoglalóan Komócsi András jelentős tudományos aktivitást kifejtő klinikus orvos. Az értékelésre benyújtott MTA doktori disszertációt azonban mind formailag, mind tartalmilag jelentős részben kiforratlannak tartom. A doktori mű kisszámú, idézetekkel vissza nem igazolt tudományos közleményre alapoz; bizonytalan, részben vitatható tudományos adatokat és érveléseket tartalmaz. A kevésbé vitatható tézisek összessége a disszertáció többszöri átolvasása után sem győz meg arról, hogy azok az MTA elvárásainak megfelelően „jelentős eredeti tudományos eredménnyel gyarapították volna a tudomány szakot, és járultak volna hozzá a tudomány továbbfejlődéséhez.” Mindezek alapján a doktori mű nyilvános vitára bocsátását nem javaslom.

Debrecen, 2012. március 6.



Dr. Papp Zoltán az MTA doktora