



Ikt.sz.: 48819/AONEU/2022.

Vélemény Dr. Molnár Tihamér Szabolcs: „Biomarkerek klinikai haszna ischaemiás eredetű akut kórképekben – úton a személyre szabott medicina felé” című MTA Doktori értekezéséről.

Az értékezés az oldalszámozás nélküli rövidítésjegyzék és az általános probléma-megfogalmazás nélkül 139 oldal terjedelmű, ebből 105 oldal az érdemi rész, amit irodalmi jegyzékek követnek. Az értékezéshez 24 ábra, 23 táblázat, és egy 234 tételes hivatkozásjegyzék tartozik. Az értekezés szerkezete világos, nyelvezete jól érthető, viszonylag kevés helyesírási és gépelési hibát tartalmaz. Tudományos eredményeit a jelölt egy 3 oldalas bevezetés után ismerteti és 10 fejezetben foglalja össze. Minden fejezet külön tartalmazza a módszertani részt, az eredményeket és a megbeszélést. Végül röviden összefoglalja új tudományos eredményeit, illetve az eredmények klinikai hasznosításának lehetőségeit.

Dr. Molnár Tihamér kutatásaiban olyan biomarkereket keres, melyeknek az ischaemiás cerebrovascularis betegségek megelőzésében és kezelésében, valamint a prognózis előrejelzésében lehet szerepe. Felveti a kardiológiai gyakorlatban alkalmazott dipyrídamol teszt alkalmazhatóságát a neurológiában, ezt követően az L-arginin útvonal különböző aspektusait elemzi akut ischaemiás stroke-ban, majd a lectin útvonal, valamint a gyulladási rendszerben szerepet játszó különböző citokinek, tromboinflammatorikus molekulák és a troponin-t szintjeit vizsgálja. Vizsgálataiban részletesen elemzi a különböző biomarkerek egymással való kapcsolatait. A következő fejezetekben az ischaemiás stroke vérzéses transzformációját előrejelző markereket tanulmányoz, majd a carotis endarterectomia során fennálló perioperatív stressz markereit vizsgálja. A disszertációban az utolsó tanulmány a thrombocytá aggregációgátló kezelés mellett fennmaradó fokozott aggregáció jelenségét vizsgálja. A disszertáció problémafelvetése időszerű, a jelölt az elmúlt 20 év során végezte az értekezésben bemutatott vizsgálatait, az agyi vérkeringése zavar ebben a két évtizedben is a második-harmadik leggyakoribb halálok, illetve a tartós rokkantság leggyakoribb oka. Népegészségügyi és társadalmi jelentősége miatt mindenképpen indokolt ezen betegcsoport vizsgálata.

Megjegyzéseim, kérdéseim a következők:

1.) A neurológiában alkalmazható dipyrídamol stressz teszt ismertetésekor említi, hogy a dipyrídamol teszt során a betegek 20-25%-ában átmeneti neurológiai gócjeleket figyelt meg. Kérdezem, milyen jellegű neurológiai gócjelek voltak ezek, milyen súlyossággal jelentkeztek, mennyi idő alatt szűntek meg, és hogyan magyarázza, hogy – amint leírja – „definitív stroke

sohasem maradt vissza”?? (Ismeretes, hogy TIA után az esetek harmadában akkor is marad vissza MRI-vel kimutatható eltérés, ha a klinikai tünetek egy órán belül megszűnnek).

2.) A dipyridamol vizsgálatban 7 éves utánkövetés történt, a követés során a betegek közel felénél fordult elő ischaemiás agyi keringészavar, döntő többségében átmeneti jelleggel. A jelölt kérdőíves módszerrel végezte az utánkövetést. Kérdezem, hogy mennyire megbízható a kérdőíves módszerek alapján megállapított TIA diagnózis, amit a 37 betegből 15 esetben találtak?

3.) A következő vizsgálatban 9 betegnél elemezték a dipyridamol teszt következményeit, a vizsgálatot MRI vizsgálattal egészítették ki, a jelölt elmondása szerint nem maradt vissza tartós deficit. Kérdezem, hogy diffúzió súlyozott MRI képalkotás történt-e ebben a vizsgálatban, vagy csak a klinikai tünetek megszűnésére utal az „Egyiküknél sem maradt vissza tartós deficit” megfogalmazás?

4.) Az intravénás dipyridamol kezelés mellett az alaphelyzetben fokozott regionális cerebrális vértérfogot csökkenést direkt és közvetett vazodilatációs hatással magyarázza. Kérdésem, hogy az agyi vérvolumen csökkenésekor a vazorelaxáció, vazodilatáció helyett nem inkább vazokonstriktiót várna-e el, hiszen ha nőne az agyszövetben a mikrovaszkuláris vértérfogot, az az egységnyi agytérfogatra jutó vérvolumen növekedésével járna.

5.) A következő vizsgálatban 50 akut ischaemiás stroke-ban szenvedő beteg adatait hasonlítja 44 tünetmentes szignifikáns carotis stenosis-ban szenvedő illetve 45 egészséges személy adataihoz. A 3 csoport összehasonlításához t-próbát vagy Mann-Whitney tesztet használt páronkénti összehasonlítással. Kettőnél több csoport összehasonlításakor első lépésben varianciaanalízist érdemes használni, annak megállapítására, hogy az összes csoport figyelembevételkor van-e a csoportok között összességében különbség. Ha nincs, akkor itt be is fejeződik a statisztikai elemzés, mert megállapítható, hogy a csoportok között összességében nincs különbség. Ha van különbség a csoportok között varianciaanalízissel, akkor érdemes továbblépni, és post-hoc elemzésekkel megnézni, hogy az egyes csoportok között páronként nézve van-e és hol van szignifikáns különbség. Kérdésem, hogy a 3 csoport összehasonlítására miért nem varianciaanalízist alkalmazott? (5. ábra).

6.) A 6. ábrán az L-arginin útvonal különféle paramétereit mutatja be három mérési ponton, 6, 24 és 72 óránál. Mivel három mérési pontot alkalmaz, és minden részábrán 3-3 összehasonlítás történik, kérdezem, hogy Bonferroni módszerrel vagy egyéb módon korrigált-e a statisztikai szignifikancia számításnál a többszörös összehasonlításra?

7.) A 17. oldalon említi, hogy az S100B protein szint arányos az agyinfarktus nagyságával. Kérdezem, hogy milyen módszerrel mérték az agyinfarktus méretét ennek az állításnak az alátámasztására, és milyen mértékű korrelációt találtak az agyinfarktus mL-ben kifejezett és az S100B protein ng/mL mértékegységben kifejezett értékei között? Ehhez hasonlóan, a 22. oldalon is az az állítás szerepel, hogy az S100B protein „az infarceált területtel arányosan” szabadul fel – da az itt hivatkozott 7. ábrán nem szerepel az infarktus méretét az S100B szinttel összehasonlító adatsor.

8.) A 21. oldalon szereplő leírás szerint 3 betegcsoportot (egészségesek, acut ischaemiás stroke, és 135 carotis stenosisos beteg) vizsgáltak, sorozatos vénás mintavételekkel. Ebben az összehasonlításban a statisztikai elemzés helyes módja leginkább az ismételt méréses variancia-analízis („repeated measure ANOVA”) lenne. Ha csak egyetlen betegcsoport betegeit vizsgálják két alkalommal (12 órán belül, és 3 napon túl), akkor nem normáeloszlás esetén a Wilcoxon páros teszt („Wilcoxon matched pairs teszt”) alkalmazása jöhet szóba. Kérdezem, hogy megfontolták-e ennek alkalmazását?

9.) A trombo-inflammatorikus molekulák és a L-arginin útvonal összefüggését vizsgáló kutatásban az egyik végpont az első 24 órában tapasztalható tünetsúlyosbodás. Kérdésem, hogy a tünetsúlyosbodást hogyan definiálták? (pl. az NIH stroke skálán hány pontos emelkedést tekintettek tünetsúlyosbodásnak)?

10.) A 43. oldalon szerepel: „a P-selectin és az IL-6 negatív korrelációja az L-arginin szinttel hozzájárult a tünetek súlyosbodásához, illetve a stroke utáni fertőzések kialakulásához.” A mondat oki kapcsolatra utal. A jelzett negatív korreláció feltehetően a tünetsúlyosbodás, illetve a fertőzés kísérő jelensége volt, nem pedig oka. Mi a véleménye erről a jelöltnek?

11.) Hasonló kérdésem - ugyancsak a 43. oldalon. „az ADMA és SDMA megnövekedett szintje elősegítheti a neurológiai állapot romlását”. Kérdésem, hogy valóban oki szerepet szán-e a jelölt ennek a két vegyületnek, vagy csak tükrözi a két vegyület megnövekedett szintje a neurológiai állapotrosszabbodást?

12.) Az 50. oldalon ismét az infarktus méretére történik utalás: szintén az szerepel, hogy a jelölt kapcsolatot talált az agyi ischaemia által kiváltott gyulladáshoz és „az infarctus méretének nagysága között”. Kérdezem, hogy hogyan történt az infarctus méretének a megállapítása, voltak-e határértékek, stb.?

13.) Az ischaemiás stroke vérzéses transzformációjával kapcsolatos vizsgálatban a kedvező kimenetelt hol 0-3 közötti, hol 0-2 közötti módosított Rankin skála értéknek tekintette. Az 53. oldalon is mindkét értéket említi jó kimenetelként. A 12. táblázatban, az 55. oldalon ismét a 4-6 közötti mRS skála értéket tekintette rossz kimenetelnek (tehát a 0-3 közöttit jónak), majd a 60. oldalon a 14. táblázatban ismét a 0-2 közötti (tehát nem a 0-3 közötti) módosított Rankin skála értéket tekinti jó kimenetelnek. Kérdezem, hogy a vizsgálatokban végül is melyik módosított Rankin skála határértéket tekintette a kedvező kimenetel felső értékének: a kettőt vagy a hármat?

14.) Az 53. oldalon az endovascularis kezelés indikációja nem egyértelműen szerepel. Többek között az írja, hogy az endovascularis kezelés indikációja a 6 órás időablakon túl az ASPECT pontszám alapján. A 6 órán túli endovascularis kezelésnek az ASPECT pontszámán túl egyéb meghatározó tényezői is vannak: ezekre a jelölt nem tér ki. Kérdésem: milyen egyéb indikációs feltételei voltak a 6 órán túli időablakkal történő endovascularis kezelésnek?

15.) Az endovascularis kezelés indikációja esetén is, még a jelenlegi ajánlások szerint is, intravénás thrombolysissal javasolják a kezelés elindítását. A 13. táblázatban azonban a közel 200 endovascularis kezelés mellett mindössze az esetek 1/3-ában indult a kezelés intravénás

thrombolysissal. Milyen alapon döntöttek úgy, hogy az intraartériás kezelés előtt nem indítják el az intravénás thrombolysist a betegek 2/3-ában?

16.) A 14. táblázat adatai alapján mind a 30 napos, mind a 90 napos funkcionális kimenetel (mRS 0-2 között) statisztikailag szignifikáns mértékben jobb volt azon esetekben, ahol az endovascularis kezelést intravénás thrombolysis előzte meg. Mi a véleménye a jelöltnek arról, hogy a korábbi gyakorlatukkal szemben, ezen adatok alapján mégis csak érdemes lenne a klinikai ajánlásokat követve intravascularis thrombolysissal indítani a reperfüziós kezeléseket?

17.) A 62. oldalon a „kiterjedt korai ischaemiás lézió” a tünetes vérzékes transzformáció kialakulásának kockázatát növelte. Kérdésem, hogyan definiálták a „kiterjedt” korai ischaemiás léziót?

18.) A perioperatív stressz jelentőségét elemző vizsgálatban a betegek 5 éves utánkövetését a saját intézményben használt elektronikus betegnyilvántartó rendszer alapján határozták meg. Kérdésem, mennyire teljes ez a rendszer: milyen gyakran fordul elő, hogy a betegek nem a saját intézményben, hanem máshol részesülnek kezelésben az 5 éves utánkövetés időszaka alatt?

19.) A 70. oldalon az szerepel, hogy a kirekesztési idő nem különbözött szignifikánsan a tünetes és tünetmentes csoport között. Mivel tünetmentes esetekben a carotis endarterectomia indikációja kérdéses, és a betegcsoportban a 16. táblázat szerint a műtött betegek közel fele tünetmentes volt, kérdezem, hogy milyen szempontok alapján történt tünetmentes betegek esetén a beavatkozás indikációja?

20.) A 66. oldalon az szerepel, hogy shunt behelyezés mellett akkor döntöttek, ha carotis kirekesztés után tudatállapot, illetve motoros, vagy verbális funkcióromlást tapasztaltak. Kérdésem, hogy milyen mértékű, milyen súlyosságú és mennyi ideig tartó tünetek esetén döntöttek shunt behelyezése mellett?

21.) A 74. oldalon az szerepel, hogy a magas rizikójú csoportban az S100B koncentráció a műtét után 24 órával szignifikánsan magasabb volt. Kérdezem, hogy ekkor (tehát a műtét után 1 nappal) történt-e diffúzió súlyozott MRI képalkotás az akut agyállományi károsodás kimutatására és térfogatának kvantitatív meghatározására?

22.) A 76. oldalon legfontosabb megfigyelésként az az állítás szerepel, hogy a műtét előtt a betegek plazmájában mért L-arginin koncentráció előre jelezte a későbbi shunt behelyezés szükségességét carotis endarterectomia során. Kérdezem, hogy a rutin laboratóriumi eljárások között szerepel-e az L-arginin koncentráció mérése, ha igen, akkor érdemesnek tartja-e pusztán csak ez alapján az érték alapján a műtetre kerülő betegeknél shunt behelyezését, függetlenül attól, hogy kialakulnak, vagy nem alakulnak ki átmeneti neurológiai gócjelek a carotis kirekesztést követően?

23.) A 93. oldalon a 21. ábrán is fölvetődik, hogy kettőnél több csoport összehasonlításakor miért nem variancia analízist alkalmaztak (az adatok eloszlásától függően paraméteres vagy nem paraméteres ANOVA-t)?

24.) A 98. oldalon az az állítás szerepel, hogy egyik érrendszeri esemény előfordulását sem jósolta meg a Multiplate mérés alapján elfogadott határérték szerint definiált HRPR státusz. Ez alapján kérdezem, hogy mit gondol a jelölt arról, hogy a laboratóriumi vizsgálatokkal mért responder és nem responder státusznak mennyire van a valódi életben ténylegesen klinikai jelentősége, tehát a laboratóriumi vizsgálatokkal non-respondernek tekintett személyek között nagyobb-e a cardiovascularis klinikai események előfordulása tartós követés során, mint a laboratóriumi vizsgálattal respondernek bizonyult személyeknél?

25.) A 100. oldalon az az állítás szerepel, hogy a thrombocitafunkciós vizsgálatban a vérelemzők hiperreaktivitást mutattak a clopidogrelt szedő betegek 59%-ánál. Tekinthejtük-e ezt úgy, hogy a jelölt szerint a clopidogrel szedés mellett a betegek közel 2/3-ánál nincs a cardiovascularis prevenció szempontjából elégséges thrombocytagátlás?

Gépelési hibák:

- A rövidítések jegyzékében AUC: nem are, hanem area
- NIHSS helyesen: National Institutes of Health Stroke Scale – az Institutes többes számban alkalmazandó! (Az értekezésben ez néhány helyen jól szerepel, viszont a legtöbb helyen nem).
- 3. oldalon „a plakk embolikus” jellegét említi, inkább „embóliaképző” lenne helyesebb;
- 4. oldal: a „stroke-al” helyesen stroke-kal
- 4. oldal: a „dipyridamol” a szövegben hol „l” betűvel, hol „e” betűvel végződik. A magyar helyesírás szerint „dipyridamol” szóban az „l” betű az utolsó.
- 5. oldal: az utánkövetése egy szóban írandó.
- 7. oldal: az MPS rövidítés nem szerepel az értekezés elején a rövidítésjegyzékben.
- a 9. oldalon a 2. ábrán a vérvolumennél a mértékegység nincs megadva
- 8. oldal: az első sorban helyesen „tünetek, melyek 5 percen belül eltűntek”
- 17. oldal: az ADMA rövidítésnél: aszimmetrikus (rövid sz), az SDMA rövidítésnél szintén rövid sz (szimmetrikus) – több táblázatnál előfordul a hiba
- 49. oldal: „ritmuszavar és szívizomfibrózis” helyett „ritmuszavart vagy szívizomfibrózist” lenne a helyes írásmód
- 50. oldal: a tényező egy „e” betűvel írandó
- 51. oldal: „az idegsejt apoptózissal pusztulnak” helyesen „az idegsejt apoptózissal pusztul”
- 56. oldal: „Ezen túlmenően AF csoportban” helyett „Ezen túlmenően az AF csoportban”
- 59. oldal: az anatómiai neveknél, ha latinul szerepelnek, akkor az artéria szó ékezet nélküli, tehát „arteria cerebri media”, és „arteria carotis interna”.
- 64. oldal: „és atherosclerosis” helyett „és az atherosclerosis”
- 67. oldal: a statisztikai analízis rész második mondatából egy szó hiányzik, vagy pedig „intervallumként” és „standard deviációként” adtuk meg.
- 68. oldal: 17. a pont után a táblázat kis „t” betűvel írandó
- 75. oldal: „atataink” helyett „adataink”
- 76. oldal: „épp oldal” helyett „ép oldal”
- 83. oldal: „trombocitadús plazt” helyett „trombocitadús plazmát”

- 92. oldal: azAUC (az „az” után szóköz hiányzik)
- 100. oldal: „clopidogrel szedő” helyett „clopidogrelt szedő” vagy egy szóban „clopidogrelszedő”

Új tudományos eredmények:


1./ Az intravénás dipyrídamol a feltehetően kórosan fokozott mértékű regionális agyi vértérfogatot csökkenti.

2./ Az L-arginin útvonal metabolitjai az akut ischaemiás stroke korai fázisában emelkedettek.

3./ Egyes biomarkerek és citokinek – a hsCRP, a P-selectin, az IL-6, MCP-1, tPA, troponin-t, CCK-18 – korán jelezhetik a stroke-ot követő fertőzések megjelenését, és/vagy a stroke későbbi kedvezőtlen kimenetelét.

4./ A szedimentációs vizsgálatok során a felső és az alsó frakcióban lévő thrombocyták morfológiailag és alfa-granulum számban is különböznek. A felső frakcióba kerülő thrombocyták vizsgálatával mérhető a clopidogrel kezelés *in vitro* hatékonysága.

A jelölt a tudományos eredményeit nemzetközi folyóiratokban publikálta, tehát eredményeit a nemzetközi tudományos közösség elfogadta. Az értekezés új tudományos eredményeket tartalmaz, melyek a jelölt tudományos eredményeinek tarthatók. Az értekezés nyilvános vitára bocsájtását, és sikeres védést követően az MTA doktora fokozat odaítélését javaslom.


Prof. Dr. Bereczki Dániel
egyetemi tanár, igazgató



Budapest, 2022. április 29.