

Válasz **Prof Dr Decsi Tamás**, az MTA Doktora, disszertációm bírálata során feltett kérdéseire és megjegyzéseire

Először is szeretném megköszönni, hogy elvállalta a doktori értekezésem bírálatát és hogy azt alaposan elolvasta. Köszönöm kérdéseit és kritikai megjegyzéseit egyaránt, valamint hogy az értekezés nyilvános vitára bocsájtását támogatta. Az alábbiakban szeretném pontról pontra megválaszolni az egyes kérdéseket és észrevételeket.

Az értekezés az irodalomjegyzék nélkül 132 oldalból áll, a téziszfüzetek szöveges része is 44 oldal terjedelmű. Itt személyes megjegyzésként hozzáfűzöm, hogy elegáns megoldás lett volna a Magyar Tudományos Akadémiához benyújtott értekezés téziszfüzetében a legfontosabb gondolatok megfogalmazása magyar nyelven is.

Pályázatom benyújtásakor az angol nyelvű téziszfüzet mellett egy azzal tartalmilag megegyező magyar nyelvű téziszfüzetet is beadtam. Sajnálom, hogy első körben nem jutott el Professzor Úrhoz az anyag. Válaszaimhoz ezúttal mellékelem a magyar téziszfüzetet elektronikus formátumban.

A rendkívül kiterjedt demonstrációs anyag csak részben könnyíti meg az értekezés mondanivalójának áttekintését, sok esetben csak gondos tanulmányozás után válik nyilvánvalóvá, hogy az ábrákon közölt információ az értekezés adatközlésének része, vagy inkább csak illusztráció egy adott betegben egy adott időpontban végzett megfigyelés megjelenítésében.

A dolgozat megírásakor sokat gondolkodtam rajta, hogy az eredeti tudományos eredményeket közvetlenül bemutató ábrák mellé tegyek-e a dolgozatba a téma és a dolgozatban használt fogalmak általános megértését segítő illusztrációkat, és ha igen, milyen számban. Végül az ilyen ábrák gyakori használata mellett döntöttem, mert úgy vélem, ezek tisztáznak bizonyos fogalmakat, amelyeket sajnos sokszor a szakirodalom sem használ egyértelműen, javítják a több eredeti cikkre épülő dolgozat kohézióját, és olvashatóbbá teszik azt olyan szakemberek számára, akiknek a téma nem a szűk értelemben vett szakterületük. A dolognak kétségtelen hátránya, hogy ilyen módon az illusztrációk összességében kevésbé fókuszálnak az eredeti tudományos eredményekre.

Az értekezést szokatlanul hosszú, 33 oldal terjedelmű bevezetés nyitja. Ugyancsak, némileg szokatlan, hogy nyilván a témaválasztásból is fakadó módon, maga a bevezetés is tartalmaz 18 számozott ábrát, melyek számos grafikai részegységre oszlanak. Neonatológus szakorvosként nagy érdeklődéssel és élvezettel olvastam ezt a bevezető rész, ami minden bizonnyal megfelelt a szakorvos képzés legmagasabb szintjén szolgáló oktatási anyagként is. Ugyanakkor az újszülöttek lélegeztetésének széles körű áttekintése egy kicsit elfedte az értekezés témaválasztását előkészítő információkat. A bevezetésben összefoglalt ismeretek az értekezés 41. oldalán nagyon pontosan és világosan leírt célkitűzésekhez való hozzárendelése valószínűleg áttekinthetőbbé tette volna a bevezetés gazdag információhalmazát.

Köszönöm elismerő megjegyzését a bevezetéssel kapcsolatban. Teljesen egyetértek, hasznos lett volna a célkitűzésekre már a bevezető rész megfelelő szakaszaiban utalni.

A jobb megértést segítő elemek mellett azonban felesleges részletek is felbukkannak a módszerek között, pl.: „Ambulance drivers are professional drivers with several years' experience in driving neonatal ambulances. Emergency transfers are completed using blue lights, siren and ambulance priority.” (44. oldal 1. bekezdés). A fenti megállapítások igazsága természetesen vitathatatlan, miként szerintem az is vitathatatlan, hogy ennyire triviális megállapítások nem valók egy akadémiai doktori értekezésbe.

Ezzel a megjegyzéssel is teljesen egyetértek. E részletek kihagyása tömörebbé tette volna a dolgozatot, jelentős tartalmi veszteség nélkül.

Az eredmények ismertetése 4 klinikai vizsgálat adatainak összefoglalása alapján történik. Az eredmények között ismerteti a jelölt a vizsgált koraszülött csoportok leíró adatait is. Ezekben a leírásokban a csoportok zavaró mértékű heterogenitására utaló információkat találtam. Az 5. táblázatban az ún. „Leak compensation” jelenség tanulmányozásánál vizsgált két csoport összevetésénél mindenekelőtt meg kell kérdeznem, hogy az OFF csoport tagjainak vizsgálatkori medián testsúlya valóban 1736 g volt-e. Tudom, hogy ez az érték szerepel a négyes hatás tényezőjű Pediatric Critical Care Medicine folyóiratban megjelent eredeti közleményben is, ugyanakkor nehezen tudom elképzelni, hogy ezek az újszülöttek a megszületést követően közel 1000 g-ot gyarapodtak volna testsúlyukban a vizsgálatig.

Köszönöm észrevételét, és hogy ilyen alaposan elolvasta és átgondolta eredményeimet. Sajnos tanulmányaim csakugyan szenvednek a vizsgált betegcsoportok demográfiai és klinikai heterogenitásától, ami gyakori velejárója az olyan ritkán elforduló, de komplex klinikai problémákkal járó kórállapotok vizsgálatának, mint az extrém koraszülöttség illetve a lélegeztetést igénylő neonatológiai kórképek többsége.

Konkrét felvetésével kapcsolatban: az eredeti adatokat átnézve meg tudom erősíteni, hogy a táblázatban és a cikkben közölt számok helyesek. A látszólagos ellentmondás, amelyre Professzor Úr felhívja a figyelmet, jól mutatja annak korlátait, amikor egy kis esetszámból álló heterogén betegcsoportot próbálunk egyetlen statisztikai paraméterrel, például a mediánnal jellemezni.

Az „OFF” csoport mindössze 11 betegből állt, akik között extrém koraszülöttek és érett újszülöttek is voltak. A csoportban szereplő újszülöttek születési súlya a következő volt, grammban kifejezve és emelkedő sorrendben:

550, 560, 600, 670, 714, **795**, 1736, 2485, 3110, 3265, 4240. Ezek mediánja a középső érték, vagyis 795 gramm.

A vizsgálat idején a betegek aktuális súlya a következő volt (szintén emelkedő sorrendben és grammban kifejezve):

670, 690, 714, 795, 1190, **1736**, 2025, 2840, 3265, 3300, 4300. Ezek medián középértéke a középső érték, vagyis 1736 gramm.

A legkisebb, 550 grammal született újszülött posztnatális életkora négy hónap volt, és ezalatt testsúlya 2025 grammra nőtt. Ezzel az ő súlya átkerült a medián érték jobb oldalára, „balra tolva” az 1736 grammos baba súlyát, akit egyébként az élet első napjaiban vizsgáltunk, így születési és aktuális súlya megegyezett. Az említett baba több hónapos posztnatális életkora ellenére sincs jelentős különbség a születési és a vizsgálat elejére korrigált gesztációs kor

mediánja között (mindkettő 32 hét). Ennek oka, hogy a fenti 550 grammos újszülött növekedésben súlyosan elmaradott újszülöttként a 32. gesztációs született, ezért gesztációs kora mind megszületéskor, mind a vizsgálat idején a medián érték jobb oldalára esett.

Az ehhez hasonló értelmezési problémák azt sugallják, hogy ilyen kis betegcsoport esetében informatívabb lenne listázva közölni az egyes betegek demográfiai adatait, aggregált értékek (átlag vagy medián) helyett. Ugyanakkor ez etikai problémákat vetne fel, mivel a gesztációs kor és a születési súly kombinációja potenciálisan azonosíthatóvá tehet egy koraszülöttet, legalábbis azok számára, akik a családot ismerik, illetve az adott osztályon dolgoznak. Az Egyesült Királyságban az etikai bizottságok e két adatot kombinációban a beteg azonosítására alkalmas információnak tekintik, ami több problémát is felvet (ezzel kapcsolatban utalok Ertl Professor Úr ezzel kapcsolatos kérdésére adott válaszára).

A valószínűleg elírásból fakadó furcsa értéknél is nagyobb problémának érzem, hogy az OFF csoport 11 újszülöttje között a 7 koraszülött mellett volt 4 időre született újszülött is. Az eredeti közlemény tartalmazza ezeknek az időre született újszülötteknek a diagnózisát is, melyek között bronchopulmonális diszplázia és rekeszsérv is szerepelt, míg a koraszülöttek mindannyian idiopátiás respiratórikus distressz szindrómában szenvedtek. A rekeszsérv tüdő hipopláziával, a bronchopulmonális diszplázia a tüdő kötőszövetes átépülésével jár. Megítélésem szerint nem szerencsés együtt értékelni a gyökeresen különböző tüdő betegségben szenvedő betegek lélegeztetésénél nyert adatokat. Az adatok együttes értékelésének ugyanis komoly hatása lehet a csoportok statisztikai összehasonlítására. Nem tartom kizártnak, hogy a 6. táblázatban az ON és az OFF csoportot összehasonlító paraméterek közötti összehasonlítást alapvetően befolyásolta, hogy az OFF csoport két egymással összevethető nagyságú, de gyökeresen különböző alcsoportra oszlott. Kérdezem a jelölttől, hogy nem lett volna-e szerencsésebb az összehasonlításokat az idiopátiás respiratórikus distressz szindrómában szenvedő koraszülöttekre korlátozni.

Az, hogy a betegcsoport heterogenitása mennyiben befolyásolja egy vizsgálat eredményét, az adott vizsgálatról, annak kérdésfeltevésétől is függ. Ebben a vizsgálatban arra kerestünk választ, hogy a tubus körüli szivárgás hogyan befolyásolja a lélegeztetőgép működését volumen-garantált lélegeztetés során. Az ezzel kapcsolatos fizikai és fiziológiai megfontolásokat az újszülött súlya, gesztációs kora és kórállapota véleményem szerint nem befolyásolja jelentősen, így a vizsgálatból levont következtetések validitását sem érinti. A *Pediatric Critical Care Medicine folyóiratban* megjelent cikkhez tartozó 2-es számú kiegészítő táblázat („Supplementary Table 2”) tartalmazza az „OFF” csoport lélegeztetési paramétereit egyes betegekre lebontva (jóllehet a gesztációs kor és a születési súly nincs benne feltüntetve, az előző pontban leírt megfontolások miatt). A táblázat adatait megnézve abban nem figyelhető meg két alpopuláció jelenléte.

Mindamellet egyetértek az opponenssel, jobb lett volna homogénebb betegpopulációkat vizsgálni. E retrospektív vizsgálat beteganyaga azért állt rendelkezésre, mivel az adatgyűjtés ideje alatt egy szoftver-frissítés kapcsán bekapcsolásra került a szivárgás-kompenzáció funkció az osztályon használt lélegeztető gépeken anélkül, hogy a klinikai személyzet tudott volna arról, illetve hogy értette volna annak mechanizmusát és jelentőségét (ami jó példája a modern lélegeztetőgépek komplexitásával kapcsolatos gyakorlati problémáknak). A szivárgás-kompenzáció klinikai hasznosságát látva azonban indokolatlan lett volna annak ismételt kikapcsolása a későbbiekben, egy prospektív összehasonlító vizsgálatot pedig az adatgyűjtésre kapott etikai engedély nem tett lehetővé. Ezért csupán azokat a beteget tudtuk vizsgálni

szivárgás-kompenzáció nélküli üzemmódban, akiktől még annak általános bekapcsolása előtt nyertünk lélegeztetési adatokat.

Hasonlóan felvethetőek a vizsgált csoport homogenitásával kapcsolatos aggályok, a 17. táblázatban leírt 195 beteg esetében, akik között a vizsgálat pillanatában 450 g-os és 4750 g-os beteg egyaránt volt. A 26. táblázatban jellemzett 109 beteg esetében pedig nemcsak a testsúly, hanem az életkor is drámaian különbözött a vizsgálatok elvégzésekor, a lélegeztetettek között volt 2 órás és 1644 órás beteg is. Itt nemcsak az a formai kérdés merül fel, hogy a több mint 1 hetes csecsemő beilleszthető-e az újszülöttek sorába, hanem a nagyon különböző életkor és testméret a vizsgálatok eredményét potenciálisan befolyásoló hatása is. Itt azt kérdezem a jelölttől, hogy hány, a határértékhez közel álló életkorú vagy test méretű beteg szerepelt az értékelésben.

A 17. táblázatban bemutatott betegpopulációval kapcsolatban teljesen egyetértek az opponenssel: ennél a vizsgálatnál, amely az alacsony belégzési csúcsnyomás elfordulását és jelentőségét vizsgálta volumen-garantált lélegeztetés során, az eredményeket várhatóan jelentősen befolyásolták a betegek demográfiai és klinikai jellemzői. Valójában a 195 csecsemőből álló, demográfiai szempontból heterogén betegpopuláció adatai nem összesítve lettek elemezve, hanem három alcsoportban: (1) 32. betöltött gesztációs hét előtt született, egy hétnél fiatalabb posztnatális korú újszülöttek; (2) 32. betöltött gesztációs hét előtt született, egy hétnél idősebb újszülöttek; (3) hipoxiás-iszkémiás encefalopátiában szenvedő érett újszülöttek. Az eredményeket külön mutatja be a dolgozat 18., 19. és 20. táblázata. Természetesen ezek a kategóriák maguk sem jelentenek homogén betegcsoportokat, amit nagyon nehéz biztosítani a beteg újszülötteket érintő sokféle perinatális rizikó és védő faktor, valamint kórképek klinikai komplexitása és heterogenitása miatt. Ez véleményem szerint a neonatológiában végzett klinikai vizsgálatok általános nehézsége illetve korlátozó tényezője.

A 26. táblázatban bemutatott újszülöttekben a transzport során fellépő gyorsulás és vibráció lélegeztetésre kifejtett hatásait vizsgáltuk. E vizsgálat során kifejezett célunk volt, hogy a neonatális mentőszolgálatok által szállított újszülöttek teljes spektrumát vizsgáljuk, és így más szolgálatok számára eredményeink informatívak legyenek. Ennek megfelelően beválasztási kritériumként a 46. hétnél fiatalabb korrigált gesztációs kort (posztmenstruális kort) szabtuk meg, mivel számos neonatális transzport szolgálat ezt szabja meg klinikai munkája során felső határként. 22 beteg posztnatális kora volt több mint egy hét, és 5 újszülött posztmenstruális kora haladta meg a 42. gesztációs hetet. Mivel a transzport során fellépő gyorsulás és vibráció várhatóan eltérően érinti a különböző gesztációs és posztnatális korú illetve súlyú újszülötteket, ezért valamennyi esetben meghatároztuk, hogy a transzport melyik percében érte a csecsemőt a legkisebb és melyikben a legnagyobb fizikai behatás, és ezt a két percet hasonlítottuk össze egymással lélegeztetési paraméterek szempontjából minden újszülött esetében, így kerülve el azt a problémát, hogy a különböző vibrációnak kitett csoportokba különböző klinikai jellemzőkkel bíró újszülöttek kerüljenek. Azonban egyetértek az opponenssel, érdemes lett volna a különböző demográfiai és klinikai csoportokat külön is megvizsgálni.

Az eredmények ismertetésénél a jelölt elegánsan él azzal a lehetőséggel, hogy a statisztikai eredményeket közlő ábrákat és táblázatokat egyéni észlelések megjelenítésével támasztja alá. Bár akadémiai doktori értekezések esetében nem szokásos, hogy az értekezés egy teljes oldalát (95. oldal) egyetlen betegben tett egyszeri észlelés adatai töltsék ki, azonban a témaválasztás sajátosságára való tekintettel ez most megkönnyíti az eredmények megítélését.

Köszönöm a pozitív megjegyzést. Az ábrával valóban nem egyetlen eset bemutatása volt a célom, hanem az, hogy az olvasó képet kapjon a gyűjtött adatok formátumáról, dimenziójáról és tipikus variabilitásáról. Úgy vélem, ezt könnyebb egy ábrából megérteni, mint táblázatos formában prezentált számokból, amiknek ez az ábra a kiegészítésül szolgál.

A vizsgálat 17 pontban történő összefoglalása azonban a jelölt saját szerepének szokatlan mértékű központba állítását tartalmazza. Személy szerint kicsit furcsának érzem a kizárólag egyes szám 1. személyben megfogalmazott mondatokat. Talán itt is szerencsésebb lett volna a számos munkatárssal együtt elért eredményekre valamivel személytelenebb formában visszaérni. Kérdezem a jelölttől, hogy az értekezés alapjául szolgáló 16 közlemény közül 12-ben társszerzőjeként szereplő Colin Morley professor úrnak mi volt a véleménye a legfontosabb eredmények ebben a formában történő megjelenítésével kapcsolatban.

Köszönöm ezt a fontos megjegyzést. Mint a legtöbb tudományos munka, a dolgozatban leírt tanulmányok sem jöhettek volna létre sok ember együttműködése és támogatása nélkül. Valójában számomra az egyik fő motivációt az jelentette, hogy az együttműködések révén kapcsolatot építhettem ki és tarthattam fenn más intézményekben dolgozó neonatológus kollégákkal.

Szeretném azonban kihangsúlyozni, hogy a dolgozatban bemutatott vizsgálatok nagyrészt a saját munkám közvetlen eredményei. Az összes leírt vizsgálatot én terveztem meg. Az adatok feldolgozását és elemzését, beleértve az azokhoz szükséges programkód megírását is, valamint a cikkek első verziójának megírását, két cikk kivételével minden esetben személyesen magam végeztem (a 20. és 23. referenciaként megjelölt munkák esetében az adatelemzést és cikk írást David Chong-gal közösen végeztem, aki akkor a Cambridge-i Egyetem orvostanhallgatója volt). A lélegeztetési és klinikai adatok gyűjtését Cambridge-ben személyesen magam végeztem. A cikkek társszerzőinek fő szerepe a munkában a más osztályokon illetve a Peter Cerny mentőszolgálatnál történő adatgyűjtés volt. Még egyszer szeretném köszönetemet kifejezni nekik ezért, és az elvégzett magas szintű klinikai munkáért, hiszen magas szintű klinikai kutatás csak magas szintű klinikai munkából származó adatokra építhető rá.

Colin Morley professzor nyugdíjba vonulása után tért vissza az Egyesült Királyságba, de a neonatológia és a kutatás iránt továbbra is érdeklődő maradt. Öt évtizedes klinikai és kutatási múltja révén óriási tapasztalattal rendelkezik az újszülöttek légzéstámogatása területén. Ötletei, tanácsai és általános mentori szerepe nagy segítséget jelentett számomra a kutatás során. Ezért úgy érzem, szerzősége a legnagyobb mértékben indokolt a cikkek jelentős részében annak ellenére, hogy a 23. referenciában leírt kutatás kivételével a vizsgálatokban ő maga nem vett részt, és az eredményeket először már megírt kézirat formájában látta.

Kérdezem a jelölttől, hogy az én kissé laikus választásom nagyjából megfelel-e annak a néhány elemű sorrendnek, amit ő maga választana a legfontosabb eredményeinek összefoglalásául.

Igen, teljesen egyetértek a Professor Úr által legfontosabbnak kiválasztott négy eredménnyel.

Összességében megállapítható, hogy a jelölt nemzetközi mércével kiemelkedő tudományos kutatómunkát végzett az újszülöttkori gépi lélegeztetés különböző aspektusainak vizsgálatakor.

Az értekezés opponenseként kötelességem volt felhívni a figyelmet néhány olyan kritikai szempontra, melyek a jelen munka alapján felmerültek, és a jövőbeni kutatómunka tervezésekor talán segítségül szolgálhatnak. Ezek az észrevételek a munka értékét egyáltalán nem csökkentik, az értekezés kedvező elbírálását és a jelölt számára a Magyar Tudományos Akadémia doktora cím megítélését javaslom.

Szeretném még egyszer megköszönni Professzor Úr elismerő szavait, az alapos bírálatot és a kedvező véleményt.

Cambridge, 2025. január 15.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Béltéki Gusztáv'. The signature is fluid and cursive, with a prominent initial 'B' and a long, sweeping tail.

Béltéki Gusztáv