

Opponensi vélemény

Dr. habil. Varga János Tamás

„Krónikus tüdőbetegségek rehabilitációjának hatásossága funkcionális, tehelésélettani és életminőség változók tükrében. A tüdőgyógyászati rehabilitáció hatékonyságát növelő új technikák” című

MTA doktora fokozatra benyújtott értekezéséről

Köszönöm a megtisztelő felkérést az értekezés bírálatára!

Összefoglalva megállapítható, hogy a benyújtott értekezés szakmai tartalma értékes, számos új megfigyelést és gyakorlati elemet tartalmaz, ezért az eljárás lefolytatását és a fokozat odaítélését az opponens támogatja.

Ugyanakkor meg kell állapítani, hogy az értekezés sok formai hibát tartalmaz.

Részletes vélemény

1./ Formai értékelés

A benyújtott doktori értekezés 146 oldalas, amiből a tudományos eredmények ismertetése 110 oldalt tesz ki. Ezt követi a felhasznált irodalomjegyzék 15 oldalon, az új megállapítások ismertetése 2 oldalon, valamint egy féloldalas kitekintés. A Szerző ezután felsorolja a disszertáció alapjául szolgáló 9 közleményt, a PhD fokozat megszerzését követő időszak egyéb közleményeit, és a PhD értekezésben korábban szereplő közleményeket. A scientrometria adatait az MTMT-ből mutatja be, végül következik a köszönetnyilvánítás, a táblázatok és az ábrák jegyzéke.

A dolgozat szerkesztésében 3 szintű, jól kezelhető decimális beosztást alkalmaz. A tartalomjegyzékből kiderül, hogy a Szerző összesen 12 fejezetre tagolja a művet, amelyből a tudományos részt az első 8 fejezet tartalmazza. Ezen túl fejezetszám nélkül jegyzi a táblázatok és az ábrák jegyzékét. A tartalomjegyzék után megadja a legfontosabb rövidítések jegyzékét. A 6 oldalas bevezetésben általánosan tárgyalja a vizsgált területek jelenlegi állását. A betegek és módszerek paramétereit 44 oldalon, kellő részletességgel mutatja be. A nagyszámú betegen végzett vizsgálatok eredményeit egy 56 oldalas, igen tömör fejezetben foglalja össze. Az eredmények megbeszélése 7,5 oldalas. Összességében elmondható, hogy a dolgozat felépítése logikus, az egyes fejezetek egymáshoz viszonyított aránya nagyrészt megfelelő, talán a megbeszélés fejezet terjedelme vet fel kérdéseket a bírálóban. Az eredmények szemléltetését a Szerző 41 táblázat és 19 ábra segítségével oldja meg. A táblázatok kellően részletesek, áttekinthetőek, az ábrák kapcsán azonban megfogalmazódik a gondolat, hogy azokat a Szerző nem mindenre kiterjedő körültekintéssel állította össze. A dolgozat nyelvezete kapcsán megjegyzendő, hogy a Szerző előszeretettel alkalmazza a szenvedő szerkezetet, ami alapvetően kissé idegen a magyar nyelvtől, bár nem tiltott. A dolgozatban számos



helyen van nyelvtani hiba (például egyes szám - többes szám egyeztetése, az alany vagy az állítmány hiánya, stb.). További zavaró tényező az igen nagyszámú gépelési hiba a dolgozat egészében. Mindezek nyilvánvalóan a sietség jelei, a tudományos eredmények minősége megérdemelt volna egy alapos formai ellenőrzést a benyújtás előtt. A magyar nyelvű értekezés pallórozott megfogalmazása azért is fontos, mert a magyar orvosi szaknyelv megújítását is célozza. A tudományos életben a legújabb megfigyelések szinte kizárólag angol nyelven kerülnek leírásra. Számos esetben ennek pontos átültetése magyarra, egyes új kifejezések esetében akár évekre is telhet. Ezt a munkát kizárólag azok a kutatók tudják elvégezni hitelt érdemlően, akik az adott terület első vonalában publikálnak. Az egyes fejezetek kapcsán ide kívánczik még néhány megjegyzés. A rövidítések jegyzéke minden hasonló dolgozatban nehéz feladat elé állítja a Szerzőt. Ebben a Pályázatban azonban a jegyzék a dolgozatban szereplő rövidítések számához képest rövid, további zavaró elem, hogy a jegyzék nincs ABC sorrendbe rendezve. A 8. táblázat címe és maga a táblázat külön oldalra került (27-28. oldal). A 16. táblázat 6. sorában a Szerző 2 numerikusan azonos érték között vél szignifikáns különbséget felfedezni. A 8-9-10-11-es ábrák kapcsán megjegyzendő, hogy szokatlan ábrázolási móddal állunk szemben. Hiányzik az y és az x tengely, az ábrába írt szöveges rész és az ábrázolt pontok egymásra csúsznak, a vízszintesen futó fekete vonalak és az ábrába berajzolt korrelációs egyenesek optikai csalódást okoznak. A 12. és a 13. ábra kissé elmosódott, célszerű lett volna nagyobb felbontást alkalmazni. A 14. és 15. ábrán az oszlopok jelölése nem megfelelő, mert a rehabilitáció és a rehabilitációval kombinált szabadtüdő merüléssel csoportok nem különülnek el, holott éppen ennek szemléltetése az ábra célja. A 27. táblázat helyesen adja meg a 3 vizsgált paraméterre vonatkozó elemszámot (N=153). A 28. táblázat viszont valamennyi vizsgált paraméterre a kibővített elemszámot jegyzi (N=208). Holott nyilvánvalóan az újonnan bevont 4 paraméter esetében az elemszám az N=208-153. Helyesebb lett volna az egyes paraméterekre külön-külön megadni az elemszámot. Ugyanez vonatkozik a 30-31-32-33-34-35-36-37-38 számú táblázatokra. Itt már 4 újabb paramétert is bevont a Szerző a vizsgálatba és egységesen adja meg az elemszámot (N=238). Ezekben a táblázatokban paraméterenként lenne helyes megadni az elemszámot (N=153, N=208, N=238). További megfigyelés, hogy a bekötött, kinyomtatott dolgozat és a tézisfüzeten szereplő dolgozattípus tartalmában ugyan azonos, de szó szerinti megjelenése különböző. Végül a bekötött dolgozat a bírálóhoz eljutott példánya fekete-fehér nyomtatást tartalmaz, ami nem teszi lehetővé, hogy a színes ábrák tudományos üzenete átjöjjön.

2. Tartalmi értékelés

Témaválasztás:

A választott téma a krónikus tüdőbetegségben szenvedők komplex rehabilitációja, döntően az életmód medicina eszközeivel. A téma rendkívül időszerű, és nagy társadalmi jelentőséggel bír. A krónikus tüdőbetegségek száma világszerte magas és a gyógyszeres terápiák hatékonysága nem megfelelő. A rehabilitációs programokkal a betegek életminősége jelentősen javítható.

Célkitűzések:

1. Nagyszámú aspecifikus légzőszervi betegségben (COPD) szenvedő egyén esetében kívántak komplex rehabilitációs programot indítani és ennek kedvező élettani hatásait vizsgálni.
2. Szintén nagyszámú tüdőműtetre kerülő beteg esetében terveztek rehabilitációs beavatkozást. Ezen egyének között 3 csoportot jelöltek ki, egy csoportban csak a műtét előtt, egy csoportban csak a műtét után, egy harmadik csoportban pedig a műtét előtt és után is megtörténtek a beavatkozások.

A két, nagy elemszámú csoporton túl, 5 további betegcsoportot vizsgáltak, kisebb elemszámú résztvevővel.

3. Intersticiális tüdőbetegségben és idiopátiás tüdőfibrozisban terveztek rehabilitációs programot indítani.
4. Feltételezték, hogy a vese eredetű klotho fehérje szerepet játszik a rehabilitációs folyamatban.
5. Feltételezték, hogy a „szabadtüdős merülés” módszere hozzájárul a rehabilitációs folyamat sikeréhez, és ezt a lehetőséget betegeken vizsgálták.
6. Végül, tanulmányozni kívánták a terhelés alatti pulmonális haemodinamikai változásokat.

A célkitűzések jól körülhatároltak, világosak, reálisak.

Betegek és módszerek:

Ebben a fejezetben a vizsgált betegcsoportok jellemzése klinikai, élettani, antropometriai szempontból nagy részletességgel történik meg. Kiemelendő, hogy 2 vizsgálat esetében az elemszám igen magas (COPD N=327, perioperatív rehabilitáció N=238). Ezek az elemszámok nemzetközi viszonylatban is kiemelkedőek.

Az alkalmazott módszerek hagyományos beavatkozásokon túl, új elemeket is tartalmaznak. Ilyen például a szabadtüdős merülési technika, vagy a terheléses vizsgálat alatt készített szívultrahang vizsgálat. Kiemelendő, hogy a légzésrehabilitációs munkacsoport az életmódmedicina valamennyi szakemberét magába foglalja, így a kezelőorvosokon túl mozgásszakember, gyógytornász, dietetikus és mentálhigiénés szakember is dolgozik a csapatban. Szintén fontos eleme a programnak az egyénre szabottság a terhelhetőség függvényében. A betegek kivétel nélkül részt vettek egy, a dohányzásról való leszokást célzó programban, amit igen nagy számban sikerrel végeztek el. A betegek állapotfelmérése jól összeválogatott paraméterekre épül, amelyek egyaránt tartalmazzák az általános fitességi állapot leírására alkalmas eljárásokat és a légzési folyamatra, a tüdő működés paramétereire vonatkozó specifikumokat. Kiemelendő, hogy az állapotfelmérést többek között saját fejlesztésű légzési monitorral végezték. Ennek említése megbújik a szövegben, lehet, hogy mint egyértelműen innovatív fejlesztést, jobban is be lehetett volna mutatni. Szintén fontos újítás, hogy a hagyományos BODE-index mellett kifejlesztették a BODE-indexen túlmutató Alternatív Skálát. A perioperatív rehabilitáció esetében a betegek jellemzésére szolgáló paramétereket 2 lépcsőben bővítették. Az első körben mért 3 paramétert, a 2. mérés során hétre, a 3. mérésre pedig 11-re bővítették. Vizsgálataikat összesen 746 egyénen kezdték meg igen jól szervezeten,

hiszen a 3-9 hetes intervenciók során a lemorzsolódás kevesebb mint 1% volt. A nyert adatokat a vizsgálat egésze alatt külön adatbázisban kezelték, amelynek eredményei a jövőre nézve is nagy jelentőségűek. A betegeken a felmérés során sokféle paramétert mértek, a vizsgálat kezdetekor a rehabilitációs program folyamatában és annak befejezésekor. A keletkezett adatmennyiség tízezres nagyságrendű, ennek feldolgozását külön statisztikus csapat végezte, megfelelően kiválasztott próbák segítségével.

Eredmények:

Ebben a fejezetben a szöveges leírások tömörek, lényegre törőek, mindez azért valósulhat meg, mert a hatalmas mennyiségű számadatot a Szerző összesen 26 táblázatba tömöríti. A táblázatok világosak, könnyen áttekinthetőek, egyben tartalmazzák a statisztikai számítások eredményeit is. Az eredmények 14 ábrán is bemutatásra kerülnek. Ezeknek nagy része is világos, érthető. A 8-9-10-11. ábra a formai kritikában már említett hiányosságokat mutatja, de kis gondolkodással a szakmai üzenet lényege megfejthető. A 14-15. ábrán az oszlopok csoportjelzései részben hibásak, de ebben az esetben is sejthető, hogy mi volt a Szerző igazi szándéka. A fejezet értékes része a két lépésben lefolytatott diszkriminancia analízis. Itt a Szerző a mért paraméterek összefüggését vizsgálja a műtéti szövődményekkel. Az első lépésben a vizsgált személy nemén túl a FEV1 csúcscértékét, az alaphelyzetben mért 6 perces járási távolságot és a kerékpár ergométeren megtett kilométer számot használja és ennek kapcsán 67%-os találati arányról számol be a súlyos és nem súlyos szövődmények jóslása területén. Ez az irodalomból ismert Jackknifed Classification-hoz képest mintegy 3,5%-al jobb találati arány. Ennél a résznél szerencsés lett volna a Jackknifed Classification rövid leírása. A második lépcsőben 3 további paraméterből választott ki, előszűrés után, egyet, jelesül a műtét nagyságát az előző vizsgált 4 paraméterhez. Az 5 változó a súlyos szövődményeket már 72,5%-ban jósolja meg helyesen, ami már jelentősen jobb arány a Jackknifed Classification-nél.

Megbeszélés:

A 140 oldalas értekezés teljes terjedelméhez képest a 7,5 oldalas megbeszélés rövidnek tűnik. Ugyanakkor többszöri átolvasás után egyértelmű, hogy a témához tartozó fontosabb gondolatok benne foglaltatnak. Kevés szélesebb kitekintést tartalmazó, ezért szükségképpen spekulatív új gondolat jelenik meg a sorok között.

Irodalomjegyzék:

Az értekezéshez csatlakozó irodalomjegyzék 156 tételt tartalmaz, amelyek 18%-a származik az elmúlt 5 évből, 51%-a pedig az elmúlt 10 évből. A kiválasztott referenciák döntően magas elismertségű tudományos folyóiratokban jelentek meg.

Tudománymetriai értékelés:

A Szerző a dolgozathoz mellékeli a benyújtás idején érvényes összefoglaló táblázatot, a Magyar Tudományos Művek Tárából. Az itt szereplő számok bőven megfelelnek az MTA doktora fokozattal szembeni elvárásoknak a klinikai orvostudományok területén. Bár a dolgozat bírálatát a benyújtáskor fennálló adatokra kell alapozni, érdemes azonban a bírálat készítésekor fennálló helyzetet is röviden ismertetni, hiszen a tudománymetriai adatok úgy az MTMT, mint a TUD-O-Méter adatbázisban a benyújtástól eltelt időben is jelentős növekedést mutatnak. Az adatok szerint a Szerző összesen 129 tudományos

folyóirat cikkel rendelkezik, összes közleményeinek száma pedig 709. Az összes tudományos közlemény független idézettsége 1119. Ezeken túl a Pályázó 5 nagy klinikai tanulmány sokszerzős publikációjában is szerepel, amelyekre 1043 független idézettséget jegyez, így az összes független idézettség száma 2442. Figyelembe véve a disszertációkban és egyéb helyeken fellelhető idézeteket a tisztított független idézettség 1399. A Pályázó Hirsch indexe jelenleg 30, független Hirsch indexe pedig 16. A teljes munkásságra vonatkozó impact factor 160.

Iskolateremtő tevékenység:

A Pályázó a Semmelweis Egyetemen és a Pécsi Tudományegyetemen összesen 3 Doktori Iskolában aktív szerepvállaló. 4 PhD hallgatója szerzett doktori fokozatot, 1 hallgatója abszolutóriumot szerzett, 3 hallgatója pedig témavezetésével aktív PhD hallgató.

Új megállapítások:

A Szerző által összeállított lista összesen 8 tételt tartalmaz. Ezek kétségtelenül mind a dolgozat eredményein alapulnak, ugyanakkor nem mindegyik megállapítás előzmények nélkül való. Másfelől a Szerző néhány, a bírálónak fontosnak tűnő eredményt, újítást nem sorol az új eredmények közé. Ezt a kétirányúságot figyelembe véve tudja a bíráló megfogalmazni az általa fontosabbnak tartott eredményeket.

1. COPD-s betegek teljesítőképesség növekedése erősen korrelál az IVC-vel, a BODE index-el és az Alternatív Skálával.
2. Az intersticiális tüdőbetegek (ILD) és ezen belül az idiopátiás tüdőfibrózisos betegek (IPF) funkcionális paraméterei javulnak, de azILD és az IPF csoportban különböző mértékben.
3. A plazma klotho-fehérje szintje nem mutat összefüggést a rehabilitációs paraméterekkel.
4. A szabadtüdő merülés módszere a COPD-s betegek rehabilitációja során javítja a funkcionális és az életminőség paramétereket.
5. A 2 lépcsőben kifejlesztett diszkriminancia analízis végső soron 72,5 %-os predikációs erővel bír a súlyos műtéti szövődmények jóslásában.
6. A nemzetközileg alkalmazott BODE-index átalakításával a Pályázó saját Alternatív Skálát alkotott, amelyet rendszeresen alkalmaz a klinikai munkában és a kutatásban.
7. Munkatársaival saját fejlesztésű légzési monitort alkottak, amelyet rendszeresen alkalmaznak a betegellátásban és a kutatásban.
8. Az elmúlt 10 év klinikai vizsgálataiból saját adatbázist alkottak, amelyet folyamatosan bővítenek.

A bírálóban a dolgozat olvasásakor sok kérdés merül föl, amelyek mindegyikének megbeszélése szétfeszítené a nyilvános védés józan időkeretét. A következő kiválasztott kérdésekkel fordulok a Pályázóhoz:

1. Az Alternatív Skála kifejlesztése során a Pályázó a BODE indexből elhagyta a Britt Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skáláját (mMRC) és helyére a CAT-tesztet helyezte, amely a COPD-s beteg tüneteinek felismerésére szolgál. Ez akkor logikus, ha a CAT -teszt mindent tartalmaz, amit az mMRC-teszt, illetve ha azon túl is mutat. Kérdésem, hogy nem lett volna-e helyesebb az mMRC teszt megtartása

mellett iktatni be a CAT-tesztet is? További kérdés, hogy a BMI esetében úgy a BODE index, mint az Alternatív Skála csak 2 kategóriát tartalmaz (21 alatti és fölötti értékek). Ismerve a testsúly növekedésének vagy kóros csökkenésének sokoldalú hatását, nem lenne érdemes akár 4-5 BMI kategóriát fölvenni a pontozásba, hátha ez a megoldás lényegesen növelné az Alternatív Skála érzékenységét?

2. A perioperatív rehabilitáció során, ha jól értelmezem, a műtét előtti 3 hetes előkészítés hospitalizáció alatt zajlódik, a műtét utáni azonban már ambuláns keretek között. A vezetett foglalkozások mellett különösen a kórházi tartózkodás alatt a betegek jelentős szabadidővel rendelkeznek. Kérdésem, hogy történik-e próbálkozás ezen idő kihasználására a habituális fizikai aktivitás területén? A betegek valószínűleg érzékelve a vezetett foglalkozások teljesítményre gyakorolt hatását, maguk is motiváltabbá válhatnak és például egyszerű sétával is növelhetik a rehabilitáció hatékonyságát. Tapasztalat szerint jó motiváló hatású valamilyen, a mozgást monitorozó eszköz használata, például lépésszámláló, okosóra, okostelefonba épített egészségapplikáció, etc.
3. Az ambuláns keretek között folytatott rehabilitáció során szintén hasznos lehet távmonitorozó okoseszköz használata, hiszen az otthoni környezetben a motiváció alábbhagyhat. Ezen például akár telefonos konzultációval, esetleg újonnan fejlesztett applikációval lehetne javítani.
4. A betegek hány százalékánál tapasztalják azt, hogy a rehabilitáció eredményeképpen tartós életmódváltás következik be és a betegek a megtanult tornákat és mozgásformákat beépítik a mindennapjaikba? Esetleg alkalmaznak-e hosszabb távon „emlékeztető” rehabilitációs állapotfelmérő foglalkozásokat?
5. A rehabilitációs foglalkozások során alkalmazott kardio edzéseken túl, alkalmaznak-e esetleg a légzési segédizmokra kifejlesztett súlyzós edzéseket?
6. Az utóbbi években a vázizomzatról kiderült, hogy endokrin szerv is és fokozott aktivitásakor előnyös hatású biológiai aktív anyagokat, myokineteket juttat a keringésbe, amelyek számos más szerv működését előnyösen befolyásolják. Ismer-e a Pályázó esetleg az irodalomból olyan myokint, amely részt vehet az izom-tüdő párbeszédben és később akár a rehabilitációs folyamat edzéselemeinek sikerességét monitorozhatja?

Végezetül megállapítom, hogy az elmúlt években a Pályázó kiváló, koherens munkát végzett a légzőszervi betegségek rehabilitációja területén. Eredményeit a téma vezető tudományos folyóirataiban közölte. Tartalmilag az elért eredmények megfelelnek a Magyar Tudományos Akadémia doktora fokozattal szemben támasztott követelményeknek. A Pályázó tudományometriai adatai kiválóak. Iskolateremtő munkája tetten érhető. A benyújtott dolgozat ugyan formailag nem tökéletes, ennek ellenére javaslom az MTA Doktora fokozat odaítélését.

Budapest, 2024. október 31.


Tóth Miklós
az MTA doktora

