

Opponensi vélemény Varga János Tamás „Krónikus tüdőbetegségek rehabilitációjának hatásossága funkcionális, terhelésélettani és életminőség változók tükrében. A tüdőgyógyászati rehabilitáció effektivitását növelő új technikák” című MTA doktori értekezéséről

A tudományos életművel és a dolgozatba foglalt közleményekkel kapcsolatos észrevételek

A bíráló idején a jelölt lektorált, tudományos folyóiratban publikált *in extenso* publikációinak száma 125, amelyek közül 30 nemzetközi, 42 magyar nyelvű folyóiratban jelent meg, továbbá 46 összefoglaló, 2 sokszerzős és 5 rövid közlemény. Ezek jelentős részében a jelölt első szerzős (30 közlemény) vagy utolsó szerzős (71 közlemény). Tudományos műveire eddig 781 független hivatkozás érkezett, amely 29-es Hirsch indexet eredményezett. A jelölt ezzel nemcsak messzemenően teljesíti az MTA Orvosi Osztály által szabott követelményeket, hanem nemzetközi mércével mérve is jelentős tudományos életművel járult hozzá a tüdőgyógyászat tudományterületéhez. Ez a kiválóság különösen elismerésre méltó annak fényében, hogy mindezt a betegellátásban és oktatásban betöltött intenzív és időigényes tevékenység mellett sikerült megvalósítania. A jelölt továbbá rendszeresen részt vesz a szakma rangos hazai és nemzetközi tudományos fórumain, ahol értékes, eredeti és újszerű eredményeket mutat be, ami a tudományos munka iránti kitartó elkötelezettségét igazolja.

Az értekezés a megjelent publikációk közül csupán kilencre épül; ezek közül hét angol nyelvű, amelyeknél a jelölt első vagy utolsó szerző, egy utolsó szerzős magyar nyelvű, és egy társszerzős angol nyelvű közlemény. A Scimago besorolása alapján a kilenc közlemény közül három Q1-es, három Q2-es, és egy-egy Q3-as és Q4-es besorolású, egy további pedig nem rendelkezik Scimago-besorolással. Összesített impaktfaktoruk 28,6, amiből 14,6 az első vagy utolsó szerzős munkák impaktfaktora. A disszertáció alapjául szolgáló közlemények összesen 438 független idézettséggel rendelkeznek, melyek közül 139 az első vagy utolsó szerzős közleményekre vonatkozik.

Fontos kiemelni, hogy a dolgozatban további 81 közlemény is szerepel, amelyek a PhD utáni időszakban születtek. Ezek között számos jelentős hozzájárulás található: például négy sokszerzős, magas impaktfaktorú D1-es, két D1-es utolsó szerzős és további 11, Q1-Q3 besorolású utolsó szerzős közlemény. E jelentős életműre tekintettel talán érdemes lett volna szélesebb merítést alkalmazni a disszertációban, még ha ez a tematikai egységesség rovására is ment volna. A dolgozatok beemelése erősítette volna a disszertációt, és átfogóbb képet nyújtott volna a jelölt tudományos tevékenységéről. A COVID-ellátással, vakcinációval és egészséges öregedéssel kapcsolatos közlemények ráadásul a tüdőgyógyászati rehabilitáció témájához is szorosan kapcsolhatók.

A disszertációval kapcsolatos formai és szerkezeti észrevételek

A dolgozat nyelvezete nem egységes. A Bevezetés, valamint a Betegek és Módszerek fejezet első 7-8 oldala érthető, szabatos, jól olvasható és követhető stílusban készült. A Betegek és módszerek fejezet további része viszont zavaróan magyartalan; mintha az eredeti angol nyelvű közlemények kezdetleges gépi fordítás után kerültek volna átmenésre, alapos átolvasás és szerkesztés nélkül. Erre egy rövid bekezdésnyi példa a 24. oldal aljáról:

*„A 6MWD egy 30-méter hosszú folyosón az ATS/ERS irányelvnek megfelelően **lett kivitelezve** (53). Az oxigén szaturáció, a pulzusszám és módosított Borg skála **meg lett határozva** a teszt előtt, közben és végén. A betegek **meg lettek kérve, hogy a lehetséges leggyorsabban sétáljanak, ami a teszt során ellenőrizve volt** (54).”*

Az idegen nyelvű kifejezések használata sem egységes. A szöveg több helyen magyaros átírást használ (pl. intersticiális), máskor viszont latinos formák jelennek meg (pl.

anaesthesiologus), és kevert írásmód is előfordul (pl. hyperinfláció vagy hipertenzió). A 'hipertónia' és 'hiperinfláció' kifejezések mindkét formában megtalálhatók (y-nal és i-vel is).

Az Eredmények fejezetben gyakori a redundáns eredményközlés: olyan számszerű értékek kerülnek részletes és felesleges taglalásra, amelyek az ábrákból egyértelműen leolvashatók. A szövegnek az ábrákból közvetlenül nem kinyerhető eredményekre (pl. pontos p-értékekre) való korlátozása jelentősen javította volna a fejezet olvashatóságát.

A rövidítésjegyzék messze nem teljes, a dolgozatban előforduló rövidítéseknek csupán a töredékét tartalmazza. A rövidítések bevezetése és használata következetlen: több rövidítés sokszor bevezetésre kerül, míg mások egyáltalán nem kerülnek feloldásra (pl. LM vagy MKin).

A 146 oldalas dolgozat fejezetei nagy vonalakban követik a tudományos közlemények hagyományos szerkezetét. A követhetőséget véleményem szerint rontja a dolgozat végi fejezetek sorrendje. A fő szöveghez tartozó irodalomjegyzék után található a disszertáció tézispontokban felsorolt megállapításai, majd a vizsgálatok jelentősége és a jövőbeli tervek; ezek fordított sorrendje logikusabb lett volna. Ezt követi a közleménylista, a tudományometriai összefoglaló táblázat, a köszönetnyilvánítás és a táblázat- és ábrajegyzék; a köszönetnyilvánítás előbbre hozása itt is talán logikusabb lett volna.

A disszertáció egyes fejezeteinek terjedelme jelentős aránytalanságokat mutat. A Bevezetés csupán alig több mint 5 oldalon ad betekintést a kutatások háttérébe. A Betegek és módszerek, valamint az Eredmények fejezetek meglehetősen terjedelmesek, előbbi 44, utóbbi 46 oldalt tesz ki. A 40 eredménytáblázat és ábra megbeszélésére ugyanakkor a szerző csupán alig több mint 7 oldalt szentel, amelynek jelentős része inkább átfogó irodalmi kitekintés.

A disszertációval kapcsolatos tartalmi észrevételek

A rövid **Bevezetés** áttekinti a leggyakoribb légzőrendszeri betegségek epidemiológiai háttérét, és ismerteti a tüdőgyógyászati rehabilitáció legfontosabb vonatkozásait, beleértve a perioperatív szakaszt is. A Klotho fehérjéről mindössze néhány sor szól, pedig talán indokolt lett volna az öregedést gátló fehérjék és más membránproteinek részletesebb és átfogóbb bemutatása. Ez rávilágíthatott volna arra is, miért ezt a specifikus fehérjét vizsgálták. A szabadtüdős merülés és a rekeszizom funkció logikusan összekapcsolható lett volna, a COPD és a pulmonális hemodinamika részletezésekor pedig véleményem szerint érdemes lett volna külön kitérni a kis- és nagyvérköri hatásokra, főleg a PVR növekedésének tárgyalása kapcsán. A bevezetés bővítése és a fejezetek logikusabb sorrendje segítette volna a háttér átfogóbb megértését. Továbbá szerencsésnek tartottam volna annak egyértelmű megfogalmazását, hogy milyen új, eddig megválaszolatlan kérdéseket vetődtek fel a dolgozat közleményeiben.

A **Betegek és módszerek** fejezet részletesen tárgyalja a disszertáció közleményeiben szereplő páciensek adatait és a vizsgálati elrendezéseket. Általános észrevétel, hogy szokatlan módon az egyes tanulmányok tételes céljai is itt kerülnek bemutatásra; véleményem szerint a dolgozat követhetőbb lett volna, ha ezek külön fejezetben összefoglalva jelennek meg. Kritikai megjegyzés továbbá, hogy a módszerek gyakran redundánsan ismétlődnek. Például a Bode index meghatározása szerepel a 17. oldal 3.4.1 fejezetében, majd rövidebben a 25. oldal 3.8.1 fejezetében is. Hasonlóan, az alternatív skála a 3.4.2. és 3.8.2 fejezetekben is ismétlődik, illetve a 41. oldalon tárgyalt módszerek korábban is már szerepeltek. Az egyes tanulmányok statisztikai elemzése is átfedést mutatnak; ezek összevonása (pl. 3.4.3, 3.5.4, 3.8.3, 3.10.5, 3.12.3 fejezetek) indokolt lett volna, röviden kitérve az adatelemzési különbségekre.

Az **Eredmények** fejezet az eredeti angol nyelvű közleményekből újraserkesztett 26 táblázat és 14 ábra segítségével szemlélteti a fő adatokat. Az ábrák magyar nyelvű átszerkesztése sajnos több esetben nem csak minőségi romlást, de alapvető információvesztést is okozott.

Számos helyen hiányoznak a mértékegységek (pl. a 6-11. ábrák). A 8-11. ábrák minősége és tartalma különösen kifogásolható; ezeknél az x-y tengelyeken nem csak a mértékegységek, de a számértékek sincsenek feltüntetve. Kétségtelen ugyanakkor, hogy ezen ábrákon taglalt eredmények az eredeti közleményekből egyértelműen nyomon követhetőek. Egyedüli kérdésként a 9. ábrán szereplő egyenlet különbözősége merül fel az eredeti közleményben szereplőhöz képest. A pre- és posztoperatív rehabilitáció témakörében közölt eredmények véleményem szerint a dolgozat legértékesebb részét képezik; itt az eredményközlés is szabatos, igényes és pontos mind a szemléltető ábrák-táblázatok (32-38. táblázat és 17-19. ábra), mind a magyarázó szöveg vonatkozásában. Hasonló igényességgel és precizitással kerültek bemutatásra a diszkriminancia-analízis eredményei a 4.4.8 fejezetben. Ez bizonyítja, hogy a jelölt multidiszciplináris kutatócsoport vezetőjeként – statisztikai szakemberekkel is adattudósokkal együttműködve – is közöl eredeti és újszerű megfigyeléseket.

A **Megbeszélés** első része többnyire szabatos nyelvezettel tekinti át a COPD-s és intersticiális tüdőbetegek rehabilitációját. A fejezet ugyanakkor inkább általános összegzést ad a témáról, és kevésbé koncentrálna a dolgozatba foglalt konkrét eredmények értelmezésére. Ezt bizonyítja, hogy a vonatkozó 2,5 oldalban nem is történik hivatkozás a dolgozatba foglalt saját, eredeti közleményekre. A pulmonális hemodinamikai vizsgálatok megbeszélése is meglehetősen átfogó; mindkét bekezdésben inkább bevezetőbe illő általános mechanizmusok és klinikai megfontolások állnak a központban, mint a saját eredmények értelmezése. A Klotho fehérjével és a szabadtüdős merüléssel kapcsolatos eredmények megbeszélése ugyanakkor szabatos, és jól reflektál a saját és más kutatócsoportok által közölt adatok közti egyezésekre és esetleges ellentmondásokra. A perioperatív légzésrehabilitációra és a posztoperatív szövődményekre vonatkozó fejezetek ebben a fejezetben is a legigényesebben kidolgozottak és kiérlelték. Ezen szövegrészek a szűk terjedelem ellenére is világosan értelmezik a közleményekben foglalt adatokat, kiemelik azok újdonságát és hangsúlyozzák jelentőségüket.

A disszertáció olvashatóságát javította volna, ha a 7. fejezet **tézispontjai** nem a hivatkozási lista után, hanem a Megbeszélés részt követően kerültek volna bemutatásra. Ennél azonban lényegesen fontosabb, hogy a szerkesztési és stílári kritikák ellenére a tézispontok tartalmilag helytállóak, és azokat a disszertációban ismertetett eredmények teljes mértékben alátámasztják. Ennek megfelelően a dolgozatban ismertetett új megállapítások a következő pontokban foglalhatók össze:

- A COPD-s betegek rehabilitációja során a teljesítőképesség növekedése az IVC-vel, a betegség súlyosságának csökkenésével, valamint a mellkasi kinematika és az izomerővel mutatott korrelációt.
- Az intersticiális tüdőbetegség és a tüdőfibrozis rehabilitációja során a funkcionális paraméterek javultak, de a légzésfunkció változásának viszonya a fizikai teljesítőképességhez eltérő volt a két csoportban.
- A plazma klotho szint stabil volt COPD-ben, nem korrelált a klinikai paraméterekkel, és a rehabilitációs funkcionális javulás ellenére sem mutatott jelentős változást.
- A szabadtüdős merülés alkalmazása COPD-ben fokozta a tüdőgyógyászati rehabilitáció hatékonyságát, javítva a légzésvisszatartási időt, valamint több funkcionális és életminőség paramétert.
- A szisztolés pulmonális artériás nyomás nyugalomban és terhelés alatt emelkedett COPD-ben, és korrelál a hsCRP és FVC értékeivel, ami a szisztémás gyulladás és a mellkasi hyperinfláció hatását sugallja a pulmonális vaszkulaturára.
- A légzésrehabilitáció mellkassebészeti műtét előtt javítja a funkcionális tartalékokat és a terhelhetőséget, míg a perioperatív rehabilitáció csökkentette a tüneteket és javította az életminőséget.

- Magyarországon az eddigi legnagyobb betegszámú tanulmány igazolta, hogy a perioperatív légzésrehabilitáció pozitív hatással van a kardiovaszkuláris válaszokra, légzésfunkcióra, izomműködésre, maximális teljesítőképességre és életminőségre.
- Diszkriminancia-analízis alapján 67%-os valószínűséggel előre jelezhető a posztoperatív szövődmények súlyossága, és a prediktív érték növelhető a műtét nagyságát is figyelembe vevő magyarázó változó bevonásával.

Kérdések

1. Az epidemiológiai bevezetés megállapítja, hogy Magyarország Európában vezető helyen áll a tüdőrák incidenciájában. Mik a legfőbb okok, és mi magyarázza a nők arányának folyamatos növekedését? Milyen intézkedésekkel lehetne csökkenteni az incidenciát?
2. A klotho fehérjével nyert negatív eredmények fényében tervezik-e további öregedést gátló fehérjék vizsgálatát különböző betegcsoportokban kardiopulmonális rehabilitáció során?
3. Az állóképességi tréningprogramok esetében mi alapján döntöttek a kerékpár, fekvőkerékpár, futószőnyeg vagy karergométer alkalmazása mellett? Van-e különbség a különböző gyakorlatok hatékonysága között?
4. A dolgozatban rendszeresen alkalmazott Pearson-korreláció az adatpárok közötti lineáris kapcsolatot méri. A lineáris kapcsolat minden esetben feltételezhető? Indokolt lehet-e néhol nem paraméteres módszer (pl. Spearman-korreláció) alkalmazása a nem feltétlenül lineáris, de monoton kapcsolatok statisztikai tesztelésére?
5. A 4.4 fejezetben bemutatott perioperatív rehabilitációt követően a mellkaskitérés jelentős (50-60%-os) javulást mutatott, amely viszont nem járt együtt kedvező FEV₁- vagy 6MWD-eredményekkel. Mi magyarázhatja ezt az ellentmondást?
6. A perioperatív rehabilitáció három vizsgálatában különböző eredmények születtek, holott a vizsgálati körülmények hasonlóak voltak. Mi magyarázhatja például a FEV₁ és a 6MWD szignifikáns javulását a második és harmadik vizsgálatban, míg az első tanulmányban ez nem volt kimutatható? Volt-e átfedés a vizsgálatok beteganyagai között, vagy a második és harmadik tanulmány teljesen új betegek bevonásával történt?
7. A 35. és 36. táblázatban bemutatott eredményeknél nem egyértelmű, hogy miért változnak az R és p értékek az elemzésből kihagyott változók hatására, ha egyébként az elemzett adatokban nem volt különbség.
8. A diszkriminancia-analízis eredményeként kapott 67%-os predikció klinikai értelemben hogyan értékelhető? Jelenthet-e ehhez képest hozzáadott értéket a mesterséges intelligencia alkalmazása, javíthatja-e ez a predikció megbízhatóságát?
9. A szabadtüdős merülés kedvező hatásainál felmerül a holttérlégzés csökkenése. Lát-e módot ennek a hipotézisnek az igazolására? Ha igen, milyen módszerrel lehetne számszerűsíteni a légzési holttereket?

Összegzés

Összegzésképp a jelölt jelentős, eredeti eredményekkel járult hozzá a tudományterület fejlődéséhez. A fent részletezett formai és tartalmi észrevételek mellett is a disszertáció és annak tudományos háttere megfelel az MTA által előírt követelményeknek. Ezért javaslom a nyilvános vita kitűzését, és sikeres védelem esetén Dr. Varga János Tamás részére az MTA doktora cím odaítélését.

Szeged, 2024. november 27.



Prof. Dr. Peták Ferenc

Függelék: A disszertációval kapcsolatos tételes észrevételek

Módszerek és betegek

- A „3.2 Betegcsoportok” című fejezet azt sugallja, hogy átfogó képet kapunk a dolgozatban szereplő betegpopulációkról. Ugyanakkor a 3.5.2, 3.6.3 vagy a 3.14 fejezetekben további betegpopulációk leírása is megjelenik.
- A 16. és 17. oldalon az ábrahivatkozások nem tűnnek relevánsnak.
- A „3.7. Módszerek” fejezet szerepe nem világos. Ha itt a mérési módszerek általános leírása szerepel, indokolt lett volna ezeket a tanulmány-specifikus módszerek előtt közölni. További kérdést vet fel, hogy hasonló című fejezet a 3.10 pontban, a 29. oldalon ismételtelen megjelenik.
- A 28. oldal 8. táblázata inkább eredményeket tartalmaz, mint a módszertanhoz kapcsolódó adatokat. Szintén eredményként értelmezhető a 30. oldal 3. bekezdése is.
- A 36., 37. és 38. oldalon használt jövő igeidők azt sugallják, hogy ezek a vizsgálatok még nem lezártak.
- A 48. oldalon megjelenő PRE3 és PPO3 jelentése csak jóval később, az 52. oldalon kerül feloldásra.
- A 10. táblázat szerepe (a statisztikai változók rövidítése) nem egyértelmű.

Eredmények

- Több táblázat esetében a szórásra vonatkozó adatok (pl. SD) hiánya nem teszi lehetővé a mérések megbízhatóságának felmérését (pl. a 16. táblázat).
- Nem világos, hogy a Pearson-korrelációs elemzések után R vagy R^2 értékek kerültek közlésre. A szöveg alapján inkább az R^2 értékek valószínűsíthetőek, ugyanakkor a negatív értékek (pl. a 65. oldalon) inkább R -re utalhatnak.
- A dolgozat egységességét javította volna, ha a szignifikancia szintek konzisztens módon szerepeltek volna a táblázatokban. Ezek jelenleg táblázatonként jelentősen különböznek.
- Értelmezésem szerint a 14. és 15. ábrákon az utolsó két doboz a PR csoportra vonatkozik (FD+PR helyett).
- A 76. oldalon hivatkozott 60-as referencia egy koreai szerzők által írt publikáció, amely más témakörben született.
- A 24. táblázat adatközlése hiányos, bár az eredeti közleményből reprodukálható.
- A 4.4 fejezetben (a 79. oldalon) a szöveg a 6MWD javulását jelzi, azonban a 26. táblázat adatai nem mutatnak szignifikáns változást.
- A 16. ábra jobb oldali paneljén más szórásértékek szerepelnek, mint az eredeti közleményben. Mi lehet ennek az oka?
- A 4.4.3 és 4.4.4 pontokban bemutatott statisztikai elemzés során a párosított t-próba helyett talán célszerűbb lett volna kétszemponos ismételt méréses ANOVA-t alkalmazni (a 3 csoport mint független és a pre-post mint csoporton belüli magyarázó változók).
- A 99–100. oldalon említett jackknife klasszifikáció módszertanának leírása hiányzik a dolgozattól, noha ez az elemzés nem triviális az átlagos olvasó számára.

Megbeszélés és megállapítások

- 107. oldalon a PVR rövidítés talán inkább a pulmonális vaszkuláris ellenállásra vonatkozik a perifériás rezisztencia helyett.
- A 127. oldalon található megállapítások szakmailag helytállóak és értékesek, de rendkívül nehezen követhetőek. A 127. oldal első pontjának 8 soros mondata például csak többszöri olvasás után válik értelmezhetővé.