

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

Dr. Varga János Tamás 146 oldalas doktori értekezése öt oldalnyi jól tagolt tartalomjegyzékkel kezdődik, melyet egy rövid bevezetés követ, s ezt a disszertációban használt rövidítések egy oldalas jegyzéke követi.

A hat oldalnyi bevezetésen bemutatja azokat az epidemiológiai adatokat, melyek a vizsgált problémák klinikai és társadalmi jelentőségét illusztrálják, majd röviden ismerteti azokat a konkrét témaköröket, amelyeket a disszertációba foglalt közlemények érintenek.

E témakörök magukba foglalják a tüdőgyógyászati rehabilitációt érintő vizsgálatokat COPD-ben illetve intersticiális tüdőbetegségben és idiopátiás tüdőfibrózisban, továbbá a szabadtüdőös merülési tréning szerepét a COPD-s rehabilitációban. Munkatársaival megvizsgálták egy öregedést gátló membránprotein, a klotho fehérje szintjének alakulását COPD-s betegek rehabilitációs kezelésével összefüggésben. Egy további vizsgálatban elemezték a COPD-s betegekben észlelhető pulmonális hipertenzió mértékét és változását fizikai terhelés során, s választ kerestek arra, hogy a kóros válasz mennyiben előjelezhető. A disszertáció a továbbiakban összefoglalja három, egymással szorosan összefüggő, nagy esetszámú vizsgálatuk eredményeit, melyek a mellkassebészi műtétre váró, illetve abban már részesült betegek rehabilitációs kezelésével foglalkoznak. E vizsgálatok kapcsán tanulmányozták azt is, hogy a betegek preoperatív jellemzői, illetve a tervezett beavatkozás ismert kockázata miként határozzák meg együttesen a műtéti rizikót.

A „betegek és módszerek” 40 oldalnyi fejezete a fentiekben a jelölt a jelzett vizsgálatokról sorban ismerteti az egyedi célkitűzéseket, a bevont betegek jellemzőit, az alapállapot dokumentáló légzésfunkciós, illetve életminőséget felmérő vizsgálatokat. Ugyanezen vizsgálatok jellemzik a rehabilitációval elért eredményeket is. A jelölt bemutatja az egyes tanulmányok, illetve rehabilitációs eljárások összetevőit, tartamát. Ugyancsak ebben a fejezetben tér ki az alkalmazott statisztikai eljárásokra is.

Az eredmények 43 oldalnyi fejezetében a jelölt az előzőekben is használt sorrendet követve ismerteti az egyes vizsgálatok eredményeit. A perioperatív rehabilitációra irányuló, egymással összefüggő három tanulmány eredményeit együttesen tárgyalja, és kitér a műtéti kockázatot illető megfigyeléseikre.

A megbeszélés 7 oldalnyi fejezetében a jelölt az egyes vizsgálatok megállapításait foglalja össze. Ezt követi a 16 oldalas irodalomjegyzék, mely 156 referenciát foglal magába. Ezt követően a jelölt két oldalnyi terjedelemben összegzi az új megállapításokat, továbbá a disszertációba foglalt közlemények jegyzékét. A dolgozat a jelölt PhD védését követően publikált, de a jelen disszertációba nem foglalt közleményeinek listájával, az ábrák és táblázatok jegyzékével illetve a köszönetnyilvánításokkal zárul.

Mielőtt a disszertáció tartalmi részének bírálatára térek, szólnom kell néhány formai-, szerkesztési kérdéstről:

A jelölt és munkatársai által folytatott vizsgálatok módszertanában érthető módon nagyon sok az átfedés. Azonos légzésfunkciós paramétereket vizsgálnak, azonos életminőségi kérdőíveket, és diszpnoe skálákat (BODE, mMRC, CAT) dolgoznak fel számos tanulmányukban. Ezek ismételt bemutatása a módszerek fejezetében felesleges, szükségtelenül nyújtja a módszerek fejezetét.

A jelölt magyar, és angol nyelvű közleményeit összefoglalva felváltva használ angol, illetve magyar kifejezéseket, rövidítéseket, betűszavakat. Ezek megadott jegyzéke korántsem teljes, és olykor megnehezíti a szöveg értelmezését. Példaként említhető a kéz szorítóerő (KSZE) és a „handgrip strength” (HGS) variálódása. Hasonló az akaratlagos légzés visszatartási idő (ALVI) változása a „breath holding time” (BHT) kifejezéssel, illetve a mellkasfal kitérések változása a „chest wall excursion-nal” (CWE).

A rövidítések változása a táblázatoknál is megfigyelhető, azonban megállapítható, hogy a táblázatok és az ábrák jó minőségűek, és kellőképpen elősegítik a disszertáció megértését.

A fent formai jellegű megjegyzések nem befolyásolják a disszertáció értékét.

A következőkben áttérek az egyes vizsgálatok, illetve vizsgálat-sorozatok egyedi értékelésére

1.

A jelölt irányításával működő munkacsoport 2018-as közleményén alapul a disszertáció azon fejezete, melyben a COPD-s betegeknél pulmonális rehabilitáció hatására bekövetkező terheléses kapacitásnövekedés és a légzésfunkciós paraméterek egyidejű változása közti összefüggéseket vizsgálták. A retrospektív vizsgálatba 327 beteget vontak be, 2014-2017 között. A négy hetes rehabilitációt követően a betegek funkcionális paraméterek a maximális belégzési nyomás kivételével szignifikánsan javultak. A terhelhetőségét jelző paraméter, a 6MWD ugyancsak szignifikáns növekedését igazolták. A terhelhetőség az egyéb vizsgált paraméterek közül a BODE indexszel, a terheléses diszpnóé leíró mMRC-vel és a saját fejlesztésű, ugyancsak életminőséget jellemző alternatív skálával mutatta a legszorosabb összefüggést. A belégzési vitálkapacitás szoros összefüggést mutatott a kéz szorítóerővel, a légzési mellkasfal kitérésekkel és a 6 perces járástávolsággal. Ugyanakkor az IVC-változás inverz összefüggést mutatott a kiindulási értékekkel; azoknál a betegeknél javult erőteljesebben, akik a vizsgálat kezdetén, alacsonyabb értéken voltak. A szerzők megállapították, hogy a rehabilitációs program hatására jelentősen csökkent az életminőséget és a terhelhetőséget korlátozó dinamikus hiperinfláció.

2.

A szerző és munkatársainak 2018-as közleményében foglaltakon alapul a disszertáció azon fejezete, mely a pulmonális rehabilitáció hatásait tanulmányozza intersticiális tüdőbetegségben, illetve idiopátiás tüdőfibrózisban. A vizsgálatba 30 ILD-ben és 23 IPF-ben szenvedő beteget vontak be. Mindkét csoport tagjai az előzőekben, (a COPD-s csoport kapcsán) már taglalt rehabilitációs programot teljesítették, melyet egésztest vibrációs illetve fascia lazító kezelésekkel, továbbá napi 2-3 alkalommal végzett állóképességi tréninggel egészítették ki.

A rehabilitáció eredményeként mindkét vizsgálati csoportban kis mértékben, de statisztikailag szignifikáns módon nőtt a referencia százalékában kifejezett belégzési vitálkapacitás. IVC (ref%). Mínt hogy ezen betegeknél alapvetően nincs dinamikus hiperinfláció, az IVC javulását a szerzők a restriktív csökkenésével magyarázták. A forszírozott vitálkapacitás kismértékű javulása csak az ILD csoportban ért el szignifikanciát. A mellkaskitérések, a 6 perces járástávolság és a maximális

inspirációs nyomás jól érzékelhető, szignifikáns javulást mutatott mindkét vizsgálati csoportban, és az élenővekedéstminőséget jellemző tesztek ugyancsak egyértelmű, szignifikáns javulást tükröztek. Szignifikáns összefüggést igazoltak a 6MWD és az életminőségi pontszámok között. Az IPF csoportban a 6MWD szoros kapcsolatban állt a FEV1-el, a forszírozott vitálkapacitással, a kézszorító erővel is.

Érdekes eltérést találtak a belégzési vitálkapacitás összefüggéseiről a két vizsgálati csoportban. Míg azILD csoportban az IVC a legszorosabb összefüggést a kéz szorítóerejével, az akaratlagos légzésvisszatartási idővel, a forszírozott vitálkapacitással és a FEV1-el mutatta, az IPF csoportban a mellkaskitérések mértékével és az életminőségi indikátorokkal is erős összefüggés igazolódott. Ugyancsak érdekes megfigyelés, hogy a rehabilitációs kezelés hatására bekövetkező fizikai terhelhetőségnövekedés mértéke és a forszírozott vitálkapacitásban, illetve belégzési vitálkapacitásban bekövetkező javulás mértéke az IPF csoportban szignifikáns módon összefüggött, azonban aILD csoportban nem igazoltak ilyen összefüggést. Mindez felvetette annak a lehetőségét, hogy az IPF csoportban nagyobb esélye van a reverzibilitásnak.

Megkérdezem a jelöltet, hogy véleménye szerint a reverzibilitási különbségek háttérében milyen mechanizmusok állhatnak, miben látja a két vizsgálati csoport főbb különbségeit?

3.

A jelölt irányításával működő munkacsoport 2017-ben publikált közleményén alapul az a fejezet, mely a klotho protein szintjének alakulását vizsgálja COPD-s betegek körében, 3 hetes kórházi rehabilitációs program nyomán. A korábbi vizsgálatokkal összhangban a rehabilitáció hatására szignifikáns javulást detektáltak a terhelhetőséget jelző 6MWD, és az életminőségre utaló CAT teszt eredményeiben. Ugyancsak javult a kéz szorítóerő, és növekedtek a mellkasfal légzési kitérései is. A funkcionális javulást nem kísérte a klotho protein szint szignifikáns változása.

4,

A jelölt és munkatársainak 2022-ben publikált tanulmánya képezi a disszertáció azon fejezetének az alapját, mely a pulmonális rehabilitáció részeként tanulmányozza a „szabadtüdős merülésnek” nevezett akaratlagos, lassú légzési gyakorlatok szerepét. A vizsgálatba COPD-s betegeket vontak be. A beválasztási kritériumok a bronchodilatátor adást követően mért FEV₁<60%-os értéke, a FEV₁/FVC<70% értéke, továbbá az 50 év feletti életkor voltak. 46 beteg konvencionális rehabilitációs programban vett részt, további 23 beteg pedig a szabadtüdős merülési tréninggel kiegészített programban. Az egyénre szabott tréningprogram a hagyományos szárnyon kerékpár- vagy futószünyeg kondicionálás formájában hat héten át zajlott. A másik szárnyon a hasonló három hetes tréning programot 3 hetes szabadtüdős merülési gyakorlatokkal kiegészített tréning követte. A szabadtüdős merülés eredetileg az oxigénpalack nélkül merülő bűvárok légzési gyakorlata; - ennek a merülés nélküli változatát alkalmazták a vizsgálatban, (mély belégzés, légzésvisszatartás, kilégzés). A program során a betegek a gyakorlatot 30 percig ismételték, miközben egyre nyújtották a levegővisszatartási periódusokat. A rehabilitáció jelentős javulást eredményezett a légzésmechanikában, a mellkas légzési kitéréseinek mértékében, a légző- és perifériás izomfunkcióban, a maximális teljesítőképességben és az életminőségben. A FEV₁ értéke egyik csoportban sem változott jelentősen. Fontos megfigyelésük volt, hogy a szabadtüdős merülési gyakorlattal kiegészített rehabilitáció csoportban a javulás mértéke jelentősen nagyobb volt a kontrol csoporthoz képest a mellkas kitérések, az akaratlagos légzésvisszatartási idő, a 6MWD, a maximális belégzési nyomás, a kéz szorítóerő, továbbá az életminőséget jellemző tesztek tekintetében. A jelölt az állapotjavulást a légzéshatékonyság növelésével magyarázza. Megállapítja, hogy a módszer lényege az alhasi légzés alkalmazása, amely a rekeszizom és a légzésben résztvevő bordaközi izmok edzésével fokozott működést eredményez. Ezzel a magyarázattal én is egyet értek, azonban egy kiegészítő megjegyzést teszek:

Az alkalmazott légzési minta egy jellegzetes „lassú, vezényelt légzésnek” is megfelel, melyet nem csak sportolók használnak, de különböző jóga légzések részeként is alkalmazzák. A lassú vezényelt légzési gyakorlatok a paraszimpatikus aktivitás fokozódásához vezetnek, ezzel egyidőben, különösen időben elnyújtott belégzési fázisok mellett, csökken a szimpatikus kiáramlás. Ezek azok a kedvező autonóm idegrendszeri hatások, melyek érdekében a gyakorlatokat magas vérnyomás betegségben illetve szívelégtelenségben is vizsgálják, illetve alkalmazzák. A kedvező autonóm idegrendszeri válaszokat összefüggésbe hozzák a lassú vezényelt légzés sport-teljesítményekre gyakorolt hatásaival is (Migliaccio GM 2023).

Megkérdezem a jelöltet, mi a véleménye az autonóm idegrendszeri válaszok szerepéről az általa dokumentált kedvező eredmények hátterében? Javasolnám egyúttal, hogy a jövőben a hasonló módszert alkalmazó tanulmányokat egészítsék ki pulzus-variabilitási, illetve baroreflex vizsgálatokkal is.

5.

A szerző és munkatársainak 2016-ban publikált közleménye képezi az alapját a disszertáció azon fejezetének, mely a pulmonális artériás nyomás terhelésre adott válaszait vizsgálta a GOLD kritériumok alapján beválogatott COPD-s betegek körében, illetve egy nem COPD-s kontrol csoportban. Megvizsgálták, hogy milyen összefüggést mutatnak a terhelésélettani paraméterek és a PAPs terhelés alatt. Figyelembe véve azt a feltételezést, hogy a COPD szisztémás betegségként kónikus alacsonyabb intenzitású gyulladással jár, a jelölt és munkatársai ugyancsak tanulmányozták az összefüggéseket a szisztémás gyulladás kiválasztott markerével, a hsCRP értékkel.

Mindkét csoportban elvégezték a légzésfunkciókat, majd a COPS-s csoport betegeinél ergospirometriás vizsgálatot végeztek. Megállapították, hogy a terhelést az előre jelzethez képest csökkent teljesítmény és csökkent maximális oxigén felvételi szint jellemezte. A légzési ekvivalensek mérsékelten voltak emelkedettek. Ezután mindkét csoportban azonos protokoll alapján félig ülő testhelyzetű terhelést végeztek, s a hemodynamikai válaszokat echokardiográfiával követték. A pulmonális szisztolés nyomás nyugalmi helyzetben is magasabb volt a COPD-s csoportban, a kontroll csoportban mért értékek megfeleltek az irodalomban megadott „normális” felső határnak (Jankowich M, 2021). Figyelembe kell vennünk a kontrol csoport életkorát is, (63 ± 5 év), hiszen az életkorral ismereteink szerint emelkedik a pulmonális nyomás. A kontroll alanyoknál nem találtak bal kamrai diasztolés diszfunkcióra utaló echokardiográfiás jeleket, ugyanakkor a COPD-s betegek körében a 27-ből 11-ben igazoltak szívelégtelenséget okozó diasztolés diszfunkciót ($E/A < 1$). Ez feltehetőleg összefügg a magas vérnyomás betegség csoporton belüli gyakoriságával is. A nyugalomban mért pulmonális nyomásemelkedés hátterében ez a faktor is nyilván szerepet játszik.

A klinikai gyakorlatban az idősebb életkor és a közös rizikó tényezők miatt a COPD és a szívelégtelenség gyakran kombinálódnak. A COPD-s betegek klinikai megközelítésében is figyelembe kell vennünk ezt a szövődést. Megkérdezem a jelöltet arról, hogy lát-e lehetőséget egy olyan vizsgálatra, melyekbe „izolált COPD-s” betegeket vonnának be, a társbetegségek még szigorúbb figyelembevételével, illetve laboratóriumi markerek, - például NT-proBNP határértékek mentén?

A terhelés során bekövetkező pulmonális nyomásemelkedés mértéke ugyancsak szignifikáns módon nagyobb volt a COPD-s betegekben, mint a kontrollokban. A terhelésre bekövetkező fokozott nyomásemelkedés maga is a pulmonális hipertenzió diagnosztikus kritériumai közé tartozik. Bár a hagyományos invazív hemodinamikai vizsgálatok hatására még mindig a pulmonális középnyomást használjuk leggyakrabban a kóros emelkedés jellemzésére, a pulmonális szisztolés nyomás, - amit az echokardiográfiás vizsgálat is szolgáltat, az előbbivel szorosan összefügg, s önálló értelmezése is elfogadottá válik (Jankowich M, 2021). A nyomásemelkedés összehasonlíthatóságát fokozza, ha azt a perctérfogatnövekedéshez viszonyítva fejezzük ki. (Kularatne M, 2024).

Itt jegyezném meg, hogy a terheléses perctérfogat változás ugyancsak követhető echokardiográfiával. Ezt a módszert kétségtelenül technikai nehézségek bonyolítják, de a noninvazivitás mellette szól. Megkérdezem a jelöltet, hogy mi a véleménye erről a lehetőségről, és terveznek-e a jövőben ilyen vizsgálatokat?

Visszatérve a tanulmány megállapításaihoz, érdekes megfigyelés hogy a COPD-s betegekben a terhelés hatására létrejövő pulmonális artériás nyomásemelkedés jól korrelált a szisztémás gyulladásos marker; a hsCRP értékével. Ezek alapján felmerült hogy COPD-ben a mellkasi hyperinfláció mellett a szisztémás gyulladás pulmonális vaszkulaturára kifejtett hatása is érvényesül.

A jelölt által tárgyalt perioperatív klinikai vizsgálatok három, egymással kapcsolódó, illetve egymásra épülő vizsgálat sorozatból állnak, melyeket említésük sorrendjében tárgyalok. Ezek a perioperatív légzésrehabilitációs vizsgálatok az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben folytak. A disszertációban foglalt területek közül valószínűleg ez az amelyik a legszélesebb körű érdeklődésre tarthat számot, nem csak a tüdőgyógyászok, hanem a társszakmák képviselői, sebészek, aneszteziológusok, intenzív specialiták részéről is.

Tanulmányaik során a jelölt és munkatársai a perioperatív légzésrehabilitáció hatásait vizsgálták a kardiovaszkuláris rendszerre, a teljesítőképességre, a légzésmechanikára és az izomfunkcióra. A válaszokat légzésfunkciós, mellkasi kinematikai, terhelésélettani, légzésmechanikai és izomerővel összefüggő változásokkal jellemezték, az életminőség alakulását tesztekkel, kérdőívekkel ellenőrizték. E módszerekre, minthogy a korábbiakban részletes bemutatásra kerültek, itt nem térek ki.

A vizsgálat sorozat mindegyik tagja tartalmazott mellkasebészeti beavatkozást megelőző, illetve posztoperatív rehabilitációs, továbbá az előző kettő kombinációjából álló programokat, s ez lehetővé tette, hogy az edzésprogramoknak a tanulmányozott paraméterekre gyakorolt hatásán túl pre-, és posztoperatív összehasonlító vizsgálatokat is végezzenek. A fentiekből az is következik, hogy végeredményben négy „rehabilitált” alcsoport adatai álltak a rendelkezésükre. A három tanulmányban a pre- és posztoperatív, valamint kombinált rehabilitációs alcsoportokban a betegmegoszlás arányos volt.

Az első sorozatba 153, döntő többségében primér hörgőrák miatt műtétre kerülő beteget vontak be. A FEV1, a mellkaskitérések és a 6MWD értékei a rehabilitáció hatásának felmérésén túl a műtétre váróknál az operálhatóság eldöntésében is szerepet játszottak. Arról, hogy a beteg a műtét előtt részt vegyen-e preoperatív légzésrehabilitáción, az Onkológiai Bizottság döntött. A tanulmány eredményei alapján a FEV1 számottevően egyik alcsoportban sem változott. A 6MWD szignifikáns, kedvező változást mutatott mind a pre-, és posztoperatív, illetve a kombinált rehabilitációs alcsoportokban. A mellkaskitérések mértéke ugyancsak szignifikáns növekedést mutatott a rehabilitált alcsoportokban.

A második vizsgálat sorozatba hasonló indikációkkal, 208 beteget vontak be. A korábbi vizsgálati paramétereket kiegészítették a forszírozott vitálkapacitás és a kéz szorítóerő vizsgálatával, továbbá két életminőséget jellemző kérdőívvel. A három hetes rehabilitációs program magába foglalt napi

30 perces légzési tréninget, mellkasfal mobilizációs gyakorlatokat, a kontrolált légzés technikájának elsajátításával, továbbá inhalációs és expektorációs gyakorlatokat. A napi 2-3 alkalommal, 10-30 percen keresztül végzett speciális állóképességi tréningprogramokat egyedileg, a betegek teljesítőképességét figyelembe véve tervezték meg.

A rehabilitáció végére a FEV1, a 6MWD, a mellkaskitérések és a kéz szorítóerő a rehabilitált alcsoportokban szignifikánsan nőtt. Az mMRC a CAT pontszám az életminőség javulását jelezve valamennyi rehabilitált alcsoportban szignifikánsan csökkent.

A harmadik rész-tanulmányban, mely a szerzők 2018-ban publikált obszervációs vizsgálatán alapul az analízisbe újabb paramétereket vontak be, nevezetesen az akaratlagos légzésvisszatartási időt, továbbá a kerékpár-ergometria során elért terhekési időt, távolságot és Wattban mért teljesítmény-értékeket is. Az elemzésbe 2016 és 2018 között 238 beteget választottak be; a bevonási kritérium a tervezett mellkasebészeti beavatkozás és a csökken, (<1.3 l) FEV1 volt. A műtéti indikáció 75%-ban ismét tüdőrák volt. A betegek átlagos életkora 60 év feletti volt, a páciensek több mint fele magas vérnyomás betegségben, egyötödük cukorbetegségben is szenvedett. A vizsgálat elsődleges végpontja a betegek funkcionális állapotának javulása volt. A tréning program megegyezett az előző vizsgálatban alkalmazottal.

A tanulmány kiemelkedően fontos eleme volt, hogy összefüggéseket kerestek a műtéti komplikációk és a műtetre váró betegek légzésfunkciós, illetve terhelhetőségi mutatói között. Egy kibővített analízisben bevonták az elemzésbe a műtéti típus ismert kockázatát, illetve a műtétet végző sebész tapasztalatára utaló adatokat is.

A műtét előtt végzett rehabilitáció a kezelésben részesülő alcsoportokban szignifikáns módon javította a FEV1, (%pred) és az FVC értékeit, a mellkaskitérések mértékét, a 6MWD-t, a kéz szorítóerőt és az akaratlagos légzésvisszatartási időt. Nőtt a kerékpár ergométeres terhelések során a terhelési idő, a távolság, továbbá a teljesítmény. A légszomjat jellemző mMRC és a COPD tüneteit leíró CAT pontszámok ugyancsak szignifikáns javulást tükröztek. A szerzők nem találtak erős összefüggéseket a kiindulási értékek és a javulás mértéke között (6MWD, FEV1, terheléses távolság). A rehabilitációs kezelés lezárásakor mért javulás hasonló mértékű volt a csak preoperatív rehabilitációan illetve a pre-, és posztoperatív rehabilitációban részesülő betegek között.

A műtéti komplikációk megítéléséhez a jelölt és munkatársai több szempontot vettek figyelembe. Súlyos komplikációnak minősítették az elhúzódó posztoperatív sebészeti kezelést, a sebkezelésben jelentkező negatívnyomás-terápia igényt, a reoperáció, és a reintubáció előfordulását. Ugyancsak ide sorolták a 4 napon túli intenzív osztályos ellátást. A jelölt és munkatársai megállapították, hogy a súlyos szövődményekkel jellemezhető illetve azoktól mentes alcsoportok között a számos vizsgált kiindulási paraméter közül a 6MWD és a kerékpár ergométer távolság mutatott szignifikáns különbséget. A preoperatív rehabilitáció hatására bekövetkező változások mértéke a vizsgált paraméterekben nem mutatott összefüggést a komplikációkkal.

Az első diszkriminancia analízisükben a nem, a FEV1 csúcserő, a kiindulási 6MWD, és a kerékpár ergométeren megtett távolság együttese 67%-ban volt képes helyesen előjelezni a súlyos komplikációk jelentkezését. A második, műtéti kockázattal kiegészített diszkriminancia analízis a nem, a preoperatív kerékpár ergometriás távolság, a rehabilitációval elért FEV1 csúcserő, a műtét nagysága és a rehabilitáció előtti 6MWD tényezőire támaszkodva 72.5%-ban jósolta meg a súlyos szövődményt. Fontos észrevétel, hogy a sebész tapasztalatára vonatkozó adatok nem befolyásolták a kockázatot.

Megkérdezem a jelöltet, hogy a bemutatott kockázatfelmérő rendszert milyen mértékben alkalmazzák jelenleg a klinikai gyakorlatban, van-e szerepe a műtéti, illetve a preoperatív rehabilitáció indikációiban?

Összefoglaló

Dr. Varga János doktori értekezésében pulmonológiai és mellkassebészeti betegcsoportok állapotfelmérésére, illetve rehabilitációjára irányuló vizsgálatait foglalta össze. A disszertációból kiderül, hogy Varga doktor az elmúlt években nem csak kutatóként, hanem egy nagyon aktív, és eredményes kutatói munkacsoport irányítójaként, témavezetőjeként is tevékenykedett. A jelen disszertáció alapját képező vizsgálatokban közreműködő tanítványai már maguk is jelentős kutatási sikereket értek el, tudományos fokozatot szereztek.

A dolgozat alábbi megállapításait tekintem új megfigyelésnek:

1.

A COPD-s betegek rehabilitációja során a teljesítőképesség maximális növekedése legerősebb korrelációt a belégzési vitálkapacitással, valamint a beteg panaszait, illetve életminőségét jellemző kérdőíves adatok; - a BODE-index és az Alternatív-Skála alakulásával mutatja.

2.

Az intersticiális tüdőbetegek rehabilitációja során a funkcionális paraméterek az egész intersticiális tüdőbeteg csoportban és ezen belül az idiopathias tüdőfibrozisos csoportban egyaránt javulnak, azonban az ILD és IPF csoport teljesítőképesség javulása különbözik, amennyiben az FVC és IVC értékének a változását a 6MWD-hez viszonyítjuk.

3.

A plazma klotho szint COPD-ben megbízhatóan mérhető, azonban a szintje nem korrelál a klinikai paraméterekkel. A rehabilitáció hatására létrejövő funkcionális javulást a klotho szint nem tükrözi.

4.

A szabadtüdős merülés módszerének alkalmazása potenciózza a tüdőgyógyászati rehabilitáció hatását COPD-ben, amely nemcsak az akaratlagos légzésvisszatartási időben, hanem más funkcionális és életminőség paraméterekben (CWE, GS, 6MWD, BHT, CAT, mMRC, alternatív skála, és MIP) is megnyilvánul.

5.

A szisztolés pulmonális artériás nyomás nyugalomban és terhelés mellett magasabb volt a COPD-s populációban, az életkorban és nemből összehasonlítható COPD nélküli kontrollokhoz képest és korrelált a hsCRP valamint az FVC értékével. Ezek alapján a pulmonális nyomásemelkedés hátterében a szisztémás gyulladás és a mellkasi hyperinfláció pulmonális vaszkulaturára kifejtett hatása is szerepet játszik.

6.

A légzésrehabilitáció kedvező és hatékony a mellkasebészeti műtét előtt, mert a beteg funkcionális tartalékai és terhelhetősége is jelentős fokban javulnak. A perioperatív légzésrehabilitáció optimalizálja a funkcióképességeket, jelentősen csökkenti a tüneteket és javítja az életminőséget.

7.

Négy légzésrehabilitációs paraméter együttes prediktív értéke előre jelzi a postoperatív szövődmények várható súlyosságát. Ezek a paraméterek a nem, a preoperatív rehabilitáció után elért FEV1 csúcsérték, a preoperatív rehabilitáció előtti 6-perces járástávolság értéke és a preoperatív rehabilitáció előtt mért kerékpár ergométeren megtett távolság értéke. Ezeket kiegészítve a tervezett műtét nagyságára utaló származtatott változóval, a súlyos szövődmények jelentkezése tekintetében még nagyobb diszkrimináló érték érhető el, elősegítve a pontosabb műtéti rizikóbecslést.

A bírálat összegzéseként megállapítható, hogy Dr. Varga János krónikus tüdőbetegek rehabilitációjára, a rehabilitáció funkcionális, terhelésélettani-, valamint életminőségre gyakorolt hatásaira irányuló kutatásai egyértelműen bővítették ismereteinket, és a jelölt számos új megállapítást tett. Az értekezés vitára bocsátását és számára az MTA doktori fokozat megítélését javaslom.

Szeged, 2024, Október 8



Dr. Rudas László

Az MTA doktora

Migliaccio GM, Russo L, Maric M, Padulo J. Sport performance and breathing rate: What is the connection: A narrative review on breathing strategies. *Sports* 2023, 11, 103. <https://doi.org/10.3390/sports11050103>

Jankowich M, Maron BA, Choudhary G. Pulmonary Artery Systolic Pressure on Echocardiogram: Filling the Gap in Current Guidelines. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 1185–1191.

Kularatne M, Gerges C, Jevnikar M, Humbert M, Montani D. Updated clinical classification and hemodynamic definitions of pulmonary hypertension and its clinical implications. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2024, 11,78. <https://doi.org/10.3390/jcdd11030078>