

Dr. Lázár György

**„Új kezelési lehetőségek vizsgálata sebészeti vonatkozású
emésztőszervi betegségekben és sokállapotokban'**

című MTA doktori értekezésről.

Általános értékelés

Dr. Lázár György a Szegedi Tudományegyetemen lefolytatott, sebészeti vonatkozású emésztőszervi betegségekkel kapcsolatos kísérletes és klinikai vizsgálatainak összefoglalásaként nyújtotta be fenti címmel MTA doktori értekezését.

Az érintett betegségek köre kiterjedt, és a kifejezetten sebészi ellátási körbe tartozó nyelőcső betegségek műtétes vonatkozásainak klinikai vizsgálata mellett kiterjed a szervezet általános reakciókészségére, a gyulladásos folyamatokra, az anafilaxia speciális jelenségeire, ezek patomechanizmusára, és potenciális új terápiás utak keresésére is. Mindezek alapján a problémakör vizsgálata egyértelműen aktuális, indokolt.

A doktori munka számos új megállapítást tartalmaz, melyeket jelölt az értekezés alapjául szolgáló 17 db, a szakterületen magas impakt faktorral jegyzett, illetve részben hazai folyóiratokban megjelent, szakértői bírálaton átesett közleményben publikált, 1994 és 2011 között. Így a munka jelentőségéhez, eredetiségéhez, a vizsgálatok során alkalmazott módszerek korszerűségéhez, a bemutatott eredményekhez, és az azokból levont következtetésekhez nem férhet kétség.

Jelölt az értekezésben 201 oldalon, a Doktori értekezés alapját képező, és a Kandidátusi (PhD) fokozat megszerzését követően megjelent egyéb in extenso közlemények, a Jelölt Scientometriai adatainak és az Értekezésben szereplő rövidítéseknek a felsorolását követően V nagy fejezetben (Bevezetés, Kísérletes anyagok és módszerek, Betegek és módszerek, Eredmények, Megbeszélés) mutatja be tudományos munkáját. Ezt követi az Összefoglalás az új megállapítások felsorolásával, majd a Köszönetnyilvánítás, az Irodalom felsorolása (több, mint 350 hivatkozással), végül Jelölt Nyilatkozata. Az értekezés 46 ábrát, XV táblázatot tartalmaz.

Az egyes fejezetek arányosak, a munka bemutatását jól követhetővé teszik.

Formai észrevételek

1. A csaknem 3 oldalon felsorolt rövidítések némelyikének elkerülése javította volna az áttekinthetőséget a bíráló számára.

2. Számos eredmény vonatkozásában a középérték hibájának feltüntetéséhez képest informatívabb lett volna a 95% konfidencia intervallum megadása.
3. A kísérleti módszereket leíró fejezeteknél több esetben célszerű lett volna a konkrét módszer leírására vonatkozó irodalmi hivatkozást feltüntetni (például I.A.1.1. fejezet, anafilaxiás sokk modell, I.A.1.3. fejezet, mikrocirkuláció vizsgálata elzáródásos sárgaságban, I.A.4. fejezet, taurokolsav-indukálta kísérletes akut hasnyálmirigy gyulladás modell, stb.).
4. A 3. ábrán hiányzik az oszlopok jelölése.
5. A 10. ábrán nem magyarázza a BDL rövidítést. (Vélhetően a másutt EL-ként jelölt epeútlekötést (bile duct ligation) jelölheti.)
6. Számos ábrán és táblázatban hiányolom a vizsgálati szám feltüntetését (4, 5, 6, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 22, 24, ... stb, IV.A, IV.B, VII., VIII., és X.A-X.D táblázat).
7. A bíráló számára nem derült ki, hogy a thoracalis epidurális anaesthesia hatását milyen kísérleti állatokban vizsgálták.

Tartalmi észrevételek, kérdések a Jelölthöz

1. A III.1.4. fejezetben a Barrett oesophagus miatt végzett műtétek „korai” követésére a műtétet követő 3-23 hónappal végzett kontroll vizsgálatokat. Az időintervallum szélesnek tűnik, különösen, ha a „késői” követésre a leghosszabb esetben is csak 61 hónapos követést említ (legrövidebb késői követési időről nem tájékoztat). Milyen szempont szerint határozta meg a „korai” versus a „késői” követési időt ennél a műtéttípusnál?
2. A nyelőcső-perforáció ellátásában – az értekezés III.3. fejezetében leírtak mellett – vannak-e tapasztalatai más típusú klippel (pl. az OVESCO OTSC® Clip system) és/vagy eltávolítható fémstent használatával tapasztalatai.
3. A IV.A.1. fejezetben mi indokolja a vizsgálati csoportonkénti magas kísérleti állatszámot (az 1. ábrán a kontroll csoportban 136, az 1. és a 2. ábrán mindegyik vizsgálati csoportban 20-30 állat)? A ritkaföldfém előkezelés látványos hatékonyságát anafilaxiás sokk kivédésére bizonyára lényegesen kevesebb kísérleti állattal is igazolni lehetett volna.
4. A IV.A.1.2.c) fejezet eredményei között a 7. és 8. ábra jobb paneljén a GOT illetve GPT érték-skála hiányzik. Ugyanaz, mint a bal panelen? Amennyiben igen, miért háromszor illetve kétszer magasabb a kontroll (ál-operált), endotoxin- és/vagy gadolínium-klorid-kezelésben nem részesült állatokban, mint az epeút-lekötésen átesett, egyéb kezelésben szintén nem részesülő állatoké? A GPT 150 IU/l feletti átlagos értéke a kontroll állatokban normál értéknek tekinthető-e?
5. A IV.B.2. fejezetben két helyütt is azt írja, hogy Nissen fundoplicatiót követően a betegek 6%-ánál „progresszió”, fundus típusú metaplasziából corpus típusú metaplasia kialakulása következett be. Progresszióknak kell-e ezt tekinteni? Milyen lehetett volna ez az arány fundoplicatio nélkül? Kerülendő-e ez alapján a fundoplicatio fundus típusú metaplasia esetén?

6. A IV.B.4. fejezetben mi indokolta a betegek 2000-2004 illetve 2005-2009 közötti elkülönített elemzését? Jelölt azt írja, hogy szemben az első periódussal „a második vizsgálati periódusban a neoadjuváns kemo-radioterápia nem növelte a sebészi kezelés szövődményeit”. Az állítást statisztikai összehasonlítással nem támasztja alá – az alacsony esetszám miatt vélhetően nem is igazolható. Amennyiben azonban van ilyen különbség, akkor mi magyarázza, ha a neoadjuváns kemo-radioterápiás kezelési protokoll nem különbözött a két időszak között?
7. A IV.B.4.4. fejezet (46. ábra) szerint a csak kemo-radioterápiában részesülő betegek túlélése nem különbözött a kemoradioterápiát követően reszekción is átesett betegek túlélésétől. Indokolt-e ezek alapján a kemo-radioterápiát követően reszekciót végezni?

Összefoglaló vélemény

Dr. Lázár György „Új kezelési lehetőségek vizsgálata sebészeti vonatkozású emésztőszervi betegségekben és sokállapotokban” címmel benyújtott MTA doktori értekezésében sebészeti vonatkozású emésztőszervi betegségekkel kapcsolatos kísérletes és klinikai vizsgálatait mutatja be.

A fentiekben felsorolt formai kifogások és a felmerült észrevételek, kérdések nem csökkentik érdemben a kutatómunka értékét. Jelölt korábbi, PhD fokozat megszerzése óta végzett kutatásai hitelesek, jelentős, eredeti tudományos eredményekkel gyarapították az általa művelt tudományterületet, hozzájárultak a tudomány továbbfejlődéséhez. A szerteágazó, de összességében magas szintű, korszerű módszertant és új megállapításokat tartalmazó tudományos munka az opponens véleménye szerint kimeríti a nyilvános vitára bocsátás és – eredményes nyilvános vita esetén – az MTA doktori fokozat odaítélésének kritériumait.

Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását, és – eredményes nyilvános vita esetén – az MTA doktora cím odaítélését.

Az értekezés új megállapításaként javaslom elfogadni:

1. Igazolta, hogy a ritkaföldfémekkel kiváltott Kupfer sejt fagocitózis-blokád jelentősen gátolja az egér anafilaxiás sokk halálozását és csökkenti az anafilaxia két fontos mediátorának, a hisztaminnak és a szerotoninnak a szintjét a májban.
2. Feltárta, hogy a máj Kupfer sejtjei kiemelkedő jelentőséggel bírnak a mechanikus sárgaságban létrejövő súlyos immunológiai diszfunkció és a bakteriális fertőzések szövődmények kialakulásában.
3. Kimutatta, hogy a mechanikus icterusban jelentkező szervi elégtelenségek hátterében mitochondriális diszfunkció és következményes csökkent szöveti ATP tartalom igazolható.
4. Kimutatta, hogy a máj Kupfer sejtjei kiemelt szerepet töltenek be a xenoantigének felismerésében és a xenograft rejekciójában is.

5. Igazolta, hogy a glükokortikoidok – megfelelően dozírozva – csökkentik a gyulladásos folyamatok súlyosságát és növelik a túlélést a taurokolsavval kiváltott kísérletes akut pancreatitis korai szakaszában.
6. Saját tapasztalataival támasztotta alá, hogy a minimálisan invazív sebészi módszerek terápiás alternatívát nyújthatnak a nyelőcső divertikulumok és a jóindulatú nyelőcső daganatok kezelésében.
7. Demonstrálta, hogy megfelelően választott betegcsoportban a laparoszkópos Nissen fundoplicatio tünetmentes állapotot biztosít a súlyos refluxbetegséggel szövődött Barrett nyelőcső esetén, és a Barrett metaplasia regressziójához is vezethet.
8. Új adatokat szolgáltatott arra vonatkozóan, hogy a thoracalis epiduralis anaesthesia fokozza a vascularisan károsodott csőgyomor proximális harmadának mikrocirkulációját, egyben javítja a szöveti oxigenizációt és a vékonybelek motilitását is.
9. Új, minimálisan invazív sebészi technikák és endoszkópos módszerek klinikai alkalmazhatóságát mutatta be a spontán nyelőcső-perforáció kezelésében.

Kaposvár, 2012. Szeptember 11.

Prof. Dr. Hunyady Béla
egyetemi tanár
az MTA doktora