

Dr. Altorjay István:

Az ér-endothel működési zavarai, vascularis agresszív tényezők és a keringés rendellenességei tápcsatornai betegségeiben című doktori értekezés bírálata

Dr. Altorjay István a Debreceni Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszékének éléről nyújtotta be komplex összefoglaló munkáját, mely 3 önmagában is helyét megálló témakört ölel fel:

1. A gyulladásos bélbetegségeiben (IBD) az indukálható (iNOS) és endotheliális nitric-oxid-szintetáz (eNOS) expressziós vizsgálata immunhisztokémiai módszerekkel, RT-PCR-rel
2. A haptoglogin (HP) és mannóz kötő lektin angol rövidítéssel (MBL) genotípusainak és expressziójának vizsgálata Crohn és májbetegségeiben
3. A vezetése alatt létrehozott és felépített endoszkópos vérzésellátó központ működésének és országos szinten az ilyen központok betegellátásának és teljesítményének értékelése

Altorjay István scientometriai adatai kielégítik az akadémiai doktori fokozat megszerzéséhez szükséges szinteket a közlemények száma, impakt faktora, citációk tekintetében. Figyelemre méltó, hogy a dolgozat alapját adó közlemények impakt faktora közel 26, illetve Altorjay Doktor összesített impakt faktora 120 felett van, mely a jelölt széles körű általános tudományos tevékenységét jól jellemzi.

A dolgozat terjedelme irodalomjegyzéket nem számítva 162, az irodalomjegyzéke modern és friss, de alapokig visszanyúló 273 referenciát tartalmaz. A dolgozat struktúrája kicsit szokatlan, a nagydoktori dolgozatok általános szintetizáló formájától eltér. A dolgozat tartalmaz egy általános, friss irodalmi áttekintést a gasztroenterológia témaköréből, majd a három fejezethez kapcsolódóan egy-egy odaillő rövidebb bevezetést, irodalmi összefoglalást.

Tekintve a fent már leírt, három nagyon különböző témakör közötti átjárhatóság minimális lehetőségeit, talán ez szerencsésebb is úgy, kivéve a nagyon nehezen asszociálható általános irodalmi részt.

Tovább tekintve a dolgozatot, a diszkusszió fejezetben a dolgozat első két témakörére vonatkozóan csak az eredmények összefoglalását olvashatjuk újra, az irodalmi alapokhoz és az új eredményekhez nincs megfelelő összehasonlítás és értékelés. A klinikai munkát illetően érezhetően más a jelölt készsége, indíttatása, hozzáállása. Ahogy a diszkusszió a vérzéscsillapítás helyi, illetve országos adatainak kiértékeléséhez, elemzéséhez ér, azonnal előjön az a kutatói szemlélet, ami az alapkutatási eredmények diszkussziójából feltűnően hiányzik.

Tekintve a dolgozat széles témakörét és különböző megítélési lehetőségeit, bírálatomban a három, szinte önálló nagydoktori dolgozatra vonatkozóan külön-külön írom le észrevételeimet és kérdéseimet.

1. *A gyulladós bélbetegségekben (IBD) az indukálható (iNO) és endotheliális nitric-oxid-szintetáz (eNOS) expressziós vizsgálata immunhisztokémiai módszerekkel, RT-PCR- rel*

A dolgozat ezen kísérletes fejezete a nitrogén-monoxid előállításában fontos indukálható és endotheliális nitrogén-monoxid szintetáz expresszióját vizsgálja IBD-s betegek szövettani metszetein, különböző IBD-s plazma hozzáadását követően endotheliális sejt kultúrán. A eNOS és iNOS vizsgálatokhoz fluoreszcens és kettős jelöléses immunhisztokémiai és hisztokémiai reakciókat, kvantitatív digitális képfeldolgozást alkalmazott. A jelölt molekuláris biológiai technikát, RT-PCR-t is használt az eNOS expresszió megerősítésére.

Altörjey Doktor kimutatta, hogy a colitis ulcerosában intenzív indukált NOS immunreaktivitás észlelhető hámsejtekben és a nyálkahártya gyulladós sejteiben hisztokémiai és immunhisztokémiai, immunoblot vizsgálatokkal.

Crohn betegségben, mind az iNOS, mind az eNOS szint alacsonyabb a nyálkahártya leukocytá sejtjeiben illetve az endothelben. Az alacsony eNOS a microvascularis endothel sejtjeiben párhuzamosan jelentős kapilláris szám növekedéssel jár együtt.

A colitis ulcerosa és a Crohn betegség elkülönítésére is alkalmas lehet az iNOS és eNOS-ban talált expresszió különbség. Ez a differencia immunhisztokémiai reakciók mellett NDPH diaforáz hisztokémiával is kimutatható.

A talált NOS elváltozások IBD-s beteg szérumban található komponensek, részben TNF- α által indukálódnak. Ezt a tényt humán köldökzsinórvérből izolált endotheliális sejt kultúrákban colitis ulcerosás és Crohn betegek szérumának hozzáadásával sikerült igazolni. Anti-TNF- α kezelés a szérumok hatását közömbösíti, az iNOS és eNOS aktivitást helyreállítja.

A fejezetben elvégzett munkákkal kapcsolatban felmerült kérdéseim:

Mért alkalmaztak 10 μ m-es metszeteket a vizsgálatokhoz? Ez egy szokatlan vastagság, amely nehezebb antitest diffúziót, szöveti kiértékelést jelent általában a szokásos 5 μ m-es metszetekkel szemben.

A jelölt több oldalon említi a paraformaldehid fixált, fagyasztott sorozatmetszeteket. Felmerül a kérdés: ez nem elírás-e, hiszen sorozatmetszetek készítésére a FA fixált paraffinos metszetek alkalmazása szokásos.

Az eNOS expresszió tekintetében az RT-PCR és az IHC nem adott korreláló eredményt. Melyiket tekintjük valósnak?

A kvantitatív képfeldolgozás eredményeit sejt, ér db/mm²-re adja meg a jelölt. Az alkalmazott képfeldolgozó programcsomag ténylegesen elszeparálta, szegmentálta a jelölt ereket környezetüktől, vagy inkább csak a pozitív pixelek aránya alapján tudott eredményt számolni?

2. *A haptoglobin (HP) polymorfizmus és a mannóz kötő lektin angol rövidítéssel (MBL) expressziójának vizsgálata IBD-ben és májbetegségekben.*

A HP fenotípusok megoszlása IBD-ben nem különbözött az egészséges populációban észlelttől. A Crohn betegségben a HP2-1 fenotípus esetén a gyulladásos forma előfordulása szignifikánsan gyakoribb a másik két fenotípushoz viszonyítva. Az MBL tekintetében az IBD-re vonatkozóan gyakorlati eredményt nem sikerült kapni.

Altorjay Doktor ezt a két technikát alkalmazta májbetegségek, különös tekintettel a cirrózis jellemzésére. A HP polimorfizmus és az MBL szint meghatározásával a májcirrózisban szenvedő betegek közül kiválasztható egy, a bakteriális fertőzésekre különösen fogékony csoport. A Hp1-1 és az MBL deficiencia esetén az infekciók súlyosabb lefolyása várható.

A fejezet bevezetésében hiányzik a statisztikai módszerek leírása. Az eredmények értékelésekor a szerző megemlíti, hogy logisztikus regresszió történt a korrelációk meghatározására. A bíráló részéről azonban felmerül a kérdés, a „sokváltozós” tér kiértékelésére valóban ez lehetett-e a legjobb módszer? Faktor-, diszkriminancia-analízis vagy klaszteranalízis alkalmazásával a kapott csekély, de kétségkívül fontos eredményt nem lehetett volna gazdagítani, árnyalni? A logisztikus regressziót alkalmazták, amennyiben igen, miért?

Az MBL cut-off értékek (100 és 500) meghatározásának útja és módja nem ismeretes. Történt a két paraméterre vonatkozóan eloszlásvizsgálat, amellyel a határértékeket számszerűen lehetne kiértékelni?

3. *A vezetése alatt létrehozott és felépített endoszkópos vérzésellátó központ működésének és országos szinten az ilyen központok betegellátásának és teljesítményének értékelése*

A vezetése alatt létrehozott, felépített endoszkópos vérzésellátó központ működését és országos szinten az ilyen központok betegellátási és teljesítményértékelését illetően elmondható, hogy a jelölt, Altorjay Doktor által kidolgozott kockázati értékelésnek széleskörű alkalmazása racionálisabbá, előrejelezhetővé teheti a vérző betegek ellátási stratégiáját.

Az országos felmérés adatai alapján célszerű lenne a vérző betegek ellátását megfelelő méretű, tapasztalatú centrumok hálózatára alapozni, a finanszírozás racionalizálásával egyetemben.

A jelölt figyelembe vette-e ezen megállapításakor, hogy a centralizációval hosszabb szállítási idők is együtt járnak, kevesebb centrumba, nagyobb távolságra, tovább tarthat az eljutás. Ez hogyan befolyásolhatja az ellátás eredményeit? Van-e erre nemzetközi tapasztalat, eredmény?

A bemutatott eredmény szerint vérzésellátó centrumok esetszáma nőtt a működés kezdete óta, ezzel párhuzamosan emelkedett a kumarin, vagy egyéb alvadásgátló szereket használók száma. Ezekben a betegekben azonban a társult betegségek száma is egyre nagyobb lett, különösen a hipertóniás betegek esetében. Altorjay Doktor mivel magyarázza centrumok növekvő ellátási igényét: a betegek állapotával, a növekvő morbiditással, avagy az egyre nagyobb ismertséggel, elérhetőséggel?

Véleménye szerint a tapasztalt, jobban felszerelt centrumokban történő ellátás kompenzálja-e a későbbre tolt, csúszott, ezáltal több vért veszített betegek romlott életkilátásait?

Altörjay Doktor akadémiai doktori értekezése jól megalapozott, széles körű koncepció alapján született. Új ismeretekkel szolgált alapkutatási, klinikai és ellátás-szervezési területeken. Teljesítette a formális és szakmai követelményeket. Véleményem szerint a dolgozat formáját tekintve szokatlan; néhány ponton mélyebb, pontosabb leírást és kiértékelést igényelt volna. A nagydoktori dolgozat nyilvános vitájának kitűzését, a mű elfogadását javaslom.

Budapest, 2014. március 23.

Molnár Béla

az MTA doktora