

Válasz Nagy Erzsébet Professzor Asszony bírálatára

Hálasan köszönöm a minden részletre kitérő bírálatát. Külön köszönöm, hogy elismerően nyilatkozott a munkásságomról, és persze legfőképp azt, hogy támogatta az MTA doktora pályázatom nyilvános vitára tűzését, és a disszertáció elfogadását. Örültem, hogy kiemelte, 78 elsőszerzős közleményem, tanulmányom, valamint meghívott előadások absztraktja szerepel a disszertáció hivatkozási listájában. Hozzátenném, kereken 100 saját közleményemre és előadásomra hivatkozom a dolgozatban.

Opponensem elismerően nyilatkozik arról, hogy én nem elégedtem meg a gyári kitékkel végzett vizsgálatok eredményeivel, és ezért fejlesztettem ki új diagnosztikus eljárásokat.

Válaszom: A valóság ezzel szemben az, hogy amikor elkezdtem a diagnosztikus vizsgálatokat, még nem voltak ilyen kiték... Néhány európai kutatóval egy időben, a világon az elsők között kezdtem ezekhez a vizsgálatokhoz. Ezen vizsgálatok során a többiektől némileg eltérő megoldásokra jöttem rá, a disszertáció jelentős része erről szól.

Opponensem szerint jobb lett volna, ha a két (térképes) ábra (I/1 és I/2) azonos módon készült volna.

Válaszom: Egyetértek, szerintem is jobb lett volna. Amikor az első adatbázis-kezelőmet írtuk, még nem voltak merevlemez, legfeljebb szalagos tárolók, hajlékony mágneslemezeket őriztem az adataimat, és a lehető legrövidebb kiterjesztésű mezőkkel kellett dolgoznom, hogy a teljes adatbázis elférjen 3 (!) floppy lemezen (kb. 4 Mbyte-on). Ennek betöltése, a szükséges programok installálása így is félórát vett annak idején igénybe! Emiatt a kullancscsípések földrajzi helyét mindössze 2 karakterrel, egy autóstérkép rácsozatának megfelelően regisztráltam. Budapest pl. G4-nek adódott, nagyjából kitöltve ezt a négyzetet, viszont Székesfehérvár – F5 – mellett még legalább 30 település tartozott ugyanebbe a négyzetbe. Köztük pl. Sárbogárd, ami 40 km-re van Fehérvártól. Ezt az adatbázis-kezelőt csak sok évvel később tudtam módosítani, és csak azóta, amióta korlátlanok a tárolókapacitások, szerepelnek a településnevek, amelyek alkalmasak a finomabb eloszlások kimutatására. Az erdészek esetében azonban a kézi dokumentációk alapján könnyű volt visszakeresni a dolgozók munkahelyét, és így a csípések helyét már településekhez, és nem a sokkal elnagyoltabb rácsozathoz lehetett kötni. Emiatt az erdészeti dolgozók térképe sokkal pontosabb lett. Ki kell egészítenem, hogy a 3. térkép, ahol a kullancsencephalitis incidenciáját az OKI adatai alapján mutatom be, ugyancsak eltérően készült, mivel ott, nem településenként, hanem megyénként voltak rögzítve az adatok. Vagyis olyan adatokból dolgoztam, amilyenek rendelkezésre állottak, emiatt a térképek megjelenése eltérő. A lényeg

azonban így is látszik: a 3 térképen bemutatott területi megoszlás jól fedi egymást, hitelesítve az adatok relevanciáját, felülírva a megkerülhetetlen technikai pontatlanságokat.

Opponensem megállapítja, hogy saját tapasztalataim alapján értékeltem az egyes diagnosztikus eljárásokat a direkt mikroszkópos kimutatáson, a tenyésztésen keresztül a PCR-rel történő kimutatásig. Sajnálatosnak tartja, hogy nem tértem ki a mások által azonos módszerrel végzett vizsgálatok eredményére, összehasonlítva a saját tapasztalataimmal.

Válaszom: A világon az elsők között vettem részt vérből és vizeletből végzett borrelia PCR vizsgálatokban, és bár az eredményeink a későbbi mások által publikáltakhoz képest még mindig jobb szenzitivitást és specificitást mutattak, a PCR kített tervező ROCHE Molekulárbiológiai Központ a gyenge szenzitivitás miatt elállt a kísérletek folytatásától. A mi munkánkat követően számos tanulmány jelent meg e témában, a miénknél kedvezőbb eredmények többsége később tévedésnek bizonyult. A direkt mikroszkópos vizsgálatokkal igen sokan foglalkoztak, itt is születtek hiteltelen eredmények, de módszertani útmutatókban, szakértői értekezleteken az eljárást használhatatlannak ítélték. Magam több mint 1000 erythema migransos beteg bőrbíopsziáját végeztem el, ezekből tenyésztettem a B. burgdorferit. Ian Livey (Baxter Immuno) végezte a PCR vizsgálatokat. Bár ennek a hatalmas volumenű munkának számos fontos tanulsága született, közlemény végül nem készült, és ezek miatt a fenti eljárásokat csak érintőlegesen tárgyaltam az értekezésemben, és nem foglalkoztam mások munkáival sem. Elfogadtam a szakértői testületek - az én tapasztalataimmal tökéletesen egyező - állásfoglalását, és csak ezeket említettem meg röviden a dolgozatomban.

Opponensem szerint a Lyme borreliosisal foglalkozó fejezet második, harmadik és negyedik része összefügg, hiszen egy érzékeny Western-blot módszer hazai fejlesztését, majd a diagnosztikában való alkalmazásának speciális összehasonlító módszerét, valamint egy automata reader fejlesztését tárgyalja. Úgy gondolja, hogy ha ezek egy fejezetben kerültek volna tárgyalásra, elkerülhető lett volna a Lyme szerodiagnosztika hiányosságaira és az ebből adódó téves eredmény kiadására vonatkozó adatok ismétlése.

Válaszom: Önálló fejezetekről van szó, valójában négyről. Az első fejezet egy összefoglaló, áttekintő tanulmány, az átlag klinikus számára is érthető, olvasmányos módszertani útmutató. Itt szerepeltetem néhány saját felismerésemet, melyek segíthetik a klinikust a diagnózis megállapításában. Ilyen pl., hogy a lábon lévő erythema migrans gyakran bevérzett, a térdhajlatban és általában a hajlatokban kezdetben csíkszerű, hogy a recidiváló facialis paresis sohasem borreliafertőzés következménye, szemben az 1 napon túl, de egy hónapon belül kétoldalivá váló arcidegbénulással, ami viszont minden esetben borreliosis következménye.

Ezekről nemigen található az irodalomban utalás, akárcsak arról sem, hogy a multiplex erythema migransnak, az acrodermatitisnek és a Lyme arthritisnek jellegzetes az antitestmintázata Western blotban, hogy a liquorcukor gyakran alacsony a neuroborreliosisban. Itt csak vázlatosan említem a szerodiagnosztika buktatóit. E helyütt szerepeltetem viszont azt a tanulmányunkat, ami a Lyme szerológiai vizsgálatok meglepően alacsony pozitív prediktív értékéről szól. Ez a rész már nehezebben emészthető. Rendkívül fájdalmas, - oktatói ténykedésem során tapasztalom, - a kollégák vagy orvostanhallgatók még csak meg sem kísérlik megérteni a számításokat, pedig a szenzitivitás, specificitás viszonya a prevalenciához perdöntően befolyásolja egy orvosi ténykedés alkalmazhatóságát. Ezen információk alapvető jellege miatt került ez a rész az általános fejezetbe. Természetesen azzal, hogy bemutatom, milyen alacsony a vizsgálatok pozitív prediktív értéke (vagyis milyen döbbenetesen magas a téves pozitív leletek aránya), egyben a kritikáját is adom a szerológiai eljárásoknak, és megágyazok a későbbi fejezetekben leírtaknak. Hiszen pont ez a probléma tette szükségessé a COMPASS, tehát az összehasonlító immunoblot vizsgálatok kifejlesztését.

A következő fejezetben leírom az általunk használt Western blot pontos receptúráját, és azt a rengeteg vizsgálatot, aminek alapján beállítottam a magunk által gyártott Western blot kit határértékeit. Bemutattam, hogy ez mennyiben tér el a mások által használt rendszerektől, itt már részletesebben szólok az eljárásban rejlő veszélyekről. Ez itt elkerülhetetlen, hiszen egyébként mi indokolná azt a hatalmas munkát, amit a kit kifejlesztésébe fektettünk?

A 3. rész a COMPASS-ról, tehát az összehasonlító vizsgálatok kifejlesztéséről, a fejlesztés szükségességéről szól. Az előzőekben leírtak alapján – remélem – az olvasóban/hallgatóságban is felébred az a vágy, ami bennem is: hogyan lehetne kiküszöbölni azokat a súlyos hibákat, amelyek a korábbiakban bemutatott vizsgálatokkal megkerülhetetlennek látszottak. A disszertációmban 9 kérdést fogalmaztam meg, amelyre egyedül a COMPASS képes választ adni. Ezek a kérdések teljes körűen felölelik mindazokat a területeket, amelyekkel ma más laboratóriumok képtelenek megbirkózni. Ezek közül a legfontosabb, hogy csak ezzel a módszerrel lehet elkülöníteni a zajló és a lezajlott fertőzések által kiváltott immunválaszt. Különös haszna a COMPASS-nak, hogy csak ennek a segítségével érdemes a magas rizikójú betegeket (erdészek, vadászok, tájfutók, gombászok, méhészek) vizsgálni. Ők ugyanis igen nagy arányban tünetmentesen fertőződnek, és ennek következtében nagy eséllyel pozitív Lyme leletük lesz, de a mások által alkalmazott eljárásokkal képtelenség eldönteni, hogy a fennálló tünetek hátterében talált pozitív szerológiai lelet véletlen egybeesés vagy okozati összefüggés alapja-e. Egyedül a COMPASS segítségével lehet megítélni, hogy egy Lyme gyanús bőrelváltozás valóban borreliafertőzés következménye-e.

Nem sorolom a további előnyeit (a disszertációmban már megtettem), de már ezekből is érthető: csak úgy lehet megmagyarázni a COMPASS előnyeit, ha bemutatom a – másutt – általánosan használt eljárások buktatóit.

Az automata immunoblot readert azért fejlesztettük ki, hogy az eredetileg szubjektív leolvasás alapján megállapított határértékeket objektivizáljuk, tehát távolról sem a világelsőség volt a cél, bár tudomásom szerint mi fejlesztettünk ki először ilyen berendezést. Az opponensem egy későbbi kérdésére is itt válaszolok. Nem tudom, hogy a Microgen mikor jelent meg ezzel az eljárással a piacon. Valószínűleg jóval később, mint mi. Amikor kifejlesztettük a saját Western blot kettünket, 1997-ben jártunk az USA-ban, az MRL-nél (ma Focus Laboratories). Ez a cég volt az első, és abban az időben az egyetlen, amely borrelia Western blot kettét hozott forgalomba (igaz, 4 különböző gyártó neve alatt). Mi már készen voltunk a disszertációmban leírt standardizálással, amikor ők még csak előkészületeket tettek ebben az irányban. Mi még csak a háttérben végeztünk diagnosztikus vizsgálatokat, vagyis még nem adtunk ki erre alapozott leleteket, amikor az MRL már milliárdos forgalmat bonyolított. Mi 1998-re készen voltunk az AIR első változatával. Az amerikai MRL kettét kipróbáltuk, és jóval később még egy franciát is, de ezeket roppant gyengének találtuk, nem végeztünk velük profi tudományos vizsgálatokat, mert nem volt értelme ilyen vizsgálatokat végezni. A mi rendszerünk az általam ismert egyetlen, amely nagy mennyiségű vizsgálati minta feldolgozására alkalmas. Mivel mi nem szelektáljuk fel a blotmembránt, a mi rendszerünk sokkal egyszerűbb és gyorsabb, összehasonlíthatatlanul könnyebb vele dolgozni, emellett vegyszertakarékos is, emiatt sokkal olcsóbb is. Mire a piacon megjelentek a gyári Western blot kettek, az én figyelmem már rég az összehasonlító vizsgálatok (COMPASS) felé fordult, amiről hamar kiderült, hogy megoldja a számtalan problémát, ami addigra minden Lyme diagnosztikával foglalkozó szakember számára nyilvánvalóvá vált. Emiatt már nem volt sok értelme más kettekkel próbálkozni.

Opponensem szerint a Western-blot kettünk fejlesztésének részletes leírása és a kit használhatóságának beteg savókkal és kontrol savókkal való értékelése meggyőző. (KÖSZÖNÖM). Hiányzik azonban, hogy milyen ELISA kittel történtek ezek a vizsgálatok?

Válaszom: Röstellem, valóban kimaradt. Platelia Lyme ELISA kettét használtunk. Annak idején csaknem valamennyi, az országba beérkező szerológiai kettét teszteltük, - tucatnyi eljárást dolgoztunk ki a tesztek tesztelésére (ezek sem szerepelnek a disszertációban) - legmegbízhatóbbnak a Plateliát találtuk. Ennek is módosítottuk a határértékeit, és a módosításainkat a gyártó el is fogadta, sajnos később eltűnt a piacról ez a kitt.

Az **Opponens** által feltett további kérdések: Hogyan végezzük a minőségellenőrzést?

Válaszom: A vizsgálat határértékeinek beállításához eredetileg több mint 1300 vizsgálatot végeztünk. Ezek között klinikailag diagnosztizálható Lyme betegcsoportok (erythema migrans, Bannwarth szindróma, vagyis neuroborreliosisok egy speciális formája, Lyme arthritis, acrodermatitis) és kontrollként véradó-, csecsemő-, erdész- és ún. problémásavók szerepeltek. Minden nagyobb vegyszerváltásnál ezeknek a vizsgálatoknak (az elején nagy, később kisebb) részét megismételtük. Az egészséges véradók csoportját tartottam a legfontosabbnak, az elfogyott savókat szükség esetén a vérellátó szolgálatoktól kapott savókkal pótoltuk. Könnyen pótoltuk az erythema migransosokét is, de a csecsemősavók hamar elfogytak. A pozitív kontrollsavóink közel két évtizede azonosak. Mivel rendszeresen végzünk összehasonlító vizsgálatokat, akár 10 éve vagy még régebben lefagyasztott savókkal, látjuk, hogyha az eredmények elcsúsznak. Az elején 1-2 évre elegendő antigént preparáltunk, most már legalább 10 évre dolgozunk előre (ez kb. 100ezer vizsgálathoz elegendő antigént jelent). Többször előfordult, hogy az első teszteleseknél jól viselkedő antigénnel később kételyeim támadtak, ezeket félreraktuk, és újat gyártottunk. Most már biztosan van 100 évre elegendő antigénünk. Még a rosszabbak is nagyon jók...

Opponens: A klinikai tünetek megfigyelése mellett milyen diagnosztikus lépéseket ajánl a TIBOLA esetet észlelő háziorvosnak, bőrgyógyásznak, infektológusnak a Rickettsia conorii ELISA mellett? Hol érhető el ez a diagnosztika tudomása szerint?

Válaszom: Mi a Vircellnek végeztünk nagyszabású szenzitivitási/specifitási vizsgálatokat, különféle Rickettsia antigénekkal (nem szerepel a disszertációban). Mivel ingyen dolgoztunk, tőlük bármikor, bármilyen Rickettsia antigénnel gyártott ELISA kithez hozzá tudunk jutni. Ezekkel teszteltük a TIBOLÁ-s betegeinket, és a Rickettsia conorii antigén még jobbnak bizonyult, mint a R. slovaca. Ezen túl még Didier Raoulttól kaptunk Marseille-ből nagyobb mennyiségű R. slovaca antigént, ebből készítettünk immunofluoreszcens és Western blot teszteket. Összességében azt hiszem, jobb, ha ez nem kerül a háziorvosok kezébe: sok baj, kevés haszon. Mi is csak savópár-vizsgálatokban használjuk az utóbbi 10 évben, mert a progresszió/regresszió jól megítélhető, de gyenge szenzitivitása miatt nem alkalmas a rutin diagnosztikai feladatokra, inkább csak tudományos célból használjuk.

Opponens: A III/3 és III/13 ábra igen hasonlóan a TIBOLA és az azonos időszakban észlelt Lyme borreliosisban szenvedő betegek kor szerinti megoszlását mutatja kétféle ábrázolásban. Miért? Ugyanez vonatkozik a III/2 és a III/14. ábrákra is.

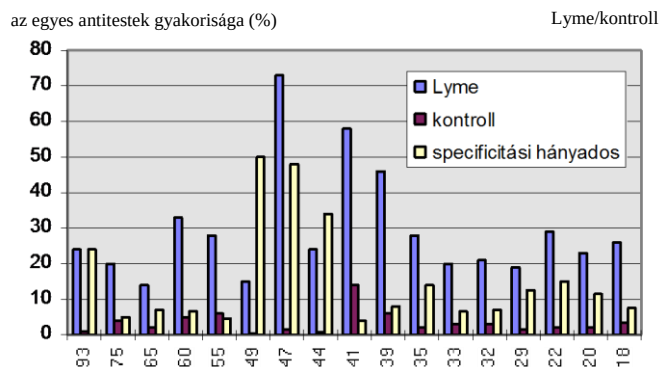
Válaszom: A TIBOLA fejezet – bár több közleményre épül, - alapvetően 3 időszakból származik. Az első időben 27, a másodikban 86, az utolsóban 202 beteg elemzését végeztem el. Ez utóbbi csoport egy része az az 50 beteg, akiknél a ló kontaktus szerepére rákérdeztem, ők nem mutatnak átfedést az előző két csoporttal. Az ő esetükben is elvégeztük a korra, nemre és egyéb változókra vonatkozó epidemiológiai számításokat. Ez azt a célt is szolgálta, hogy a magunk számára is bizonyítsuk, ez a szűkebb csoport egyéb tulajdonságait illetően is azonos a korábbiakéval.

Az utóbbi időben egyre gyanakvóbbak a nagy folyóiratok, az obszervációs tanulmányokat nem sokra becsülik. Úgy éreztem, ha különféle populáción végzett epidemiológiai elemzések azonos eredményre jutnak, az növeli a közlemények hitelességét. Emiatt kiszámoltuk a legfontosabb paramétereket az egymástól jórészt független populációkra, és ezekből néhányat beemeltem a disszertációmba. Nagy öröm, hogy ezek között alig volt különbség, erősítve az első észlelések hitelességét. Szóval, a kétféle ábrázolás valójában két, egymástól független populáción végzett elemzés eredménye. Az ábrázolás eltérő volta csak abból adódik, hogy a kisebb populáción végzett számításokat magam végeztem, a nagyobbakon profi biostatistikus (jelen esetben Kőrösi Ádám) dolgozott. Az ismétlésnek látszó eredmények valójában a korábbi – eltérő statisztikai eszközökkel végzett - számításaim helytállóságát erősítik... ez túl jó érzés volt, semmint hogy kihagyhattam volna, ezért illesztettem a disszertációmba.

Formai, szerkesztési hibát 15-öt talált **Opponens**, ezek egy részére már korábban is rákérdezett, azokra adott válaszaimat itt nem ismétlem meg.

Válaszom: Kifogásai nagyrészt helytállóak: ezek között szerepel, hogy kis vagy nagybetűvel kell-e írni a borreliákat, mennyire zavaróak az egyes rövidítések. Az I/27. ábra, ahogy ma a reklámokban már megszoktuk, csak illusztráció. Azért tettem be a disszertációmba, hogy az olvasó számára világos legyen, miként is néz ki a vizsgálat eredménye az általam kifejlesztett eszközökkel. Nem számítottam arra, hogy lesz valaki, aki kibogarássza, melyik pozícióba kerülnek a kontrollsavók. **Opponensem** megtette, minden elismerésem, és bocsánatkérésem is egyben, hogy nem könnyítettem meg a dolgát.

Válaszaim: Az I/29 és I/30 ábra függőleges tengelyén valóban nincs megnevezés, ezek az oszlopok mellett külön szerepelnek. Az I/31. ábra a PDF konverzió során sérült meg, nem vettem észre. Az eredetiben így szerepelt:



Az esetleírásoknál valóban nem voltam következetes, a kifogásolt esetben nem szerepeltettem a terápia minden paraméterét. Bár ez hiba volt, az illusztrálni kívánt szeroprogresszió bemutatását nem zavarja.

Opponensem az alábbi mondatot értelmezhetetlennek találta.

„Az ambulanciánkon a tanulmány ideje alatt megjelenő Lyme betegek ismert területen szerzett kullancscsípéseinek földrajzi helye a TIBOLÁ-t okozó csípések területétől szignifikánsan eltért ($p < 0,001$).”

Válaszom: A disszertációban szereplő eredeti mondatból kifejejtettem a „Lyme” szót, ezért volt érthetetlen a mondat.

Opponens: Az ebben a fejezetben leírtakat jó lett volna egy táblázatban összefoglalni a könnyebb érthetőség és az adatok könnyebb követhetősége érdekében.

Válaszom: Opponenssel egyetértek, áttekinthetőbb lett volna a TIBOLA klinikai tüneteit táblázatba foglalni. Mentségemre szolgálhat, hogy az eredeti közlemény formáját követtem, és mivel ez a Lancetban jelent meg, és ott nem kifogásolták, eszembe sem jutott módosítani a formán. Pótlólag készítettem egy összehasonlító táblázatot, ahol a 4 legismertebb rickettsiosist szerepeltettem. Kb. 20 jól definiált rickettsiosisról tudok, csaknem mindegyikben van eschar, némelyikben többszörös, és majdnem mindegyikben van lymphadenitis, de a TIBOLÁ-ban észlelt a legkifejezettebb. A láz mindegyikre jellemző, a TIBOLA jár a legritkábban lázzal. A TIBOLA az egyetlen, ahol női dominancia észlelhető, és ez a leginkább jóindulatú az összes eddig leírt rickettsiosis között. A TIBOLA gyermekkori előfordulása is különleges. Csaknem ez az egyetlen *foltsláz-csoportba* tartozó rickettsiosis, ami nem jár kiütéssel, és lázzal is csak ritkán – vagyis ez egy folttalan-láztalan foltsláz rickettsiosis!

	TIBOLA	Afrikai kullancsláz	Mediterrán foltos lát	Sziklás-hegységi foltos láz
Kórokozó	R. slovaca	R. africae	R. conorii	R. rickettsii
Vektor	D. marginatus D. reticulatus	Amblyomma hebraeum	Rhipicephalus sanguineus	Dermacentor variabilis
Ffi/Nő	0,7	1,6	1,5	1,2
Átlagéletkor (év)	12	45	55	45
Felismert kullancscsípés (%)	88	47	37	84
Inkubáció (nap)	9	7	6	7

Opponens: III/2 és III/3, hiányzik a függőleges tengely megnevezése.

Válaszom: A szezonális és kormegoszlási grafikonon az adott diagnózisú betegek százaléka van feltüntetve.

Opponens: III/3 táblázat: nem tudni, hogy kire vonatkozik a táblázat. Azokra akik TIBOLA tüneteivel kerültek megfigyelésre vagy az összes kullancs csípéses betegre. A táblázat nem informatív.

Válaszom: Opponensemnek sajnos igaza van, nem könnyű értelmezni ezt a táblázatot. Azt gondoltam, mivel a szövegben és az előző táblázatokban ugyanúgy 855 páciens szerepel, egyértelmű, hogy ez a táblázat is a teljes populációról (TIBOLA + Lyme) szól. A táblázat azt mutatja, hogy a nők körében a ló kontaktus lényegesen gyakoribb, mint a férfiak esetében, függetlenül attól, hogy Lyme vagy TIBOLA betegekről van szó. Emiatt ez egy fontos és informatív táblázat.

Opponens: III/5 ábra: két kép alatt szerepel ugyanaz a számozás. Lehet, hogy ugyanazon betegről van szó vagy csak el lett számozva a kép?

Válaszom: Két különböző betegről van szó, hibásan került mindkét kép alá ugyanaz a szám, noha ugyanazt a jelenséget mutatja be a két felvétel.

Opponens: III/1 táblázat: Miért vonta össze az azythromycin vagy co-amoxiclav. terápiában részesült betegek adatait? A szövegben a terápiára vonatkozóan leírtakat nem fedik a táblázatban megadott adatok. Javaslom a táblázat átszerkesztését megadva gyógyultak arányát is.

Válaszom: Opponensemnek abban igaza van, hogy az antibiotikumok hatékonyságát illusztráló táblázatban jobb lett volna a mediánokat megadni az átlagok helyett, így egyértelmű lett volna, amit a szövegben írtam, vagyis, hogy a doxycyclin volt a leghatékonyabb. Helyesen tehát a

gyógytartam mediánértéke: az azithromycin alkalmazása esetén 84, az Augmentinnél 53, a kezeletlenül maradt esetekben 45, a doxycyclin adása után 26 nap volt. Így a különbség erősen szignifikáns ($p < 0.01$). Valamennyi beteg meggyógyult, a gyógytartam erre utal. Némi magyarázatot igényel, hogy a kezeletlenül maradt betegek gyógytartamának mediánja alacsonyabb, mint az Augmentinnel (co-amoxiclav.) vagy az azithromycinnel kezelték. Ez nyilván abból adódik, hogy az enyhébb esetek maradtak kezeletlenül.

Íme, az átszerkesztett táblázat a mediánokkal és az antibiotikum-összevonás nélkül:

Antibiotikum-kezelés	Betegek száma	gyógytartam napokban, tól-ig	gyógytartam (napok - medián)
semmi	14	12-180	45
azithromycin	8	6-210	84
vagy co-amoxiclav.	10	9-160	53
doxycyclin	16	10-138	26
chloramphenicol	2	4-6	5
Többszörös kezelés	25		
Nincs adat	11		

Opponens: III/13 és a III/14. ábra : hiányzik a függőleges tengely megjelölése.

Válaszom: Az ábrákon az eloszlásokra illesztett ún. denzitás-függvények láthatók, az x tengelyen az életkor ill. a dátum, az y tengelyen pedig a denzitás látható. Ez utóbbi egy mértékegység nélküli matematikai segédeszköz. Az ábrák kizárólagos célja, hogy az eloszlások közötti szignifikáns különbségeket szemléltessék.

Még egyszer hálásan köszönöm Nagy Erzsébet Professzor Asszony minden részletre kiterjedő, alapos munkáját, elismerő szavait, és azt, hogy az MTA doktora pályázatom elfogadását javasolta.

Dr. Lakos András

Budapest, 2014. április 26.