

Opponensi vélemény MTA-doktori értekezésről

Dr. Peták Ferenc

A légúti és a szöveti mechanika szeparálásának jelentősége a légzőrendszeri elváltozások vizsgálatában

Az érdekes disszertációt teljes mélységében olyan olvasó értheti, érthetné meg, aki a biofizikában (ill. légzésmechanikában), élettanban és farmakológiában egyaránt járatos. A DT személyemet bizonyára a farmakológiai (és talán kissé az idegtudományi, kórélettani) vonatkozások kritikus értékelésére szemelte ki. Balszerencsés körülmény, hogy pont ezek az összefüggések némileg naív, helyenként nem-professionális módon vannak tárgyalva az értekezésben.

Ugyanakkor remélhetőleg bizhatok a Jelölt 33 vonatkozó közleményének szakmai bírálóiban. A publikációk zöme jelentős lapokban jelent meg (bár mindnyájan tudjuk, hogy ez nem általános gyógyszer az esetleges hibák kiküszöbölésére). A cikkek közül 11-ben a Jelölt első szerző. *A közleményekhez csatlakozna mindjárt az első kérdésem is, amelyről kérnék nyilatkozni: vajon a 10 „utolsó szerzős” közleményben a Jelölt munkacsportvezetői, ötletadói szerepet játszott-e.*

A továbbiakban is a dőlt betűs kérdésekre, megjegyzésekre szeretnék választ kérni.

A szokásos mennyiségi adatok: az új eredmények (ill. módszerek) ismertetése kb. 60 oldal, 48 informatív ábrával. Ezt követi az eredmények mintegy 30 oldalas megbeszélése (3 magyarázó ábrával) — ebbe a részbe beleértendő az új tudományos eredmények leszögezése is —, majd az irodalomjegyzék, a disszertáció alapját képező 33 publikáció felsorolása stb. Véleményem szerint a disszertáció beosztása logikus, itt semmi problémát nem látok.

A Jelölt 9 pontban sorolja fel az itt tárgyalt adatok újdonságát és a belőlük levont új következtetéseket (94-95. old.). Ezt alapvetően elfogadom, annak hangsúlyozásával, hogy számos biofizikai / légzésmechanikai kérdésben nem vagyok annyira otthon, hogy mértékadó módon nyilatkozhatnék. Ha néhány részlettel kapcsolatban kétségeim vannak, azt a továbbiakban jelezni fogom. **Úgy gondolom, az értekezés releváns kérdésekkel foglalkozik, és lényeges eredményeket mutat be.**

A 6. oldal megadja a rövidítések listáját. *Nézetem szerint ezekből túl sok van. A rövidítéseknek kb. az 1/3-a, 1/4-e fordul elő olyan gyakorisággal, ami használatukat indokolja. Ha legalább az ábraszövegekben szerepelne a rövidítések feloldása, az jelentős könnyebbség volna. Az ábraszövegek ettől eltekintve is gyakran túl rövidek, nem tartalmazzák pl. az alkalmazott szerek adásmódját és dózisát, ill. a beavatkozások jellegét, az állatfajt stb., így nemcsak a rövidítések jegyzékéhez, hanem a metodikai részhez is gyakran kell visszalapozni (néha eredménytelenül). Ez nehézkes. Itt jegyezném meg azt is, hogy az alkalmazott szerek írásmódja vegyes, egyeseké magyaros, másoké angolos (e-vel a végén), egy helyütt pedig (az 1. táblázaton belül) megtalálható ugyanazon szer nemzetközi neve (xilazin) és egy állatgyógyászati készítményének a neve (Rompun) egyaránt, két külön saját közleményre hivatkozva.*

Ettől eltekintve a szöveg általában gondos munka, kevés magyartalanság vagy elütés fordul elő. (Ez kellemes meglepetés a legelső mondat után, amelyből egy szó, talán az „alakját” valószínűleg kimaradt, így szerkezetileg értelmetlen.) Sorban haladva: 8. old. 2. bek.: *az alveoláris kapszula technika*

néhány szavas ismertetést megérdemelt volna. – 11. old. 1. bek. „...halotán [hatására?] Raw és Rti egyidejű esésére utaltak...”

2.2.2 Izomrelaxánsok légzésmechanikai hatásai, 11. old. úgy tűnik, mintha a hízósejt-aktivátorok hatását a Jelölt a hisztamin felszabadítására redukálná (amihez hozzájárulhat a sok könyv és publikáció által használt, elavult „hisztamin liberátor” kifejezés is); véleményem szerint alapos irodalmi tájékozódást igényelne annak felgöngyölítése, vajon ezek az anyagok csak hisztamint szabadítanak-e föl, vagy más, (a) a granulumban jelenlévő, ill. (b) nem-granuláris hízósejt-mediátorokat is (pl. a: proteázok, b: leukotriének). – Ugyanott, 2.3.1. pont: úgy tűnhet, mintha a Jelölt a kardiopulmonális kölcsönhatások élettani hátterét egy rövid bekezdéssel „intéznél el”, és utána már csak a patofiziológiai összefüggésekkel foglalkozna.

2.4.1. pont: A légúti tónus szabályozása: fiziológias háttér — itt a mediátoranyagoknak, ill. egy részüknek egy (föltehetően valahonnan átvett) meglehetősen felületes felsorolása található: „...a légúti átmérő regulációja a vegetatív idegrendszer által (kolinerg, adrenerg, és nem-adrenerg, nem-kolinerg – NANC), valamint bronchoaktív mediátorok (hisztamin, acetilkolin (ACh), nitrogén-monoxid (NO), endothelin, stb.) endogén felszabadulása...” Eltekintve attól, hogy az ACh paraszimpatikus neurotranszmitter, ennél a felsorolásnál jószerevel a semmi is jobb lett volna; nem tér ki arra, melyik anyag hörgszűkítő, melyik hörgtágító, melyek hatnak mind a hörgökön, mind a légúti nyálkahártyán; melyeknek milyen sejtek a forrásai (pl. melyeket nevezhetünk lokális hormonnak); az idegi mediátorok közt a szenzorosak megemlítése; az epitel-függő hörgtágulat érdekes mechanizmusa... - mindez értő tárgyalás mellett nem vett volna sok helyet igénybe. Megjegyzendő, hogy egy oldallal később, az állatkísérletes modelleknél érintőlegesen felbukkan a szenzoros mediátorok egy része. A hízósejtek immun-aktivációjával kapcsolatban azonban kimaradnak a leukotriének, amelyeknek pedig receptor-antagonistáit, ill. szintézisgátlóját gyógyszerként is alkalmazzák. -- A 14. old. alja: „...a véráramlás a vegetatív idegrendszer NANC és/vagy kolinerg részeit is modulálhatja, ami tovább fokozhatja a légúti simaizom tónust...”: mely vegetatív NANC hörgszűkítő mediátorra gondol a Szerző? – Szintúgy, 15. old.: „...a kisvérköri érrendszer szabályozásában részt vevő endogén mediátorok...” – melyekre gondol a Jelölt? – A lap alja: légúti remodelling; rövid definíció elkelt volna.

A célkitűzések megadása (16-17. old.) meglehetősen világos.

Anyagok és módszerek:

A hisztamin-, ill. metakolin provokációs tesztek elfogadott eljárások a pulmonológiában, így használatuk adekvát.

4.1.2., humán vizsgálatok (18. old.) – „...az illetékes Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottság engedélyével...” Tudomásom szerint nemcsak a humán vizsgálatokhoz, de még az emberi szövetek nem-diagnosztikai célú (tudományos) felhasználásához is az ETT-TUKEB, azaz országos szerv engedélye szükséges, a regionális bizottság egyetértése mellett.

4.2.1, szenzibilizálás: nincs megadva, hány napig tartott az inhalációs kezelés. 4.2.3. A koronária-elzárás éber vagy altatott állatokon történt? 4.2.4. „az eutanáziával végződő kísérleti állatokban” elég ügyetlen megfogalmazás.

Az 1. táblázatot egy szempontból már említettem. Fő gyengesége azonban az, hogy az 1. oszlop – ahelyett, hogy az alkalmazott modellt nevezné meg, szokatlan módon csak a dolgozat(ok) sorszámára utal. Kisebb

kérdések még: a 3. sor utolsó dobozában együtt szerepel két opioid agonista, a fentanil és a buprenorfin. Persze lehet, hogy két külön közleményről van szó. Egyébként a fentanilt (15 µg/kg) valóban ia, intraarteriálisan alkalmazták? Továbbá: a „párolgó anesztetikum” érthető fordítása az angol volatile anaesthetic-nek, de magyarul nem szoktuk használni, inkább inhalációs anesztetikumot mondunk. Összességében itt jegyezném meg, hogy — mivel a farmakológiai megközelítés a disszertáció jelentős részét képezi —, jó hatású lehetett volna, ha egy farmakológus átnézi a szöveget.

23. old., 4.3.3. pont: a 2. ábrára utalva a nyomásgenerátort és a tracheakanült összekötő ... polietilén katéter két végén mért nyomásokról esik szó. Bizonyára az én hibám, de csak egy nyomás-jelátalakítót látok. -- 4.6.2.3. pont: pulmonális konstriktiót = bronchokonstriktiót? -- 4.6.2.4. pont: milyen célból voltak altatva a gyerekek, és a kísérlet (anesztetikumok váltása) milyen mértékben befolyásolta a műtét, ill. beavatkozás folyamatát?

4.6.3.3. pont: kétlem, hogy az izomrelaxánsok-okozta bronchospazmust kizárólag hisztamin és / vagy ACh okozná (ld. később). A Jelölt túlságosan bízik az alkalmazott antagonistákban, módszerekben („kizárólag [XYZ]receptorok maradtak funkcionálisak...”) Egyébként a suprastine (helyesen: kloropiramin vagy chloropyramin), ill. a ranitidin dózisa ellen nem emelhető kifogás. A szerek adásmódja viszont nincs feltüntetve. „A preszinaptikus M1-M2 receptorok kiiktatása vagotómiával történt” mikor (akut, krónikus)? hogyan? Ha e receptorok posztjuncionálisan is megtalálhatók, mindkettő képes simaizom-összehúzódást kiváltani. A vagotómia hatásait naivitás e két receptortípus kiiktatására redukálni. Általában: a szerek, eljárások helyességére való irodalmi utalások inkább a saját munkákra korlátozódnak (főltehetően helytakarékosság céljából). A továbbiakban: 34. old., ii) pont: az állatok „angiotensin enzim konverter (ACE) inhibitorot és vízhajtót kaptak” az első kifejezést nem szeretném minősíteni, a második inkább köznyelvi, az orvosi nyelv a vizelethajtó, húgyhajtó, diuretikum kifejezéseket használja. A per os-t sem szoktuk törtvonallal kifejezni. -- 5. ábra: az iloproszt, ill. VIP infúziója 24 óra volt? Ha kevesebb, hány óra? – 36. old., statisztika: a leírás általános, ami nem volna baj, ha az eredmények megfelelő részeinél az alkalmazott módszerek meg volnának említve, ez azonban nem történik meg.

Eredmények

Technikai probléma, hogy az ábrák nagyon le vannak kicsinyítve, így a szimbólumok sok ábrán alig különíthetők el egymástól, beleértve a szignifikanciát jelölő *, ill. # jeleket is. Az ábraszövegek néhol nem világítják meg kellően a látnivalót. -- 2. táblázat: hány mérés átlagértékei vannak feltüntetve?-- 3. tábl.: „inhalált vagy intravénás” adás, nem tudni, melyik milyen. E táblázat felett: „...inhalációja hasonló mértékű emelkedést váltott ki Raw-ban...” – a megadott átlagértékek mérőszáma: 418, ill. 192, kb. kétszeres különbség (vagy valamit félreértettem?) -- 42. old., 5.2.2.: „...a konstriktor agonista...” – az ovalbumin nem nevezhető agonistának. -- A 43. old. alján: „...markánsabb emelkedését váltotta ki...”, nem egyértelmű, minél markánsabb. -- 45. old. : „Mind a négy (...) altatógáz csökkentette a Raw-t az adagolásukat követő első percben...”, továbbá „...a később is fennálló MCh-indukált konstriktió visszafordításában...” — Sem a szövegből, sem az ábrából nem világos, mennyi ideig kapták az állatok az altatógázt (végig a 10-perces periódus alatt?), és mikor a MCh-t (a 0. és 11. percnél?) Kérdésem továbbá, hogy az anesztetikumok által okozott (?) hörgszűkület direkt vagy reflexes hatás?

Izomrelaxánsok és bronchokonstriktió: 20. ábra: csak következtetni lehet arra, mit jelentenek a 0-közeli csoportok H20-nál. Egyébként ha minden hat, semmi se hat, tehát nézetem szerint nem sikerült eldönteni, vajon a hisztamin vagy az ACh lényegesebb. Újra fölmerül a vagotómia, mint a célra szerintem

alkalmatlan eszköz kérdése, ugyanakkor — mivel élő állatról van szó — a vagotómia hatása egész más, tovább vizsgálendő következtetéseket engedhet meg.

54. old. és 29. ábra: még mindig patkányról van szó? – 37. ábra és a hozzá tartozó szöveg: nem találok a szerotonin adásmódját. A szövegből úgy tűnik, mintha az 5-HT légúti hatásairól volna szó. Ugyanakkor tudható, hogy az 5-HT érhatai is jelentősek. -- 5.4.4. pont: ismét nincsenek néven nevezve a használt szerek. -- A 39. ábra szövege: ACE blokkolókkal kezelt állatok: + diuretikum, ahogy eddig? – a 61. old. közepe: „...állandó ED₅₀ értékek...” — Valódi ED₅₀-et ezekből az adatokból nem lehet számolni, mert nem ismeretes a kb. maximális hatás. Meg lehet tenni, hogy egy bizonyos nagyságú hatáshoz rendelhető dózisokat hasonlítunk össze, de akkor azt másképp kell elnevezni, és definiálni kell. -- 5.4.5. „...ACh-indukált...” — tehát itt nem metakolint használtak? -- 5.4.6. pont: Minden szert egyetlen dózisban használtak. Remélhetőleg ezt kiterjedt tájékoztató kísérletek alapján választották ki. -- a 41-42. ábra szövege: „Csoportazonosítók: ld. 6. ábra.” : nem olvasóbarát megoldás. -- 63. old.: „...VIP-val, iloprost, ET-1 receptor antagonistával és a prosztaciklin mechanizmust befolyásoló szerrel...” — melyikre gondol a Jelölt? Csak a szildenafil nincs felsorolva, arra viszont nem illik a leírás. – 47. ábra: a két legkisebb nagyság nincs megadva, a többi viszont ehhez van viszonyítva. – 48. ábra: a vízszintes tengely nincs definiálva (bár ki lehet találni).

A megbeszélés jól kidomborítja az eredmények újdonságát és potenciális hasznát. A 6.1.4. pontban a Jelölt a szenzibilizációval járó légúti gyulladást eozinofil-mediálnak minősíti. Ez valószínűleg túlzás. -- 72. old.: ha valaki a szerotonint eszközként használja (mint a Jelölt), valószínűleg nem szabadna elkerülnie a receptortípusok elemzését (legalább szakirodalmi szinten): az ATP mellett ennek az endogén anyagnak azonosították a legtöbb receptortípusát és –altípusát.

A légúti simaizomzat befolyásolását magyarázó 48. ábra kevert nyelvű, de további problémáim is vannak vele: úgy tűnik, mintha a ganglionáris átvitelben az M1 receptorok játszanák a fő szerepet; túlzottan biztos az M2 receptorok kizárólagos prejunkcionális elhelyezése; az ábraszöveg nem adja meg a rövidítések feloldását: mi a NP? – neuropeptid nem lehet, mert számos más neuropeptiddel együtt szerepel felsorolásban; a CGRP több állatfajban meglehetősen hatástalan a légúti simaizomzatra (bizonyára alacsony receptorszám miatt), de ha hatásos volna, akkor is relaxálnia kellene (ellentétben az ábrázolttal), mivel fő második hírvivője a cAMP. Talán nem tévedek nagyot, ha ezt az ábrát meglehetősen felületesnek minősítem. -- 48. ábra: a szerotoninról mált szoltunk. Itt csak annyit jegyezni meg, hogy a szerotonin csak bizonyos állatfajokban van jelen a hízósejteken, és az ember nem tartozik ezek közé. Szerepét állatban is csak antagonisták segítségével lehetne tisztázni, amihez az involvált receptortípus(ok) ismerete is szükséges volna.

Következtetések

A ii. pontban problematikusnak tartom a muszkarin-receptorokkal kapcsolatos következtetéseket (ld. korábban). A muszkarin-receptor altípusok vélelmezett gátlása helyett (vagy mellett) atropin adásával mindhárom fő típus blokkolását el lehetett volna érni.

Összefoglaló vélemény

A publikációs háttér ismeretében dr. Peták Ferenc disszertációját jelentős munkának vélem. Ezzel egybevág a disszertációról kialakult benyomásom is, amely azonban — mindenre kiterjedő szakértelem hiányában — nem nevezhető határozott véleménynek. A farmakológiai, részben pedig a kórélettani, idegtudományi vonatkozásokban viszont elég sok bizonytalanságot látok. Remélem, hogy opponens-

társaim, ill. a bizottság többi tagjai nálam jobban meg tudják ítélni a biofizikai, légzésmechanikai összefüggéseket, állításokat, következtetéseket.

Mindezek alapján javaslom a disszertáció nyilvános vitára bocsátását, sikeres védés esetén pedig Az MTA doktora cím odaítélését.

Pécs, 2014. dec. 9.

Dr. Barthó Loránd DSc

egyetemi tanár, farmakológus, idegtudós