

Válasz Prof. Dr. Koller Ákos opponensi véleményére

Mindenekelőtt köszönettel tartozom Koller Ákos Professzor úrnak azért, hogy értekezéssel behatóan foglalkozott, és hálás vagyok értékes és segítő észrevételeiért. Ószintén köszönöm annak elismerését, hogy az értekezés jelentős eredeti eredménnyel gyarapította a tudományszakot, ezzel hozzájárult annak továbbfejlődéséhez. Az alábbiakban válaszolok a felvetett formai és tartalmi kérdésekre, észrevételekre, követve azok bírálatban megjelenő sorrendjét.

I. VÁLASZOK A DOLGOZAT FORMAI KRITIKÁIRA ÉS MEGJEGYZÉSEIRE

Az Opponens elismerő szavai mellett természetesen elfogadom az idegen kifejezések túlzott használatának kritikáját, és elnézést kérek a néhol helytelenül írt szavakért. A dolgozat elkészítése során törekedtem minden idegen kifejezés magyar megfelelőjének használatára. Ez a szándék azonban időnként áldozatul esett a túlnyomórészt angol nyelvű szakirodalom alapján rögzült kifejezések automatikus előtörésének. Az ábraszövegekben és a táblázatokban előforduló angol helyesírású szavak valóban az eredeti közleményből történt átvétel miatt maradtak. A folyószövegben magyar helyesírással szereplő szavakat szerencsésebb lett volna az ábrákon, a táblázatokban és az ábraszövegekben is megtartani.

Az Opponens szóhasználattal kapcsolatos megjegyzésére, hogy a „tüdő konstriktor válasza” inkább a bronchusokra vonatkozna, az eredeti kifejezést szeretném megvédeni annak ellenére, hogy a szókapcsolat valóban szokatlan. Számos saját és tőlünk független irodalmi adat utal ugyanis arra, hogy a bronchoaktív szerek és beavatkozások a légúti simaizom tónus megváltoztatása mellett a tüdőszövet viszkoelasztikus tulajdonságait is befolyásolják. A szöveti válaszok légúti vagy pulmonális érrendszeri simaizomtól független jelenlétére a tüdőperifériából metszett szövetminták kontraktilis válaszai is utalnak¹⁻⁴. Mivel a dolgozat kiemelt figyelmet szentel a légutak és a légzőrendszeri szövetek mechanikai tulajdonságainak szeparált változásaira, a bírálat 5. pontjában idézett szöveggörnyezetben helyénvalónak érzem az általánosabb „tüdő konstriktor válasz” kifejezés használatát. Ez a légúti simaizomzat tónusfokozódása mellett a tüdőszövet kontraktilis válaszát is magába foglalhatja.

II. VÁLASZOK A TARTALMI KRITIKÁKRA ÉS MEGJEGYZÉSEKRE

Professzor úr megtisztel a dolgozat tartalmára vonatkozó pozitív megjegyzéseivel; ezekre a köszöneten kívül reagálni nem kívánnék. Az értekezés részletes elemzését magába foglaló észrevételek közül azokra reflektálnék, ahol kérdés vagy kritikai észrevétel merül fel.

„3. Részben a témaválasztáshoz kapcsolódik a „Célkitűzések” fejezet. Manapság szinte minden értekezésben ahány kísérletsorozatot ismertetnek, annyiféle célkitűzés szerepel. Szerintem ez nem helyes. A célkitűzés egy vagy két fontos dolog lehet, amelynek megvalósításához több dolgot kell természetesen elvégezni, így a részfeladat nem célkitűzés.”

Az Opponens célkitűzések tömörségére vonatkozó kritikai megjegyzésének jogossága mellett azt szeretném megjegyezni, hogy a 3. fejezet első bekezdése ilyen jellegű általános célkitűzés leírását célozta. Ezt követte a dolgozatba foglalt kísérletsorozatokhoz kapcsolódó specifikus célok meghatározása, amiket valóban célszerűbb lett volna részfeladatokként azonosítani.

„4. A vörös iszappal kapcsolatos mérések nem illenek a doktori értekezésbe. Amint ez a későbbiekben ki is derül, hiszen semmiféle használható új eredmény nem született. Azt mindenki gyanította, hogy a nagy koncentrációban adott vörös iszap por belégzése nem jó, de az eredmények semmivel sem vittek közelebb a tüdő mechanika és főleg a hatásmechanizmusok megértéséhez. Ez a „célkitűzés” tipikusan követi a „post hoc, ergo propter hoc” elvet.”

Mivel az értekezés egyik központi témája a légúti túlérzékenység és az azt kiváltó ingerek taglalása, és mivel tanulmányunk szerint a vörösiszap por belégzése ilyen jellegű elváltozásokat okozott a patkányok légzőrendszerében, érdemesnek tartottam ezeknek az eredményeknek a dolgozatba foglalását. Bár adataink valóban nem vittek közelebb sem a tüdőmechanika sem a hatásmechanizmusok megértéséhez, olyan fontos, addig megválaszolatlan kérdésekre adtak választ, hogy i) a por lejut-e tüdőperifériára, ii) befolyásolja-e a légzésmechanika alapértékeit, és iii) hatással van-e a tüdő külső ingerekre adott válaszára. Azt szeretném Professzor úr figyelmébe ajánlani, hogy közleményünk megjelenésének idején ebben a témában csupán egyetlen tanulmányt közöltek, amiben a por légzőrendszeri következményeit nem vizsgálták⁵. Ugyanakkor a szemcseméret-eloszlás alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a felporzott vörös iszap depozíciója a felső légutakra korlátozódik. Saját eredményeink az alveoláris falba történő beágyazódáson túl elsőként mutattak rá arra is, hogy a vörösiszap por inhalációja rövidtávon nem jelent nagyobb kockázatot a hasonló koncentrációjú városi pornál.

„7. Hiányolom az oszcillometria részletesebb ismertetését. Mennyiben hozott ez az eljárás új eredményeket? Ezt le kellett volna vezetni, vagy legalább is részletesebben ismertetni.”

Az oszcillometria részletes ismertetése a PhD értekezésem témája volt, ezért nem tartottam szükségesnek a dolgozatba foglalását. Az Opponens azon kérdésére, hogy a módszer mennyiben hozott új eredményeket, két lényeges tényezőt szeretnék kiemelni.

Egyrészt a légzésmechanika klasszikus mérési módszereivel kapott teljes tüdő- vagy légzőrendszert jellemző kevert paraméterekkel szemben a módszer lehetővé teszi a légutak és a légzőrendszeri szövetek mechanikai tulajdonságainak szeparált mérését. Ezzel számos olyan kórkép légzőrendszeri vonatkozásait sikerült elsőként tisztáznunk (pl. hiperoxia vagy hipoxia), melyekben a légúti és a szöveti válaszok ellentétesek, és ezért az egymást kioltó hatások a korábbi mérések alapján rejtve maradtak.

Másrészt, az oszcillometriával meghatározott alacsonyfrekvenciás mechanikai impedancia lehetővé teszi a légúti és a szöveti paraméterek neminvazív mérését. Ez azzal is társul, hogy pl. a spirometriával ellentétben, a mért alanytól nem követel meg speciális légzési manővereket a mérés során. Ezek az előnyös tulajdonságok nemcsak állatokon végzett, akár önkontrollos követéses kísérletek végrehajtását tették lehetővé, hanem a humán alkalmazások előtt is széles perspektívát nyitottak.

Bár mindét fő módszertani újdonságot a dolgozat közvetett módon tartalmazza, ezek kiemelése valóban még jobban hangsúlyozhatta volna eredményeink újszerűségét.

„8. Módszertani kérdésnek tartom, hogy pl. a 63. oldalon különböző dózisokat miért $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dimenzióban adott meg és miért nem moláris mennyiségeket hasonlított össze? Csak ennek lenne értelme.”

A dózisok dimenziójában azért használtunk „ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ”, „ mg/kg ” vagy „ mg/ml ” mértékegységeket, mert állatkísérleteinknek közvetlen klinikai vonatkozásai voltak, és a bronchoprovokációs szerek dózisainak megadásánál követni szerettük volna a klinikai gyakorlatban alkalmazott mértékegységeket. A metakolin moláris tömegét (160.234 g/mol) figyelembe véve a 63. oldal adatait valóban megadhattuk volna moláris mennyiségben is ($20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} = 0,12 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$), de így a többi laboratóriumból származó eredmények közvetlen összehasonlítása lett volna nehezebb.

Különböző szerek dózishatásainak közvetlen összevetése továbbá nem tartozott a dolgozat fő céljai közé. Ezért amennyiben különböző dózisok szerepeltek, ezek inkább egy adott szer koncentrációváltozására vonatkoztak, ahogy ezt az Opponens által említett 63. oldal grafikonjai is példázzák.

„9. A rövidítések táblázata manapság elengedhetetlennek számít, mégis nem mindig jelent segítséget. Az állandó előre lapozgatás nehézkessé teszi az olvasást. Bizonyos esetekben a leírás a rövidítések kibontását elbírná, és ezzel a szöveg sokkal könnyebben érthetővé válik.”

A rövidítések használatánál csakugyan mértéktartóbb lehettem volna, esetenként azok teljes kiírása javította volna a szöveg érthetőségét.

„10. Nem szerencsés továbbá a betűszavak (cAMP pl.) és a fizikai fogalmak/mennyiségek szerepeltetése azonos táblázatban. Az utóbbira példa a „G” és „H”. A fizikai fogalmak csak akkor értelmezhetőek, ha tudjuk a dimenziójukat is. Ez utóbbi kettőé mindkét esetben H₂O cm (nyomás)/ ml (térfogat). Hiányzik e két mennyiség származtatása. Ezek értelmezése már csak azért is fontos lett volna, mert a szöveti ellenállás lényeges paraméterei és nagyon sokszor előfordulnak.

11. Hasonlóan bizonyos fizikai mennyiségek meghatározása, esetleg levezetése hiányos. Ilyen pl. a légúti intransz (Iaw). Ez nem egy szokványos fogalom.

12. A 4.3.4. fejezetben a modellillesztéshez használt egyenlet több olyan elemet is tartalmaz, amelyek biológiai jelentése, sőt dimenziója sem ismert az olvasó számára, ezért érthetetlenek.”

Az Opponens modellparaméterek leírására vonatkozó kritikai megjegyzéseire összevont formában válaszolnék. Valóban célszerű lett volna a származtatott mennyiségek rövidítéseinek és a fizikai fogalmak betűszavainak külön táblázatban szerepeltetése, bár talán ebben az esetben egy rövidítés megtalálása a két táblázat valamelyikében újabb olvasási nehézséget jelenthetett volna. Az Opponens által említett G és H származtatása szerepel a dolgozat 4.3.4. fejezetében, azok dimenziója az egyenletből következik. A G a légzőrendszer szöveteinek energia disszipációját írja le, azaz a belső energiavesztéssel kapcsolatos csillapítási tényező. H a szövetek rugalmasságát tükrözi, vagyis azok energiatároló képességével arányos. A paraméterek ilyen jellegű, bár ennél felületesebb értelmezése megjelenik a fejezet utolsó bekezdésében.

Az inertansz a légutakban levő gáz ciklikus gyorsításához szükséges tehetetlenséggel arányos együttható, értéke egyenesen arányos a légutakban lévő gáz sűrűségével és a gázoszlop hosszával, de fordítottan arányos a légúti keresztmetszettel. Ennek a részletes magyarázatnak a kimaradása az értekezésből annak tulajdonítható, hogy a spontán légzés frekvenciatartományában ez a légzésmechanikai paraméter gyakorlatilag elhanyagolható mértékben járul hozzá a légzőrendszer impedanciájához. Ennek megfelelően a dolgozat következtetései is a legritkább esetben alapulnak az inertansz változásokra, ezen paraméter értékeit inkább a teljesség kedvéért szerepeltettük.

„13. Fontos tartalmi hiba, hogy szinte mindenütt hiányoznak az esetszámok.”

A dolgozatba foglalt tanulmányok taglalásakor az esetszámok valóban hiányoznak, ezeket minden esetben az eredeti közlemények tartalmazzák.

„14. A 14., 19., 21. ábra leírása nem felel meg pontosan az ábrának. A 34. ábrán hiányzik a vízszintes tengely feliratozása. Csak a szöveg elolvasása után derül ki, hogy mi mit jelent.”

Az eredmények taglalásakor arra törekedtem, hogy az ábrák, azok feliratai és a vonatkozó folyószöveg a közölt adatok egyértelmű magyarázatát adják, a redundancia elkerülése mellett. Talán erre az utóbbira túlságosan is nagy figyelmet fordítottam, ami néhány ábra esetén az érthetőség rovására ment.

Az Opponens megjegyzését követően az idézett ábrák szövegét újra átolvasva a 14. ábra

felirata megfelel a rajta szereplő adatoknak. Annak önálló értelmezése azonban csakugyan nehézkes. Ahogy azt a felirat és a szöveg taglalja, a 14. ábrán valóban légúti és szöveti paraméterek változása látható 3 egymást követő metakolin provokációt követően patkányok 5 csoportján. Az valóban okozhat értelmezési nehézséget, hogy a háromszor ismételt provokációt 0 MAC, 1 MAC és 2 MAC címkék azonosítják. Ezekkel az intravénás altatás (0 MAC), valamint 1 és 2 MAC dózisu altatógáz adása alatti százalékos változásokat értettem.

A 19. ábra és annak felirata véleményem szerint összhangban van. Nyulak két csoportján ábrázolja a légúti ellenállás maximális változását ($R_{w,max}$), és a csúcsválasz idejét (T_{Rawmax}) három különböző izomrelaxáns beadását követően. Az üres oszlopok a normál nyulak, míg a teli oszlopok a szentitizált állatok adatait ábrázolják.

A 21. ábra leírását alaposan újraolvasva a lehetséges stiláris kifogások mellett én tisztelettel nem fedezek fel pontatlanságot. Ez az ábra valóban a légúti és a szöveti mechanikai paraméterek egyedenkénti értékeit és csoportátlagait ábrázolja egerek 4 csoportján (CTRL, 24h, 48h és 60h). Rti és Rrs értékeit a spontán légzés frekvenciáján a modellparaméterekből számítottuk. Esetleg abban szorulhatna az ábraszöveg finomításra, hogy az Rrs kevert módon tartalmazza a légúti és szöveti tulajdonságokat, így ez egy összetett jellemző.

A 34. ábra vízszintes tengelyén feltüntetett állapotok jelentése valóban csak a csatolt ábrafeliratból derül ki, ezért az értelmezési nehézségért elnézést kérek.

„15. A 44. ábrát nehéz megérteni. Hogyan lehet az összes adatot egyetlen regressziós egyenessel jellemezni? Ennek biológiai jelentősége erősen megkérdőjelezhető.”

A 44. ábrán a pulmonáris artériás nyomás szisztolés értékeit vetettük össze a légúti túlérzékenységre jellemző mérőszámmal. Ezzel azt a kérdést szerettük volna megválaszolni, hogy van-e közvetlen kapcsolat a légúti túlérzékenység és a pulmonális hemodinamika között. A 6 csoport állataiból származó eredményeket egyenkénti, és összevont adatsoronként is értelmeztük. Az utóbbi felfogásnak véleményem szerint azért lehet létjogosultsága, mert a pulmonális vérnyomást itt mi nem biológiai, hanem fizikai jellemzőként értelmeztük, és a csoportbesorolás (és ennek megfelelően a kezelés) a kérdés megválaszolása szempontjából közömbösnek tekinthető.

„16. A szerző többször említi a szöveti kontrakció fogalmát. Ezt hogyan kell értelmezni? A kérdés az, hogy mi húzódik össze és főleg milyen mechanizmussal? Vagy egyszerűen csak arról van szó, hogy a légtartalom változása (pl. bronchokonstrikció/dilatáció miatt) változtatja a rostok feszítettség állapotát, és ez vezet a szövet tágulásához, illetve összehúzódásához?”

Az Opponens által felvetett, a szöveti kontrakció fogalmára vonatkozó kérdés a légzésmechanikai kutatások egyik legérdekesebb területére irányul. Ahogy arra már korábban utaltam, Kapanci és munkatársai már a hetvenes évek közepén kísérletes bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a kimetszett tüdőszövet kontraktilis válaszra képes, és ez az összehúzódás a hörgők vagy a tüdőerek simaizomzatának aktivációjától független¹⁻⁴. Ezt a viselkedést az alveoláris szeptumban lévő aktin és/vagy egyéb, rugalmas rostkötegeket tartalmazó sejtek intrinszik aktivációjának tulajdonították, melyeket „kontraktilis szövetközi sejteknek” neveztek el (felfedezőjük nyomán „Kapanci sejtek”-ként is ismertek).

A kép teljességéhez azonban az is hozzátartozik, hogy az aktív, légúti vagy érrendszeri simaizmoktól független tüdőszöveti összehúzódás létét későbbi közlemények megkérdőjelezték. Bizonyítékot szolgáltatott ugyanis arra, hogy a légúti simaizomzat összehúzódása önmagában képes befolyásolni a tüdőszövet viszkoelasztikus tulajdonságait⁶. Ez a jelenség hasonló az általunk is részletesen taglalt kardiopulmonális kölcsönhatások azon vetületéhez, ahol a kisvérköri hemodinamika akut változása a tüdőszövet mechanikai tulajdonságira is hatással bír⁷. Bár a tüdőszövetek mechanikai állapotára a közvetett hatást kifejtő mechanizmusok jelenléte megkérdőjelezhetetlen, ez véleményem szerint nem zárja ki azt, hogy a tüdőszövet aktív

összehúzóásra vagy relaxációra is képes. Tehát valószínűleg a közvetlen és közvetett mechanizmusok együttes jelenléte valószínűsíthető, bár ezek súlya a különböző tüdőszöveti mechanikát is érintő kórképekben nem tisztázott. Ez jelenleg is a légzésmechanikai kutatások egyik legizgalmasabb területét jelenti.

Végezetül ismét hálásan köszönöm Koller Ákos Professzor úrnak munkám alapos áttekintését, eredményeink elismerését, támogató megjegyzéseit és építő kritikáit, valamint azt, hogy az MTA doktora cím odaítélését javasolja.

Szeged, 2015. február 13.



Peták Ferenc

Irodalom

1. Drazen JM, Schneider MW: Comparative responses of tracheal spirals and parenchymal strips to histamine and carbachol in vitro. *J Clin Invest* 1978; 61: 1441-7
2. Kapanci Y, Assimacopoulos A, Irle C, Zwahlen A, Gabbiani G: "Contractile interstitial cells" in pulmonary alveolar septa: a possible regulator of ventilation-perfusion ratio? Ultrastructural, immunofluorescence, and in vitro studies. *J Cell Biol* 1974; 60: 375-92
3. Dolhnikoff M, Morin J, Ludwig MS: Human lung parenchyma responds to contractile stimulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1607-12
4. Salerno FG, Kurosawa H, Eidelman DH, Ludwig MS: Characterization of the anatomical structures involved in the contractile response of the rat lung periphery. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 734-40
5. Gelencser A, Kovats N, Turoczi B, Rostasi A, Hoffer A, Imre K, Nyiro-Kosa I, Csakberenyi-Malasics D, Toth A, Czitrovsky A, Nagy A, Nagy S, Acs A, Kovacs A, Ferincz A, Hartyani Z, Posfai M: The red mud accident in Ajka (Hungary): characterization and potential health effects of fugitive dust. *Environ Sci Technol* 2011; 45: 1608-15
6. Mitzner W, Blosser S, Yager D, Wagner E: Effect of bronchial smooth muscle contraction on lung compliance. *J Appl Physiol* (1985) 1992; 72: 158-67
7. Petak F, Habre W, Hantos Z, Sly PD, Morel DR: Effects of pulmonary vascular pressures and flow on airway and parenchymal mechanics in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* (1985) 2002; 92: 169-78