

Válasz Prof. Dr. Magyar János opponensi véleményére

Először is köszönöm Magyar János Professzor úrnak, hogy vállalta értekezésem bírálatát. Köszönöm elemző megjegyzéseit, építő jellegű kritikai észrevételeit és kérdéseit, valamint hogy annak nyilvános vitára bocsátását javasolta. A különböző témakörökkel kapcsolatos kérdéseire sorrendben a következő válaszokat ajánlom Professzor úr figyelmébe:

„1. A dolgozatban több helyen is előfordul, hogy olyan tüdő vagy légúti paraméter változását demonstrálja, melyek meghatározásának módja nem szerepel a Módszerek fejezetben. pl. hogyan mérték, illetve számították kézpalkotó eljárás segítségével a ventilációs paramétereket (38. oldal, 8. ábra, Atelectasia%, Alulventilált%, Túlfeszített%)? Hogyan mérték, hogyan számította a légúti simaizom kontrakció sebességét (V_o) és a relatív megváltozásának maximumát (dC_{Rawmax}) (57. oldal)?”

A dolgozat elkészítése közben arra törekedtem, hogy az eredeti közleményekből minden paraméter definícióját, és azok meghatározásának módját átemeljem. Ennek ellenére az Opponens által említett, az értekezés fő témája szempontjából kisebb jelentőségű jellemzők számítási módjának leírása valóban kimaradt a dolgozatból.

A kézpalkotó eljárás segítségével számított tüdőventilációs paraméterek meghatározása a nemzetközi irodalomban elfogadott módszernek megfelelően, Hounsfield egységekben (HU) kifejezett CT szám alapján történt¹. Mivel a -1000 HU felel meg a levegőnek, így a túlfeszített, magas légteltségű tüdőrégiókat -900 HU alatt definiáltuk. Hasonlóképp, a kis légteltségű atelektatikus tüdőrégiókat olyan területként értelmeztük, melyek a lágy szövetek -100 és 0 HU közti tartományába estek. A köztes, levegő és lágy szövet keverékeként értelmezhető tüdőrégiók minősítése normál volt a -900 és -500 HU közötti, míg alul ventilált a -500 és -100 HU tartományokban.

Kategória	Hounsfield egység
Atelektázia	-100 < HU < 0
Alul ventilált	-500 < HU < -100
Túlfeszített	HU < -900

Altatott nyulakban a légúti simaizom kontrakció sebességét (V_o) a 2 másodperces felbontással mért légúti ellenállás (18. ábra) két egymást követő értékének különbségeként számítottuk, ami a légúti ellenállás idő szerinti első deriváltjaként értelmezhető. A dC_{Rawmax} pedig a 2 másodpercenként meghatározott légúti ellenállás változásának maximuma a kontroll állapothoz képest.

„2. 26. oldal. A bejuttatott bronchoalveolaris mosófolyadék az 50-60%-át kapták vissza. A mosófolyadék lejut-e az alveolusokig, illetve a visszakapott mosófolyadék valóban az alveolusokból származik? Ez ugyanis fontos az eosinophil sejtek szám emelkedés pontos megítélése szempontjából.”

Egyetértek Professzor úrral abban, hogy a mosófolyadék alveoláris térbe jutásának kérdése fontos az eozinofil sejtek pontos megítélése szempontjából. Két korábbi eredmény is alátámasztja a módszertanunk ilyen vonatkozású helyességét. Egyrészt egy saját, az értekezésben nem szereplő tanulmányunkban², másrészt egy amerikai laboratóriumban is összevetésre kerültek a részleges és a teljes hörgőmosás eredményei³. A teljes hörgőmosásnál garantált az alveolusok elérése, és egyik tanulmányban sem mutatkozott szignifikáns különbség a két módszerrel kapott eozinofil sejtszám eredmények közt. Tehát nagy valószínűséggel az általunk alkalmazott részleges hörgőmosással bejuttatott mosófolyadék is lejutott az alveolusokig, és onnan visszanyerve megbízható eredményeket szolgáltatott.

„3. Mi az oka annak, hogy az ovalbumin-indukált oszcillációs légúti konduktansz (Caw) és a képalkotással kapott légúti keresztmetszet (CAaw) változása között gyenge a korreláció, ugyanakkor a metakolin provokációt követően az összefüggés statisztikailag szignifikáns volt (7. ábra).”

A légúti paraméterek korrelációiban fennálló különbségek megválaszolására fontos annak áttekintése, hogy a képalkotással meghatározott légúti keresztmetszetet a két tüdőfélbe vezető főhörgő keresztmetszeti képéből nyertük, míg az oszcillációs légúti konduktansz a teljes légúti fa geometriai viszonyait tükrözte. Eredményeink szerint az ovalbumin-indukált bronchokonstrikció inkább a tüdő periférián fejtette ki hatását, ami jelentkezett az oszcillációs konduktansz csökkenésében, de nem mutatkozott a képalkotással meghatározott főhörgő-késkeresztmetszet változásában. Ebből adódóan a gyenge korreláció valószínűleg annak tulajdonítható, hogy a kétféle módszerrel kapott adatok olyan különböző tüdőkompartmenteket tükröztek, melyek közül csak az egyik mutatott szignifikáns változást. Ezzel szemben az intravénás metakolin a centrális légutak szűkületét okozta. Ez egyöntetűen jelentkezett mind az oszcillációs konduktansz, mind a képalkotással meghatározott főhörgő átmérő változásaiban is, köztük szignifikáns korrelációt eredményezve.

„4. 40. oldal 10. ábra, az eosinophil és a neurophil sejtek számának összege az elmarad a teljes sejtszámtól. Milyen egyéb sejteket azonosítottak még a bronchoalveolaris mosófolyadékban, volt-e ebben szignifikáns különbség az egyes csoportok között. A jelölt szerint "mindhárom gyulladós sejtszám értéke csak a negyedik csoport krónikus OVA inhalációjának kitett állataiban okozott szignifikáns ($p < 0,05$) emelkedést". Az ábra neurophil sejtszámot bemutató része nem ezt tükrözi.”

Korábbi irodalmi eredményekkel összhangban a bronchoalveoláris mosófolyadékban azonosított sejtek maradéka nagyobb részt falósejt, kisebb részt limfocita volt^{4,5}. Szintén az irodalmi adatok többségével összhangban ezek nem emelkedtek OVA szenzitizációval.

Az ábrához kapcsolódó megállapítás helytálló, a negyedik csoport állataiban valóban szignifikáns emelkedést tapasztaltunk mindhárom gyulladós sejtszámban. Sajnos a szignifikancia jelzése az ábráról lemaradt.

„5. A 13. ábrán a metakolin intravénás alkalmazása markánsabb légúti ellenállás növekedést váltott ki, mint a szer inhalációja. A 12. ábrán viszont közel azonos hatást látunk. Mi lehet a különbség oka? Mi volt az oka annak, hogy a szalbutamol iv. alkalmazása előtt az aeroszoloszt metakolin nem növelte meg szignifikánsan a légúti ellenállást (13. ábra bal alsó panel).”

Saját eredményeinkkel összhangban a vonatkozó irodalom egységes abban, hogy a metakolin intravénás infúziója a proximális légutak konstrikcióját okozza kisebb mértékű disztális hatások mellett. Ilyen szempontból a 12. és 13. ábrák adatai konzisztensek.

Inhaláció formájában bejuttatott metakolin centrális és perifériás hatásaiban viszont a korábbi eredmények lényegesen megoszlóbbak, ami valószínűleg az inhaláció standardizálás hiányának tulajdonítható. A lélegeztetési (vagy légzési) mintázat és az aeroszoloszt részecskeméret-eloszlás jelentős befolyásán kívül eredményeink arra utalnak, hogy a provokációs szer dózisének és expozíciós idejének aránya is szerepet játszik a tüdőválaszok jellegében. A 12. ábrán a metakolin nagy dózisé (125 mg/ml), de rövid idejű (90 mp) inhalációja jelentős légúti konstrikciót okozott. A 13. ábra adatai ellenben jóval kisebb dózisé (1 mg/ml), de hosszú metakolin inhalációból (30 perc) származtak, mivel itt egy állandósult konstriktor állapot fenntartása volt a cél. Ahogy azt az eredeti közleményünkben kifejtettük⁶, ilyen folyamatos provokáció is kiváltotta a centrális légutak konstrikcióját. Ez a hatás azonban átmenetinek bizonyult, és idővel a tüdőperifériát jellemző paraméterek emelkedésének dominanciája állandósult. Valószínűsíthető tehát, hogy a metakolin kis dózisé, de hosszabb idejű inhalációja inkább a perifériás mechanikai jellemzőket rontja, és ez állhat a két ábrán kapott eredmények közti különbség hátterében.

„6. A 2. táblázatban foglalja össze az anesztézia során használt gázkeverékek viszkozitását. A deszflurán 2 MAC értékeit kivéve, a viszkozitás változása kisebb volt, mint 2%. Hogyan mérték a gázkeverékek viszkozitást, mekkora volt mérőrendszer és a mérések hibája?”

Az altatógázok sűrűségének és viszkozitásának meghatározására a kényszerített oszcillációs berendezés olyan módosítását használtuk, amely egy ismert geometriájú polietilén cső bemenő impedanciájának mérését tette lehetővé⁷. Az impedancia valós részéből, azaz a rezisztív komponensből, a csőben levő gázkeverék viszkozitását a Hagen-Poiseuille törvény felhasználásával határoztuk meg. Mivel méréseink közel ideális, zajszegény környezetben történtek, azok relatív mérési hibája alacsony, 1% alatt volt (az archivált adatokat újra elővéve a viszkozitás eredmények variációs együtthatója 0,92%).

„7 A 75. oldal második bekezdése szerint "... a légúti simaizom tónus csökkenését a vagális aktivitás inhibícióján kívül a feszültségfüggő kalcium csatornák és a kalcium-aktivált ATPfüggő ioncsatornák gátlásával fejtik ki." Milyen kalcium-aktivált ATP-függő ioncsatornák működésére gondolt? A 49. ábra pontosításra szorul, a kálium csatornák gátlása ugyanis nem relaxáló hatású.”

Az Opponens az inhalációs anesztetikumok ioncsatornákra kifejtett hatásainak pontosításával a tudományterület egyik ellentmondásos területére irányítja rá a figyelmet. Irodalmi adatok a kalcium-aktivált klór csatornák (Cl^{Ca}) gátlásának szerepére utalnak a légúti simaizom relaxációjában inhalációs anesztetikumok adását követően^{8,9}. Ennek megfelelően az Opponens által idézett mondat is elsősorban a Cl^{Ca} csatornákra vonatkozott.

Az inhalációs anesztetikumok kálium csatornákra (K^+) kifejtett hatásának vonatkozásában az irodalmi adatok ugyanakkor ellentmondásosak. Bár a K^+ csatornák aktiválása fontos szerepet játszik a vaszkuláris simaizomzat relaxációjában, az izofluránról és a szevofluránról a K^+ csatornák gátlását mutatták ki bronchiális és tracheális simaizomsejteken, az inhalációs anesztetikumok bronchodilatációs hatásainak ellenére⁸. Az ellentmondás feloldására javasolt mechanizmus igazolása, mely a muszkarin receptor-stimuláció által már megelőzően kiváltott jelentős K^+ áram csökkenésével magyarázza az inhalációs anesztetikumok ezen paradox hatását, mindenképp további vizsgálatokat igényel. Ezek fényében a 49. ábra K^+ csatornára vonatkozó része valóban az ellentmondásos irodalom egyoldalú figyelembevételére alapult, és ennek megfelelően kétségtelenül átgondolásra érdemes.

„8. A kényszerített oszcilláció módszere mennyire alkalmas a kis légutak ellenállásának megítélésére?”

Bár a tüdő ún. csendes zónája, azaz a disztális kislégutak felelőssége számos légzőrendszeri betegségben (pl. asztma, COPD) meghatározó, a klasszikus légzésfunkciós tesztek a tüdő e régiójáról igen korlátozott információt szolgáltatnak. Ezért az Opponens a kényszerített oszcilláció kis légúti ellenállás megítélésére vonatkozó kérdése a légzésfunkciós vizsgálatok kiemelkedő jelentőségű területét érinti.

A légúti átmérő változásának klasszikus ún. „trombita-modelljéből” - azaz a periféria felé folyamatosan táguló légúti összkeresztmetszetből - adódóan a légúti ellenállás elsősorban a centrális légutak geometriáját tükrözi. A kislégutak szűkületére a pulmonális impedancia spektrum alacsonyfrekvenciás szakaszának megváltozása utalhat. Ennek számszerűsítésére több lehetőség adódik. A kislégúti funkcióra túlzottan leegyszerűsített, bár gyakran használt mérőszámot szolgáltathat az alacsony és közepes frekvenciás valós részek különbsége (pl. R_5 - R_{15} , azaz az 5 és 15 Hz-es rezisztenciák különbsége¹⁰). A disztális légutak geometriájának változásáról, és az ott kialakult ventillációs heterogenitások jelenlétéről helytállóbb képet szolgáltat az alacsonyfrekvenciás pulmonális impedancia modell alapú értékelése. Idegen gázokkal végzett kísérleteink például rámutattak, hogy az egykompartmentes légúti és

konstans fázisú szöveti modell esetén a valós rész frekvenciafüggését leíró G paraméter emelkedése a képzetes részt jellemző H változás nélkül heterogén kislégúti szűkület kialakulását tükrözi¹¹. Ennél a megközelítésnél is jóval kifinomultabb lehetőséget kínál a kislégúti ellenállás átlagos értékének, és a párhuzamos fastruktúra heterogenitásának becslésére a pulmonális impedancia spektrum többkompartmentes modell alapú értelmezése. Suki Béla és munkatársai által kidolgozott modellt¹² - mely a párhuzamos légutak eloszlásfüggvényének optimalizálására épül - mi is sikerrel alkalmaztuk altatott nyulakban¹³. Bár a modell az átlagos légúti ellenállás mellett a párhuzamos kislégúti ágak ellenállásainak eloszlásáról is információt szolgáltat, a modellparaméterek sikeres identifikálásához kiváló jel-zaj viszonyú, széles frekvenciatartománybeli mérések és kifinomult globális optimalizálási algoritmusok szükségesek, ami egyelőre gátat szab a módszer szélesebb körű elterjedésének.

Végezetül még egyszer köszönöm Magyar János Professzor úr bírálatát, értékes észrevételeit és azt, hogy a dolgozat elfogadását ajánlotta.

Szeged, 2015. február 13.



Peták Ferenc

Irodalom

1. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR: What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1701-11
2. Novak Z, Petak F, Banfi A, Toth-Szuki V, Barati L, Kosa L, Bari F, Szekely E: An improved technique for repeated bronchoalveolar lavage and lung mechanics measurements in individual rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 154: 467-77
3. Varner AE, Sorkness RL, Kumar A, Kaplan MR, Lemanske RF, Jr.: Serial segmental bronchoalveolar lavage in individual rats. *J Appl Physiol* (1985) 1999; 87: 1230-3
4. Careau E, Proulx LI, Pouliot P, Spahr A, Turmel V, Bissonnette EY: Antigen sensitization modulates alveolar macrophage functions in an asthma model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L871-9
5. Elwood W, Lotvall JO, Barnes PJ, Chung KF: Characterization of allergen-induced bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in actively sensitized brown-Norway rats. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 951-60
6. Petak F, Wale JL, Sly PD: Effects of salbutamol and Ro-20-1724 on airway and parenchymal mechanics in rats. *J Appl Physiol* (1985) 1999; 87: 1373-80
7. Habre W, Asztalos T, Sly PD, Petak F: Viscosity and density of common anaesthetic gases: implications for flow measurements. *Br J Anaesth* 2001; 87: 602-7
8. Chen X, Yamakage M, Namiki A: Inhibitory effects of volatile anesthetics on K⁺ and Cl⁻ channel currents in porcine tracheal and bronchial smooth muscle. *Anesthesiology* 2002; 96: 458-66
9. Yamakage M, Chen X, Kimura A, Iwasaki S, Namiki A: The repolarizing effects of volatile anesthetics on porcine tracheal and bronchial smooth muscle cells. *Anesth Analg* 2002; 94: 84-8, table of contents
10. Goldman MD, Carter R, Klein R, Fritz G, Carter B, Pachucki P: Within- and between-day variability of respiratory impedance, using impulse oscillometry in adolescent asthmatics. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 312-9
11. Petak F, Hantos Z, Adamicza A, Asztalos T, Sly PD: Methacholine-induced bronchoconstriction in rats: effects of intravenous vs. aerosol delivery. *J Appl Physiol* (1985) 1997; 82: 1479-87
12. Suki B, Yuan H, Zhang Q, Lutchen KR: Partitioning of lung tissue response and inhomogeneous airway constriction at the airway opening. *J Appl Physiol* (1985) 1997; 82: 1349-59
13. Bayat S, Strengell S, Porra L, Janosi TZ, Petak F, Suhonen H, Suortti P, Hantos Z, Sovijarvi AR, Habre W: Methacholine and ovalbumin challenges assessed by forced oscillations and synchrotron lung imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 296-303