

Dr. med. habil. Németh Norbert tanszékvezető egyetemi docens
„Haemorheologiai vizsgálatok a kísérleti sebészeti és mikrosebészeti
kutatások szolgálatában” címmel (Debreceni Egyetem, 2016) benyújtott
MTA doktori pályázatának bírálói véleményezése

Az értekezés természettudományos egzaktsággal megírt, mintegy negyedszáz oldalas **IRODALMI ÁTTEKINTÉS**-e (2. fejezet) után, kíváncsiságból, rögtön az **Addendum**-ként közölt apró betűs, líraiságra hajló utolsó, **Gondolatok a haemorheologia interdiszciplináris vonatkozásairól** c. 4-oldalas 13. fejezetet olvastam el. Esszéjében a Jelölt deklarálta, hogy a zene művelése részét képezi az életének, emellett érveket igyekezett felhozni a haemorheologia, a zene, valamint a medicina összefüggéseire is. Felmerült bennem a kérdés, hogy mi lehetett Németh dr. célja e rövid fejezet közlésével? Bizonyágtétel, vallomás egy nemes, már életmű értékű hobbjáról - a zeneszerzésről és a zenélésről - vagy pihentető lazítást kínálni az olvasónak a közel 130 oldalas tömény szakmai tanulmány után? A röviden, kissé eklektikusan felvetett témaelemek, kérdések ugyan megérdemelnének egy részletes kifejtést és diszciplinált válaszkeresést, miként ez irányban tett is Németh dr. néhány figyelemreméltó lépést korábbi publikációiban, de féltő, hogy e helyütt ez messze elvinne a haemorheologia klinikai élettanától és kórélettanától. E formában és terjedelemben viszont ez a fejezet lényegi új megállapításokat – véleményem szerint - nem tartalmazhat. A zenei élmény bizonyított kognitív korrelációi mellett evidensek annak affektív (emóció, motiváció) összefüggései is a szervezet rendkívül bonyolult, finoman szabályozott vérkeringési mintázataival a mintegy 40 ezer km hosszú érpálya mentén. Különösen igaznak tűnik ez, ha figyelembe vesszük az agykérgi limbicus asszociációs area, valamint az amygdala és a hypothalamus összekapcsolódó hálózati rendszereinek ismert szerepét is a vérkeringés-szabályozásban. Mindemellett, bennem bizalmat és tiszteletet ébresztett Németh doktornak ez a humán műveltség alapú interdiszciplinaritásra történő törekvése, s nem tartom zavarónak, hogy ezt írásba is foglalta disszertációja végén.

Az értekezés fő célkitűzései döntő módon az ischaemia-reperfüziós kísérleti sebészeti alap kutatásokhoz kötődő haemorheologiai és microcirculatiós metodikai problémák definiálására, illetve azok megoldására irányulnak. E célkitűzéseket Németh dr. három, önálló fejezet formájában megjelenő téma köré csoportosította: **1.** Haemorheologiai módszertani összehasonlító vizsgálatok, mérés-technikai standardizáció; **2.** Faji és nemi haemorheologiai különbségek vizsgálatai; **3.** Az ischaemia-reperfüzió haemorheologiai és microcirculatiós vonatkozásai. E három főfejezetet összesen **18 ágra** (alfejezetre) bontotta. Elfogadom a Jelölt állásfoglalását, hogy a témakörök részletes elemzése, összekapcsolva standardizálásra irányuló összehasonlító haemorheologiai kísérletes vizsgálatokkal, értékes adatokat szolgáltathat reális kísérletes sebészeti modellek megtervezéséhez és kivitelezéséhez, továbbá az eredmények objektív értékelhetőségéhez. Evidens, hogy egy kísérletes sebészeti műtéttani tanszék vezetője szemszögéből nézve, ezek különösen elismerésre méltó, fontos célkitűzések, hogy tovább építhesse a hidat elmélet és klinikum között. Megjegyzem, hogy az értekezés tárgya ugyan döntően alkalmazott, állatkísérletes módszertani fejlesztés irányultságú, ez

azonban nem kell, hogy csökkentse tudományos hasznát, ellenkezőleg, eredményei segíthetik a kísérletes sebészeti alap és az alkalmazott klinikai tudományos kutatásokat (pl. szövet- és szerv-transzplantáció, vagy aneurysma műtétek vonatkozásában) hangsúlyosan a reprodukálhatóság irányában, sőt a klinikai laboratóriumi technikákat is. **Összefoglalva, e kutatások klinikai-élettani és kórélettani aktualitása, gyakorlati jelentősége szignifikáns.**

Németh dr. kutatómunkáját - 11 oldalon ismertetett - hagyományos, valamint korszerű kísérletes és klinikai módszerek célszerű kombinációival végezte. **Világos szerkezetben,** gondosan dokumentálva, 86 oldalon mutatja be a kutatómunka egyes fázisainak módszereit és eredményeit, kiegészítve **354 szakirodalmi citátummal.** Az eredmények ismertetésének alapja **34 eredeti saját közlemény, ezek összesített IF-a 44,322. 192 független citációja** van. Az elsőszerzős cikkek száma 21, az utolsó szerzőseké pedig 5. Felsőrolásra kerül még 55, az értekezésben nem szereplő saját közlemény és 9 egyéb saját publikáció. (Részletes, pontosított scientometriai adatok az értekezés 154-155. oldalain találhatóak.) A Jelölt PhD értekezését az MTA doktori pályázatának beadása előtt 12 évvel készítette el.

Németh dr. tudományos kutatói tevékenysége **megbízható eredményességének** egyik tényezőjét abban látom, hogy széleskörű, interdiszciplináris és integrált szakmai műveltségre tett szert (általános medicina, kísérletes sebészet, biofizika, klinikai élettan-kórélettan, laborállat-tudomány, kísérlettervezés, egészségügyi menedzser, közgazdász, karnagy, zeneszerző), s tapasztalatait, képzettségét számos külföldi tanulmányúton (Törökország - 4, Kanada - 2, USA – 3 alkalom) is gyarapította. Publikációinak jelentős része elismert nemzetközi lapokban jelent meg. Nem véletlen, hogy az *International Society for Experimental Microsurgery* elnökévé választották (2014-2016) miután e nemzetközi társaság főtitkára majd előreválasztott elnöke volt 8 éven át. Mindemellett szakterülete 5 nemzetközi lapjának szerkesztőbizottságában is szerepet kapott. Megjegyzem még, hogy részt vett egy új nemzetközi vezérfonal kidolgozásában, melynek humán haemorheológiai laboratóriumi technikák standardizálása volt a célja (Baskurt OK et al. 2009.).

Az értekezésbe foglalt főbb, jelentős részben alkalmazott jellegű, egzakt méréseken és adatfeldolgozáson alapuló **tudományos értékű eredményeket, következtetéseket** (figyelembe véve a „Kritikai megjegyzések...” 2. pontját) **elfogadhatónak tartom** a következők szerint:

1. Mikrocirkulációs kutatási adatok összehasonlíthatósága és reprodukálhatósága szempontjából, a mintavételi lokalizáció pontos megtervezésének fontosságát bizonyítja egyes micro-rheológiai (vörösvérsejt deformabilitás - elongációs index, aggregatio) különbségek (arterio-venosus és aorto-porto-cavalis) kimutatása kísérleti patkányban.
2. Vérmintavétel kapcsán alkalmazott anticoagulánsok microrheológiai mérési eredményekre (pl. elongációs index) kifejtett hatása eltérő lehet laboratóriumi állatfajok szerint (patkány vs. kutya).
3. Egészséges emberi vörösvérsejtek deformabilitási (elongációs index) és aggregációs adatai a vérvételtől számított 6 illetve 4 órán belül tekinthetők

- megbízhatónak szobahőmérsékleten, azonban kísérleti állatok (patkány, kutya) vérmintáinak érzékenysége ettől eltérő (nagyobb).
4. Különböző erővel (500, 1000, 1500 g) 10 percen át $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végzett centrifugálás nem befolyásolja szignifikánsan a vörösvérsejtek deformabilitási és membránstabilitási mutatóit (patkány, kutya, sertés, ember), szemben az aggregációs index értékekkel a kísérleti állatok vérmintái esetében.
 5. A vörösvérsejt-deformabilitás filtrometria val történő mérése kapcsán meghatározó jelentőségű a sejt méret/pórus méret arány, azonban különböző kísérleti állatok esetében nem azonos módon.
 6. A szuszpendáló közeg viszkozitása mértékének figyelemreméltó jelentősége van a mérési eredmények összehasonlíthatósága szempontjából az ektacytometriás technikával történő elongációs index meghatározása esetében.
Az ozmotikus gradiens ektacytometria alkalmazása kapcsán (ember, sertés, kutya, patkány), az elongációs index vs. ozmolalitás (osmoscan) jelleggörbék információ tartalmának hatékonyabb kiaknázása céljából új, a vörösvérsejt deformabilitás változást nagyobb érzékenységgel mutató paraméterek kerültek definiálásra és bevezetésre.
 7. Különböző fajú kísérleti állatok, illetve ember haemorheológiai paraméterei szignifikánsan különböznek egymástól, a különbségek kimutathatósága módszerfüggő. Például az Elongációs Index_{max}: sertés < patkány < ember < kutya < egér. CD patkányok és beagle kutyák esetében a haematocrit/viszkozitás arány összehasonlításában elsőként került kimutatásra az „optimális hematocrit” érték különböző nyírássebességek mellett.
 8. Kísérleti állatoknál a haemorheológiai paraméterekben nemi különbségek is identifikálhatók, ezek azonban nem azonos irányúak az ember esetében talált különbségekkel. Németh dr. és munkatársai folyamatosan bővíthető „labor-specifikus” adatbázist hoztak létre e kutatási irány támogatására.
 9. Három állatfaj (patkány, kutya, sertés) hét szervén (végtag, izomleány, vékonybél, máj, vese, here és agy) alkalmazott ischaemia-reperfúziós, illetve hypoperfúziós modelleken nyert kísérletes eredmények alapján alátámasztást nyert, hogy a megbízható, jól összehasonlítható eredmények biztosítása érdekében kidolgozott mérés technikai standardizációs és a komparatív haemorheológiai vizsgálati technikák jól hasznosítható adatokat szolgáltatnak. E következtetést kísérletes A-V shunt, valamint ér-graft modelleken is megerősítették.

Az értekezésben ismertetett eredmények korszerű – részben standard klinikai – haemorheológiai, haematológiai, haemostaseológiai, valamint hemodinamikai, benne mikrokeringési **módszerek gondos alkalmazásával** születtek (4. fejezet). Jelölt hatékonyan készítette elő a módszerek bemutatását elméleti oldalról az **Irodalmi áttekintés**-nek nevezett 2. fejezetben, amely kellő mélységbe vezeti az olvasót a **biomechanikai alapok** (rheologia, viszkozitás, rugalmasság, sejt-deformabilitás, stb.) irányában. Kiemelendő értékűnek tartom a haemorheológiai vizsgálatokban alkalmazott hat különböző módszer (kapilláris viszkozimetria, filtrometria, ektacytometriai technikák, vvs. membrán-stabilitási teszt, fénytranszmissziós és syllectometriás aggregometria) együttes, jól fókuszált alkalmazását,

valamint a kvantitatív szemlélet és reprodukálhatóság előtérbe helyezését a kutatómunkában. E területet a Jelölt saját eredeti kutató-fejlesztő tevékenységével is gyarapította.

Kritikai megjegyzések, kérdések

1. Az „Irodalmi áttekintés” (2. fejezet), a rövid történeti rész után, más jellegű, mint a hagyományos irodalmi összefoglaló. E fejezet az alkalmazott módszerek és célkitűzések fontos elméleti alapozásának tekinthető. Éppen ezért tartom lényegesnek a biomechanikai fogalmak világos, pontos bemutatását. Például:
 - a.) A 9. oldalon egyértelművé kellett volna tenni, hogy az ismertetett áramlási modell esetén tisztán viszkometriás áramlásról van szó (azaz hidrosztatikus nyomás-gradiens itt kizárt). A „sebesség-gradiens” helyett helyesebbnek tartanám a „nyírássebesség” (shear rate) elnevezést a disszertáció egészében (természetesen figyelembe véve, hogy lamináris véráram esetében a nyírássebesség arányos a lineáris áramlási sebesség-gradienssel). Az η -t pontosítva, viszkozitás” helyett „viszkozitási koefficiensnek”, vagy „viszkozitási együtthatónak” kellene nevezni. Az 1. ábra magyarázatában a „v” helyesen „állandósult állapotú sebesség” és nem „elmozdulás”.
 - b.) A 12. oldalon a vér *in vivo* viszkozitásának elemzése során helyes lett volna megemlíteni a Magnus-effektust és a vörösvérsejtek tengelyáramba történő rendeződését a kellően nagy lamináris (fiziológiás) lineáris véráramsebesség tartományban. (Főleg emiatt viselkedik az áramló vér newtoni folyadékként *in vivo*.)
 - c.) A 13. oldalon a mérőmódszerek kapcsán említést érdemelt volna a „relatív viszkozitás” fogalma.
 - d.) 14. oldal közepe: félreérthető a fogalmazás, a „plazma-skimming” ugyanis nem a kapillárisokra jellemző jelenség Itt „bolus-áram” van (nagyvérköri kapillárisok). Plazma-fölözés főleg olyan artériás szakaszokon jöhet létre (300 μm -nél nagyobb átmérő esetén is lehetséges!), ahol meredeken (~derékszögben) történik a leágazás (pl. vesében), s a vörösvérttestek axiális árama (tömörülése) miatt az oldalág „lefölözi” az áramló véroszlopról a széli sejtsegény plazmát. A 300 μm -nél kisebb átmérőjű arteriolákban (és venulákban) egy újabb, mindmáig nem teljesen tisztázott hatás is jelentkezik (Fåhræus-Lindquist), amely növeli a széli plazma-zóna relatív szélességét.
 - e.) 15. oldal eleje: a vörösvérsejtek deformabilitása nem csupán a nyíróerő, hanem a nyomóerő vagy a kettő együttes hatására is (pl. a bolus-áramban) megnyilvánulhat.
2. Sajnos, az eredmények között több helyütt értékel Németh doktor eltérésnek olyan különbségeket, melyek statisztikailag nem szignifikánsak. Például: 43. oldal „...nem szignifikáns mértékben, de magasabbak voltak a vénás vérmintákban...”; 44. oldal „Bár nem szignifikánsan, de a vörösvérsejtszám és a haematocrit értékei kis mértékben magasabbak voltak...”; 46. oldal „Az EIhyper mérsékelten nagyobb volt mindkét vénás mintában...”; 47. oldal „Az artériás vérben az 5. másodpercben mért

vörösvérsejt aggregációs index M paraméterei bizonyultak a legalacsonyabbnak a szisztémás vénás és a portalis vénás vérmintákhoz képest, de a különbség nem volt szignifikáns.”, stb. *Szigorú tudományos konvenció, hogy a statisztikailag nem szignifikáns különbség nem értékelhető különbségnek!!!* (További fontos kérdés, hogy a statisztikailag szignifikáns eltérések kellő mértékűek-e ahhoz, hogy valamely funkció szempontjából is jelentősnek minősüljenek!)

3. Néhány vizsgálat esetében feltűnően nagyok a szóródási mérőszámok (pl. 26. 32. 37. sz. ábrák). Helyes lett volna erre rövid magyarázatot adni! A 39. ábrán a kalkulált standardizált differencia értékeknek valóban nincs szóródásuk?
4. Az ischaemia-reperfüziós kísérleti modellekben milyen megfontolások alapján döntöttek az ischaemia időtartama mellett (30, vagy 60 perc)? Milyen érvek támaszthatnák alá az előbbiektől eltérő időtartamok hatásának a vizsgálatát is. Ezúton közelebb lehetne-e jutni a haemorheologiai változások kórélettani mechanizmusának mélyebb megismeréséhez/megértéséhez?
5. Megítélésem szerint hasznos lehetne – nem csak a nemi különbségek esetére (lásd pl. 81. old. és 126. old/12. pont) - a kutatások során felhalmozódó nagytömegű értékes, de egyelőre igen „foghíjas” adatnak széles körben hasznosítható (nem csupán „labor-specifikus”) integrált bázisba rendezése, s folyamatos, tervszerű továbbépítése elektronikus kézikönyv formájában, esetleg széleskörű nemzetközi együttműködéssel, az interneten. Erre támaszkodhatna egy „experimentális haemorheologiai mérés technikai útmutató”. Lehetségesnek látja ezt Németh dr.? Amennyiben *igen* a válasza, be tudna-e mutatni erre egy rövid vázlatot, ha *nem* a válasz, miért nem?
6. A disszertáció egészében kulturált nyelvezetű és szerkesztésű, azonban nem mentes nyelvi hibáktól, elírásoktól. Néhány példa: 4. oldal első bekezdésében a „számosmegválaszolatlan” egybeírva; 5. oldal közepén a „fekete epe” neve nem „(melancholia)”, hanem melaina chole; az I. táblázatban Westergreen neve hibásan szerepel; a 7. oldal első bekezdés utolsó előtti mondata értelmetlen; a következő bekezdés utolsó előtti mondata pedig hibásan azt sugallja, hogy a várandósság nem egészséges állapot; 8. oldal 3. sorában a névelő téves; 69. oldal utolsó összegző mondata kaotikus, stb. Még egy gondos átolvasással többségük talán kiküszöbölődött volna.

A felsorolt - döntően biztató célzatú - megjegyzésekkel, kérdésekkel nem kívánom megkérdőjelezni Németh dr. értekezésének tudományos elméleti és gyakorlati értékeit oly mértékben, hogy ne tartanám elegendőnek az MTA doktora cím megszerzéséhez, s ne javasolhatnám meggyőződéssel a nyilvános vita kitűzését.

Budapest, 2017. április 03.

Prof. emer. Dr. Monos Emil, MTA doktor