

Bíráói vélemény

Nagy Attila “*Optikai módszerek alkalmazása diszperz rendszerek vizsgálatára*” című MTA doktori értekezéséről

Nagy Attila 2002-ben szerzett PhD fokozatot a BME Természettudományi Karán optikai elven működő aeroszol részecskeszámlálók mérés technikájáról és az általa fejlesztett eljárás alkalmazásairól szóló értekezésének megvédésével. Szakmai munkássága során a továbbiakban is ezen a területen folytatott kutatásokat, mintegy eddigi életműve az aeroszol illetve heterogén folyadékokra koncentrált. Mérési eljárásokat dolgozott ki és tett alkalmassá rutin vizsgálatokra ilyen heterogén, többfázisú rendszerek fizikai és kémiai jellemzésére. Fő alkalmazási területe a levegőtisztaságvédelem és az egészségügy területe. Az alkalmazott vizsgálati módszer fizikai alapja minden esetben a fény és anyag, illetve minta, kölcsönhatását használja ki. Az alkalmazások elég széles kutatási területre vonatkoznak, környezeti, ezen belül levegőtisztaságvédelemi mérés technika fejlesztésre. A humán egészségre gyakorolt hatások területén inhalált gyógyszerek hatásának javítására fejlesztett beviteli módszereket a hatóanyag részecskék méretének csökkentésével. Utolsó fejezete a diszperzív vizes rendszerekben biofizikai folyamatok követésére alkalmas fluoreszcenciakoincidencia- spektroszkópia alkalmazhatóságának pontosítása.

Az értekezés témaválasztása

Témaválasztása korszerű, mivel nemcsak a tudományos közösséget, de a szakpolitikát és a laikus társadalmat is foglalkoztatja a levegőminőség és annak egészségünkre gyakorolt hatása. Talán ez az a terület, ahol a kutatás és a szakpolitika is nagy eredményeket tudott felmutatni az elmúlt két évtizedben. Ebben nagy szerepe volt a mérés technikák és mérőberendezések gyors fejlődésének, az epidemiológiai adatok forradalmi növekedésének, miközben azok feldolgozhatósága és publikussá tétele új perspektívákat nyitott a terület fejlődésében. Szerencsés körülmény volt, hogy a múlt évezred utolsó évtizedében és a kétezres évek elején a politika is felismerte, hogy a levegőminőség javítása elengedhetetlen a humán egészségügyi helyzet javítása érdekében. Ebben természetesen nagy szerepe volt azoknak a széles körben elterjedt, és gazdaságosan beszerezhető mérőeszközöknek, melyekkel a szennyező légköri gázokat országos szinten is karbantartott és rendszeresen kalibrált eszközökkel lehetett megbízhatóan monitorozni. A légszennyező gázok

mellett az aeroszolok, melyek mind fizikai szempontból (részecskeméret eloszlás, sűrűség, alakfaktor) mind kémia szempontból (összetétel, oxidációs állapot, szekunder aeroszolok) rendkívül heterogének, mérésük bonyolultabb és komplexebb. Jelenleg folyamatos monitorozásuk mindössze egy komponens vonatkozásában valósult meg, ez a 10 mikron alatti a PM₁₀ részecskék összömege. Határérték is csak erre az egy indikátorra létezik, miközben az 1 mikron alatti részecskék szorosabb kapcsolatban vannak az aeroszol egészségre gyakorolt hatásával. Az epidemiológiai következmények becsléséhez nem csak érzékeny, széles dinamikus tartományú vizsgálatokra képes eszközökre, de kielégítő pontosságú mérésekre is szükség van, mivel például egy határérték alatti aeroszol koncentráció emelkedés is több ezrelék mortalitás növekedéssel és százalékos morbiditás növekedéssel járhat, ami egy sűrűn lakott városi környezetben az egészségügyi rendszerre komoly terhelés jelent.

Nagy Attila munkássága éppen ezen az aeroszol monitorozás szempontjából kiforrotlan területen törekszik olyan fejlesztésekkel hozzájárulni a mérés technikához, amivel nagymegbízhatóságú, de elfogadható költségű berendezéseket lehetne telepíteni.

Az értekezés felépítése

A jelölt hagyományos szerkezetű értekezést nyújtott be, a bevezető fejezet után három fejezetben mutatja be kutatásait az aeroszolok mérés technikájának fejlesztése és környezeti, egészségügyi alkalmazása területén. Az ötödik fejezetben pedig a fluoreszcenciakorrelációs mikroszkópia fejlesztésével pontosítja az adatkiértékelési modellt. A dolgozat általános bevezetése viszonylag rövid, de minden fejezet külön leírja a célkitűzéseket, míg az ötödik fejezet részletesen a fizikai elméletet is. A fejezetek terjedelme arányos, a megfogalmazott állítások elég világosak, mérés technikai tartalmuk érthető, kémiai természetű állítások és a környezeti hatásra vonatkozó kifejtések nem mindig tartalmaznak elegendő evidenciát, de nem is ez, hanem csak az alkalmazhatóság bemutatása a célja a dolgozatnak. A jelölt eredményeit csak visszafogottan világítja meg abból a szempontból, hogy a kutatás milyen új előnyöket és hozzájárulásokat ad a jelenlegi kísérleti vagy akár kereskedelmi forgalomban kapható mérőeszközök teljesítményéhez. Különösen igaz ez a fluoreszcenciamikroszkópos fejezetre.

Az aeroszolokra vonatkozó fejezetek

A második fejezet laboratóriumi és városi aeroszolok mérésre vonatkozik. Ebben már nagyobb terjedelmet szentel a tudományos háttér felvázolásának, utalva a Ph.D dolgozatában elért eredményekre is. Aeroszol generátor és DMA használatával igazolja laboratóriumi környezetben a mérési módszerének hatékonyságát és pontosságát a 0,6-5 μm részecske tartományban.

A budapesti terepi mérések során egy külvárosi (OMSZ Gilice téri telephelyen) és egy belvárosi helyszínen végeztek összehasonlító méréseket. Az aeroszol mérések optikai szórási alapon, illetve fotoakusztikus elven működő részecskeszámlálókkal történtek. A mérési tartományokat úgy osztották be, hogy a mérések összehasonlíthatóak legyenek. A terepi mérések több napig tartottak, a részecske méreteloszlás mellett csupán meteorológiai adatot mértek. A mérési adatok alapján igazolták, hogy terepi körülmények között is egy kereskedelmi optikai részecskeszámláló adataival összehasonlítva elfogadható egyezést kaptak. A fényelnyelő részecskék forrására vonatkozó következtetésekhez azonban kevésnek tartom a felhasznált meteorológiai adatokat.

Egy újabb fejezetben a jelölt a kórokozók, adott esetben koronavírusok, kórházi terjedésének összefüggését vizsgálta a kórtermi aeroszol fizikai tulajdonságaival összefüggésben. Ennek keretében a kórházi ápolói tevékenységre és a diagnosztikai vizsgálatok hatására szándékozott következtetéseket levonni. Egy multidiszciplináris projekt keretében a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai klinikáján végezték a kísérleteket a Covid-19 világjárvány első hullámában. A kórtermi mérésekhez az ápolási tevékenységet részletesen naplózták. A kórtermi mérések mellett légzésfunkciós és bronchológiai laboratóriumokban is megfigyelték a keletkezett aeroszol részecskék méret szerinti eloszlását. A kutatás feltételezi, hogy a betegek által kibocsátott aeroszolok száma monoton függvénye az azok által szállított víruskópiáknak. Sajnos a kórházi mintavétel szöveges leírásából nem könnyű következtetni a mérési geometriákra és az egyéb körülményekre, ez hiányossága a dolgozatnak.

Légzőszervi betegségek kezelésére alkalmazott inhalátor porok esetében a megfelelő gyógyhatás érdekében szubmikronos tartományra próbálták az antibakteriális gyógyszer beviteli módját optimalni. Kétféle hatóanyag légúti ülepedését határozta meg valós körülmények közt, egyik esetben a bevitt részecskék méretének csökkentése volt a cél, másik esetben alveolusokba történő célzott bevitel érdekében adalékanyaggal fokozva a hatóanyag diszpergálhatóságát. A kísérletekhez a saját építésű légzésszimulátort alkalmazta. Mivel a légzésszimulátor segítségével a

légzési paraméterek (légáram térfogat stb.) akár személyre szabottan is állíthatók voltak, eredményei hozzájárulnak a személyre szabott pulmonológiai terápia jövőbeli elterjedéséhez.

A negyedik fejezetben bemutatta az additív gyártási technológia, ezen belül a 3D fémnyomtatás során keletkező aeroszol részecskék fizikai és kémiai tulajdonságait. Részletesen taglalta a folyamat során keletkező részecskék morfológiáját, összetételét, darab, illetve tömeg szerinti koncentrációját és méreteloszlását. A termikus koaguláció és a kiülepedés hatását magában foglaló analitikai modellt dolgozott ki, melynek segítségével meghatározta a részecskék tömegkoncentrációjának időbeli változását az építés (gyártás) utáni lecsengési szakaszban. A mérési eredményeket nagyfelbontású pásztázó elektronmikroszkópos képekkel is igazolta, kár, hogy ezeken nem látható a méret jelölése.

Az ötödik téma spektroszkópiai, kissé távol esik a jelöltnek az eddig bemutatott kutatásaitól. A fluoreszcenciakorrelációs spektroszkópia a biofizikában széleskörűen alkalmazott módszer. Biológiai szempontból értékes méret- és időtartományban alacsony koncentrációjú biomolekulák térbeli és időbeli felbontású elemzésére alkalmas. Itt nem a kibocsátott fluoreszcencia hozam a mérendő paraméter, hanem annak spontán intenzitás-ingadozása, amelyet a koncentrációk kis eltérései okoznak. A módszer csak igen kis koncentrációknál alkalmazható. A Rudolf Rigler által bevezetett konfokális módszer óta akár egy femtoliter térfogatból érkező fluoreszcens jelből is lehet biológiailag értékelhető információt nyerni. A fókuszterfogatból kiáramló molekulák diffúziója által kiváltott jelingadozások elég nagyok ahhoz, hogy jó jel/zaj arányt eredményezzenek. A részecskének a fókuszban töltött ideje alatti kémiai vagy fotofizikai reakciók vagy konformációs változások megváltoztathatják a fluorofór emissziós jellemzőit, ebből lehet a biofizikai folyamatra következtetni. Bár a spektroszkópiai módszer régóta ismert, az autofluoreszcencia és a fényelnyelés vagy -szórás miatt a rossz jelminőség akadályozta a széleskörű alkalmazhatóságot. Ebben a fejezetben végzett kutatómunkát a jelölt szűk körben, teljes egészében az atlantai Emory University Fizikai Intézetében végezte Jianrong Wu ottani munkatárssal együtt, a téma egyik nemzetközileg elismert szaktekintélyének, Keith M. Breiland professzornak közvetlen vezetésével. A kutatási téma nincs szoros kapcsolatban az értekezésben közölt többi témával, és hazai hagyományairól sem tudok. Tekintettel erre a körülményre, érdemes lett volna hangsúlyozni, hogy a különböző munkafolyamatokból, mint például a kutatási probléma felvetése, a készülék építése,

a mérések elvégzése, vagy a gerjesztési telítettség hatásait figyelembe vevő görbeillesztési rutin kidolgozására milyen mértékben vette ki a részét a jelölt.

A tézispontok értékelése

A jelölt öt fő tézispontban foglalta össze eredményeit. Ezeket még alpontokra is bontotta, ami túlzottan a részletekbe megy, mintegy a fő tézispontot részletesebben kifejti a mérési eredmények konkrétumaival bővítve. Az öt tézispont nagyon széttagolt, ami az alpontok szerinti részletes bírálói értékelést túl terjedelmessé tenné.

Az első tézispont általános részét elfogadom, ez lényegében bevezetés. Az 1.1-1.2. tézispontokat elfogadom. Az 1.3 tézis sok állítást is tartalmaz, jól mutatja a módszer alkalmazhatóságát, de a „fekete korom” forrására ezekből az adatokból nem lehet következtetni trajektória számítás nélkül. Elismerem hozzáadott értéknek, de magyarázatra szorul, hogy az aethalométerrel meghatározott fekete korom koncentráció miért csak egyes időszakokban mutat erős korrelációt a meghatározott adszorbeáló aeroszolokkal?

Az 1.4 tézispontot elfogadom, de pontosítani szükséges az állítást, miszerint *”A módszer alkalmas a különböző aeroszolfrakciók eredetének és forrásainak vizsgálatára”*, hiszen csupán önmagában, meteorológiai adatok nélkül, nyilván nem alkalmas. Ezek az adatok túlnyomóan publikusan hozzáférhetőek ilyen értelemben tehát nincs szükség feltétlenül a mérésekre, de az aeroszol forrásokra következtetni a légköri folyamatok és az aeroszol öregedése miatt rendkívül komplexek, ezért csak az aeroszol optikai tulajdonságainak mérése a forrásmegoszlásra vonatkozó következtetésekre önmagukban nem elegendőek. Valószínűsítem, hogy a jelölt sem így értelmezte ezt a mondatot.

A második tézispont általános részét elfogadom. A 2.1 eredményét elfogadom, a nagy részecskék koncentrációja a reszuszpenzió miatt korrelál a bent lévő személyek számával, de ez most tudományosan is bizonyítást nyer. Ebből azonban nem következik egyértelműen, hogy a reszuszpendált részecskék száma a víruskópiák monoton függvénye ebben a frakcióban.

A 2.2 tézispontot elfogadom, amely nyilvánvalóan feltételezi, hogy a részecskék kibocsátás a kilélegzett virulens vírusok monoton függvénye, ami az epidemiológiai adatokból ismert.

A 3. tézispont általános leírását elfogadom, elismerem jelentőségét a személyre szabott terápiában.

A 3.1 tézispontot elfogadom, de az utolsó állítást, miszerint „a hagyományos terápiákkal szemben számos előnnyel rendelkezik”, ezen előnyök felsorolásával lehetett volna határozottabbá tenni.

Az additív technológiára vonatkozó 4. tézispont általános leírását elfogadom. A 4.1 és 4.2 téziseket elfogadom. A 4.3 tézis feltétlenül átfogalmazásra szorul. Az utolsó mondat „az eredeti porban a kimutatási határ alatt van, a lézer kölcsönhatás miatt felszabadul” minek a kimutatási határa alatt? A kimutatási határ itt egy koncentráció vagy egy mennyiség? Honnan szabadul fel? Pontosítani szükséges az állítást.

5. A fluoreszcens molekulák egy és kétfotonos gerjesztési szaturációjára vonatkozó általános tézist elfogadom. Az 5.1 állítása más spektroszkópiákban is hasonló megfontolással korrigálható.

5.2 A tézispontot elfogadom, de az olvasóban felmerül, hogy ez az eredmény már majd két évtizede megjelent. Vajon a spektrométer gyártók felhasználták-e ezt a kereskedelmi termékeikben.

Az 5.3 tézispont megfogalmazása, miszerint „a fenti modellel kapott eredmények a gerjesztési intenzitásnál magasabb intenzitáson is a valós fizikai folyamatokat tükrözik”, bizonyára hibás. Mi lehet a gerjesztési intenzitásnál nagyobb?

A fentiek alapján a téziseket lényegében elfogadom, de több tézispont megfogalmazásán lehetne pontosítani, hogy azok a szerző disszertációjára jellemző tudományos igényességnek megfeleljenek.

Összefoglalás

A dolgozat korszerű optikai módszereket fejlesztett mind a környezet monitorozására, mind a terápiás eljárások hatékonyságának javítására. Bár személyesen nem dolgozott velük együtt, de méltó követője mind a magyar aeroszol tudományos iskolának, melynek megalapítója Mészáros Ernő volt a jelölt gyermekkorában, mind a magyar fizikai optikai iskolának, melynek iskolateremtője Bakos József volt a jelölt serdülő korában. Örömmel tölti el a bírálót, hogy miközben az iskola tanítványai a legmagasabb tudományos piadesztálon vannak már külföldön, maradt még itthon alkotó tudás, ami a társtudományok iránti nyitottságában közvetlen alkalmazásoktól sem riad vissza.

A jelölt munkásságát az Magyar Aeroszol Társaság rendezvényin az elmúlt tíz évben megismertem és a becsatolt dolgozatok alapján hitelesnek tartom. Az ábrák a megjelent dolgozatokból származnak.

A kérdéseimet fenntartva megállapítom, hogy a jelölt korszerű, saját fejlesztésű módszereket alkalmazott környezeti, gyógyászati és spektroszkópiai célra, új tudományos eredményeket ért el. A tézisek pontosítására vonatkozó megjegyzéseim a határterületi tudományokat (meteorológia, analitikai kémia és toxikológia) érintik, nem vonják kétségbe a jelölt optikában és műszaki tudományban elért fejlesztési eredményeinek lényegét. *A dolgozatban leírt eredmények meghaladják az MTA doktori cím elnyeréséhez szükséges mértéket ezért határozottan javaslom, a védés kitűzését és sikeres védés estén az MTA Doktori Tanácsa ítélje meg számára az MTA Doktora címet.*

Kérdések és megjegyzések

1. Mi a feltételezett pontossága a DMA által kiszelektált monodiszperz aeroszol átmérőnek?
2. A terepi mérések esetében milyen környezeti paraméterről feltételezte, hogy torzíthatja a laboratóriumban a 0,6-5 μm tartományban mérő DWOPS eredményét? Más berendezés, mint a GRIM nem lett volna alkalmas az ebben a tartományban lévő részecskeszám meghatározására?

3. 28. oldal szén tartalmú és fekete részecske 29. oldalon korom koncentráció, kérem pontosítsa, hogy mit ért ezen.
4. A 36. oldalon, ahol felsorolja az egyéb in vivo módszereket mit ért azon, hogy nem biztosítják a megfelelő felbontást? Térben, időben?
5. A bronchoszkópos vizsgálatoknál megállapította, hogy a háttérhez (a belső térben a vizsgálat előtt előforduló részecskeszám) képes növekmény ugyan nem jelentős, de azok a várakozásnak megfelelően a szubmikronos régióban találhatóak (3.13. ábra). Ebben frakcióban van az exhalált részecskékben található kópiák 87%-a. (He X. *Nat. Med.* 26, 672). Hogyan lehetne meghatározni ebben a frakcióban a víruskópiák számát?
6. Az 56. oldalon nem meglepő az állítás, hogy a „a betegség típusa és a mért részecskekoncentráció között nem volt kimutatható statisztikailag releváns összefüggés”. Ezt a pulmonológiában ismert ténytet meg tudná magyarázni a részecskék keletkezésének folyamatával?
7. 67. oldalon pontosítanék a toxicitásra vonatkozó állítással, hogy a központi idegrendszer számára toxikus anyag a Mn. A kis mértékben belélegzett mangán idegrendszeri elváltozásokat okozhat ez tény. A mangán belélegzése, még kis mennyiségben is, hosszú távon neuropszichiátriai tünetekhez vezethet, ideértve a pszichomotoros zavarokat is. A behatás megszűnése után a tünetek elmúlhatnak. Amint megszűnik a mangán expozíció, a szervezet képes kiválasztani a mangánt, és a tünetek általában eltűnnek. Ez különösen igaz, ha a szervezet nem volt hosszú távon magas koncentrációknak kitéve. Eközben Mn rengeteg biokémiai sejtani folyamatban esszenciális anyag. A Mn egyes enzimek, főként antioxidánsok alkotórésze vagy aktivátora, és fontos szerepet játszik a szénhidrátok és a lipidek anyagcseréjében továbbá az enzimek széles spektrumát aktiválja. A jelölttel teljességgel egyetértek abban, hogy a mangánnak az additív technológiánál igen nagy szerepe van.
8. A Framatome a nukleáris iparban is elfogadtatta az additív technológiát mivel ez jelentősen csökkenti az alkatrész előállítás idejét és a selejteket számát. 2020-óta rengeteg nagyméretű nikkal alapú ötvözetből és rozsdamentes acélból álló alkatrészt gyártanak ezzel a technikával. A jelölt eredményei alapján lehetne-e a tanácsolni munkavédelmi intézkedést?
9. A különböző modellekkel végzett illesztések eredményeit bemutató 5.1. táblázatban, ami egyébként a két saját közlemény egyikében sem szerepel, a számszerű eredményeket és

azok hibáit rendezni kellene úgy, hogy a tizedes számjegyek száma mindkét adatnál ugyanannyi legyen.

10. Az 5. tézisponthoz tartozó cikkekre kapott jelentős számú hivatkozás azt mutatja, hogy az felismerés, hogy a gerjesztési telítettségnek drámai hatása lehet (a jelző a szerzőktől származik) a megfigyelési térfogat nagyságára és alakjára, és maga a hatás figyelembevételére kidolgozott megoldás nagy érdeklődést keltett. Az azóta eltelt bő évtizedben több gyártó is forgalomba hozott fluoreszcenciakorrelációs spektrométert. Az azóta már kereskedelmi forgalomban is kapható mikroszkópokhoz mellékelt kiértékelési program csomag, tartalmaz-e a jelölt modelljére építő rutint?

Budapest, 2023. december 11.



Török Szabina

