

Válasz Prof. Dr. Peták Ferenc MTA Doktora disszertációm bírálata során feltett kérdéseire:

Nagyon köszönöm Prof. Dr. Peták Ferencnek az MTA Doktora disszertációm bírálatára fordított idejét, a dolgozat részletes áttekintését, szakértelmét és megfogalmazott kérdéseit, amelyek alapján újabb vizsgálati irányok is felmerülnek. Köszönöm szépen a szerkezeti és stilisztikai kérdésekre vonatkozó bírálatát.

1. Az epidemiológiai bevezetés megállapítja, hogy Magyarország Európában vezető helyen áll a tüdőrák incidenciájában. Mik a legfőbb okok, és mi magyarázza a nők arányának folyamatos növekedését? Milyen intézkedésekkel lehetne csökkenteni az incidenciát?

Sajnos Magyarország első helyen áll Európában a tüdőrák halálozásában. A dohányzási szokások nagy mértékben meghatározták az elmúlt évtizedekben a tüdőrák kialakulását. A tüdőrák mellett a 3. vezető halálok COPD, és az intersticiális tüdőbetegségek tekintetében is meghatározó a dohányzási anamnézis. Sajnos a nők dohányzási szokásai döntően megváltoztak az elmúlt évtizedekben, amely teljesen hasonlónak vált a férfiakéhoz. Emellett a levegőszennyeződés fokozódása is jelentős faktor, az ipari technológiák fejlődése nem jelenti sok esetben a károsanyag kibocsátás csökkenését, a carcinogén anyagok felszabadulása változatlan lehet. A kistrészeske frakciók is hozzájárulnak a légutakban a krónikus gyulladás kialakulásához, amely végső soron hozzájárulhat a carcinogenezishez. Az energiatermelés során is a fosszilis anyagok elégetése jelentős környezetszennyező hatást vált ki és hozzájárulhat a carcinogenezishez is. Emellett a genetikai faktorok szerepe is kifejezetten jelentős. Az azonosítható mutációk egyre szélesebb köre és az immunonkológiai statusz meghatározása nagy segítséget jelent a betegség kezelésében. A jól ismert dohányzásellenes kampányok, a betegfelvilágosítás minél szélesebb köre, levegőszennyeződés visszaszorítása egyaránt csökkenthetik az incidenciát.

2. A klotho fehérjével nyert negatív eredmények fényében tervezik-e további öregedést gátló fehérjék vizsgálatát különböző betegcsoportokban kardiopulmonális rehabilitáció során?

Köszönöm szépen a kérdést, a következő faktorokat lehet értékelni az öregedés kapcsán:

A COPD a gyorsuló öregedéssel és az öregedéssel összefüggő betegségekkel hozható összefüggésbe. A COPD és az öregedési folyamatok hasonló molekuláris és sejtes változásokat mutatnak. Az öregedéssel összefüggő molekuláris utak új terápiás célpontokat és biomarkereket jelenthetnek a COPD kezelésében.

Az öregedés mechanizmusai és a krónikus obstruktív tüdőbetegség összefüggései rendkívül komplex kérdés, amelyben különböző fehérjék és biomarkerek játszanak szerepet. A klotho fehérjén kívül számos egyéb faktor és biomarker releváns:

#### 1. **Klotho**

- A klotho egy anti-aging protein, amely a sejtek öregedését és a gyulladással kapcsolatos folyamatokat befolyásolja.

#### 2. **Sirtuinok**

- Ezek a fehérjék részt vesznek a sejtek anyagcseréjének és öregedésének szabályozásában. A SIRT1 (Sirtuin 1) különösen fontos a gyulladást követő válaszokban. Ezek a fehérjék NAD<sup>+</sup>-dependens deacetilázok, amelyek szerepet játszanak a sejtanyagcserében, a stresszválaszban és az öregedési folyamatok szabályozásában.

#### 3. **p53**

- A p53 egy kulcsfontosságú tumor szupresszor fehérje, amely szerepet játszik a sejtciklus szabályozásában és a DNS károsodásának helyreállításában.

#### 4. **Telomerek**

- A telomerek rövidülése összefüggésbe hozható a sejtek öregedésével, és COPD-ben szenvedő betegeknél gyakran megfigyelhető, hiszen az öregedési folyamat felgyorsult a dohányzás és/vagy káros életmódi tényezők következtében.

#### 5. **Citokinek**

- A gyulladást jelző citokinek (pl. TNF- $\alpha$ , IL-6) szerepet játszanak a COPD patológiájában és az öregedési folyamatokban. Szintjük emelkedése hozzájárul

a tüdőszövet gyulladásához és károsodásához, fokozza a gyulladással járó sejtek (pl. makrofágok, neutrofilek) aktiválódását. Az öregedési folyamatok során a gyulladással járó citokinek szintje általában emelkedik, ami hozzájárul a gyulladással járó állapotok fokozódásához és a szövetek öregedéséhez. Az ezekre a citokinekre ható gyógyszerek fejlesztése új terápiás lehetőségeket kínál a COPD kezelésében.

## 6. Oxidatív stressz biomarkerek

- A szabad gyökök és a lipid peroxidációs termékek mint pl. a malondialdehid (MDA), szintje emelkedett lehet COPD-ben, ami hozzájárul az öregedéshez. COPD-ben, a gyulladással járó folyamatok és a környezeti tényezők (pl. dohányzás) fokozzák a szabad gyökök termelődését. A lipidperoxidáció és az oxidatív stressz szoros kapcsolatban áll az öregedési folyamatokkal. Az oxidatív károsodás felgyorsítja a sejtek öregedését, az oxidatív stressz kezelése és a szabad gyökök semlegesítése új terápiás megközelítéseket kínál a COPD kezelésében.

## 7. NAD+ szint

- A NAD<sup>+</sup> (nikotinamid-adenin-dinukleotid) szint csökkenése az öregedéssel összefüggő metabolikus zavarokhoz kapcsolódik. A NAD<sup>+</sup> a sejtek mitokondriális működését segíti, amely a sejtek energiájának termeléséért felelős. Ezen kívül az alacsony NAD<sup>+</sup> szint csökkenti a sirtuinok aktivitását, ami fokozza az öregedés sebességét.

## 8. Fontos még: eozinofilek száma, CRP, genetikai és epigenetikai markerek

3. Az állóképességi tréningprogramok esetében mi alapján döntöttek a kerékpár, fekvőkerékpár, futószőnyeg vagy karergométer alkalmazása mellett? Van-e különbség a különböző gyakorlatok hatékonysága között?

Köszönöm szépen a lényegretörő kérdést. A rehabilitációs program összeállításánál nagyon lényeges, hogy egyénre szabott legyen a rehabilitációs program, amely magában foglalja az állóképességi tréninget is. Általában a tüdőbetegek a kerékpártréninget jól tolerálják. A kiválasztott tréningmodalitásban is lehet különbség,

például a folyamatos tréning mellett végezhetnek intervallum tréninget, de akár szinuszoideális tréninget is. Az intervallum tréninget ajánljuk például azon betegeknek, akik nem tudják fenntartani a magas intenzitású folyamatos tréninget, terhelés hatására jelentős mértékben deszaturálódnak vagy terhelés mellett jelentős pulmonális artériás nyomásemelkedésük jön létre. A különböző izomrégiók erőssége és az ízületi panaszok alapján vagy ki milyen mértékben deszaturálódik terhelés hatására is lehet választani pl. a kerékpár- és a futószőnyeg tréning között. További terhelési modalitásként döntően csak diagnosztikus célból, pl. a terhelés alatti pulmonális nyomásemelkedés le mérésére használunk félfekvő helyzetű kerékpárt. A karegométerrel történő terhelés sok esetben akkor jön szóba, ha az alsó végtag nem terhelhető és a tréninghatás növeléséhez hozzájárulhat a felső- és alsó végtagi tréning együttes alkalmazása is.

A tréninghatásosság elemzésénél kiemelendő, hogy a különböző tréningek különböző izomcsoportokat mozgatnak meg. Az elért tréninghatás az elvégzett összmunkával arányos, amely mellett a tréningintenzitás is kifejezetten lényeges. A felső-végtag tréning B-evidenciájú, míg az alsó végtagi tréning legerősebb, A-evidenciájú tevékenység.

4. A dolgozatban rendszeresen alkalmazott Pearson-korreláció az adatpárok közötti lineáris kapcsolatot méri. A lineáris kapcsolat minden esetben feltételezhető? Indokolt lehet-e néhol nem paraméteres módszer (pl. Spearman-korreláció) alkalmazása a nem feltétlenül lineáris, de monoton kapcsolatok statisztikai tesztelésére?

A Pearson-korrelációs együttható valóban az adatpárok közötti lineáris kapcsolat erősségét és irányát méri. Ezen túlmenően a statisztikai teszt alkalmazásának egyik fő feltétele az, hogy a két változó között feltételezhetően lineáris kapcsolat álljon fenn. A Pearson-korreláció további feltételei közé tartozik a normalitás, a varianciák homogenitása és a kiugró értékekkel szembeni érzékenység. Ez azt jelenti, hogy a Pearson-korreláció megbízhatóbb, ha mindkét változó normális eloszlást követ. Abban az esetben azonban, ha a két változó közötti kapcsolat nem feltétlenül lineáris, de monoton a Spearman-féle rangkorreláció alkalmazása indokolt lehet, hiszen a Spearman-korreláció a változók sorrendjét, rangját veszi figyelembe, nem pedig a

konkrét értékeket, így kevésbé érzékeny statisztikai eljárás. Kutatásaink során feltételeztük, hogy a változók közötti kapcsolat lineáris, továbbá a relatíve nagy mintaelemszámból adódóan a centrális határeloszlás tételének függvényében, a Pearson-korreláció lehet a megfelelő választás, nem említve azt, hogy ezen statisztikai eljárás paraméteres természete miatt erősebb jellegű bizonyítékokkal szolgálhat a nullhipotézis ellen, mint a nem-paraméteres párja.

Ezeket összefoglalva, az esetek túlnyomó többségében az elemzések során a Pearson-korrelációs együttjáró került kiszámításra, mivel a vizsgálatok elején feltételeztük, hogy a változók között lineáris kapcsolat áll fenn. Ezen túlmenően, a Pearson-korreláció széles körben elterjedt módszer a hasonló típusú adatok elemzése során. Az eredmények értelmezése során azonban figyelembe vettük a Pearson-korreláció lehetséges korlátait, és igyekeztünk ezt figyelembe véve körültekintően eljárni az elemzések és az eredmények interpretálása során. Az adatok jellegét és a kutatás céljait figyelembe véve arra a következtetésre jutottunk, hogy az eredmények értelmezhetők és megalapozottak. Mindazonáltal elismerem, hogy egy jövőbeni elemzés során a Spearman-korrelációt is érdemes lehet megfontolni, különösen abban az esetben, ha a kapcsolat nem egyértelműen lineáris.

5. A 4.4 fejezetben bemutatott perioperatív rehabilitációt követően a mellkaskiterés jelentős (50-60%-os) javulást mutatott, amely viszont nem járt együtt kedvező FEV<sub>1</sub>- vagy 6MWD- eredményekkel. Mi magyarázhatja ezt az ellentmondást?

A mellkaskiterés jelentős javulása nagyon lényeges eredménye a tüdőgyógyászati rehabilitációnak. A mellkasi kinematika változása a bordakosár és az itt eredő és tapadó izmok működését jellemzi. A FEV<sub>1</sub> értéke a légúti obstrukcióra utal és nincs közvetlen összefüggésben a mellkasi kinematikával. A mellkasi kinematika javulása utalhat a mellkasi hiperinfláció javulására, ami szintén lényeges faktor. A 6MWD több faktortól is függhet, mint pl. a kardiovaszkuláris fittség, az izmokban lejátszódó metabolizmusok, a légző- és perifériás izomerő és a légzésmechanika egyaránt. A 6MWD-vel jelzett maximális teljesítőképesség mindezen tényezők együttesétől függ.

6. A perioperatív rehabilitáció három vizsgálatában különböző eredmények születtek, holott a vizsgálati körülmények hasonlóak voltak. Mi magyarázhatja például a FEV<sub>1</sub> és a 6MWD szignifikáns javulását a második és harmadik vizsgálatban, míg az első tanulmányban ez nem volt kimutatható? Volt-e átfedés a vizsgálatok beteganyagai

között, vagy a második és harmadik tanulmány teljesen új betegek bevonásával történt?

Köszönöm szépen a kérdést. A betegszám növelésével az említett funkcionális változók klinikailag jelentős javulást értek el. Alaphelyzetben a COPD-s betegcsoport nem mutat reverzibilis légúti obstrukciót, azonban a gyógyszeres kezelés optimalizálása és a komplex rehabilitáció együttese ezen kedvező hatásokat tudta kiváltani. A program során egyre tudatosabban tudunk figyelni a programösszetevőkre, a program egyénre szabottságára, amely szintén magyarázhatja az eredményt. Az eredmények a perioperatív betegcsoport különböző bevásztási stádiumainál voltak közölve, így volt összefüggés a betegcsoportok között. A tréningprogramok hatására csökkenhet a mellkasi hyperinfláció, amely elsősorban a terhelés alatti belégzési kapacitás (IC) értékében és a forszírozott vitálkapacitás (FVC) értékében megnyilvánul. Természetesen nyugalomban az alkalmazott kontrollált légzési technikák, légzőtorna hatására csökkenhet a mellkasi hyperinfláció, amely a statikus légzésfunkciós értékek közül elsősorban a funkcionális rezerv kapacitás (FRC) és a reziduális volumen (RV) értékével jellemezhető.

7. A 35. és 36. táblázatban bemutatott eredményeknél nem egyértelmű, hogy miért változnak az R és p értékek az elemzésből kihagyott változók hatására, ha egyébként az elemzett adatokban nem volt különbség.

Köszönöm szépen a kérdést. A korrelációs mátrix a változók közötti kétváltozós korrelációk bemutatására való, vagyis minden változópár esetében a kapcsolat erősségét és irányát méri. Ebből adódóan a mátrixban szereplő r és p-értékek egyszerű kétváltozós korrelációs együtthatók, és nem többszörös korrelációs vagy regressziós elemzések eredményei. Ez azt jelenti, hogy minden egyes korreláció egy adott változó és egy másik változó közötti kapcsolatot vizsgálja, függetlenül a többi változótól.

8. A diszkriminancia-analízis eredményeként kapott 67%-os predikció klinikai értelemben hogyan értékelhető? Jelenthet-e ehhez képest hozzáadott értéket a mesterséges intelligencia alkalmazása, javíthatja-e ez a predikció megbízhatóságát?

Köszönöm a kérdést. A 67%-os rizikópredikciónak azt gondolom jelentős klinikai relevanciája van. Az itt jelzett változókra nagyobb figyelem irányulhat és ezáltal az

alkalmazott légzésrehabilitációs program még inkább egyénre szabhatóvá válik. Egy ilyen súlyos, sokszor COPD-vel társuló betegcsoportban az ilyen jellegű prediktív faktoroknak még azt gondolom fokozott jelentősége van. A mesterséges intelligencia alkalmazása jelentős távlatokat nyithat meg, ami azt gondolom tovább finomíthatja az itt feltett kérdéseket is.

9. A szabadtüdős merülés kedvező hatásainál felmerül a holttérlégzés csökkenése. Lát-e módot ennek a hipotézisnek az igazolására? Ha igen, milyen módszerrel lehetne számszerűsíteni a légzési holttereket?

Köszönöm szépen a kérdést. A komfortzónás „szabadtüdős merülés” tréning optimalizálja a rendelkezésre álló levegőmennyiséget. A különböző időállandójú tüdőkompartmentek kiürülését is valószínűleg optimalizálja. Emellett a holtter ventilláció optimalizálásához is hozzájárulhat. A holtteret anatómiai és alveoláris holttérre lehet osztani, amely együttesen adják a fiziológiai holtteret. Az alveoláris holttér javítása felmerül, amelyet volmetriás kapnográfias módszerrel meg lehet határozni.

Budapest, 2024. október 24.

Tisztelettel:

Dr. Varga János Tamás

