

Válasz Prof. Dr. Tóth Miklósnak az MTA Doktora disszertációm bírálata során feltett kérdéseire:

Nagyon köszönöm Prof. Dr. Tóth Miklósnak 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 bírálatot.

A bírátóban a dolgozat olvasásakor sok kérdés merül föl, amelyek mindegyikének megbeszélése szétfeszítené a nyilvános védés józan időkeretét. A következő kiválasztott kérdésekkel fordulok a Pályázóhoz:

1. Az Alternatív Skála kifejlesztése során a Pályázó a BODE indexből elhagyta a Britt Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skáláját (mMRC) és helyére a CAT- tesztet helyezte, amely a COPD-s beteg tüneteinek felismerésére szolgál. Ez akkor logikus, ha a CAT -teszt mindent tartalmaz, amit az mMRC-teszt, illetve ha azon túl is mutat. Kérdésem, hogy nem lett volna-e helyesebb az mMRC teszt megtartása mellett iktatni be a CAT-tesztet is? További kérdés, hogy a BMI esetében úgy a BODE index, mint az Alternatív Skála csak 2 kategóriát tartalmaz (21 alatti és fölötti értékek). Ismerve a testsúly növekedésének vagy kóros csökkenésének sokoldalú hatását, nem lenne érdemes akár 4-5 BMI kategóriát fölvenni a pontozásba, hátha ez a megoldás lényegesen növelné az Alternatív Skála érzékenységet?

Köszönöm szépen az értékes megjegyzéseket és javaslatot. A CAT tesztben 8 különböző mindennapi szimptomát értékelnek, amelynek egyike a nehézlégzés és 1-5 skálán értékelik őket. Az mMRC-ben a nehézlégzés jellemzésére szolgál élettevékenységek kapcsán, pontértéke 0-4-ig szerepel. A CAT ilyen értelemben többlet információt tartalmaz, de egyetértek a bírálóval, hogy az Alternatív skála komplexebb értékelést is lehetővé tehet és mindig vizsgálni kell az optimális, minden gazdagabb feltérképezést jelentő megoldást. A BMI-re vonatkozóan több kategóriát lenne érdemes vizsgálni, azonban a Bode-index számításról szóló eredeti közlemény 2 kategóriát tartalmaz és mi is ehhez tartottuk magunkat. A minél szélesebb beosztású skálák használata a jellemzett aktivitást egyre részletesebben tudja jellemezni.

2. A perioperatív rehabilitáció során, ha jól értelmezem, a műtét előtti 3 hetes előkészítés hospitalizáció alatt zajlódik, a műtét utáni azonban már ambuláns keretek között. A vezetett foglalkozások mellett különösen a kórházi tartózkodás alatt a betegek jelentős szabadidővel rendelkeznek. Kérdésem, hogy történik-e próbálkozás ezen idő kihasználására a habituális fizikai aktivitás területén? A betegek valószínűleg érzékelve a vezetett foglalkozások teljesítményre gyakorolt hatását, maguk is motiváltabbá válhatnak és például egyszerű sétával is növelhetik a rehabilitáció hatékonyságát. Tapasztalat szerint jó motiváló hatású valamilyen, a mozgást monitorozó eszköz használata, például lépésszámláló, okosóra, okostelefonba épített egészségapplikáció, etc.

Köszönöm szépen az értékes megjegyzést és kérdést. A perioperatív rehabilitáció során léteznek ambuláns, nappali kórházas és fekvőbeteg programok is. A közölt eredmények esetén mind a pre-, mind a posztoperatív rehabilitáció fekvőbeteg formában történt. A betegek a szabadidejüket sétálással is töltötték, a rehabilitációs épület körül rehabilitációs sétány lett kiépítve többszörös, különböző tréningmodalitással, amelyet a betegek gyakran használtak. A betegek a különböző légzőtorna, erőfejlesztő és állóképességi tréningek mellett több témára kiterjedő betegoktatásban, rendszeres diétás tanácsadásban, és amennyiben szükség volt rá pszichés támogatásban is részesültek. Egyetértek vele, hogy a telemedicinális készülékek tudják növelni a felügyelet és a visszacsatolás határfokát. Rendszeres használunk mi is lépésszámlálót, okosórát, okostelefonba épített egészségapplikációt vagy éppen saját fejlesztésű légzésszámláló monitort.

3. Az ambuláns keretek között folytatott rehabilitáció során szintén hasznos lehet távmonitorozó okoseszköz használata, hiszen az otthoni környezetben a motiváció alábbhagyhat. Ezen például akár telefonos konzultációval, esetleg újonnan fejlesztett applikációval lehetne javítani.

Köszönöm szépen az értékes megjegyzést, amellyel teljesen egyetértek. A rendszeres telefonos konzultációk a program hatásfokát nagyban tudják javítani. A teljes felügyeletet nem tudják helyettesíteni, de sokat javítanak az otthoni programok hatásfokán. A távmonitorozó okoseszközöknek széles a tárháza, az okos spirométerektől kezdve a lépésszámlálókig, aktivitás monitorokig, a légzőizomerő mérő készülékektől a légzésszámlálókig és Holter monitorokig. Az otthoni nem-invazív lélegeztetés során is nagyon hasznos információkat kaphatunk a telemonitorozás segítségével. A COVID kapcsán a szaturációmérők mind nyugalomban, mind terhelés alatti használata nagy mértékben terjedt a betegség súlyosságának a megítélésére.

4. A betegek hány százalékánál tapasztalják azt, hogy a rehabilitáció eredményeképpen tartós életmódváltás következik be és a betegek a megtanult tornákat és mozgásformákat beépítik a mindennapjaikba? Esetleg alkalmaznak-e hosszabb távon „emlékeztető” rehabilitációs állapotfelmér[foglalkozásokat?

A rehabilitációra jelentkező populációnak sokkal kedvezőbb az együttműködési hajlama szemben az átlagos kezelésben részesülő krónikus tüdőbetegekkel. A rehabilitációban részesülő tüdőbetegek esetén az életmódváltás egészen magas arányt is elérhet, átlagosan ez az arány 75-80%. Az elsődleges rehabilitációt követően a betegek fenntartó programot használhatnak heti 3 alkalommal. Átlagosan elmondható, hogy a felügyelt légzésrehabilitációs programot a COPD betegeknek kilenc, míg az intersticiális tüdőbetegeknek hat havonta meg kell ismételnük, amennyiben a betegek otthonukban folytatják a megtanult gyakorlatokat eddig a kedvező élettani hatás fennállhat.

5. A rehabilitációs foglalkozások során alkalmazott kardio edzéseken túl, alkalmaznak-e esetleg a légzési segédizmokra kifejlesztett súlyzós edzéseket?

Köszönöm szépen a kérdést. Az állóképességi tréningprogramoknn (biciklizés, futópad kondicionálás, sétálás, lépcsőzés, sífutás) mellett egyénre szabva a fő légzőizom és a légzési segédizmok erőfejlesztő

tréningjére is van lehetőség. A légzési segédizmokat kezdetben kis (0,5kg) lehet erősíteni, majd 1-2kg-os súlyzókkal is lehet folytatni. A fő légzőizom, a rekesz esetében is használunk erőfejlesztő és állóképességet javító tréningeszközöket.

6. Az utóbbi években a vázizomzatról kiderült, hogy endokrin szerv is és fokozott aktivitásakor előnyös hatású biológiailag aktív anyagokat, myokineket juttat a keringésbe, amelyek számos más szerv működését előnyösen befolyásolják. Ismer-e a Pályázó esetleg az irodalomból olyan myokint, amely részt vehet az izom-tüdő párbeszédben és később akár a rehabilitációs folyamat edzéselemeinek sikerességét monitorozhatja?

Köszönöm szépen ezt az izgalmas kérdést.

A vázizomzat erősen vaszkularizált szövet, amely képes a myokineknek nevezett fehérjéket kiválasztani. Ezek az izom által kiválasztott faktorok biológiai funkciókat fejtenek ki magában az izomban (autokrin hatás) vagy rövid- vagy távoli szervekben (parakrin/endokrin hatások), és szabályozzák az olyan folyamatokat, mint az anyagcsere, az angiogenezis vagy a gyulladás. A genetikai myopathiáktól a rákos megbetegedésekig széles körben eltérő betegségek jelennek meg, amelyek a myokinek vázizmokból történő szabályozási zavarát okozzák. A myokinek az izomméret szabályozásában is szerepet játszanak, és fontosak lehetnek a normál szintre való visszaállításuk az izomsorvadás enyhítése érdekében különféle állapotok esetén, mint például a rák, a kezeletlen cukorbetegség, a krónikus obstruktív tüdőbetegség, az öregedés vagy a szívelégtelenség.

Az utóbbi évekből ismert, hogy az izomból felszabaduló citokinek (myokinek) befolyásolják a vázizom növekedést és funkciót, de a COPD és más krónikus tüdőbetegségek tekintetében a folyamat nem teljesen ismert. Egy pár vizsgálati eredményt szeretnék ismertetni. Vizsgálták egérmodellben a COPD és a vázizom

diszfunkció együttállását és azt találták, hogy a Fndc5 (fibronectin type III domain-containing protein 5, irisin prekursora) és a peroxisome proliferator-aktivált receptor- γ koaktivátor 1 α (PGC-1 α) szintje csökkent, amely mellett a myostatin (Mstn), phosphorylated extracellular regulated kinase (p-Erk1/2), és a p-Smad3 expressziója jobban kifejeződött a vázizomban dohányfüst hatására és a dohányfüst stimulálta a C2C12 myotubulusokat. Smad3 kezelés vagy Erk1/2 gátlás részben visszaállította a Fndc5 expressziót dohányfüst indukált (CSE)-stimulált C2C12 myotubulusokban. Összességében a dohányfüst-expozíció a p-Erk1/2 up-regulációja révén elősegítette az Mstn expresszióját, ami tovább gátolta az Fndc5 expresszióját a p-Smad3/PGC-1 α útvonalon keresztül, feltárva a miokinek új szabályozó mechanizmusát a vázizomzat patogenezisében. COPD társbetegségeit tekintve a távoli ischaemiás előkondicionálás (RIPC) koncepciója először több mint negyed évszázaddal ezelőtt merült fel a szívizom iszkémia/reperfúziós (I/R) sérülésével összefüggésben. Eredetileg az „intra” myocardialis védelem elvén alapult, vagyis a szívizom I/R károsodásának csökkentésére azért, hogy a szívet „szubletális” szívizom I/R ciklusoknak vetették alá a hosszan tartó koszorúér elzáródás előtt.

A terhelés és az interleukin-6 szisztémás szintje

Az aerob testmozgás szisztémás citokinválaszt vált ki, beleértve például az IL-6-ot, az IL-1 receptor antagonistát (IL-1ra) és az IL-10-et. Az IL-6-ot myokinként fedezték fel, mert megfigyelték, hogy exponenciálisan nőtt az edzés hosszával és a gyakorlatban részt vevő izomtömeg mennyiségével. Következésképpen kimutatták, hogy az IL-6 plazmakoncentrációja izommozgás közben növekszik. Ezt a növekedést az IL-1ra és az IL-10 gyulladásgátló citokin megjelenése követi. A termelt IL-6 mennyisége korrelál a gyakorlatban részt vevő izomtömeg mennyiségével. Előfordulhat, hogy a felső végtagok izmai nem elegendőek ahhoz, hogy a plazma IL-6-ot az edzés előtti

szint fölé emeljék. Ezzel szemben a futás – amely több nagy izomcsoportot érint – az edzés mód, amely során a legdrámaibb plazma IL-6 növekedést figyelték meg. Az edzés időtartama az egyetlen legfontosabb tényező, amely meghatározza az edzés utáni plazma IL-6 amplitúdóját, és hogy a plazma IL-6 edzés utáni változásának 50%-a az edzés időtartamával magyarázható.

Kimutatták, hogy az IL-6 önmagában az összehúzódó izmokból szintetizálódik és szabadul fel, nem pedig az ugyanazon hormonális változásoknak kitett nyugalmi izmokból, ami azt mutatja, hogy a keringő szisztémás tényezők nem tudják megmagyarázni, miért összehúzódó izmok szintetizálják és felszabadítják az IL-6-ot. Megjegyzendő, hogy az IL-6 növekedése a keringésben edzés közben következik be, izomkárosodás jele nélkül. Az ezredforduló elejéig általánosan úgy gondolták, hogy az IL-6 növekedése edzés közben a dolgozó izmok lokális károsodása miatti immunválasz következménye, és azt feltételezték, hogy a makrofágok a felelősek. Egy korai tanulmány azonban kimutatta, hogy a monocitákban az IL-6 mRNS nem nőtt az edzés hatására. A további munka megerősítette ezt a megállapítást fehérje szinten. Ezenkívül a máj kiüríti, nem pedig kiválasztja az IL-6-ot edzés közben.

Budapest, 2024. november 04.

Tisztelettel:

Dr. Varga János Tamás

