

## **Bírálat**

**Dr. Hartmann Petra**

**MTA Doktori Értekezés:**

**“Mikrokeringési és Mitokondriális Diszfunkció Diagnosztikája és Terápiás Lehetőségei”**

### **Formai bírálat:**

Általában megállapítható, hogy a dolgozat igényes és szépen kivitelezett munka. A mondatok, az Ábrák és Táblázatok érthetők, jól követhetők. Nagyon kevés betűelütés van. Mindezek alapján az értekezés a formai követelményeknek megfelel, bár igen sok apróbb részekből, mintegy 11 témából tevődik össze. A tartalomjegyzék, a rövidítéske jegyzéke segít az Értekezés olvasásában.

### **Tartalmi bírálatok és megjegyzések:**

A fentiekben megemlített 11 témát elég nehéz egy egységes ívű értekezésbe összevonni. A szerző megpróbálja két főbb témakör köré besorolni őket a mikrocirkuláció és a mitokondrium működése. De a diszfunkció, diagnosztika és terápiás lehetőségek tovább bővítik az értekezés témáit.

Mindezek a témák tükrözik a szerző életpályáját, amikor azt kutatott, amit tudott, amire éppen lehetőség volt. Ez nem az Ő hibája ez úgy gondolom tükrözi a hazai kutatás támogatást. Ez azonban előnyként is felhozható, mivel az Értekezés dokumentálja, hogy a szerző számos területbe beleásta magát, megismerte az irodalmat és számos érdekes módszert sajátított el, ami a jövőben igen hasznos lehet.

### **Előszó:**

Az Előszóban a szerző kifejti, hogy az az iszkémia-reperfúziós (IR) károsodás további mechanizmusait kutatja. A kutatás középpontjában a mikrokeringési és mitokondriális diszfunkció olyan tényezőinek azonosítása áll, amelyek befolyásolásával csökkenthetők a szövetek strukturális és funkcionális károsodásai.

Itt még azonban nem derül ki, hogy melyik szövetre fókuszál a kutatás, - bőrre, szívre, agyra - ami azért fontos mert azok működésének vizsgálata különböző módszerek igényel. Itt valahogy bejön a CH4 és a ROS, bár nem teljesen világos miért. Később jobban kiderül.

Az utolsó mondat: „Az elemzés újdonsága, hogy...” itt gondolom a kutatás újdonságára gondolt a szerző.

## **2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS**

### **2.1 A mikrokeringés jellemzői és funkcionális szerepe**

Bár a szerző igyekezett leírni a mikrocirkulációt és annak működését, de az szinte lehetetlen feladat pár oldalban összefoglalni. Ezért célszerű lett volna csak azt leírni, ami kapcsolódik a kutatáshoz.

A szerző írja: *“a mikrokeringési változások vizsgálata során ezért elengedhetetlen, hogy a monitorozásra használt technika képes legyen feltárni a szöveti perfúzió és oxigenizáció heterogenitását”*. Ez egy sokat kutatott téma és szövetenként különböző, nyugalmi vagy

aktivált, vagy sérül, kóros állapotban is. A heterogenitást nem könnyű quantifikálni, mert az a szövet oxigén igényétől függ, és ha az hasonlóan heterogén akkor az ellátás éppen homogén is lehet: azaz a szállítás és fogyasztás arányban van.

A szerző sok olyan témát megbeszél, ami nem kapcsolódik közvetlenül a kutatásokhoz, és melyeket esetleg a Diskusszióban lehetne volna megemlíteni.

Talán nem azonos a két fogalom: **mikrocirkuláció és szöveti keringés.**

Az elsőbe belegondolhatók az arteriolák, kapillárisok, venulák, nyirokerek és a vér alakos elemei, míg a második egy inkább globális fogalom, ahol nem látunk bele mi történik a mikrokeringésben, csak van egy globális jelünk a szöveti áramlás mértékéről. A szerző főleg szöveti felületen mérhető áramlás jellegű jeleket mért ami más lehet a szívizomban, agyban, és különbözik a ml/min-ben kifejezhető értéktől, ezért értelmezésüket óvatosan kell kezelni.

### **2.1.2 A mikrokeringési vizsgáló módszerek fejlődése**

Ezt a történelmi részt - bár érdekes - nagyon rövidre kellett volna venni, vagy egyáltalán nem megemlíteni, mivel ez nem témája az Értekezésnek. Elég lett volna csak a Módszerekben leírni melyik mérési módszert alkalmaz hipotéziseinek, kérdéseinek megválaszolására és miért.

#### **2.1.1 A mikrokeringés monitorozása (esetleg 3.1.1-nek kéne lennie, stb.)**

Ezt a részt is elég lett volna csak röviden megemlíteni, mivel a kutatás célja nem egy új módszer kifejlesztése volt. Szintén csak Módszerekben kellett volna megemlíteni melyiket használja a szerző.

### **2.1 Mitokondriumok és funkcionális vizsgálataik**

Ez a rész is túl részletesen tankönyv szerűen van leírva, és nem abból a szemszögből, hogy a kutatás, hogy kapcsolódik konkrétan a mitokondriumok melyik működéséhez.

A Clark-féle elektróda leírása történelmi taglalása szintén kihagyható lett volna.

Elég lett volna csak, hogy „A tézis kísérletei során a mitokondriális funkciók megítélésére az Oxygraph-2k-t és fluoreszcens moduljait használtuk”. És megindokolni pár mondatban, hogy miért alkalmas ez a módszer a kérések megválaszolására.

Ezeket a részeket is csak röviden kellett volna leírni, hogy a szerző eljusson a hipotézisekhez:

#### **2.2 Az L- $\alpha$ -glicerilfoszforilkolin kísérletes és klinikai szerepe**

#### **2.3 A CH<sub>4</sub> biológiai hatása**

##### **2.3.1 A CH<sub>4</sub> gyulladáscsökkentő hatásai**

##### **2.3.2 A CH<sub>4</sub> diagnosztikus célú használata**

#### **2.4 Politraumatizált betegek diagnosztikája**

Stb...

Amit viszont örömmel láttam, hogy a szerző idézi és felhasználja **Chance B, Williams GR.** korábbi, az 1950 évek közepén közölt alapvető cikkeit a mitokondriális légzési lánc működéséről.

### **Hipotézisek:**

Sajnos az Értekezésben nincsenek hipotézisek, ami miatt a Bevezetés céltalan inkább különböző érdekes területek kisebb összefoglalója, de nem vezet el a hipotézisekig, mi is volna következő lépés és azt, hogy valósítanánk meg.

Ezután érthető, hogy célkitűzések is a levegőben lógnak, azaz nincsenek bevezetve.

### **Célkitűzések:**

- 1) Pl: „Általános célkitűzésünk volt a mikrokeringési kutatásaink során a meglévő módszertani alapok és vizsgálati technikák fejlesztése. A mikrokeringés kutatásához alkalmazott technikák (IVM, LDF, O2C) klinikai és kísérletes alkalmazási lehetőségeinek feltérképezése.” Amennyibe a kutatások célja az eszköz fejlesztés mert a korábbi eszközök nem elég jók, akkor a Bevezetőben ezt kellett volna leírni stb. És azt, hogy miért gondolja a szerző, hogy az általa elképzelt műszaki újítások működni fognak.
- 2) A “különös tekintettel a gyógyszerpenetráció és -felszívódás pontos mérésére működő mikrocirkulációval rendelkező szövetekben” célkitűzéshez szintén nincs semmi írva a Bevezetésben. Továbbá, nem világos mit jelent: „a szövetek rendelkeznek működő mikrocirkulációval”?
- 3) Szintén “az akut monoarthritiszben jelentkező szinoviális mikrokeringési változások elemzése...”, “az elektroporációval (EP) támogatott helyi gyógyszeradagolás hatékonyságának vizsgálata”, a “bőrirritáció és sebgyógyulás mikrokeringési mechanizmusainak feltárásáról” stb., stb., témákról nincs semmi a Bevezetésben.
- 4) Stb, Stb...

## **4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK**

Ez a fejezet nagyon jól van megírva, világos, jól követhetők a különböző módszerek leírása és bemutatása. Mindez jelzi, hogy a szerző nemzetközi színvonalon jártas ezen mérési módszerek és kísérletes protokollok művelésben, elvégzésében.

Két megjegyzés.

- 1) Kicsit nehezzé teszi az olvasást, hogy a ábra magyarázatok is képként vannak beillesztve.
- 2) A fejezet végén hiányoltam egy Statisztikai összefoglalót az adatok feldolgozásáról. Mivel elég szerteágazó, és különbözőek a vizsgálatok feltételezem, hogy az adatok statisztikai elemzése is különböző volt.

## **5. EREDMÉNYEK**

Az eredmények korrekten, ábrákkal és megfelelő statisztikával vannak megírva.

Megjegyzések:

- Az elemszám sok helyen hiányzik az ábraleírásnál és nincs magyarázat a nagy szórásra, ami azért a mérések bizonytalanságára is utalhat.

- “A lézer-Doppler-áramlásmérés eredményei megerősítették az IVM-ből nyert adatokat. Az áramlási görbék a...” ebben a mondatban az áramlási görbék nem korrekt mivel a LDF módszer nem mér áramlást (ml/min értéket).
- “Az LDF-el a helyi hőprovokációval kombinálva a bőr mikrocirkulációjának provokáció utáni tartalékkapacitás-funkcióját becsültük meg...” mi a hőprovokáció? Pontosan kéne fogalmazni, mivel provokáció sok minden jelenthet: gondolom a bőr helyi melegítéséről van szó. A „tartalékkapacitás-funkció” kifejezés is nem világos, mi az pontosan? Hogy az olvasó is értse (én talán értem, de ez kevés).
- Az LDF hivatalosan **perfusion unit**-ban adja meg a jelet, ami a készülék ad. Ezt nem szabad „áramlásnak” lefordítani mert nem az! Talán szöveti perfúzió pontosabban jelzi mit is mér, bár nem tudjuk pontosan.
- **5.1.3 A perioszteum és endoszteum keringése kiterjedt oszteoszintézist követően.** Itt csak ismét meg kell jegyezni, hogy erről a területről és sok más területről, ami az Eredményekben van leírva, nem volt szó a Bevezetőben, a nem létező Hipotézisekben és a leírt Célokban.
- **5.1.4 A távoli iszkémiás prekondicionálás és a L- $\alpha$ -glicerilfoszforilkolin hatása a máj iszkémia-reperfúziós mikrokeringésére.** Ez a része az Eredményeknek nagyon értékesek és jól elvégzett kísérletek.
- **5.2 Mitokondriális diszfunkció – val kapcsolatos eredmények szintén kiválóak.**
- **5.2.1.2 A CH<sub>4</sub> kezelés hatása:** szintén értékes jól elvégzett kísérletek.
- **5.2.2 Máj hideg iszkémia-reperfúzió mitokondriális hatása:** értékes jól elvégzett kísérletek, szövettani ábrákkal kiegészítve.
- **5.2.3 Iszkémia-reperfúzió szívmitokondriumokra gyakorolt hatása és a 2. Izolált szív mitokondriumok anoxia-reoxigenizációs károsodása, 5.2.3.2 Szív hideg iszkémia-reperfúziós károsodása:** értékes jól elvégzett kísérletek a CH<sub>4</sub> hatásának a mitokondrium működésére és annak molekuláris szintű tisztázása érdekében.
- **“5.3 Trauma és alkoholfogyasztás okozta stressz biomarkerei”** és ennek aleredményei az alap kutatások klinika alkalmazását célozzák meg és ígéretesnek tűnnek.

## 6. Megbeszélés

A Megbeszélésben a szerző logikusan követi az eredmények sorrendjét és érthetően kifejti az eredmények értelmét és jelentőségét, valamint további irodalmi eredményekkel egészíti ki és teszi kontextusba a mások által elvégzett kutatásokkal.

Mivel nem voltak konkrét hipotézisek ezért a Megbeszélés inkább leíró jellegű.

Sokat emelt volna a megbeszélés színvonalán, ha 2-3 (a főbb témákhoz tartozó) képi, folyamat ábrán a szerző bemutatja az mért adatok, eredmények közötti kapcsolatokat, esetlegesen az idő függvényében, vagy a molekuláris szintről a funkcionális szintig a kapcsolatokat, mechanizmusok, egymásra épülését kölcsönhatásait.

### Felhasznált saját közlemények

A szerző számos igen értékes közleménnyel rendelkezik.

**Összefoglaló vélemény:**

A kritikai megjegyzések ellenére, az Értekezés igen értékes munka, melyek számos eddig nem ismert kórmechanizmusokat tárt fel - többek között - az iszkémia-reperfúziós károsodás, a CH4 mitokondrium működésre való hatásának tisztázásában, és azok klinikai kontextusba való helyezése, pl. traumás sérülések esetén, így eredményeinek klinikai lehetősége is lehet.

Az Értekezés mind formai, mind tartalmi szempontból megfelel az MTA doktori fokozat odaítélésének követelményeinek.

**A fentiek alapján az MTA Doktora cím odaadását a sikeres védés esetén javaslom.**



Koller Ákos

Budapest, 2026. 03. 19.