

## Válasz Prof. Dr. Barthó Loránd opponensi véleményére

Mindenekelőtt nagyon köszönöm Barthó Loránd Professzor úrnak hogy elvállalta dolgozatom bírálatát, és hogy azzal részletekbe menően foglalkozott. Hálás vagyok annak elismerésért, hogy az értekezés érdekes, releváns kérdésekkel foglalkozik, és lényeges eredményeket mutat be. Ahogy azt Professzor úr is elismeri, a kutatásaink multidiszciplináris jellege több tudományág magas szintű művelését kívánja meg. Ebből adódóan a határterületeket érintő témákban sajnos előfordulhatnak olyan pontatlanságok, amiket a vonatkozó terület professzionális művelője előremutató kiegészítésekkel, és helyenként jogos kritikával illethet. Ezért is vagyok különösen hálás a részletes bírálatért, melyre reagálva lehetőségem nyílik a kutatási eredményeink pontosabb, szabatosabb megfogalmazására, és esetenként átgondolására. Az alábbiakban válaszolok a dőlt betűkkel kiemelt kérdésekre és észrevételekre, követve azok bírálatban megjelenő sorrendjét.

*„A közleményekhez csatlakozna mindjárt az első kérdésem is, amelyről kérnék nyilatkozni: vajon a 10 „utolsó szerzős” közleményben a Jelölt munkacsportvezetői, ötletadói szerepet játszott-e.”*

Az Opponens kérésére ezennel nyilatkozom arról, hogy az összes utolsó szerzős közleményben ötletadói szerepet játszottam, ami a kutatási munka kivitelezésénél a munkacsoport vezetésével is együtt járt.

*„A 6. oldal megadja a rövidítések listáját. Nézetem szerint ezekből túl sok van. A rövidítéseknek kb. az 1/3-a, 1/4-e fordul elő olyan gyakorisággal, ami használatukat indokolja. Ha legalább az ábraszövegekben szerepelne a rövidítések feloldása, az jelentős könnyebbség volna.”*

A rövidítések jegyzéke valóban több olyan bejegyzést tartalmaz, ami csupán néhányszor fordul elő a szövegben. Ez részben azzal magyarázható, hogy a vonatkozó tudományterület inkább ezeket a betűszavakat használja, mint azok kiírt formáját (pl. CPB, PEEP vagy LCI).

*„Az ábraszövegek ettől eltekintve is gyakran túl rövidek, nem tartalmazzák pl. az alkalmazott szerek adásmódját és dózisát, ill. a beavatkozások jellegét, az állatfajt stb., így nemcsak a rövidítések jegyzékéhez, hanem a metodikai részhez is gyakran kell visszalapozni (néha eredménytelenül). Ez nehézkes.”*

Az ábrák szövegközi elhelyezésénél arra törekedtem, hogy azok mindenütt a vonatkozó leíró szöveggel együtt jelenjenek meg a dolgozatban. Az ábraszövegek időnkénti túlzott tömörsége ezért a kapcsolódó folyószöveggel való redundancia elkerüléséből adódhatott.

Az ábrák szerkesztésénél törekedtem arra, hogy az x tengelyek feliratai (9., 20., 33., 35., 39., 40., 42., 45. és 46. ábrák) vagy az ábrán lévő magyarázó jelek (7. ábra) tájékoztassanak az alkalmazott szerek dózisairól, azok adásmódja viszont valóban többször csak a módszerek fejezetben, vagy esetenként csak az eredeti közleményekben definiáltak. Ezért az olvasást nehezkessé tevő szerkesztési fogyatékosáért elnézést kérek.

*„Itt jegyezném meg azt is, hogy az alkalmazott szerek írásmódja vegyes, egyeseké magyaros, másoké angolos (e-vel a végén), egy helyütt pedig (az 1. táblázaton belül) megtalálható ugyanazon szer nemzetközi neve (xilazin) és egy állatgyógyászati készítményének a neve (Rompun) egyaránt, két külön saját közleményre hivatkozva.”*

Ahogy azt Koller Professzor úr bírálatánál is megjegyzem, az ábraszövegekben és táblázatokban előforduló angol helyesírású szavak az eredeti közleményből történő átvétel miatt maradhattak. A folyószövegben magyar helyesírással szereplő szavakat valóban szerencsésebb lett volna az ábrákon, táblázatokban és az ábraszövegben is megtartani. Az 1. táblázaton belüli xilazin és Rompun szerepeltetése sajnos az eredeti közleményből való, kritika nélküli átvétel következménye.

*„Ettől eltekintve a szöveg általában gondos munka, kevés magyartalanság vagy elütés fordul elő. (Ez kellemes meglepetés a legelső mondat után, amelyből egy szó, talán az „alakját” valószínűleg kimaradt, így szerkezetileg értelmetlen.) Sorban haladva: 8. old. 2. bek.: az alveoláris kapszula technika néhány szavas ismertetést megérdemelt volna. – 11. old. 1. bek. „...halotán [hatására?] Raw és Rti egyidejű esésére utaltak...””*

A jogos kritikai észrevételek mellett köszönöm az Opponens a szöveg gondos fogalmazására vonatkozó elismerő szavait. A dolgozat első mondata kissé talán nehézkes, de véleményem szerint szerkezetileg értelmes:

*„Leonardo da Vinci a XV. században a tüdő mechanikai struktúráját rugalmasan, bár kissé késleltetve visszanyerő szivacsos taplógombához hasonlította [1].”*

Én az Opponens által javasolt „alak” helyett a „mechanikai struktúra” kifejezést használtam, amivel a külső megjelenésen túlmutató fogalomra szerettem volna utalni.

Az alveoláris kapszula technika részletes kifejtése azért nem szerepel a dolgozatban, mivel az értekezésbe foglalt tanulmányok közül egyikben sem alkalmaztuk. A módszer csupán az alacsonyfrekvenciás kényszerített oszcilláció tudománytörténeti előzményeként került be a bevezetőbe.

A 11. oldal 1. bekezdésének idézett mondata valóban a halotán *hatására* bekövetkező Raw és Rti változásokról szól. Köszönöm a pontosítást, és elnézést kérek a szóhiányért.

*„2.2.2 Izomrelaxánsok légzésmechanikai hatásai, 11. old. úgy tűnik, mintha a hízósejt-aktivátorok hatását a Jelölt a hisztamin felszabadítására redukálná (amihez hozzájárulhat a sok könyv és publikáció által használt, elavult „hisztamin liberátor” kifejezés is); véleményem szerint alapos irodalmi tájékozódást igényelne annak felgöngyölítése, vajon ezek az anyagok csak hisztamint szabadítanak-e föl, vagy más, (a) a granulumokban jelenlévő, ill. (b) nem-granuláris hízósejt-mediátorokat is (pl. a: proteázok, b: leukotriének). – Ugyanott, 2.3.1. pont: úgy tűnhet, mintha a Jelölt a kardiopulmonális kölcsönhatások élettani hátterét egy rövid bekezdéssel „intézné el”, és utána már csak a patofiziológiai összefüggésekkel foglalkozna.”*

Kétségtelenül érdemes lenne annak pontos feltárása, hogy hízósejt aktivációt követően a légzésmechanikai válaszok mennyiben tulajdoníthatók a hisztamin felszabadulásának, és mennyiben vesznek részt ebben egyéb bronchoaktív mediátorok. Az Opponens ezzel kapcsolatos kritikai észrevételére azt szeretném megjegyezni, hogy a téma légzőrendszeri vonatkozásait csak izomrelaxánsok adásával összefüggésben vizsgáltuk. Ezért érintettem a dolgozat bevezetőjében csak az izomrelaxánsokkal kapcsolatos hátteret, bár valóban lehetett volna a hízósejt aktivátorokat, és a hatásukra felszabaduló mediátorokat tágabb értelemben taglalni.

A dolgozat témájához szorosabban kapcsolódó izomrelaxánsok vizsgálata során a hízósejt aktiváció hisztamin-felszabadító potenciálján túlmutató mediátorok lehetséges jelenlétét egy korábbi tanulmányunkban mi is érintettük<sup>2</sup>. Ez annak kapcsán merült fel, hogy a nyulak egy részében kombinált hisztamin H1-H2 receptor antagonisták (ranitidin és kloropiramin) jelenlétében is észleltünk légúti válaszokat mivakurium adását követően. A vizsgált populáció-átlagra vonatkozó adataink szerint ugyanakkor a kezeletlen állatokban észlelt szignifikáns légúti válasz ( $28,7 \pm 6,5\%$ ,  $p < 0,001$ ) H1-H2 antagonisták hatására statisztikailag nem kimutatható szintre csökkent ( $6,6 \pm 8,9\%$ ,  $p = 0,11$ ). Ez az eredményünk a hisztamin meghatározó szerepét jelzi a légúti konstriktor válaszok kialakulásában.

Izomrelaxánsok adását követően az egyéb, granulumokban jelen levő (pl. szerotonin, TNF- $\alpha$ , vagy triptáz) vagy nem granuláris lipid hízósejt mediátorok (prostaglandinok vagy leukotriének) tekintetében a szakirodalom meglehetősen szűkszavú, ami talán az előbb vázolt hisztamin-dominanciának is tulajdonítható a légúti konstriktor válaszokban. Proteázok vonatkozásában csupán szórványos, és egymásnak ellentmondó megfigyeléseket közöltek. Bár triptáz felszabadulását szukcinilkolin és atrakurium adását követően kimutatták<sup>3,4</sup>, a vizsgálatok nem a szerek beadását követő akut időintervallumban történtek. Hasonlóképp, csupán néhány megfigyelést közöltek a leukotriének szerepéről izomrelaxánsokat követő anafilaktoid válaszokban, és ezek is csupán a reakciót követő 0,5-24 órára szorítkoztak<sup>5</sup>. A légúti tónus változását ezekben a korábbi munkákban ugyanakkor nem tanulmányozták, ennek leírása elkövetkező vizsgálatok tárgyát képezheti. Mivel a lassú-reagálású anafilaxiás anyagok

közé tartozó mediátorok (mint a leukotrién) felszabadulása a hisztaminhoz képest késve jelentkezhet<sup>6,7</sup>, az általunk vizsgált 2 perces akut időablaknál szélesebb időtartomány vizsgálata lehet indokolt.

A kardiopulmonális kölcsönhatások élettani hátterét valóban a 2.3.1. rövid fejezet tartalmazza. Ebben a fentiekhez hasonlóan szintén csak a dolgozat témájához kapcsolható témakörök taglalására szorítkoztam, és nem érintettem a keringés-légzés kölcsönhatások egyéb fontos élettani vonatkozását (pl. a mellkasi nyomás változásának keringési vonatkozásait, vagy ventiláció/perfúzió viszonyait).

*„2.4.1. pont: A légúti tónus szabályozása: fiziológiás háttér – itt a mediátoranyagoknak, ill. egy részüknek egy (főltehetően valahonnan átvett) meglehetősen felületes felsorolása található: „...a légúti átmérő regulációja a vegetatív idegrendszer által (kolinerg, adrenerg, és nem-adrenerg, nem-kolinerg – NANC), valamint bronchoaktív mediátorok (hisztamin, acetilkolin (ACh), nitrogén-monoxid (NO), endothelin, stb.) endogén felszabadulása...”* Eltekintve attól, hogy az ACh paraszimpatikus neurotranszmitter, ennél a felsorolásnál jószerével a semmi is jobb lett volna; nem tér ki arra, melyik anyag hörgszűkítő, melyik hörgtágító, melyek hatnak mind a hörgőkön, mind a légúti nyálkahártyán; melyiknek milyen sejtek a forrásai (pl. melyeket nevezhetünk lokális hormonnak); az idegi mediátorok közt a szenzorosak megemlítése; az epitel-függő hörgtágulat érdekes mechanizmusa... - mindez értő tárgyalás mellett nem vett volna sok helyet igénybe. Megjegyzendő, hogy egy oldallal később, az állatkísérletes modelleknél érintőlegesen felbukkan a szenzoros mediátorok egy része. A hízósejtek immun-aktivációjával kapcsolatban azonban kimaradnak a leukotriének, amelyeknek pedig receptor-antagonistáit, ill. szintézisgátlóját gyógyszerként is alkalmazzák. „

A 2.4.1. pont valóban nélkülözi a teljesség igényét, mivel az előzmények és háttér taglalásában itt is próbáltam a dolgozat témájához közvetlenül kapcsolódó mechanizmusokra koncentrálni. Elismerem, hogy ez a törekvés időnként lényeges folyamatok áttekintésének hiányához vezetett. Az Opponens megjegyzésével egyetértve ezek közé tartozik a vegetatív idegrendszer légúti tónus szabályozásban résztvevő folyamatainak, és a közvetítő anyagok a dolgozatban foglaltaknál részletesebb áttekintése.

Valóban segíthette volna a dolgozat egyes eredményeinek önálló értelmezését annak tisztázása, hogy mely anyag fokozza a légúti simaizomtónust (pl. acetilkolin, hisztamin vagy neurokinin-A), és melyek vesznek részt a tónus csökkentésben (pl. adrenalin, nitrogén monoxid, vagy vazóaktív intesztinális peptid). Bár a fejezet tárgya a légúti tónus szabályozása, valóban érdemes lett volna a háttér taglalását kiterjeszteni a légúti nyálkahártyára gyakorolt hatásokkal azoknál az anyagoknál, melyek fokozzák a nyák termelését (pl. acetilkolin, P anyag vagy vazóaktív intesztinális peptid).

A légúti tónus szabályozásában részt vevő anyagok felszabadulásának forrását szintén megfontolandó lett volna a dolgozat Bevezetés és háttér fejezetében kifejteni. Ennek hiánya ismételen annak tulajdonítható, hogy a pulmonális hatásokra összpontosítva eredményeink szempontjából kisebb jelentősége volt annak, hogy a légzésmechanikai válaszokat a véráram által szállított (esetünkben ilyen lehet pl. nitrogén monoxid hipoxiában és hiperoxiában, vagy endothelin-1 hiperoxiában), vagy lokálisan felszabaduló anyagok (adataink alapján ilyen lehet pl. a hisztamin izomrelaxánsok adását követően – 17. ábra) mediálták.

Ahogy azt fentebb kifejtettem, a hízósejt immun-aktivációjával kapcsolatban valóban érdemtelenül maradtak ki a leukotriének a légúti túlérzékenység állatkísérletes modelljeinek bemutatásakor, bár ezek lehetséges szerepét allergén expozíciót követő légúti és tüdőszöveti válaszokban a 6.2.3. fejezetben megemlíttem.

*„A 14. old. alja: „...a véráramlás a vegetatív idegrendszer NANC és/vagy kolinerg részeit is modulálhatja, ami tovább fokozhatja a légúti simaizom tónust...”: mely vegetatív NANC hörgszűkítő mediátorra gondol a Szerző? – Szintúgy, 15. old.: „...a kisvérkőri érrendszer szabályozásában részt vevő endogén mediátorok...” – melyekre gondol a Jelölt? – A lap alja: légúti remodelling; rövid definíció elkelt volna.”*

Az értekezés mondata, miszerint „... a megnövekedett pulmonális nyomás és/vagy véráramlás a vegetatív idegrendszer NANC és/vagy kolinerg részeit is modulálhatja, ami tovább fokozhatja a légúti simaizom tónust” korábbi közlemények eredményeire alapul. Ezekben azt

mutatták ki, hogy a folyadék túlterhelést követő pangás és a következményes tüdőödéma a vagális afferens rostokat izgatja<sup>8,9</sup>. A fokozott aktivitás elsősorban az afferens C-rostokat érintette, de kimutatható volt a gyorsan adaptálódó receptorok kisebb mértékű aktivációja is. Ezen szenzoros idegrostok stimulálása a légúti simaizomzat tónusfokozódását is kiválthatja, melyet az izgató hatású NANC rendszer (eNANC) mediál, a kolinerg reflexek aktiválódása mellett<sup>1</sup>. Az itt vázolt tüdőödéma-specifikus folyamatban részt vevő hörgszűkítő NANC mediátorok hozzájárulása ehhez a folyamathoz tudomásom szerint még nem teljesen tisztázott, de a hasonló folyamatokban részt vevő tachykininek (P-anyag, neurokinin A, esetleg neuropeptid K) szerepe valószínűsíthető.

A kisvérkői érrendszer szabályozásában részt vevő mediátorok említését szintén korábban publikált szakirodalmi adatokra alapoztam. A teljesség igénye nélkül a dolgozat témájához is kapcsolható ilyen jellegű konstriktor mediátorok közt az endotelin-1 és a P-anyag jöhet szóba, míg a relaxáló mediátorok közül a NO és a VIP említhető.

Az „airway remodelling” fogalmát, mint a légúti falstruktúra kóros elváltozását, valóban érdemes lett volna a bevezetőben definiálni. A hörgőhám és a bazális membrán megvastagodása, a légúti simaizom hipertrofiája, a nyálkahártya károsodása, fokozott légúti vaszkularizáció és a megnövekedett nyáktermelődés, mind fontos elemei ennek a kóros folyamatnak<sup>10,11</sup>.

*” Tudomásom szerint nemcsak a humán vizsgálatokhoz, de még az emberi szövetek nem-diagnosztikai célú (tudományos) felhasználásához is az ETT-TUKEB, azaz országos szerv engedélye szükséges, a regionális bizottság egyetértése mellett.”*

Még ha ennek leírása valóban ki is maradt a dolgozathoz, biztosíthatom Professzor urat és a bírálóbizottság minden tagját, hogy humán vizsgálatainkhoz minden szükséges etikai engedélyt megszereztünk, beleértve az országos szerv engedélyét is, mely az állatkísérletek elvégzéséhez is szükséges volt.

*„4.2.1, szenzibilizálás: nincs megadva, hány napig tartott az inhalációs kezelés. 4.2.3. A koronária- elzárás éber vagy altatott állatokon történt? 4.2.4. „az eutanáziával végződő kísérleti állatokban” elég ügyetlen megfogalmazás.”*

A szenzibilizálási protokollok részeként szereplő inhalációs kezelések számát szakirodalmi adatokra és saját előzetes eredményeinkre alapoztuk, és ez állatfajonként különböző volt. Patkányokban egy ovalbumin aeroszol expozíció a légutakat már hatékonyan szenzibilizálta, míg a tengerimalacokat 7, nyulakat pedig 5 napig inhaláltattuk. Egy tanulmányunkban pedig az ovalbumin inhalációk számát is változtattuk 0, 1 és 7 nap közt<sup>12</sup>.

A koronária elzárás minden esetben megfelelő altatásban történt; ezt a 4.2.3. fejezet utolsó mondata adja meg. Az eutanáziára vonatkozó mondat kétségtelenül ügyetlen, helyesen *„Az eutanáziával végződő kísérleteinkbe bevont állatainkban ...”*.

*„Az 1. táblázatot egy szempontból már említettem. Fő gyengesége azonban az, hogy az 1. oszlop – ahelyett, hogy az alkalmazott modellt nevezné meg, szokatlan módon csak a dolgozat(ok) sorszámára utal. Kisebb kérdések még: a 3. sor utolsó dobozában együtt szerepel két opioid agonista, a fentanil és a buprenorfin. Persze lehet, hogy két külön közleményről van szó. Egyébként a fentanilt (15 µg/kg) valóban ia, intraarteriálisan alkalmazták? Továbbá: a „párolgó anesztetikum” érthető fordítása az angol volatile anaesthetic-nek, de magyarul nem szoktuk használni, inkább inhalációs anesztetikumot mondunk. Összességében itt jegyezném meg, hogy – mivel a farmakológiai megközelítés a disszertáció jelentős részét képezi –, jó hatású lehetett volna, ha egy farmakológus átnézi a szöveget.”*

Az 1. táblázat első oszlopában azért szerepeltettem a dolgozatok sorszámát, mert csak így fért el a táblázat egy oldalon. Szerettem volna rajta megjeleníteni az anesztézia indukciót és fenntartást, az izomrelaxáns fajtáját és dózisát, valamint az egyéb fájdalomcsillapító szereket. Ezen fontos adatok mellett a dolgozat teljes specifikációjának megadására már nem maradt elegendő oszlopszélesség, vagy a táblázatot más tájolásban vagy esetleg kétoldalasan lehetett volna beszerkeszteni, ami talán még szerencsétlenebb lett volna.

A 3. sorba foglalt tanulmányok egy kisebb részében valóban kétféle analgetikumot alkalmaztunk. Fentanilt az általános anesztézia részeként intravénásan adtuk a sebési preparáció alatt. Mivel ezek a kísérletek túlélő patkányokon zajlottak, a buprenorfint a seb köré szubkután adtuk lokális posztoperatív fájdalomcsillapítás céljából az ébresztési szakaszban, és ezt követően 18 órával<sup>13,14</sup>.

A fentanilt 2 tanulmányunkban valóban adtuk intraarteriálisan<sup>15,16</sup>. Az intraarteriális bólust (15 µg/kg) mindkét esetben közvetlen koronária iszkémiát megelőzően adtuk a fájdalomcsillapítás megerősítése céljából. Az egyszeri intra-arteriális bevitel mellett azért döntöttünk, mert a kipreparált vénába midazolam (1 mg/kg/h), fentanil (40 µg/kg/h) és atrakurium (1 mg/kg/h) folyamatos infúziója folyt, és újabb vénát nem szerettünk volna kipreparálni a protokoll túlélő jellege miatt.

A „párolgó anesztetikum” kifejezés valóban 4 helyen előfordul a dolgozatban. Természetesen elfogadom az Opponens észrevételét a szókapcsolat szokatlanságával kapcsolatban, bár ezt a kifejezést én nem angol tükörfordításból vettem, hanem az altatóorvosokkal végzett közös munkáim során hallottam. A MAITT szakképzési törzsanyagában\* mindkét jelző szerepel („párolgó anesztetikum” és „párolgó inhalációs anesztetikum”). A multidiszciplináris téma farmakológiai határterületén előforduló pontatlanságok, és az ezeket taglaló előzmények kiteljesítésének szempontjából valóban jó hatású lett volna, ha egy farmakológus átnézi a dolgozat szövegét.

*„23. old., 4.3.3. pont: a 2. ábrára utalva a nyomásgenerátort és a tracheakanült összekötő ... polietilén katéter két végén mért nyomásokról esik szó. Bizonyára az én hibám, de csak egy nyomás-jelátalakítót látok.”*

A vonatkozó szöveg helyesen az 1. ábrára hivatkozott volna, az elütésért elnézést kérek.

*„4.6.2.3. pont: pulmonális konstrikiót = bronchokonstrikiót?”*

Ahogy azt Koller Professzor úr válaszaiban részletesen kifejttem, a pulmonális konstrikió fogalmának, ami a légúti szűkület és a tüdőszöveti kontrakció kombinációja, lehet értelme. Ugyanakkor az idézett bekezdésben intravénás metakolint adtuk, ami a tüdőszöveti mechanikát csak nagy dózisban befolyásolhatja. Ennek megfelelően a bronchokonstrikió kifejezés itt csakugyan helyesebb lett volna.

*„4.6.2.4. pont: milyen célból voltak altatva a gyerekek, és a kísérlet (anesztetikumok váltása) milyen mértékben befolyásolta a műtét, ill. beavatkozás folyamatát?”*

A 4.6.2.4. pontban ismertetett gyerekek nyitott szívűtét céljából voltak altatva (kongenitális viciumok vagy mitrális billentyű sebési korrekciója miatt). Mivel méréseinket az anesztézia bevezetését követő meglehetősen hosszadalmas műtéti előkészítés alatt végeztük, méréseink nem befolyásolták a beavatkozás folyamatát.

*„4.6.3.3. pont: kétlem, hogy az izomrelaxánsok-okozta bronchospazmust kizárólag hisztamin és / vagy ACh okozná (ld. később). A Jelölt túlságosan bízik az alkalmazott antagonistákban, módszerekben („kizárólag [XYZ] receptorok maradtak funkcionálisak...”) Egyébként a suprastine (helyesen: kloropiramin vagy chloropyramin), ill. a ranitidin dózisa ellen nem emelhető kifogás. A szerek adásmódja viszont nincs feltüntetve. „A preszinaptikus M1-M2 receptorok kiiktatása vagotómiával történt” mikor (akut, krónikus)? hogyan? Ha e receptorok posztjcionálisan is megtalálhatók, mindkettő képes simaizom-összehúzódást kiváltani. A vagotómia hatásait naivítás e két receptortípus kiiktatására redukálni. Általában: a szerek, eljárások helyességére való irodalmi utalások inkább a saját munkákra korlátozódnak (főltehetően helytakarékosság céljából).”*

Ahogy azt a fentiekben kifejtettem, izomrelaxánsok adását követően valóban szerencsésebb lett volna a hízósejt aktivációt követő bronchospazmust nem csak a hisztamin és acetilkolin összefüggésében értelmezni. A 20. ábra bal oldali paneljén szereplő adatokra támaszkodva azt a következtetést lehet levonni, hogy a H1 és H2 hisztamin receptorok blokkolása, 70%, 81%

\* <http://www.anesztinfo.hu/info.aspx?sp=21>

és 85%-al mérsékelte a légúti ellenállás emelkedést szukcinilkolin, atrakurium és mivakurium vonatkozásában. A bronchokonstriktor válaszok maradék 15-30%-áért így feltehetően leukotriének<sup>17</sup>, citokinek<sup>18</sup>, szerotonin<sup>19</sup>, vagy egyéb légúti simaizomtónust fokozó mediátorok a felelősek, a közvetlen muszkarin receptor izgatás lehetősége mellett. Ezek szerepének feltárása a jövőbeli kutatások egyik fontos tárgyát képezhetik, így nem csak a pontosításért, de a téma előremutató felvetéséért is köszönettel tartozom az Opponensnek.

Az Opponens kritikai megjegyzései alapján el kell ismerni, hogy a vagotómiát követően a prejunkcionális receptorok funkcionalitása megmaradhatott, ezzel a beavatkozással csupán a légúti simaizomzat vágus ideg által közvetített reflexes aktivációját iktattuk ki. Következésképp, valóban hozzájárult volna az eredmények tárgyilagosabb értékeléséhez, ha a vagotómia hatásait tágabb értelemben vesszük figyelembe, és az erre vonatkozó eredményeinket nem muszkarin receptor specifikusan, hanem a reflexes aktivációhoz kapcsolódó közvetett, és receptor izgatásra vonatkozó közvetlen hatásként tárgyaljuk. Ezek alapján nagyon köszönöm Professzor úr rendkívül értékes megjegyzését, amit a jövőbeni kísérletes protokolljaink tervezésekor és eredményeink értelmezésekor mindenképp figyelembe veszünk.

Módszertani kiegészítés, hogy a kloropiramint és a ranitidint intravénásan adtuk az izomrelaxánsok injekcióját megelőzően. A vagotómiát akut módon végeztük a vágus ideg nyaki szakaszának bilaterális sebési preparációjával és kétoldali átmetszésével, kb. egy órával az izomrelaxánsok adását megelőzően.

A szerek és eljárások helyességére való irodalmi utalások inkább saját munkákra korlátozását valóban a helytakarékoság motiválta. A jelenlegi formában is nagyszámúnak mondható 285 hivatkozást nem szerettem volna még továbbiakkal növelni. A teljes irodalmi forrásmunka összes részletében nyomon követhető az eredeti közleményekben.

*„A továbbiakban: 34. old., ii) pont: az állatok „angiotensin enzim konverter (ACE) inhibitor és vízajtót kaptak” az első kifejezést nem szeretném minősíteni, a második inkább köznyelvi, az orvosi nyelv a vizelethajtó, húgyhajtó, diuretikum kifejezéseket használja. A per os-t sem szoktuk törtnonallal kifejezni. -- 5. ábra: az iloproszt, ill. VIP infúziója 24 órás volt? Ha kevesebb, hány óra? – 36. old., statisztika: a leírás általános, ami nem volna baj, ha az eredmények megfelelő részeinél az alkalmazott módszerek meg volnának említve, ez azonban nem történik meg.”*

Az ACE inhibitor helyesen valóban „angiotenzin konvertáló enzim gátló”, az angol tükörfordítás kétségtelenül magyartalan. A „vízhajtó” és „per os” kifejezések helyesbítését köszönettel vettem. Ahogy arra az 5. ábra a nyilak feletti címkékkel is utalni próbált, az iloproszt és a VIP adása a prekapilláris sönt sebési létrehozását követően 4 hétig folyamatosan (2,5 µg/ml), a hasüregbe steril módon implantált intraperitoneális mikropumpával történt.

Az alkalmazott konkrét statisztikai elemzés ábraszövegben szerepeltetését azért nem tartottam indokoltnak, mert a vonatkozó 4.7. fejezet leírása megadja, hogy „a statisztikai hipotézisek ellenőrzésére független vagy önkontrollós, paraméteres vagy nemparaméteres szignifikanciateszteket és/vagy varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk. A paraméterek közti összefüggés vizsgálatára regresszió- és korrelációanalízis eszközeit használtuk.”, Ezek alapján egyértelműnek gondoltam, hogy az ábrákon szereplő két minta összehasonlítása normalitástól függően t-teszttel vagy Wilcoxon-féle előjeles rang-próbával történt. Több elemű minta esetén pedig egy-, vagy többszemponos ANOVA-t végeztünk. Ezeknél a teszteknel az összefüggő minták csoportjait ismétlődő faktor (legtöbb esetben az idő vagy dózis) figyelembevételével elemeztük. A változók kapcsolatának vizsgálata Pearson-féle korrelációs elemzéssel történt.

Az Opponens eredmények taglalására vonatkozó, pontosítást igénylő kérdéseire a következő válaszokat ajánlom a Professzor úr figyelmébe.

„2. táblázat: hány mérés átlagértékei vannak feltüntetve?

A 2. táblázat adatai 4 mérés átlagolásából származtak.

„3. tábl.: „inhalált vagy intravénás” adás, nem tudni, melyik milyen.”

A 3. táblázat első sora megadja, hogy melyik adat vonatkozik inhalált és melyik intravénás ovalbumin adására.

„E táblázat felett: „...inhalációja hasonló mértékű emelkedést váltott ki Raw-ban...” – a megadott átlagértékek mérőszáma: 418, ill. 192, kb. kétszeres különbség (vagy valamit félreértettem?)”

Az idézett mondat teljességében úgy hangzik, hogy „Az antigén inhalációja hasonló mértékű emelkedést váltott ki Raw-ban ( $192 \pm 32\%$ ) és G-ben ( $223 \pm 21\%$ ) ....”, tehát nem a kétféle légúti válasz volt hasonló, hanem az Raw és a G emelkedések voltak hasonló mértékűek ovalbumin inhalációt követően.

„42. old., 5.2.2.: „...a konstriktor agonista...” – az ovalbumin nem nevezhető agonistának. „

Természetesen egyetérték Professzor úrral abban, hogy az ovalbumin nem nevezhető konstriktor agonistának. Tisztelettel szeretném megjegyezni, hogy az 5.2.2. fejezetben szereplő „konstriktor agonista” kifejezés az előző fejezetben ismertett eredményekre vonatkozik, amikben nem csak ovalbumin, hanem inhalált és intravénás metakolin eredmények is hangsúlyosan szerepelnek. Az idézett kifejezést ennek megfelelően a metakolinra, mint konstriktor agonistára értettem.

„A 43. old. alján: „...markánsabb emelkedését váltotta ki...” , nem egyértelmű, minél markánsabb.”

A kiemelt szöveg a 13. ábrára vonatkozik, ahol intravénás és aeroszol metakolinnal kapott eredmények kerültek összevetésre. Mivel az előző bekezdés az intravénás válaszokat taglalja (43. oldal, 1. bekezdés), a következő bekezdésből idézett szövegrészlet „markánsabb” kifejezését az intravénás válaszokhoz képest értettem.

„45. old. : „Mind a négy (...) altatógáz csökkentette a Raw-t az adagolásukat követő első percben...”, továbbá „...a később is fennálló MCh-indukált konstrikció visszafordításában...” – Sem a szövegből, sem az ábrából nem világos, mennyi ideig kapták az állatok az altatógázt (végig a 10-perces periódus alatt?), és mikor a MCh-t (a 0. és 11. percnél?) Kérdésem továbbá, hogy az anesztetikumok által okozott (?) hörgszűkület direkt vagy reflexes hatás?”

A 15. ábra x tengelyének feliratai még az ábraszöveggel együtt is pontosításra szorulnak, ezért elnézést kérek. Valójában a metakolint végig intravénásan infundáltuk, és ezalatt az állandósult bronchokonstrikció alatt adtuk az inhalációs anesztetikumokat az 1'-10' időablakban. Ahol az x tengelyen MCh szerepel, ott a metakolin infúziója nem párosult altatógáz inhalációjával.

Saját eredményekkel egyelőre nem rendelkezünk arra vonatkozólag, hogy az altatógázok tranziens hörgtágítását követő konstriktor hatások direkt vagy reflexes eredetűek, bár ezt célzó kísérleteink az előkészítés fázisában vannak. Korábbi irodalmi adatokra támaszkodva mindkét mechanizmus együttes jelenléte valószínűsíthető. Izofluránról és szevofluránról ugyanis közöltek olyan eredményeket, melyekben a  $K^+$  csatornák gátlását mutatták ki bronchiális és tracheális simaizomsejteken, ami közvetlen konstriktor választ okozhat<sup>20</sup>. Ehhez indirekt hatásként hozzájárulhatott az inhalációs anesztetikumok citokin-felszabadító potenciálja<sup>21</sup>, különösen az itt szereplő szenzitizált állatmodellben. Végül a reflexes indirekt mechanizmusok részvételére is lehet következtetni abból, hogy deszflurán hatására tachykininek felszabadulását mutatták ki vagális afferens C rostokból, melyek szintén a tüdőellenállás növekedését okozhatták<sup>22,23</sup>.

„Izomrelaxánsok és bronchokonstrikció: 20. ábra: csak következtetni lehet arra, mit jelentenek a 0-közeli csoportok H20-nál. Egyébként ha minden hat, semmi se hat, tehát nézetem szerint nem sikerült eldönteni, vajon a hisztamin vagy az ACh lényegesebb. Újra fölmerül a vagotómia, mint a célra szerintem alkalmatlan eszköz

*kérdése, ugyanakkor – mivel élő állatról van szó – a vagotómia hatása egész más, tovább vizsgálendő következtetéseket engedhet meg.”*

A 20. ábrán H20-nál a 0 közeli csoportok csupán azt hivatottak bemutatni, hogy a H1-H2 hisztamin receptor gátlás hatékonyan kivédte még a legnagyobb dózisú exogén hisztamin légúti hatását is. A csoportokra ebben az állapotban az oszlopok kitöltéséből valóban nem, csupán azok sorrendjéből lehet következtetni.

Annak megítélésére, hogy a hisztamin vagy az acetilkolin a lényegesebb izomrelaxánsok adását követő bronchokonstriktióban, véleményem szerint adataink adhatnak támpontot, a módszereink megszívlelendő kritikája mellett is. Kétségtelen ugyanakkor, hogy e kérdés pontos megválaszolására a dolgozatba foglaltnál átfogóbb, a vagotómia hatásait tárgyilagossában értékelő, és a hízósejt-mediátorok szélesebb tárházát is figyelembe vevő megközelítés lett volna célszerűbb. Ismét szeretnék utalni arra, hogy kísérleteinkben a hisztamin H1-H2 receptorok gátlása önmagában 70-85%-al csökkentette az izomrelaxánsok hatására kialakult bronchokonstriktor választ (20. ábra). Ebből arra következtethetünk, hogy a bronchokonstriktió kialakulásáért elsősorban hisztamin-felszabadulás volt okolható. Adatainkat ilyen szempontból újraelemelve a szelektív M3 receptor gátlás nem volt további szignifikáns hatással a légúti válaszokra ( $p=0,89$ ,  $0,90$  és  $0,59$  szukcinilkolinra, atrakuriumra és mivakuriumra), ami az M3 receptorok elhanyagolható szerepére utal. Az Opponens M1 és M2 receptorok szerepének tisztázására vonatkozó kritikai megjegyzését jövőbeni kísérleteink tervezésénél figyelembe vesszük, ezért az előremutató kiegészítésért hálás köszönettel tartozom.

*„54. old. és 29. ábra: még mindig patkányról van szó?*

Ezek az eredmények izolált, perfundált patkánytüdőkből származnak. Erre utal a bekezdés utolsó mondatában szereplő perfúzió, vagy annak hiánya kifejezések (bár valóban nem egyértelműen).

*„37. ábra és a hozzá tartozó szöveg: nem találom a szerotonin adásmódját. A szövegből úgy tűnik, mintha az 5-HT légúti hatásairól volna szó. Ugyanakkor tudható, hogy az 5-HT érhatásai is jelentősek.”*

A 37. ábrához tartozó szerotonin provokációt a módszerek 4.6.6.3.i. pontja részletezi, itt annak intravénás adásmódja is szerepel. Az ábrán azt a kapcsolatot vizsgáltuk, hogy a szerotonin által kiváltott légúti válaszok mértéke mennyiben függ össze a provokációt megelőzően meghatározott pulmonális vérnyomás értékével. Itt tehát a szerotonin érhatásai nem képezték vizsgálataink tárgyát.

*„5.4.4. pont: ismét nincsenek néven nevezve a használt szerek. A 39. ábra szövege: ACE blokkolókkal kezelt állatok: + diuretikum, ahogy eddig?”*

Az 5.4.4. pontban a 4 csoport kezelésére használt szereket és azok dózisait a Módszerek fejezet 4. ábrája tartalmazza. A 39. ábrán ábrázolt, ACE gátlóval kezelt állatok diuretikumot is kaptak, szintén a 4. ábrán specifikált kezeléseknél megfelelően.

*„a 61. old. közepe: „...állandó ED50 értékek...” – Valódi ED50-et ezekből az adatokból nem lehet számolni, mert nem ismeretes a kb. maximális hatás. Meg lehet tenni, hogy egy bizonyos nagyságú hatáshoz rendelhető dózisokat hasonlítunk össze, de akkor azt másképp kell elnevezni, és definiálni kell.”*

Köszönettel vettem a pontosítást, az ED<sub>50</sub> kifejezés helyett a PD<sub>50</sub> terminológia valóban precízebb lett volna. Ez fejezi ki azt az ekvivalens provokációs dózist, melyre 50%-os Raw emelkedést észleltünk<sup>24</sup>.

*„5.4.5. „...ACh- indukált...” – tehát itt nem metakolint használtak?”*

A betűszóban sajnálatos elírás történt, ACh helyett MCh lett volna a helyes, tehát valójában itt is metakolint használtunk.



„5.4.6. pont: Minden szert egyetlen dózisban használtak. Remélhetőleg ezt kiterjedt tájékoztató kísérletek alapján választották ki.”

Az 5. ábrán specifikált dóziszokat és a szerek adagolásának módját a gyártók ajánlásai alapján választottuk ki, amit természetesen kiterjedt irodalomkutatás és előkísérletek követtek.

„... a 41-42. ábra szövege: „Csoportazonosítók: ld. 6. ábra.” : nem olvasóbarát megoldás.”

Valóban lehetett volna könnyebben olvasható, visszalapozást nem igénylő megoldást találni.

„63. old.: „...VIP-val, iloprost, ET-1 receptor antagonistával és a prosztaciklin mechanizmust befolyásoló szerrel...” – melyikre gondol a Jelölt? Csak a szildenafil nincs felsorolva, arra viszont nem illik a leírás.”

A prosztaciklin mechanizmust befolyásoló szer kifejezés az iloprosztra vonatkozott, egy kezelés mondaton belüli ismétlése valóban a megértést zavaró, indokolatlan.

„47. ábra: a két legkisebb nagyítás nincs megadva, a többi viszont ehhez van viszonyítva.”

A 47. ábra nagyításának megadása a dolgozatból azért maradhatott ki, mert ezeken a szövettani metszeteken nem az alveoláris morfológia megváltozásán volt a hangsúly. Szándékaink szerint inkább azt kívántuk bemutatni, hogy a vörösiszap por partikulumai lejutottak az alveoláris térbe, és ott falósejtek által bekebeleződtek. Az eredeti közleményben a 10x és 20x nagyítás értékeket specifikáltuk<sup>25</sup>.

„48. ábra: a vízszintes tengely nincs definiálva (bár ki lehet találni).”

A 48. ábra vízszintes tengelyén szereplő egységekről valóban csak az ábraszövegből derül ki, hogy azok a hisztamin inhaláció dózisait jelentik.

„A megbeszélés jól kidomborítja az eredmények újdonságát és potenciális hasznát. A 6.1.4. pontban a Jelölt a szenzibilizációval járó légúti gyulladást eozinofil-mediáltnak minősíti. Ez valószínűleg túlzás.”

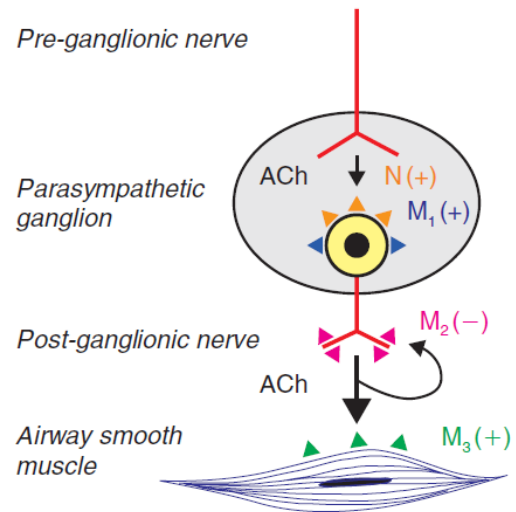
A légúti gyulladás eozinofil-mediált vonatkozását a 11. ábrán bemutatott konzisztens összefüggésre alapoztam, melyen a bronchiális mosófolyadékából meghatározott eozinofil sejtszám és a tüdőválaszok közti szoros kapcsolat mutatkozik. Természetesen ez indirekt, és nem konkluzív bizonyíték annak ellenére is, hogy ilyen jellegű kapcsolatot a többi leukocita típussal nem észleltünk.

„72. old.: ha valaki a szerotonint eszközként használja (mint a Jelölt), valószínűleg nem szabadna elkerülnie a receptortípusok elemzését (legalább szakirodalmi szinten): az ATP mellett ennek az endogén anyagnak azonosították a legtöbb receptortípusát és –altípusát.”

A szerotonint valóban eszközként használtuk a légúti túlérzékenység kimutatásának céljára. A szer közvetlen légúti és tüdőszöveti mechanikára gyakorolt hatását kifejezetten erre dedikált kísérletekben nem elemeztük. Ezért nem került bele a dolgozatba a receptor-specifikus hatások taglalása. Irodalmi adatok egyébiránt arra utalnak, hogy a bronchokonstriktió kialakulásában az 5-HT<sub>1</sub><sup>26</sup>, az 5-HT<sub>2</sub><sup>27,28</sup> és/vagy az 5-HT<sub>3</sub><sup>29</sup> receptor típusok aktiválása is részt vehet.

„A légúti simaizomzat befolyásolását magyarázó 48. ábra kevert nyelvű, de további problémáim is vannak vele: úgy tűnik, mintha a ganglionáris átvitelben az M1 receptorok játszanák a fő szerepet; túlzottan biztos az M2 receptorok kizárólagos prejunctionális elhelyezése; az ábraszöveg nem adja meg a rövidítések feloldását: mi a NP? – neuropeptid nem lehet, mert számos más neuropeptiddel együtt szerepel felsorolásban; a CGRP több állatfajban meglehetősen hatástalan a légúti simaizomzatra (bizonyára alacsony receptorszám miatt), de ha hatásos volna, akkor is relaxálnia kellene (ellentétben az ábrázolttal), mivel fő második hírvivője a cAMP. Talán nem tévedek nagyot, ha ezt az ábrát meglehetősen felületesnek minősítem. -- 48 ábra: a szerotoninról máll szóltunk. Itt csak annyit jegyeznék meg, hogy a szerotonin csak bizonyos állatfajokban van jelen a hízósejtekben, és az ember nem tartozik ezek közé. Szerepét állatban is csak antagonisták segítségével lehetne tisztázni, amihez az involvált receptortípus(ok) ismerete is szükséges volna.”

Természetesen köszönettel elfogadom Professzor úrtól a 49. ábra<sup>†</sup> légúti tónus paraszimpatikus szabályozására vonatkozó részének a leegyszerűsítő természetét. Magyarázatként egyrészt azt szeretném megjegyezni, hogy az ábra csak azokat az útvonalakat szándékozta megjeleníteni, melyeken keresztül az inhalációs anesztetikumok a légúti hatásaikat bizonyítottan kifejtik. Másrészt ezeknek az útvonalaknak a sematikus leírását a téma legelismertebb szakértőinek számító Peter Barnes valamint Allison Fryer és munkacsoportjaiknak a légúti tónus idegi szabályozására vonatkozó közleményeire alapoztuk<sup>1,30-32</sup> (1. ábra). Az ábra ezen része így talán annyiban tekinthető felületesnek, mint amennyire az idézett, nem csak kutatók, hanem gyakorló klinikusok számára is szánt publikációk leegyszerűsítő képet adnak a légúti tónus szabályozásában részt vevő muszkarin receptorok funkciójáról, és elhelyezkedéséről. Ezek a közlemények az M1 receptorok ganglionáris átvitelben játszott elsődleges szerepére utalnak<sup>1,30,31</sup>. Hangsúlyozzák továbbá, hogy az M2 receptorok domináns hatása is prejunctionálisan érvényesül, amint az acetilkolin felszabadulás gátlásán keresztül negatív visszacsatolás révén mérséklik a légúti konstriktor választ<sup>1,30,33-35</sup>. A kép teljességéhez kétségtelenül hozzátartozik, hogy egyes eredmények alapján a légúti simaizom tónusfokozódásához<sup>33</sup>, és a  $\beta_2$  agonisták relaxációs potenciáljának csökkentéséhez<sup>31-33,35</sup> a posztjunctionális M2 receptorok is hozzájárulhatnak. Ez a szerep ugyanakkor lényegesen kisebb jelentőségűnek<sup>31,32,36</sup>, vagy elhanyagolhatónak<sup>37,38</sup> mutatkozott az M2 receptorok prejunctionális légúti hatásához képest.



1. ábra. Muszkarin receptorok típusai a légutakban (Barnes PJ és Thomson NC könyvfejezetből átemelve<sup>1</sup>).

Az ábrán található „NP” rövidítés a neuropeptid K (NPK) tachykininre vonatkozott volna, mely a légúti simaizomzat mérsékelt tónusfokozódását okozza<sup>39,40</sup>.

A CGRP azért szerepel a légúti simaizomzat kontrakciójához hozzájáruló anyagok közt, mert ennek a neuropeptidnek bronchokonstriktív affinitását számos közlemény hangsúlyozta, a tüdőér-izomzat relaxációjának ellenére<sup>1,41,42</sup>. Bár e paradox viselkedés oka nem teljesen feltárt, a kontraktilis légúti válaszokat lokális endothelin-1 felszabadulással, mint indirekt mechanizmus jelenlétével magyarázták<sup>43</sup>.

Az Opponens szerotoninnal kapcsolatos pontosítását az 50. ábrával<sup>‡</sup> kapcsolatban természetesen köszönettel veszem, ahogy ennek szerepének tisztázására vonatkozó értékes, előremutató megjegyzését is.

#### „Következtetések

A ii. pontban problematikusnak tartom a muszkarin-receptorokkal kapcsolatos következtetéseket (ld. korábban). A muszkarin-receptor altípusok vélelmezett gátlása helyett (vagy mellett) atropin adásával mindhárom fő típus blokkolását el lehetett volna érni.”

A ii. pontban megfogalmazott következtetésre vonatkozóan elfogadom Professzor úr kritikai észrevételét, és elismerem, hogy bizonyos részek megfogalmazása túlzottan kategorikus. Az ilyen rendkívüli bonyolultságú biológiai rendszerekkel kapcsolatban, mint a légúti tónus szabályozó autonóm idegrendszer, helyenként valóban árnyaltabb és mértéktartóbb szóhasználat lett volna indokolt.

<sup>†</sup> Valószínűsíthetően a 49. ábráról lehet szó

<sup>‡</sup> Az 50. ábráról lehet szó, szerotonin ezen jelenik meg

Atropin használatát mi is fontolgattuk a kísérleti protokoll tervezésénél. Ezt végül azért vetettük el, mert legalább egy muszkarin receptor típus funkcionalitását meg szeretnénk volna tartani. Ismereteinket az acetilkolin és hisztamin hatások együttes kizárása kétségtelenül azzal az értékes adattal gyarapította volna, hogy a hisztamin és a vágusz-mediált reflexes útvonalak mellett esetlegesen meglévő egyéb mechanizmusok (pl. egyéb hízósejt mediátorok) mekkora részt képviselnek a bronchokonstriktor válaszokban izomrelaxánsok adását követően. Bár eredményeink arra utalnak, hogy ezek szerepe klinikailag jóval kisebb jelentőségű, feltárásuk mindenképp jövőbeni, az Opponens nagyra becsült észrevételeit figyelembe vevő vizsgálatokat érdemel.

Szignifikáns különbségek mutatkoztak a hisztamin kezeléseknél hatásosságában a légúti konstriktor válaszok kivédésére. Míg a kombinált H1-H2 kezelés a szukcinilkolin adását követő légúti konstriktor válaszok 70,2%-át védte ki, ezek az értékek szignifikánsan magasabbak voltak atrakuriumra (80,4%,  $p < 0,005^s$ ) és mivakuriumra (84,7%,  $p < 0,02$ ; a 20. ábra adatai alapján). Az itt bemutatott különbségekre alapoztuk az izomrelaxánsok hisztamin-felszabadító potenciáljában meglévő eltéréseket, melyek a ii. pont szerint a változó mértékű bronchokonstriktációt magyarázhatják.

Pipekuronium és atrakurium adását követően a légúti konstriktor válaszok 73% ( $p < 0,001$ ) illetve 51%-al ( $p < 0,05$ ) alacsonyabbak voltak, mint szukcinilkolinra (18., 19. és 20. ábrák). Véleményem szerint a ii. pont, a szerek használatának preferenciájára vonatkozó utolsó mondatát ennek megfelelően adataink alátámasztják.

Ismételten köszönöm Barthó Loránd Professzor úrnak az igen alapos, részletekbe menő, több helyen lényeges elemekben előre mutató bírálatát. Köszönöm továbbá Professzor úrnak azt, hogy a munkámat a megszívlelendő kritikák mellett is jelentősnek véli, és annak nyilvános vitára bocsátását támogatja.

Szeged, 2015. február 13.



Peták Ferenc

---

<sup>s</sup> Statisztikai elemzések: egyszempontos ANOVA

## Irodalomjegyzék

1. Barnes PJ, Thomson NC: Neural and Humoral Control of the Airways, Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management. Edited by Barnes PJ, Drazen JM, Rennard SI, Thomson NC, Elsevier Ltd., 2009, pp 381-397
2. Habre W, Babik B, Chaliel M, Petak F: Role of endogenous histamine in altered lung mechanics in rabbits. *Anesthesiology* 2002; 96: 409-15
3. Koppert W, Blunk JA, Petersen LJ, Skov P, Rentsch K, Schmelz M: Different patterns of mast cell activation by muscle relaxants in human skin. *Anesthesiology* 2001; 95: 659-67
4. Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzarella B: Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 116-25
5. Assem ES: Predictive value of in vitro tests for the IgE-dependent and the IgE-independent anaphylactoid reactions to muscle relaxants. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 203-11
6. Kunder CA, St John AL, Abraham SN: Mast cell modulation of the vascular and lymphatic endothelium. *Blood* 2011; 118: 5383-93
7. Delehunt JC, Perruchoud AP, Yerger L, Marchette B, Stevenson JS, Abraham WM: The role of slow-reacting substance of anaphylaxis in the late bronchial response after antigen challenge in allergic sheep. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 748-54
8. Roberts AM, Bhattacharya J, Schultz HD, Coleridge HM, Coleridge JC: Stimulation of pulmonary vagal afferent C-fibers by lung edema in dogs. *Circ Res* 1986; 58: 512-22
9. Gunawardena S, Ravi K, Longhurst JC, Kaufman MP, Ma A, Bravo M, Kappagoda CT: Responses of C fiber afferents of the rabbit airways and lungs to changes in extra-vascular fluid volume. *Respir Physiol Neurobiol* 2002; 132: 239-51
10. Shifren A, Witt C, Christie C, Castro M: Mechanisms of remodeling in asthmatic airways. *J Allergy (Cairo)* 2012; 2012: 316049
11. James AL, Wenzel S: Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J* 2007; 30: 134-55
12. Petak F, Banfi A, Toth-Szuki V, Barati L, Bari F, Szekely E, Novak Z: Airway responsiveness and bronchoalveolar lavage fluid profiling in individual rats: effects of different ovalbumin exposures. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 170: 76-82
13. Habre W, Albu G, Janosi TZ, Fontao F, von Ungern-Sternberg BS, Beghetti M, Petak F: Prevention of bronchial hyperreactivity in a rat model of precapillary pulmonary hypertension. *Respir Res* 2011; 12: 58
14. von Ungern-Sternberg BS, Habre W, Regli A, Pache JC, Fontao F, Janosi TZ, Beghetti M, Petak F: Precapillary pulmonary hypertension leads to reversible bronchial hyperreactivity in rats. *Exp Lung Res* 2010; 36: 129-39
15. Albu G, Petak F, Fontao F, Biton C, Pache JC, Habre W: Mechanisms of airway hyper-responsiveness after coronary ischemia. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 162: 176-83
16. Petak F, Albu G, Lele E, Beghetti M, Habre W: Prevention of airway hyperresponsiveness induced by left ventricular dysfunction in rats. *Respir Res* 2012; 13: 114
17. Borish L, Joseph BZ: Inflammation and the allergic response. *Med Clin North Am* 1992; 76: 765-87
18. Martin C, Uhlig S, Ullrich V: Cytokine-induced bronchoconstriction in precision-cut lung slices is dependent upon cyclooxygenase-2 and thromboxane receptor activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 139-45
19. Mazingue C, Dessaint JP, Capron A: [<sup>3</sup>H]serotonin release: an improved method to measure mast cell degranulation. *J Immunol Methods* 1978; 21: 65-77
20. Chen X, Yamakage M, Namiki A: Inhibitory effects of volatile anesthetics on K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> channel currents in porcine tracheal and bronchial smooth muscle. *Anesthesiology* 2002; 96: 458-66
21. Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, Hashiba E, Kubota T, Hashimoto H, Matsuki A: Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1999; 91: 187-97
22. Satoh J, Yamakage M: Desflurane induces airway contraction mainly by activating transient receptor potential A1 of sensory C-fibers. *J Anesth* 2009; 23: 620-3
23. Satoh JI, Yamakage M, Kobayashi T, Tohse N, Watanabe H, Namiki A: Desflurane but not

- sevoflurane can increase lung resistance via tachykinin pathways. *Br J Anaesth* 2009; 102: 704-13
24. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, Marchal F, Measurements ERSTFoRI: The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003; 22: 1026-41
  25. Czovek D, Novak Z, Somlai C, Asztalos T, Tiszlavicz L, Bozoki Z, Ajtai T, Utry N, Filep A, Bari F, Petak F: Respiratory consequences of red sludge dust inhalation in rats. *Toxicol Lett* 2012; 209: 113-20
  26. Pype JL, Verleden GM, Demedts MG: 5-HT modulates noncholinergic contraction in guinea pig airways in vitro by prejunctional 5-HT<sub>1</sub>-like receptor. *J Appl Physiol* (1985) 1994; 77: 1135-41
  27. Macquin-Mavier I, Jarreau PH, Istin N, Harf A: 5-Hydroxytryptamine-induced bronchoconstriction in the guinea-pig: effect of 5-HT<sub>2</sub> receptor activation on acetylcholine release. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 1003-7
  28. Szarek JL, Zhang JZ, Gruetter CA: Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced contraction of isolated rat intrapulmonary bronchi. *Pulm Pharmacol* 1995; 8: 273-81
  29. Takahashi T, Ward JK, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Barnes PJ, Belvisi MG: 5-Hydroxytryptamine facilitates cholinergic bronchoconstriction in human and guinea pig airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 377-80
  30. Minette PA, Barnes PJ: Muscarinic receptor subtypes in lung. Clinical implications. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: S162-5
  31. Coulson FR, Fryer AD: Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 59-69
  32. Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD: Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 223-9
  33. Walker JK, Gainetdinov RR, Feldman DS, McFawn PK, Caron MG, Lefkowitz RJ, Premont RT, Fisher JT: G protein-coupled receptor kinase 5 regulates airway responses induced by muscarinic receptor activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L312-9
  34. Proskocil BJ, Fryer AD: Beta<sub>2</sub>-agonist and anticholinergic drugs in the treatment of lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 305-10; discussion 311-2
  35. Fayon M, Dumas De La Roque E, Berger P, Begueret H, Ousova O, Molimard M, Marthan R: Increased relaxation of immature airways to beta<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists is related to attenuated expression of postjunctional smooth muscle muscarinic M<sub>2</sub> receptors. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98: 1526-33
  36. Garssen J, Van Loveren H, Gierveld CM, Van der Vliet H, Nijkamp FP: Functional characterization of muscarinic receptors in murine airways. *Br J Pharmacol* 1993; 109: 53-60
  37. Haddad EB, Landry Y, Gies JP: Muscarinic receptor subtypes in guinea pig airways. *Am J Physiol* 1991; 261: L327-33
  38. Jooste E, Zhang Y, Emala CW: Rapacuronium preferentially antagonizes the function of M<sub>2</sub> versus M<sub>3</sub> muscarinic receptors in guinea pig airway smooth muscle. *Anesthesiology* 2005; 102: 117-24
  39. Ellis JL, Sham JS, Udem BJ: Tachykinin-independent effects of capsaicin on smooth muscle in human isolated bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 751-5
  40. Martling CR, Theodorsson-Norheim E, Lundberg JM: Occurrence and effects of multiple tachykinins; substance P, neurokinin A and neuropeptide K in human lower airways. *Life Sci* 1987; 40: 1633-43
  41. Springer J, Geppetti P, Fischer A, Groneberg DA: Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 121-30
  42. Palmer JB, Cuss FM, Mulderry PK, Ghatei MA, Springall DR, Cadieux A, Bloom SR, Polak JM, Barnes PJ: Calcitonin gene-related peptide is localised to human airway nerves and potently constricts human airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1987; 91: 95-101
  43. Ninomiya H, Uchida Y, Endo T, Ohtsuka M, Nomura A, Saotome M, Hasegawa S: The effects of calcitonin gene-related peptide on tracheal smooth muscle of guinea-pigs in vitro. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1341-6