

Hivatalos bírálói nyilatkozat

SZIJÁRTÓ ATTILA

Az ischaemiás kórállapotok befolyásolhatósága az idő függvényében

című doktori munkájáról.

A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktora cím megszerzéséhez, a nyilvános védés kitűzését javaslom:

igen

~~nem~~

Dátum: 2016. 06. 29

  
.....  
ALTÖRJAY ÁRON

## *Opponensi vélemény*

**Dr. Szijártó Attila:**

### **Az ischaemiás kórállapotok befolyásolhatósága az idő függvényében című MTA doktori értekezéséről**

#### **I. Általános megjegyzések**

A doktori munka a szerző a témakörben publikált 28 közleménye alapján 160 oldalon foglalja össze a vizsgált problémakört. A szervkeringési zavarok következményeinek befolyásolására napjainkban is komoly klinikai igény mutatkozik. Az általa vezetett kísérleti sebészeti részleg hosszú évek óta foglalkozik eredményesen az ischaemia és reperfüzió kérdésével. Az alsó végtagi verőérekrekesztéssel járó kísérletekben a kritikus ischaemia határának pontos megismerése mellett a reperfüzió kezdetén alkalmazott adaptív sebésztechnikai manőverek hatását is vizsgálta. Az alsó végtagon szerzett tapasztalatokat a májszövetre adaptálta, azzal a klinikai gyakorlati igénnyel, hogy az ischaemias tolerancia növelését milyen módszerekkel lehet elérni.

#### **II. Formai szempontok**

A téma a mindennapok gyakorlatában is hasznosítható eredményekkel kecsegtet. A disszertáció nyelve nem olvasó-barát. Túlonyolított gondolatok, túlhangsúlyozott részletek miatt sokszor a lényeg elvész. Terjengőssége a legnagyobb gátja az eredmények egzakt értelmezésének. A szerző mentségére szolgáljon, hogy ezt a két témát elég nehéz egy gondolati szálon felfűzni. A bonyolult megfogalmazások lényegvesztést okozó hatására az alábbi példát tudom kiemelni, idézem (9. oldal): „Továbbá míg az alsóvégtagi akut verőér elzáródások egy jelentős része nem műtéti szituációhoz kötött, tehát nem tervezetten hozzuk azt létre, hanem heveny thromboembóliás jelenségek klinikai megjelenése kapcsán lép fel (számottevően leszűkítve a therapiás lehetőségek tárházát), addig a májszöveten létrehozott ischaemias inzultus az esetek döntő hányadában tervezett műtéti beavatkozás része.”

Idézem: „májszövet esetében ez nagyjából mindösszesen egy órára tehető” (nagyjából mindösszesen? – felesleges szóvirágok sora, mely az egész disszertációt betölti).

Az ábrák melletti szövegtördelések rontják a disszertáció összképét, amely tulajdonképpen a színes szöveti ábráknak köszönhetően egyébként magas színvonalúnak tekinthető. A 49. oldalon a 2. táblázat szétcsúszott. Egy táblázatot nem szabad széttörve, két oldalon megjeleníteni, nem csak a látvány, hanem az érthetőség, áttekinthetőség okán sem.

A bíráló éberségét sajátosan teszteli a szerző, amennyiben a 30. oldalon a helyesen prekondicionálás szó helyett, s ráadásul kiemelten, két nagybetűvel: „ A Késői prekondicionálás...” vizióját vetíti elé.

A megbeszélés tagolását hiányolom legjobban, mely a kérdésben nem annyira járatos olvasó számára is nagyban segítené az eredmények áttekinthetőségét és a következtetések levonását.

### III. Tartalmi kérdések

Az alsó végtagi ischemias-reperfúziós károsodások csökkentésére felállított kísérletes modellben egy rövidebb és egy hosszabb, a kritikus ischaemias időre fókuszáló modell került felállításra. Igazolást nyert, hogy az aorta infrarenalis szakaszának három órai kirekesztése jelentős korai szöveti és funkcionális eltéréseket idéz elő a távoli szervekben, s ezek postkondicionálással mérsékelhetőek.

- *Mennyire befolyásolhatta az altatószer a mikrokeringési értékeket?*
- *Hogyan adagolták a ketamin és a xylazin fenntartó dózisát?*
- *Tapasztaltak-e akut keringési – mikrokeringési – változást az altatószer beadását követő percekben?*

Az alsó végtagok vonatkozásában a 8 órás ischaemias inzultus már igazán kritikus volt, de még a postkondicionálás itt is hatásosnak bizonyult.

Egy adott szerv, illetve testrész ischaemias toleranciája a domináns szövettípus tulajdonságai mellett egyéb tényezőktől is függ.

- *Mi a véleménye a hypoxiára oly érzékeny endothel károsodásának szerepéről?*  
Egy végtag esetén ugyanis igen jelentős kiterjedésű endothel felületről beszélhetünk.

- *Mennyire tekinthetőek általánosnak vagy éppen fajspecifikusnak a kapott eredmények?*

A következtetések levonásánál ugyanis mindig fontos szem előtt tartani, hogy mely állatfaj milyen modelljére lehet igaz a megállapítás.

A szerző által kifejlesztett immunhisztokémiai eljáráson alapuló új kiértékelési metódus magas érzékenységgel képes a kialakult ischaemias károsodás mértékét meghatározni. A klinikai gyakorlatban a beteg vizsgálatának pillanatában acut ishaemia esetében az a nagy kérdés, hogy reconstructiv érműtétre alkalmas-e a beteg vagy már csak amputációval lehet számolni. Ezért is ígéretes a szerző által kidolgozott módszer, mely ugyan közel egy órás mintafeldolgozási időt jelent – s mint ilyen nem

tekinthető nagyon gyorsnak -, de a korábbi eljárásokhoz képest jelentős időnyereséget jelent. A jövőben a minimális festési idő meghatározása jelenthet nyereséget a rutin klinikai alkalmazás számára.

Az irodalomban a szerző elsőként alkalmazott távoli szervi kondicionálási technikát a májszöveten létrehozott ischaemias reperfüziós károsodások megelőzésére. Elsőként igazolta, hogy a perkondicionálással kiváltott májszövetet védő mechanizmusok felfüggeszthetők távoli szerv – például az alsó végtag – denervációjával. Ez egy nagyon izgalmas felvetés és kísérletes megfigyelés.

A gyakorlat oldaláról megközelítve emberben a sympathectomia során a perifériás rezisztencia csökkentésére az erek neurogen és myogen tonizálása miatt végezzük a műtétet. Az alsó végtagok – Th10 – L 3. – sympathicus innervációját szüntetjük meg. -

- *Ezen esetben, ha az aortát infrarenálisan lefoglaljuk, vajon a májvédő mechanizmus szintén felfüggesztésre kerül?*

A kísérletek magas szintű, igényes fejezetét jelenti a levosimendan kezelés eredményeként észlelt direkt májszöveti cytoprotektív hatás a máj ischaemias reperfüziós modellben. Ahogy ígértes a PJ-34 PARP inhibitor kezelés kedvező hatása a szöveti túlélésben.

A nagy kérdés persze a dolgozat átolvasása során végig ott motoszkál a bíráló fejében, hogy vajon:

- *Hogyan extrapolálható mindez humán vonatkozásokra, figyelembe véve az adott kísérleti állatfaj érintett szerveinek anatómiai felépítését, a kollateralisok jelentőségét, a haemodinamikai és laboratóriumi paraméterek különbözőségeit?*

#### **IV. Összefoglaló értékelés**

Új megállapításnak az alábbiakat tartom:

- Az alsó végtagon alkalmazott postkondicionálás hatékonyan befolyásolja a reperfüziós periódusban fellépő helyi, valamint vese-, bél- és tüdőszövődményeket.
- A nitro-blue tetrazólium enzimhisztokémiai eljárás alapuló számítógépes kiértékelési módszer segítségével jó hatásfokkal detektálható a kritikus ischaemiás károsodás mértéke.
- A távoli szervi perkondicionálás és a levosimendán hatásosan csökkenti a máj ischaemias reperfüziós károsodását.
- A perkondicionálással kiváltott májszövetet védő mechanizmusok felfüggeszthetők alsó végtag denervációjával.

- A glutamin és a PARP inhibitor kezelések az antioxidáns status javulásával, illetve a gyulladásoos reakciók mérséklésével csökkentik a szövetkárosodás mértékét.

Megállapíthatjuk, hogy a szerző széles körű állatkísérletes munkát folytatott az ischaemias kórállapotok befolyásolhatóságának feltérképezésében. Kísérleti eredményei előrevitték az összefüggések elméleti háttérének tisztázását és ígéretesnek tekinthetők a klinikai gyakorlat számára.

***A tudományos minősítés megszerzését sikeres védés után támogatom, a disszertáció nyilvános vitára bocsájtását javasolom.***

Székesfehérvár, 2016. június 29.

  
Altorjay Áron