

Válasz
Prof. Dr. Monos Emil Emeritus Professor Úr
bírálatára

Tisztelt Professor Úr!

Szeretném tisztelettel megköszönni, hogy elvállalta az értekezésem bírálatát. Nagyon köszönöm az alapos, mindenre kiterjedő figyelmét és értékelését, az igazán megtisztelő véleményét és biztató kritikáit.

Külön köszönöm figyelmességét az *Addendum* részre vonatkozóan. Igazán megtisztelt azzal, hogy a tudományos rész mellett ezeket a gondolatokat is értékelte munkámban. Mint ahogy az *Addendum* bevezető soraiban igyekeztem jelezni, nem volt szándék új és tudományos megállapításokat összegezni ebben, csupán a vérkeringés, a véráramlás tónusa és ritmusa, és a bennem óhatatlanul felmerülő zenei vonatkozások párhuzamainak megfogalmazására tett kísérletként készült. Hiszem azt, hogy sok olyan folyamat lehet a természetben, amelynek közösek az alapjai, még ha megnyilvánulásukban távol is állnak egymástól, ugyanakkor –különálló létezésük során– bizonyos módon hathatnak is egymásra. De mindez csupán elmélgedés, s valóban nem tudományos tény.

A kritikai megjegyzésekre és a kérdésekre az alábbiakban szeretnék válaszolni.

1. Köszönöm Professor Úr észrevételeit, valóban érdemes lett volna megemlíteni a Magnus-effektust is, valamint bővebben kifejteni a tengely irányba történő rendeződést. Utóbbira részlegesen utaltam a 2.3.3. alfejezetben. A „sebesség-gradiens” kifejezést azért bátorkodtam így használni, mert a magyar nyelvű haemorheológiai irodalomban leggyakrabban így olvasható. Azonban a korrekt megfogalmazás érdekében valóban hozzá kellett volna tennem, hogy a nyírássebesség arányos a lineáris áramlási sebesség-gradienssel. Köszönöm a „plasma-skimming” és a deformabilitás kapcsán tett pontosítást és észrevételt, amelyek mind az *in vivo* viszonyok nagymértékű komplexitását támasztják alá.
2. A kísérletek során nyert eredmények értékelésénél természetesen a szignifikáns különbségek kiemelése volt az elsődleges. A legtöbb kísérletünk leíró, „felfedező” jellegű, ezért nem is dolgozhattunk nagy esetszámmal, figyelembe véve az állatkíméleti szempontokat is (csökkentés elve). Feltételezhető, hogy nagyobb

esetszám esetén a megfigyelt eltérések akár el is érhetnék majd a szignifikancia szintet. Fontosnak tartjuk a kísérleti csoportokon belüli egyedi különbségek vizsgálatát is, ezért tisztelve és tudva a tudományos konvenciót, néhány esetben bátorkodtam leírni az adatsorban mutatkozó olyan eltéréseket is, amelyek bár nem szignifikáns mértékűek, mégis említést érdemelhetnek. Természetesen ezeket a vonatkozó konklúziókban nem vettem figyelembe.

3. A vizsgálati csoportokba sorolt kísérleti állatok többsége kültenyésztett törzsből származik, az egyedi értékek különbözősége így nagyobb. Bizonyos méréseknél a nagyobb szóródási mérőszámok okai az egyedek közötti különbségek mellett a műszer érzékenységre vonatkozó faktorok lehetnek. Ilyen indokok miatt terjesztettük ki a méréstechnikai összehasonlító vizsgálatainkat és a standardizációs törekvéseket is, hogy a lehető legtöbb faktort azonosítani lehessen, amely befolyásolni tudja a mérési eredményeket. Az említett ábrák közül a 26. és a 32. számú a fénytranszmissziós aggregométerrel mért index paramétereket mutatja. A módszer alkalmazása esetén sajnos nagy az adatok szóródása még azonos mintán belül is, ezért az ajánlások szerint és saját tapasztalatok alapján eleve négy alkalommal mérjük meg a mintákat.

A 37. számú ábrán az ozmotikus gradiens ektacytometriás mérési adatsorok származtatott paraméterei látszanak. A különböző nyírófeszültség mellett végzett mérések során azt tapasztaltuk, hogy 3 Pa alatt szabálytalan elongációs index - ozmolalítás görbéket kapunk (36. ábra), ezért a jelzett paraméterek is nagy szóródást adtak. Ez a jelenség a mérési technika korlátaiból adódhat.

A kalkulált standardizált differencia értékeknek valóban nincs szóródása, hiszen eleve két adathalmaz közötti standardizált eltérést fejez ki, amely az átlagok és a szórásnégyzetek közötti különbség alapján számítható: $\text{standardizált differencia} = \frac{\text{átlag}_{\text{kontroll}} - \text{átlag}_{\text{kezelt}}}{\sqrt{\sum(S.D.^2_{\text{kontroll}} ; S.D.^2_{\text{kezelt}})}}.$ ¹ Így egy időpontban két csoport között egy számként kifejezhető standardizált differencia értékeket kaphatunk.

4. Az ischaemia-reperfusio kapcsán a mai napig nem ismert pontosan a reverzibilis-irreverzibilis károsodások határa, empirikus adatok alapján következtethetünk csak az adott szervek ischaemiás toleranciájára. Ez számos faktortól függ, többek között az adott régió szöveti összetételétől, sejttípusainak arányától, a metabolikus státusztól, az energiaigénytől, a hőmérséklettől.²⁻⁶ A kísérleteink során kapott eredmények

értékeléséhez azonban szükséges más irodalmi adatokkal összevethető ischaemiás idő alkalmazása, ezért a 30-60 perces ischaemiás időket használtuk a leggyakrabban. A kérdés további tisztázására szeretnénk kiterjeszteni a vizsgálatainkat többféle időtartamú ischaemiás periódusok összehasonlításával is. Egy adott szerv vagy végtag kirekesztésekor bár leggyakrabban a domináns szövet ischaemiás toleranciáját emelik ki, nagyon fontos az a tény, hogy az ott lévő hatalmas felületű endothel hypoxiára igen érzékeny. Patkánymodellen kimutatták, hogy már 15 perces végtagi ischaemia is befolyásolhatja az endothel funkciót.⁷ Maximálisan egyetértve a véleménnyel, a különböző időtartamú ischaemiás periódusok és a reperfusio körülményeinek részletesebb vizsgálata közelebb vezethet a haemorheologiai változások kórélettani mechanizmusának mélyebb, illetve jobb megismeréséhez. Ez irányban folytatni szeretnénk a kísérleteket.

5. A nemi különbségek vonatkozásában a „labor-specifikus” adatbázisunkat tervezzük tovább bővíteni és lehetőségek szerint több kutatócsoport bevonásával folytatni. Egyelőre ehhez még nem tudtuk kialakítani a feltételeket, a kísérletes haemorheologiai laboratóriumok heterogén eszközparkja miatt sem. A továbbfejlesztés legegyszerűbben megoldható részét jelenti a bővülő saját kísérleti adatbázisunk, hiszen ezekre vonatkozó etikai engedélyeink megvannak. Az elektronikus adatbázis formájában való hazai és nemzetközi együttműködésben történő bővítés etikai hátterét is meg kell teremteni, hiszen konkrét kísérletekből származhatnak azok az alapadatok, amelyek az adatbázist bővítenék. Terveink között szerepel, hogy több munkacsoport közötti együttműködés formájában kialakított projekt keretében ezt megtehessek. Az „experimentális haemorheologiai mérés-technikai útmutató” elkészítése is a közeljövő céljai között szerepel, amihez már a disszertáció témái között is bemutatott számos kérdéskör tartozhat, alapozva a humán laboratóriumi gyakorlat segítségére elkészített nemzetközi vezérfonalhoz.⁸ A kísérletes útmutatóban fontos szempont lehet az állatfaj megválasztása, a faji és nemi különbségek figyelembe vétele, a mintavételi lehetőségek (az állatkíméleti és laborállat-tudományi elvek tekintetében is), a mintavétel lokalizációja, a mintakezelés, az esetleges tárolás és hűtés kérdése, a minták feldolgozása során jelentkező mechanikus károsodások, valamint a módszer-specifikus jellegzetességek számbavétele, mint filtrometriás méréseknél a sejtméret-pórusméret arány, ektacytometriás méréseknél az alkalmazott közeg viszkozitása, a mechanikus stressz

és az ozmolaritás viszonyok fajok közötti különbözőségei, vagy a statikus és dinamikus aggregometriás paraméterek összehasonlíthatósága.

Irodalomjegyzék:

1. Stuart J, Stone PCW, Freyburger G, Boisseau MR, Altman DG. Instrument precision and biological variability determine the number of patients required for rheological studies. *Clin Hemorheol* 1989;9:181-197.
2. Sandu N, Cornelius J, Filis A, Arasho B, Perez-Pinzon M, Schaller B. Ischemic tolerance in stroke treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1255-1261.
3. Eltzschig H, Eckle T. Ischemia and reperfusion – from mechanism to translation. *Nature Medicine* 2011;17:1391-1401.
4. Anrather J, Hallenbeck JM. Biological networks in ischemic tolerance - rethinking the approach to clinical conditioning. *Transl Stroke Res* 2013;4:114-129.
5. Silachev DN, Plotnikov EY, Pevzner IB, Zorova LD, Babenko VA, Zorov SD, Popkov VA, Jankauskas SS, Zinchenko VP, Sukhikh GT, Zorov DB. The mitochondrion as a key regulator of ischaemic tolerance and injury. *Heart Lung Circ* 2014;23:897-904.
6. Zammert M, Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016;30:257-269.
7. Kayar E, Mat F, Meiselman HJ, Baskurt OK. Red blood cell rheological alterations in a rat model of ischemia-reperfusion injury. *Biorheology* 2001;38:405-414.
8. Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S, Hardeman MR, Jung F, Liao F, Meiselman HJ, Nash G, Németh N, Neu B, Sandhagen B, Shin S, Thurston G, Wautier JL. International Expert Panel for Standardization of Hemorheological Methods, New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009;42:75-97.

Tisztelettel megköszönve a bírálatot és a kérdéseket, bízom a válaszaim elfogadásában.

Debrecen, 2017. június 7.

Dr. Németh Norbert