

Prof. Koller Ákos
Opponensi vélemény

Dr. Oláh László, MTA doktori értekezéséről melynek címe:

„A cerebrális hemodinamika vizsgálata fiziológias körülmények között, stroke rizikófaktorokban és stroke-ban”

Általános összefoglaló megjegyzés:

A Doktori Értekezés egy igen fontos, a cerebrális hemodinamika témáját kutatja számos módszeres és elméleti megközelítésben, mind állat- és mind humán kísérletek segítségével, mely az alap- és a klinikai kutatás, valamint a klinikai gyakorlat szempontból is igen időszerű és új. A doktori mű összességében megfelel az MTA doktori előírás formai és tartalmi követelményeinek.

Részletes vélemény a Formai megfeleltésről:

A cím hűen tükrözi a kutatás területét és az értekezésbe bevont eredményeket és annak megbeszélését.

Az értekezés 198 oldal, ami szintén megfelelő terjedelmet jelent.

Az értekezésben használt betű és sorköz könnyen olvashatók és érthetők.

Az értekezés felosztása megfelelő és a tartalomjegyzék azt jól tükrözi.

Ennek megfelelően az értekezést könnyű olvasni, benne eligazodni.

Az értekezés egyes részei arányosak egymással.

Általában az ábrák és táblázatok megfelelőek, világosak, ha nem is mindig tetszetősek.

Egy két elütés: pl.: karoboanhidráz enzim

Az „Új Eredmények”-ben felsorolt eredmények száma (20) túl soknak tűnik, kevesebb, kiemelve az igazán jelentős új eredményeket, több lett volna. Még formailag, is 3-4 igazán átütő eredményre jobban lehet emlékezni és a szerzőhöz kötni.

Részletes vélemény a Tartalmi megfeleltésről:

Az értekezés témája a cerebrális hemodinamika vizsgálata fiziológias körülmények között, stroke rizikófaktorokban és stroke-ban.

Az **1. Bevezetés** elején, talán hogy az agyi keringés a kutatás és vizsgálatának fontosságát bizonyítsa a stroke fontosságáról ír, az „**1.1. az agyi keringés vizsgálata**” címszó alatt.

A stroke valóban fontos és a kutatások motiváltságát értelemszerűen igazolja, de talán jó lett volna erre **Bevezetésben** egy külön alfejezetet írni, amiben a szerző igazolja, hogy miért végezte el kutatásait.

Javaslat: Ebbe a részbe több külföldi hivatkozást kellett volna beletenni, amiben a magyar, a közeli és távoli régiók stroke-kal kapcsolatos **epidemiológiájáról** írva, világossá vált volna miért olyan fontos, hogy hazánkban is kutassuk ezt a fontos klinikai területet és az esetleges sajátosságokat felvillantani.

Javaslat: Ebben az **1. Bevezetés**-ben van „berezítve” az **agyi vérkeringés autóreguláció** ténye is. Erre a kérdésre is feltétlenül egy külön alfejezetet kellett volna áldozni, mivel ezen alap nélkül az agyi vérkeringés egészének és egyes részeinek a működése és szabályozása nem érthető meg. Ezek után lehetett volna rátérni **1.1.1. Az agyi erek átmérőjét és az agyi vérátáramlást befolyásoló mechanizmusok című alfejezetre**, amiben esetleg logikusabban lehetett volna elkülöníteni azokat a mechanizmusokat melyek elsősorban az agyi vérkeringés autóregulációjában és melyek azok melyek a lokális véráramlás szabályozásában fontosak. Még akkor is, ha e két felosztás nem mindig különíthető el.

Javaslat: Az **1.1.1.2. Metabolikus és humorális szabályozás**-ban, a könnyebb követhetőség végett jó lett volna az egyes mediátor molekulák esetén egy-egy külön **al-al-fejezeteket** képezni. Ez elősegítette volna elkülöníteni CO₂, pH, NO, stb. szerepét, esetleg azok egymásra épültségének tisztázását.

Feltétlenül többet kellett volna írni az **arachidonsav származékokról** (EET, HETE, prosztanoidok). A PUBMED-ben 902 cikk jön fel erre a beütésre, de ennél jóval több van más kulcsszavakra. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=eicosanoids+and+cerebral+blood+flow>, de pl. lásd Richard Roman műveit.

A **Táblázat**-okban nagyon precízen össze vannak gyűjtve a különböző mediátorok és sejt származási helyük, azonban az **1. Ábra** kissé túl egyszerű.

Javaslat: Érdekes lett volna egy-két **magyar szerzőt** idézni, akik jelentősen hozzájárultak az agyi keringés általános és lokális szabályozásának kutatásához és megértéséhez. Ide kívánczik Kovách Arisztid, Dóra Örs, Nyáry István, Benyó Zoltán, de szintén Bari Ferenc és Tóth Péter neve is, hiszen számos jelentős cikket közöltek az agyi vérkeringés kutatása területén. (Ha mi nem idézzük a magyar kutatókat, akkor ki fogja?)

Javaslat: Továbbá, szintén érdemes lett volna megemlíteni azokat a **korai kutatásokat**, melyek a „neurovaszkuláris coupling”-al foglalkoztak (M Reivich, B. Chance, F. Jobsis, Nedergaard M, Plesnila N. stb.) különböző módszereket használva, pl. NADH fluorescence, near infrared spectroscopy, deoxyglucose, tracers, mikrogyöngyök, MRI-spektrumok, stb., amelyek

eredményeit érdemes lett volna összevetni a szerző állatkísérletes eredményeivel, ill. vagy a transzkraniális doppler-el (TCD) mért eredményekkel.

„1.1.2.2. A neurovaszkuláris kapcsolat humán vizsgálatának lehetőségei” fejezetben a szerző világosan és jól leírja a jelenlegi humán kísérletes módszerek lehetőségeit.

Értelmezési kérdés: 1.1.2.2.4. Ultrahang technikák – transzkraniális Doppler fejezet kiválóan van megírva a módszer előnyit és hátrányait is pontosan leírja a szerző. Ebben a fejezetben azonban úgy gondolom nem teljesen helytálló az a megállapítás, hogy “az áramlási sebességet befolyásoló érátmérő változások nem az artéria kezdeti szakaszán, hanem a rezisztenciaerek (arteriolák) szintjében jelentkeznek (4. ábra)”. Valóban, a legtöbb szövetben az arteriolák jelentik a vaszkuláris rezisztencia nagy részét, de az agyi artériák, mint pl. a középső agyi artéria (MCA), de a basiláris artéria (BA) is jelentős átmérő változásokat mutatnak, különböző mechanikai és molekuláris stimulusokra, mint pl. nyomás, áramlás, KCl, ACh, SNP, nifedipine, hemolizált vér, stb. Azaz, ezek a nagyobb artériás agyi erek is fontos szerepet játszanak az agyi autóreguláció kialakulásában, a véráramlás szabályozásában, azaz rezisztencia erekként is szolgálnak. Valóban, az arteriolák tágulása növeli az áramlási sebességet a proximális artériákban, de erre rátevéődhet a nagyobb artériák átmérőjének csökkenése és/vagy növekedése (lásd G. Osol és P. Toth et al cikkei és stb.).

A „1.2. a cerebrális ischaemia patofiziológiája” jól megírt fejezet, összefoglalja eddigi tudásunkat.

Azonban, az “1.2.2. Az agyi perfúziócsökkenés esetén életbe lépő kompenzatorikus mechanizmusok”-nál ismét előjön az agyi vérkeringés autóregulációjának fontossága, amit a bevezetés elején hangsúlyozni kellett volna.

Az „1.2.7. Az ischaemiás károsodás progressziójáért felelős tényezők” fejezetben a szerző megemlíti a jelenlegi tudásunk alapját képező pathomechanizmusokat, amelyekről természetesen mindegyikéről oldalakat lehetne írni, de ebben az értekezésben az már túl sok lett volna.

Az „1.2.3. A hipoxia/ischaemia okozta funkcionális és strukturális károsodás – a penumbra koncepció” fejezetben talán még jobban kellett volna kihangsúlyozni azt, hogy nem csak hogy a penumbra-ban lévő neurális szövetek funkciójáról, hanem az attól kijebb eső neuronok funkciójáról sincs igazán mérésünk (pl. membrán potenciál változások).

Kérdés: Bár a sejtek a penumbra szélén és talán még a távolabbi „az épp” részben is vannak, de vajon ezek az agyi képletek képesek-e a korábbi neuronális aktivitásuk fenntartására? Azaz a penumbra, inkább egy morfológiaia meghatározás (mértéke függ a módszertől is) semmint funkcióhoz kötött. Más szóval lehet, hogy a „penumbrá”-val alul becsüljük a neuronális károsodásokat?

Javaslat: Az 1.2.7.1. *Spreading depression-szerű depolarizáció*” fejezet igen érdekes, ide is beillett volna Dóra Eörs és Kovách Arisztid, valamint Bari Ferenc és Farkas Eszter kutatásai: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=bari+f+spreading+depression>.

Még itt jegyezném meg ismét, hogy ischemia-reperfúziós sérüléseknél az agyi ödéma egyik lehetséges fő oka az agyi vérkeringés autóregulációjának sérülése vagy hiánya, ami miatt a magas hidrosztatikai kapilláris nyomás alakul ki ami ödémához vezet, de lehet, hogy a hiperperfúzió létrejöttében is szerepet játszhat.

Összességében a Bevezetés jól megírt és kiegészítő megjegyzéseim inkább a téma érdekességét és fontosságát próbálják még hangsúlyosabbá tenni. A Bevezetés végén a szerző logikusan jut el a kutatási céljaihoz.

2.1. ÁLLATKÍSÉRLETES MUNKÁINK HÁTTERE, MOTIVÁCIÓJA. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATAINK CÉLKITÚZÉSEI

2.1.1. Állatkísérletes munkáink háttere – motiváció

Javaslat: Ebben a részben némileg hiányzik az RAS rendszer és a különböző AT receptor típusok szerepének logikus bevezetése, hogy vajon az Ang II-nek miért lehet szerepe az ischaemiás stroke patofiziológiájában. Csak azért mert egy konstriktor anyag? Valóban, rengeteg beteg szed RAS gátlót, de a klinikai vizsgálatok szerint maga a vérnyomás csökkentése a döntő lépés a stroke megelőzésében (függetlenül a háttérben lévő hipertenzív mechanizmustól, amit sokszor nem is tudunk).

Javaslat: Szintén az Ang II hatása az agyi vérkeringésre nem egyszerű és itt csak két cikkre utalok (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 Oct;297(4):H1296-303. doi: 10.1152/ajpheart.01325.2008. Epub 2009 Aug 14. Angiotensin II maintains cerebral vascular relaxation via EGF receptor transactivation and ERK1/2. McEwen ST1, Balus SF, Durand MJ, Lombard JH. és Microcirculation. 2009 Apr;16(3):220-34. doi: 10.1080/10739680802544177. Epub 2009 Feb 23. Time-course and mechanisms of restored vascular relaxation by reduced salt intake and angiotensin II infusion in rats fed a high-salt diet. McEwen ST1, Schmidt JR, Somberg L, Cruz Lde L, Lombard JH.)

Javaslat: Továbbá, AT1 receptor blokkolásnál az ACE és az AT2 receptorok upregulálódhatnak és az Ang II hathat a MAS receptoron is, komplikálva ezzel a kísérletek tervezését és az eredmények értelmezését (pl. The renin angiotensin system and the brain: New developments. Farag E, Sessler DI, Ebrahim Z, Kurz A, Morgan J, Ahuja S, Maheshwari K, John Doyle D. J Clin Neurosci. 2017 Dec;46:1-8. doi: 10.1016/j.jocn.2017.08.055. Epub 2017 Sep 8. Review. PMID: 28890045 és a cikk referenciái). és Circ Res. 2015 Mar 13;116(6):960-75. doi:

10.1161/CIRCRESAHA.116.303587. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH.

A módszereknél kiemelendő technikai újdonság volt az **u.n “remote occlusion”** kidolgozása, mely lehetővé tett új kérdések vizsgálatát és kísérletek végzését.

Javaslat: A 38. oldalon a PARP mechanizmus leírása kissé felületes és több referenciát kellett volna idézni, különösen mivel ez egyik fő célja volt a kutatásoknak, váratlan eredménnyel. Szintén a **NAD**, talán helyesebb, ha **NAD+** ként írva. (*Nat Commun. 2018 Feb 27;9(1):844. doi: 10.1038/s41467-018-03234-8. NAD+ analog reveals PARP-1 substrate-blocking mechanism and allosteric communication from catalytic center to DNA-binding domains. Langelier MF1, Zandarashvili L2, Aguiar PM3, Black BE4, Pascal JM5.*).

Az állatkísérletek fő kérdései, hogy a “különböző időtartamú (1 óra és 24 óra) permanens arteria cerebri media (MCA) okklúzió során angiotenzinogent fokozottan expresszáló transzgén egerekben és angiotenzin-1A receptor-hiányos egerekben hogyan alakul a protein szintézis és az energiametabolizmus, s az ezen paraméterekből meghatározható agyi infarktus és penumbra mérete a kontroll állatokhoz képest?” Továbbá, “hogyan alakulnak az MR paraméterek a reperfúzió alatt? Kimutatható-e az ADC értékek normalizálódása a reperfúzió korai fázisában, s megjelenik-e az energiametabolizmus másodlagos károsodásához hasonlóan az ADC másodlagos csökkenése a reperfúzió későbbi szakaszában?” Valamint, “milyen kapcsolat mutatható ki az ADC érték valamint a szöveti ATP tartalom és a szöveti pH között”, és “milyen összefüggés van a NAD szint és az energiametabolizmusban bekövetkező változás között fokális cerebrális ischaemiát követő reperfúzió során?”.

Szerkezeti javaslat: Talán jobb lett volna ezek után az állatkísérletes részt letárgyalni, módszerek eredmények megbeszélés, hisz ezekhez nehezen köthető a dohányzás, vakság, stb. human aspektusok. Továbbá, az állatkísérletes technikák és a humán mérési technikák “feloldása” meglehetősen eltér egymástól, más skálán mozog. A két rész ismertetése után egy összefoglaló paragrafusban az állat- és human kísérletekből tanult, levont következtetéseket, esetleges párhuzamosságokat, közös pathomechanizmusokat, lehetett volna megbeszélni.

Állatkísérletes kutatások

Az állatkísérletes kutatások igen magas színvonalúak voltak és az eredmények magas impact faktorú vezető nemzetközi folyóiratokban jelentek meg. Mindezek miatt nem látom szükségességét, hogy túl sok kritikával éljek, inkább egyfajta tovább gondolkodást segítő megjegyzéseket teszek.

Az eredmények igen értékesek, melyek a Lézer Doppler áramlásmérés, az autoradiográfiás mérések, ATP szint, agyi protein szintézis, agyi vérátáramlás regionális meghatározása, a metabolikus eltérések morfológiai vizsgálata, a neuronális sejt kultúra, az oxigén-glükóz depriváció és sejt túlélés analízis módszerek használatával készültek. **Fantasztikus arzenálja a módszereknek!** Továbbá, az ADC követése, valamint az MR és metabolikus paraméterek kapcsolatának vizsgálata átmeneti agyi fokális ischaemiában is kiváló kísérleteket és eredményeket hozott.

Kérdés: az ADC értékkel jellemezhető pixelek vajon tükrözik-e valamit is a neuronális funkcióról? S ha igen milyen szinten?

Javaslat: Talán ki lehetett volna egészíteni a vizsgálatokat u.n. viselkedési, cognitive mérésekkel (memória teszt, stb.) amit patkányoknál sokszor alkalmaznak (*Például, lásd : Ugnvari et al cikkeit, vagy Behavioural Brain Research Volume 339, 26 February 2018, Pages 169-178, and Cognitive, neurohistological and mortality outcomes following the four-vessel occlusion/internal carotid artery model of chronic cerebral hypoperfusion: The impact of diabetes and aging Amanda Nunes Santiago Emilene Dias Fiuza Ferreira Rúbia Maris Weffort de Oliveira Humberto Milani <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.11.029> és Behav Brain Res. 2017 Dec 8. pii: S0166-4328(17)31505-X. doi: 10.1016/j.bbr.2017.12.007. Role of angiotensin system modulation on progression of cognitive impairment and brain MRI changes in aged hypertensive animals - A randomized double-blind pre-clinical study. Ahmed HA1, Ishrat T2, Pillai B1, Bunting KM3, Patel A1, Vazdarjanova A3, Waller JL4, Arbab AS5, Ergul A6, Fagan SC7.*).

Persze mindig könnyebb még többet kérni ami akkor merül fel ha érdekesek a kísérletes eredmények.

Fontos eredmény volt, hogy az AT1 receptorok hiánya az agyszövetet rezisztensebbé teszi az ischaemiával szemben a vad típusú kontroll állatokhoz képest (**19.B ábra**). Azonban meglepő, hogy a protein szintézis gátlását okozó CBF küszöbön nem volt különbség a két csoport között.

Kérdés: Lehet, hogy az neuronok megmaradt élettani funkciója lényegesen nem volt különböző a két csoportban?

Kérdés: Szintén, a neuronális károsodás mértékét jelző LDH aktivitást a 2 órás oxigén-glükóz depriváció után, csökkenést mutatott, de így is jóval a kontroll érték felett maradt, ami kérdővé teszi klinikai jelentőségét (**20. ábra**).

Kérdés: A szerzők kimutatták, hogy a "az ischaemia végén mért alacsony relatív ADC érték az ADC normalizálódás hiányát előre jelezheti, azonban nem képes a „másodlagos rosszabbodást mutató” és a „helyreállt” szövet elkülönítésére”, ami feltehetően elsősorban e technika limitációjára utal.

Nagyon értékes adatokat szolgáltat a **29. Ábra.** A fokális cerebrális ischaemia és reperfúzió indukálta ATP és NAD szintek változása közötti összefüggés, valamint a **30. ábra** Az ATP szint változás és a teljes adenilát pool változás közötti összefüggés tranziens fokális cerebrális ischaemia reperfúziós szakában.

Fontos megállapítás volt, hogy “az in vitro végzett kísérletek ugyanakkor azt jelezték, hogy az AT1 receptor mediálta kedvezőtlen angiotenzin hatás nem írható csak a vaszkuláris hatás, nevezetesen a vazokonstriktió és a simaizomsejtek proliferációjának a rovására”. Valóban a hipertónia kezelésében a RAS gátlóknak nemcsak vérnyomás csökkentő hatását írták le, de a vaszkuláris remodelling gátló hatását is, ill. a re-remodelling elősegítő hatását is. Ez az Ang II növekedési hormon típusú működésére utal. Ezért valóban ígéretes lehet a “neuroprotektív stratégia” kialakításában.

A szerző nagyon jól diszkutálja az ADC-vel kapcsolatos saját és mások eredményeit. Szintén fontos eredmény, mely cáfolni tűnik a népszerű PARP hipotézist azaz “az ATP depléciót nem előzte meg a NAD tartalom csökkenése” ez arra utal, hogy az ATP csökkent termelése nem függött a NAD+ szinttől. *(Ezen kérdéseket feszegette Dóra, Kovách és Chance a 1970 években a NAD+/NADH arány mérésével és a mitokondriumok vizsgálatával.)*

Kérdés: milyen alternatív magyarázatot javasol a szerző.

Human vizsgálatok

Mivel a klinikumban igen gyakori és fontos kérdések merülnek fel a szerző és mtsai a humán vizsgálataikban, a következő kérdésekre keresték a választ:

1. A krónikus dohányzás fiatal, egészséges személyekben károsítja-e a neurovaszkuláris kapcsolat kialakulásához szükséges vazodilatációt, s ha igen, akkor ez a folyamat mennyire reverzibilis”.
 2. „az akut alkoholfogyasztás és az ortosztatikus stressz során kialakuló hemodinamikai változásokat”.
 3. az „indukált vazodilatáció, vagy vazokonstriktió befolyásolja-e a neurovaszkuláris kapcsolat kialakulásához szükséges cerebrális vazodilatációt”
- Ennek kapcsán vizsgálták az acetazolamide (AZ), hiperventilációt (hypokapnia) és indomethacin NSAID hatásait a LD jelre.
4. korai vakokban vizsgálták a Braille olvasás során az a. cerebri posteriorban detektált áramlási sebességet, s ezt hasonlították a látók olvasása során mért értékekhez.

2.2.2. Humán vizsgálatok célkitűzései:

1. "egészséges személyekben egyes stroke rizikófaktorok, valamint az agyi erekre ható vazoaktív stimulusok befolyásolják-e az agyi erek reaktivitását".
2. egészséges személyekben a neuronális aktiváció hatására kialakuló lokális vazodilatációt, vagyis a neurovaszkuláris kapcsolatot befolyásolják-e az agyi rezisztenciaerek konstriktóját, illetve dilatációját okozó tényezők?

Kérdés: És itt ismét felmerül a ki nem mondott kérdés: ha az agyi vérkeringés autóregulációját felfüggesztjük, vagy csökkentjük (pl. dilatációs hatással) változik-e a regionális stimulus kiváltotta véráramlási válasz?

Javaslat: A célokon kívül, talán jó lett volna egy vagy két **hipotézist** kialakítani, amit aztán tesztelni lehetett volna a humán kísérletekben.

Módszerek:

A human kísérletekben alkalmazott módszerek jól és érthetően vannak leírva lehetővé téve azok megismétlését. A kísérleti protokollok szellemesek, lehetővé téve új kérdések megválaszolását. A látókéreg aktivációjának eredményeként az arteria cerebri posteriorban (PCA) bekövetkezett áramlási sebesség változását transzkraniális Doppler (**TCD**)-vel vizsgálták (Multidop T2, DWL, Überlingen, Németország).

138 oldalon: Ezek egyike az alkoholfogyasztás, mely az egyik ismert kiváltó oka az ortosztatikus diszfunkciónak, mely neurokardiogén syncopéhoz vezethet (Narkiewicz és mtsai., 2000; Tateoka és mtsai., 2007; Takahashi és mtsai., 2008; Carter és mtsai., 2011).

Javaslat: Talán érdemes lett volna a szív frekvencia variabilitást is kiszámolni (heart rate variance, HRV), megbecsülve ezzel a szív neurális szabályozásának változását különböző körülmények között.

Javaslat: Talán érdemes lett volna a női és férfi adatokat külön-külön is analizálni. Rengeteg irodalom van a kardiovaszkuláris rendszer nemi különbözőségeiről. Egy mondat nem tűnik elégségesnek.

Javaslat: A vizuális stimulálás, olvasás stimulus nincs jól kifejtve (de van hivatkozás). Mégis, felmerül a kérdés, hogy sima egyszínű különböző intenzitású fehér fény nem lett volna egy kontrolálhatóbb bekalibrálhatóbb stimulus. Olvasásnál számos más agyi régió is stimulálódhat, memória érzelmek, stb. ami befolyásolhatja a nagyobb erekben az áramlási sebességet ezáltal az artéria cerebri posteriorban módosulást okozva.

Kérdés: VEP vizsgálat leírásánál nem világos hogyan detektálták a „potenciál változásokat” az occipitális régióról elvezettük a kiváltott válaszpotenciálokat.

Eredmények:

Jól követhetőek, és értékes időbeli összefüggéseket tár fel mely egyéb képalkotó technikákkal nem érhető el.

“Ezzel szemben nem tudtunk szignifikáns csoport-főhatást kimutatni a korábbi és a permanens dohányosok között ($p=0.0556$), noha a különbség közel volt a szignifikanciát jelző határértékhez.” Ez a mondat kissé érzelmű, az adatokra nem kíváncskozni kell, el kell fogadni őket, mert meg van az oka ha nincs szignifikáns különbség és annak is ha van. Vagy mert nincs külön mechanizmus, vagy mert nem volt jó vagy elégséges a mérés.

Javaslat: Érdekes lett volna hasonló protokollok elvégzése alatt az MCA-ban lezajló áramlássebesség változásokat megmérni, hogy vajon mennyire regionális a változás, azaz az AL teszt vagy fényinger során milyen áramlásnövekedés van az MCA-ban stb.

Javaslat: Mivel az erek átmérőjét nem mérték ezért óvatossá kell lenni az áramlássebesség változásának okainak megítélésénél.

Kérdés: Hogyan lehet összevetni a relatív áramlási sebességet az áramlással? Azaz lehet, hogy az áramlási sebesség azért nem nő, mert már az erek ki vannak tágulva?

Javaslat: Az olvas vs. NKLC-olvas eredmények arra utalnak, hogy nem csak a fényinger ami a TCD jel változását okozza hanem az „olvasás” is. Talán ezért célszerű lett volna, egy semleges emelkedő intenzitású fényingerrel bekalibrálni a TCD jelet.

A 139 oldalon fontos megállapítás hogy: az alkohol agyi autóregulációt károsító hatására tesz következtetést, ami nem csak az ortosztatikus hypotonia esetében lehet fontos, hanem a stroke rizikó faktorának növelésében is.

Továbbá, **(33. ábra)** – azt a feltevést támogatták, hogy alacsonyabb vérnyomásértékeken az alkohol gátolta a cerebrális rezisztencia erek megfelelő vazodilatációját, vagyis károsította az agyi autóregulációt.

Javaslat: Könnyű kérni, de esetleg érdemes lett volna MRI vizsgálatokkal is megvizsgálni az alkohol hatását, kalibrálva ezzel a TCD méréseket.

Kérdés: Tudjuk-e az irodalomból, hogy mi az etanol direkt hatása az izolált agyi erekre?

Kérdés: Lehet, hogy az autóreguláció azért romlik, mert az erek már ki vannak tágulva?

A dohányzással kapcsolatos kísérletek olyan adatokat szolgáltatnak, melyek egyértelműen mutatják a dohányzás stroke rizikó faktorának jelentős növekedését az agyi erek vazoreaktivitásának sérülés miatt.

Az Acetazolamid (AZ) kísérletek:

Eredmények fő üzenete az volt, hogy “a neurovaszkuláris kapcsolat és az AZ indukálta vazodilatáció egymástól részben független módon valósul meg”. Azaz az autóregulációs görbe (bizonyos mértékű) eltolódása nem változtatja meg lényegesen a neurovaszkuláris kapcsolatot.

Javaslat: Érdemes lett volna egy **autóregulációs görbén** (MABP vs. CBF) ábrázolni ezt a jelenséget.

A kutatás, hogy az “NSAID készítmények befolyásolják-e az agyi vazoreaktivitást” igen aktuális, mivel számos élsportoló, de beteg is igen nagy dózisban szedik ezeket az OTC készítményeket, melyek nagy részét vény nélkül és nagy dózisban lehet megvásárolni a patikákban.

A szerző eredményei melyek azt mutatják, hogy **NSAID szignifikánsan gátolta a neurovaszkuláris kapcsolat kialakulásához szükséges vazodilatációt**, “orálisan alkalmazva szignifikánsan csökkentették a látókérget ellátó arteria cerebri posteriorban (PCA) mérhető nyugalmi véráramlási sebességet, s növelték a pulzatilitási indexet, mely változások a cerebrális rezisztenciaerek vazokonstrikcióját jelezték” figyelmeztető lehet a szedésük csökkentésére.

Javaslat: A 152. oldalon leírt hipokapnia és glukolizis tárgyalásakor talán meg kellett volna említeni a következő cikkeket, amiben L Sokoloff lerakta a neurovascular és energia metabolismus alapjait: Science. 1975 Mar 7;187(4179):850-3. Mapping of functional neural pathways by autoradiographic survey of local metabolic rate with (14C)deoxyglucose. Kennedy C, Des Rosiers MH, Jehle JW, Reivich M, Sharpe F, Sokoloff L. és Ciba Found Symp. 1978 Mar;(56):171-97. és Local cerebral energy metabolism: its relationships to local functional activity and blood flow. Sokoloff L. és Neurosci Res Program Bull. 1976 Sep;14(4):474-5. És Application of the 2-deoxy-D-glucose method to the coupling of cerebral metabolism and blood flow. Reivich M, Sokoloff L.

Javaslat: Az a megállapítás hogy: a fiziológiás vérátáramlás növekedés mintegy fele is elegendő ahhoz, hogy a vizuális stimuláció során a neuronális működés még épp maradjon, óvatosan kezelendő mivel a szerző nem mért véráramlást, csak sebességet.

Javaslat: A vakokban végzett kísérletek egyediek és igen értékesek voltak, talán **csak fény** stimulus használata további segítséget jelentett volna az adatok értelmezésében.

6. Új eredmények, eredményeink gyakorlati hasznosítása: az ezen részben leírtakkal egyetértek.

Összegző vélemény:

A doktori mű hiteles adatokon alapul. Egyetértek a szerző 20 pontban összefoglalt új eredmények megállapításaival és azok 13 pontban felsorolt gyakorlati fontosságával, ill. alkalmazásával.

A szerző tudománymetriai adatai is bizonyítják, hogy megfelel az MTA szigorú követelményinek a MTA doktori fokozat megszerzése céljából.

Dr. Oláh László által beadott MTA doktori értekezés igen magas színvonalú, az agyi vérkeringés szabályozásának új mechanizmusainak feltárása terén mind elmélet mind klinikai szempontból. Mindezek alapján az Értekezést/Doktori műt nyilvános vitára alkalmasnak tartom, ezért annak nyilvános vitára bocsájtását javaslom.



Prof. Koller Ákos

2018. március 05.