

Dr. Acsády György
egyetemi tanár Úr részére

Tisztelt Professzor Úr!

Nagyon szépen köszönöm, hogy doktori értekezésem bírálatát elvállalta. Válaszaim a következők.

A hivatkozások megadása során az APA (Amerikai Pszichológiai Társaság) által kidolgozott hivatkozási stílust használtam (ezt használja több tudományos folyóirat is). Sajnálom, hogy a szövegtestben így elhelyezett hivatkozások a szövegértést nehezítették. A jövőben igyekszem más hivatkozási módot használni.

Válaszaim a részletes bírálatokra és kérdésekre:

3.2.1

Kérdés: a vizsgálatban miért az utolsó 5 perces érték lett a kiindulási érték a nyugalmi fázisban, ill. a HUT fázis utolsó 9 perces adatainak meghatározását mi magyarázta?

Válasz: egyrészt az volt a célunk, hogy a kontroll fázis időben minél közelebb legyen a 10 perces állítási időszakhoz, ezért választottuk a nyugalmi helyzet utolsó 5 percét a kiindulási érték alapjául. Másrészt az alkoholfogyasztás utáni teszt periódusban szeretettük volna, ha a kiindulási, fekvő helyzetben és az állítási (HUT) időszakban közel azonos az alkohol koncentráció. Ez szintén akkor teljesült, ha a hanyattfekvő, nyugalmi helyzet utolsó 5 percét választottuk a kiindulási értéknek.

A kérdés második felére válaszolva: a 10 perces HUT fázis első percében a fiziológiai változók meglehetősen instabilak voltak, az első perc időszakát emiatt nem vettük figyelembe. Ennek volt köszönhető, hogy a felállítás alatt csupán az utolsó 9 percben mért értékekkel számoltunk.

3.2.2

Kérdés: a dohányzást elhagyó vizsgálati személyek kiválasztásakor mi indokolta azt, hogy olyan önkénteseket választottunk, akik több mint 6 hónappal, de kevesebb, mint 18 hónappal a vizsgálat előtt hagyták abba a dohányzást?

Válasz: első tanulmányunkban igazoltuk, hogy az arteria cerebri posteriorban mért vizuális stimuláció kiváltotta áramlási válasz a dohányosokban rosszabb volt, mint a nem dohányzóknál. Mivel fél év elég hosszú idő ahhoz, hogy a dohányzás okozta folyamatok (gyulladás, vérlemezke aggregáció, hemosztázis, NO termelés) helyreálljanak, ezért választottuk a dohányzást elhagyó vizsgálati személyek kiválasztásakor az alsó határnak a 6 hónapos cigaretta elhagyást. Ugyanakkor nem szeretettük volna, hogy a dohányzás leszokása utáni időszak nagyon heterogén legyen, ezért egy éves periódust vizsgáltunk, vagyis a dohányzás elhagyása után 18 hónappal húztuk meg a beválogatás felső határát. Az 1 év $\pm$ 6 hónap választást indokolta az is, hogy Rogers és mtsai. (1985) már 1 évvel a cigaretta elhagyása után észlelték a dohányzás okozta csökkent agyi véráramlás szignifikáns javulását.

Rogers RL, Meyer JS, Judd BW, Mortel KF. Abstention from cigarette smoking improves cerebral perfusion among elderly chronic smokers. Journal of the American Academy. 1985;253:2970-4.

3.2.5

Kérdés: mi az értelme a nem lexikális karakterek alkalmazásának, hisz a nem lexikális karakter ugyanolyan vizuális stimuláció, mint az olvasás, ill. vakokban ugyanolyan olvasási feladat, mint a betű felismerés?

Válasz: vak önkéntesekkel a tervezés fázisában több lehetőséget is kipróbáltunk (dombornyomott kettőspontok, random elhelyezett dombornyomott pontok, nem lexikális karakterek). Az önkéntesek számára a nem lexikális karakterjelek voltak a legkevésbé zavaróak, emiatt esett erre a választásunk. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálat során előre közöltük a vizsgált személyekkel, hogy a kontroll időszakban nem betűk jeleit fogják tapintani, hanem írásjeleket. Eredményeink arra utaltak, hogy az értelmes szavak/értelmes szöveg olvasásakor mind a látókban, mind a vakokban 8-10%-kal nőtt az áramlási sebesség a nem lexikális karakterek nézésekor/tapintásakor mért sebességhez képest.

Kérdés: az a. cerebri mediában mért áramlási sebességváltozások mennyiben adnak pontosabb adatokat a nem specifikus hatások mértékére, mint az a. cerebri posteriorban detektált áramlási sebesség változásai, mikor mindkét arteria a circulus Willisii része?

Válasz: az a. cerebri posteriorban az olvasás során bekövetkező áramlási sebességváltozás a mikroerek szintjében bekövetkező lokális vazodilatáció miatt jön létre (vagyis a változást előidéző vazodilatáció a Willis körtől disztálisabban alakul ki). Mivel az olvasás elsősorban az occipitalis lebenyben lévő látókérget aktiválja, az aktiváció következtében az ezt a területet ellátó a. cerebri posteriorban nő az áramlási sebesség. Az olvasás hatásán túl azonban egyéb tényezők szerepét sem lehetett kizárni, melyek az a. cerebri posteriorban mért áramlási sebességváltozást befolyásolhatták, ilyen pl. egy esetleges vérnyomás-változás. Ez a hatás viszont már nemcsak egy, hanem minden arteria szintjében meg kell, hogy mutakozzon, hisz a Willis körtől proximálisabban ered. Mivel érzelmi szempontból semleges tartalmú szöveg olvasása során az a. cerebri media ellátási területében (a jobb oldali, nem domináns arteria cerebri mediát vizsgáltuk) nem várható lényeges, az olvasás miatt kialakult aktiváció, az itt észlelt változásokat aspecifikus hatásnak (pl. vérnyomásváltozás) tudtuk be. Míg a nem domináns arteria cerebri mediában kb. 3%-os volt az áramlási sebesség növekedése, addig ez az arteria cerebri posteriorban lényegesen magasabb, mintegy 8-10%-os volt. Adataink azt bizonyították, hogy az olvasás során az arteria cerebri posteriorban mért áramlási sebesség növekedése nem aspecifikus hatás következménye volt.

5.1.1

Kérdés: a bíráló kifogásolta azt a kijelentést, miszerint „az angiotensin-1 receptor blokádjá ígéretes neuroprotektív stratégia lehet akut ischémiás stroke esetén”.

Válasz: elfogadom Professzor Úr álláspontját, de szeretnék néhány kiegészítéssel élni. Mint mi is említettük, a már évek óta fennálló hypertonia következtében kialakult vaszkuláris hipertrófia és a károsodott autoreguláció az AT1 receptor blokádjával az akut ischémiás stroke időszakában már nem állítható helyre. Ugyanakkor, az AT1 receptor mediálta kedvezőtlen angiotensin hatás nemcsak a vaszkuláris hatás rovására írható, ugyanis hemodinamikai hatásoktól mentes, neuronális sejt-kultúrában is tudtuk igazolni, hogy az AT1 receptor hiánya, ill. blokkolása rezisztensebbé tette a neuronokat az átmeneti oxigén és glucose hiánnyal szemben.

Az ACE gátlók és az AT1 receptor blokkolók esetében mi is úgy gondoljuk, hogy a stroke előtt már tartósan szedett gyógyszereknek lehet elsősorban kedvező hatásuk, míg a csak az akut stroke elején adott gyógyszerektől csak mérsékelt hatás várható.

5.1.3

Kérdés: a reperfúzió során miért az ADC 80%-os értéke alapján határoztuk meg a javulást, ill. a rosszabbodást?

Válasz: azért a 80% alatti relatív ADC értéket választottuk a lézió jelzőjének, mert ez korrelált az ATP hiánnyal, vagyis az energia metabolizmus károsodásával a permanens ischemia akut fázisában (Hoehn-Berlage és mtsai., 1995). Későbbi vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a reperfúzió első és 10. órájában is a 80%-os értékhez közeli, 77% alatti relatív ADC érték korrelált az ATP hiánnyal. Ez alapján kijelenthető, hogy a 80% alatti relatív ADC értékek alapján az energia metabolizmus károsodása mind az ischaemia, mind a korai reperfúzió időszakában jól becsülhető.

Kérdés: mi a magyarázata annak, hogy a reperfúzió alatti ADC változások nem egyformák, hanem a pixel analízis alapján három csoportba sorolhatók? A bíráló megjegyzi, hogy az agyi következmények szempontjából az ischemiás idő hossza a meghatározó.

Válasz: az ischaemiás idő hossza valóban kritikus, azonban az ischaemia súlyossága legalább ennyire fontos. Az ischaemia súlyossága az elzáródott ér területében különböző (az ischemiás terület központjában súlyos, míg a perifériáján enyhe). Mivel különböző súlyosságú ischaemia különböző mértékben károsítja a sejt energia metabolizmusát, az ADC változások is különbözőek lesznek. Természetesen, reperfúzió esetén a különböző mértékben károsodott agyszövet különböző módon reagálhat a helyreállt agyi keringésre. Az ischaemia idején súlyos, irreverzibilis ischaemiás károsodást szenvedett szövetben nem fog helyreállni az energia metabolizmus (s az ADC sem), míg az enyhébb ischaemiás károsodás után az energia metabolizmus és ezzel együtt az ADC is javulhat. Ezt követően a javulást mutató szövet sorsa kétféle lehet: a javult ADC nem csökken (életképes terület), vagy másodlagosan csökken (másodlagos szöveti károsodás).

Kérdés: a bíráló megjegyezte, hogy nemigen fordul elő egy órás fennállás után már revaszkularizációra kerülő eset, s a reperfúziós következmények így már nem felelnek meg az egy órás értékeknek a hosszabb ischemia után.

Válasz: valóban nem gyakori, hogy 1-órás ischaemiát követően már reperfúziót tudunk indukálni, de pl. klinikánkon az akut ischemiás stroke-ok közel 25%-ában végzünk thrombolysis kezelést 3-4,5 órán belül, s ezen betegek között előfordulnak 1-2 órás ischemiát követően elindított kezelések is. Kórházban kialakuló stroke esetén még nagyobb arányú az 1-2 órán belül elkezdett reperfúziós kezelések száma. Humán vizsgálatok azt mutatják, hogy 3-4.5 órás, újabb vizsgálatok szerint még hosszabb ischaemia után is meglehetősen nagy penumbra található egyes betegeknél (Nogueira és mtsai., 2018).

Patkányban egy órás a. cerebri media occlusiót követően már elég nagy az ischaemiás mag, de még meglehetősen nagy penumbra is található. Mivel arra voltunk kíváncsiak, hogy az ischemiás magban és a penumbrában a revaszkularizációt követően milyen változások mennek végbe, ezért választottuk az 1-órás ischemiás időt. Hosszabb idő esetén túl kicsi lett volna a penumbra, míg rövidebb idő esetén az ischaemiás mag lett volna kisebb (Li és mtsai., 2000).

Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, ... Jovin TG; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.

Li F, Liu KF, Silva MD, Omae T, Sotak CH, Fenstermacher JD, Fisher M, Hsu CY, Lin W. Transient and permanent resolution of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging after brief periods of focal ischemia in rats: correlation with histopathology. *Stroke.* 2000;31:946-54.

Li F, Silva MD, Sotak CH, Fisher M. Temporal evolution of ischemic injury evaluated with diffusion-, perfusion-, and T2-weighted MRI. *Neurology.* 2000;54:689-96.

125. oldal

Kérdés: a disszertációban szerepel, hogy ha az energia metabolizmus másodlagos rosszabbodása a reperfúziós károsodás része, vagyis azt a reperfúzió indukálja, akkor egy, még a recirkuláció indukciója előtt alkalmazott terápiával javítani lehetne az ischemiás szövet kimenetelét. A bíráló kérdezi, hogyan lehet eldönteni, meghatározni és hogyan lehetne kivédeni a feltételezett terápia alkalmazása esetén az ischemiás időnövekedés okozta irreverzibilis agyi károsodások kialakulását? A bíráló hangot ad azon véleményének, miszerint az alapvető kérdés, hogy az akut agyi ischemia időintervallumon belül történő revaszkularizációja utáni reperfúziós következmények, vagy a permanens ischemia okozta agyállomány károsodás okoz-e nagyobb funkciókiesést.

Válasz: először a kérdés második részére válaszolok. A bíráló véleményével teljesen egyetértünk. Míg rövidebb és kevésbé súlyos ischaemia esetén a reperfúzió előnyös, hosszabb ischaemiás károsodást követően már a reperfúzió kártékony lehet. Számos megközelítés létezik annak a meghatározására, hogy a reperfúziótól várható-e előny. A legegyszerűbb az ASPECT score meghatározása, mely az irreverzibilisen károsodott szövet nagyságát igyekszik natív CT-n becsülni. Ezen túl, perfúziós CT-vel, illetve diffúzió és perfúzió súlyozott MR vizsgálat kombinációjával lehet a penumbra és az irreverzibilisen károsodott szövet méretét meghatározni. Ha nagy a penumbra mérete, akkor a reperfúziós kezelés valószínűleg segíteni fog, azonban, ha az irreverzibilisen károsodott térfogat az ischaemiás terület nagy részét elfoglalja, akkor a reperfúziótól már nem várható javulás (Davis és Donnan, 2014; Dehkharghani és mtsai., 2017).

A kérdés első fele: hogyan lehet eldönteni, meghatározni és hogyan lehetne kivédeni az ischaemiás időnövekedés okozta irreverzibilis agyi károsodások kialakulását?

Válasz: az irreverzibilis károsodások kivédésének a legegyszerűbb módja a reperfúzió mihamarabbi elkezdése. A másik módja elvileg egy neuroprotektív szer lenne, mely az ischaemiás szöveti károsodást lassítva időt adhatna egy később elkezdett recirkulációs kezelésre. Sajnos a recirkuláció előtt adott szer valószínűleg nem vagy nem kellő koncentrációban jutna a fenyegetett agyszövethez, ráadásul valamennyi ígéretes szer elvérzett a klinikai vizsgálatok során.

Az irreverzibilis károsodás meghatározásának módját az előző bekezdésben említettem (CT: ASPECT score és perfúziós CT; MRI: perfúziós és diffúziós MR vizsgálat kombinációja). Az irreverzibilis károsodásokat az igen alacsony ADC érték is előrejelezheti, illetve a FLAIR vagy T2 súlyozott képen látható károsodás már szintén irreverzibilis károsodásra utal.

Várat magára az a válasz, hogy recirkuláció esetén mi lesz a sorsa annak a szövetnek, melyben az energia metabolizmus javul. Kísérletes adataink alapján ennek a szövetnek a működése teljesen helyreállhat, de másodlagos károsodást szenvedve el is halhat. Ha a másodlagos károsodás megelőzésére találnának egy neuroprotektív szert, azt a reperfúzió indukciója előtt beadva, az ischaemiás szövet kimenetele javítható lenne.

Davis S, Donnan GA. Time is Penumbra: imaging, selection and outcome. The Johann Jacob Wepfer award 2014. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38:59-72. doi:10.1159/000365503.

Dehkharghani S, Andre J. Imaging Approaches to Stroke and Neurovascular Disease. *Neurosurgery.* 2017;80:681-700. doi: 10.1093/neuros/nyw108.

5.2 Humán tanulmányaink eredményeinek megbeszélése

Kérdés: az eredmények megbeszélése részben a bíráló kifogásolta, hogy túl részletesen fejtettem ki az eredmények értékelését, számos szerzőre hivatkoztam.

Válasz: ezeket a jobb és könnyebb megértés reményében tettem. A bíráló megjegyzéseit későbbi munkám során figyelembe veszem.

6. Új eredmények, eredményeink gyakorlati hasznosítása

Kérdés: az új eredmények, eredményeink gyakorlati hasznosítása című fejezetben a bíráló kifogásolta, hogy sok az átfedés, a tézisek ismétlése. A bíráló az értekezés új megállapításait két pontban foglalta össze.

Válasz: a bíráló által tett két pontban történő összefoglalás valóban a doktori mű fő eredményeit vázolja, de az a konkrét eredmények leírását nem tartalmazza. A „6.1. Új eredmények, következtetések” és a „6.2. Eredményeink gyakorlati hasznosítása” alfejezetekben óhatatlanul szerepelnek átfedések, hisz az eredmények gyakorlati hasznosítása az új eredményekre épül. Természetesen a fejezetet másként strukturálva ez elkerülhető lett volna, erre a jövőben ügyelni fogok.

Ismételten megköszönöm Professzor Úr részletes bírálatát és bízom benne, hogy válaszaimat elfogadja.

Tisztelettel:



Oláh László
Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika

Oláh László

Debrecen, 2018. március 17.