

Pécs, 2018. március 10.

Opponensi vélemény

Dr Oláh László „A cerebrális hemodinamika vizsgálata fiziológiás körülmények között, stroke rizikófaktorokban és stroke-ban” című MTA doktori pályázatáról

A szerző 198 oldalas doktori pályázatot nyújtott be, mely 11 közleményen alapul, a közlemények a szakterület vezető (zömmel Q1/D1-es) nemzetközi folyóirataiban kerültek közlésre, a szűkebben vett témában jártas szakemberek jóváhagyásával.

A magyar nyelvű dolgozat jól érthető, szabatos megfogalmazással íródott. Bevezetője informatív, bár helyenként túl részletes. Például feleslegesnek tartom a neurovaszkuláris kapcsolaton alapuló funkcionális vizsgálatok részletes leírását, hiszen ezek közül a dolgozatban csak a funkcionális transzkraniális doppler (fTCD) módszer került alkalmazásra. Esetleg ki lehetett volna térni a korábbi hazai fTCD kutatásokra (Balogh, A. et al. Hemispheric dominance and functional laterality patterns of cognition. A functional transcranial Doppler study. *Ideggyogy Sz* 2001; **54**: 228–237.) A célkitűzések két csoportban kerültek bemutatásra, különvéve az állatkísérleti és a humán kísérletes rész. Ezek egy akkurátusan felépített rendszerben jelennek meg, de a konkrét célkitűzések helyenként megismétlik a bevezetést, és 6 oldalon keresztül történő bemutatásuk túlságosan részletes, a kérdésfelvetések hosszú összetett mondatokból állnak, megismételve mind a bevezetést, mind a célkitűzéseket megelőző „háttér - motiváció” fejezeteket. A módszerek, eredmények, diszkusszió és összefoglaló részek jól szerkesztettek, érthetőek.

A munka formailag gondosan szerkesztett. Az ábrák kifejezetten informatívak, különösen azok, melyek segítenek megérteni a kísérleti elrendezést.

A szerzőnek 56 tudományos közleménye van, idézetek száma 1441. H-indexe 15. Mindezen adatok és az értekezés tartalmi része messze megfelel az MTA doktori követelményeinek. Az alkalmazott módszerek és eredmények nemzetközi szinten is fontos előrelépés lehet a stroke patomechanizmusának megértéséhez, megelőzéséhez illetve a rekanalizáción és angiotenzin rendszer blokkolásán alapuló terápiás stratégiák kidolgozásához.

Dr. Oláh László eredményei közül kiemelendő:

1. Genetikai állatmodellekben igazolta az angiotenzin inhibíció hatékonyságát a penumbrára nézve, mely elméleti alapját adhatja az angiotenzin hatás befolyásolásán alapuló antihipertenzív szerek használatát stroke prevenciójában és kezelésében.
2. Kimutatta, hogy az DWI-MRI-ből származtatott ADC korrelál az isémia okozta károsodással, de nem alkalmas sem a reperfüziós károsodás becsléséhez, sem a penumbra definiálásához, megkérdőjelezve ezzel a penumbra diffúziós-perfüziós mismatch koncepcióját.
3. Kimutatta a T2 térkép prognosztikai értékét a stroke után véglegesen károsodott agyterület becslésében.
4. Igazolta, hogy az akut alkoholbevitel károsítja az agyi autoregulációt.
5. Kimutatta, hogy a krónikus dohányzás gátolja a neurovaszkuláris kapcsolatot, míg a dohányzás abbahagyása feltehetőleg visszafordítja ezt a folyamatot.
6. Bemutatta, hogy az acetazolamid indukálta vazodilatáció nem gátolja a neurovaszkuláris kapcsolatot.
7. Humán vizsgálatokban bebizonyította egyes non-szteroid gyulladáscsökkentők vazokonstriktív hatását, és gátló hatásukat a neurovaszkuláris kapcsolatra nézve.
8. Funkcionális TCD-vel is igazolta, hogy vakoknál a Braille írás „olvasása” a posterior ellátási területet aktiválja.

KÉRDÉSEK:

1. A szerző az angiotenzin hatását akut stroke-ban, de krónikus állatmodelleken vizsgálta (azaz az állatok vagy overexpresszálták az angiotenzint vagy nem rendelkeztek angiotenzin 1 receptorral). Kérdés, hogy ez mit jelent a gyakorlatban: angiotenzin blokkolása javasolt akut stroke-ban, vagy angiotenzin-gátlás a stroke primer vagy sekunder prevenciójában? Ha a primér prevencióban javasolt az angiotenzin hatás gátlása, az mit jelent a hypertónia kezelési protokolljaira nézve a teljes populációt illetően? Javasolt-e akut vagy krónikus angiotenzin-gátlás stroke kezelésében vagy megelőzésében nem-hipertóniás betegekben?
2. Angiotenzin hatásának vizsgálatánál a szerző a penumbra méretét az ellenoldali félteke méretével normalizálta. Az okklúziót bal vagy jobb oldalon

végezték? A féltekék közötti esetleges volumenkülönbség befolyásolhatta-e az eredményeket?

3. MR vizsgálatnak eredményeinek tükrében javasolja-e a szerző T2 térkép készítését a humán gyakorlatban? Ha igen, az akut stroke terápiájának melyik fázisában (lysis előtt/után/közben, trombectomia előtt/után). Az akut stroke kezelésének döntési folyamatát befolyásolhatja-e a humán T2 térkép eredménye?

4. Az MR és metabolikus értékek kapcsolatánál az ADC értékeket vizsgálták: miért nem vizsgálták a T2 értékeket (hiszen a végleges károsodás prognózisában a T2 térkép jobbnak bizonyult)?

5. Hogyan határozták meg a teljes (illetve féltekei) agyi volumeneket? MRI vagy boncolási adatok alapján?

6. Volt-e különbség a dohányos vs. nem dohányos alanyoknál a dolgozatban nem részletezett vaszkuláris rizikók (pld. BMI, koleszterinszint, családi anamnézis) tekintetében?

7. A szerző indometacin és naproxenre vonatkozó eredményeit mennyire lehet kiterjeszteni egyéb NSAID-okra (pld.szelektív COX-2 gátlókra)?

8. Ha egyes NSAID-ok és dohányzás befolyásolják a neurovaszkuláris kapcsolatot, akkor használható-e egyáltalán az fMRI (vagy más neurovaszkuláris kapcsolatra alapuló eljárás, az fTCD-t is beleértve) dohányosokban és NSAID-ot szedőkben?

9. Miért nem volt a NSAID vizsgálatoknál placebo kontroll csoport? Van-e adat vagy elképzelés arra vonatkozólag, hogy a placebo befolyásolhatja-e a neurovaszkuláris kapcsolatot?

10. A neurovaszkuláris kapcsolat zavara krónikus dohányzásban és NSAID hatására járhat-e kognitív zavarral? Hiszen a neurovaszkuláris kapcsolat fiziológiás jelenség, az aktiválódott agyi területnek feltehetőleg szüksége van a hyperperfúzióra. A károsodott hyperperfúziós készség vajon nem jár együtt a neuronális aktivitás zavarával?

11. A vakok Braille írás olvasása vs. látók olvasásának összehasonlításakor miért nem monitorozták az a.cerebri mediát is? Hiszen a motoros és szomatoszenzoros input (kézmozgás és érintéssel történő karakter-felismerés) az ACM területeket jobban aktiválhatja a vizuális inputnál: lehet, hogy az ACP-ben mért különbségek a látó vs. vak csoportban részben ezzel is magyarázhatók?

12. A szerző a neurovaszkuláris kapcsolat fTCD vizsgálatánál a posterior keringést vizsgálta. Miért nem vizsgálta az ACM területeket, hiszen az isémiás stroke és a trombectómiák leggyakrabban az ACM területeket érinti? Vajon a szerző vizsgálatai a neurovaszkuláris kapcsolatra nézve egy az egyben érvényesek az ACM területekre is?

13. Az állatokban kimutatott reperfúziós károsodás fogalma mennyire ültethető át a humán gyakorlatba, különösen annak fényében, hogy a mechanikus trombectómiák indikációjának időablaka a legújabb AHA/ASA ajánlás alapján akár 24 óra is lehet?

Összegezve, megjegyzéseim, kérdéseim nem érintik a dolgozat minőségét. A választott téma az akut stroke és kezelésének legfontosabb kérdéseit érinti, így közvetlen hatása lehet a hazai betegellátásra, tudományos értéke nemzetközi szinten is kimagasló. A felhasznált módszerek, a kutatás tervezése, kivitelezése és interpretálása eredeti, új gondolatokat tartalmaz. A mű hiteles adatokat tartalmaz. A jelölt jelentős eredményekkel gyarapította a klinikai idegtudományokat. Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára való kitűzését és a jelölt számára az MTA doktori cím odaítélését.

Dr. Janszky József
egyetemi tanár
MTA doktora
Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika