

Válasz Prof. Dr. Barzó Pál, egyetemi tanár, MTA doktora, bírálataira.

Tisztelt Professzor Úr!

Mindenekelőtt szeretném megköszönni bírálói véleményét, kérdéseit és kritikai megjegyzéseit. Köszönöm, hogy MTA doktori értekezésem átnézésére és értékelésére időt és energiát szánt. Kérdéseire az alábbiakban válaszolok.

1. A kisállat vizsgálatoknál az agyi víztartalom mérésnél miért egeret használtak patkány helyett? Ugyanis az egér agya jóval kisebb, és ezért nehezebben vizsgálható.

Amikor a kísérleteket megkezdtük egy 9,4 T-s MRI készülék állt rendelkezésre, mely oldat-vizsgálatokra volt kifejlesztve. A képalkotó tekercs átmérője és a mágnes furata rendkívül szűk volt. A képalkotó tekercs átmérője 35 mm volt, így csak egereket, ill. kisebb patkányokat tudtunk vizsgálni. Patkányok esetében a maximális méret az 50-60 g volt a patkány testsúlyát illetően.

2. Miért kiszáritásos módszert alkalmaztunk a sűrűség mérésen alapuló víztartalom meghatározás helyett?

Követve Professzor Úrék eredeti közleményét mi is beállítottuk a sűrűség mérésen alapuló víztartalom meghatározást, azonban a különböző sűrűségű oldatok beszerzése problémába ütközött. Ezzel párhuzamosan a kiszáritásos módszert is megpróbáltuk beállítani, mely jól reprodukálhatónak bizonyult.

3. A 22-es ábrán középen nincsenek adatpontok, így csak feltételezhető a lineáris összefüggés a két külön elhelyezkedő adathalmaz között.

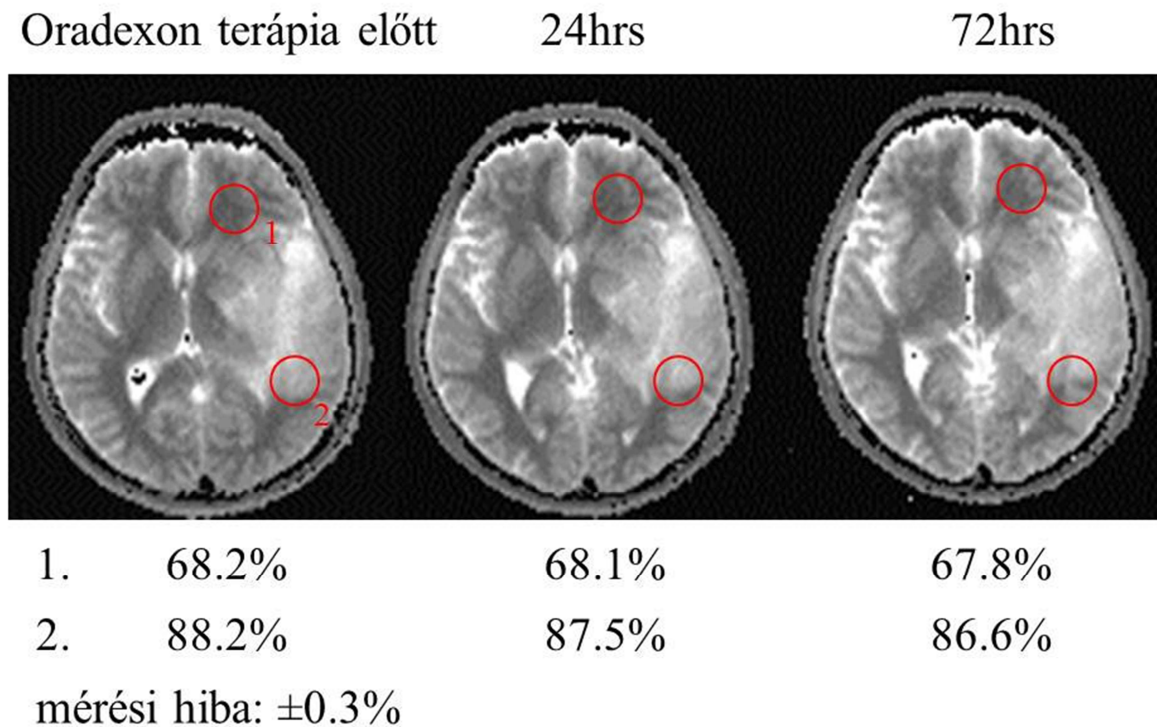
Teljesen egyetértek a bíráló észrevételével. Sajnos nem sikerült olyan víztartalom emelkedést, ödémát előidézni az agyon belül, amelyek a hiányzó adatrészen jelent volna meg, így a lineáris összefüggés valóban csak feltételezhető.

4. Sikerült az egéren beállított víztartalom meghatározásos módszert klinikumba átültetni, ill. vették-e ennek bármilyen gyakorlati hasznát?

Igen, sikerült a módszert a klinikumba átültetni. Néhány beteg esetében a peritumoralis ödéma csökkenését mértük Oradexon terápia hatására in vivo víztartalom méréssel.

1.ábra

In vivo víztartalom mérés



1.ábra Oradexon terápia hatása peritumorális ödémában

Klinikai haszon azonban direktben nem keletkezett, ugyanis például koponya trauma esetében sokszor a vérzésből eredő artefaktumok zavarták a mérést. Peritumoralis ödéma esetében pedig agynyomás csökkentőt mindenképpen kap a beteg.

A beállított módszernek annyi gyakorlati hasznát vettük, hogy Benzamil-hydroclorid hatását in vivo követni tudtuk hyponatraemia indukált agyödémában patkányokban. (Steier R et al. The influence of benzamil hydrochloride on the evolution of hyponatremic brain edema as assessed by in vivo MRI study in rats. Acta Neurochir (Wien). 2011 Oct;153(10):2091-7.

5. Az agyi víztartalom mérésen alapuló kvantitatív MR spektroszkópia esetében miért belső standardot használtak, miért nem külsőt?

Külső, ismert metabolit koncentrációjú oldatokat is próbáltunk kalibrációra használni, azonban a B0, és B1. inhomogenitás miatt pontosabb eredményeket kaptunk a belső standard használatával. További probléma lehet a külső standarddal az eltérő hőmérséklet, azaz a külső standard oldatoknál szobahőmérséklet áll fenn, míg a vizsgált alany agyszövetében a normál 37 fok körüli hőmérséklet. A belső standard alkalmazása technikailag is egyszerűbben kivitelezhető volt.

6. Az agyi vízterek tanulmányozása esetében az in vivo egéragy vizsgálatoknál miért csak a felső rész ábrázolódik a 28-as ábrán?

A vizsgálatoknál felszíni tekercset alkalmaztunk, ami egyetlen egy gyűrűből állt. A felszíni tekercs a tekercshez igen közel álló, attól pár mm-re elhelyezkedő területet „látja” csak a tekercs B1. inhomogenitása miatt. A felszíni tekercs méréseit fantomokon kalibráltuk, ill. az in vivo mért diffúziós együtthatók is megfeleltek az irodalmi értékeknek, azaz az egéragyban ott ahol a patológiát kivágtuk a módszer megbízható méréseket produkált. Amennyiben volumen tekercssel végeztük volna a vizsgálatokat, akkor az egéragy alsó része is látszódnak volna.

7. A globális ischaemia csoportban, amikor az állatot izofluran túladagolással áldozták fel, hogyan garantálható a konstans hőmérséklet fenntartása az agyon belül, melynek szintén hatása van a diffúzióra?

Valóban nem garantálható a konstans agyi hőmérséklet fenntartása az állat feláldozása után. A hőmérséklet csökkenése valószínűleg hasonló módon hat a diffúzióra mind a gyors, mind a lassú vízfrakció esetében. A százalékos megoszlásokat illetően, a tapasztalt lassú vízfrakció emelkedése hasonló a stroke-n átesett emberek esetében történt agyi diffúziós mérésekhez (Brugières et al., Water diffusion compartmentation at high b values in ischemic human brain. AJNR Am J Neuroradiol. 2004 May;25(5):692-8.). Azaz, a lassú és a gyors vízfrakciók arányának változásában az alacsonyabb hőmérséklet véleményem szerint nem játszik szerepet. A diffúziós konstansok abszolút értékében viszont, feltételezhetően alacsonyabb értékeket mérünk.

8. A bemutatott biexponenciális jel lecsengést agyödémán kívül alkalmazták-e még más agyi kórfolyamatokban embereken?

Igen, alkalmazták a módszert más kutatócsoportok pl. Mayer és munkatársai a Radiology-ban közölt cikke alapján (Radiology. 2001 Jun;219(3):842-9.) a biexponenciális diffúziós mérés

segíthet a fehérállományi agyödéma és daganat differenciálásában. Saját munkacsoportunk is alkalmazta a biexponenciális diffúziós vizsgálatokat. Sikerült kimutatnunk, hogy a migrénhez kötött fehérállományi laesioknak más diffúziós jellemzői vannak, mint a sclerosis multiplexes fehérállományi laesioknak (Orsi et al., Magn Reson Imaging. 2013:286-95). Ezáltal a mérések segíthetnek a fehérállományi laesiok differenciálásában.

9. Mi a magyarázat arra, hogy a 36. ábrán fekete-fehérben, míg a 39. ábrán színesben láthatók a funkcionális MRI aktivációs képek?

A 36. ábra az Ideggyógyászati Szemlében jelent meg, tudomáson szerint az első olyan közleményből származik, ami funkcionális MRI vizsgálatokat mutat be Magyarországon. Ebben az időszakban még a Siemens saját funkcionális MRI kiértékelő szoftverét alkalmaztuk, ahol az egyes aktivációk erősségének színekódolt megjelenésére még nem volt mód. Ez a magyarázata annak, hogy a 36. ábrán fekete-fehérben látszódnak az aktivációk. Ezután az SPM szoftvert kezdtük alkalmazni, mely már a funkcionális MRI során látott aktivációk erősségét szín-kódolva tudja mutatni.

10. Mi a magyarázat, hogy a 40. ábrán látható képek a gyrusok occipitalisan és fronto-temporoparietalisan teljesen ellapultak, alig kivehetők?

Erre a kérdésre nem tudunk egyértelmű magyarázatot adni, valószínű több faktor játszik szerepet a jelenségben. Az egyik ilyen lehet, hogy a beteg a hátán fekszik, így az occipitalis régiónál a gyrusok ellapultabbak lehetnek. Hasonló ok lehet az, hogy 1T térerőn az MPRAGE képalkotó szekvencia nem megfelelő térbeli felbontású. További tényező, ami a gyrusok ellapultságát okozhatja, hogy az alkalmazott kiértékelő szoftver az SPM, nem tudta jobban megjeleníteni, eldifferenciálni a gyrusokat. Manapság a térerő növekedésével és a szoftverek fejlődésével nyilván sokkal jobbminőségű 3D rekonstrukciókat tudunk kivitelezni.

11. Összesen hány beteg esetében alkalmazták eddig a funkcionális MRI, tractographia kombinációját neuronavigációval?

Pontos számmal nem tudok a kérdésre válaszolni, általában havonta/kéthavonta történik a műtőben Pécsen funkcionális MRI-vel kombinált, neuronavigációs műtét, elokvens agyi area közelében elhelyezkedő kórfolyamatok miatt. A tractographiat rutinszerűen nem alkalmazzuk, sokszor az agyödéma nehezítette a tractographia kivitelezését. Általános gyakorlat nálunk a funkcionális MRI fúziója a neuronavigációhoz használt anatómia képekkel. Becslésem szerint kb. 50 betegnél alkalmaztuk a funkcionális MR és neuronavigáció kombinációját.

12. Az alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatok validálásánál új statisztikai kiértékelést mutat be, a kétküszöbű korrelációs együtttható módszerét. Mi a magyarázat arra, hogy az SPM helyett új módszert állított be?

Az 1T-s funkcionális MRI vizsgálatokat a Göttingeni Max Planck Intézet MRI kutatólaborjával együttműködésben validáltuk. A kétküszöbű korrelációs módszert a Göttingeni Max Planck Intézetben alkalmazták és az együttműködő német partner, Prof. Frahm ragaszkodott a kétküszöbű korrelációs kiértékelési módszer alkalmazásához is. A kétküszöbű korreláció alkalmazása előnyösebbnek bizonyult a hagyományos SPM kiértékeléshez képest.

13. A 46.ábrából látszólag az derül ki, hogy nincsen különbség az 1T-n és 3 T-n mért eredmények között. Mi az előnye akkor a magasabb térerő alkalmazásának?

Magasabb térerőn jobb a jel/zaj viszony, ami miatt, például, a vizsgálat térbeli felbontása növelhető. 1 Tesla térerőn 3x3x3 mm-es voxel méretnél kisebb már nem ad megbízható mérési eredményeket. 3 Teslán 2x2x2 mm-es voxel méretnél is megfelelő jel zaj viszony tapasztalható. Továbbá kisebb BOLD választ eredményező kognitív paradigmák 1 Teslán, az alacsonyabb jel/zaj viszony miatt, nehezebben vizsgálhatók.

14. A funkcionális MRI vizsgálat epilepsziás roham alatt fejezetben egy epilepsziás roham MR vizsgálatát mutatják be. Történtek-e további vizsgálatok, esetleg több egymást követő roham alatt, ill. mi történik, ha a betegnek generalizálódik az epilepsziás rosszulléte az MRI készülékben?

Több mérés is történt, azonban a bemutatott mérés volt az egyetlen, ahol az epilepsziás roham jelentkezése előtt és után is megfelelően hosszú nyugalmi periódus volt. A többi mérés esetében az epilepsziás roham kezdete, ill. vége nem volt jól elkülöníthető.

Ha a beteg epilepsziás rosszulléte generalizálódik az MRI készülékben, természetesen a vizsgálatot azonnal meg kell szakítani. Ilyen betegek, akiknél a generalizálódás felmerül, nem alkalmasak MR vizsgálatra. A bemutatott beteget is csak azért mertük az MRI készülékben vizsgálni, mert nem volt generalizálódott rohama a beállított terápia mellett.

15. A vizsgálatot követően műtétre sor került-e, ill. a beteg állapota hogyan változott a vizsgálat utáni időszakban, van-e erről információja?

A betegnél műtéti kezelés nem történt. A betegnek a vizsgálatot követően új antiepilepticus gyógyszer-kombinációt állítottak be Prof. Dr. Janszky vezetésével. Ennek hatására a rohamok gyakorisága mérséklődött és a beteg sem egyezett bele műtéti kezelésbe.

16. A strukturális agyi károsodás kimutatása MRI-vel enyhe koponyasérülésben című fejezetben egy betegre lebontva alkalmazható-e a bemutatott vizsgálat, ill. milyen eredmények várhatók egy beteg esetében?

Sajnos egy beteg esetében a bemutatott vizsgálat nem alkalmazható, ill. a pontosabban a vizsgálat alkalmazható, csak nem tudunk statisztikailag szignifikáns különbséget tenni a koponyasérülés előtt, ill. után mért értékek között. Például egy beteg esetében az agyi volumenek a hydráltságtól függően is változhatnak két mérési időpont között. Hasonlóan, egy beteg esetében nem tudunk kóros mérési küszöböt megállapítani diffúziós konstans, vagy frakcionális anizotrópia értékeket illetően.

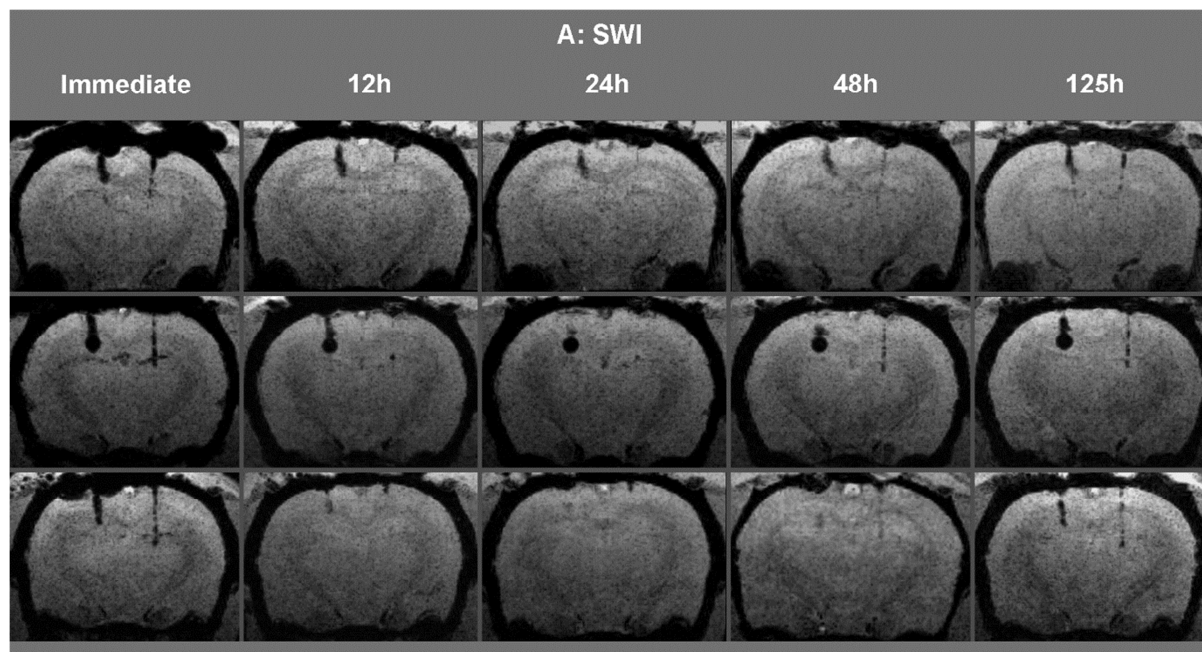
17. Véleménye szerint az egy hónap alatt bekövetkező volumentriával kimutatott agyi térfogat változások ödémának, vagy inkább atrophiának tudhatók be?

Véleményem szerint inkább ödéma áll fenn, bár súlyosabb koponyasérülés esetében az atrophia sem zárható ki. A kérdés eldöntésének érdekében próbáltunk irodalmi kutatásokat végezni, azonban egyértelmű eredmény nem áll rendelkezésre annak eldöntésére, hogy a kimutatott térfogatváltozás inkább atrophianak, vagy ödémának tudható be.

18. Koponya trauma következtében létrejövő agyállományi mikrovérzések követe szuszceptibilitás súlyozott képalkotásban című fejezetben a mikrovérzések változnak az akut szakban. Mi lehet a kimutatott változás magyarázata?

Kérdés minket is rendkívüli módon foglalkoztatott, ezért a legutóbbi OTKA pályázatunkban ezt a kérdést kívántuk vizsgálni. Patkány agyban 159 és 447 mikrométer vastagságú mikrotűvel agyi sértést hoztunk létre, majd szuszceptibilitás súlyozott képalkotással vizsgáltuk az indukált mikrovérzések változásait. Az eredmények alapján a szuszceptibilitás súlyozott képalkotással azonnal látszanak a mikrovérzések, majd 12-24 óra után a mikrovérzések eltűnnek az SWI képeken, majd 48 és 125 órás méréseknél a mikrovérzések újból láthatóak. Nyilván nem a vérzés tűnik el (ezt szövettani vizsgálatokkal igazoltuk), hanem a vérzések MR karakterisztikája változik a szuszceptibilitás súlyozott képalkotás során.

2 ábra



2 ábra A: SWI képek 3 patkány esetében, azonnal a mikrotűvel végzett sértés után illetve a kontroll időpontokban. Jól látszik hogy 12-24 óránál a lézió eltűnik majd újra megjelenik a képeken.

19. Ismer-e irodalmi adatot az SWI-vel kimutatott mikrovérzések miért változhatnak az akut szakban, ill. ismer-e akár in vivo, akár állatkísérletes in vivo eredményt ezzel kapcsolatban?

Tudomásom szerint a mikrovérzések MR változásait még nem vizsgálták. A nagyobb méretű haematomák MR eredményeiből kiindulva, valószínűleg a haemoglobin methaemoglobin átalakulás állhat a jelenség háttérében (Bradley WG, Jr. Mr appearance of hemorrhage in the brain. Radiology 1993;189;15-26; Bradley WG, Jr., Schmidt PG. Effect of methemoglobin formation on the mr appearance of subarachnoid hemorrhage. Radiology 1985;156;99-103.)

Bízom abban, hogy Professzor Úr válaszaimat szakmailag megalapozottnak tartja, s támogatja az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Pécs, 2018. július 23.

Tisztelettel és köszönettel,

Prof. Dr. Schwarcz Attila

Idegsebészeti Klinika

Pécsi Tudományegyetem