

**Válasz Prof. Dr. Bereczki Dániel, 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. Természetesen az összes észrevételezett helyesírási és gépelési hibát jogosnak tartom, ideértve azt, hogy a 76. oldalon szereplő táblázatban tizedes pontot alkalmaztam, vessző helyett. A helyesírási és gépelési hibák sajnos még a többszöri átnézés, illetve lektor által történt átnézés ellenére is a disszertációban maradtak.

Kérdéseire az alábbiakban válaszolok.

1. A 38. oldalon: a funkcionális MRI vizsgálat során a véráramlásváltozás mechanizmusaként a kapilláris dilatációt jelöli meg. Mivel a dilatáció inkább a prekapilláris arteriolákban következik be, pontosabb lenne a kapillárisok helyett a mikrovaskuláris rendszer kifejezés használata.

*Egyetértek a bírálóval, hogy pontosabb lenne a kapillárisok helyett a mikrovaskuláris rendszer kifejezés használata.*

2. A 49. oldalon: a szerző azt állítja, hogy a mágneses rezonanciás módszerek megjelenésével vált kimutathatóvá az agyödéma térbeli kiterjedtsége. Az agyödéma kiterjedtsége véleményem szerint már a CT módszerrel is kimutathatóvá vált.

*Egyetértek a bírálóval, hogy már a mágneses rezonanciás módszerek megjelenése előtt az agyödéma térbeli kiterjedtsége kimutathatóvá vált CT módszerrel. Eredetileg azt a technikai fejlődést szerettem volna bemutatni, hogy az MR spektroszkópia után MR képalkotással az ödéma térbeli elhelyezkedése is kimutatható vált.*

3. Az 50. oldalon és a 69. oldalon is: az ad libitum kifejezés feltehetően csak a táplálék- és a folyadékfelvételre vonatkozik, az egyéb körülményekre (hőmérséklet, világos és sötét időszakok cirkadián hossza, stb.) nem.

*Egyetértek a bírálóval, hogy az ad libitum kifejezés az állatokra vonatkozóan csak a táplálék és folyadék felvételre vonatkozik, egyéb körülményekre, hőmérséklet, világos és sötét időszakok cirkadián hossza, ect., nem.*

4. A 23. ábrán az ábraszövegben a szerző hangsúlyozottan különbséget tesz a tiszta vízben mért értékekkel kiegészített és az eredeti lineáris regressziós egyenes r-értéke között. A két r-érték (0,98 és 0,99) között nincs akkora különbség, ami ezt a kiemelt hangsúlyozást indokoltá tenné.

*A 23-as ábrán látható két lineáris regressziós egyenes „r” értéke között valóban nincs nagy különbség, az egyik 0,98, a másik 0,99. A különbségek hangsúlyozása azért történt, hogy a korreláció tovább erősödött, de valóban lényegi különbség a két korreláció között nincsen.*

5. Az egérkísérletek összefoglalásaként (57. oldal) a szerző megállapítja, hogy a T1 vagy M0 értéken alapuló víztartalom-meghatározás ödémaellenes gyógyszerek hatásosságát tudja mérni in vivo. Bár a jelöltnek ebben igaza lehet, ilyen irányú vizsgálatok a disszertációban nem szerepelnek, így ez az állítás csak hipotézisnek tekinthető.

*A víztartalom meghatározás ödéma ellenes gyógyszerek hatásosságát tudja mérni in vivo.*

*Ilyen vizsgálatokat munkacsoportunk is végzett. PhD hallgatóm Roy Steier vizsgálta a benzamil-hydroclorid hatását hyponatraemia indukált agyödémában, patkányokban in vivo T1 mérés segítségével. (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.)*

6. Az agyi víztartalom mérésén alapuló kvantitatív MR spektroszkópia bevezetőjében a daganat szövettani malignitására történő következtetésekor a 65. irodalomra hivatkozik. A közlemény (Wilken és mtsai, 2003) témája az adrenoleukodystrophia, nem foglalkozik daganat szövettani típusokkal.

*A 65. irodalomra történő hivatkozás az MRI spektroszkópia bevezetőjében valóban nem megfelelő, sajnos az EndNote szoftverrel rossz cikket importáltam a disszertációba. Az idetartozó hivatkozás a Pediatric Neurolgy-ban jelent meg 2000-ben és az első, ill. utolsó szerzője megegyezik a rossz hivatkozással. Valószínűleg ez lehetett a tévedés alapja. (Wilken B, Dechent P, Herms J, Maxton C, Markakis E, Hanefeld F, Frahm J. Pediatr Neurol. 2000 Jul;23(1):22-31. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of focal brain lesions.)*

7. A 61. oldalon a 70-es irodalmi hivatkozásra többes szám első személyben hivatkozik, a hivatkozás viszont nem saját munkára utal.

*A 70-es számú irodalmi hivatkozás valóban nem saját munka, a disszertációban a következők vannak leírva: „TE és TM minimális és megfelelően hosszú TR-t alkalmaztunk (70.)”. Ez arra kívánt utalni, hogy a 70-es cikkhez hasonlóan alkalmaztunk megfelelően hosszú TR időt és minimális TE és TM időt.*

8. A 63. oldalon szereplő állítás nem világos: „a szürkeállományban azonban közel azonos liquor frakciókat tudtunk mérni 1 és másfél teslán” kérdésem, hogy hogyan mérhető liquor frakció a szürkeállományban? Hogyan értelmezhető ez: pl. a subarachnoidealis liquor tér került be a mérési volumenbe, vagy a szürkeállományba beivódott liquorra gondol a szerző?

*Egyetértek a bírálóval, hogy pontosabb megfogalmazás szükséges. Helyesen: a szürkeállományban helyett, szürkeállományi voxelben szavak pontosabban leírják a jel eredetének helyét. A liquorteret illető kérdésben pedig a bíráló által felvetett mindkét tényező szerepet játszhat: a keletkezett jel a szürkeállományi voxelben eredhet mind a subarachnoidealis liquortérből, mind a szürkeállományba beivódott liquorból. Ezt, véleményem szerint, MRI technikával elkülöníteni nem lehet a spektroszkópiás mérésekben.*

9. Az in vivo ödéma mérések során (8. fejezet, 69. oldal): a szerző azt állítja, hogy a vizsgálati állatok random kerültek a 3 vizsgálati csoport egyikébe. Kérdésem: hogyan történt a randomizálás?

*Az állatkísérletben a klinikai tanulmányokhoz hasonló randomizálást nyilvánvalóan nem végeztünk, az állatokat egyszerre rendeltük meg az állattartó laboratóriumtól, majd az állatokat három csoportra osztottuk véletlenszerűen. Ennek megfelelően egyetértek a bírálóval, hogy valódi randomizálás nem történt, a szó használata nem megfelelő.*

10. A 71. oldalon az szerepel, hogy az állatkísérletekben házilig készített tekercset használtak. Kérdésem: valóban saját építésű MR készülékről van szó?

*Az MR készülék, azaz maga a mágnes nem házilig épült, de a felszíni tekercs, ami egy hurokból áll, azt valóban az MRI labor fizikus munkatársai készítették, azaz valóban saját építésű tekercsről van szó. Ez az egy hurokból álló felszíni tekercs a magyarázat arra, hogy a B1 inhomogenitás miatt miért csak az egér agyak felső része ábrázolódik az MRI képeken.*

11. A 71. oldalon furcsának tűnik az: „összesen egy mérést végeztünk, (átlagolások=1).” kifejezés. Ha 1 mérés történt, akkor nincs értelme átlagolásról beszélni. A 9. fejezetben is szerepel a „összesen egy mérést végeztünk (átlagolások=1)” kifejezés.

*Egyetértek a bírálóval, hogy helyesebb lett volna a mérés helyett vizsgálatot írni, azonban az MRI vizsgálatokat illetően ez két fogalom gyakran összemosódik. Például emberi stroke vizsgálata esetén a jobb jel/zaj viszony érdekében 4 db átlagolás történik a diffúziós mérések során. Ugyanakkor véleményem szerint összesen egy mérés történik a beteget illetően, de ez az egy mérés négy átlagolás eredményét tartalmazza. Ebben az esetben az egy mérés egy vizsgálatot kívánt jelenteni.*

12. A 95. oldalon a macskakísérletekben tapasztalt változásokat szembeállítja az egérkísérletekben történt megfigyelésekkel, és az eltérést a kisebb mértékű agyi víztartalom-emelkedésnek tulajdonítja egérben. Kérdezem: nem állhat-e a háttérben az, hogy míg a macskaagyban jelentős mennyiségű a fehérállomány aránya, addig a lysencephal egéragyban relatíve jóval nagyobb a szürkeállomány aránya?

*Teljesen egyetértek a bírálóval: valószínűleg az eltérő víztartalom emelkedés hátterében az eltérő szöveti struktúra állhat. A feltételezhetően sejtűsabb, kompaktabb szürkeállományban az ödéma mértéke kisebb.*

13. A 98. oldalon szerepel „Közleményünkben bemutatjuk” kifejezés valószínűleg azért maradhatott az értekezésben, mert szó szerint átvette az eredeti közlemény szövegét.

*A bírálóval egyetértek, köszönöm, hogy felhívta erre a figyelmet. Valóban nem közleményről, hanem értekezésről van szó. A rossz szóhasználat fordítási hibából ered.*

14. A funkcionális MRI vizsgálatokat bemutató fejezetben (10. fejezet) a szerző azt állítja, hogy a nyugalmi és az aktivált állapotban nyert felvételeken a szignifikáns intenzitáskülönbségekre utaló pixeleket t-próba segítségével különítették el  $p < 0.001$  szignifikancia szinten. Kérdezem, hogy itt nyers, korrigálatlan p-értékről van szó, vagy pedig Bonferroni-korrekción vagy egyéb korrekción történt a többszörös összehasonlítás miatt?

*Ezen vizsgálatok során korrigálatlan p-értékekkel dolgoztunk. A 10. fejezetben részletezett fMRI vizsgálatok elsősorban különböző idegsebészeti kórképekben, egyéni alanyokon való alkalmazás céljából kerültek beállításra. Idegsebészeti szempontból kedvezőbbnek tartottuk az esetleges false-pozitív aktivációk megjelenését, mint hogy a túlzott mértékű korrigálás miatt valamilyen elokvens terület aktivációját ne tudjuk detektálni, ezzel csökkentve a műtéti*

*beavatkozás biztonságát. Ettől függetlenül felfedező kutatások, illetve csoport összehasonlítások esetén mindenképp fontosnak tartjuk a többszörös összehasonlításra való korrigálás valamilyen módját.*

15. A 105. oldalon a 38. ábra alatti utolsó sorban a szerző „a” képekre utal, de ilyen jelölés az ábrán nem látható a disszertáció kinyomtatott formájában.

*Köszönöm a bíráló észrevételét. Helyesen a 38. ábra helyett, 36. ábrát kellett volna írni. A megjegyzés a 36. ábra „a” képére utal.*

16. A 109. oldalon a módszerek és esetismertetés-nél a beteg monogramjának megadása nem szükséges.

*Egyetértek a bírálóval, köszönöm az észrevételt.*

17. Az alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatok validálása (12. fejezet) során a szerző azt állítja, hogy a kétküszöbű korreláció (TTC) módszer mind a specificitást, mind a szenzitivitást biztosítja az agyi aktiváció megjelölésére és kiterjedtségére. A specificitás és a szenzitivitás numerikus értékét nem adja meg. Történtek-e ilyen számítások? (121.oldal).

*Amennyiben egy fMRI kísérletnél egyetlen küszöböt használunk a végső statisztikai térkép küszöbölésére, úgy kompromisszumot kell kötnünk az aktiváció detekciójára vonatkozó szenzitivitást és specificitást tekintve. Egy magas küszöbérték jó specificitást tesz lehetővé, de a valóságban aktiválódó terület számos voxelét nem képes detektálni (alacsony szenzitivitás). Ezzel szemben egy alacsony küszöbérték használata maximális szenzitivitást tesz lehetővé azon az áron, hogy számottevő zajt reprezentáló voxel is aktívként detektál (alacsony specificitás).*

*A TTC viszont két küszöböt használ, melyből a magasabb ( $P < 0.0001$ ) biztosítja a specificitást, majd az így azonosított „centrumok” szomszédos voxeleinek alacsonyabb küszöbhez kötött ( $P < 0.05$ ), iteratív módon történő hozzáadása biztosítja az aktiváció kiterjedésének detektálását. A ma talán legtöbbször használt fMRI kiértékelő módszer, a cluster-alapú analízis szintén két küszöbvel igyekszik a jó szenzitivitást és specificitást elérni (kezdeti korrigálatlan  $P$ -érték, majd a cluster méretre vonatkozó második  $P$ -érték).*

*A specificitás és szenzitivitás numerikus értékére vonatkozó számításokat nem végeztünk, azonban az fMRI csoportanalízisek és anatómiai ismereteink alapján volt egy erős előfeltételezésünk, hogy az általunk használt fMRI paradigmák normál esetben mely agyterületeket aktiválják. Az fMRI képek ezen információk mellett végzett vizuális értékelése*

során Jens Frahm kutatócsoportjával egyetértve arra a következtetésre jutottunk, hogy a kétküszöbű korreláció (TTC) módszer mind a specificitást, mind a szenzitivitást biztosítja az agyi aktiváció megjelölésére és kiterjedtségére.

18. A 12. fejezet módszertani részében a 122. oldalon 16 szelet, a 123. oldalon pedig 20 szelet felvételéről ír a szerző. Hány szeletet vizsgáltak?

*IT-n 16 szelet, 3T-n 20 szelet vizsgálata történt. A vizsgált szeletek azonban identikusak voltak. A 3T-s mérés esetében a 4 db szélső (alul kettő, felül kettő) szeletet nem vettük bele a statisztikába. Tehát a szeletek anatómiailag teljesen identikusak voltak, ill. egy szeleten belül a felbontás is identikus volt. A voxel méret 3x3x3 mm volt mindkét esetben, hogy a vizsgálatok összehasonlíthatóak legyenek.*

19. A 125. oldalon a 43. ábrán, az ábrafeliratban az az állítás szerepel, hogy „összehasonlítva 1 tesla térerőn, a TTC algoritmus több aktív voxel eredményezett, mint az SPM.” A második és a negyedik sorról van szó, kérdés, hogy az SPM illetve a TTC módszerrel nyert aktív voxelek számában valóban van-e szignifikáns vagy említésre érdemes különbség? (A 126. oldal 44. ábrán a két módszer közötti különbség már jóval nyilvánvalóbb, mint a 43. ábrán).

*Véleményem szerint érdemes kiemelni a különbséget, ugyanis az IT-n mért adatoknál, ha TTC algoritmussal értékeljük ki, akkor jóval több aktivációt látunk, azaz a 43. ábrán a második sorban a második, harmadik, negyedik agyszeleten is van aktiváció, míg ugyanezen az ábrán a negyedik sorban csak a negyedik agyszeleten van aktiváció. Tehát az aktiváció mértéke jóval kiterjedtebbnek tűnik TTC algoritmussal IT-n.*

20. Mivel a TTC módszer konzekvensen kiterjedtebb aktivációt jelez, mint az SPM elnevezésű módszer, kérdésem: nem csak arról van-e szó, hogy az SPM módszer alkalmazásakor beállított p küszöbérték statisztikailag konzervatívabb eredményt adott, mint a TTC? Az SPM alkalmazásakor a p küszöbérték változtatásával az aktiváltnak mutatkozó terület nagysága milyen mértékben változik?

*Mind az IT-ás, mind a 3T-ás MR adatok kiértékelésénél mindkét módszerrel végig fix küszöbvel dolgoztunk, amely az SPM esetén FWE-korrigált  $P < 0.05$ , a TTC esetében pedig a  $P < 0.0001$  és  $P < 0.05$  kettős küszöbök voltak. Ezen fix küszöbök mellett végzett egyéni kiértékelések során a 3T-ás adatok esetén a két módszer hasonló eredményeket mutatott, míg a IT-ás mérések esetén az SPM módszerrel talált aktív voxelek száma mintegy harmada volt a TTC-vel detektált voxelszámnak, illetve a 3T-ás mérések során bármelyik módszerrel detektált*

voxelek számának. A különbséget elsősorban abban látjuk, hogy a TTC során meghatározott küszöbértékek nem fix értékű korrelációs koefficienseknek felelnek meg, hanem a korrelációs koefficiensek zaj-eloszlásának százalékos értékeként kerülnek beállításra, így a küszöbértékek a mért adatok zaj-eloszlásához automatikusan adaptálódnak. A bírálónak természetesen igaza van abban, hogy a TTC által definiált  $P < 0.05$  nem azonos az SPM által definiált  $P < 0.05$ -el (egyébként mindkét módszerrel azonos számú aktív voxel detektálnánk).

21. A 130. oldalon az az állítás szerepel, hogy az fMRI változások még egy alanyon belül is nagy variabilitást mutatnak ismételt vizsgálatoknál. Kérdésem, hogy mennyiben érinti ez az állítás az fMRI vizsgálatok megbízhatóságát, illetve tervezését? Hány alkalommal látja szükségét a szerző egy vizsgált alany esetében az fMRI paradigma ismétlésének, ahhoz, hogy a válasz megbízható legyen? (hány átlagolás szükséges?).

*A disszertációban idézett Havel és munkatársai kimutatták, hogy a motoros cortexben a funkcionális MRI megbízhatósága pl. a szájmozgásokat illetően alacsony, azaz nem teljesen ugyanaz a terület ábrázolódik a megismételt vizsgálatoknál. Hasonló funkcionális variabilitásra hívták fel a figyelmet 2015-ös cikkükben Helmstaedter és munkatársai (Helmstaedter C, Jockwitz C, Witt JA. Menstrual cycle corrupts reliable and valid assessment of language dominance: Consequences for presurgical evaluation of patients with epilepsy. Seizure. 2015 May;28:26-31). Kimutatták, hogy a menstruációs ciklus befolyásolja a beszéd dominanciát. Ez a leírt jelenség is hangsúlyozza, hogy funkcionális MR csak egy támpont lehet a műtét megtervezésénél.*

*Klinikai gyakorlatban nem ismételjük meg a funkcionális MRI vizsgálatokat a megbízhatóság növelése érdekében. Ha felmerül bizonytalanság úgy vagy éber műtétet, vagy pedig corticalis stimulációt alkalmazunk. A bírálóval egyetértve fontos felhívni a figyelmet arra, hogy a funkcionális MRI használata csak támpont egy sebészeti beavatkozás esetében. Ugyanakkor nem tudjuk, hogy az fMRI vizsgálat ad rosszul reprodukálható eredményt vagy pontosan méri az agyi funkciót, ami önmagában variábilis. Tehát az fMRI jól mér, csak a jelenség maga változó.*

22. Az epilepsziás roham alatti fMRI vizsgálatról szóló esetismertetés (13. fejezet) a beteg kognitív teljesítményéről mindössze annyi szerepel, hogy a globális IQ 94 volt. Milyen módszerrel vizsgálták az IQ értéket?

*Klinikai szakpszichológus által felvett MAWI teszttel.*

23. A 136. oldalon az epilepsziás beteg vizsgálatához tartozó fejezetben az az állítás szerepel, hogy 1 pixelt akkor tekintettek aktívnek, ha a korrelációs koefficienshez tartozó érték 0,0015-nél kisebb volt. Miért éppen ezt az értéket választották?

*Minden funkcionális MRI vizsgálat esetében az aktivációhoz tartozó küszöb megválasztása tetszőleges. Itt egyrészt az aktiváció kiterjedtségét, másrészt annak értelmezhetőségét veszik figyelembe, továbbá a képeken megjelenő zaj is befolyásolja a küszöbválasztást. A betegnek a roham alatt száj körüli clonusai voltak, ezért a motoros régióknak megfelelő aktivációból indultunk ki, és ennek a megjelenítéséhez volt szükség a 0,0015-ös küszöbhez. Amennyiben a küszöböt lejjebb vittük, úgy a zaj növekedett a képeken. Mint más funkcionális MRI vizsgálatoknál is egyértelmű választ a kérdésre nem tudunk adni, a beállított küszöbértékek általában tetszőlegesek.*

24. A 138. oldalon a 49. ábránál a függőleges tengelyekhez nem szerepel mértékegység. Az ábrafelirat szerint a függőleges tengelyen a relatív BOLD jel százalékos változása szerepel a nyugalmi fázis átlagához képest. A szövegben szereplő adatok alapján azonban valószínűleg nem százalékos változás szerepel, hanem decimális módon jelenik meg a változás, tehát pl. az 1,08 nem azt jelenti, hogy 1,08%-kal emelkedett a BOLD-jel, hanem 8%-kal.

*A bíráló észrevételével egyetértve valóban nem 1,08% százalékos jelváltozásról, hanem 8%-os jelváltozásról van szó. A 49.ábrán a nyugalmi fázisra normalizált adatok szerepelnek.*

25. Ugyancsak az epilepsziás esetismertetés kapcsán: Mivel magyarázható az, hogy a féltekei aktivációval azonos oldali volt a cerebelláris aktiváció?

*A beteg epilepsziás rohamai 11 éves korában kezdődtek, több műtéten átesett. A bal oldali frontális lebeny egy része eltávolításra került. Így feltételezhető hogy az agyi fejlődése drasztikusan eltérő egy egészséges emberhez képest. Azonos oldali, azaz nem keresztezett cerebellaris diaschisis leírtak egy gyermek esetében: frontális lézió után azonos oldali cerebellum atrophia igazolódott (Chakravarty A MR evaluation of crossed and uncrossed cerebral-cerebellar diaschisis. Acta Neurol Scand. 2003 Jul;108(1):60-5.). Az anatómiai eltérés szintjén megnyilvánuló nem keresztezett diaschisis mellett, PET vizsgálattal keresztezett és szimmetrikus, azaz kétoldali metabolikus aktivitást is megfigyeltek gyermekek esetében (Shamoto et Chugani: Glucose metabolism in the human cerebellum: an analysis of crossed cerebellar diaschisis in children with unilateral cerebral injury. J Child Neurol. 1997;12:407-14.).*



26. Mivel magyarázza a szerző, hogy a pre-iktális aktiváció ideje több mint tízszeresen eltér a motoros kéregben (7,5 mp), és az insularis kéregben (80 mp)? (142. old).

*A jelenségre egyelőre nincs magyarázat. A pre-iktális BOLD aktiváció például 26 másodperc volt egy másik tanulmányban (Storti el. Spatial and Temporal EEG-fMRI Changes During Preictal and Postictal Phases in a Patient With Posttraumatic Epilepsy. Clin EEG Neurosci. 2015:247-52.). Egy összefoglaló Review tanulmány alapján EEG kombinált fMRI-ben BOLD jelek detektálhatók a roham klinikai manifesztációjától függetlenül is (Gotman JI, Pittau F. Combining EEG and fMRI in the study of epileptic discharges. Epilepsia. 2011;52:38-42.). Ahogy a tanulmány egyik zárómondatában szerepel: nagyon nehéz a neurovascularis csatolást értelmezni ezekben az esetekben. Valószínűleg a BOLD aktiváció még nem jelent manifesztálódó klinikai aktivációt. A BOLD válasz alatt kezdődhet az idegsejtek kisülésének szinkronizálódása, ha ez átlép egy küszöbértéket csak akkor lesz klinikailag is megjelenő epilepsziás aktivitás. Az, hogy a tanulmányunkban bemutatott beteg esetében például az insularis BOLD válasz alatt a sejtek 80 másodperc hosszan szinkronizálódtak és ez terjedt át a motoros kéregre, az inkább tekinthető spekulációnak mint tudományos magyarázatnak.*

27. Az enyhe traumás agysérüléssel fejezetben a módszereknél (146. oldal) az szerepel, hogy a post-traumás amnézia kevesebb volt, mint 30 perc. Konkrétan mennyi volt a post-traumás amnézia a betegeknél? Volt-e mindenkinél, vagy olyan beteg is volt, akinél nem jelentkezett? *Az enyhe koponyasérülés legáltalánosabban elfogadott definíciójához igazodva választottuk e szempontot, mint beválogatási/kizárási kritériumot (Williams, D.H., H.S. Levin, and H.M. Eisenberg, Mild head injury classification. Neurosurgery, 1990. 27(3): p. 422-8.; Levin, H.S., V.M. O'Donnell, and R.G. Grossman, The Galveston Orientation and Amnesia Test. A practical scale to assess cognition after head injury. J Nerv Ment Dis, 1979. 167(11): p. 675-84.). Nyolc betegnél volt amnesia vagy átmeneti zavartság. Az amnesia hossza változó volt és csak becsülni tudtuk (becslésünk alapján az amnesia nem haladta meg a 30 percet). Mivel becslésről van szó, így pontos számadatok nem állnak rendelkezésre.*

28. A 149. oldalon a módszereknél szerepel a nem parametrikus kétmintás t-próba, illetve a nem parametrikus egymintás t-próba. Hogyan értelmezi ezeket a szerző, hiszen a t-próba akár egymintás, akár kétmintás, az parametrikus teszt? Nem a Mann-Whitney és a „Wilcoxon matched pairs” tesztekre gondolt?

A t-próba nem parametrikus megfelelőinek valóban A Mann-Whitney és Wilcoxon tesztek tekinthetők és valóban a t-próba az parametrikus teszt. Az e célra alkalmazott szkript (FSL Randomise) eredeti módszertani útmutatójában azonban mégis, mint „nem-parametrikus t-test” szerepelnek ezek a tesztek (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Randomise/UserGuide>). Az egyszerűbb reprodukálhatóság, visszakereshetőség érdekében nem térünk el ettől a megfogalmazástól.

29. Ugyancsak a 149. oldalon szerepel az állítás „A nyersképek transzformációjának minden lépését ellenőriztük, és ha a transzformáció/szegmentáció nem volt megfelelő, akkor azt manuálisan korrigáltuk.” Kérdésem, hogy az ilyen manuális korrekció milyen torzítást okozhat az adatelemzés során?

Az alapvetően teljesen automatizált „agykivonás”/transzformáció/szegmentáció ritkán teljesen fals eredményhez vezetett (pl. nem csak a koponyacsont, de a cortex egy része is törlésre került). Az ilyenkor alkalmazott „manuális korrekció” annyit jelentett, hogy a szkriptek alapértelmezett paraméterein vagy lépésein módosítottunk annak érdekében, hogy a nyilvánvaló hiba megszűnjön (pl. kiegészítő, az agyfelszín felismerését elősegítő, de több időt igénylő lépést állítottunk be). A képeken tényleges „szabadkézi” módosítás/törlés/transzformáció nem történt.

30. A 150. oldalon a felsorolt agyterületek vizsgálatok a csoportok között, illetve egy csoporton belüli két időpontban nyert adatsorok összehasonlításakor történt-e korrekció (pl. Bonferroni korrekció) a többszörös összehasonlítás miatt?

Volumetriás eredményeinkre korrigálatlan p-értékeket közöltünk. Ha a kapott eredményeinket Benjamini-Hochberg (FDR) módszer szerint korrigáljuk többszörös összehasonlításra (12 független megfigyeléssel (12 agyi területet vizsgáltunk) és  $q=10\%$ -al számolva), az eredményeink továbbra is szignifikánsak maradnak: az FDR küszöb értékeknél kisebbek a p-értékek.

Vizsgált struktúra	Nem korrigált p-érték	FDR küszöbérték
Oldalkamra	0,007	0,0083
Extra-cerebrális liquor tér	0,013	0,017
Agykamrák	0,023	0,025
Corticalis szürke állomány	0,029	0,033

31. A 152. oldalon a 8. és 9. táblázatokban átlagérték szerepel, jó lett volna itt a szórást, vagy a megbízhatósági tartományt is megadni.

*Egyetértek a bírálóval, hogy a szórás sajnos kimaradt a táblázatból. Az adatokat próbáltam visszakeresni és csak az akut traumás és kontroll csoport összehasonlításánál találtam erre vonatkozóan adatokat (disszertációban a 9-es táblázat).*

*FA average, patient group: 0.4994 (SD: 0.02463)*

*FA average, control group: 0.548 (SD: 0.01886)*

*MD average, patient group (10- 4 mm<sup>2</sup>/sec.): 7.924 (SD: 0.3453)*

*MD average, control group (10- 4 mm<sup>2</sup>/sec.): 7.362 (SD: 0.1940)*

*Feltételezem, hogy a többi esetben is hasonló nagyságrendű volt az SD.*

32. A 155. oldalon a 10. táblázatban az enyhe traumás agykárosodás és a kontrollcsoport értékeit megfigyelve az látható, hogy az agykamrák, az oldalkamrák, illetve az extracerebrális liquortér tekintetében a kontroll értékek megegyeznek az enyhe agykárosodásban szenvedő betegek 1 hónapos értékeivel. A szerzők úgy magyarázzák, hogy az enyhe agykárosodásban szenvedő betegeknél atrophia következhet be. Kérdésem: nem arról van-e szó, hogy az első 1 hónap során nem atrophia következik be, hanem egyszerűen az akut szakban az agyállományban lévő ödéma mérséklődik, és az agykamrák, illetve a liquor terek kb. 1 hónappal az enyhe koponyasérülést követően a kontroll csoportban tapasztalható értékekre térnek vissza az agyállományi ödéma megszűnése miatt?

*Kérdésre egyértelmű választ adni nem tudunk. Véleményem szerint MRI módszerekkel ez egyértelműen nem dönthető el. Egyetértek a bírálóval abban, hogy valószínűleg a trauma után létrejövő agyödéma normalizálódik egy hónap alatt és a jelenség mögött kevésbé áll az atrophia. Azonban az atrophia hatása sem elhanyagolható, ha figyelembe vesszük a sportolókon végzett MRI eredményeket. Misquitta és munkatársai kanadai sportolókat vizsgáltak, akik több alkalommal agyrázkódást szenvedtek és volumetriás vizsgálatokkal hippocampalis atrophiat mutattak ki. Az atrophia mértékét korban megfelelő kontrollcsoporthoz viszonyították. (Misquitta et al. The relationship between brain atrophy and cognitive-behavioural symptoms in retired Canadian football players with multiple concussions. Neuroimage Clin. 2018;19:551-558.)*

33. Szintén a 159. oldalon szerepel, hogy az eredmények azt mutatják, hogy az oldalkamrákban bekövetkező volumenváltozásokat érdemes nyomon követni a prognózisbecslés tekintetében. Kérdésem: megtörtént-e a vizsgálatokban a prognózis felmérése, vagy a prognózisra vonatkozó állítás csak egy hipotézisnek tekinthető?

*Agyi volumen változásból eredő prognózis becsléssel foglalkozó vizsgálatról nincs tudomáson, így egyelőre ez az állítás csak hipotézisnek tekinthető.*

34. A 15. fejezet módszertanában a vizsgálók közötti és az azonos vizsgáló által meghatározott két mérési eredmény közötti korreláció számítására az intraclass korrelációs koefficiens, vagy más módszert használtak?

*Intraclass korrelációs koefficiens használtunk.*

35. A 171. oldalon a TMB léziók progressziója az előrehaladott lebomlási folyamatok, perfúziós változások miatt rosszabb prognózist jelenthet, állítja a szerző. Kérdezem, hogy történt-e prognózisfelmérés a jelen vizsgálatban, vagy ez csak egy hipotézis?

*Ez csak hipotézis. Lézió progresszió és kimenetel közötti kapcsolatról szóló közleményről nem tudok. A lézió szám és a prognózis közötti összefüggésről vannak csak ismereteim szerint adatok (pl.: Yamaguchi et al., Microbleeds as a prognostic factor for acute subdural hematoma. Neurol Med Chir (Tokyo)2013;53(5):318-22.; vagy Spitz et al., Detecting lesions after traumatic brain injury using susceptibility weighted imaging: a comparison with fluid-attenuated inversion recovery and correlation with clinical outcome. J Neurotrauma. 2013 Dec 15;30(24):2038-50)*

36. Az alacsony esetszámra adott magyarázat (171. oldal - szabad MRI vizsgálati kapacitás hiánya, hétvégi munkarend) nem kellően elfogadható tudományos indokok, bár tükrözik a magyar realitást.

*A bírálóval egyetértek, azonban az MRI vizsgálatokat illetően ez nem csak magyar realitás, hanem a világon sok helyen hasonló problémával küzdenek. Ahol a beteg van, ott általában klinikai szkennek hozzáférhetőek limitált kapacitással. Az MR kutatások szabadidőben történnek sokszor szombat vasárnap, ami megnehezíti az akut MR kutatásokat.*

Bízom abban, hogy Professor 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