

Opponensi vélemény

A Magyar Tudományos Akadémia Doktori Tanácsa megtisztelő felkérésére az alábbiakban terjesztem elő véleményemet prof. dr. med. habil. Schwarz Attila

„Mágneses rezonancián alapuló képalkotás alkalmazása és fejlesztése idegsebészeti kórképekben”

című doktori értekezésének bírálatát.

Jól ismert, hogy a mágneses rezonancia jelenségét *Block* és *Purcell* írták le, és ezért 1952-ben fizikai Nobel díjban részesültek. A technikát az '50-es és '60-as években fizikusok és kémikusok mégis csak analitikai módszerként használták kémiai struktúrák, alakzatok és folyamatok elemzésére. A jelenség emberi használatát először *J. Johns* javasolta még 1967-ben, állatkísérletei alapján, bár az eljárás képalkotó módszerré fejlesztését, és emberi vizsgálatra alkalmassá jóval később *P.C.Lauterbur* tette meg. *Sir P. Mansfield* képalkotó felvételei kézről és mellkasról (1977), fejről és hasról (1978) már előre vetítették, hogy a törekvést újra Nobel díj fogja kísérni (2003). Ez a rohamos fejlődés tovább folytatódott, és kis túlzással soha nem látott progresszió eredményeként olyan távlatokat nyitott az agyi működések megismerésében, amelyeket korábban nem is remélhettük.

Disszertáns ezeket az új lehetőségeket ragadta meg, amikor az új módszerek alkalmazásával három kiemelt kutatási körben gyűjtött olyan klinikai és kísérletes adatokat, amelyek birtokában számos fejlesztéssel gazdagíthatta az idegsebészeti diagnosztika, de a kezelés esélyeit is.

Általánosságban elmondható, hogy a *disszertáció célkitűzéseinek megjelölése megfelel az elvárásoknak, és hogy a tudományos igényű következtetések számára a gondosan elemzett és illusztrált intézeti beteganyagot használta fel.* A különféle technikák, gyakorlati tapasztalatok bemutatása, és a szakmai elemzés alapján – amelyhez mindenütt csatolja a releváns irodalom értékelését – már a bevezetőben elmondható, hogy az értekezést benyújtó az elvárásoknak eleget tett.

Formai szempontból az értekezés megfelel az előírásoknak, kiállítása az elvárásoknak. A dolgozat kellően illusztrált, és tagolt. A fogalmazás a magyar köz- és tudományos szóhasználat jellegzetességeit viseli magán.

Az értekezés 200 számozott oldal terjedelmű, amely 19 fejezetből áll. A szakmai rész a 8. oldalon a 3. fejezetként írt bevezetéssel indul, és a 175. oldalon, az új eredmények összegzésével (16. fejezet) zárul. Az alapjelenség bemutatása után (4. fejezet) tételesen sorolja fel 10 pontban célkitűzéseit (5. fejezet). A tanulmányok első csoportjában (6-9. fejezetek) az agyoedema vizsgálatával, és az in vivo víztartalom meghatározásával kapcsolatos módszereket, a vizsgálati eredményeit foglalja össze, és diffúziós MR-vizsgálaton alapuló agyoedema osztályozásra tesz javaslatot. A második tanulmányozandó kérdéskör a funkcionális MR-vizsgálatok klinikai alkalmazását foglalja össze (10-13. fejezetek) különböző betegség-formákban, amelyek között külön hangsúlyt kap az epilepsiás roham alatti fMRI technika. Végül két fejezet foglalkozik a koponyasérültek speciális vizsgálatával szerzett tapasztalatairól.

A 17. fejezet az értekezés alapját képező 11 saját közleményt sorolja fel, ezekben disszertáns – egy kivételével – első, vagy utolsó szerző. A közlemények közül kettő magyar, a többi angol nyelvű. Közülük öt D1-es rangsorolású, kettő pedig Q1-es minősítésű folyóiratban jelent meg. Az irodalomjegyzéket a 19. fejezetben tartalmazza. Ebben 311 hivatkozást sorol fel, jelölésük az értekezés során felmerülő témakörökhöz való illeszkedés sorrendje szerint történik.

Az értekezés szerkezetileg megfelelően tagolt, jól áttekinthető, az eligazodást a tartalomjegyzék segíti. Az értekezést 56 ábra és 12 táblázat illusztrálja, minőségük jól illeszkedik az értekezés igényességéhez. A táblázatok, és az ábrák megfelelő módon mutatják be a dolgozat eredményeit. Az ábrák, ill. a táblázatok minősége megfelelő.

Disszertáns a **Bevezető**-ben (3. fejezet) foglalja össze munkájának a Doktori Tézisekben közölt főbb eredményeit. Ebből is kiderül, hogy jelentős szerepe volt néhány MR-technika magyarországi fejlesztésében és terjesztésében, amelyek ma már a rutin klinikai alkalmazás részeivé váltak. Opponens örömmel vette, hogy e fejlesztés alapjául korábbi tudományos eredményei szolgáltak. A munka talán legfontosabb részét adja, hogy párhuzamosan sikerült Pécsen kialakítani az MTA PTA Klinikai Idegtudományi Képző Kutatócsoportot, amely érdeklődők és együttműködők sokaságát vonzotta.

A 4. fejezet a **Mágneses rezonanciás alapjelenség és módszerek bemutatása** címet viseli. Az alapok ismertetése mellett a disszertáns által alkalmazott (és fejlesztett) MR-technikákat mutatja be. A fejezet egyértelműen tanúsítja, hogy a szerző az alap MR módszerekben jártas, és familiáris az MR módszerek

fizikájával is. Itt mutatja be az olyan alapvető képalkotó szekvenciákat, mint spin echo, inverzió visszatérített spin echo, gradients echo. Ugyancsak bemutatja a lokalizált, stimulált echo spektroszkópiás szekvenciáit és a diffúziós tenzor képalkotást, am egyben az agyi pályák kimutatására szolgáló technika. Szintén bemutatásra kerül a funkcionális MR, mellyel az agyi alapfunkciók (mozgás, beszéd, látás, taktilis érzékelés, stb.) és a kognitív funkciók is vizsgálhatók. Ezeket a vizsgálatokat több esetben, agydaganatban szenvedő betegek felhasználása révén mutatja be. Külön kiemelendő, hogy mind az agyi pályák kimutatását (tractographia), mind a funkcionális MR-t ötvözni tudta a neuronavigációval, ezáltal az agydaganatban szenvedő betegek műtéti kockázatai csökkentek, gyógyulási esélyei javultak.

Az 5. fejezetben **Célkitűzések** cím alatt sorolja fel azt a tíz kutatási témakört (mindegyiküket néhány alfejezetrésszel alábontva), amelyeket kidolgozni kívánt.

Amint arról fentebb szó esett, disszertáns három nagy kérdéscsoportban kívánta vizsgálni az alapul szolgáló pathológiai folyamat és a kifejlesztett MR-technika összefüggéseit és utóbbi lehetőségeit:

- a szerző agyödémát vizsgált mind állatkísérletes, mind klinikai körülmények között, amely vizsgálatok során képalkotó és spektroszkópiás szekvenciát is alkalmazott
- a következő nagy csoportot a funkcionális MR vizsgálatok adták, amelyben Magyarországon elsőként vezetett be rutin klinikai vizsgálatra funkcionális MR képalkotást. A vizsgálatokat kezdetben 1T, alacsony térerőn végezte, ezeket később magasabb térerőn (3T) nyert adatokkal validálta. A beállított funkcionális MR alap-paradigmákat idegsebészeti műtétek tervezésénél alkalmazta. Sikeres funkcionális MR vizsgálatot végezni egy betegen epilepsziás roham alatt.
- a disszertáció utolsó két fejezete a koponyasérülést szenvedett betegek vizsgálatát mutatja be, egyrészt diffúziós tenzor képalkotással, másrészt pedig szuszceptibilitás súlyozott képalkotással.

A következőkben az egyes konkrét tudományos eredményeket bemutató alfejezetekhez tartozó kérdéseimet ismertetem.

A 6. fejezet az **agyi víztartalom-mérés in vivo vazogén agyödémában** címet viseli, és célkitűzése az volt, hogy vazogén oedemát vizsgáljon magas térerőn. A

módszer bemutatása, a kísérletek elemzése és értékelése, az eredmények értékelése gondosan végigvitt munkára utal. Megállapította, hogy a T_1 és M_0 értéken alapuló víztartalom-meghatározás fontos adatokkal szolgálhat az oedema-ellenes szerek hatékonyságának, akár az agyszöveti metabolitok méréséhez.

A kérdéseim a következők: a vizsgálatokhoz miért egér volt a vizsgálati állat, hiszen az egér agya jóval kisebb a patkányéhoz hasonlítva, és ily módon nehezebben is vizsgálható.

Magunk az általunk közölt eredeti közleményben nem kiszáritásos módszer, hanem sűrűség mérésen alapuló víztartalom meghatározást alkalmaztunk. A szerző miért preferálta a kiszáritásos módszert?

Az eredményekkel kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy a 22-es ábrán közepén nincsenek adatpontok, így csak feltételezhető a lineáris összefüggés a két külön elhelyezkedő adathalma között.

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

A 7. fejezet az **agyi víztartalom mérésen alapuló kvantitatív MR spektroszkópiát** taglalja. Részletesen mutatja be a kvantitatív spektroszkópia módszertanát, az adatkiértékelés módját és az eredményeket. Megállapította, majd a T_1 mérésen alapuló víztartalom-meghatározás alkalmas lehet agyi metabolit-koncentrációk meghatározására. Kérdés, miért belső standardot használtak a metabolit koncentráció meghatározásához, miért nem külsőt, azaz miért nem használtak ismert metabolit koncentrációjú oldatokat?

A b. fejezet az **agyi vizek jelentősége a diffúziós MR mérésekben in vivo agyödéma vizsgálatok** címmel tanulmányokat végzett arra vonatkozóan, hogy a biexponenciális diffúziós jel lecsengése megfigyelhető a fagyasztással sértett agyszövetben ott, ahol a sejtmembránok dezintegrálódása bekövetkezett, és megszűnt az extra- és intracellularis tér elkülönültsége.

A 28. ábrán csak az egéragyak felső része ábrázolódik. Miért hiányzik a többi? (Egyébként erről a területről származik a 27. ábra fény és ELMI képe is).

A globális ischaemia csoportban, amikor az állatot a mágnesben áldozták fel Izofloran túladagolással, hogyan garantálható a konstans hőmérséklet fenntartása az agyon belül, amelynek szintén hatása van a diffúzióra?

A 9. a **diffúziós mérésen alapuló agyödéma klasszifikációról** szóló fejezetben arra a következtetésre jut a kísérletei alapján, hogy csak az ADC_{mono} értékeken alapuló osztályozás (Kawamata és mtsai) nem tűnik megbízhatónak, így inkább egy diffúziós adatokon alapuló, a szöveti vizsgálatokkal szemben in vivo alkalmazható oedema-osztályozás ajánlható a klinikai gyakorlat számára.

A kapcsolódó kérdésem, hogy a bemutatott biexponenciális jel lecsengést agyödémán kívül alkalmazták-e még más agyi kórfolyamatokban vizsgálat céljából embereken?

A következő két fejezet, a 10. (**Funkcionális MR vizsgálatok 1 Tesla térerőn**), és 11. (**Alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok alkalmazása idegsebészeti műtétek tervezésénél**) fejezetek a magyar nyelvű közleményekre épülnek, ezek csaknem változatlanul kerültek közlésre az Ideggyógyászati Szemlében, így jól ismertek.

Kérdésem, mi a magyarázat arra, hogy pl. a 36. ábrán fekete-fehérben található funkcionális MR aktivációs képek jelentősen eltérnek pl. a 39. ábrán található színesben is ábrázolt képektől?

Szintén mi a magyarázat arra, hogy a 40. ábrán látható képen a gyrusok occipitalisan (a) és fronto-temporo-parietalisan (b) teljesen ellapultak, ill. alig kivehetőek?

Összesen hány beteg esetében alkalmazták eddig a funkcionális MR tractographia kombinációját neuronavigációval?

A 12. fejezetben disszertáns **alacsony térerejű funkcionális MR vizsgálatok validálásá-t**, és egy újabb statisztikai kiértékelési módszert mutat be, a kétküszöbű korrelációs együttható módszerét. Mi a magyarázat arra, hogy az előző fejezetekben ismertetett SPM kiértékeléshez képest újabb módszert látott szükségesnek beállítani?

A 46. ábrából látszólag az derül ki, hogy nincsen különbség az 1T-n, ill. 3T-n mért eredmények között. Felmerül a kérdés, hogy ebben az esetben mégis mi szükség van magasabb térerő alkalmazására funkcionális MR vizsgálatok során?

A 13. fejezet **funkcionális MR vizsgálat epilepsziás roham alatt** címet viseli, és amelyben egyetlen, megelőzően két műtéten is átesett beteg (20 éves nő) napi 5-30 focalis rohama egyike során végzett fMRI vizsgálatát és annak értékelését

mutatta be. A bemutatás és annak értékelése egyike azon ritka irodalmi adatoknak, amelyek a hasonló eseményekről adnak tájékoztatást.

A vizsgálat egy rohamot mutat be, kérdés, hogy történtek-e további vizsgálatok, esetleg több egymást követő roham alatt? Mi történik akkor, ha a betegnek generalizálódik az epilepsziás rosszullétben az MR készülékben?

További kérdésem, hogy a vizsgálatot követően műtetre került-e sor, ill. hogy a beteg állapota hogyan változott az elmúlt időszakban, van-e erről információja?

A következő két fejezet már a koponyasérülésekkel kapcsolatos vizsgálatokhoz köthető. Közülük az egyik a 14. fejezet, amely **strukturális agyi károsodás kimutatása MRI-vel enyhe koponyasérülésben** címet viseli, és amelynek során megállapították, hogy enyhe koponyasérülést követően is létrejönnek olyan strukturális változások, amelyek már 72 órával a trauma után megjeleníthetők, és amelyek még 1 hónap múltán is kimutathatók. A vizsgálat során a csoport-analízis eredményeit mutatja be.

Egy betegre lebontva alkalmazható-e a vizsgálata, ill. milyen eredmények várhatók egy beteg esetében? Véleménye szerint az egy hónap alatt bekövetkező, és volumetriával kimutatott agyi térfogatváltozások ödémának, vagy inkább atrophianak tudhatók be? A leletek elgondolkodtatók egy banális, a korábbi vizsgálmódszerekkel nyom nélküli ártalom megjelenítésével.

Szakmai történeti nyomai is fellelhetők annak, hogy a nyom nélküli ártalom valójában nem nyom nélküli, mert erre már Mérei, Hasznos és Grastyán 1957-ben, a MTA gondozásában megjelent monográfiája is utalt (*Experimentelle Beitrage zur Pathogenese der Commotio Cerebri*) – természetesen annak idején komoly szakmai vitát provokáló kijelentésnek tartva a megállapítást.

A másik, a 15. fejezet **koponya trauma következtében létrejövő agyállományi mikrovérzések követése szuszceptibilitás súlyozott (SWI) képalkotással**

A bemutatott eredmények egyértelműnek tűnnek abban a tekintetben, hogy az SWI-vel kimutatott mikrovérzések változnak az akut időszakban. Mi lehet a kimutatott változás magyarázata? További vérzés, esetleg MR jellemzők változása?

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

Disszertáns az értekezés **Új eredmények összefoglalása** címet viselő 16. fejezetében 10 pontban részletezi azokat a fontosnak tartott megállapításait, amelyek saját munkáiként és új eredményekként lehetnek értékelhetők. Ezek közül az alábbiakat vélem elfogadhatónak:

- új eredménynek ismerem el, hogy disszertáns kimutatta, hogy a biexponenciális jel-lecsengés a diffúziós MR vizsgálatokban nem függ a szöveti kompartmentalizációtól.
- új eredményként értékelendő, hogy Magyarországon elsőként vezetett be funkcionális MR vizsgálatokat a rutin klinikai gyakorlatba, és ezeket a vizsgálatokat idegsebészeti műtétekhez, neuronavigációval kombinálta.
- új eredménynek tartható, hogy az 1T térerőn végzett funkcionális MR vizsgálatok adott térbeli felbontásnál azonos eredményt hoznak a 3T térerőn történő vizsgálatokkal.
- ugyancsak új eredménynek tartható, hogy epilepsziás roham alatt fMR segítségével tudta detektálni az agyi haemodinamikai változásokat, adatai pedig nem interictalis, hanem roham alatti méréseken alapultak.
- új eredményként ismerhető el, hogy kimutatta, MR vizsgálattal még enyhe koponyasérülés esetében is strukturális agyi károsodások következhetnek be, és felhívta a figyelmet e finomabb strukturális károsodások kimutatása jogi következményire is.
- végül ugyancsak új eredményként ismerhető el, hogy a koponyatrauma következtében létrejövő akut agyállományi mikrovérzések SWI képalkotással megjeleníthetők, és azok nem statikusak, hanem időben változók.

Összefoglalva megállapítható, hogy az értekezés magas színvonalú kísérletes és klinikai kutatás eredményeit tartalmazza, melyet alátámaszt a disszertáció alapjául szolgáló D1, ill. Q1 rangsorú közlemények. Figyelemre méltó, hogy a témakörhöz tudományos igényű képalkotói kutatókört szervezett, és tudományos eredmények mellett a kutatói utánpótlás nevelés számára fórumot biztosított. Ugyancsak megállapítást nyert, hogy disszertáns tevékenysége jelentősen

hozzájárult elsősorban a hazai, bizonyos vonatkozásokban azonban a nemzetközi képalkotói szakirányú fejlődéséhez, s azt számos eredményével gazdagította. Külön előnyként értékelendő több eljárás, és technikai megoldás hazai meghonosítása és annak következetes művelése, terjesztése.

Miután disszertáns közleményeinek tudomány-metria adatai megfelelnek az MTA Doktori cím odaítélése kritériumainak, az értékelésben részletesen kifejtettek alapján *az értekezés nyilvános vitára történő kitűzését, és a munka elfogadását javaslom.*

Szeged, 2018. március 28.

dr. Barzó Pál
az MTA doktora