

Opponensi vélemény

Dr. Schwarcz Attila: *Mágneses rezonancián alapuló képalkotás alkalmazása és fejlesztése idegsebészeti kórképekben* című MTA Doktori Értekezéséről

Az értekezés az irodalomjegyzékkel együtt összességében 200 oldal terjedelmű. A tartalomjegyzéket rövidítések jegyzéke, majd egy négyoldalas bevezetés követi. A bevezetés személyes hangvételű, összefoglalja az alkalmazott vizsgálómódszerek fejlesztésének és helyi alkalmazásának történetét. Ezt követően részletes összefoglalás olvasható a mágneses rezonanciás alapjelenségekről és az ezeken alapuló módszerekről. A következő 10 fejezetben szerepel a disszertációt megalapozó kutatások összefoglalása. A kutatási eredményeket bemutató első 5 fejezet a mágneses rezonanciás képalkotás módszertani vonatkozásaira irányul: kitér az agyi víztartalom mérés lehetőségeire állatkísérletekben, majd a kvantitatív MR spektroszkópia és a diffúziós MRI mérések módszertanát tárgyalja. A diffúziós MR mérésekkel *in vivo* agyödéma vizsgálatokat ismertet, illetve javaslatot tesz az MR mérésen alapuló agyödéma-klasszifikációra. Ezt követően a kis térerőn végzett funkcionális MR vizsgálatok klinikai gyakorlati lehetőségeit értékeli. A kutatási eredményeket összefoglaló 2. részben klinikai alkalmazásokat mutat be 5 fejezetben. Ismerteti az alacsony térerőn végzett funkcionális MRI vizsgálatok alkalmazását idegsebészeti műtétek tervezésénél, validálja az alacsony térerőn végzett funkcionális MR vizsgálatokat, majd epilepsziás roham alatt végzett funkcionális MRI vizsgálatokról számol be, enyhe koponyasérülésben végzett MRI vizsgálatok eredményeit ismerteti, majd szintén esetek bemutatására alapozva az agyállományi mikrovérzések követéséről mutat be eredményeket. Ezt követően 37 pontban foglalja össze új eredményeit, majd a doktori mű alapját képező 11 közlemény jegyzéke következik, ezek közül 6-ban első, 4-ben utolsó szerző. A köszönetnyilvánítás után olvasható a 311 tételből álló irodalomjegyzék. Az értekezést 56 ábra és 12 táblázat egészíti ki. Az értekezés szerkezete arányos. Bár hosszúnak tűnhet a mágneses rezonanciás alapjelenségek és módszerek bemutatása 35 oldalon, az értekezés tartalma miatt – az első 5 fejezet gyakorlatilag MRI módszertanról szól – mégis indokolt a biofizikai alapjelenségek ilyen részletes áttekintése, mely megkönnyíti az olvasó számára a disszertáció további részének megértését. Az értekezés nyelve világs, érthető. Néhol zavaró az angolos mondatszerkezet, valamint az egybeírandó összetett szavak különírása, de ezek a megértést nem nehezítik. A disszertációban kevés gépelési hiba van, ezek listáját a jelöltnek átadtam.

Megjegyzések és kérdések:

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 *mikrovaszkuláris 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.

3. Az 50. oldalon és a 69. oldalon is: az *ad libitum* kifejezés feltehetően csak a táplálék- és a folyadékfelvétellel vonatkozik, az egyéb körülményekre (hőmérséklet, világos és sötét időszakok cirkadián hossza, stb.) 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 indokolttá tenné.
5. Az egérkísérletek összefoglalásaként (57. oldal) a szerző megállapítja, hogy a T_1 vagy M_0 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.
6. Az agyi víztartalom mérésen alapuló kvantitatív MR spektroszkópia bevezetőjében a daganat szövettani malignitására történő következtetésekor a 65. irodalma hivatkozik. A közlemény (Wilken és mtsai, 2003) témája az adrenoleukodystrophia, nem foglalkozik daganat szövettani típusokkal.
7. A 61. oldalon a 70-es irodalmi hivatkozásra többes szám első személyben hivatkozik, a hivatkozás viszont nem saját munkára utal.
8. A 63. oldalon szereplő állítás nem világos: „*a szürkeállományban azonban közel azonos liquor frakciókat tudunk 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?
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?
10. A 71. oldalon az szerepel, hogy az állatkísérletekben házilag készített tekercset használtak. Kérdésem: valóban saját építésű MR készülékről van szó?
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.
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 lyssencephal egéragyban relatíve jóval nagyobb a szürkeállomány aránya?

13. A 98. oldalon szerepel „*Közleményünkben bemutatjuk*” kifejezés valószínűleg azért maradhatott az értekezésben, mert szó szerint átvette az eredeti közlemény szövegét.
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?
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.
16. A 109. oldalon a *módszerek és esetismertetés*-nél a beteg monogramjának megadása nem szükséges.
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).
18. A 12. fejezet módszertani részében a 122. oldalon 16 szelet, a 123. oldalon pedig 20 szelet felvételéről ír a szerző. Hány szeletet vizsgáltak?
19. A 125. oldalon a 43. ábrán, az ábrafeliratban az állítás szerepel, hogy „összehasonlítva 1 tesla térerőn, a TTC algoritmus több aktív voxelt 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).
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 mutatózó terület nagysága milyen mértékben változik?
21. A 130. oldalon 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?).
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?

23. A 136. oldalon az epilepsziás beteg vizsgálatához tartozó fejezetben az az állítás szerepel, hogy 1 pixel akkor tekintettek aktívnek, ha a korrelációs koefficienshez tartozó érték 0,0015-nél kisebb volt. Miért éppen ezt az értéket választották?
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.
25. Ugyancsak az epilepsziás esetismertetés kapcsán: Mivel magyarázható az, hogy a féltekei aktivációval azonos oldali volt a cerebelláris aktiváció?
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).
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, volt akinél nem jelentkezett?
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?
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?
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?
31. A 152. oldalon a 8. és 9. táblázatokban átlagérték szerepel, jó lett volna itt a szórás, vagy a megbízhatósági tartományt is megadni.
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 liquor tér 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 kontrol csoportban tapasztalható értékekre térnek vissza az agyállományi ödéma megszűnése miatt?

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?

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

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?

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 disszertáció megállapításai döntően nemzetközi folyóiratokban publikált, a szerkesztőségi bírálati folyamaton átment közleményeken alapulnak. A feltett kérdéseim, megjegyzéseim döntően a módszertanra vagy a megfogalmazásokra utalnak.

Új eredménynek a következőket tartom:

- 1.) Állatkísérletekben 9,4 Teslán történő mérésekkel igazolta, hogy magas térerőn a T1 értékek mind *in vitro*, mind *in vivo* összefüggenek a víztartalommal.
- 2.) Diffúziós mérésekben a biexponenciális jellegű jobb megfeleltetés eltérő kötöttségű állapotban lévő vízmolekuláknak, mint az extra- és intracelluláris vízkompartmenteknek.
- 3.) Alacsony térerőn is végezhető megbízható fMRI vizsgálat a klinikumban hozzáférhető MRI eszközökkel, kivéve azokat az eseteket, ahol jobb térbeli felbontásra van szükség, vagy finomabb fMRI elváltozásokat kellene kimutatni.
- 4.) Enyhe koponyasérülés során is kimutathatóak az agyban morfológiai változások, melyek egy része 1 hónappal később normalizálódik.
- 5.) Szuszeptibilitás-súlyozott képalkotás (SWI) alkalmas koponyasérülést követően a mikrovérzések változásának követésére.

Helvessírásí és gépelési hibák:

8. oldal agy szövetben: agyszövetben (egyben)

12. oldal *egy két dimenziós* helyett: egy kétdimenziós (egyben)
14. oldal: 63%-.a helyett 63%-a (pont nélkül)
17. oldal: neuro-radiológiai helyett: neuroradiológiai (egyben)
24. oldal: fázis különbséget helyett fáziskülönbséget (egyben)
24. oldal: szelet kiválasztás helyett szeletkiválasztás (egyben)
24. oldal: fázis eltolódást helyett fáziseltolódást (egyben)
24. oldal: K térbe helyett K-térbe
28. oldal: jel növekedést helyett jelnövekedést (egyben)
30. oldal: protonok általuk érzékelt tér helyett: protonok által érzékelt tér
33. oldal: ozmolitikum helyett: ozmotikum
38. oldal: azaz egy oxigén túlkínálat helyett: azaz oxigén túlkínálat
43. oldal: a vizsgálat drága, költséges helyett: a vizsgálat költséges
44. oldal: 21 Teslás készülék is már kivitelezhető helyett: már 21 Teslás készülék is kivitelezhető
44. oldal: nagyságaés helyett: nagysága és (két szóban)
46. oldal: egér agyban helyett: egéragyban
46. oldal: fehér állományban helyett fehérállományban
47. oldal: roham generátor helyett: rohamgenerátor
55. oldal: az agy szövetben helyett az agyszövetben
56. oldal: ödémás egér agyban helyett ödémás egéragyban
56. oldal: fehér állományban helyett: fehérállományban; szürke állományban helyett szürkeállományban
68. oldal: szöveti víz molekulák helyett: szöveti vízmolekulák
71. oldal: tekerccsel egybe épített helyett: tekerccsel egybeépített
3. táblázat: ischémia helyett ischemia vagy ischaemia
77. oldal: ischémia helyett ischemia vagy ischaemia
81. oldal: ugyanis patkány agyban helyett: ugyanis patkányagyban
85. oldal: ezért, Klatzo által javasolt helyett: ezért a Klatzo által javasolt..... (a névelő nem Klatzo-ra, hanem a felosztásra vonatkozik)
90. oldal: a víz tartalom helyett: a víztartalom
93. oldal: két féle diffúziós sebességű helyett: kétféle diffúziós sebességű
94. oldal: sértést szenvedett agy területen kívül helyett: sértést szenvedett agyterületen kívül
99. oldal: fMRI-vizsgálatokhoz egy 2 dimenziós szekvenciával gyűjtöttünk helyett: fMRI-vizsgálatokhoz 2 dimenziós.....
120. oldal: az általános tudományos vélekedés szerint, mágneses térerővel..... helyett: a mágneses térerővel....
120. oldal: funkció károsodás helyett: funkciókárosodás
121. oldal: staistical helyett: statistical
122. oldal: vizsgálatuk helyett: vizsgáltuk
123. oldal: egy küszöbű helyett egyküszöbű, két küszöbű helyett: kétküszöbű (vagy egyoldalas, kétoldalas).
132. oldal: növekedése egybe esik helyett: növekedése egybeesik
136. oldal: Gaussos eloszlás helyett: Gauss eloszlás
137. oldal: a 47. ábra felírásánál 48ábra helyett: 48. ábra

139. oldal: 9 %-voltage helyett: 9 % volt.
139. oldal: valproát sav helyett: valproát vagy valproin sav
139. oldal: melynek hatására a rohamok gyakorisága..... helyett: melyet követően a rohamok gyakorisága.... (a hatás nincs igazolva)
141. oldal: algoritmus esetén BOLD jelváltozás... helyett: algoritmus esetén a BOLD jelváltozás....
141. oldal: bal féltekei agyi központot helyett: bal féltekei agyi központok
145. oldal: beteg populációt helyett: betegpopulációt
145. oldal: volumen változásokról helyett: volumenváltozásokról
145. oldal: volumen vesztésről helyett: volumenvesztésről
146. oldal: jobb kezes helyett: jobbkezes
147. oldal: kontrol, kontroll – hol egy, hol két l-betűvel szerepel.
148. oldal: alacsony jel intenzitást helyett alacsony jelintenzitást
149. oldal: volentriás helyett: volumetriás
149. oldal: csoport átlagnak megfelelő helyett: csoportátlagnak megfelelő
150. oldal: oldal kamrák helyett oldalkamrák
156. oldal: enyhe koponya sérülésben helyett: enyhe koponyasérülésben
158. oldal: egyelőre csak spekulációk: egyelőre csak spekulációk
159. oldal: oldal kamrákban helyett: oldalkamrákban; atróphia helyett atrófia, vagy atrophia
160. oldal: atróphia helyett atrófia, vagy atrophia
167. oldal: 5 db. koponyasérült beteg helyett 5 koponyasérült beteg
166. oldal: diszkrét jel intenzitás helyett: diszkrét jelintenzitás
169. oldal: mindenképpen számolni helyett: mindenképpen számolni kell
169. oldal: időzítésnek kulcs szerepe helyett: időzítésnek kulcsszerepe
A 76. oldalon szereplő táblázatban tizedes pontot, a disszertációban egyéb helyeken tizedes vesszőt használ a szerző.

Dr. Schwarcz Attila értekezése új eredményeket tartalmaz, melyeket hitelesnek tartok. Javaslom a nyilvános vita kitűzését, és sikeres védelem esetén az MTA doktori fokozat odaítélését.

Tisztelettel:



Dr. Bereczki Dániel
egyetemi tanár
az MTA doktora

Budapest, 2018. június 7.