

Prof. Dr. Koller Ákos
Opponensi vélemény

Dr. Schwarcz Attila
Idegsebészeti Klinika
Klinikai Központ
Általános Orvostudományi Kar
Pécsi Tudományegyetem

MTA doktori értekezéséről melynek címe:

„Mágneses rezonancián alapuló képalkotás alkalmazása és fejlesztése idegsebészeti kórképekben”

Általános összefoglaló megjegyzés:

Dr. Schwarcz Attila Doktori Értekezése egy igen fontos diagnosztikai eljárás, a mágneses rezonancián alapuló képalkotással kapcsolatos elméleti és gyakorlati kutatásait mutatja be, mely a klinikai napi gyakorlat szempontjából igen időszerű és új. A bírálóban leírt megjegyzéseket és kérdéseket az Értekezés magas szintje stimulálta, és azok az opponens végső véleményét, hogy a doktori mű összességében megfelel az MTA doktori előírás formai és tartalmi követelményeinek, nem változtatja meg.

Részletes vélemény az Értekezés formai megfeleléséről:

A cím hűen tükrözi a kutatás területét és az értekezésbe bevont eredményeket és annak megbeszélését.

Az értekezés 200 oldal, ami szintén megfelelő terjedelmet jelent.

Az értekezésben használt betű és sorköz miatt az könnyen olvasható és érthető.

Az értekezés felosztása megfelelő és a tartalomjegyzék azt jól tükrözi, ennek megfelelően az értekezést könnyű olvasni, és eligazodni benne.

Az értekezés egyes részei arányosak egymással.

Általában az ábrák és táblázatok megfelelőek, világosak, ha nem is mindig tetszetősek (pl. 2. 4. 6. ábrák és az ilyen típusú ábrák)

A MRI képi anyagok igen változatosak, minőségük a nemzetközi élvonalba tartozik, és igazolják a szerző új megállapításait.

Az irodalomjegyzék 311 közleményt tartalmaz, ami jól alátámasztja az Értekezés témáját.

Részletes vélemény az Értekezés tartalmi megfeleltéséről:

Az értekezés fő témája a „Mágneses rezonancián alapuló képalkotás alkalmazása és fejlesztése idegsebészeti kórképekben.

3. Bevezetés

A témának megfelelően a bevezetésben a szerző kifejti, hogy az értekezésben bemutatott MRI vizsgálatok fejlesztése, alkalmazása, az eredeti megfigyelésekkel és új technikai eljárások bevezetésével, jelentősen javította az idegsebészeti betegek diagnosztikai és terápiás lehetőségeit.

A doktori értekezésben ismertetett tanulmányokat a szerző három nagy csoportra osztja, a tárgyalt a patológia, illetve a kifejlesztett MRI módszerek szerint:

1. Agyi ödéma vizsgálata és az *in vivo* víztartalom meghatározás.
2. Funkcionális MRI vizsgálatok klinikai alkalmazása.
3. Koponyasérültek vizsgálata MRI-vel.

Ezen témákat itt a szerző röviden kifejti és igazolja kutatásainak és méréseinek jogosultságát. Továbbá, a nemzetközi szintet bizonyítandóan, olyan MRI felvételeit mutatja be, melyek a Journal of Neurotrauma 2013.-as januári számának címlapjára is felkerültek.

Mivel a vizsgálatokban szereplő betegcsoportok alapvetően különböznek egymástól ezért az MRI vizsgálatokat ekként csoportosította művében a szerző.

4. Mágneses rezonanciás alapjelenség és módszerek bemutatása

Ezen fejezetben a szerző részletesen és nagy szakértelemmel bemutatja az MRI képalkotó eljárás elméleti, technikai és klinikai hátterét.

Megjegyzés: A fejezet elején talán célszerű lett volna kicsit részletesebben írni a korai NMR (nuclear magnetic resonancia) spektroszkópiás mérésekről írni, melyek még a digitalizáció és komputeres képalkotás előtt történtek, annak érdekében, hogy a mérések fizikai és technikai alapjait jobban megértse és értékelje az olvasó. Továbbá, korábban az MRI spektroszkópiával már történtek értékes mérések az agyi ATP, ADP, AMP, Pi és O¹⁴ carbon-13 NMR, tekintetében melyek a vérellátás és energetikai állapotát jól (jobban, mint a proton NMR, MRI) tükrözi és remélhetőleg a klinikumban is bevezethetőek lesznek a jövőben. (Később a 29, 30. oldalon ír erről a szerző, de referenciákat nem rendelt hozzá).

Megjegyzés: A fentieknek megfelelően, talán érdemes lett volna hivatkozni pl. George Radda-ra aki az MTA külsős tagja és az MRI világszerte elismert szakértője, és aki B.

Chance, C. Barlow-al együtt több cikket közöltek az NMR/MRI-vel kapcsolatban, már a 70-es években, és igen jelentős eredményeket fedeztek fel.

Pl.:

- Gadian D. G., Hoult D. I., Radda G. K., Seeley P. J., Chance B., Barlow C. 1976 Phosphorus nuclear magnetic resonance studies on normoxic and ischemic cardiac tissue Proc. Natl Acad. Sci. USA 73 4446 4448 doi:10.1073/pnas.73.12.4446.

Egy érdekes későbbi cikkük:

- Rowe J, Blamire AM, Domingo Z, Moody V, Molyneux A, Byrne J, Cadoux-Hudson T, Radda G Discrepancies between cerebral perfusion and metabolism after subarachnoid haemorrhage: a magnetic resonance approach. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Jan;64(1):98-103.PMID: 9436736

(This study has shown the practicality of using an integrated MR protocol in patients with subarachnoid haemorrhage to investigate structure, metabolism, and cerebral blood volume. The results have confirmed a close relation between lactate, oedema, and clinical grade. In keeping with previous studies, increased relative cerebral blood volume has also been associated with these changes. Reflecting these associations lactate is found in areas of high relative cerebral blood volume.)

De szintén fontosak voltak a magyar Ligeti László, Gyulai László munkái is:

- Ligeti L, Osbakken MD, Subramanian HV, Kovach AG, Leigh JS Jr, Chance B. ³¹P and ¹H NMR spectroscopy to study the effects of gallopamil on brain ischemia. Magn Reson Med. 1987 May;4(5):441-51. PMID:3600251
- Gyulai L, Chance B, Ligeti L, McDonald G, Cone J. Correlated in vivo ³¹P-NMR and NADH fluorometric studies on gerbil brain in graded hypoxia and hyperoxia. Am J Physiol. 1988 May;254(5 Pt 1):C699-708. PMID: 3364555
- Pekar J, Ligeti L, Ruttner Z, Lyon RC, Sinnwell TM, van Gelderen P, Fiat D, Moonen CT, McLaughlin AC. In vivo measurement of cerebral oxygen consumption and blood flow using ¹⁷O magnetic resonance imaging. Magn Reson Med. 1991 Oct;21(2):313-9. PMID: 1745131
- Pekar J, Ligeti L, Sinnwell T, Moonen CT, Frank JA, McLaughlin AC. ¹⁹F magnetic resonance imaging of cerebral blood flow with 0.4-cc resolution. J Cereb Blood Flow Metab. 1994 Jul;14(4):656-63. PMID: 8014213
- Pekar J, Sinnwell T, Ligeti L, Chesnick AS, Frank JA, McLaughlin AC. Simultaneous measurement of cerebral oxygen consumption and blood flow using ¹⁷O and ¹⁹F magnetic resonance imaging. J Cereb Blood Flow Metab. 1995 Mar;15(2):312-20. PMID: 7860664

Vagy:

- Rácz P, Tompa K, Pócsik I, Bánki P. Water fractions in normal and senile cataractous eye lenses studied by NMR. Exp Eye Res. 1983 May;36(5):663-9.

PMID: 6852140 (The measurement accuracy enables separation of three different water fractions both in normal and in cataractous lenses.).

Mindezeket azért lett volna érdemes megemlíteni, – azon kívül, hogy számos magyar kutató is meg lett volna említve, akik korábban az NMR/MRI-vel jelentős eredményeket értek el - mivel ezek az elméleti alap kutatások egy része, pl. foszfor, oxigén, stb., NMR-el történtek, melyek még nem lettek a klinikai mérésekbe bevezetve. Azonban, remélhetőleg a jövőben lehetséges lesz ezen MRI-k bevezetése is, amivel az agy energetikai állapotát és az agyi vérkeringés kapcsolatát jobban meg lehetne ítélni, még mielőtt az agyszövet végleg elhalna (azaz reverzibilis állapotban), megnövelve ezzel a MRI képalkotás klinikai fontosságát. S mivel a szerző az Értekezésében bizonyítja, hogy hazai és a nemzetközi szinten az egyik legkiválóbb MRI szakértő talán éppen Órá vár ez az izgalmas feladat.

Később itt:

Ebben a fejezetben a szerző részletesen ábrák és táblázatok segítségével a fizikai alapjelenségtől kiindulva a klinikai képalkotásig érthetően és világosan leírja a proton/hidrogén/víz NMR/MRI technikát és annak alkalmazhatóságát diagnosztikai célokra.

A 12. oldalon: „Szervezetünkben a protonok nyugalmi állapotban rendezetlenül helyezkednek el, azaz az elemi mágnesek semmilyen kitüntetett irányban nem rendeződnek. Azonban ha ezeket a kis forgó mágneseket (protonokat) statikus mágneses térbe helyezzük, akkor az alap mágneses térhez képest kétféle módon fognak rendeződni: (i) egyrészt az alap mágneses térrel (B_0) egyező, azaz paralel, illetve (ii) az alap mágneses térrel ellenkező, azaz antiparalel irányba.”

Megjegyzés: Talán világosabb lett volna a mondat: „a kétféle módon fognak rendeződni rész előtt a „spin” szót (esetleg pörgés, forgás) használni. Mármost, hogy a protonok „spinje” fog kétféle módon rendeződni külső mágneses térben. A spin vs. frekvencia nem világos ebben a részben, ill. a „spin angular momentum” szerepe. A 29-32 oldalakon ezek a jelenségek már sokkal világosabban és ábrával is illusztrálva vannak kifejtve.

Később itt:

A szerző igen nagy részletességgel írja le a mérést, ill. a képalkotást befolyásoló, ill. zavaró körülményeit. Pl. vas jelenléte, hemoglobin oxigenáltsága, melyek diagnosztikailag is használhatók. Szintén a különböző metabolitok szintjét pl az N-acetil-aszpartát vagy a kolin metabolit szintek és azok arányainak méréseit is világosan leírja és a MRI ilyen irányú használhatóságának technikai részleteit is (lásd 14. ábra). A főbb agyidegpályák megjelenítése használt diffúziós tenzor képalkotás leírása és ábrázolása minősége is kiváló (15 ábra).

A szerző ebben a fejezetben főleg egyedi tanulmányok „case study” révén mutatja be mire képes az MRI (fMRI) a PTE Idegsebészeti Klinikáján.

Egyébként az MRI technikai leírás olyan jó, hogy szinte tankönyvnek is használható.

Megjegyzés: Mindemellett, jó lett volna, ha a leírásba egy-két referenciát is beletett volna a szerző további olvasás és tájékozódás végett, ill. ha jelezte volna, hogy az ábrák honnan származnak (ez több helyen is nem egyértelmű az Értekezésben).

Megjegyzés: Mivel az Értekezésben számos MRI-vel kapcsolatos új módszertani és klinikai kutatásról van szó a „Cékitűzés” fejezet előtt jó lett volna pár mérés technikai és klinikai hipotézist felállítani, amit aztán „tesztelni” lehetett volna és összecsengett volna az Értekezés végén található „Új eredmények” című fejezetben leírtakkal.

5. Cékitűzések

Ebben a fejezetben világosan megfogalmazott 10 fő cékitűzést ír le a szerző, elsősorban – és érthetően – klinikai célokat, azonban elrejtve igen érdekes kutatási feladatokat is kitűz, (ill. később el is végez), mint pl. a beszédközpontok és a hypothalamus aktivációjának, ill. különböző metabolitok szintjének mérése.

6. Agyi víztartalom mérés in vivo vasogen agyödémában

Megjegyzés: A bevezetőben érdemes lett volna kicsit részletesebben leírni az agyi ödémához vezető kórélettani és klinikai okokat és kórmechanizmusokat, melyek a jelenlegi vagy jövőbeli MRI mérésekkel, ill. egyéb mérésekkel kiegészítve felderíthetők lennének.

Megjegyzés: A szerző igen fontos “kalibrációs” állat kísérletek végzett el, melyek fontosak a humán agyi ödéma mértékének megállapításában. Itt pl. elrejtve megjelenik egy hipotézis is, miszerint a T1 és a víztartalom értékek reciproka közötti lineáris korreláció nagy mágneses térerőn is jelen van (a gél fantomokban) (23. ábra), de az M0 értékek szoros korrelációja a víztartalommal az agy szövetben *in vivo*, is kimutatták. Ez fontos kalibrációt szolgáltat a human mérésekhez. A következő fejezetben ezeket mutatja be a szerző. A táblázatban szereplő értékeknél volt szórás, jelezve hogy a víztartalom és metabolitok szintje különböző volt az egyes egyéneknél.

Kérdés: Mi lehet a szórás oka, mérés technikai vagy élettani?

Megjegyzés/Kérdés: Ezen mérésekért érdemes lett volna olyan betegeknél is megmérni pl. ahol várhatóan az agyi víztartalom ill. metabolit-tartalom változik, mégpedig előre megjósolható módon, pl. vízhajtó adása terápiás célból, liquor levétele diagnosztikai célból, stb., ami a kalibráció mellett érdekes új eredményeket is hozott volna. (A bíráló tudja, hogy könnyebb kérni, mint megcsinálni). Vannak-e ilyen mérések az irodalomban?

Megjegyzés: Ezen részben érdekes lett volna, röviden leírni mi lehet az élettani/kórélettani szerepe az egyes metabolitoknak (idegsejtek működése, hypoxia, stb.) és változásuk milyen kórállapotokat jelezhetnek - általában - és a szerző által vizsgált betegekben.

7-12. Fejezetek

A 7-12 fejezetekben főleg, nagyszerű eset bemutatásokon keresztül a szerző bebizonyítja, hogy az MRI képalkotás mire képes értő szakember és team esetében. Elvégezhető pl. a betegségek agyi problémáinak diagnosztizálása, a pszichológiai feladatok és agyi régiók véráramlásának kapcsolatának kimutatása, agyi funkciók mérése fMRI-vel, a műtéti eljárás segítése (neuronavigáció), mind alacsony mind magasabb Tesla értékek mellett (Ez utóbbinak az értéke, hogy a nem minden kórházban/klinikán található magasabb Tesla térerejű MRI készülék, de ha értő kezekben van, akkor az is jól használható mind kutatásra mind klinikai mérésekre).

Megjegyzés: Ezekben a fejezetekben bemutatott egyedi esetekből többet kéne gyűjteni (mind egészséges és kóros esetekből), hogy megfelelő számú mérés után olyan adatokat lehessen összegyűjteni, melyek statisztikai eljárásokkal analizálhatóak, ezért a belőlük levont következtetések is megalapozottabbak és könnyebben közölhetőek.

Kérdés: A 46. ábrán (egy adott Tesla érték mellett) az passzív és aktív ujjmozgatás jeleinek amplitúdói között nem volna-e elvárható különbség?

Kérdés: Mivel a szerző ezekben a fejezetekben meglehetősen hosszan fejti ki a MRI technika és annak méréstechnikai és statisztikai nehézségeit, kérdezem, mennyire kvantifikálhatóak és összehasonlíthatók az MRI jelek, ill. az azok által jelzett agyi víztartalom, véráramlás, stb., változások az egyes betegek különböző állapotainak esetében, ill. különböző betegek összehasonlításában.

13. Funkcionális MRI vizsgálat epilepsziás roham alatt

Ebben a fejezetben a szerző a klinikai kutatás felső határait feszegeti. Izgalmasan és nagy részletességgel írja le az fMRI-vel követhető agyi aktivitást epilepsziás roham alatt.

Kérdés: Bár a szerző több helyen is említ idő- és térbeli változásokat, nem világos kiszámítható-e az epilepsziás roham terjedési sebessége, és ha igen változik-e a roham alatt? Pl. a 49. ábrán lévő BOLD jelcsúcsok közötti időeltolódás a különböző agyi régiókban használható volna-e az agyi aktivitás terjedésének sebességének megbecslésére (pl. mm/sec-ban)? Összehasonlíthatók ezek az agyi aktivitás hullámok (ami az MRI-ben valójában áramlással hozhatóak kapcsolatba) az állatkísérletekben igen régóta vizsgált, de emberben is megfigyelt "cortical spreading depression" hullámokhoz (elektromos aktivitás) ill. véráramlás változással?

Megjegyzés: E részben is talán jó lett volna egy-két alap kutatási cikket idézni, és megbeszélni, jelezve, hogy ezek a kérdések régóta foglalkoztatják az elméleti és klinikai kutatókat. Néhány korábbi irodalmi referencia magyar kutatóktól:

- Kovách AG, Dóra E, Szedlacsek S, Koller A. Effect of the organic calcium antagonist D-600 on cerebrocortical vascular and redox responses evoked by adenosine, anoxia, and epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983 Mar;3(1):51-61. PMID:6822618
- Dóra E, Koller A, Kovách AG. Effect of topical adenosine deaminase treatment on the functional hyperemic and hypoxic responses of cerebrocortical microcirculation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1984 Sep;4(3):447-57. PMID: 6470059

Vagy újabban:

- Busija DW, Bari F, Domoki F, Horiguchi T, Shimizu K. Mechanisms involved in the cerebrovascular dilator effects of cortical spreading depression. *Prog Neurobiol.* 2008 Dec 11;86(4):379-95. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.09.008. Epub 2008 Sep 12. Review. PMID: 18835324
- Farkas E, Obrenovitch TP, Institóris Á, Bari F. Effects of early aging and cerebral hypoperfusion on spreading depression in rats. *Neurobiol Aging.* 2011 Sep;32(9):1707-15. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.002. Epub 2009 Nov 1. PMID:19883954
- Bere Z, Obrenovitch TP, Kozák G, Bari F, Farkas E. Imaging reveals the focal area of spreading depolarizations and a variety of hemodynamic responses in a rat microembolic stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014 Oct;34(10):1695-705. doi: 10.1038/jcbfm.2014.136. Epub 2014 Jul 30. PMID:25074743

Humán mérések:

- Martin Fabricius, Susanne Fuhr, Lisette Willumsen, Jens P Dreier, Robin Bhatia, Martyn G. Boutelle, Jed A Hartings, Ross Bullock, Anthony J Strong, Martin Lauritzen. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol.* 2008 Sep;119(9): 1973–1984. doi: 10.1016/j.clinph.2008.05.025 PMID: PMC2573967

14. Strukturális agyi károsodás kimutatása MRI-vel enyhe koponyasérülésben

Megjegyzés: Ezen rész bevezetésében is, ha nem is túl sok, de pár alap kutatási cikket, review-t érdemes lett volna idézni, hogy azok eredményei összevethető legyenek a klinikai mérések során a traumás agyi sérülés (TBI) MRI-vel mérhető eredményivel, mintegy egymást kontrolálva.

PI. Vinukonda G, Csiszar A, Hu F, Dummula K, Pandey NK, Zia MT, Ferreri NR, Ungvari Z, LaGamma EF, Ballabh P. Neuroprotection in a rabbit model of intraventricular

haemorrhage by cyclooxygenase-2, prostanoid receptor-1 or tumour necrosis factor-alpha inhibition. Brain. 2010 Aug;133(Pt 8):2264-80. doi: 10.1093/brain/awq107. Epub 2010 May 20. PMID: 20488889

Megjegyzés/Kérdés: Az MRI jel szinten az eredmények nagy precizitással vannak jellemezve, de azok jelentésének lefordítása a klinikai képre, vagy a háttérben lévő mechanizmusokra, nem meggyőző. Pl. bár a mTBI utáni diffúziós tenzor képalkotás és a pálya-alapú térbeli statisztikai kiértékelés (Tract-Based Spatial Statistics; TBSS) analízisén jól látszanak a piros-sárga pixelekkal jelzett statisztikailag szignifikáns változást mutató voxelek ($p < 0,05$) 1 hónap után, de az ezek mögött lejátszódó agyi folyamatok homályban maradnak, bár a szerző igyekszik a jelenleg ismert számos pathomechanizmust megemlíteni. Azaz, ami hiányzik – nem a szerző hibája – mi az MRI jelek mechanisztikus specificitása (hemodinamikai, agyi aktivitási, stb., szinten). Várható-e a jövőben e tekintetben fejlődés?

15. Koponya trauma következtében létrejövő agyállományi mikrovérzések követése szuszceptibilitás súlyozott képalkotással (SWI)

A 169. Oldalon a szerző írja: “Nemrég megjelent tanulmányok jelentős összefüggést tudtak kimutatni a léziók száma és a klinikai paraméterek között, azonban a tanulmányok eredményei még konzisztensebbek lennének, ha azonos idővel a sérülés után készült volna az SWI [292, 295, 302]. Mindazonáltal, figyelembe kell venni azt is, hogy ha az SWI túl késői időpontban készül a sérüléshez képest, akkor a léziók egy része a haemosiderin felszívódása miatt kevésbé kimutatható [297, 303].”

Kérdés: Várható-e hogy több esetszám esetén a szerző munkáiban is kimutatható lesz majd szorosabb kapcsolat a MRI képek és a klinikai kép között?

Az Értekezés 28. oldal alján a szerző írja: “A lokálisan rendelkezésre álló vas szintén torzítja a mágneses teret, azaz a $T2^*$ időt csökkenti, gyorsabb lesz a jelvesztés. Ahol vas, vagy vér tartalmú szövet van, ott a $T2^*$ súlyozott gradiens-echo szekvenciákon a gyorsabb jelvesztés miatt a vastartalmú vagy vértartalmú szövet kisebb jelet ad és ezáltal sötétebbnek, vagy feketének látszik a képeken. Míg a 170. oldalon: “A haemoglobin lebomlási termékek jól ismert, eltérő kontrasztot szolgáltatnak a $T1$ és a $T2$ súlyozott képeken [307].”

Kérdés: A fentiek alapján elképzelhető-e, hogy az agyi mikrovérzéseknél kialakuló vas-depositok mennyisége, azok időbeli változása megbecsülhető lesz az egyes betegekben, ill. a vas mennyisége a klinikai képpel korrelálható-e?

Kérdés: Érdemes lenne-e ugyanazon betegeknél non-invazív transcraniális doppler (TCD) méréseket is elvégezni az agyi véráramlás megbecslésére és azt az MRI eredményekkel korrelálni?

16. Új eredmények összefoglalása

A szerző 10 pontban és azon belül számos alpontban foglalja össze az új megállapításait és eredményeit. A könnyebb idézhetőség miatt talán jobb lett volna kevesebb megállapítás, esetleg összevonni a hasonló természetűeket, ill. főleg azokat kiemelni, melyek mögött statisztikai elemzés is van. Esetleg, a 3-4 igazán átütő eredményt félkövér betűkkel kilehetett volna emelni, amire jobban lehet emlékezni és a szerzőhöz kötni.

17. Doktori mű alapját képező közlemények jegyzéke:

Az Értekezésben 2016-ig vannak felsorolva a szerző publikációi (a benyújtás idejének megfelelően).

Kérdés: van-e a szerzőnek ezen a területen újabb közleménye 2017/2018-ban?

Összegző vélemény:

Dr. Schwarcz Atilla által beadott MTA Doktori Értekezés nemzetközi mércével mérve is igen magas színvonalú, az agyi patológiás elváltozások, a vérkeringés és működés MRI technikával való nyomon követése és kutatása terén, mely mind elméleti mind klinikai szempontból új. A doktori mű hiteles adatokon alapul. Egyetérték a szerző 10 fő pontban összefoglalt új eredmények megállapításaival és azok klinikai fontosságával, ill. alkalmazásával. A szerző tudománymetriai adatai is bizonyítják, hogy megfelel az MTA követelményinek a MTA doktori fokozat odaítélése céljából.

Mindezek alapján az Értekezést nyilvános vitára alkalmasnak tartom, és annak sikeres lezajlása után az MTA doktori cím odaítélését javaslom.



Prof. Dr. Koller Ákos