

Válasz Professor Dr. Fekete Károly, az MTA doktorának opponensi véleményére

Először is szeretném megköszönni Fekete Károly Professor Úrnak, az MTA doktorának, hogy elvállalta akadémiai doktori értekezésem bírálatát.

Külön köszönöm Professor Úr kritikai észrevételeit, melyekkel a doktori munka értékét emelni kívánta.

Professor Úr kérdéseivel kapcsolatban az alábbi válaszokat adom:

1. A közepes fokú hypothermia kedvező hatásaira vonatkozóan kérdezi Professor Úr, hogy mivel a betegek döntő többsége esetében a haemorrhagias sokk kezelésének egyik pontja az acidózis kivédése mellett a kihűlés elleni védelem, ez a hypothermia kedvező hatásának alkalmazását elvben kizárhatja koponyasérültekben.

A hypothermia a kimenetelt részben a coagulopathia elősegítésével, részben az elektrolit zavarok facilitálásával rontja a baleseti sérülések esetében, ugyanakkor a hypothermia ellenőrzött körülmények között történő bevezetése állatkísérletes adatok szerint szignifikánsan csökkenti a diffúz agykárosodás kialakulását (Maxwell et al., 2005; Valadka et al., 2007; Wei et al., 2009).

Sajnálatos módon tudomásom –így márciusi PubMed lekérdezésem- szerint nem közölték olyan vizsgálatok eredményét, melyek a hypothermia hatékonyságát *kombinált sérülési modellekben* vizsgálták volna. Annak ellenére, hogy a számos különböző spéciesben, különböző trauma modellben alkalmazott controlált hypothermias kezelési módszer egyértelműen neuroprotektívnek bizonyult, ezeket a neuroprotektív hatásokat az eddigi randomizált prospektív klinikai tanulmányok nem tudták igazolni (Clifton et al., 2009; Clifton et al., 2011).

A kísérletes vizsgálatokban hypothermiát alkalmazó kutató-klinikusoknak, beleértve jelöltet is, az a meglátása, hogy laboratóriumi körülmények között a hypothermia fokozatos alkalmazása sokkal pontosabban kivitelezhető, az élettani paraméterek monitorozása és megfelelő szinten tartása egyszerűbb, különösen igaz ez a hypothermiát követő, kritikus jelentőségű fokozatos felmelegítésre.

Povlishock és munkatársai hívták fel a figyelmet arra, hogy a kísérletes hypothermia után legalább 24 órán keresztül rendkívül fokozatosan kell ahhoz felmelegíteni a kísérleti állatot, hogy súlyos másodlagos károsodások ne alakuljanak ki, illetve gyors felmelegítés esetén további neuroprotektív szereket, pl. FK-506 calcineurin gátlószert szükséges alkalmazni (Povlishock et al., 2009; Suehiro et al., 2001).

A gyakorlati klinikai viszonyok között, ahol a sérülteknél a hypothermia Professor Úr által is hivatkozott esetleges negatív hatásait észleljük, a felmelegítés általában rapidan zajlik, a fiziológiai paraméterek megfelelő kontrolálása nélkül. Érdekes módon ugyanakkor Clifton és munkatársai az első randomizált prospektív tanulmány kapcsán azt észlelték, hogy a primeren hypothermiasan érkezett betegek kimenetele jobb volt, mint a többi vizsgált betegcsoport esetében. Itt azonban a hypothermia utáni felmelegítés fokozatosságára különös gondot fordítottak (Clifton, 2004).

A klinikusok számára azonban az eddigi transzlációs vizsgálatoknak van egyértelmű pozitív üzenete is: a maghőmérséklet és különösen az agyi hőmérséklet fiziológiás határon belül

tartása rendkívül fontos, hiszen már szubfebrilis állapotban is nehézségeket okozhat az intracranialis nyomás kontrollja, lázas betegek esetében pedig extrém nyomáskiugrások észlelhetők, amelyek gyakran kizárólag a fizikális külső, illetve endovascularis hűtési módszerekkel kezelhető sikeresen illetve, rég ismert, hogy a központi idegrendszeri károsodás kiterjedése és a testhőmérséklet összefüggést mutat (Busto et al., 1987).

2. Az igazságügyi orvos-szakértői vélemény kialakítására vonatkozó kérdésre vonatkozóan, emlékeztetnék arra, hogy mint Professzor Úr is gyakorló traumatológusként naponta szembesül vele, a magyar jogban a súlyos sérülés *sine qua non*-ja, azaz a 8 napon túl gyógyulás *feltétele* a csontos sérülés. E szerint egy olyan postcommotios syndroma kialakulását, amely akár hónapokig debilitálja a beteget, az igazságügyi gyakorlatban extrém ritkán tekintenek súlyos sérülésnek, annak ellenére, hogy ez a társas kapcsolatok megromlásával, akár a beteg állásának elvesztésével is járhat.

Három ponton érhető tetten az a leggyakrabban minimális strukturális, illetve funkcionális károsodás, amely az agy rázódását követően kialakul, és amely potenciálisan a betegek egy részében átmeneti, más részében akár hónapokig is fennálló funkció csökkenésre vezető postcommotios syndromában nyilvánul meg: morfológiai, neuropsychológiai, illetve biomarker vizsgálatok adhatnak esélyt.

i. A morfológiai vizsgálatok között számos kutatócsoport igazolta a valószínűségi súlyozott MR felvételek (susceptibility weighted imaging, SWI) érzékenységét azon mikrovérzések detektálásában, amelyek az enyhe koponyasérülés hatására negatív koponya CT vizsgálat mellett kialakuló diffúz axonkárosodásra utalhatnak (Sharp et al., 2011; Sigmund et al., 2007). Az Idegsebészeti Klinikán Dr. Schwarcz Attila kollegám vezetésével folytatott és közlés alatt álló vizsgálataink azt mutatják, hogy meglepő módon az SWI-nél sokkal érzékenyebb a strukturális károsodásra az agyi kéregvastagság-, és az agykamra méret változása, amely szignifikáns összefüggést mutat az enyhe koponyasérülés kimenetelével, illetve bizonyos funkcionális vizsgálatok, elsősorban a „hometown walking test” adhatnak további információt.

ii. A neuropsychológiai vizsgálatok közül Magyarországon jelenleg akkreditált formában a Rivermead alkalmazható, ennél azonban ismételt vizsgálatoknál a tanulás lehetősége az érzékenységet csökkenti. Nemzetközi kutatási együttműködési program keretében az USA Védelmi Minisztérium által finanszírozott ALERT Kutatási Programban lehetőséget kaptunk az RBANS, ismételhető, magyar nyelvre lefordított és akkreditált neuropsychológiai teszt alkalmazására, mely reményeink szerint az elkövetkezendő egy-két évben rutin vizsgálómódszerré válhat a betegek ilyen irányú megítélésében és követésében (McKay et al., 2008; Snell et al., 2011).

iii. Az eddigi biomarker vizsgálatok az S100-as fehérjével kapcsolatban mutatták a legnagyobb esélyt arra, hogy egy a képalkotó vizsgálatokat akár kiváltó érzékenységgű, a koponya agysérüléssel összefüggést mutató marker kerülhessen a napi gyakorlatban bevezetésre, ugyanakkor a nagyobb esetszámú elemzések igazolták, hogy ez a marker az általában jelenlevő lágyrész sérülések, zsírszöveti sérülések következtében nem kellően megbízható (Kovesdi et al., 2009).

Jelen tudásunk és a fent említett kutatási programban elért eredményeink alapján a közelmúltbeli publikációinkra hivatkozva az alábbi biológiai markerek alkalmazhatóságát vetjük föl: UCHL-1, GFAP trunkált formája, illetve, bár sajnálatos módon a spectrin lebontási termékek iránt érzékeny ELISA kifejlesztése vérből, illetve szérumból történő meghatározásra

még mindig nem zárult le, reményeink szerint az SBDP 145, 150 és 120-as fehérje lebomlási termék kimutatása adhat esélyt arra, hogy az enyhe koponyasérülés mértékét idejekorán megítélhessük (Brophy et al., 2011; Mondello et al., 2010; Mondello et al., 2011a; Mondello et al., 2011b; Mondello et al., 2012).

3. Professzor Úrnak az adatbázis összetételére vonatkozó kérdésével kapcsolatban az alábbiakat válaszolom:

A pécsi súlyos koponyasérült adatbázis összetétele tükrözi a pécsi ellátási sajátosságokat, mivel a polytraumatizált betegek ellátása, bár ugyanaz az idegsebész közösség végzi, amely a monotrauma ellátásában is szerepel, nem az Idegsebészeti Klinikán, hanem a Baleset- és Kézsebészeti Klinikán történik, ezért különösen az utolsó öt évből származó betegek között túlnyomó többségben koponya monotraumas esetek szerepelnek, és csak elvétve fordulnak elő vérzéses sokkba került, és/vagy polytraumatizált betegek.

Ez a tény különösen érdekessé teszi azt a csupán előadások keretében közölt megfigyelésünket, mely szerint, bár ugyanolyan ellátási irányelvek szerint-, és konzíliáriusi rendszerben, ugyanazon idegsebészek kollegák kezelik a Balesetsebészeti Klinikán is a súlyos koponyasérülteket, egy 2006-os keresztmetszeti betegcsoport-összehasonlítás alapján a polytraumatizált betegek mortalitása kevesebb, mint fele volt az Idegsebészeti Klinikán ellátott, döntően monotraumát szenvedő neurotraumatológiai eseteknek.

Az adatbázis elemzése egyértelműen igazolta azt, hogy az egyetlen, a kimenetelt ilyen mértékben –és abszurd irányban- befolyásoló különbség, hogy a polytraumatizált esetek szinte kivétel nélkül primer felvétellel kerültek ellátásra, míg a monotraumas esetek jelentős része másodlagos referálás után, a baleset időpontjától számított több órás késlekedéssel és gyakran jelentős másodlagos agykárosodás kialakulását követően került felvételre.

Ami az alapkutatási modellek klinikai validálását, illetve klinikai relevanciáját illeti kétségtelenül optimális volna egy olyan metódus alkalmazása, ahol a másodlagos károsodások jobban modellezhetők, ugyanakkor figyelembe kell venni, hogy az alapkutatási vizsgálatok során, különösen a diffúz agykárosodás esetén azért is próbálunk lehetőség szerint „vegytiszta” körülményeket teremteni, hogy minél kevesebb változóval számolhassunk, amikor például az axon károsodás kórereditéről, és annak kísérletes terápiás befolyásolásáról kívánunk nyilatkozni.

Mivel számos olyan vizsgálat történt, amely igazolta, hogy akár a hypoxia, akár a hypotensio szignifikánsan növeli az egyszerű modellekben kiváltott neurotraumatológiai elváltozások mértékét, ezért különös gondossággal próbálunk törekedni arra, hogy a kísérleti állatok vérnyomása, vérgáz értékei, testhőmérsékletük monitorozásra kerüljenek a vizsgálatok alatt. Mindazon által magunk is tervezünk olyan vizsgálatokat, ahol a koponyatrauma mellett nagykiterjedésű elváltozásokat elsősorban hypovolaemiával próbálunk kiváltani, modellezve így a másodlagos károsodásra vezető haemorrhagias sokk, polytraumatizáció hatását.

4. Professzor Úrnak arra kérdésére vonatkozóan, hogy a Rotterdam score elemei összességében jobb statisztikai közelítéssel adták meg a kimenetelt, mint maga a különálló Rotterdam score, azt szeretném hangsúlyozni, hogy ez elsősorban statisztikai indokokkal magyarázható, nem pedig a digitális képelemzésnek tudható be, bár kétségtelenül a besorolás vonatkozásában a digitális képelemzés eredményei sokkal pontosabb értéket adtak.

5. A klinikai diagnosztika elgépiesedése alatt feltételezem, hogy arra utal Professzor Úr, hogy sajnálatos módon a klinikai diagnosztika a legtöbb intézményben egyre inkább kitétt a piaci

finanszírozási viszonyoknak, és így egyre kevésbé jellemző az elmélyült „műhely munka”, a multiplex modalitások alkalmazása, szemben a költséghatékony vizsgálati módszerek előnyben részesítésével. E feltevés mellett egyetértve is gondolom, hogy bármilyen standard képértékelési program és eljárás, amelyben a felhasználó, igénylő oldal, mint minimum-igényben meg tud egyezni üdvözlendő. Ilyen standardok a legegyszerűbben a vizsgálatok digitális elemzésével, ha úgy tetszik, numerikus értékelésével szembeni igények meghatározásával nyerhetők. A kért, illetve hivatkozott megállapítások elsősorban arra a korszakra vonatkoztak, amikor a digitális adathordozón történő eredményközlés bevezetésre került, ebben az időszakban a klinikusok részéről valóban nagy tiltakozás volt észlelhető. Sokan ragaszkodtak volna a papír alapú diagnosztika fenntartásához, ugyanakkor sem a képek digitális elemzése és finom hangolása, sem a volumetriai vizsgálatok elvégzése a papír alapú felvételeknél nem képzelhető el, illetve rutinszerű alkalmazása nem egyszerű, ezért tartottuk különösen fontosnak, hogy statisztikailag is alátámasszuk azt, hogy mennyivel „versatilisabb” információkhoz juthatunk a digitális képelemzés révén, mint az egyszerűbb, nyomtatott-felvétel-olvasással.

A vizsgálatokban elemzett közel 100 beteg esetében a CT felvételek eredeti leletét nem vettük figyelembe, és ezúton is köszönet illeti a kétfős neuroradiológus csapatot, Komáromy Hedvig és Ursprung Zsuzsanna Doktornőket illetve a cikket első szerzőként jegyző Czeiter Endre kollégámat, akik az összes felvétel elemzését elvégezték.

6. *A formai megjegyzés* kapcsán elnézést kell kérem a római számokra és abc beosztású felsorolásra váltás miatt, mely nem koncepcionális okokkal, hanem figyelmetlenségemmel magyarázható.

Végül ismételtén szeretném megköszönni Professzor Úr megtisztelő bírálatát, támogató kritikai megjegyzéseit és javaslatait és tisztelettel kérem, hogy válaszomat szíveskedjen elfogadni.

Őszinte nagyrabecsüléssel,

dr.Büki András

Pécs, 2012. március 01.

Irodalom

- BROPHY,G.M., MONDELLO,S., PAPA,L., et al. (2011). Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids. *J. Neurotrauma* **28**, 861-870.
- BUSTO,R., DIETRICH,W.D., GLOBUS,M.Y., VALDES,I., SCHEINBERG,P., and GINSBERG,M.D. (1987). Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab* **7**, 729-738.
- CLIFTON,G.L. (2004). Is keeping cool still hot? An update on hypothermia in brain injury. *Curr. Opin. Crit Care* **10**, 116-119.
- CLIFTON,G.L., DREVER,P., VALADKA,A., ZYGUN,D., and OKONKWO,D. (2009). Multicenter trial of early hypothermia in severe brain injury. *J. Neurotrauma* **26**, 393-397.
- CLIFTON,G.L., VALADKA,A., ZYGUN,D., et al. (2011). Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol.* **10**, 131-139.
- KOVESDI,E., LUCKL,J., BUKOVICS,P., et al. (2009). Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics. *Acta Neurochir. (Wien.)* .
- MAXWELL,W.L., WATSON,A., QUEEN,R., et al. (2005). Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. *J. Neurotrauma* **22**, 873-884.
- MCKAY,C., WERTHEIMER,J.C., FICHTENBERG,N.L., and CASEY,J.E. (2008). The repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (RBANS): clinical utility in a traumatic brain injury sample. *Clin. Neuropsychol.* **22**, 228-241.
- MONDELLO,S., JEROMIN,A., BUKI,A., et al. (2011a). Glial Neuronal Ratio (GNR): a Novel Index for Differentiating Injury Type in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* .
- MONDELLO,S., LINNET,A., BUKI,A., et al. (2012). Clinical Utility of Serum Levels of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase as a Biomarker for Severe Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery* **70**, 666-675.
- MONDELLO,S., PAPA,L., BUKI,A., et al. (2011b). Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study. *Crit Care* **15**, R156.
- MONDELLO,S., ROBICSEK,S.A., GABRIELLI,A., et al. (2010). alphaII-spectrin breakdown products (SBDPs): diagnosis and outcome in severe traumatic brain injury patients. *J. Neurotrauma* **27**, 1203-1213.
- POVLISHOCK,J.T. and WEI,E.P. (2009). Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* **26**, 333-340.
- SHARP,D.J. and HAM,T.E. (2011). Investigating white matter injury after mild traumatic brain injury. *Curr. Opin. Neurol.* **24**, 558-563.
- SIGMUND,G.A., TONG,K.A., NICKERSON,J.P., WALL,C.J., OYOYO,U., and ASHWAL,S. (2007). Multimodality comparison of neuroimaging in pediatric traumatic brain injury. *Pediatr. Neurol.* **36**, 217-226.
- SNELL,D.L., SIEGERT,R.J., HAY-SMITH,E.J., and SURGENOR,L.J. (2011). Associations between illness perceptions, coping styles and outcome after mild traumatic brain injury: preliminary results from a cohort study. *Brain Inj.* **25**, 1126-1138.
- SUEHIRO,E., SINGLETON,R.H., STONE,J.R., and POVLISHOCK,J.T. (2001). The immunophilin ligand FK506 attenuates the axonal damage associated with rapid rewarming following posttraumatic hypothermia. *Exp. Neurol.* **172**, 199-210.
- VALADKA,A.B. and ROBERTSON,C.S. (2007). Surgery of cerebral trauma and associated critical care. *Neurosurgery* **61**, 203-220.
- WEI,E.P., HAMM,R.J., BARANOVA,A.I., and POVLISHOCK,J.T. (2009). The long-term microvascular and behavioral consequences of experimental traumatic brain injury after hypothermic intervention. *J. Neurotrauma* **26**, 527-537.