

Válasz Dr. Janszky József bírálói véleményére

Tisztelt Professzor Úr,

Nagyon köszönöm a disszertáció alapvetően pozitív megítélését és a gondos bírálatot. A következőkben válaszolok a feltett kérdésekre.

1.) Mégis, sem az alvás, sem az epilepszia nem tekinthető kizárólag ember-specifikus jelenségnek. A szerző epilepszia esetében pld. érvként hozta fel, hogy az állatvilágban csak a kutyaiban létezik természetes, nem-szimptomás (idiopátiás, genetikailag determinált) epilepszia.

Mint ahogyan a bíráló is írja megjegyzésében, számos tény mutat arra, hogy esetleg a kutya és az ember vonatkozásában bizonyos párhuzamok lehetnek az idiopátiás epilepszia megjelenésében. A válaszom további része lényegében megegyezik Bereczki Dániel bírálóm kérdésére adott válasszal. Egyéb, a szakirodalomban epilepsziával kapcsolatban említett fajok, például a mongol futóegér esetében a betegségnek nagy valószínűséggel genetikai oka van, mivel epilepsziamentes tenyészetekből származó állatokban a betegség előfordulási valószínűsége igen alacsony. Hasonló lehetséges genetikai háttér figyelhető meg a fotoszenzitív páviánoknál is, de jó néhány kutyaajtánál is bizonyított a genetikai hajlam. Az állatorvosi gyakorlat azt mutatja, hogy a kutyák epilepszia előfordulási valószínűsége hasonló, vagy akár magasabb is, mint az emberé, de például a macskáknál, vagy nyulaknál ez a szám igen alacsony. Az epilepsziás manifesztációk állatgyógyászati megítélése és rendszerezése még meglehetősen gyerekcipőben jár, így sok esetben elsikkadhat az epilepsziára ténylegesen jellemző tünetek felismerése, ezért egyetérték a bírálóval abban, hogy nem feltétlenül faj specifikus, hanem vizsgálat specifikus faktorok is meghúzódnak a háttérben (Pákozdy és mtsai., J Vet Intern Med, 2014).

2.) Számos olyan emberi agyhoz kapcsolt jelenség van, mely szintén nem vizsgálható megfelelően állatokban, pld. az affektív szféra. Így egy kicsit erőltetettnek érzem, hogy a kiemelt három terület – alvás, epilepszia, kogníció specifikusabb lenne az emberre, mint sok más emberi tulajdonság.

Elismerem, hogy a bíráló által felvetett gondolatok jogosak, de az alvás és az epilepszia valamint a kogníció házasítása során úgy gondolom, hogy részben nagy elődök példáját követtem. Mircea Steriade, az idegtudomány egyik óriása, munkásságának nagy részét például az alvás és az epilepszia kutatásának szentelte (Mircea Steriade, Neuronal Substrates of Sleep and Epilepsy, 2003, Cambridge University Press). Minden kutató érdeklődési körét nagyban meghatározza az az intellektuális közeg, amiben szocializálódott a doktoranduszi és a posztdoktori évek alatt. Ez az érdeklődési kör számomra és sok, a témán együtt dolgozó munkatársam számára ennek a három területnek a párhuzamos kutatását jelenti. Az vesse rám az első követ, aki a saját kutatásait nem érzi fontosabbnak, unikálisabbnak a többiek témájától. Ebből a nézőpontból én inkább elfogultnak, mintsem erőltetettnek érzem a témaválasztást.

3.) Nem világos: miért pont az anterior cinguláris kéregre és az anteroventrális temporális lebenyre fókuszált a szerző a kognitív vizsgálatok során?

Az általunk végzett vizsgálatoknak van egy nagyon érzékeny pontja, amiben alapvetően különböznek az állat és az emberkísérletek. Az emberben sokkal korlátozottabban tudjuk megválasztani a vizsgálni kívánt rendszereket, mivel vizsgálataink nem zavarhatják a betegség ellen tett terápiás erőfeszítéseket. Ez a tény tükröződik az adott struktúrák kiválasztásában. Ezekből a régiókból rendelkezünk olyan önmagukban konzisztens, egyértelműen értékelhető, műtermék mentes, jól dokumentált adatokkal, melyek az állatkísérletes adatokhoz mérhető minőségűek.

4.) Nem világos, hogy a vizsgálatba bevont epilepsziás betegek milyen epilepsziában szenvedtek. Még temporális lebeny epilepszia esetén is nagy lehet a heterogenitás: a hippocampus sokszor csak másodlagos szerepet játszik egyes epilepsziaformákban – és akkor is mutathat károsodást, mely azonban nem felel meg a klasszikus hippocampalis sclerosisnak -, szemben pld. a mesiotemporális („klasszikus” hippocampalis sclerosis) epilepsziában. Kérdés, hogy az spike-oknál talált heterogenitás nem a betegek heterogenitását tükrözi-e.

Erre a kérdésre világít rá a disszertációban bemutatott Keller és mtsai., Brain, 2010 cikk 6. ábrája. Azt találtuk, hogy a kéreg egy adott mélységéből (III-IV réteg) igen kicsiny területről elvezetett akciós potenciál mintázatok is nagyon különbözőek lehetnek. Ugyanebben a cikkben, az S1 kiegészítő ábrán különböző kérgi mélységekből vezettünk el az interiktális kisülésekhez kapcsolódó akciós potenciálokat és ebben az esetben is azt találtuk, hogy az akciós potenciál mintázatok nagyon különböznek. A kísérleti eredmények tükrében tehát azt tudom válaszolni a kérdésre, hogy a heterogenitás már a kérgi rétegek szintjén és akár egy adott rétegben is megjelenhet, a betegség heterogenitásától függetlenül.

5.) A dolgozat talán egyik legizgalmasabb eredménye az optód kifejlesztése. Miben vitt közelebb az optód a neurovaszkuláris kapcsolat megértésében?

Az optód és a hozzá kapcsolódó mérési eljárások kifejlesztése egy módszertani erőfeszítés volt annak érdekében, hogy megteremtsük a neurovaszkuláris csatolás vizsgálatának lehetőségét epilepsziás betegekben. Az eredeti cikkben közöltek kívül sajnos azt kell mondanom, hogy nem kerültük közelebb ennek a kapcsolatnak a megértéséhez. Nagyon egyszerű oka van ennek, mégpedig az, hogy nem sikerült megfelelő minőségű posztdoktor kutatót keríteni a projekt továbbvitelére. Természetesen van rengeteg ötletünk milyen irányban kellene folytatni ezt az ígéretesnek indult kutatást, de a megfelelő ember hiányában pillanatnyilag áll a kutatásnak ez a szála.

6.) Kérdésem az is, hogy a K-komplex pozitív komponensére, ill. a K-komplexhez – legalábbis egyes vélemények szerint - hasonló jelenségre, a vertex potenciálra nem tértek ki a vizsgálatok?

A vertex meredek hullám (N350) vizsgálatára külön nem tértünk ki, mivel ezt a komponenst spontán esetben csak a skalp topográfia (Fz, Cz amplitúdó arány) alapján lehet megbízhatóan elkülöníteni a K-komplextől. Skalp elektródokat pedig a fertőzés minimalizálása végett centrális területen nem alkalmaztunk. A kiváltott eseteket tekintve azt találtuk, hogy az N550 előtti tevékenység mind a forrásait, mind a tüzelési mintázatát tekintve beleolvad a K-komplex fő motívumába. Tehát ha van is különbség a kettő jelenség között, az lokálisan nem számottevő, inkább a nagyobb kiterjedésű hálózati kapcsolatokat érintheti. Egy fontos, de kevésbé hangsúlyozott eredményünk szerint, mely egybecseng az eddigi kutatásokkal (Massimini és mtsi., J Neurosci, 2004) a spontán K-komplexek sem egyenértékűek. Számos variációjuk lehetséges, mind ami az amplitúdójukat, mind ami a térbeli mintázatukat illeti, ami még inkább megnehezítette volna a vertex hullám és a K-komplex elkülönítését.

7.) Miért pont a vizsgált régiókat kutatta a szerző az interiktális epileptiform kisülések (IEK) esetében (mi van a többi mesiotemporális ill. extratemporális struktúrával)? Számos adat – vagy inkább csak feltételezés - létezik, hogy az IEK rohamgátló hatással bírhatnak (Avoli, Gotman, Janszky&Ebner munkái). Mi erről a szerző véleménye saját eredményeit figyelembe véve? Ha az IEK valóban rohamgátlást tükröznek, akkor azok nem feltétlenül patológiás jelenségek – szemben a disszertációban megfogalmazottakkal, még akkor sem, ha a tüskék járhatnak negatív következményekkel is. Pld. a gyógyszerek ill. általuk okozott fiziológiai változások nem patológiás jelenségek, mégis lehetnek negatív következményeik (pld. mellékhatások formájában). Ugyanez igaz lehet a szervezet „természetes” rohamgátló mechanizmusaira is.

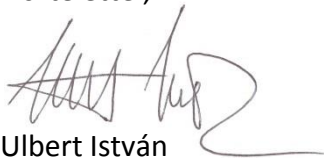
Egy előző válaszban a kérdés első részére már megfelelttem. Az általunk végzett vizsgálatoknak van egy nagyon érzékeny pontja, amiben alapvetően különböznek az állat és az ember kísérletek. Az emberben sokkal korlátozottabban tudjuk megválasztani a vizsgálni kívánt rendszereket, mivel vizsgálataink nem zavarhatják a betegség ellen tett terápiás erőfeszítéseket. Ez a tény tükröződik az adott struktúrák kiválasztásában. Ezekből a régiókból rendelkezünk olyan önmagukban konzisztens, egyértelműen értékelhető, műtermék mentes, jól dokumentált adatokkal, melyek az állatkísérletes adatokhoz mérhető minőségűek.

Ami a saját eredményeinket illeti, eddig nem publikált adataink szerint a roham és a roham előtti interiktális kisülések mélységi profilja és időbeli lefutása meglehetősen hasonlóságot mutatott több esetben is. Ebből azt a következtetést is le lehet vonni, hogy a két esemény helyi idegi mechanizmusai nagyban hasonlítanak egymáshoz. Ebből pedig az következhet, hogy bizony mindkét esemény pro-epileptikus. Ellentéttel viszont jól tudjuk, hogy lehet tüzet oltani, de alapvetően a kettő mechanizmusa azonos, még ha a végeredmény más is. Ebből a szempontból tehát valóban, járhatnak a tüskék pozitív következményekkel is, de élek a gyanúperrel, hogy még nem igazán tudjuk, hogy ennek a hatásnak mi lesz az ára hosszabb távon.

8.) Másik kérdésem, hogy miért nem volt mód roham alatti patofiziológiai változások vizsgálatára, hiszen ezek talán jobban közel állhatnak az epilepsziás rohamok patofiziológiájának megértéséhez.

Nagyon nehéz dolgunk volt a rohamokkal, mivel ezek (a tisztán elektrografikus rohamokat kivéve, amiből szintén kevés volt) minden esetben mozgási műtermékkal jártak, ami nagyban megnehezítette az adatok kiértékelését és drasztikusan csökkentette az elemszámot. Az első ezzel foglalkozó cikk most készül, remélem, az év végére már be tudok számolni a kézirat elfogadásáról.

Tisztelettel,



Ulbert István

Budapest, 2014. május 11.