

Opponensi vélemény

Dr. Ulbert István: „A humán kognitív, alvási és epilepsziás agykérgi elektromos tevékenység rétegelvezetési vizsgálata” című MTA doktori pályázatáról

Az értekezés Ulbert doktor elmúlt másfél évtizedben végzett, nemzetközileg is kiemelkedő színvonalú tudományos kutatása eredményeit foglalja össze. A tudományos munkát első lépésben nagyon komoly módszertani fejlesztés alapozta meg, ennek során olyan intrakortikális rétegelvezetési módszert fejlesztett ki, mellyel 150 mikronos felbontásban megbízhatóan regisztrálható az agykéreg különböző rétegeinek elektromos tevékenysége. Munkacsoportjával négyféle rétegelektrodát fejlesztett ki. Kidolgozta a rétegelvezetés valamint a hagyományos electrocorticographia együttes alkalmazásának módszerét. A következő jelentős módszertani fejlesztés egy olyan optikai feltétellel kiegészített elektród rendszer („optód”) kidolgozása, mellyel a humán agykéregben egyidejűleg regisztrálhatók haemodinamikai és elektrofiziológiai paraméterek. Végül olyan módszereket is kidolgozott, amellyel lehetővé válik az elektrofiziológiai és anatómiai adatok közvetlen összehasonlítása az agykéreg egyes rétegeinek megfelelően. Mindezekhez saját fejlesztésű erősítőrendszer és regisztráló szoftver kidolgozására is sor került.

Az így kidolgozott metodikai rendszerrel 3 fő kérdés tanulmányozását tűzte ki célul a pályázó. A vizsgálatok első csoportjában kognitív feladatok során regisztráltak, elsősorban két agyterületben, az elülső cingularis kéregben, és a temporális lebeny elülső alsó területében. A vizsgált két terület eltérő működésű: míg az elülső cingularis cortexben a különböző feladatok feldolgozásakor hasonló elektrofiziológiai jelenségeket tapasztaltak, addig a temporális lebeny anteroventralis részében a kognitív feladatok megvalósulása során az egyes mikrorégiók különböző inger-feldolgozási stratégiával működtek.

A második kutatási kérdés az alvási oszcillációk vizsgálata volt. Legnagyobb figyelmet a K-komplex eredetének megfejtésére fordították, és azt találták, hogy a K-komplex negatív komponense a lassú alvási oszcilláció inaktív állapotának tekinthető, mely az agy felszínhez közeli kortikális rétegekben a pyramis sejtek csúcsi dendritjén jelenik meg. Kimutatták azt is, hogy a lassú alvási oszcilláció bár hasonlít, de nem tekinthető azonosnak az állatmodellekben regisztrált lassú hullámú alváshoz. Az emberi lassú oszcillációban az állatmodellekkel szemben inkább a supragranularis kérgi rétegeknek van szerepe, és az akciós potenciálok aktivitásának frekvenciája kisebb, mint állatban. Jelentős regionális elektrofiziológiai különbségeket találtak: számos különféle helyi komplex terjedési mintázatot figyeltek meg.

A harmadik kutatási irány epilepsziás betegeken történő vizsgálatokat foglal össze, melyben az epilepsziás tüske tevékenység eredetét figyelték meg a halántéklebeny oldalsó részében, a hippocampusban és a subiculumban. A korábbi feltételezésekkel szemben azt tapasztalták, hogy a tüske tevékenység sokféle lehet, akár egyetlen régió is többféle interiktális kisülést

produkálhat, és az egyes sejtek is heterogén tüzelési mintázatot mutatnak a kisülések alatt. Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy az interictalis túske tevékenység az V. rétegi pyramis sejtekből indul.

A doktori pályázat elsősorban 10 közleményen alapul, melyek közül 8-ban a pályázó első vagy utolsó szerző. Ezen kívül további 9 közleménye jelent meg az értekezés témájában. Pályázata beadásakor Ulbert doktornak eddig 57 eredeti közleménye volt, a pályázat beadása óta további 4 közleménye jelent meg (az egyik pl. 2014-ben a Brain folyóiratban). Közleményeire több mint 2300 hivatkozás történt, kumulatív impakt faktora 350 fölötti, Hirsch indexe jelenleg 26. Az értekezés alapját képező 10 közlemény összesített impakt faktora 87. Ezen 10 közlemény közül 1 a Science-ben 2 a Brain-ben jelent meg, és a többi 7 közleményt is rangos nemzetközi folyóiratokban publikálta. Ezen közlemények kiállták a folyóiratok bírálati rendszerének szigorú próbáját, ennek megfelelően lényeges tartalmi kérdések a munkával kapcsolatosan bennem nem merültek fel.

Az MTA doktori értekezés magyar nyelvű része 46 oldal terjedelmű, jól tagolt, nyelvezete a vizsgált problémák bonyolultsága ellenére jól követhető, világos. 144 hivatkozást tartalmaz. Ezt követi a disszertáció alapját képező 10 teljes terjedelmű angol nyelvű közlemény. A disszertáció szerkezete áttekinthető, felépítése logikus. A bevezetésben átfogó képet ad a problémáról, ezt követi a célkitűzések egyértelmű, pontokba szedett megfogalmazása. A következő fejezetben jól érthető módon írja le a módszereket az elektrotechnikát közvetlenül nem ismerők számára is. Ez után a disszertációt megalapozó 10 közlemény sorrendjében foglalja össze az eredményeket. Az eredményeket bemutató ábrák a magyar nyelvű szövegben nem szerepelnek, mindig utalás történik az eredeti közlemény ábraszámára. Bár a disszertáció struktúrája nem hagyományos, mégis világos szerkezetű, érthetően megfogalmazott, jól követhető, az ábrák a disszertációban megjelenő eredeti közleményekben megtalálhatók.

Kérdéseim, megjegyzéseim a következők:

- 1.) A bevezetés első bekezdésében nem világos, hogyan értendő a megfogalmazás: „az epilepszia emberre jellemző betegségnek tartható”. Epilepsziás jelenségek előfordulnak különböző állatokban is, pl. a gerbilek esetében nagyon gyakran spontán konvulziók figyelhetők meg.
- 2.) A 12. oldalon szerepel, hogy „az elektród valamint a szúrt csatorna hosszából, és a rétegek méreteiből számították ki az egyes elektród pontok pontos helyzetét az agykéregben”. Kérdésem: mivel a szomszédos kontaktusok a rétegelektróda esetében kb. 150 mikronra helyezkednek el egymástól, történt-e a szövettani fixálás során szövetsugorodás, és ha igen, akkor ezt hogyan vették figyelembe az egyes anatómiai struktúrák és a regisztráló pontok megfeleltetésénél?
- 3.) A 13. oldalon nem túl szerencsés a fejezet címe: „A kísérleti személyek összeállítása”

- 4.) A 17. oldalon az szerepel, hogy az ingerlés tartama eltérő módon változtatta meg a haemodinamikai és az elektrofiziológiai választ. Kérdésem: mi állhat ennek a szétkapcsolódásnak a hátterében? Esetleg a hypoxia, vagy más anyagcsere változások?
- 5.) A 18. oldalon az elülső cingularis kéreg szerepét vizsgálva a különböző kognitív feladatok során felvetődik, hogy ennek az agyterületnek fontos szerepet tulajdonítanak a fájdalom megélésében. Kérdésem: az elülső cingularis kéreg kognitív feladatra adott választ befolyásolhatja-e az egyéb okból egyidejűleg fennálló bármilyen fájdalom?
- 6.) A pályázó felveti a természetes alvás és az egyes állatkísérletes alvás modellek közötti különbséget (eltérő morfológia, altatószerek hatása, stb.). Ezek alapján mi a pályázó véleménye a szakirodalomban elfogadott azon véleményről, hogy az alvás alapvető idegi mechanizmusai hasonlóak a két esetben?
- 7.) Az alvásvizsgálatok epilepsziás betegeken történtek. A vizsgálatok során bizonyos régiókban és bizonyos időperiódusokban a kóros jelenségek kizárására ugyan nem történtek mérések, mégis felvetődik a kérdés, hogy tekinthető-e általában egy epilepsziás agyon végzett vizsgálati eredmény úgy, hogy az teljesen egészséges viszonyokat tükröz?
- 8.) A lassú oszcilláció kérgi forrásait vizsgálva jelentős különbségeket talált a jelölt a humán mérések során általuk talált eredmények és az állatkísérletes korábbi közlések között (más kortikális rétegek, más tüzelési frekvenciák, szinkronizáltság). Mi okozhatja ezt a különbséget a humán és az állatkísérletes leletek között (állatkísérletes vizsgálatok nemcsak rágsálókon, hanem gyrencephal fajon – macskán - is történtek).
- 9.) A 28. oldalon szerepel az „utazó hullám” megfogalmazás. Kérdésem: Mi ennek a jelenségnek a magyarázata, és valamilyen szempontból hasonlítható-e a sokkal lassúbb terjedésű „spreading depression” jelenséghez?
- 10.) A migrén és az epilepszia kapcsolata a klinikumban régóta vitatott kérdés. Lehet-e kapcsolat az utazó hullámként viselkedő lassú oszcilláció és a kortikális tovaterjedő depolarizációs hullám (cortical spreading depression) patomechanizmusa között, és ha van, ez magyarázhatja-e az epilepszia és a migrén között gyakran feltételezett klinikai kapcsolatot.
- 11.) A 32. oldalon szerepel, hogy az altatás ellenére kivétel nélkül minden betegben kimutatható volt tüskéző vagy oszcillátoros aktivitás a hippocampus CA1 régiójában és a gyrus dentatusban. Kérdésem: mi lehet annak a magyarázata, hogy az anesztetikum nem szüntette meg a tüske tevékenységet? Hasonlóképpen a subiculum is képes volt in vivo az altatószer ellenére magas frekvenciás, epilepsziára jellemző oszcilláció generálására. Kérdésem: az altatószerek miért nem kapcsolták ki ezt az aktivitást?
- 12.) A pályázónak sikerült először kimutatni emberi subiculumban legalább két különböző típusú interiktális tüskét. Klinikai jellegű kérdés: lehet-e ennek prognosztikai jelentősége? Tehát az interiktális tüske jellege alkalmas lehet-e annak előrejelzésére, hogy egyes betegeknél lesznek-e majd klinikai rohamok, illetve hogy az adott esetben milyen típusú gyógyszert érdemes alkalmazni az epilepszia kezelésére?

- 13.) A 35. oldalon szereplő terjedő tüskézéssel kapcsolatosan is felvetődik a kérdés, hogy a jelenségnek valamilyen módon szerepe lehet-e az epilepszián kívül a migrén aurában is?
- 14.) A 36-37. oldalon megállapítja, hogy a tüskézés alatt a sejtek igen heterogén módon viselkednek. Lehet-e a heterogén jelenségek mellett valamilyen jellegzetességek alapján csoportokat képezni?
- 15.) Gépelési hibák:
- a. 10. oldal: „így a zajos lesz az elvezetés” helyesen: „így zajos lesz az elvezetés”
 - b. 12. oldal „a vizsgált szövetet” helyesen: „a vizsgált szövet”
 - c. 13. oldal: „A szövet 4-5 mm széles” helyesen: „A szövetet 4-5 mm széles”
 - d. 15. oldal: „a kísérleti személyek” helyesen: „a kísérleti személynek”
 - e. 17. oldal: „hamodinamoikai” helyesen: „hemodinamikai”

Az értekezést rangos nemzetközi folyóiratban megjelent, a „*peer review*” próbáját kiállt közlemények adják. Lényeges tartalmi kifogásom a disszertációval kapcsolatosan nincs. A felvetett kérdéseim leginkább a bemutatott jelenségek további értelmezésére irányultak.

A pályázó új eredményei és megállapításai a következők:

- 1.) A pályázó elsőként dolgozott ki agykérgi rétegelvezésre emberi agyban alkalmas módszert, mely nemcsak az akut műtetek során, hanem krónikusan is alkalmazható.
- 2.) Kidolgozott egy olyan regisztráló rendszert, amely nagy idő- és térbeli felbontással rendelkezik és egy időben tudja regisztrálni az elektromos és a haemodinamikai változásokat.
- 3.) Megállapította, hogy a temporális lebeny anteroventralis részén az ismétlés és az újdonság feldolgozása alapvetően szekvenciális és térben elosztott folyamat.
- 4.) Kimutatta, hogy az emberi K- komplexek nagyméretű kérgi régiókra terjednek ki, és annak nagy amplitúdójú felszíni negatív komponense az idegsejtek csúcsi dendritikus nyúlványain keletkezik az agykéreg felső rétegében.
- 5.) Megállapította, hogy epilepsziában egyes érintett sejtek nem respektálják a lassú oszcilláció inaktív fázisát.
- 6.) Kimutatta, hogy a hippocampus CA1 régiójában és a subiculumban is, altatás mellett is generálódnak interiktális epilepsziás tüskék.
- 7.) Egyértelmű bizonyítékot szolgáltatott arra a korábbi feltételezésre, hogy az interiktális tüskézés nem egységes jelenség: az interiktális tüskézés mind térben, mind időben igen összetett finomszerkezettel rendelkezik.

Összefoglalva:

Az értekezésben bemutatott munka hazai és észak-amerikai vezető intézetek együttműködésével készült, a vizsgálatok eredményei a legrangosabb nemzetközi folyóiratokban jelentek meg. A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, és a nyilvános védés kitűzését, sikeres védés esetén az MTA doktori fokozat odaítélését javaslom.

Budapest, 2014. január 27.

Tisztelettel:

Dr. Bereczki Dániel
egyetemi tanár, az MTA doktora