

Pécs, 2014. március 13.

Opponensi vélemény

Dr. Ulbert István „A humán kognitív, alvási és epilepsziás agykérgi elektromos tevékenység rétegelvezetési vizsgálata” című dolgozatáról

A szerző 47 oldalas doktori pályázatot nyújtott be, mely tíz, zömmel első- vagy utolsószerzős közleményen alapul, mely közlemények az idegtudományok vezető szakfolyóirataiban (*J. of Neuroscience, Brain, Neuroimage*) ill. világ elsőszámú tudományos szaklapjában, a *Science*-ben kerültek közlésre. Ezek az értekezések már átestek nemzetközi, a szűkebben vett témában jártas nemzetközileg is elismert szakemberek bírálatain. A nemzetközileg kiemelt folyóiratok bírálói tehát a dolgozatokat közlésre érdemesnek találták.

A magyar nyelvű dolgozat olvasmányos, érthető, szabatos megfogalmazással íródott, informatív bevezetővel, mely segít megérteni a célkitűzések szükségességét és az eredmények jelentőségét. A munka gondosan szerkesztett, elütések vagy formai pontatlanságok csak igen ritkán fordulnak elő. Ilyen pld. a rövidítések kiírása, ill azok jegyzékének hiánya. Mindazonáltal, a dolgozat egyes részei arányosak, követi a szakterület szokásos hivatkozási gyakorlatát.

A szerző kumulatív impakt faktora 350 körüli, mely zömmel első- illetve utolsó szerzős közleményekből ered. Független idézeteinek száma közel 2000. Szientometriai szempontból külön kiemelendő a 25-ös H-index. Mindezen adatok és az értekezés tartalmi része messze megfelel az MTA doktori követelményeinek. Az alkalmazott módszerek és eredmények nemzetközi szinten is fontos előrelépés lehet a az agyműködés megértéséhez.

A mű számos új megállapítást tesz, ezek közül kiemelendő, hogy Dr. Ulbert István:

1. Kidolgozta a humán intrakortikális rétegelvezetések különféle módozatait, amelyekkel megbízhatóan regisztrálják a kérgi elektromos tevékenységet kognitív feladathelyzetben, lassú hullámú alvásban, illetve epilepsziás események alatt.
2. Kidolgozta a hemodinamikai és elektrofiziológiai adatok együttes regisztrálásán alapuló optód technikát, mellyel a vaszkuláris-elektromos csatolás tulajdonságait tudta vizsgálni.
3. Kimutatta, hogy a kérgi kognitív ingerfeldolgozás – a mikro-régiók szerepét tekintve - különböző módon zajlik az elülső cingulumban és az anteroventrális temporális régióban.
4. Kimutatta, hogy a K-komplex negatív komponense nem más, mint a lassú alvási oszcilláció inaktív állapota, mely az agyfelszínhez közeli kérgi rétegekben a piramis sejtek csúcsi dendritjein keletkezik.
5. Kimutatta, hogy ellentétben az eddigi feltételezésekkel, az epileptiform potenciálok nem homogének, egy régió akár többféle interiktális kisülést is produkálhat, illetve az egyes sejtek heterogén tüzelési mintázatot mutathatnak a kisülések alatt.

Megjegyzéseim és kérdéseim:

Bevezetés:

1. A szerző nagyon helyesen megemlíti az állatkísérleti modellek paradoxonját – tudniillik, hogy alkalmazásukkor, feltételezzük, hogy a humán agyműködés is a modellnek megfelelően működik, ugyanakkor maga a humán agyműködésről vonatkozó elképzelések jó része az állatkísérleti modelleken alapul. 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 kutyában létezik természetes, nem-szimptomás (idiopátiás, genetikailag determinált) epilepszia. Ennek azonban evolúciós és társadalmi okai is lehetnek, hiszen a „rohamozó” állat a legtöbb esetben lényeges hátrányban van fajtársaihoz

képest: könnyű prédává válhat, alulmarad a falka-hierarchiában, vagy ha ragadozó, kevésbé vehet részt a zsákmányszerzésben. Így genetikailag determinált epilepsziát okozó mutáció valószínűtlen, hogy huzamosabb ideig benne maradhat a populációban. Ezzel szemben szimptomás epilepszia éppúgy kiváltható számos állatfajban. A kutya talán azért kivétel, mert az egyik leginkább „tenyésztett” állat, ahol a tulajdonságok szelekcióját az ember irányította és tenyésztés mozgatórugója nem feltétlenül a fizikai tulajdonság vagy a falkában töltött hierarchia dominált, hanem pld. az ember-állat közötti kooperáció. Éppen ezért az epilepsziás rohamok nem jelentettek feltétlenül hátrányt a tenyésztési szempontokban. Másrészt a kutya az emberhez – szociális szempontból – talán a legközelebb álló állat, így más állatok epilepsziájára sokkal kevesebb megfigyelésünk lehet. Természetesen igaz ember esetében is: az epilepsziás roham nem feltétlenül hátrányos az utódok létrehozásában: a legtöbb nem-szimptomás epilepszia gyermekkorra korlátozott betegség, a gyermek ebben a periódusban szülői védelem alatt áll, ezen epilepszia kórképek többsége serdülőkor után megszűnik: nem jelent hátrányt az utódlásban.

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

Célkitűzések:

Nem világos: miért pont az anterior cinguláris kérgre és az anteroventrális temporális lebenyre fókuszált a szerző a kognitív vizsgálatok során?

Módszerek:

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 sclerosissal járó) epilepsziában. Kérdés, hogy az spike-oknál talált heterogenitás nem a betegek

heterogenitását tükrözi-e. Egy kevésbé kényeges megjegyzés: a fejlődési rendellenességek *nem* térfoglaló folyamatok.

Eredmények:

1. fejezet: A dolgozat talán egyik legizgalmasabb eredménye az optód kifejlesztése.

Miben vitt közelebb az optód a neurovaszkuláris kapcsolat megértésében?

4. fejezet: A K-komplex mögött álló fiziológiai folyamatok megfejtése óriási jelentőséggel bírnak. Mégis, a szubkortikális struktúrákat – módszertani okok miatt – a szerző nem vizsgálta, így azok szerepe nem világos a K-komplex kialakításában. Ugyanakkor tudjuk, hogy az alvás számos eleme nem-kortikális rendszerekhez kapcsolható. 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?

7-10. fejezet: Miért pont a vizsgált régiókat kutatta a szerző az interiktális epileptiform kiséletek (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. Másik kérdésem, hogy miért nem volt mód roham alatti patofiziológiai változások vizsgálatára, hiszen ezek talán jobban közel állhatnak az epilepsziás rohamok pato-fiziológiájának megértéséhez.

Összegezve, megjegyzéseim nem érintik a téma fontosságát, a dolgozat egészének minőségét. A dolgozat témája nemzetközi szinten is igen kimagasló, a felhasznált

módszerek, a kutatás tervezése, kivitelezése és interpretálása eredeti új gondolatokat tartalmaz és a dolgozatból is kiderül, hogy jelölt igen gondos munkával alkalmazta az új módszereket az eredményeinek alátámasztására. A mű hiteles adatokat tartalmaz. A jelölt jelentős eredményekkel, **világhírű felfedezésekkel és módszerek bevezetésével** gyarapította a tudományt, jelentősen hozzájárult a tudomány fejlődéséhez. Mindezek alapján javaslom az értekezés a nyilvános vitára való kitűzését és a jelölt számára az MTA doktori cím odaítélését.

Dr. Janszky József
egyetemi tanár
MTA doktora
Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika