

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Tajti János

„A migrén kórfolyamatának vizsgálata”

című

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉSRŐL

Az értekezésben a szerző különböző módszertannal végzett vizsgálatainak eredményeit mutatja be, melyek a leggyakoribb típusú primér fejfájás, a migrén pathomechanizmusában szerepet játszó tényezők változásait írják le. A jelölt és munkacsoportja azon nemzetközileg is elfogadott, klinikai és kísérletes kutatási eredményekkel támogatott teóriához gyűjtöttek további adatokat, mely a migrén kialakulásában a trigemino-vascularis rendszer fokozott aktivitását és bizonyos neuropeptidek szerepét tartja kiemelkedően fontosnak.

A doktori értekezés alapját 18 nemzetközi, impakt faktoros folyóiratban megjelent angol nyelvű közlemény adja, melyek közül a jelölt 4-ben első- és 2-ben utolsó szerző.

A dolgozat formai, stiláris jegyei

A 160 oldalas értekezés 105 oldalon ismerteti a jelölt kutatásának eredményeit, amit, a hagyományos dolgozati formától kissé eltérő módon követ a disszertációban bemutatott vizsgálatok módszertanainak részletes ismertetése. Az irodalomjegyzék 518 hivatkozott közleményt sorol fel. A rövidítések jegyzéke közel 130 rövidítést tartalmaz; a pontos lista nagyban segítette a szöveg olvasását, és megértését.

A disszertációban 64 ábra és 17 táblázat kapott helyet, melyek bizonyítják a kutatómunka magas színvonalát, és biztosítják az eredmények jobb megértését, értékelését. Az immunhisztológiai ábrák számos esetben fekete-fehér képek, melyeken a pontos tájékozódás nem mindig könnyű. A 31. oldalon például kettős immunfluoreszcens reakció eredményét demonstrálja a szerző, de a fekete-fehér ábrán a kettős jelölés nehezen ítélt meg. A rajzos ábrák (pl. 20., 48., 53.stb.) angol nyelvűek, ezek magyar változata jobban illett volna a magyar nyelvű dolgozatba. A diagramokat bemutató ábrák szintén angol nyelvűek (pl. 25., 28., 32. stb), ezek egy részének a minősége, feltehetőleg nyomdatechnikai okokból kissé gyengébb (pl. 54. ábra). A 2. ábra esetében kisebb tördelési pontatlanság adódott: az egy ábrához tartozó képek két oldalra kerültek. A 106. oldalon található táblázatban az átlagéletkor oszlopban a szórás értékek hiányoznak.

A dolgozatban elütést, ortográfiai hibát nem találtam. Öröndetes módon, a szerző, ahol csak lehet, az idegennyelvű szakkifejezések magyar megfelelőit használja. Ezzel kapcsolatban egy kivételt említenék: a 17. oldalon olvasható, hogy a jelölt és munkatársai egy modellt kívántak létrehozni a migrén *kronicizálódásának* magyarázatára. Ehelyett talán az állandósulás kifejezést lehetne használni. A szöveg könnyen olvasható, nyelvezete szabatos, megfelel a tudományos szakirodalomban

elvárt színvonalnak, ugyanakkor több helyen megakasztja az olvasást a szenvedő szerkezet használata (el lett hagyva, volt futtatva, lett képezve, stb.).

Tartalmi megjegyzések, és kérdések

A **Bevezetés**ben a szerző a migrénes fejfájás rövid történeti áttekintését adja, bemutatja a betegség gyakoriságát, nemek közötti megoszlását és a klinikum alapvető jellegzetességeit. A Prodróma leírásnál (10 .o.) „neurogén” tüneteket említ, ezeket talán pontosabb lenne „neurológiai” tüneteknek nevezni.

A 13. oldalon olvasható, hogy a Na-pumpa károsodása következtében csökken a kálium ionok és a glutamát szinaptikus részből történő *elmozdítása*, ami kissé szokatlan megfogalmazás. Valójában itt a szinaptikus részből történő visszavétel (re-uptake) károsodik?

A Bevezetés fejezet utolsó része (16. o.) a migrén pathomechanizmusát tárgyalva mindössze két általános megállapítást tesz. Tekintettel arra, hogy a dolgozatban bemutatott vizsgálatok erre a problémára koncentrálnak, feltétlenül előnyös lett volna, ha ezt a kérdéskört részletesebben mutatja be a jelölt.

A **Célkitűzések** fejezetben (16-17. o.) a szerző 8 pontban, 1-1 mondatban foglalja össze, azokat a fő kérdéseket, melyek megválaszolására a disszertációban bemutatott vizsgálatokat elvégezték. Mivel a pathomechanizmus ismert elemeiről a bevezetésben nem esett szó, ez nehezítette annak a megítélését, hogy a célkitűzésekben megfogalmazottak miképpen illeszkednek a már rendelkezésre álló szakirodalmi ismeretekhez.

Ezt a hiányosságot pótolta a **Célkitűzések irányába végzett munka** fejezetben az egyes vizsgálatok bemutatása előtt a háttér ismertetése.

Az alábbiakban a különböző vizsgálatokkal kapcsolatban felmerült kérdéseimet, megjegyzéseimet foglalom össze.

A 3.1 alfejezetben az 1. táblázatban szerencsésebb lett volna, ha a humán ggl. trigeminaleban azonosított különböző immunreaktív neuronok százalékos gyakoriságának sorrendjében sorolja fel a szerző a különböző neuropeptideket. A bemutatott felsorolás a bíráló számára véletlenszerűnek tűnik, az előfordulási gyakorisági sorrend nehezen megállapítható.

Ugyanebben az alfejezetben a 6. ábra mutatja az 5HT_{1B} és 1D sejtek méretének megoszlását. Funkcionálisan miben különbözik a kis, ill. a nagy átmérőjű sejt?

A szerző által közölt új adatok szerint a humán ggl. trigeminaleban a neuronok 20%-a PACAP immunreaktivitást mutatott, amelyből arra következtetnek, és ezt további vizsgálati eredményeik is megerősítették, hogy a PACAP alapvető jelentőségű a trigemino-vascularis rendszer aktiválásában. A kérdésem az, hogy vannak-e hasonló vizsgálatok a spinális szenzoros ganglionokra vonatkozóan?

A 3.2 alfejezet részletes módszertanát bemutató leírásban a 12. táblázat (107. o.) adatai alapján mind a kontroll csoport (31 ± 9), mind az aurával járó migrénes betegek (34 ± 14) átlagéletkora jelentősen különbözik az aura nélküli betegekéétől (40 ± 13), a statisztikai szignifikanciára vonatkozóan azonban nincs adat.

A 40. oldalon olvasható, hogy szervtenyészetek esetén a szérumentes tápfolyadék nagyfokú stresszt jelent a sejteknek. Kérném a jelöltet, hogy ezt az állítását részletesebben fejtse ki.

A 3.4 alfejezetben az olvasható, hogy a VIP koncentrációja mind a krónikus, mind az epizódikus migrénben szenvedő betegek fejfájásmentes időszakában jelentősen magasabb a kontroll személyekhez képest. Mi lehet a magyarázata ennek a jelenségnek?

Ugyancsak ebben a fejezetben található az a megállapítás, hogy krónikus migrénben az onabotulinumtoxin-A-ra (OBOT-A) jól ill. kevésbé jól reagáló betegek esetében a VIP potenciális prediktor lehet, ugyanakkor nem derül ki egyértelműen, hogy milyen összefüggésről van itt szó.

A 3.7 alfejezetben a 8. táblázatban közölt adatok alapján a migrénes betegek nyálában mért aminosav koncentráció a kontroll csoporttól szignifikánsan eltér, ugyanakkor a *p* értéket a szerző nem adta meg.

Az ebben a fejezetben leírt eredmények rendkívül fontosak, hiszen könnyen vizsgálható, a nyálból meghatározható biomarkerekről van szó, felmerül ugyanakkor hogy mennyire specifikus elváltozásról van szó. Ismert-e olyan kutatás, amelyben a szerző által mért aminosavakat vizsgálták nyálból más neurológiai vagy nem-neurológiai betegségben.

A 3.9 alfejezetben a vizuális rendszer vizsgálatához aura nélküli betegeket választottak. Van-e adat vizuális aurával járó migrénben a látórendszer érintettségére, ill. milyen módon egészítik ki a disszertációban bemutatott eredmények az aurás betegekből származó ismereteket elsősorban a közös vagy eltérő pathomechanizmus vonatkozásában?

A 3.11 alfejezetben a szerző megállapítja, hogy a PACAP fontos etiológiai tényező a migrénes fejfájás kialakulásában, és ez a felismerés új kezelési eljárások bevezetésének lehetőségét veti fel. Kérem, hogy bővebben mutassa be ezt a lehetőséget.

A dolgozat 4. fejezete az **Összegzés**, melyben a jelölt 1-1 mondatban tárgyalja a különböző vizsgálatokból származó új eredményeket. A bíráló számára ebből a fejezetből hiányzik a szintézist adó összefoglalás. A vizsgálatokat leíró alfejezeteket záró „*Megfigyeléseink jelentősége*” című paragrafus minden esetben röviden értékeli és kontextusba helyezi az adott vizsgálat legfontosabb következtetéseit, ugyanakkor ezek egymáshoz kapcsolódását nem tárgyalja részletesen, valamint kitekintést a további kutatási feladatokra, vagy az esetleges terápiás lehetőségekre csak néhány esetben ad.

Összefoglalva: Dr. Tajti János disszertációja jelentős klinikai kutatómunka eredményeit mutatja be. A dolgozat témaválasztása releváns, az alkalmazott metodikák magas színvonalúak. Az értekezés bizonyítja, hogy a jelölt experimentális anyagot kritikusan tud értékelni, a szakirodalomban tájékozott, mondanivalóját formailag is jól mutatja be.

A disszertáció hiteles adatokat tartalmaz, a bemutatott új eredmények az adott kutatási területen jelentősek.

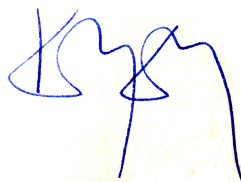
A jelölt PhD fokozat megszerzését követően is fontos eredményekkel gyarapította a tudományterületet, hozzájárult a tudomány fejlődéséhez.

A doktori értekezés alábbi eredményeit fogadom el új tudományos eredményként:

1. Az elsők között igazolta humán ggl. trigeminaleban a CGRP jelenlétét.

2. Jelentős adatokkal járult hozzá a krónikus migrénes fejfájás modelljéhez a ggl. trigeminaleban zajló szignalizációs folyamatok leírásával.
3. A humán craniocervicalis ganglionok vizsgálatával új ismereteket szerzett a spontán migrénes roham zajlásának folyamatáról.
4. Feltárta a migrénes roham során tapasztalt paraszimpatikus jelenségek hátterét.
5. Elsők között mutatott ki humán locus ceruleusban PACAP-ot és CGRP-t tartalmazó neuronokat.
6. Migrénes betegek vérlemezke eikozanoid rendszerének elemzésével megállapította, hogy a megnövekedett thrombocyta aggregáció lényeges eleme lehet a migrén és az ischemiás cerebrovascularis károsodás közötti szoros összefüggésnek.
7. Elsőként számolt be a migrénes betegek vérplazmájában mért PACAP-38 koncentráció változás és a migrén iktális ill. interiktális fázisai közötti kapcsolatról.

Budapest, 2016. augusztus 31.



Prof. Dr. Kamondi Anita
egyetemi tanár
MTA doktora