

Válasz Rihmer Zoltán bírálói véleményére

Tisztelettel köszönöm Rihmer Zoltán Professzor Úr bírálói véleményét, kérdéseit és kritikai megjegyzéseit. Az alábbiakban válaszolok:

Meg kellett volna említeni, hogy a nemzetközi standardoknak megfelelő metodikával végzett hazai felmérésben a bipoláris(I+II) betegség élettartam-prevalenciája 5% (ez a világon a legmagasabb), míg az unipoláris major depresszióé megfelel a hasonló égővben tapasztalt európai és észak-amerikai adatoknak vagyis 17% (Szádóczy et al, J Affect Disord, 1998,50:153-162, Szádóczy et al, Orvosi Hetilap, 2000,141:17-22.)

Nagyon köszönöm a fontos kiegészítést a hazai epidemiológiai adatokra vonatkozólag, a Rihmer Professzor Úr által idézett közlemények jelentős figyelmet kaptak publikálásuk időszakában. Megemlíteném, hogy a Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry legújabb, 2017-ben publikált kiadásában a hangulatzavarok epidemiológiájával foglalkozó fejezet szerzői – Kathleen Ries Merikangas és Rihmer Zoltán – felhívják a figyelmet arra is, hogy egyre több tanulmány vizsgálja a bipoláris betegség gyakoriságát fiatalok körében is. Idézik, hogy egy legújabban megjelent meta-analízis, amely gyermekek és serdülők körében elemezte a bipoláris betegség átlag prevalenciáját, 1,8 %-os értéket közölt (Merikangas, Rihmer, 2017). Fontos adat az is, hogy a WHO World Mental Health (WMH) Survey Initiative eredményei szerint a major depressziós epizódok élettartam prevalenciája 18 vizsgált ország esetében jelentős különbségeket mutatott, a magas jövedelmű országokban („high income countries”) jóval magasabb értékek adódtak, mint a közepes és alacsony jövedelmű országokban (Kessler, Bromet, 2013).

Érdemes lett volna megemlíteni, hogy a jelzett kapcsolat („az affektív betegségek és a szkizofrénia között”) biokémiai síkon a dopamin anyagcserezavarral(is) lehet összefüggésben, mivel a dopamin neurotranszmisszió centrális zavarát mind szkizofréniaiban, mind bipoláris zavarban ismételtén igazolták, de unipoláris depresszióban nem.

Köszönöm Opponens Úr megjegyzését, amely a kórképek háttérében húzódó neurokémiai eltérésekre vonatkozik. Számos adat utal arra, hogy a bipoláris betegség mániás és depressziós fázisaiban jelentős eltérések észlelhetők a noradrenalin, szerotonin és dopamin anyagcserében s fontos megemlíteni azt is, hogy a bipoláris betegek több mint 50%-ban a kórkép diabétesszel, hipertóniával, dohányzással és migrénnel is társul (Rihmer és mtsai, 2015). A monoaminokra

irányuló kutatások major depresszió esetében, elsősorban a noradrenalin és a szerotonin rendszer diszfunkcionalitását igazolták (Thase,2017).

A 27. oldalon a Célkritikák ismertetésekor célszerűbb és talán logikusabb lett volna a célkritikákat is a főbb vizsgálómódszerek szerint csoportosítani.

Köszönöm Rihmer Professzor Úr megjegyzését az értekezésben szereplő különböző metodikájú és tematikájú vizsgálatok csoportosításával kapcsolatban, amellyel teljesen egyetértek.

A 29.oldalon az „5. Biológiai markerek vizsgálata szkizofréniában” cím illetve az első alcím alatt minden magyarázat nélkül 5 saját publikáció került felsorolásra.

A dolgozat fejezeteinek első soraiban, az adott részhez kapcsolódó és a fejezetet megalapozó közleményeimet soroltam fel. Ennek explicit feltüntetése valóban elmaradt, amiért elnézést kérek.

A 89-93 oldalakon tárgyalja a szerző a szürkeállomány csökkenés és a mentalizációs deficit kapcsolatát. Azt találták, hogy lényeges szürkeállomány redukció a bal orbitofrontális régió (Br.11) és a jobb temporalis pólus(Br.21) területén volt. Mi ennek a két régiónak a megelőzően már felismert szerepe, funkciója mentális folyamatokban?

Köszönöm a kérdést. A prefrontalis területek (különösen az orbitofrontalis és a medialis rész) patológiája több vizsgálatban is összefüggést mutatott a szociális kognitív működésekkel szkizofréniában (Yamada és mtsai, 2007, Russel és mtsai, 2000), míg több vizsgálat is igazolta temporális területek deaktivációját kognitív feladatok során szkizofréniában (Ragland és mtsai,2006, Walter és mtsai,2007). Mazza és munkatársai (2006) egy vizsgálatban jobb oldali medialis prefrontalis léziót mutató agysérültek esetében szkizofrén betegekhez hasonló mentalizációs deficitet találtak, míg Shamay-Tsoory és mtsai (2007) a ventromedialis prefrontalis cortex léziója esetén számoltak be szkizofréniával élő személyek esetében észlelhető mentalizációs deficitről.

A 96.oldalon 19 szkizofrén betegről és 19 kontroll személyről ír. Mivel másutt mindig megadta a nemi megoszlást,itt is célszerű lett volna.

Köszönöm Rihmer Professzor Úr figyelmeztetését. A 19 beteg között 10 férfi és 9 nő, míg a kontrollok között 8 férfi és 11 nő volt.

A 127. oldalon tárgyalja az Ekbom szindróma és a különböző pszichiátriai kórképek (affektív betegségek, organikus zavarok, szkizofrénia) kapcsolatát. Mi ennek a szindrómának a vonatkozása az alkohol-betegséghez, pontosabban a delirium tremenshez? Az opponens egy betegre emlékszik akinél a delirium tremens alatt tömegesen megjelenő taktilis hallucinációk később, a delirium gyógyulása után Ekbom szindrómává alakultak.

Hálásan köszönöm Opponens Úr izgalmas kiegészítését az Ekbom szindrómával foglalkozó fejezethez. Az Ekbom által leírt jelenség tünettani szempontból két részre bontható. Így az lehet egyrészt taktilis hallucináció vagy illúzió, amely során a beteg bogarak, férgek, tetvek jelenlétét „tapasztalja”, másrészt az érzéksalódás talaján vagy az a nélkül kialakuló téboly a megfertőzöttség téveszméjével. Az érzéksalódás talaján kibomló téboly koncepcióját a klasszikus pszichopatológiai irodalomban legmarkánsabban Bers és Conrad képviseli (Bers, Conrad, 1954), míg újabban az Ekbom jelenségen inkább téveszmét értenek (De Leon és mtsai, 1992). Ahogy arra Opponens Úr megfigyelése is utal, a szakirodalom szerint alkoholmegvonásos delírium esetén másodlagosan kialakulhat Ekbom szindróma (Freudenmann, Lepping, 2009). Leírásra került a jelenség alkoholos hátterű Korsakow-szindrómához társulva is (Munro, 1982).

164.old. A minor fizikális anomáliák vizsgálatakor unipoláris major depressziós betegek esetén csak negatív családi anamnézisű betegeket vontak be. Miért? Jó lett volna összevetni az adatokat a familiáris és nem familiáris betegek csoportjai között.

Köszönöm a felvetést, a familiáris major depressziós betegek minor fizikális anomália vizsgálata munkacsoportunk tervei között szerepel, jelenleg is egyike a PhD hallgatók számára megjelölt kutatási témáknak a PTE Klinikai Idegtudományok Doktori Iskolájában. Előremutató és inspiratív adat ugyanis, hogy Balgir (1992) szignifikáns különbségeket talált a pozitív és a negatív családi anamnézisű unipoláris depressziós betegek bőrlécrajzolatát vizsgálva, amely alapján joggal felvethető, hogy a későbbiekben a MFA-k vizsgálatát fontos lehet kiterjeszteni pozitív családi anamnézisű, unipoláris major depressziós betegek körére is. A familiáris és nem familiáris betegek összehasonlító MFA vizsgálata fontos illeszkedő eleme lehet a pszichózisok kontinuum elméletének (Crow, 1990).

A 177.oldal 8.3. fejezetben (Vizelet szteroid profilok vizsgálata unipoláris rekurrens depresszióban) a témával szoros összefüggésben álló dexamethazon szuppressziós tesztet is meg kellett volna említeni.

Teljes mértékben egyetértek Opponens Úr megállapításával a dexamethazon szuppressziós teszt (DST) vonatkozásában. Arató Mihály, Bánki M. Csaba, Rihmer Zoltán és munkatársaik vizsgálatai az 1980-as években igen jelentősek voltak, s komoly visszhangot váltottak ki. A témával kapcsolatos közlések közül itt kiemelném azt az adatukat, hogy a pszichotikus tüneteket is mutató major depressziós betegek szignifikánsan magasabb DST pozitivitást mutattak a nem pszichotikus betegekkel összehasonlítva (Rihmer és mtsai,1984). Ezt az eredményt az értekezésemben szereplő vizsgálat megtervezésekor is figyelembe vettük, így a pszichotikus tüneteket is mutató major depressziós pácienseket kizártuk a vizsgálatból. Egy másik vizsgálatban, az említett kutatók mutattak rá arra is, hogy a DST és a TRH-ra adott TSH, prolaktin és növekedési hormon válasz fokozta a DST specificitását major depresszió vonatkozásában (Bánki és mtsai,1986). A DST-re irányuló vizsgálatok újabban prognosztikai szempontból mutatnak fel izgalmas adatokat: így a klinikai javulás ellenére pozitív eredményt mutató betegek nagyobb valószínűséggel esnek vissza, valamint öngyilkossági rizikójuk is magasabb (idézi Szekeres, Bai-Nagy, Rihmer,2015).

A 179. oldalon Hamilton Depresszió Skála, Beck féle Depressziós skála kifejezéseken a „depressziós” szó helyett a „depresszió” a helyes.

Elnézést kérek a pontatlan fogalmazásért.

A 177. oldalon a 8.3. fejezetben (Vizelet szteroid profilok...) meg kellett volna említeni, hogy a benzodiazepin is kizáró kritérium, ill. már közepes adag benzodiazepin ál-negatív eredményhez vezethet.

Teljesen egyetértek Opponens Úr véleményével és köszönöm a kiegészítést. A kutatásba bevont személyek a vizsgálat előtti legalább 7 napban pszichofarmakont nem kaptak, kétségtelen hiányosság, hogy az értekezésben ezzel kapcsolatosan csak az antidepresszívumok és az antipszichotikumok kerültek megemlítésre, azonban a vizsgálatot bemutató eredeti

közleményben szerepel, hogy pszichofarmakológiai kezelés semmilyen formája nem történt (Poór és mtsai, J Affect Dis,2004,81:55-59, 2.1 Subjects, 56. oldal)

Ugyanitt a szerzők írják, hogy alkoholfogyasztás az elmúlt 1 évben is kizáró kritérium volt. 1 pohár bor is elég volt a kizáráshoz? Valószínűleg itt tartós, rendszeres alkoholizálásról lehetett szó, amely valóban kizáró ok.

Köszönöm a tisztázó kérdést, kommentárt. Valóban, csak azon esetben zártuk ki a beteget vagy a kontroll személyt a vizsgálatból, ha az napi rendszerességgel fogyasztott, jelentős mennyiségű alkoholt.

Köszönöm a 13. és 14. pontban, a dolgozat szerkesztésére vonatkozó kommentárokat, amelyeket teljes mértékben elfogadhatónak tartok.

Nagyon köszönöm Rihmer Zoltán Professzor Úr értékes megjegyzéseit és kérdéseit, s tisztelettel kérem a bírálói véleményre adott válaszaim elfogadását.

Pécs,2018.április 2.

Dr.Tényi Tamás

egyetemi tanár

IRODALOM

Balgir,R.S.1982. Dermatoglyphics in unipolar depression. Relevance of family history. Hum Hered, 32: 428–431.

Bánki M.Cs., Arató M., Papp Z., Rihmer Z., Kovács Z.1986. Associations among dexamethasone non-suppression and TRH-induced hormonal responses: increased specificity for melancholia? Psychoneuroendocrinology,11:2015-211.

Bers, N., Conrad, K.1954. Die chronische taktile Halluzinose. Fortschr Neurol, 22:254-270.

Crow, T.J. 1990. The continuum of psychosis and its genetic origins. The sixty-fifth Maudsley Lecture Br J Psychiatry, 156: 788–797

De León, J.,Antelo, R.E.,Simpson, G. 1992.Delusion of parasitosis or chronic tactile hallucinosis: hypothesis about their brain physiopathology. Comp Psychiatry,33:25-33.

- Freudenmann R.W., Lepping P. 2009. Delusional infestation. *Clin Microbiol Rev*, 22:690-732.
- Kessler R.C., Bromet E.J. 2013. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*, 34:119-138.
- Mazza, M., Costagliola, C., Di Michelle, V. et al. 2006. Deficit of social cognition in subjects with surgically treated frontal lobe lesions and in subjects affected by schizophrenia. *Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257:12-22.
- Merikangas K.R., Rihmer Z. 2017. Mood disorders: epidemiology. In: Kaplan and Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. (eds.) Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. Wolters Kluwer. 1614-1619.
- Munro A. 1982. Paranoia revisited. *Br J Psychiatry*, 141:344-349.
- Poór V., Juricskay S., Gáti Á., Osváth P., Tényi T. 2004. Urinary steroid metabolites and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in patients with unipolar recurrent major depression. *Journal of Affective Disorders*, 81, 55-59.
- Ragland J.D., Valdez J.N., Loughhead J., Gur R.C., Gur R.E. 2006. Functional magnetic resonance imaging of internal source monitoring in schizophrenia: recognition with and without recollection. *Schizophr Res*, 87:160-171.
- Rihmer Z., Szekeres Gy., Döme P. 2015. Bipoláris betegség és kapcsolódó zavarok. In: A pszichiátria magyar kézikönyve. (szerk. Füredi J., Németh A.) Medicina Kiadó, Budapest, 256-265.
- Russell T.A., Rubia K., Bullmore E.T. et al. 2000. Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry*, 157:2040-2042.
- Shamay-Tsoory, S., Aharon-Peretz, J., Levkovitz, Y. 2007. The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophr Res*, 90:274-283.
- Thase M.E. 2017. Mood disorders: neurobiology. In: Kaplan and Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. (eds.) Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. Wolters Kluwer. 1709-1719.
- Walter H., Vasic N., Höse A., Spitzer M., Wolf R.C. 2007. Working memory dysfunction in schizophrenia compared to healthy controls and patients with depression: evidence from event-related fMRI. *NeuroImage*, 35:1551-1561.
- Yamada M., Hirao K., Namiki C. et al. 2007. Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, 35:292-298.