

Bírálat

Dr. Juhász Gabriella Endofenotípusok alkalmazása a depresszió patomechanizmusának megismerésében című MTA doktori értekezéséről

Juhász Gabriella értekezése 19 eredeti kísérletes közleményen alapul, melyek közül tizenkettőben első vagy utolsó szerző. Az értekezésben foglalt kutatások elsődleges célja a depresszió endofenotípusok vizsgálata volt, különös tekintettel azok összefüggésére a depresszióval kapcsolatba hozható génekkel, valamint a depressziós állapottal és annak kezelésével. A kutatási téma időszerű és az elért eredmények alátámasztják Juhász Gabriella kutatói rátermettségét. Az értekezés nyelvezete és formai szerkezete, néhány fordításból fakadó szakkifejezésbeli pontatlanságot - pl. „folyamatos változó”, „folyamatos skálán” a folytonos helyett - leszámítva megfelel az MTA doktori értekezés esetén elvártaktól.

Eredmények: Az értekezésben foglalt kutatási eredmények többsége a szakterület rangos nemzetközi folyóirataiban került közlésre, ami azt jelzi, hogy a kutatások során használt adatgyűjtési és feldolgozási eljárások, a statisztikai kiértékelés, valamint az eredmények értelmezése és újdonságtartalma megfelel a jelölt által művelt kutatási területen elvárt nemzetközi standardoknak. **Az értekezés 3. fejezetében részletesen és az 5. fejezetben tézispontonként ismertetett eredményeit elfogadom eredeti tudományos eredményekként.**

Az értekezéssel kapcsolatban felmerült kérdéseim és észrevételeim a következők:

1. Az értekezést sajnos komoly kritika illeti az elért eredmények általános összefoglalásának és szintézisének hiánya miatt. Az értekezésben ismertetett kutatások jelentős része egymáshoz csak áttételesen kapcsolódik, az elért eredmények nagyon szerteágazóak, azok értelmezésére és diszkussziójára külön-külön és csak nagyon felületesen került sor. Szükség lett volna egy olyan fejezetre, melyben kifejtésre kerül, hogy az eredmények együttesen hogyan járulnak hozzá a depresszió patomechanizmusának jobb megértéséhez, milyen új ismereteket szolgáltatnak a depresszió feltételezett altípusaival kapcsolatosan, stb.
2. Ugyancsak fontos lett volna egy bevezető fejezet az MRI módszerek agyi képalkotó genetikai (*Neuroimaging Genetics*) kutatásokban történő alkalmazásával kapcsolatos eddigi legfontosabb tapasztalatokról és tanulságokról. Ez egy nagyon aktív és az MRI módszer sajátosságaiból fakadóan kihívásokkal terhelt (pl. adatgyűjtés és adatfeldolgozás standardizálása, mintaméret-meghatározás, az eredmények reprodukálhatóságának igazolása, a kidolgozott MRI markerek validálásának standardizálása) kutatási terület, melyben jelentős előrelépés történt az elmúlt években.

Ezek ismertetése, valamint a saját eredmények ennek kontextusában történő tárgyalása elengedhetetlen feltétele annak, hogy objektíven megítélhessük az értekezésben foglalt kutatási eredmények jelentőségét.

3. A legújabb eredmények szerint, a depresszió és Alzheimer-betegség eltérő genetikai és etiológiai háttérrel rendelkezik (Anttila és mtsai, Science, 2018). Hogyan befolyásolják ezen új ismeretek az értekezésben foglalt eredmények értelmezését?
4. Más tudományterületekhez hasonlóan, az utóbbi időben az agyi képalkotás szakirodalomban - beleértve képalkotó genetica területet – kiemelten hangsúlyossá vált az eredmények megismételhetőségének szempontja, ugyanis számos lényeges korábbi eredményt nem sikerült újabb vizsgálatokkal igazolni. Ennek elsődleges oka, a korábbi fMRI kutatásban általánosan tekinthető alacsony mintaelemszám és ennek megfelelően alacsony statisztikai erő és megbízhatóság. Ebből kifolyólag az utóbbi évtizedben az fMRI vizsgálatok mintaelemszáma folyamatosan nő és az utóbbi években a tipikusnak mondható mintaelemszám elérte a 30 főt (Poldrack et al., Nat. Rev. Neurosci., 2017), ami még mindig elmarad az fMRI vizsgálatok megismételhetősége szempontjából indokolttól ($N \sim 100$; Turner et al., Commun. Biol., 2018). Mivel az értekezésben ismertetett fMRI kutatások többségében a bevont vizsgálati személyek száma nagyon alacsony (14 vs. 12, 9 vs. 23, illetve 8 vs. 25 fős mintaelemszám), különösen fontos lett volna az eredmények diszkussziója során kitérni arra is, hogy az eredmények közül melyeket sikerült megismételni és megerősíteni saját, illetve irodalomból ismert más laboratóriumok kutatásai során. Továbbá, felmerül az a kérdés is, hogy az összehasonlítható csoportok jelentősen eltérő mintaelemszáma (9 vs. 23, illetve 8 vs. 25 fő), különösen ilyen alacsony mintaelemszám esetén nem befolyásolhatta-e a kapott eredményeket? A statisztikai elemzés során hogyan kezelték az eltérő mintaelemszámú csoportok összehasonlításának problémáját?
5. Az érzelemfeldolgozást vizsgáló fMRI paradigma, ismétlésszáma (3 ismétlés/kondíció, kiv. Semleges érzelem kondíció) és elrendezése (nincs minden aktív blokk után nyugalmi blokk, ahogyan ez egy block-design paradigmánál szokásos, időben átlapolódó, nehezen szétválasztható BOLD válaszokat eredményez) az fMRI viszonylag alacsony jel-zaj aránya és időbeli felbontása szempontjából nem tekinthető optimálisnak. Főleg alacsony mintaelemszám esetén, az egyén szintű alacsony ismétlésszám (nem megfelelő kísérleti elrendezés mellett) az eredmények megbízhatóságát tovább csökkentheti. Milyen megfontolásból történt az alkalmazott paradigma kiválasztása?
6. Ugyancsak az fMRI vizsgálatokban, számos olyan agyterület került vizsgálatra (parahippokampális kéreg, hippocampusz, de különösen az amygdala és hypothalamusz), ahol nem kifejezetten a célterületre optimalizált, standard fMRI mérési eljárásokkal köztudottan nagyon alacsony jel-zaj arányú fMRI jel mérhető. Vizsgálták és jellemezték-e ilyen szempontból a mért adatokat?

7. Különböző csoportok vagy ismételt mérések összehasonlításánál kritikusán fontos az adatgyűjtés és ezen keresztül a gyűjtött képadatok minőségének standardizálása. A képminőségre érzékeny VBM és BOLD elemzések során végeztek-e minőségellenőrzést, voltak-e akár fejmozgásból fakadó különbségek a képek minőségét illetően az összehasonlítandó csoportok között vagy a (tartós vagy akut) citalopram kezelést követően? Az MR vizsgálatok tervezésénél kontrolláltak-e arra, hogy a látómező (field of view, FOV) hasonlóan legyen beállítva (autoalign stb.) vizsgálati személyek és alkalmak között?
8. Az akut/tartós citalopram kezelés hatását tesztelő utánkövetéses fMRI vizsgálatok eredményeit tovább erősítette volna, ha a Szerző a kezelés-specifikus hatás kimutatásához vizsgálatát kiterjeszti nem-kezelt csoport(ok)ra és várhatóan a kezelés szempontjából intakt kognitív funkció(k)ra és (kontroll) agyi régió(k)ra is. A statisztikai interakció a kezelés által nem érintett változókkal alátámasztaná, hogy a citalopram kezelés hatása nem egy globális, általános (az agy/kognitív funkciók jelentős részét érintő) moduláció vagy sorrend hatás (pl. adaptációs folyamatok) következménye, hanem valós, az adott kognitív/agyi funkcióra specifikus (antidepresszív) hatást mutat.
9. Az érzelembeldolgozás fMRI vizsgálata során esetleg néztek-e összefüggést a különböző arckifejezések esetében mért fMRI válaszkülönbségek és a viselkedéses feladatban mért érzelembelismerés pontossága vagy azok citalopram kezelést követő megváltozásai között? A korreláció megléte tovább erősítené az adott agyi régió/funkció szerepét az érzelembeldolgozás depresszióhoz köthető vagy citalopram kezelést követő megváltozásában.
10. „A depresszióval együtt előforduló migrénre jellemző személyiségvonások” vizsgálatában a 91. oldal 8.B ábrája alapján a nyitottság mértéke a nem depressziós migrénos csoportban volt a legmagasabb (sem depresszióban sem migrénben nem szenvedő alanyokénál is magasabb), illetve a migrénben nem szenvedő alanyok közül az ábra alapján a depressziósokban magasabb volt a nyitottság mértéke, mint a nem depressziósok esetében. Milyen lehetséges magyarázata van ennek a Szerző szerint?
11. „Akut citalopram-kezelés hatása az amygdala aktivációra érzelembeldolgozás során” vizsgálatban mennyire volt várható eredmény az, hogy akut citalopram kezelést követően az amygdalában mért fMRI válaszpreferencia megfordul: azaz semleges arcokra nagyobb fMRI válasz mérhető, mint félelemteli arcokra (90. oldal 24. ábra), és nem csak egy relatív fMRI válaszkülönbség csökkenés mérhető a félelemteli vs. semleges arcok esetében. Továbbá mi lehet az oka annak, hogy ez a hatás tartós citalopram kezelést követően egyáltalán nem mutatkozott?
12. Félrevezető, hogy a Szerző a parahippokampális kéreg esetében kapott eredményeket „A hippokampusz méretének és funkciójának vizsgálata a depresszió endofenotípusaként alkalmazható” című fejezetben tárgyalja és számos további esetben

is figyelmen kívül hagyja, hogy a hippocampusz és parahippokampális kéreg közismerten eltérő funkciót lát el a vizsgált folyamatokban.

Összegzés: Dr. Juhász Gabriella doktori értekezésében foglalt tudományos eredményeket elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez és javaslom a nyilvános védés kitűzését.

Budapest, 2019.11.29.

Vidnyánszky Zoltán

