

Dr. Czéh Boldizsár „A depresszió neuroplaszticitás teóriájának vizsgálata kísérleti állatokban, krónikus stressz paradigmák felhasználásával” című MTA doktori értekezésének bírálata

Bíráló: Dr. Haller József

1. A tudományos teljesítmény értékelése

A jelölt a PubMed által nyilvántartott publikációs adatok alapján a 2000-es évek legelején kapcsolódott be az Eberhard Fuch által vezetett kutatócsoport munkájába, és a kutatócsoport által korábban kidolgozott paradigma felhasználásával, majd más paradigmák kutatásba való bevonásával igen értékes munkát végzett a rövid és főleg a hosszú távú stressznek az idegrendszer működésére kifejtett hatásaival kapcsolatosan. A vizsgált agyterületek köre a hippocampusra és prefrontális kortexre, a vizsgált jelenségek köre a neurogénézisre, az illető agyterületek térfogati változásaira, a térfogatváltozás anatómiai szubsztrátumaira, és a neuronok funkcionális (elektrofiziológiai) változásaira terjedt ki. A jelölt vizsgálta továbbá különböző antidepresszánsok hatását a fent említett jelenségekre, és magatartás vizsgálatokat is végzett.

A kutatás tematikája rendkívül érdekes, és mind elméleti, mind gyakorlati szempontból nagyon fontos. A magas színvonalú kutatómunka, és a rendkívül korszerű és sokrétű technikai háttér kiválóan megírt tudományos dolgozatokat, és jelentős felfedezéseket eredményezett. Az elsőként felismert jelenségek száma magas.

Összességében a jelölt tudományos teljesítményét kiemelkedőnek tartom.

2. Tudományometriai értékelés

A jelölt a Magyar Tudományos Művek Tára alapján 109 tudományos közleményt publikált, amelyből 96 tudományos cikk nemzetközi folyóiratban, 2 pedig hazai folyóiratban jelent meg. Ezen felül a jelölt 4 könyvfejezetet, és néhány konferencia kiadványban megjelent rövid publikációt jegyez. A publikációk összesített impakt faktora 180 fölött, a cikkekre kapott független idézetek száma 2000 fölött van.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények száma 28; ebből a jelölt 16-nak (57%) első vagy utolsó szerzője. A publikációk között 1 könyvfejezet, 9 összefoglaló tanulmány (review), 2 konferencia kiadvány, és 16 referált folyóiratban megjelent ún. szakcikk található. E publikációk összesített impakt faktora 99,571, független idézettsége pedig 1151.

A fentiek alapján a jelölt tudományometriai teljesítménye messze meghaladja a Magyar Tudományos Akadémia doktora cím megszerzésének alapkövetelményeit.

3. A disszertáció értékelése

3.1. Általános leírás

A disszertáció az irodalomjegyzékkel és köszönetnyilvánítással együtt 87 oldal terjedelmű. Fejezetei és azok tartalma a következő:

1. *Bevezetés*, amely tulajdonképpen elméleti/irodalmi háttértanulmány;
2. *Célkitűzések*, amelyben a szerző egy oldalon foglalja össze munkájának fő célkitűzéseit;
3. *Anyagok és Módszerek*, amelyben a jelölt nagy vonalakban ismerteti az általa alkalmazott eljárásokat;
4. *Eredmények és Megbeszélés*, amely a kutatás eredményeit és azok értékelését tartalmazza kísérletekre lebontva;
5. *Összefoglalás, az Eredmények Jelentősége*, amelyben a szerző két oldalon foglalja össze azokat a felismeréseit, amelyeket a tudomány számára újnak tekint.

Ezekhez társul a 6., 7., és 8. fejezet, amelyben a szerző felsorolja az értekezés alapjául szolgáló közleményeket, a felhasznált irodalmat, és köszönetet nyilvánít munkatársainak.

A disszertációval egybe kötve található az a 28 publikáció, amely a disszertáció alapjául szolgál. Ezekkel együtt a disszertáció mintegy 200 oldal terjedelmű.

3.2. A disszertáció erényei

A disszertáció legfőbb erénye a magas színvonalú tudományos tartalom amelyről a bíráló első pontjában részletesen írtam. További erényei átláthatósága, erős belső logikája, és olvashatósága. Kiemelendő a szerzőnek az a képessége, hogy könnyedén hidalja át a technikailag bonyolult kísérletekből származó eredmények és a tágabb elméleti perspektíva közötti távolságot.

3.3. Kritikai észrevételek

3.3.1. Formai észrevételek

Formailag a disszertáció legfőbb hiányosságának az eredményeket bemutató ábrák elhelyezését (pontosabban el nem helyezését), illetve az azokra való hivatkozás módját tartom. A szerző ugyanis nem illesztett kísérleti eredményeket bemutató ábrákat a szövegbe; ehelyett a publikációkban szereplő ábrákra hivatkozik. Ez jó ötletnek is tűnhet, hiszen a disszertáció teljes terjedelemben tartalmazza a felhasznált publikációkat. Ezek a publikációk azonban az első szerző szerinti ABC-sorrendben, szerzőnként pedig időrendi sorrendben vannak a disszertációhoz fűzve, és semmilyen módon nincsenek azonosító jelöléssel ellátva (pl. nincsenek tételesen felsorolva a tartalomjegyzékben), így az olvasó és bíráló igencsak nehezen találja meg az egyes eredményekhez tartozó ábrákat. Remélem, ez az eljárás nem válik gyakorlattá - legalábbis nem ebben a formában, amikor az eligazodást a szerző csak nagyon hozzávetőlegesen segíti.

Az "*Anyagok és Módszerek*" fejezet rendkívül hiányos. A kísérleti modellek jelentős részét, és az alkalmazott módszerek többségét a szerző az "*Eredmények és Megbeszélés*" fejezetben ismerteti, ami a technikák sokféleségét figyelembe véve ésszerű választás, de nem teszi világossá, hogy mi célt szolgál az "*Anyagok és Módszerek*" fejezet - azon túl, hogy egy ilyen fejezet a disszertációk hagyományos tartozéka.

Megjegyzem még, hogy az egészséges életvitelre vonatkozó tanácsoknak (26. oldal, utolsó sorok) egy ilyen disszertációban nincs helye; azt egy hasonló szakmai színvonalú tudományos értekezés olvasótábora nem igényli.

3.3.1. Tartalmi észrevételek

A jelölt kutatócsoportjának hagyományos álláspontja szerint a major depresszió fő, és a depresszív állapot azonosítására is alkalmas tünete a krónikus stresszállapot; ez már a kutatócsoport első témába vágó publikációjában tetten érhető (Fuchs és mtsai; 1996). Ezzel az állásponttal éles ellentétben a depresszió széles körben elfogadott diagnosztikai kritériumai (pl. a DSM-IV-ben, vagy ICD 10-ben összefoglaltak) utalást sem tartalmaznak a stresszállapotra. A depresszió nem endokrin, hanem hangulati betegség, amelynek kiváltó tényezői között szerepel a krónikus stressz, és amelynek a krónikus stresszállapot fontos (bár nem "kötelező") velejárója, de az endokrin háttér nem azonos magával a hangulati betegséggel. Röviden összefoglalva: a krónikus stresszállapot idegrendszeri következményei fontosak, de nem elégségesek a depresszió hátterében álló folyamatok megértése szempontjából. Ez a különbségtevés különösen érvényes egy olyan munka esetében, amelyben a depresszió laboratóriumi modellezése nem volt cél, és amelynek esetében a vizsgált idegrendszeri jelenségek jelentős része csak áttételesen kapcsolódik a depresszióhoz, mint pszichiátriai zavarhoz. Megjegyzem, hogy az antidepresszánsok hatása a vizsgált modellekben nem perdöntő érv, mert egyrészt az alkalmazott vegyületek többsége nem kizárólag

antidepresszáns hatású (az SSRI-k például több szorongásos zavarban is elsőként választandó terápiának számítanak), másrészt pedig olyan anyagokról van szó, amelyek idegrendszeri neurotranszmissziós folyamatokat befolyásolnak - depresszív állapottól függetlenül.

Ez a hiányosság semmit nem von le az elvégzett munka tudományos jelentőségéből, és elméleti következményeinek fontosságából, de véleményünk szerint a disszertáció elméleti tengelyétől választott gondolat - a depresszió neuroplaszticitás teóriájának vizsgálata - tendenciózusabb a kelleténél. Ezzel kapcsolatosan a következőket jegyezzük meg: (a) publikációinak többségében a jelölt jóval óvatosabban, és elméletileg korrektebb módon közelít a problémakörhöz, mint a disszertációban; (b) a krónikus stressz - depresszió viszonyt (illetve leleteinek fontosságát a depresszió vonatkozásában) kritikusan elemzi a disszertáció egyes helyein.

Mindent összevetve, helyesebb lett volna a disszertáció központjába a krónikus stressz hatásait helyezni, és e hatások következményeit nemcsak a depresszió, hanem más, stresszhez kapcsolható pszichiátriai zavarok szemszögéből elemezni, mint egyenlőségjelet tenni krónikus stresszállapot és a depresszió között.

A fenti mellett néhány apróbb hiányosságot és hibát is felfedeztem a disszertációban. A depresszió előfordulási gyakoriságára nézve a jelölt csak viszonylag régi amerikai adatokat idéz; vannak ennél jóval frissebb európai és magyar adatok is (lásd pl. Wittchen és mtsai, 2011 és Péter és mtsai, 2008). A jelöltnek a depressziósok öngyilkossági hajlamára vonatkozó becslése túlzott, és a kérdéskör némileg bonyolultabb, mint a jelölt véli (lásd pl. Blair-West és Mellsop, 2001; Blair-West és mtsai, 1999). A PTSD-re nem jellemző a magas glukokortikoid szint (11. oldal, 1. bekezdés); ellenkezőleg, a zavart mutató páciensek jelentős részére az alacsony glukokortikoid szint jellemző (lásd pl. Yehuda 2006). A korai életkorban elszenvedett stressz depresszióra és szorongásra kifejtett hatásának elmélete jóval régebbi, mint Heim és mtsainak 2008-as cikke (nagyjából a kora 70-es évekre tehető). A krónikusan stresszelt állatok jó memória teljesítményét természetesen én sem tudom megmagyarázni, de a magyarázat biztosan nem az, hogy az ezzel ellentétes eredmények módszertanilag hibás kísérletekből származnak. Például a Morris-maze nem jelent életveszélyt az állatok számára; a patkány nagyon jól úszik, és fárasztásos kísérletekben akár óráig képes víz fölött maradni. A Frauke Ohl által kidolgozott memória teszt nem jobb a sokkal szélesebb körben alkalmazott tesztnél, hanem más.

4. Kérdések

Van-e a jelöltnek alternatív (módszertani eltéréseken túlmutató) magyarázata a krónikus stressz meglepő, memória javító hatására, illetve ki tudja-e zárni, hogy a meglepő hatásokért más, a memóriától független jelenségek felelősek?

A jelölt futólag említi, hogy egyes leletei hasonlítanak a skizofrénia modelljeinek vizsgálata során nyert adatokkal. Hogyan látja a jelölt, van-e jelentősége leleteinek a skizofrénia patomechanizmusának megértése szempontjából?

Hogyan látja a jelölt: az antidepresszánsok kedvező hatásai a kimutatott elváltozások esetében mennyire depresszió-specifikusak, illetve elképzelhetőnek tartja-e, hogy egyes antidepresszánsokat a krónikus stressz káros hatásainak ellensúlyozására lehet használni nem-depresszív betegségek esetében is?

A disszertációban többször említi a jelölt, hogy a krónikus stressznek tulajdonítható plasztikus változások részben visszafordíthatóak. El tudja-e különíteni a visszafordítható, és vissza nem fordítható változásokat, és van-e információja arra nézve, hogy a vissza nem fordítható változások mennyire, és meddig érzékenyek az antidepresszáns kezelésekre ellensúlyozó hatására?

5. A dolgozat legfontosabb megállapításai

A jelölt először írta le (a) az ontogénia korai szakaszában, illetve a felnőttkorban elszenvedett krónikus (pszichoszociális) stressz hatását a hippocampális és prefrontális neurogenézisre; (b) a krónikus stressz hatására kialakuló hippocampális és prefrontális térfogatcsökkenésért felelő idegrendszeri elemeket, (c) az antidepresszánsok hatását az (a) és (b) pontban leírt folyamatokra, (d) a krónikus stressz hatását a CA3 piramis sejtek és részben a prefrontális cortex elektrofiziológiai tulajdonságaira és dendritfa átrendeződésére, valamint az antidepresszánsok hatását ezekben a folyamatokban.

Összességében a jelölt a krónikus stressz neuroplaszticitásra gyakorolt hatásának fontos jelenségeit tárta fel. Felfedezései jelentősséggel bírnak a stresszel asszociálható pszichiátriai betegségek, elsősorban a depresszió patomechanizmusának megértése szempontjából.

6. Összefoglalás

A disszertáció fontos felfedezésekről számol be, amelyek komoly tudományos visszhangra találtak, és amelyek mind elméleti, mind gyakorlati szempontból rendkívül jelentősek. Bár a disszertáció tágabb elméleti keretével nem teljesen értek egyet, a tudományos eredményeket nagyra becsülöm, a tudományometriai mutatókat rendkívül impresszívnek találom, ezért a jelöltet minden kétséget kizáróan alkalmasnak találom a Magyar Tudományos Akadémia doktora cím megszerzésére. Az értekezés nyilvános vitára tűzését és a cím odaítélését melegen támogatom.

Budapest 2012. július 16.



Haller József
az MTA doktora