

Válasz Dr. Haller József, az MTA doktorának opponensi véleményére

Először szeretném megköszönni Haller József Professzor Úrnak, az MTA doktorának, hogy MTA doktori disszertációm bírálatát elvállalta.

Hálásan köszönöm „**A tudományos teljesítmény értékelése**”-ben említett elismerő szavait.

A kritikai észrevételekre azok sorrendjében válaszolok:

3.3.1 Formai észrevételek:

Az Ábrák hiánya és az azokra való hivatkozás:

Válasz: Annak idején sok fejtörést okozott számomra, hogy pontosan milyen formában kerüljön elkészítésre a dolgozat. Végül azért döntöttem az ábrák kihagyásáról, hogy rövidebb legyen. Belátom, hogy ez nem volt egy „olvasó-barát” megoldás. Nem gondoltam arra, hogy az olvasónak nehézséget okozhat a megfelelő ábrák, illetve cikkek fellelése.

Az „Anyagok és Módszerek” fejezet hiányosságai:

Válasz: A bírálónak igaza van, ez a fejezet túlságosan rövid és csak tájékoztató jellegű. Azért, mert ha minden felhasznált módszert alaposan leírok, akkor a dolgozat nagyon hosszú lesz. Tovább komplikálja a feladatot az a tény, hogy ugyanazt a módszert kisebb nagyobb módosításokkal használtuk a különböző kísérletekben, ezért döntöttem úgy, hogy az aktuális módszertant, mindig a megfelelő eredmények fejezetben írom le röviden. Azt gondoltam, ha valakit igazán érdekelnek a metodikai részletek, azok mindig megtalálhatók a mellékelt eredeti közleményekben.

3.3.2 Tartalmi észrevételek:

A depresszió és a stressz problematikus kapcsolata:

Válasz: Sok szempontból egyetértek opponensem véleményével. Lehet, hogy nem fogalmaztam meg elég precízen a gondolataimat, de dolgozatomban nem állítottam sem azt, hogy a depresszió egy endokrin betegség sem pedig azt, hogy azt csak a krónikus stressz válthatja ki. Megjegyzem sok szaktekintély szerint a depresszió egy alapvetően neuroendokrin megbetegedés és depressziós betegekben gyakran megfigyelhetők endokrin zavarok. A depresszió etiológiájáról számos elmélet létezik, nyilván én ezeknek csak egy töredékét tárgyaltam a pályázatomban. Vitathatatlan azonban, hogy a stressz mint egy lehetséges etiológiai tényező szerepet játszik a betegség kialakulásában. Igaz ugyan, hogy sem a DSM-IV, sem az ICD 10 nem említi ezt a major depresszió diagnózis felállításánál. Sajnos a legtöbb pszichiátriai kórkép esetében a pontos etiológia tisztázatlan, ezért ezek a diagnosztikus kézikönyvek pusztán tünet „*check-list*”-ákat tartalmaznak és az etiológiával egyáltalán nem foglalkoznak.

Én pusztán azt szerettem volna hangsúlyozni, hogy a krónikus stresszen alapuló állatmodellek úgy tűnik alkalmasak arra, hogy ezt a komplex megbetegedést többé-kevésbé jól modellezzék, sőt szerintem realisztikusabb modellek ezek, mint pl. ha egy konvencionális knock-out egérről próbálják bebizonyítani, hogy ez egy valós depresszió állat model. Ahogy kifejtettem a pszichiátriai kórképek modellezése állatokban igen nehéz és problémátikus feladat.

Annak idején én is gondolkoztam egy olyan megoldáson, hogy a krónikus stressz központi idegrendszeri hatásait állítom a dolgozat középpontjába, ez tudományos szempontból talán korrektebb megoldás lett volna, akkor viszont azt lett volna nehéz megmagyarázni, miért használtunk olyan sokszor antidepresszív hatású gyógyszereket illetve terápiás eljárásokat kísérleteinkben.

Abban is egyetértek, hogy a krónikus stressz nyilvánvalóan más neuropszichátriai megbetegedések kialakulásában is jelentős etiológiai szerepet játszik és nem volt szándékomban a krónikus stressz és a depresszió közé egyenlőség jelet tenni. Azonban, mivel én ebben a témában dolgoztam és ennek a kapcsolatnak az irodalmát ismerem a legjobban ezért a dolgozatomban erről írtam. Valóban bennem is felmerült, hogy sokkal általánosabban kellene írnom a krónikus stressz következményiről, de ezt a lehetőséget végül terjedelmi okból vettem el, és a saját kísérleteink sem voltak ennyire szerteágazóak.

Az opponens által felsorolt apróbb hiányosságokkal és hibákkal kapcsolatban köszönöm a helyreigazításokat, az opponensnek igaza van, ehhez nem tudok sok újat hozzátenni.

4. Kérdések

1. A krónikus stressz meglepő memória javító hatása:

Válasz: Ennek a jelenségnek értelmezése számunkra is nehéz feladat. E meglepő eredmények közlésére voltaképp azért szántuk rá magunkat, mert tudtuk, hogy nem mi vagyunk az egyetlenek, akik ilyesmit figyeltek meg, viszont az ellentmondó adatok gyakran nem kerülnek közlésre, pont azért mert nem illenek bele az általánosan kialakított koncepcióba.

Sajnos nem tudjuk teljes mértékben kizárni azt, hogy ebben a jelenségben más, a memóriától független faktorok is fontos szerepet játszhatnak. Pl. a kísérlet során megfigyeltük, hogy volt olyan állat, amely a stressz után egyszerűen nem volt hajlandó végrehajtani a feladatot. Ilyen esetben az állat téri tájékozódási képessége értékelhetetlen volt, viszont nyilvánvalóan motivációs tényezők is fontos szerepet játszanak egy teszt feladat megoldásában.

2. A stressz és a schizofrénia patomechanizmusa:

Válasz: A krónikus stressz a schizofrénia patomechanizmusában betöltött szerepét sajnos nekem eddig nem állt módomban kutatni és ennek irodalmát sem ismerem olyan jól ezért nem tárgyaltam ezt a témát részletesebben. Ugyanakkor határozottan úgy gondolom, hogy sokan alábecsülik a stressz szerepét a schizofrénia patomechanizmusában illetve lefolyásában. Ismert, hogy egy-egy pszichotikus epizód önmagában is súlyos, akár traumatikus stressz lehet a betegek számára. Továbbá, a schizofrén betegek társas helyzetekben valószínűleg megélik a betegségükkel járó neuro- és szociokognitív deficitet, ez pedig folyamatos frusztráció, illetve állandó stressz faktor.

3. Az antidepresszáns szerek depresszió-specifikussága:

Válasz: Ha jól értem, ez a kérdés arra vonatkozik, hogy az antidepresszánsok esetleg mint anti-stressz szerek használhatók lennének-e. Ezt nehéz megmondani. Szerintem a depresszió egy lehetséges kifutása a krónikus stressznek, és az antidepresszívumok ilyenkor nyilvánvalóan hatásosak. De a krónikus illetve pszichológiai stressz számos, más jellegű, szomatikus megbetegedés kialakulásában is bizonyítottan szerepel, mint pl. a kardio-vaszkuláris vagy autoimmun megbetegedések, az asztma, AIDS és a sebgyógyulás (lásd pl. Cohen et al., 2007). Kétlem, hogy ezekben az esetekben antidepresszívumok szedése hatásos lenne. Talán a jövőben a most fejlesztés alatt álló glükokortikoid receptor antagonisták nyújthatnak terápiás lehetőségeket. Ugyanakkor ismert például az, hogy szívinfarktuson átesett betegeknél, amennyiben szorongásos-depressziós tünetek fennállnak, akkor az antidepresszív kezelés csökkenti a reinfarktus gyakoriságát (lásd pl. Taylor et al., 2005).

4. A krónikus stressz által kiváltott plasztikus hatások visszafordíthatósága.

Válasz: Ez egy nagyon érdekes kérdés, melyről meglehetősen keveset tudunk bár Joëls et al. (2007) áttekintő tanulmányukban viszonylag részletesen tárgyalják ezt. Sajnos nem tudjuk szétválasztani a reverzibilis és irreverzibilis jelenségeket. Ismert az irodalomból, hogy pl. a dendritfa zsugorodás elég jól képes regenerálódni, de léteznek adatok arra vonatkozóan is, hogy viszonylag enyhe stressz is maradandó reorganizációt okoz a CA3 piramis sejtek dendritfájában (pl. Kole et al., 2004).

Hogy az antidepresszánsok mennyire befolyásolják ezeket a plasztikus elváltozásokat az nehezen megítélhető. Az irodalomban nagyon sok cikk foglalkozik az antidepresszívumok felnőttkori neurogenesisre kifejtett hatásával, de jóval kevesebbet tudunk e szerek hatásáról más elváltozásokban. A kérdést tovább bonyolítja, hogy nagyon sok negatív adat nem kerül soha közlésre. A hosszú távú hatásokat eleve nagyon kevesen vizsgálják, bár azért itt is léteznek kivételek (pl. Van Bokhoven et al., 2011).

Még egyszer nagyon köszönöm Haller József professzor Úrnak az MTA doktori értekezésem alapos és szakszerű bírálatát, elismerő szavait. Tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Őszinte nagyrabecsüléssel,

Dr Czéh Boldizsár

Pécs, 2012. október 1.

A válaszok során idézett referenciák jegyzéke:

Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE (2007) Psychological stress and disease. *JAMA* 298: 1685-7.

Joëls M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ (2007) Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol* 28: 72-96.

Kole MH, Costoli T, Koolhaas JM, Fuchs E (2004) Bidirectional shift in the cornu ammonis 3 pyramidal dendritic organization following brief stress. *Neuroscience* 125: 337-47.

Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS; ENRICHD Investigators (2005) Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 62: 792-8.

Van Bokhoven P, Oomen CA, Hoogendijk WJ, Smit AB, Lucassen PJ, Spijker S (2011) Reduction in hippocampal neurogenesis after social defeat is long-lasting and responsive to late antidepressant treatment. *Eur J Neurosci* 33: 1833-40.