

Válasz Prof. Dr. Rihmer Zoltán, az MTA doktorának opponensi véleményére

Hálásan köszönöm Rihmer Zoltán professzor Úrnak, hogy az MTA doktori pályázatom bírálatát elvállalta és időt, energiát szentelt a doktori értekezésem értékelésére.

Nagy örömömmre szolgál, hogy egy nagy tapasztalattal bíró klinikus is elbírálta pályázatom és tisztelettel köszönöm elismerő szavait.

A kritikai észrevételeinek egy része inkább helyesbítő, kiegészítő jellegű, amelyekre nehéz válaszolni, inkább csak megköszönni tudom, hogy ezekre a hiányosságokra felhívta a figyelmemet és a jövőben fejben tartom ezeket a pontosításokat.

A bírálónak abban is teljesen igaza van, hogy a magyar nyelvű tudományos irodalmat méltánytalanul kevéssé idéztem pályázatomban, erre csak egyetlen mentséget tudok felhozni, hogy eddigi munkásságom jelentős részét külföldön töltöttem.

Tételes válaszaim a következők:

1/. – 5/. A bírálónak teljes mértékben igaza van, köszönöm, hogy ezekre a hiányosságokra felhívta a figyelmem.

6/. „az antidepresszívumok hatásmechanizmusa nem ismert”

Való igaz, ez így pontatlan megfogalmazás, és túlzás is, mert bőven vannak ismereteink sok vegyület neurofarmakológiai és klinikai hatásairól egyaránt. Amit itt megfogalmazni próbáltam az az a bizonytalanság, hogy sokak számára mindmáig kétséges, hogy azok a kísérletekben megfigyelt neurofarmakológiai hatások, amelyek széles körben ismertek, mint pl. a szerotonerg neurotranszmisszióra kifejtett hatás, vajon tényleg teljes mértékben felelősek-e a betegekben megfigyelhető terápiás hatásokért.

7./ A felnőttkori neurogenesis szerepéről a depresszió etiológiájában.

Ebben a kérdésben nehéz tisztán látni, nehéz igazat írni, mert a vélemények megoszlanak. Vannak akik, mint pl. Ronald Duman munkacsoportja a Yale egyetemen, kifejezetten támogatják ezt az elképzelést, míg mások ennél azért sokkal óvatosabban fogalmaznak. Én próbáltam egy visszafogott, objektív leírást adni erről a kérdéstről.

8./ A bírálónak teljesen igaza van, ezeknek a megfigyeléseknek komoly irodalma van, én méltánytalanul keveset írtam erről, pedig akár egy könyvet is meg lehetne tölteni ennek a témának a részletes kibontásával. Nehéz meghúzni a határt, hogy mi kerüljön be egy dolgozatba és mi az, ami már túlságosan távolra vezet.

9.-10./ A bírálónak igaza van, köszönöm a kiegészítést.

11./ A kísérletekben használt fluoxetin dózisok:

Valóban ezek a dózisuk, irreálisan magasnak tűnhetnek a klinikus szemével.

Nehéz a klinikai gyakorlatban használt dózisokkal megfelelő állatkísérletekben használni, elsősorban azért, mert a kis testsúlyú állatok anyagcseréje gyakran nagyságrendekkel nagyobb, emiatt sokkal gyorsabban bontják le a gyógyszereket, mint mi emberek.

Az egyik kísérletünkben napi 10 mg/kg dózisban használtuk a fluoxetint, felnőtt hím Wistar patkányokban. A négy hetes kezelés végén HPLC módszerrel meghatároztuk az állatok plazmájában mérhető fluoxetin és legfontosabb metabolitjának a norfluoxetin koncentrációit. A fluoxetine koncentrációja nagyon alacsony (<10 ng/ml), míg a norfluoxetine koncentrációja a 135 ± 21 ng/ml tartományban volt (Czéh et al., 2007, 19194-1495 oldal).

Én úgy tudom, hogy betegek plazmájában 50-500 ng/ml koncentráció tartományban mérnek fluoxetint. Legtöbb esetben 100 ng/ml körüli érték mérhető mind fluoxetintől, mind norfluoxetintől és gyakran a kettő összegét veszik alapul, ami típusosan 200-250-ng/ml körüli érték (pl. Baumann et al., 2004). A mi kísérleteinkben alkalmazott dózisoktól ez jelentősen nem tér el.

A másik említett kísérletünkben (Czéh et al., 2006) mókuscickányokat (tehát egy másik állatfaj) kezelésére a fluoxetint napi 15 mg/kg dózisban használtuk. Az opponens által említett 30 mg/kg dózist én nem találom a szövegben, de elképzelhető, hogy valahol elírás történt. Az eredeti cikkben 15 mg/kg dózis szerepel.

Különbözőben ebben a kísérletben egy külön farmakokinetikai teszttel határoztuk meg a szükséges dózist (Czéh et al., 2006, 1618 oldal). Először 5, 10, 30 mg/kg dózisokat próbáltunk 1 héten keresztül naponta adagolva, majd a végén meghatároztuk a plazma fluoxetin és norfluoxetin koncentrációkat. Ez alapján döntöttünk egy 15 mg/kg dózis mellett, amivel 4 hétig kezeltük az állatokat. A négy hetes terápia végén, 24 h órák szünet után, a norfluoxetin plazma koncentrációja átlagban 380 ± 111 ng/ml volt (81–634 ng/ml közötti értékeket mértünk). A fluoxetin koncentráció nem volt mérhető (túl alacsony volt), feltehetően a gyors anyagcsere miatt. Szerintünk ez a klinikai gyakorlatban használttól nem tér el jelentősen.

Még egyszer köszönöm Rihmer Zoltán Professzor Úrnak a értekezésem alapos bírálatát. Köszönöm, hogy a pályázatomat elfogadásra javasolja. Tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Öszinte nagyrabecsüléssel,

Dr Czéh Boldizsár

Pécs, 2012. október 5.

A válaszok során idézett referenciák jegyzéke:

- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G; Arbeitsge-meinschaft für neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie (2004) The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 37(6): 243-65. Review.
- Czéh B, Simon M, Schmelting B, Hiemke C, Fuchs E (2006) Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 31(8):1616-26.
- Czéh B, Müller-Keuker JI, Rygula R, Abumaria N, Hiemke C, Domenici E, Fuchs E (2007) Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 32(7):1490-503.