Válasz Prof. Dr.Tényi Tamás opponensi véleményére

Elsősorban szeretném a köszönetemet kifejezni Tényi Tamás professzor úrnak az elmélyült, figyelmes bírálatáért. Úgy vélem, hogy mind építő kritikai észrevételei, mind elismerő megállapításai a szakmai fejlődésemet segítik, tudományos elkötelezettségemet erősítik. Az alábbiakban fogalmaztam meg a pontokba szedett kérdéseire válaszaimat:

I. A kannabidiol említése kapcsán hiányolható, hogy a dolgozat nem tesz említést az utóbbi időszakban igen elterjedtté vált szintetikus kannabinoidok által kialakult problémára. Kérem röviden térjen ki erre válaszában. Milyen klinikai különbségek azonosíthatók ezen utóbbi szereket használók esetében, összehasonlítva a természetes kannabisz fogyasztókkal?

Köszönöm a kérdést, a szintetikus kannabinoidok, mint rekreációs szerek használatával kapcsolatos problémák valóban égetően aktuálissá váltak a 2010-es évektől kezdődően. A téma tárgyalását didaktikai okokból mellőztem, hiszen a kannabinoidszármazékokkal kapcsolatos addiktológiai problémák (nem csak a szintetikus vegyületekre, de a kannabiszra vonatkoztatva is) egy önálló, rendkívül szerteágazó tárgykör, amely kívül esik a szakterületemen és ezzel kapcsolatban vizsgálatot nem folytattam. A szintetikus kannabinoidokat eredetileg a THC hatásának tanulmányozása céljából fejlesztették ki (Huffman et al. 1996; Pertwee 2006), majd a 2000-es rekreációs céllal kezdték előállítani. Az az előnye ezeknek a szereknek, hogy legálisan lehet hozzájutni, illetve (mivel a THC-val ellentétben nem mutatható ki a vizeletből), használata esetén a fogyasztó nem büntethető. Az idesorolható szerek száma intenzíven nő, aktuálisan több, mint 190 féle vegyületet tartanak számon (Winstock and Barratt 2013). Ezek a szerek (pl.: Spice, K2, Kronic) tisztán agonista hatást fejtenek ki a CB1R-on és sokkal magasabb receptor iránti affinitással rendelkeznek szemben a kannabiszban megtalálható THC-val, mely parciális agonistaként működik és értelemszerűen alacsonyabb az affinitása a CB1R-hoz (Castaneto et al. 2014; Hoffman et al. 2017; Schifano et al. 2015; van Amsterdam et al. 2015). Emiatt a különbség miatt és amitatt, mivel a kannabiszban a THC mellett megtalálható a kannabidiol, amely részben mérsékli a THC pszichoaktív hatását, a természetes forrásból származó THC pszichére gyakorolt hatása kevésbé kifejezett és toxikus mellékhatásai jóval veszélytelenebbek. Winstock és Barratt (2013) tanulmánya szerint az örömérzet, a használat utáni funkciók jobbak a természetes kannabisz fogyasztók körében, míg a másnaposság különféle tünetei, a paranoiditás és a különböző negatív élmények észlelése a szintetikus szerek használata esetén fordulnak elő magasabb arányban (Winstock and Barratt 2013). További publikációk arról számolnak be, hogy a szintetikus szerek sokkal kiszámíthatatlanabb és veszélyesebb állapotokat idézhetnek elő (pl. miokardális infarktus, sztrók, epilepsziás roham, pszichózis, agitált állapot, paranoia) (Winstock and Barratt 2013). Amint utaltam rá, exponenciálisan nő az újabb és újabb változatok kifejlesztése a szintetikus szereknek, ezért azonosításuk és klinikai vizsgálataik nehézkes, nyomon követésük komoly kihívást jelent.

II. Említi az endokannabinoid rendszer és a szerotonerg, a dopaminerg és a noradrenerg rendszer összefüggéseit néhány vizsgálat alapján. Nem tér ki a glutamáterg rendszer és az endokannabinoid rendszer esetleges összefüggéseire (Rodríguez-Munoz és munkatársai, 2016, Hoffman és munkatársai 2010). Mi indokolta ennek elmaradását?

A glutamáterg neurokon expresszálódó CB1R-ról a bevezetőben az 1.1. fejezetben Freund és mtsai. munkájára hivatkozva utaltam (9. oldal), a két rendszer kapcsolatát részletesen a diszkusszió 5.2. fejezetében a stresszválasz folyamatról szóló részben tárgyaltam (69-70. oldal). A CB1R szerepét a

hipotalamikus glutamáterg neuronok működésével kapcsolatban a 19. ábrán (71. oldal) és a 20. ábrán (75. oldal) is szemléltettem. Az endokannabinoid rendszerrel foglalkozó alapkutatások körében a glutamáterg neurokon kifejeződő CB1R-ok hatása a glutamáterg rendszerre és a pszichés szabályozó mechanizmusokra az egyik legszélesebb körben kutatott terület. Az elemi szintű molekuláris biológiai folyamatok bemutatásánál arra törekedtem, hogy lehetőség szerint a legnagyobb idézettséggel rendelkező publikációkat használjam fel, ezért számos, a témához tartozó tanulmány nem került hivatkozásra hitelesség és nem utolsó sorban terjedelmi okok miatt.

Az említett két cikk közül az Oncotarget folyóiratban közölt, Rodrígez-Munoz által jegyzett cikk (Rodriguez-Munoz et al. 2016) a CB1R és az NMDA receptor összefüggéséivel kapcsolatos adatok tekintette át, amiket elsősorban a szkizofrénia, valamint a konvulzió patomechanizmusával összefüggésben tárgyal és több olyan korábbi, alapvető cikkre hivatkozik, melyet magam is idéztem a dolgozatban (D'Souza et al. 2004; De Marchi et al. 2003; Robbe et al. 2001). Mivel kutatásaim során a szkizofrénia és az endokannabinoid rendszer összefüggését molekuláris biológiai eszközökkel nem vizsgáltam, így az erre vonatkozó részben elsősorban a klinikai vonatkozások kerültek tárgyalásra.

A másik cikk, amely Hoffman és mtsai munkája 2010-ből a CB1R vizsgálatát mutatja be a hippokampális glutamáterg neuronok működésére vonatkozóan (Hoffman et al. 2010). Az endokannabinoid rendszer szerepéről a hippokampalis, hipotalamikus és a striatalis területek funkciójára vonatkozóan a 2015-ben Rivera és mstai által publikált áttekintő tanulmányára hivatkoztam (Rivera et al. 2015), mely egy részletes, áttekintő dolgozat. Ezt a tanulmányt szinte minden endokannabinoiddal kapcsolatos dolgozatomban feldolgoztam és idéztem, mert olyan reprodukált, hiteles adatokat gyűjtött össze erről a témáról, amely alapján valid képet kapunk a témában publikált igen nagy mennyiségű, szinte áttekinthetetlen mennyiségű eredményekről.

III. Ismerteti a tachyphylaxis jelenségét, de annak okát nem elemzi. Milyen okok azonosíthatók emögött, és van-e jelentősége kutatásai fényében?

A tachyphylaxis jelenésgének hátterét, mely egy adott, hatékonynak bizonyuló antidepresszívum hatásának megszűnését jelenti, számos kutatás igyekezett feltárni. A vizsgálatok eredményei szerint többféle mechanizmus vezethet ehhez a jelenséghez. Megkülönböztethető farmakokinetikai, farmakodinamikai és egyéb, neurobiológiai folyamatok (Fornaro et al. 2019). Egyes szerzők felhívják a figyelmet az antidepresszívumok hatásának gyengülése kapcsán a hátterében húzódó krónikus komorbid állapotok, elsősorban a krónikus szorongásos zavarokra és az addiktív zavarok jelentőségére hívják fel a figyelmet (Fava 1994), mely komorbid zavarok bizonyos esetekben nem kerülnek felismerésre. Hasonló problémát jelenthet a rejtett bipoláris zavar fennállása, amikor a bipoláris zavar diagnózisra utaló prognosztikai adatokat nem sikerül feltárni és a major depresszív zavar miatt beállított antidepresszívum mellett, hangulatstabilizáló gyógyszer hiányában relapszusba kerül a beteg (Berk and Dodd 2005; Fornaro and Giosue 2010). További felvetés a terápiás hatásként azonosított placebóhatás, ami csak rövid ideig észlelhető. Egyes adatok arra utalnak, hogy gyakran magasabb a placebóválaszkészségi arány azoknál a pácienseknél, akiknél a tachyphylaxis észlelhető (Fornaro et al. 2019).

A stresszhatás, különösen a krónikus stresszhatás, módosítja a HPA rendszer érzékenységét, a neurotranszmitterek, receptorok, neuropeptidek expresszióját, amely miatt az antidepresszívumok hatása gyengülhet, vagy megszűnhet (cross-sensatiziation) (McEwen 2004; Post 1992). A tartós SSRI alkalmazása okozta változások (pl.: c-fos és kapcsolódó gének expressziója) szintén a HPA rendszer túlaktiválódását és ezen keresztül a stressz iránti érzékenység is fokozódásához vezethet (Fava and Offidani 2011), ami szintén az alkalmazott SSRI hatásának a csökkenését eredményezheti.

A HPA tengely érzékenységének szabályozásában (mint azt a dolgozatban részletesen tárgyaltam) meghatározó szerepet játszik az endokannabinoid rendszer, ahogyan erre a saját eredményeim is utalnak. A tachyphylaxis hátterében álló magyarázatok közül mind a stresszhatás, mind a tartós SSRI alkalmazás okozta HPA rendszer túlaktiválódás az endokannabinoid rendszer deszenzitizációján vagy elégtelen működésén keresztül alakul ki, tehát megállapítható, hogy ezekben az állapotokban a CB1 receptor aktivációját fokozó beavatkozás (pl.: CB1R agonista; FAAH blokkoló stb.) alternatív megoldást jelenthet tachyphylaxis esetén is.

IV. A 21-22. oldalon a kannabisz indukálta szkizofrénia spektrumzavar fejezetben hiányolom a genetikai vulnerábilitás részletesebb kifejtését, így nem kerül tárgyalásra többek között a COMT enzim polimorfizmusának szerepe sem. Kérem válaszában fejtse ezt ki röviden.

Valóban, a COMT funkcionális, Val/Met polimorfizmusánának a kannabisz használattal való interakciós hatását Caspi publikálta először (Caspi et al. 2005), egy magasan idézett, jelentős hatású közleményben. Annak ellenére, hogy eredetileg Caspi az összefüggést az enzim csökkentett aktivitású variánsával publikálta, a későbbi vizsgálatok során ő maga és mások is ennek ellentmondó eredményre jutottak (O'Tuathaigh et al. 2012), tehát a vizsgálat modellteremtő értéke mellett az eredmények jelentősége elveszett. Az ilyen típusú vizsgálatok azért veszítették el jelentőségüket napjainkra, mert a kannabisz használatának világszerte nagymértékben való elterjedésével (mint utaltam rá a disszertáció bevezetésében, napjainkban trendszerűen a legalizáció került előtérbe) párhuzamosan nem nőtt a szkizofrénia incidenciája. Ez egyértelműen megcáfolta azt a felvetést, amely egy olyan allál patogenetikai szerepét veti fel, melyet a populáció jelentős aránya hordozza (pl.: COMT Met allél hordozása Európában 50%; (Palmatier et al. 1999)). Az a valószínűbb, hogy azok a személyek, akik szkizofréniára való genetikai hajlammal rendelkeznek egyúttal magasabb addikciós hajlamot is hordoznak, ezért korábban és súlyosabb formában használnak kannabiszt, mely provokatív környezeti faktorként értelmezhető a szkizofrénia manifesztációja tekintetében.

V. A szkizofrénia spektrumzavarral foglalkozó kutatásban a klinikai állapot súlyosságát a Globális Klinikai Skálával és az Általános Klinikai Javulás Skálával értékelte. Hiányolható, hogy a PANSS skála nem került felvételre a pozitív, a negatív és az általános pszichopathológiai tünetek mérésére. Különösen hiányolom ezt az alkalmazott gyógyszeres terápia ismertetése kapcsán is, mivel a különböző tüneti kép fényében a farmakoterápiás különbségek eredményesebbek lehettek volna értelmezhetőek. Mi indokolta ennek elmaradását?

A PANSS skála felvételére vonatkozó szakmai javaslat indokolt, a vizsgálat elméleti előkészítése során terveztük a skála alkalmazását. A klinikai szempontok alapján azonban be kellett látnunk, hogy éppen a vizsgálat kiinduló hipotézisét megalapozó klinikai tapasztalat, mely szerint a kannabisz indukálta pszichózis miatt sürgősséggel felvett betegeknél sokkal kifejezettebb az agitáció, át kellett tervezni a vizsgálatot, hiszen ezeknél az agitált pácienseknél a PANSS felvételét technikailag nem tudtuk kivitelezni.

VI. A szakirodalmi adatokkal szemben a nem kannabisz használó szkizofrénia spektrumzavar betegek körében az öngyilkossági kísérlet ötször nagyobb eséllyel fordult elő. Ennek magyarázatára sem az eredmények, sem az interpretáció során nem tér ki. Mi lehet ennek az érdekes jelenségnek a hátterében?

Ennek magyarázatát valóban csak érintettem a dolgozatban, a cikkben azonban kitértünk erre a kérdésre részletesebben. A legkézenfekvőbb magyarázat, hogy (amint arra utaltam a 80. oldalon az

5.5. fejezetben) a kannabiszt nem használók életkora szignifikánsan magasabb volt a kannabisz használókhoz képest, így felvethető, hogy a kannabiszt használó pácienseknél későbbi életkorban a szuicid kísérletek előfordulására vonatkozó különbség kiegyenlítődik. További magyarázatul szolgálhat, hogy amint erre utaltam az 1.8.1. fejezetben, hogy a kannabiszt sok esetben öngyógyító eszközként használják a betegek a diszfória és a depressziós tünetek enyhítésére (Bizzarri et al. 2009), ezért felmerül, hogy a szuicid rizikó azáltal is csökkenhet a kannabisz használók körében, hogy a kannabisz csökkenti a szuicid késztetés hátterében álló depressziós tüneteket. Habár 1 éves utánkövetés kapcsán az derült ki, hogy a permanens kannabisz használat inkább a posztpszichotikus depresszió fenntartását erősíti, az akut pszichotikus tünetek szenvedést okozó hatását elviselhetőbbé teszi, csökkenti a distresszt (Bizzarri et al. 2009). Mivel saját vizsgáltunkban utánkövetés nem történt, a hosszútávú összefüggések tekintetében következtetést nem tudtunk levonni.

A szakirodalomban a szkizofréniával társuló szerhasználatot tárgyaló cikkek egységesen magasabb szuicid rizikóról számolnak be, azonban specifikusan a kannabiszt külön elemző tanulmányok nem annyira egységesek. Egy nagyelemszámú (szkizofrén n=35625; bipoláris zavar n=79279, depresszió n=72530, személyiségzavar n=63958) retrospektív adatelemzés eredménye azt igazolta, hogy a kannabisz használata csak a bipoláris zavarban szenvedőknél emelte a szuicid rizikót (Ostergaard et al. 2017). Koola és mstai (2012) egyedül a kannabisz használata esetén talált csökkent mortalitást szkizofréniával élők körében (n=762) (Koola et al. 2012). Megállapítható tehát, hogy a kannabiszhasználat és a szuicid rizikó kapcsolata nem olyan egyértelmű, mint a kábítószerek többi csoportjában.

VII. Még 2011-ben felvetette a jelölt egy dolgozatában a genetikai tesztelés szükségességét a pszichés mellékhatásokat okozó gyógyszerek biztonságosabb alkalmazása céljából, illeszkedve a személyre szabott gyógyítás kurrens trendjéhez. Mennyiben látja ezt az azóta eltelt 11 év tudományos fejlődésének fényében relevánsnak, illetve megvalósultnak?

A genetikai tesztelés alkalmazásával megvalósítható egyénre szabott gyógyszeres kezelés lehetőségéről a Trends in Pharmacological Science folyóiratban közöltük cikkünket 2011-ben, melynek apropója az volt, hogy a rimonabant nevű CB1 receptor antagonista szer engedélyét egyes személyeknél észlelt szuicid rizikót fokozó mellékhatása miatt világszerte visszavonták (Lazary et al. 2011). A rimonabant a népbetegségként számon tartott, súlyos szövődményekkel járó és koraibb halálozáshoz vezető obesitast hatékonyan képes kezelni és bár a szuicid rizikót fokozó hatást a vizsgálati minta kis részében lehetett csak igazolni, a kezelés lehetőségétől a teljes népesség elesett. A szóban forgó cikkünkben arra hívtuk fel a figyelmet, hogy az öngyilkossági magatartásra hajlamosító genetikai markerek (és egyéb hajlamosító tényezők) tesztelésével szűrhető lenne a szuicid hajlam szempontjából veszélyeztetett populáció, akiknél a rimonabant alkalmazását korlátozni lehetne. Ezzel a megközelítéssel a népesség szintjén is jelentős méretű populációt lehetne biztonságosan kezelni az egyébként súlyos egészségügyi kockázattal járó obesitas miatt, míg a szuicídium szempontjából veszélyeztetett populáció számára korlátozva lenne rimonabant alkalmazása, mint ahogy ezt egyes gyógyszerek esetén, pl.: kumarinszármazékok esetén megvalósult a gyakorlatban is.

A farmakogenomikai kutatások a kezdeti időszakban (2000-es évek eleje) a pszichiátria területén is áttörő klinikai eszközök lehetőségével kecsegtettek, melyekkel alapjaiban lehetne megváltoztatni a farmakológiai kezelések tervezését, biztonságosságát. Később, az adatok gyenge reprodukálhatósága, a pszichés zavarok hátterében húzódó multifaktoriális patomechanizmus, a gyógyszeres kezelésekre adott válasz, illetve mellékhatásokat meghatározó genetikai markerek

feltérképezésének nehézsége jócskán visszavetette ezeket a grandiózus elvárásokat. Ugyanakkor vannak bíztató eredmények, melyek alapján különböző pszichogenomikai teszteket (PGx) sikerült fejleszteni, ezeket egyelőre a magánszektorban értékesítik, a rutin klinikumba használtuk még nem került be, ahogyan a finanszírozásuk sem megoldott (Bousman et al. 2021). A PGx tesztek eredményei alapján javasolható a CYP2D6, CYP2C19, a CYP2C9, a HLA-A és a HLA-B genetikai variánsait tesztelni a különböző pszichofarmakonok használata során (Bousman et al. 2021). Az antidepresszívumok esetében a CYP2C19 gyengén metabolizálók (poor metabolizers, PM) esetén 50%-kal csökkentett dózis alkalmazása javasolt citalopram és az eszcitalopram alkalmazása esetén. A CYP2D6 PM státuszú egyénekben a legtöbb triciklikus antidepresszívum, a fluvoxamin és a paroxetin dózisát szintén a felére kell csökkenteni, míg az ultragyors metabolizálókban (UM) a venlafaxin dózisát 150%-kal magasabb dózisban kell alkalmazni (Bousman et al. 2021). Az antipszichotikumok esetében a CYP2D6 genetikai variánsai állnak a vizsgálatok fókuszában elsősorban a riszperidon és az aripiprazol vonatkozásában (Bousman et al. 2021). A hangulatstabilizálók esetében a valproátot érdemes kiemelni: abban az esetben, ha ritka, súlyos örökletes anyagcsere betegség gyanúja merül fel a családi mintázat alapján, egyes országokban kötelező elvégezni a genetikai tesztet a valproát beállítása előtt (Bousman et al. 2021). Az anxiolítikumok esetén ellentmondásos adatok miatt általánosságban nem javasolt genetikai teszt, kivéve a klobazam és a diazepam esetén a CYP2C19 PM státusz szűrése, mivel ez esetben jelentősen emelkedett gyógyszer plazmaszintek alakulhatnak ki (Bousman et al. 2021). Mindezek alapján elmondható, hogy a genetikai tesztek alkalmazásával már most is elérhetőek olyan genetikai tesztek, melyekkel jelentősen rövidíteni lehet a gyógyszerbeállítás idejét, mivel felesleges próbálkozások helyett a klinikus azonnal a helyes dózist tudja megcélozni. A pszichés zavarok esetében a gyógyszerbeállítás folyamatábana helyes dózis mielőbbi megtalálása rendkívül fontos szempont, mert az ineffektív terápia során súlyosbodó állapot növeli a terápiarezisztencia és a szuicídium kockázatát is. Az állapot súlyosbodásával az egyéni szenvedés, a munkából való kiesés ideje (megjegyzés: a munkaképes korú depressziós betegek betegállományban töltött idő költségterhéről Sigfried Kasper professzor vezetésével publikáltunk közös cikket; (Volz et al. 2022)) és az egészségügyi ellátás költsége meghaladja a genetikai tesztelés költségét, ezért a genetikai tesztelés bevezetése a rutin klinikai gyakorlatba racionális megoldásként kell, hogy megjelenjen a jövőben.

A témában 2016-ban közöltem a farmakogenetikai tesztelés előnyeit és lehetséges korlátait bemutató cikkemet (Lazary et al. 2016). Ebben a tanulmányban arra hívtam fel a figyelmet, hogy miközben a farmakogenetikai eredmények alapján lehetségessé válhat különböző tesztek alkalmazása a gyógyszeres kezelés tervezésében, a szakmai, politikai és ipari szereplők törekvéseinek összehangolása nélkül a klinikai gyakorlatban is rutinszerűen alkalmazható, megfelelően finanszírozott tesztelés várat magára.

VIII. Kiemelném, hogy jól foglalja össze eredményeit a 20. ábrán, ahol a gyermekkori trauma, a CB1R, a CB2R és a FAAH enzimet kódoló gének affektív vulnerábilitásra gyakorolt hatását mutatja be.

Köszönöm a pozitív visszajelzést.

IX. Az aripiprazol gyakoribb alkalmazását bemutatva a kannabiszt használó szkizofrénia spektrumzavarban, nem említi a parciális dopamin agonisták jótékony hatását a kettős diagnózisú betegek esetében. Kérem, válaszában térjen ki erre.

Köszönöm a kérdést, az aripiprazol D2 parciális agonista hatása valóban jelentőséggel bír a kettős diagnózisú páciensek kezelésében. Amint arra dolgozatomban is utaltam, a szkizofréniához társuló szerfüggőség igen magas arányú komorbiditását több elmélet is próbál magyarázni. A legtöbbet idézett, legkorábbi megfigyelés az illegális szerek öngyógyító jelleggel történő alkalmazása (Khantzian 1985; Schneier and Siris 1987). Ezt a későbbiekben további hipotézisek egészítették ki, mert számos adat utalt arra, hogy az öngyógyítás modellje nem képes teljesen megmagyarázni a jelenséget. Anne-Noel Samaha 2014-ben publikált cikkében kifejti, hogy a tartós D2 receptor blokkolás típusos antipszichotikum használata esetén a striatum dopamin D2/3 receptorok szuperszenzitivitásán keresztül hozzájárul a jutalmazó rendszer diszregulációjához, ami az addikciós zavarok kialakulásának kedvez (Samaha 2014). Ennek kapcsán a szerző felveti, hogy kettős diagnózis esetén, vagy addiktív zavarra való hajlam gyanúja esetén a típusos, magas D2 receptor affinitású antipszichotikum alkalmazását javasolt elkerülni, vagy alacsony dózisban használni. A szerző külön nem tárgyalja a parciális agonista aripiprazol alkalmazásnak előnyét e tekintetben, de elméletéből értelemszerűen következik, hogy az aripiprazol alkalmazásával elkerülhető a dopamin szuperszinzitivtás kialakulásának esélye, amivel csökkenthető az addikcióra való hajlam (Samaha 2014). Ugyanezt támasztja alá, hogy a klozapinnal (mely szintén gyenge D2 affinitással bír) kapcsolatosan erős adatok szólnak amellett, hogy szkizofréniához társuló szerhasználati zavar kezelésében jobb terápiás eredményeket lehet elérni, mint a többi antipszichotikum használatával, amint ezt a Current Pharmaceutical Design folyóiratban publikált tanulmányomban is megállapítottam (Lazary 2012). Az aripiprazol vonatkozásában egyelőre csak csekély számú klinikai vizsgálat létezik, de Skryabin és mtsai által 2021-ben közölt vizsgálatában 90 beteg 21 napig tartó antipszichotikummal való kezelése alapján a kvetiapint és az aripiprazolt hasonlította össze és azt találták, hogy a PANSS pontszámokat tekintve az aripiprazol és a kvetiapin hasonlóan effektív volt, míg a szerdependencia tekintetében az aripiprazol bizonyult hatékonynak (Skryabin et al. 2021).

X. A repetitív transzkraniális mágneses stimulációs vizsgálat esetében mennyiben tekinthető limitációnak a klinikai tünetek javulása és a neurokognitív tesztekkel mért változások vonatkozásában, hogy a kutatásban nem volt kontrollcsoport. Mi indokolta ennek elmaradását?

Annak ellenére, hogy vizsgálatunkban kontrollcsoportot nem alkalmaztunk és ez valamelyest korlátozó erejű az eredmények interpretációját illetően, a neurokognitív tünetek javulásának elmaradásáról számos tanulmány számol be. Hyde és mtsai (2022) a Molecular Biology folyóiratban közölt metaanalízisében arról számolnak be, hogy a neurokognitív funkciók egyik területen sem változtak érdemben a depresszív zavarban szenvedő páciensek esetén rTMS kezelés következtében (Hyde et al. 2022). Megjegyezném, hogy hazai munkacsoport szintén a neurokognitív funkciókkal kapcsolatos eredményt publikált 2021-ben a Neuroscience folyóiratban (Holczer et al. 2021) és úgyszintén nem találtak szignifikáns változást.

A kontroll csoport vizsgálatához a TMS kezelés esetén speciális eszköz, ún. sham kezelőfej szükséges, melyhez a bemutatott vizsgálat során nem volt hozzáférésünk, ugyanakkor fontos kiemelni, hogy az általunk alkalmazott TMS készülék beszerzésének idején elérhető sham kezelőfej megoldások még kezdetlegesek voltak, a páciensek számára szinte lehetetlen volt biztosítani a mágneses impulzust meggyőzően imitáló berendezést, hiszen a kezelést speciális hanghatás, a hajas fejbőrön meghatározott érzet kell, hogy kísérje, különben a páciens könnyen észreveheti, hogy nem az aktív kezelésben részesül, ami torzíthatja az eredményeket (Mennemeier et al. 2009). A másik probléma a kezdeti megoldásokkal az volt, hogy a mágneses stimulációs hatást gyengített formában közvetítette a sham kezelőfej is, ezért nem lehetett tökéletesen kizárni, hogy mérsékelt formában ugyan, de

hatást fejt ki a kezelőfej a placebó kezelés esetén is (Mennemeier et al. 2009). Napjainkban elektromos stimuláló elektródát fejlesztettek ki a fejbőrön érzékelt hatás eléréséhez (Mennemeier et al. 2009). A kettős-vak elrendezést biztosítása még nagyobb kihívást jelent (vagyis amikor a kezelést végző személy számára sem ismert, hogy az adott páciens aktív vagy placebó kezelést kap-e) biztosítása még nagyobb kihívást jelent (Razza et al. 2018). Munkacsoportunknak 2022-ben sikerült beszereznie a legkorszerűbb kezelőrendszert, melynél biztosított a kettős-vak kezelés lehetősége, a továbbiakban ennek a gépnek az alkalmazásával tervezünk új vizsgálatokat.

XI. A 84. oldalon a „pszichogenetikai eredmény" megofgalmazás értelemzavaró., mivel a szerző szándékától eltérő asszociációkat is kelt.

Köszönöm az észrevételt, valóban helytelen a szóhasználat, helyette a pszichogenomikai kifejezést kellett volna használni.

XII. Formai szempontból sajnos ki kell emelni, hogy az értekezés zavaróan sok elírást, elütést, következetlen orvosi helyesírásbeli megfogalmazást tartalmaz, lényegesen gondosabb átnézés, szerkesztés lett volna indokolt a jelölt részéről.

Sajnos technikai hiba miatt véletlenül nem a gépelési hibák kijavításával elmentett verzió került leadásra, ezért elnézést kérek.

Remélem, hogy sikerült kielégítő válaszokat írnom és elfogadásra érdemesnek tartja professzor úr.

Tisztelettel:

dr. Lazáry Judit

Budapest, 2022.10.21.

Irodalomjegyzék

Berk, M. and Dodd, S. (2005), 'Bipolar II disorder: a review', *Bipolar Disord,* 7 (1), 11-21.

Bizzarri, J. V., et al. (2009), 'Substance use in severe mental illness: self-medication and vulnerability factors', *Psychiatry Res,* 165 (1-2), 88-95.

Bousman, C. A., et al. (2021), 'Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry', *Pharmacopsychiatry,* 54 (1), 5-17.

Caspi, A., et al. (2005), 'Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction', *Biol Psychiatry,* 57 (10), 1117-27.

Castaneto, M. S., et al. (2014), 'Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications', *Drug Alcohol Depend,* 144, 12-41.

D'Souza, D. C., et al. (2004), 'The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis', *Neuropsychopharmacology,* 29 (8), 1558-72.

De Marchi, N., et al. (2003), 'Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia', *Lipids Health Dis,* 2, 5.

Fava, G. A. (1994), 'Do antidepressant and antianxiety drugs increase chronicity in affective disorders?', *Psychother Psychosom,* 61 (3-4), 125-31.

Fava, G. A. and Offidani, E. (2011), 'The mechanisms of tolerance in antidepressant action', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,* 35 (7), 1593-602.

Fornaro, M. and Giosue, P. (2010), 'Current nosology of treatment resistant depression: a controversy resistant to revision', *Clin Pract Epidemiol Ment Health,* 6, 20-4.

Fornaro, M., et al. (2019), 'The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications', *Pharmacol Res,* 139, 494-502.

Hoffman, A. F., et al. (2010), 'Control of cannabinoid CB1 receptor function on glutamate axon terminals by endogenous adenosine acting at A1 receptors', *J Neurosci,* 30 (2), 545-55.

Hoffman, A. F., et al. (2017), 'Disruption of hippocampal synaptic transmission and long-term potentiation by psychoactive synthetic cannabinoid 'Spice' compounds: comparison with Delta(9) -tetrahydrocannabinol', *Addict Biol,* 22 (2), 390-99.

Holczer, A., et al. (2021), 'The Effects of Bilateral Theta-burst Stimulation on Executive Functions and Affective Symptoms in Major Depressive Disorder', *Neuroscience,* 461, 130-39.

Huffman, J. W., et al. (1996), 'Synthesis and pharmacology of a very potent cannabinoid lacking a phenolic hydroxyl with high affinity for the CB2 receptor', *J Med Chem,* 39 (20), 3875-7.

Hyde, J., et al. (2022), 'Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials', *Mol Psychiatry,* 27 (6), 2709-19.

Khantzian, E. J. (1985), 'The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence', *Am J Psychiatry,* 142 (11), 1259-64.

Koola, M. M., et al. (2012), 'Alcohol and cannabis use and mortality in people with schizophrenia and related psychotic disorders', *J Psychiatr Res,* 46 (8), 987-93.

Lazary, J. (2012), 'Psychopharmacological boundaries of schizophrenia with comorbid cannabis use disorder: a critical review', *Curr Pharm Des,* 18 (32), 4890-6.

Lazary, J., et al. (2011), 'Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB(1) receptor antagonists', *Trends Pharmacol Sci,* 32 (5), 270-80.

Lazary, J., et al. (2016), '[Personalized medicine in psychiatry: nightmare of the industry?]', *Neuropsychopharmacol Hung,* 18 (3), 137-42.

McEwen, B. S. (2004), 'Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders', *Ann N Y Acad Sci,* 1032, 1-7.

Mennemeier, M., et al. (2009), 'Sham Transcranial Magnetic Stimulation Using Electrical Stimulation of the Scalp', *Brain Stimul,* 2 (3), 168-73.

O'Tuathaigh, C. M., et al. (2012), 'Genetic vs. pharmacological inactivation of COMT influences cannabinoid-induced expression of schizophrenia-related phenotypes', *Int J Neuropsychopharmacol,* 15 (9), 1331-42.

Ostergaard, M. L. D., Nordentoft, M., and Hjorthoj, C. (2017), 'Associations between substance use disorders and suicide or suicide attempts in people with mental illness: a Danish nation-wide, prospective, register-based study of patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, unipolar depression or personality disorder', *Addiction,* 112 (7), 1250-59.

Palmatier, M. A., Kang, A. M., and Kidd, K. K. (1999), 'Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles', *Biol Psychiatry,* 46 (4), 557-67.

Pertwee, R. G. (2006), 'The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview', *Int J Obes (Lond),* 30 Suppl 1, S13-8.

Post, R. M. (1992), 'Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder', *Am J Psychiatry,* 149 (8), 999-1010.

Razza, L. B., et al. (2018), 'A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,* 81, 105-13.

Rivera, P., et al. (2015), 'Pharmacological blockade of the fatty acid amide hydrolase (FAAH) alters neural proliferation, apoptosis and gliosis in the rat hippocampus, hypothalamus and striatum in a negative energy context', *Front Cell Neurosci,* 9, 98.

Robbe, D., et al. (2001), 'Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens', *J Neurosci,* 21 (1), 109-16.

Rodriguez-Munoz, M., et al. (2016), 'Endocannabinoid control of glutamate NMDA receptors: the therapeutic potential and consequences of dysfunction', *Oncotarget,* 7 (34), 55840-62.

Samaha, A. N. (2014), 'Can antipsychotic treatment contribute to drug addiction in schizophrenia?', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,* 52, 9-16.

Schifano, F., et al. (2015), 'Novel psychoactive substances of interest for psychiatry', *World Psychiatry,* 14 (1), 15-26.

Schneier, F. R. and Siris, S. G. (1987), 'A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice', *J Nerv Ment Dis,* 175 (11), 641-52.

Skryabin, V. Y., et al. (2021), 'Atypical antipsychotics in the treatment of patients with a dual diagnosis of schizophrenia spectrum disorders and substance use disorders: the results of a randomized comparative study', *J Addict Dis,* 39 (4), 513-25.

van Amsterdam, J., Brunt, T., and van den Brink, W. (2015), 'The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects', *J Psychopharmacol,* 29 (3), 254-63.

Volz, H. P., et al. (2022), 'Sick leave duration as a potential marker of functionality and disease severity in depression', *Int J Psychiatry Clin Pract,* 1-11.

Winstock, A. R. and Barratt, M. J. (2013), 'Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample', *Drug Alcohol Depend,* 131 (1-2), 106-11.