

Posudek Dizertační práce (OR Neurovědy) MUDr. G. Bízika
Neuroimmune and endocrine correlates of stress response and dissociation in affective disorders.

Práce Dr. Bízika se věnuje problematice neuroimunitních a endokrinních korelátů psychických onemocnění se zvláštním zřetelem na mechanismus disociace. Práce je napsaná na 92 stranách s tím, že vlastní text práce zahrnující jak teoretickou, tak experimentální část je napsaný na 45 stranách.

V teoretické části autor nejprve přibližuje neurobiologii stresové odpovědi a její roli v patofyziologii deprese a dalších duševních poruch. Tyto partie jsou napsané mimořádně zdařile a recenzent vysoce oceňuje nejen věcný obsah, ale i zralý odborný jazyk. Výjimku tvoří podkapitola věnovaná imunitní dysregulaci, která je napsaná pouze na půl stránky a s ohledem na téma a titul disertační práce by měla být nejen delší, ale především by měla pokrývat problematiku imunitní dysregulace u afektivních poruch do větší hloubky včetně dnes již vcelku dobře popsání vlivu pro-inflamatorních cytokinů na změny neurobiologie mozku. Oddíl by rovněž měl podrobněji přibližovat vzájemné interakce mezi imunitním systémem a v předchozích částech dobře a výstižně popsanými mechanismy stresové odpovědi. Následující oddíly teoretické části se věnují konceptu allostatických (vs. homeostatických) mechanismů a nakonec vlastním disociacím. V oblasti disociací (hlavní předmět práce) pak autor popisuje především fenomenologii, klasifikaci a vztah k traumatizaci a trochu chybí recentní neurobiologické modely disociace založené na morfologickém a funkčním zobrazení mozku.

Shrnuto, teoretické části jsou napsané zralým stylem a některé oddíly považují za mimořádně zdařilé. Na druhou stranu je teoretické část trochu nevyvážená a některé aspekty jsou popsány příliš úsporně. Recenzentovi přijde škoda, že v těchto částech nezdůraznil autor vlastní příspěvek k problematice, což je např. patrné i z toho, že vlastní práci věnovanou TNF-alfa u deprese resp. disociace (tedy první studie, na níž je založena empirická část) není uvedena v *Literatuře* dizertace. Formálním nedostatkem je však absence obecnějšího Úvodu celé dizertace, ve kterém by autor měl přiblížit, o čem vlastně dizertace bude a jaké si klade cíle. Chybění tohoto Úvodu je pak citelné při přechodu z teoretické do vlastní experimentální části práce, kdy čtenář neví, na jaké otevřené otázky (měly by jasně vyplývat z teoretické části) se originální studie vlastně zaměřují.

Empirická část práce je založená na dvou studiích, ve kterých se autoři věnovali disociativním příznakům u deprese a jejich vztahu k TNF-alfa (první studie) a k hladině kortizonu a prolaktinu (druhá studie). Právě chybějící Úvod by měl čtenáře seznámit s celou strukturou disertační práce s uvedením citací publikovaných verzí obou studií, na kterých je založena Empirická část práce. Ve stávající podobě se mi nepodařilo v celé práci nalézt citační odkaz na obě studie, ale porovnáním s databázemi předpokládám, že první prezentovaná práce je: *Bizik G, Bob P, Raboch J, Pavlat J, Uhrova J, Benakova H, Zima T. 2014. Dissociative symptoms reflect levels of tumor necrosis factor alpha in patients with unipolar depression. Neuropsychiatr Dis Treat 10:675-679* a druhá práce je: *Bob P, Fedor-Freybergh P, Jasova D, Bizik G, Susta M, Pavlat J, Zima T, Benakova H, Raboch J. 2008. Dissociative symptoms and neuroendocrine dysregulation in depression. Med Sci Monit 14:CR499-CR504.* Obě práce jsou prezentovány ve standardní struktuře vědeckého článku. V této souvislosti mi není úplně jasné, proč nebyly prostě vloženy kopie publikované v časopisech. V první studii autoři v souboru 66 nemocných zjistili negativní korelaci mezi

TNF-alfa a symptomy psychické a somatické disociace. Vcelku překvapivě však nezjistili vazbu tohoto cytokinu na intenzitu deprese (hodnocená BDI-II). Druhá práce přinesla v souboru 40 depresivních osob zjištění, že prolaktin pozitivně koreluje s psychickou disociací a kortizol negativně koreluje se somatoformní disociací.

Dotazy oponenta na autora Dizertační práce:

1) V první studii empirické části nebyla zjištěna korelace mezi TNF-alfa a BDI. Jedním z důvodů může být heterogenita antidepressivní medikace. Věnovali se autoři této otázce a hodnotili souvislost mezi typem antidepressiva, dobou jeho podávání a hladinou TNF-alfa?

2) Jedno z vysvětlení překvapivého nálezu negativní korelace mezi disociacemi a TNF-alfa, které autoři předkládají je možný mediující vliv IL-6, který by mohl snižovat hladinu TNF-alfa. Testovali autoři tuto zajímavou hypotézu, resp. mají k dispozici stanovené hladiny obou cytokinů u nějakého souboru?

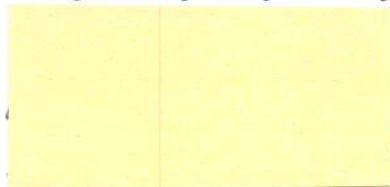
3) Jak autoři správně zdůrazňují v Diskuzích obou studií, absence kontrolního souboru zdravých osob výrazně limituje heuristickou hodnotu obou publikací. Recenzent si tedy dovoluje položit otázku, zda mají autoři k dispozici hladiny TNF-alfa, prolaktinu a kortizolu u zdravých osob, res. zda by se aplikant mohl vyjádřit o otázce, zda resp. v jakém směru byly hladiny TNF-alfa, prolaktinu a kortizolu v jeho klinických soborech změněné.

4) V oblasti somatických disociací hodnocených nástrojem SDQ-20 zjistili autoři negativní korelaci s TNF-alfa (první práce) a negativní korelaci s kortizolem (druhá práce). Mohl by se aplikant pokusit zaspiklovat nad příčinami této inkonzistence (protizánětlivě působící kortizol by měl hladinu TNF-alfa spíše snižovat, tzn. korelace by měly jít proti sobě)?

5) Mohl by se autor pokusit o syntézu nálezů z obou studií, tedy navrhnout jak TNF-alfa, prolaktin a kortizol ovlivňují patofyziologii vlastní disociace s vysvětlením překvapivé skutečnosti, že žádná ze studovaných proměnných neprokázala souvislost s intenzitou deprese hodnocenou BDI.

6) Mohl by autor přiblížit současné funkčně neuroanatomické nálezy u disociací a porovnat překryv těchto nálezů s poznatky o depresivní poruše? Tento překryv by mohl podpořit východisko práce založené na předpokladu, že disociativní mechanismus se podílí na patofyziologii afektivních poruch.

Shrnutí: Původní práce autora zahrnují celkem 6 publikací s IF, z toho tři prvoautorské publikace. Prvoautorství těchto 3 rukopisů svědčí o aktivním podílu autora na tomto výzkumu a prokazuje dobrou orientaci v problematice. Aplikant splňuje nároky kladené na postgraduálního studenta OR Neurovědy. Práci proto doporučuji k obhajobě udělení titulu PhD.



Prof. MUDr. Jiří Horáček, PhD.
Národní ústav duševního zdraví
3. lékařská fakulta UK Praha

V Praze dne 2. 9. 2015