

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Endofenotípusok alkalmazása a depresszió patomechanizmusának megismerésében



Dr. Juhász Gabriella

**SEMMELWEIS EGYETEM, GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR,
GYÓGYSZERHATÁSTANI INTÉZET**

**SEMMELWEIS EGYETEM, NEMZETI AGYKUTATÁSI PROGRAM, GENETIKAI AGYI
KÉPALKOTÓ MIGRÉN KUTATÓCSOPORT**

2018

Budapest

Tartalom

Rövidítések jegyzéke.....	3
1. Bevezetés.....	4
1.1 Az endofenotípus definíciója és alkalmazása	5
2. Célkitűzések	7
2.1 Hogyan alkalmazhatók a személyiségvonások mint endofenotípusok a depresszió patomechanizmusának kutatásában?.....	7
2.2 Hogyan alkalmazhatók a kognitív folyamatokat vizsgáló tesztek mint endofenotípusok a depresszió kutatásában?	8
2.3 Melyik képző endofenotípusok alkalmazhatóak a depresszió kutatásában?	9
3. Módszerek rövid leírása.....	11
3.1 Személyiségvonások mint endofenotípusok a depresszió kutatásában.....	11
3.2 Mérhető neurokognitív mutatók mint endofenotípusok a depresszió kutatásában	12
3.3 Képző endofenotípusok.....	13
4 Az eredmények összefoglalása	13
4.1 Hogyan alkalmazhatók a személyiségvonások mint endofenotípusok a depresszió patomechanizmusának kutatásában?.....	14
4.2 Hogyan alkalmazhatók a kognitív folyamatokat vizsgáló tesztek mint endofenotípusok a depresszió kutatásában?	16
4.3 Melyik képző endofenotípusok alkalmazhatóak a depresszió kutatásában?	20
5. Új eredmények	25
6 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája	27
6.1 A disszertáció témájában a PhD értekezést követően megjelent első vagy utolsó szerzős közlemények	27
6.2 A disszertáció témájában a PhD értekezést követően megjelent társszerzős közlemények	28
7. Irodalomjegyzék	29

Rövidítések jegyzéke

5HTTLPR	szero-tonintranszporter-gén hosszúságpolimorfizmusa
ACC	Anterior Cingulate Cortex (elülső cinguláris kéreg)
ATP	Adenosine Triphosphate
ATP6V1B2	V-type proton ATPase subunit B kódoló gén
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor (agyi eredetű növekedési faktor)
BFI	Big Five Inventory
BHS	Beck Hopelessness Scale (Beck Reménytelenség Skála)
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent szignál
BSI	Brief Symptom Inventory (Rövid Tünetleltár)
cAMP	ciklikus adenosin 3',5'-monofoszfát
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Cambridge Cognition Ltd
CHA	Childhood Adversity (Gyermekkori rossz bánásmód)
CNR1	endokannabinoid receptor 1 (CB1) gén
COMT	katekol-O-metiltranszferáz enzim
CREB1	ciklikus adenosin monofoszfát-érzékeny válasz elem-kötő fehérje
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DSM	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
EEG	Elektroencefalográfia
EPQ	Eysenck Personality Questionnaire (Eysenck-féle Személyiség Kérdőív)
FDR	False Discovery Rate (hamis találati arány)
FWE	Family-Wise Error
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging (funkcionális mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat)
HTR1A	szero-tonin 1A receptor gén
IVE	Impulsivity Inventory
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
MDD	Major Depressive Disorder (major depressziós zavar)
MR	Mágneses Rezonancia
MTHFD1L	mitokondriális mono-funkciós 10-formiltetrahidrofolát-szintetáz enzimet kódoló gén
MTHFR	5,10-metiléntetrahidrofolát-reduktáz fehérjét kódoló gén
NEO-PI-R	Revised NEO Personality Inventory
NewMood	New Molecules for Mood Disorders
NTRK2	Neurotrofikus Tirozin Kináz receptor 2 gén
PAL	Paired Associate Learning
PCC	Posterior Cingulate Cortex (hátsó cinguláris kéreg)
REM	Rapid Eye Movement
REMEI	REmission MEchanisms in Depression
RLE	Recent Negative Life Events
SLC6A4	szero-tonintranszporter gén
SOC	Stockings of Cambridge
SOC ITT	SOC Initial Thinking Time (SOC kezdeti gondolkodási idő)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (szelektív szero-tonin visszavétel gátló)
STAI	State Trait Anxiety Inventory (Vonás- és Állapotszorongás Kérdőív)
TOMM40	Translocase of Outer Mitochondrial Membrane 40 (külső mitokondriális membrán transzlokáz egyik alegységét kódoló) gén
TPH1	Triptofán Hidroxiláz 1
TPH2	Triptofán Hidroxiláz 2
VBM	Voxel Based Morphometry
ZSDS	Zung-Self-rating Depression Scale (Zung-féle Önértékelő Depresszióskála)

1. Bevezetés

A depresszióra irányuló intenzív kutatások ellenére még ma sem ismerjük a depresszió kialakulásának pontos patomechanizmusát és neurobiológiai alapjait. A megfigyelés, hogy a depresszió családokban halmozódik az örökletesség és genetikai tényezők szerepét vetette fel. Átfogó vizsgálatok igazolták, hogy a depresszió örökletessége 37% (Sullivan *et al.*, 2000), mely egyben bizonyítja a környezeti hatások már korábban is ismert nagyon fontos szerepét (Kendler *et al.*, 2004). A depresszió kialakulását elősegítik a korai gyermekkorban elszenvedett olyan negatív életesemények, mint a bántalmazás vagy elhanyagolás (Bernstein *et al.*, 1994), melyhez hozzáadódnak a későbbi életkorban megélt stresszt okozó hatások, így például a munkahely elvesztése, az anyagi nehézségek, vagy a társas kapcsolatok károsodása (Brugha *et al.*, 1985). Mindezek alapján feltételezhető, hogy rendkívül komplex és multifaktoriális betegségről van szó.

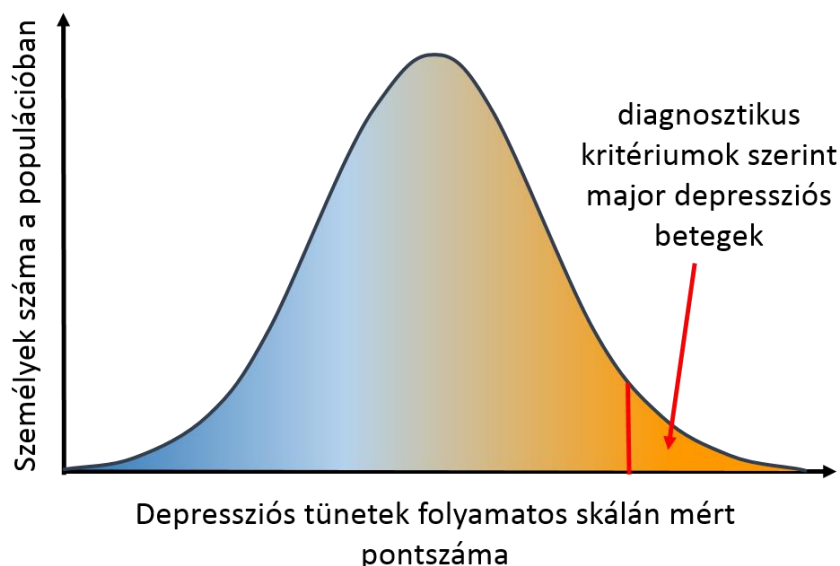
A diagnosztikus kategóriák a klinikumban nélkülözhetetlenek, és megalkotóik elsősorban a megbízhatóságra helyezik hangsúlyt, ezzel azonban biológiai validitásuk csorbát szenvedhet (Kendler, 1990). Már a depresszió korai leírásaiból is nyilvánvaló, hogy bizonyos élethelyzetekben a depresszióhoz hasonló tünetek természetes, nem patológias módon is előfordulhatnak (Horwitz *et al.*, 2015). Ezen állapotok átmenetiek, súlyosságuk a helyzetnek megfelelő, azonban a háttérükben meghúzódó élettani folyamatok jelentős átfedést mutathatnak a depresszióval mint betegséggel. Jelenlegi diagnosztikus kritériumaink a tünetek elhúzódó fennállásán és a funkció jelentős károsodásán alapulnak, melyek valószínűleg nem tükrözik a neurobiológiai folyamatok mibenlétét.

Annak felismerése, hogy a gyakori betegségek, mint például a depresszió, sok, egyenként kishatású genetikai variáns hatásának eredőjeként alakulnak ki, rávilágított arra, hogy ezek a betegségek legjobban folyamatos, mérhető vonásokkal jellemezhetők, melyek a populációban gaussi eloszlást mutatnak (Plomin *et al.*, 2009) (1. ábra). Depresszió esetén például számos olyan egyén lehet a populációban, akik nem merítik ki a diagnosztikus kritériumokat, azonban több-kevesebb szubklinikus tünettől rendelkeznek. Sőt, feltételezhető az is, hogy depressziós tünetek más neuropszichiátriai vagy testi betegség részjelenségeként is felléphetnek, melyek ugyan közös patomechanizmussal rendelkeznek, de nem diagnosztizálhatók major depressziós zavarként.

A fentieket figyelembe véve egy eset-kontroll felépítésű vizsgálat során jelentősen gyengül az esélyünk a patológiailag fontos neurobiológiai folyamatok felismerésére, mivel ebben az esetben a beteg és egészséges alanyaink számos közös genetikai rizikó faktort hordoznak, melyek betegséghez vezető biológiai folyamatokat kódolnak. Ez felveti az igényt,

hogy más módon közelítsük meg és írjuk le a diagnosztikus kategóriákhoz vezető folyamatokat.

1. ábra. A depresszió mint folyamatos vonás [adaptálva: (Plomin *et al.*, 2009)]



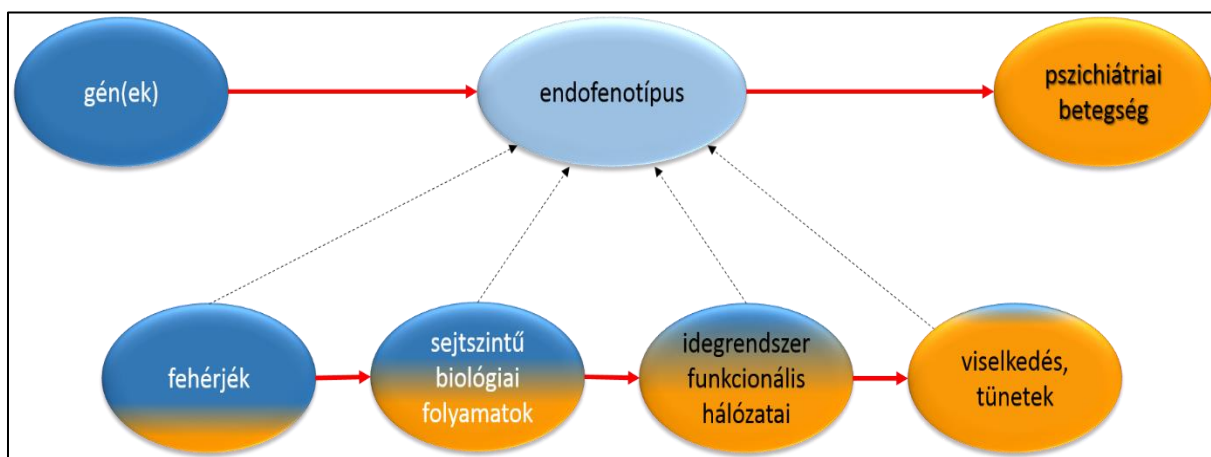
1.1 Az endofenotípus definíciója és alkalmazása

Az a felismerés, hogy a pszichiátriai kórképek rendkívül összetettek, és a leíró jellegű diagnosztikus kategóriák mögött nem sikerül egyértelmű biológiai folyamatokat és genetikai rizikó faktorokat feltárni, vezetett oda, hogy a diagnózisokon átívelő, szubklinikusan is jelen lévő vonások tanulmányozása vált elsődlegessé a kutatók számára (Leboyer *et al.*, 1998). A pszichiátriai betegségek patomechanizmusának vizsgálatára alkalmas vonások kiválasztása azonban nem egyszerű feladat. Az alapvető cél olyan folyamatos skálán mérhető változók azonosítása, melyek jelen vannak azokban a betegségekre hajlamos, de még egészséges személyekben is, akik a betegsége (esetünkben a depresszióra) hajlamosító genetikai rizikóvariánsokat hordoznak. Mivel ezek a vonások egyéni belüli jellemzők, melyek speciális módszerekkel válnak megfigyelhetővé, e változókat endofenotípusnak nevezték (Gottesman & Gould, 2003), melynek több definíciója is született.

Az endofenotípus elmélet háttérében meghatározó elgondolás volt, hogy a pszichiátriai betegségek több endofenotípus együttes hatása révén alakulnak ki (Cannon & Keller, 2006). Az endofenotípusok ennek megfelelően egyértelműbb és szűkebb fenotípusokat jelölnek,

melyek egyszerűbb, jobban azonosítható genetikai háttérrel rendelkeznek, és okozati kapcsolatban állnak a betegséggel (2. ábra).

2. ábra. Az endofenotípus klasszikus modellje



Az endofenotípusok esetén a buborék színe jelzi, hogy az adott mérhető biológiai változó milyen közel helyezkedik el a génhez, illetve a vizsgálni kívánt betegséghez.

Endofenotípusként alkalmazhatók biokémiai (pl. plazma koleszterinszint), endokrinológiai (pl. szérumszintű kortizolszint), neurofiziológiai (pl. EEG-vel mérhető REM (Rapid Eye Movement) fázis időtartama), neuroanatómiai (pl. a hippocampus mérete), kognitív (pl. munkamemória) vagy neuropszichológiai (pl. neuroticizmus) változók (Leboyer *et al.*, 1998). Az endofenotípusok az eredeti elgondolás szerint segítik a betegségek biológiai, genetikai alapjainak megismerését, hozzásegítenek hasznos állatmodellek kidolgozásához, összesítve elsősorban kutatási célokat szolgálnak, melyek azonban hosszútávon a pszichiátriai betegségek megértését és így optimálisabb diagnosztizálását és kezelését segítik elő.

A klasszikus endofenotípus kritériumoknak azonban számos betegséggel kapcsolatos változó nem felel meg (Bearden & Freimer, 2006). Így például a betegség során jelentős állapotfüggést mutató változók, vagy a környezeti hatásokat tükröző, bizonytalan örökletességet mutató változók nem illenek az eredeti endofenotípus koncepcióba (Kendler & Neale, 2010, Walters & Owen, 2007). Ezen kívül egyre több vizsgálat utal arra, hogy a pszichiátriában endofenotípusként alkalmazott mérhető változók ugyanolyan mértékben rendelkeznek komplex genetikai háttérrel, mint maguk a pszichiátriai betegségek (Flint & Munafo, 2007, Flint *et al.*, 2014). Ennek ellenére a gondosan mért, validált nem típusos endofenotípusok segíthetik a betegség patomechanizmusának megértését, akkor is, ha epifenoménnak jelennek meg, vagy szintén komplex genetikai háttérrel bírnak (Walters & Owen, 2007), vagy esetleg környezeti hatásokat közvetítenek (Kendler & Neale, 2010).

A fentieket figyelembe véve, ismereteink bővülésével a (típusos vagy nem típusos) endofenotípusok használatától várt eredmények is új értelmet nyertek. Nevezetesen háttérbe szorult az az elvárás, hogy egy-egy betegség eddig nem ismert genetikai hátterére világítsanak rá, ehelyett a humán genetikai vizsgálatok és állatmodellek által azonosított rizikó génvariánsok és környezeti hatások adott betegségben betöltött szerepének megértését szolgálják (Flint *et al.*, 2014, Kendler & Neale, 2010, Walters & Owen, 2007).

2. Célkitűzések

Az első átfogó összefoglaló tanulmány a depresszió vizsgálatára alkalmasnak tűnő feltételezhető endofenotípusokról 2004-ben jelent meg (Hasler *et al.*, 2004). Ezzel párhuzamosan indult saját kutatómunkánk is ezen a területen, három szinten vizsgálva, hogy a depresszióhoz köthető mely fenotípusok segíthetik elő a depresszió patomechanizmusának megértését és ezek milyen jellegzetességekkel bírnak. Az első szinten minél nagyobb elemszámú önkéntes bevonására törekedtünk, így önkitöltős kérdőíveket alkalmaztunk. A második szinten személyes interjú során különböző neuropszichológiai számítógépes feladatokat alkalmaztunk, míg a résztvevők egy kisebb csoportjában, a harmadik szinten agyi funkcionális és strukturális mágneses rezonancia vizsgálatokat végeztünk. Vizsgálataink egy része a depresszióval kapcsolatba hozható endofenotípusok és kandidáns gének összefüggéseinek vizsgálatára irányult. Vizsgálataink másik részében a potenciális endofenotípusok és a depressziós állapot, valamint annak kezelése közötti kapcsolatokat vizsgáltuk. Az alábbi kérdésekre kerestük a válaszokat:

2.1 Hogyan alkalmazhatók a személyiségvonások mint endofenotípusok a depresszió patomechanizmusának kutatásában?

Ezzel kapcsolatos hipotéziseink:

I. A neuroticizmus mint a depresszió endofenotípusa a különböző stresszhatásokra érzékeny genetikai rizikófaktorok azonosítására alkalmas

Vizsgált modellek:

- a) *SLC6A4* gén *5HTTLPR* polimorfizmusa
- b) *CNR1* gén haplotípusai
- c) *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmusa
- d) Migrén

- II. A neuroticizmussal részben átfedő impulzivitás olyan genetikai rizikófaktorok vizsgálatára is alkalmas endofenotípus, melyek nem mutatnak közvetlen összefüggést a neuroticizmussal**

Vizsgált modellek:

- a) *COMT* gén haplotípusai

- III. A depresszióra hajlamosító genetikai rizikófaktorok további személyiségvonásokon mint endofenotípusokon keresztül is kifejthetik hatásukat**

Vizsgált modellek:

- a) *CNR1* gén haplotípusai
b) Migrén
c) *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusa

- IV. Az együtt előforduló (komorbid) betegségek közös endofenotípusai átfedő genetikai rizikót jeleznek**

Vizsgált modellek:

- a) Migrén és a *CNR1* gén kapcsolata
b) Az Alzheimer-betegséggel asszociációt mutató *TOMM40* gén vizsgálata depresszióban

2.2 Hogyan alkalmazhatók a kognitív folyamatokat vizsgáló tesztek mint endofenotípusok a depresszió kutatásában?

Ezzel kapcsolatos hipotéziseink:

- I. A rumináció, mely az egyént ért negatív élményeken, rossz hangulaton való rágódást jelent és a depresszió egyik legfontosabb kognitív jellemzője, endofenotípusként depresszióra hajlamosító genetikai rizikófaktorok hatásmechanizmusát jelzi**

Vizsgált modellek:

- a) *CREB1-BDNF-NTRK2* genetikai útvonal
b) a folát útvonal *MTHFR* és *MTHFD1L* génjének polimorfizmusai
c) *COMT* gén haplotípusai

II. A fokozott figyelem és fokozott érzékenység a szomorú vagy negatív érzelmi ingerekre (negatív érzelmi torzítás) a depresszióra való hajlam és a terápiás válasz endofenotípusa lehet

Vizsgált modellek:

- a) A depressziós állapot hatása az Arc érzelemfelismerés feladatra
- b) Az antidepresszív kezelés hatása az Arc érzelemfelismerés feladatra
- c) A *HTR1A* gén funkcionális rs6295 polimorfizmusának kapcsolata az Arc érzelemfelismerés feladattal

III. A memóriát vizsgáló feladatok közül az érzelmi információfeldolgozást vizsgáló feladatok a depresszió endofenotípusaként alkalmazhatók

Vizsgált modellek:

- a) A munkamemória és a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusa
- b) Az érzelmi szótanulás és a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusa
- c) A téri-vizuális tanulás és az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmusa

IV. Az egyéb kognitív endofenotípusok közül a depresszióra jellemző a tervező-végrehajtó funkciók zavara, a jutalmazási rendszer zavara és a viselkedésgátlás zavara

Vizsgált modellek:

- a) A STOP szignál feladat és a *COMT* gén haplotípusai
- b) A SOC feladat kapcsolata a *COMT* gén haplotípusaival, az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmusával, és a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusával
- c) A valószínűségi döntések kapcsolata a depressziós állapottal és a szerotonerg génekkel
- d) A jutalomkésleltetés kapcsolata a depressziós állapottal

2.3 Melyik képalkotó endofenotípusok alkalmazhatóak a depresszió kutatásában?

Ezzel kapcsolatos hipotéziseink:

I. A hippocampusz méretének és funkciójának vizsgálata a depresszió endofenotípusaként alkalmazható

Vizsgált modellek:

- a) A *CREB1* és *BDNF* gének hatása a hippocampuszaktivációra az Arc érzelemfelismerés feladat során
- b) Az akut citalopram kezelés hatása a hippocampusz aktivációra az Arc érzelemfelismerés feladat során
- c) A depressziós állapot és a krónikus citalopram kezelés hatása a hippocampusz méretére

II. Az amygdala funkciójának vizsgálata a depresszió endofenotípusaként alkalmazható

Vizsgált modellek:

- a) Az akut citalopram kezelés hatása az amygdala aktivációra az Arc érzelemfelismerés feladat során
- b) A depressziós állapot és a krónikus citalopram kezelés hatása az amygdala aktivációra az Arc érzelemfelismerés feladat során

III. A cinguláris kéreg funkciójának vizsgálata a depresszió endofenotípusaként alkalmazható

Vizsgált modellek:

- a) A *CREB1* és *BDNF* gének hatása a cinguláris kéreg aktivációjára az Arc érzelemfelismerés feladat során
- b) A *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusának hatása a cinguláris kéreg aktivációjára az Arc érzelemfelismerés feladat során
- c) Az akut citalopram kezelés hatása a cinguláris kéreg aktivációjára az Arc érzelemfelismerés feladat során

IV. A hipotalamusz funkciójának vizsgálata a depresszió endofenotípusaként alkalmazható

Vizsgált modellek:

- a) A *CREB1* és *BDNF* gének hatása a hipotalamusz aktivációra az Arc érzelemfelismerés feladat során

3. Módszerek rövid leírása

3.1 Személyiségvonások mint endofenotípusok a depresszió kutatásában

Vizsgálatainkat az Európai Unió által támogatott NewMood kutatás (New Molecules for Mood Disorders, Sixth Framework Program of the EU, LSHM-CT-2004-503474) során toborzott budapesti (n=1139) és manchesteri (n=2004) önkéntesekből álló populációs mintákon végeztük. A résztvevők egy rövid, validált kérdőíveket tartalmazó füzet kitöltésével vettek részt a vizsgálatban. Egy részük genetikai mintát is szolgáltatott (Budapest n=1093) és Manchesteri n=1495).

Röviden, az élettartam depresszió meghatározásához a Háttérkérdőív kérdéseit használtuk melyet egy alcsoporthoz szóbeli interjú során validáltunk (Juhász *et al.*, 2011). A pszichiátriai tünetek mérésére a Rövid Tünetleltárt használtuk (Brief Symptom Inventory, BSI, (Derogatis, 1993, Hajnal *et al.*, 1982)). A személyiség öt alapvető vonásának mérésére a Big Five Inventoryt (BFI) alkalmazzuk (John *et al.*, 1991), melyet kiegészítettünk az Eysenck által kidolgozott Impulzivitás kérdőívvel (IVE) (Eysenck & Eysenck, 1978). A migrénes típusú fejfájások előfordulását részben a Háttérkérdőív idevonatkozó kérdésével, részben az ID-Migraine szűrőkérdőívvel mértük (Lipton *et al.*, 2003). A gyermekkori rossz bánásmód (Childhood Adversity, CHA) gyors felmérésére négy kérdést dolgoztunk ki, melyet egy alcsoporthoz validáltunk a Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) eredeti kérdéseivel (Bernstein *et al.*, 1994, Juhász *et al.*, 2011). A közelmúltbeli negatív életesemények (RLE) mérésére a Brugha által kidolgozott The List of Threatening Experiences kérdőívet alkalmazzuk (Brugha *et al.*, 1985). A budapesti résztvevők a fentiekén kívül kitöltötték a Zung-féle Önértékelő Depresszióskálát (Zung Self-rating Depression Scale, ZSDS) (Simon, 1998, Zung, 1965), az Állapot- és Vonás Szorongás Kérdőívet (State Trait Anxiety Inventory, STAI) (Sipos *et al.*, 1998, Spielberger, 1970) és a Beck Reménytelenség Skálát (BHS) (Beck *et al.*, 1974, Perczel-Forintos *et al.*, 2001).

A NewMood vizsgálat résztvevői mellett a szerotonintranszporter-gén hatását egy egészséges nőkből (n=169) álló független alvizsgálatban is elemeztük. Ezen résztvevők a Zung-féle Önértékelő Depresszióskálát (Zung Self-rating Depression Scale, ZSDS) (Simon, 1998, Zung, 1965), a Vonás- és Állapotszorongás Kérdőívet (State Trait Anxiety Inventory, STAI) (Sipos *et al.*, 1998, Spielberger, 1970) és a Beck Reménytelenség Skálát (BHS) (Beck *et al.*, 1974, Perczel-Forintos *et al.*, 2001) töltötték ki.

A kiválasztott genetikai variánsokat Sequenom® MassARRAY technológia (Sequenom®, San Diego) segítségével határoztuk meg. Kivétel volt a szerotonintranszporter-

gén hosszúságpolimorfizmusa (*5HTTLPR*), melynek módszertanát korábban közöltük (Juhász *et al.*, 2003, Lazary *et al.*, 2008).

3.2 Mérhető neurokognitív mutatók mint endofenotípusok a depresszió kutatásában

A rumináció és a valószínűségi döntéshozás (diszkontálás) vizsgálatát a már korábban ismertetett NewMood kutatás első szintjében résztvevő önkénteseken végeztük. A ruminatív válaszadási stílus mérésére a Ruminative Response Skála rágódás (brooding) és ön-elemzés (reflexion) alskáláit használtuk (Nolen-Hoeksema *et al.*, 1999). A valószínűségi döntéshozás vizsgálatára a Rachlin és kollégái által kidolgozott (Rachlin *et al.*, 1986) Szerencsekerék feladat (Probability Discounting Task) adaptált, papíron kitölthető változatát alkalmaztuk, melyet a NewMood vizsgálat második, személyes interjún alapuló szintjében ugyanennek a feladatnak a számítógépes változatával validáltunk.

A NewMood vizsgálat második szintjében a résztvevők ($n=264$) részletes strukturált pszichiátriai interjún vettek részt, melyhez a SCID-I/NP-t (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version) használtuk (First *et al.*, 2002). A depressziós tünetek súlyosságát a Montgomery-Asberg Depresszió Skálával mértük (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979). Az interjún résztvevő személyek esetén a fent említett valószínűségi döntéshozás mérésére alkalmas Szerencsekerék feladat (Probability Discounting Task) mellett a következő feladatokat használtuk a különböző kognitív funkciók mérésére: érzelemfelismerés – Arc érzelemfelismerés feladat (Facial Expression Recognition Task) (Harmer *et al.*, 2003), munkamemória – N-vissza (N-back) feladat (Owen *et al.*, 2005), érzelmi memória torzulás – Érzelmi szótanulás feladat (Emotional Word Memory Task) (Harmer *et al.*, 2009), viselkedés motoros gátlása – STOP szignál feladat (Stop-signal Task) (Logan *et al.*, 1984), valamint vizuális téri tanulás – PAL (Paired Associate Learning) feladat, és végrehajtó funkció – SOC (Stockings of Cambridge) feladat (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB; <http://www.cambridgecognition.com/>).

A jutalomkésleltetés mértékét a „Neurobiology of Resilience Study” kutatásunk (Medical Research Council, UK, Resilience, Grant G0900593) során mértük egészséges ($n=29$), tünetmentes depressziós ($n=29$) és depressziós epizódban szenvedő ($n=24$) önkénteseken egy korábban közölt feladat adaptálásával (Kirby *et al.*, 1999).

3.3 Képalkotó endofenotípusok

A NewMood vizsgálat harmadik szintjében strukturális és funkcionális agyi mágneses rezonancia képalkotó (MR, fMRI) vizsgálatokat végeztünk a második szinten már részt vett önkénteseken (egészséges kontroll $n=37$, tünetmentes depressziós $n=30$). Közülük $n=14$ egészséges kontroll és $n=14$ tünetmentes depressziós farmakológiai challenge vizsgálaton is részt vett, mely során az fMRI vizsgálat közben i.v 7,5 mg citalopramot kaptak.

A REMEDI (Medical Research Council UK, REMEDI, G0601526) vizsgálatunk során szintén strukturális és funkcionális MR vizsgálatokon vett részt $n=39$ depressziós epizódban szenvedő beteg, akik közül $n=36$ citalopram kezelésben részesült és 8 hét után megismételték az MR vizsgálatokat. Hasonló utánkövetéses vizsgálaton vett részt $n=15$ egészséges kontroll személy is, akik nem részesültek az MR vizsgálatok között kezelésben, hogy az ismételt vizsgálatok lehetséges sorrend hatását és megbízhatóságát teszteljük.

A strukturális felvételek felhasználásával az agy regionális szürkeállomány-koncentrációeltéréseit vizsgáltuk (VBM). A funkcionális felvételek során a résztvevők agyi aktivitását elemeztük érzelemdolgozás közben (Arc érzelemfelismerés feladat fMRI-re adaptált változata, (Del-Ben *et al.*, 2005)).

4 Az eredmények összefoglalása

Kutatásaink során a depresszió patomechanizmusának vizsgálatát tűztük ki célul olyan, a depresszió kialakulásában szerepet játszó fenotípusok segítségével, melyek korábbi megfigyelések alapján endofenotípusként foghatók fel, azaz genetikai rizikófaktorok hatásait közvetítik a depresszió mint betegség kialakulásában és egészséges személyekben is mérhetők. Vizsgálataink három fő fenotípus köré csoportosultak, ezek: a személyiségvonások, a kognitív fenotípusok, és a képalkotó fenotípusok. A vizsgált genetikai változók kiválasztásában korábbi állatkísérletes vagy humán vizsgálatok eredményeire támaszkodtunk, melyek alapján kandidáns génjeink és polimorfizmusaink jól ismert biológiai mechanizmusokhoz kötődtek. Ezen felül néhány endofenotípus esetén vizsgáltuk a depressziós állapot (aktuális epizód vagy remisszió), valamint az antidepresszív kezelés (citalopram akut vagy krónikus adása) hatását is. Főbb genetikai asszociációs és interakciós eredményeinket az 1. táblázat mutatja be, a 2. táblázatban a depressziós állapot, míg a 3. táblázatban a citalopram kezelés hatásait foglaltuk össze. Végül az általunk vizsgált potenciális endofenotípusok további alkalmazásának lehetőségeit a depresszió kutatásában a 4. táblázatban összegeztük. Főbb megállapításainkat hipotéziseink mentén foglaljuk össze.

4.1 Hogyan alkalmazhatók a személyiségvonások mint endofenotípusok a depresszió patomechanizmusának kutatásában?

I. A neuroticizmus mint a depresszió endofenotípusa a különböző stresszhatásokra érzékeny genetikai rizikófaktorok azonosítására alkalmas

Igazoltuk, hogy a neuroticizmus mint depresszió endofenotípus vizsgálatával olyan genetikai rizikófaktorok azonosíthatók (pl. *SLC6A4*, *CNR1*), melyek szerepet játszanak a stressz okozta depresszió kialakulásában (Gonda *et al.*, 2009, Juhasz *et al.*, 2009, Juhasz *et al.*, 2015). Így megerősítettük, hogy a depresszió kialakulásában fontos szerepet játszanak a gén x környezet interakciós hatások. Mindkét eredményünk meghatározó irányt mutatott a jelenlegi kutatások számára. Rámutattunk, hogy a neuroticizmus is poligénes eredetű: egy-egy genetikai variáns hatása gyenge, azonban a személyiség jegyek kialakulásában jelentős szerepe lehet a génvariánsok közötti interakcióknak. Így felhívtuk a figyelmet az episztázis jelentőségére a neuropszichiátriai betegségek kutatásában.

II. A neuroticizmussal részben átfedő impulzivitás olyan genetikai rizikófaktorok vizsgálatára is alkalmas endofenotípus, melyek nem mutatnak közvetlen összefüggést a neuroticizmussal

Vizsgálataink alapján az impulzivitás kapcsolata a depresszióval gyengébb és komplexebb mint a neuroticizmusé. Bár az impulzivitás mind vonás-, mind állapotszintű kapcsolatot mutatott a depresszióval, az általunk vizsgált *COMT* gén vonatkozásában nem viselkedett endofenotípusként (Pap *et al.*, 2012a). Ezzel rávilágítottunk arra, hogy a különböző endofenotípusokat és genetikai rizikófaktorokat egyidejűleg és egymással kölcsönhatásban érdemes vizsgálni.

III. A depresszióra hajlamosító genetikai rizikófaktorok további személyiségvonásokon mint endofenotípusokon keresztül is kifejthetik hatásukat

Eredményeink szerint más maladaptív személyiségjegyek (pl. csökkent barátságosság vagy nyitottság) is hozzájárulnak a depresszió kialakulásához, így fontos a teljes személyiségspektrum genetikai hátterének vizsgálata (Juhasz *et al.*, 2009, Magyar *et al.*, 2017). Ezen kívül olyan genetikai faktorok is felismerhetők, melyek a depresszió rosszabb prognózisát vetítik elő (pl. a depresszióban szenvedő, *TOMM40* rizikóallélt hordozókban alacsonyabb extroverziót észleltünk, míg egészségesekben nem (Mcfarquhar *et al.*, 2014)).

1. táblázat A kutatás főbb genetikai asszociációs eredményeinek összefoglalása

Betegség	Élettartam depresszió	R					C	C	C	F	F	F
Tünetek/szubklinikus vonások	Depresszió tünet	F,R	R		F	F,R					F	
	Szorongás tünet	F	R									
Személyiségvonások	Neuroticizmus	F				F [#]						F
	Extroverzió									D		
	Barátságosság					F						
	Nyitottság											
	Lelkiismeretesség											
	Impulzivitás				F							
Kognitív funkciók	Rumináció				F		F	F			F	
	Érzelemfelismerés		F									
	Érzelmű memória									D		
	Téri-vizuális tanulás											F
	Végrehajtó funkció				F					D		
	Valószínűségi diszkontálás			F								
	Jutalomkésleltetés											
Képzőképző fenotípusok	Hippokampusz / Parahippokampusz kéreg							F				
	Amygdala											
	Cinguláris kéreg						F			F		
	Hipotalamusz							C				
Gének		SLC6A4	HTR1A	TPH2	COMT	CNR1	CREB	BDNF	NTRK2	TOMM40	MTHDF1L	ATP6V1B2

F: genetikai főhatás, R: gén x közelmúltbeli negatív életesemények interakció, C: gén x gyermekkori rossz bánásmód interakció, D: gén x depresszió interakció, #: migrén esetén is kimutatható genetikai főhatás, melyet részben a neuroticizmus mediál

IV. Az együtt előforduló (komorbid) betegségek közös endofenotípusai átfedő genetikai rizikót jeleznek

Alátámasztottuk, hogy a neuroticizmus nem depresszió-specifikus endofenotípus, hanem más neuropszichiátriai betegségnek (pl. migrén, demencia) is endofenotípusa, és mint közös endofenotípus alkalmas az átfedő (közös) genetikai rizikófaktorok (pl. *CNR1*, *TOMM40*) tanulmányozására (Juhász *et al.*, 2009, Juhász *et al.*, 2017, Mcfarquhar *et al.*, 2014). Ezen genetikai hatások vizsgálata fontos előrelépést jelenthet a multimorbid állapotok megértésében (Marx *et al.*, 2017).

4.2 Hogyan alkalmazhatók a kognitív folyamatokat vizsgáló tesztek mint endofenotípusok a depresszió kutatásában?

I. A rumináció, mely az egyént ért negatív élményeken, rossz hangulaton való rágódást jelenti és a depresszió egyik legfontosabb kognitív jellemzője, endofenotípusként depresszióra hajlamosító genetikai rizikófaktorok hatásmechanizmusát jelzi

Igazoltuk, hogy a rumináció mint kognitív endofenotípus alkalmas a depresszió kialakulásához vezető rizikóvariánsok azonosítására (Pap *et al.*, 2012b), és a folátútvonál egyik génje (*MTHFD1L*) esetén bizonyítottuk, hogy a rumináció mediálja a gén depresszogén hatását (Eszlari *et al.*, 2016).

Ugyanakkor nemzetközi szinten is elsőként vizsgáltuk szisztematikusan és modelleztük nagy humán populációs mintán, a *CREB1-BDNF-NTRK2* neuroplaszticitással kapcsolatba hozható genetikai útvonál és a depresszió kapcsolatát (Juhász *et al.*, 2011). A biológiai megfigyelésekkel egyezően nem találtunk egyértelműen endofenotípusként viselkedő fenotípus változót, mely közvetítette a *CREB1-BDNF-NTRK2* gének hatását. Ehelyett ezek a gének a különböző környezeti hatásokkal (gyermekkori rossz bánásmód és közelmúltbeli negatív életesemények) és kognitív folyamatokkal (rumináció) bonyolult interakcióban szabályozzák a depressziós tünetek és a depresszió mint betegség kialakulását. Fontos megfigyelés az is, hogy nincsenek egyértelmű depresszióra hajlamosító rizikó allélok, hanem a környezeti hatások és kognitív funkciók függvényében változhat, hogy melyik allél járul hozzá a betegség kialakulásához. Ezek az eredmények részben magyarázatot adhatnak arra, hogy a hipotézismentes genetikai asszociációs vizsgálatok miért nem találnak kapcsolatot a korábbi depresszióeleméletek génjeivel.

További vizsgálataink során kimutattuk, hogy a rumináció és az impulzivitás nem csak két független depresszióra hajlamosító endofenotípusként kezelhető, hanem értelmezhető a

rugalmas gondolkodás két végpontjaként is (Pap *et al.*, 2012a, Pap *et al.*, 2012b). Ilyen értelemben a *COMT* haplotípusok ellentétes hatása jól értelmezhető, hiszen a kevésbé aktív *COMT* génvariánsok növelik a prefrontális dopaminszintet ezzel elősegítve a ruminációt, míg az aktívabb *COMT* haplotípusok a prefrontális dopamin neurotranszmisszió csökkentése révén lehetővé teszik a gyors átkapcsolásokat, mely impulzivitáshoz vezethet. A depresszió tekintetében mind a túl rugalmatlan, ruminatív, mind a túlzottan rugalmas, impulzív kognitív folyamatok a betegség kialakulásához vezethetnek, mely magyarázhatja, hogy a kognitív rugalmasságot befolyásoló genetikai rizikófaktor vizsgálatok eredményei gyakran ellentmondásosak depresszió esetén.

II A fokozott figyelem és fokozott érzékenység a szomorú vagy negatív érzelmi ingerekre (negatív érzelmi torzítás) a depresszióra való hajlam és a terápiás válasz endofenotípusa lehet

Az érzelemfeldolgozást vizsgálva kimutattuk, hogy a tünetmentes depressziósok pontosabban ismertek fel érzelmet mutató arcokat, melyet az érzelmek azonosítására vonatkozó fokozott érzékenység (érzelemfelismerési válaszciklus torzulása vagy fokozott bias) magyaráz (Anderson *et al.*, 2011b). Ez a torzulás a negatív érzelmek esetén volt kifejezettebb, mely összhangban van azzal az elmélettel, mely szerint a negatív érzelmi torzítás a depresszió kognitív rizikófaktor, és ez hozzájárulhat a depressziós epizódok visszatéréséhez. Ugyanakkor a depressziós epizódban szenvedők kevésbé pontosan ismerték fel az érzelmeket mutató arcokat, függetlenül az érzelem pozitivitásától vagy negativitásától, azaz esetükben csökkent a specifikus érzelmek diszkriminációja, melyet a társas visszahúzódnás (érdeklődés hiánya) és másoktól való érzelmi elhatárolódásra irányuló fokozott késztetés magyarázhat.

Kimutattuk, hogy az antidepresszív kezelés az aktuális hangulattól függetlenül valamennyi vizsgált érzelemfeldolgozási mutatót normalizálta (Anderson *et al.*, 2011b). Ez a megfigyelés összhangban van azzal a feltételezéssel, hogy az antidepresszívumok befolyásolják az érzelemfeldolgozást, azonban felveti annak lehetőségét, hogy az érzelemfeldolgozás normalizálódása nem minden esetben vezet a depressziós epizód sikeres kezeléséhez.

Igazoltuk, hogy az érzelemszabályozási eltérések endofenotípusként depresszióra hajlamosító rizikó genetikai variánsok (pl. *HTR1A*) azonosítására alkalmasak (Mekli *et al.*, 2011).

2. táblázat A kutatás főbb eredményei a depressziós állapot függvényében és a migrén vonatkozásában

Endofenotípus / fenotípus	MDD epizód	Tünetmentes MDD	Migrénnel való kapcsolat
Érzelemfelismerés	↓ diszkrimináció	↑ negatív bias	
Érzelmi memória	↓ pozitív intrúziók (TOMM40 G allél hordozók esetén)	≈ (kontroll személyekhez képest)	
Végrehajtó funkció	↓ (TOMM40 G allél hordozók)	≈ (kontroll személyekhez képest)	
Jutalomkésleltetés	↓ (korrelál a reménytelenséggel és pszichoszociális funkcióképesség-csökkenéssel)	≈ (kontroll személyekhez képest)	
Hippokampusz	↓ VBM (korrelál a kezeletlen depresszió fennállásának idejével)	≈ VBM (kontroll személyekhez képest)	
Parahippokampális kéreg	↑ BOLD (szomorú-semleges arcok)	↓ BOLD (szomorú-semleges arcok, MDD epizódhoz képest, korrelált a javulás mértékével)	
Amygdala	↑ BOLD (szomorú-semleges arcok)	≈ BOLD (szomorú-semleges arcok, kontroll személyekhez képest)	
Cinguláris kéreg		≈ BOLD (szomorú-semleges arcok, kontroll személyekhez képest)	
Élettartam depresszió			gyakori komorbiditás
Neuroticizmus			↑ mindkét betegségben
Nyitottság			↓ komorbiditás esetén

MDD: major depressziós zavar, VBM: voxel based morphometry, BOLD: Blood Oxygen Level Dependent szignál, ↓: csökkenés, ↑: növekedés, ≈: nincs szignifikáns különbség

III. A memóriát vizsgáló feladatok közül az érzelmi információ feldolgozást vizsgáló feladatok a depresszió endofenotípusaként alkalmazhatók

Vizsgálataink alapján a hippocampusz funkciójavarára érzékeny téri-vizuális tanuláson alapuló epizodikus memóriefolyamatok (melyet a PAL feladattal mértünk) a depresszió endofenotípusaként rizikógének (pl. *ATP6V1B2*) vizsgálatára alkalmasak (Gonda *et al.*, 2016). Ezzel szemben az érzelmi szótanulással vizsgált memóriefolyamatok a depressziós epizód kimenetének markerei lehetnek (pl. depresszióban szenvedők esetén a *TOMM40* gén rizikó allélja hajlamossá a pozitív érzelmi töltetű információk tárolásának és előhívásának gyengülésére (Mcfarquhar *et al.*, 2014)).

IV. Az egyéb kognitív endofenotípusok közül a depresszióra jellemző a tervező-végrehajtó funkciók zavara, a jutalmazási rendszer zavara, és a viselkedésgátlás zavara

Az elsősorban a dorzolaterális prefrontális kérgi funkcióktól függő téri-vizuális tervezés (esetünkben a SOC feladattal mérve) a depressziós állapot függvényében olyan genetikai faktorok azonosítására lehet alkalmas, melyek rosszabb funkciót eredményeznek (pl. a *TOMM40* gén rizikó allélja a legvulnerábilisabb, aktuálisan depressziós személyekben rontja a kognitív teljesítmény tervezési komponensét), így prognosztikai markerek vizsgálatában endofenotípusként szerepelhet (Gonda *et al.*, 2016, Mcfarquhar *et al.*, 2014).

Vizsgálataink kimutatták, hogy az általában a viselkedésgátlás zavarával kapcsolatba hozott jutalomkésleltetési képesség depresszióban észlelt csökkenése a depressziós epizódra jellemző és a reménytelenség tünettől, valamint a pszichoszociális funkcióképeség-csökkenéssel kapcsolatot mutató potenciális endofenotípus, mely ennek megfelelően állapotfüggő változásokat mutat (Pulcu *et al.*, 2014).

Eredményeink továbbá alátámasztották, hogy a kockázatkerülő viselkedés a valószínűségi döntéshozatal során, azaz a jutalmazási rendszer eltérő működése, az impulzivitástól független, depresszióra és szorongásra jellemző kognitív tényező, mely endofenotípusként a depresszióra hajlamossító rizikó genetikai variánsok (pl. *TPH2*) vizsgálatára alkalmas (Juhász *et al.*, 2010).

4.3 Melyik képző endofenotípusok alkalmazhatók a depresszió kutatásában?

I. A hippocampus méretének és funkciójának vizsgálata a depresszió endofenotípusaként alkalmazható

Eredményeink szerint a parahippokampális régió mind a negatív, mind a pozitív érzelemfeldolgozás során eltérést mutat a depresszió különböző fázisaiban, mely alapvetően génjeink által szabályozott folyamat, azonban érzékenyen reagál az antidepresszív kezelés hatásaira.

Nevezetesen kimutattuk, hogy a szomorú érzelmek feldolgozása során észlelt fokozott parahippokampális aktivitás genetikailag (pl. *BDNF*) meghatározott, már egészségesekben is kimutatható vonás, mely a depresszióra jellemző potenciális endofenotípus lehet (Juhász *et al.*, 2011). Ezzel összhangban depressziós epizód esetén tartós citalopram kezelés során csökkent a parahippokampális régió aktivitása a szomorú arcok nézésekor, mely csökkenés korrelált a depresszió javulásának mértékével. Tehát a parahippokampális régió aktivitáscsökkenése szomorú arcok nézésekor a tartós antidepresszív kezelés hatékonyságának endofenotípusa lehet (Arnone *et al.*, 2012).

Ugyanakkor akut citalopram kezelés hatására a hippocampus területén elmarad a pozitív (boldog arcok nézése) érzelmi információfeldolgozás erősödése tünetmentes depressziósokban (Anderson *et al.*, 2011a). Ez a jelenség megfelelhet a depresszió visszatérésére hajlamosító vonásnak, illetve ezt jelző endofenotípusnak.

Emellett a hippocampus szürkeállomány-koncentrációja is jelentős állapotfüggő változást mutatott a depresszió tartós (8 hét) antidepresszív kezelése során (Arnone *et al.*, 2013). A remisszióba került személyekben a hippocampus szürkeállomány-koncentrációja növekedett és huzamos gyógyszermentes remisszió esetén nem mutatott szignifikáns eltérést az egészséges kontrollokhoz képest, jelezve, hogy a kisebb hippocampális szürkeállomány feltehetőleg a krónikus, illetve terápiareszisztens depresszió esetén alkalmazható endofenotípus.

II. Az amygdala funkciójának vizsgálata a depresszió endofenotípusaként alkalmazható

Eredményeink szerint a tartós remisszióban lévő depressziósok amygdala-aktivitása egyik érzelem esetén sem tér el az egészségesekétől (Anderson *et al.*, 2011a, Arnone *et al.*, 2012). Azonban az akut citalopram kezelés hatására a félelemmel kapcsolatos információfeldolgozás során mind egészségesekben, mind tünetmentes depressziósokban

csökken az amygdala-aktivitás, mely alátámasztja, hogy az amygdalaaktiváció-csökkenés fenyegető érzelmi helyzetben elsősorban a korai antidepresszív hatás potenciális képalkotó endofenotípusa (Anderson *et al.*, 2011a).

Ugyanakkor vizsgálataink alapján a depressziós epizódra a szomorú arcok hatására fokozott amygdala-aktiváció jellemző, mely normalizálódott a 8 hetes citalopram kezelés során a remisszióba került betegekben (Arnone *et al.*, 2012). Érdekes megfigyelés azonban, hogy a 8 hetes citalopram kezelés hatására remisszióba került depressziós személyek kevésbé aktiválják a jobb amygdalát boldog arcok nézésekor a tartósan tünetmentes depressziós csoporthoz képest, mely arra utal, hogy a pozitív érzelemfeldolgozás során az amygdala-aktiváció a tartós remisszió endofenotípusa lehet.

3. táblázat A kutatás főbb eredményei a citalopram kezelés vonatkozásában

Endofenotípus / fenotípus	Akut citalopram kezelés	Krónikus citalopram kezelés
Érzelemfelismerés		normalizálódott diszkrimináció és negatív bias *
Hippokampusz	↑ BOLD (boldog-semleges arcok, csak egészséges személyekben)	↑ VBM (MDD remissziója esetén)
Parahippokampális kéreg		↓ BOLD (szomorú-semleges arcok, MDD epizódhoz képest, korrelált a javulás mértékével)
Amygdala	↓ BOLD (félelemteli-semleges arcok, egészségesekben és tünetmentes MDD esetén)	↓ BOLD (szomorú-semleges arcok, nem korrelált a szorongásos és depressziós tünetek javulásával)
Cinguláris kéreg	↑ BOLD (boldog-semleges és semleges arcok-nyugalom kontraszt esetén)	

MDD: major depressziós zavar, VBM: voxel based morphometry, BOLD: Blood Oxygen Level Dependent szignál, * kezelő orvos által elrendelt gyógyszeres antidepresszív kezelésben részesülő betegek, ↓: csökkenés, ↑: növekedés

III. A cinguláris kéreg funkciójának vizsgálata a depresszió endofenotípusaként alkalmazható

Eredményeink szerint a szomorú érzelmek feldolgozása során a középső cinguláris kéreg egészségesekben is genetikailag (*CREB*) meghatározott fokozott aktivitása a depresszióra jellemző potenciális endofenotípus lehet (Juhász *et al.*, 2011), hiszen ez az agyterület döntő szerepet játszik a depresszió kialakulásában jelentős önvádolás létrejöttében. Ezen kívül genetikailag meghatározott (*TOMM40*) csökkent aktivitás látható szomorú arcok nézésekor a dorzális ACC és a PCC területén, úgy egészségesekben, mint tünetmentes

depressziókban (Mcfarquhar *et al.*, 2014). Így a cinguláris kéreg funkciózavara érzelemszabályozás során olyan korai depresszió endofenotípus lehet, mely akkor is kimutathat depresszióra hajlamosító genetikai rizikófaktorokat, amikor egyéb mérőeszközökkel eltérés még nem azonosítható.

Ezen kívül kimutattuk, hogy akut citalopram kezelés hatására mind a semleges, mind a pozitív érzelmi információk fokozott aktivitást váltanak ki az ACC-ben, mely szintén alkalmas endofenotípus lehet a korai antidepresszív válasz tanulmányozására (Anderson *et al.*, 2011a), azonban további vizsgálatokat igényel, e változás predikciós értékének meghatározása az antidepresszív kezelés hatékonysága szempontjából.

IV. A hipotalamusz funkciójának vizsgálata a depresszió endofenotípusaként alkalmazható

Eredményeink alapján a gyermekkori negatív életesemények genetikailag (*BDNF*) meghatározott hosszútávú hatást fejtenek ki az érzelmi információ feldolgozásra, mely szomorú arcok nézése során fokozott agyi aktivitáshoz vezet a hipotalamuszban, és ezáltal fokozott stresszválaszra utalhat ezekben a személyekben (Juhasz *et al.*, 2011). A depresszióval kapcsolatos endofenotípusok kutatása szempontjából fontos, hogy ez a hatás egészséges személyekben már a tünetek megjelenése előtt mérhető.

4. táblázat Eredményeink alapján az általunk vizsgált potenciális endofenotípusok alkalmazásának lehetőségei a depresszió vonatkozásában

a.	Endofenotípus	Hajlam	Prognózis	Kezelés hatékonysága	Egyéb
Tünetek/ szubklinikus vonások	Depresszió tünet	+			
	Szorongás tünet	+			
Személyiség- vonások	Neuroticizmus	+			
	Extroverzió		+		
	Barátságosság		+		
	Nyitottság				komorbiditás migrénnel
	Lelkiismeretesség				
	Impulzivitás				
Kognitív funkciók	Rumináció	+			
	Érzelemlismerés	+ (negatív bias)		+ (negatív bias ↓, pozitív bias)	állapot (diszkrimináció) relapszus (negatív bias)
	Érzelmű memória		+		
	Téri-vizuális tanulás	+			
	Végrehajtó funkció		+		
	Valószínűségi diszkontálás	+			
	Jutalomkésleltetés				állapot (reménytelenség, pszichoszociális funkcióképesség- csökkenés)

+: lehetséges alkalmazhatóság, ↓: csökkenés

b.	Endofenotípus	Hajlam	Prognózis	Kezelés hatékonysága	Egyéb
Képkeltő fenotípusok	Hippokampusz		+ (relapszus, BOLD ↑ elmaradása akut citalopram adásra, boldog-semleges arcok)	+ (VBM normalizálódás krónikus kezelésre)	állapot (↓ VBM)
	Parahippokampális kéreg	+ (↑ BOLD, szomorú-semleges arcok)		+ (↓ BOLD, szomorú- semleges arcok krónikus kezelésre)	
	Amygdala		+ (tartós remisszió, ↑ BOLD, boldog- semleges arcok)	+ (↓ BOLD, félelem- semleges arcok, akut citalopram kezelés)	állapot (↑ BOLD, szomorú-semleges arcok)
	Cinguláris kéreg	+ (BOLD, szomorú- semleges arcok, ↓dACC, ↓PCC, ↑MCC)		+ (↑ BOLD, boldog- semleges, semleges arcok- nyugalom, akut citalopram kezelés)	
	Hipotalamusz				gyermekkori negatív életesemények (↑ BOLD, szomorú-semleges arcok)

+: lehetséges alkalmazhatóság, VBM: voxel based morphometry, BOLD: Blood Oxygen Level Dependent szignál, ↓: csökkenés, ↑: növekedés

5. Új eredmények

1. Igazoltuk, hogy a neuroticizmus mint depresszió endofenotípus vizsgálatával olyan genetikai rizikófaktorok azonosíthatók (pl. *SLC6A4*, *CNR1*), melyek szerepet játszanak a stressz okozta depresszió kialakulásában. Így megerősítettük, hogy a depresszió kialakulásában fontos szerepet játszanak a gén x környezet interakciós hatások.
2. Továbbá bizonyítottuk, hogy a környezeti hatások és egyéb endofenotípusok komplex módon határozzák meg, hogy melyik genetikai variáns (allél) járul hozzá a betegség kialakulásához (pl. *CREB1-BDNF-NTRK2* genetikai útvonal, *COMT* gén).
3. Rámutattunk, hogy a neuroticizmus is poligénes eredetű: egy-egy genetikai variáns hatása gyenge, azonban a személyiségvonások kialakulásában jelentős szerepe lehet a génvariánsok közötti interakcióknak (episztázis, pl. *CNR1* variánsai).
4. Ezen túlmenően alátámasztottuk, hogy a neuroticizmus nem depresszióspecifikus endofenotípus, hanem más neuropszichiátriai betegségeknek (pl. migrén, demencia) is endofenotípusa, és mint közös endofenotípus alkalmas az átfedő (közös) genetikai rizikófaktorok (pl. *CNR1*, *TOMM40*) tanulmányozására. Továbbá kimutattuk, hogy a teljes személyiségspektrum genetikai hátterének vizsgálata szükséges a depresszió kutatásában.
5. Igazoltuk, hogy a depresszió kognitív endofenotípusai közül a rumináció (*MTHFD1L* gén), az epizodikus memória (PAL feladat, *ATP6V1B2* gén) és a rizikókerülő viselkedés (valószínűségi döntéshozatal, *TPH2* gén) a depresszióra hajlamosító gének azonosítására alkalmas.
6. Ezen túlmenően kimutattuk, hogy az érzelmi memória (érzelmi szótanulás, *TOMM40* gén) és a téri-vizuális tervezés (SOC feladattal, *TOMM40* gén) a depresszió prognózisát befolyásoló folyamatokra, míg a jutalomkésleltetés a depressziós állapotról (reménytelenség tünet, pszichoszociális funkcióképesség csökkenés) vonatkozóan szolgáltatott új információkat.
7. Az érzelemszabályozást vizsgálva kimutattuk, hogy depressziós epizód során csökkent a specifikus érzelmek diszkriminációja valenciától függetlenül, míg tünetmentes depressziósokban negatív érzelmi torzítás figyelhető meg. Továbbá bizonyítottuk, hogy az antidepresszív kezelés normalizálta mindkét típusú érzelemfeldolgozási mutatót függetlenül az aktuális hangulattól.
8. Ezen túlmenően további adatokat szolgáltatunk arra, hogy az akut citalopram alkalmazás csökkentette a félelmi ingerek által kiváltott amygdalaaktivációt. Rámutattunk ezen kívül arra, hogy az érzelemfeldolgozás során a cinguláris kéreg aktivitása is részben

genetikailag meghatározott (*CREB*, *TOMM40*), így depresszió endofenotípusként további vizsgálata indokolt.

9. Bár korábbi kutatások alapján a hippocampus és az amygdala képzőképző tulajdonságai részben genetikailag meghatározottak, eredményeink szerint a hippocampus morfológiai eltérései és az amygdala funkciózavara a depresszió kezelése során visszafordítható, azaz a hippocampus csökkent szürkeállomány-koncentrációja és az amygdala fokozott aktivitása szomorú érzelmek hatására a depressziós állapot lehetséges képzőképző biomarkere. Ugyanakkor megállapítottuk, hogy a pozitív ingerek által kiváltott fokozott amygdalaaktiváció a tartós remisszió endofenotípusa lehet, míg a parahippocampális kéreg aktivitáscsökkenése a szomorú érzelmek feldolgozása során a depressziós tünetek javulását, más szóval a kezelés hatékonyságát jelzi.
10. Eredményeink alapján a gyermekkori negatív életesemények genetikailag (*BDNF*) meghatározott hosszú távú hatást fejtenek ki az érzelmi információ feldolgozásra, mely szomorú arcok nézése során fokozott agyi aktivitáshoz vezet a hipotalamuszban.

6 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája

6.1 A disszertáció témájában a PhD értekezést követően

megjelent első vagy utolsó szerzős közlemények

- Eszlari, N., Kovacs, D., Petschner, P., Pap, D., Gonda, X., Elliott, R., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G. & Juhasz, G. (2016) Distinct effects of folate pathway genes MTHFR and MTHFD1L on ruminative response style: a potential risk mechanism for depression. *Translational psychiatry*, **6**, e745.
- Gonda, X., Eszlari, N., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G. & Juhasz, G. (2016) Association of ATP6V1B2 rs1106634 with lifetime risk of depression and hippocampal neurocognitive deficits: possible novel mechanisms in the etiopathology of depression. *Translational psychiatry*, **6**, e945.
- Juhasz, G., Chase, D., Pegg, E., Downey, D., Toth, Z.G., Stones, K., Platt, H., Mekli, K., Payton, A., Elliott, R., Anderson, I.M. & Deakin, J.F. (2009a) CNR1 gene is associated with high neuroticism and low agreeableness and interacts with recent negative life events to predict current depressive symptoms. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **34**, 2019-2027.
- Juhasz, G., Csepány, E., Magyar, M., Edes, A.E., Eszlari, N., Hullam, G., Antal, P., Kokonyei, G., Anderson, I.M., Deakin, J.F. & Bagdy, G. (2017) Variants in the CNR1 gene predispose to headache with nausea in the presence of life stress. *Genes, brain, and behavior*, **16**, 384-393.
- Juhasz, G., Downey, D., Hinvest, N., Thomas, E., Chase, D., Toth, Z.G., Lloyd-Williams, K., Mekli, K., Platt, H., Payton, A., Bagdy, G., Elliott, R., Deakin, J.F. & Anderson, I.M. (2010) Risk-taking behavior in a gambling task associated with variations in the tryptophan hydroxylase 2 gene: relevance to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **35**, 1109-1119.
- Juhasz, G., Dunham, J.S., McKie, S., Thomas, E., Downey, D., Chase, D., Lloyd-Williams, K., Toth, Z.G., Platt, H., Mekli, K., Payton, A., Elliott, R., Williams, S.R., Anderson, I.M. & Deakin, J.F. (2011) The CREB1-BDNF-NTRK2 pathway in depression: multiple gene-cognition-environment interactions. *Biological psychiatry*, **69**, 762-771.
- Juhasz, G., Gonda, X., Hullam, G., Eszlari, N., Kovacs, D., Lazary, J., Pap, D., Petschner, P., Elliott, R., Deakin, J.F., Anderson, I.M., Antal, P., Lesch, K.P. & Bagdy, G. (2015) Variability in the effect of 5-HTTLPR on depression in a large European population: the role of age, symptom profile, type and intensity of life stressors. *PloS one*, **10**, e0116316.
- Juhasz, G., Lazary, J., Chase, D., Pegg, E., Downey, D., Toth, Z.G., Stones, K., Platt, H., Mekli, K., Payton, A., Anderson, I.M., Deakin, J.F. & Bagdy, G. (2009b) Variations in the cannabinoid receptor 1 gene predispose to migraine. *Neurosci Lett*, **461**, 116-120.
- Magyar, M., Gonda, X., Pap, D., Edes, A., Galambos, A., Baksa, D., Kocsel, N., Szabo, E., Bagdy, G., Elliott, R., Kokonyei, G. & Juhasz, G. (2017) Decreased Openness to Experience Is Associated with Migraine-Type Headaches in Subjects with Lifetime Depression. *Front Neurol*, **8**, 270.
- McFarquhar, M., Elliott, R., McKie, S., Thomas, E., Downey, D., Mekli, K., Toth, Z.G., Anderson, I.M., Deakin, J.F. & Juhasz, G. (2014) TOMM40 rs2075650 may represent a new candidate gene for vulnerability to major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **39**, 1743-1753.
- Mekli, K., Payton, A., Miyajima, F., Platt, H., Thomas, E., Downey, D., Lloyd-Williams, K., Chase, D., Toth, Z.G., Elliott, R., Ollier, W.E., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G.

& Juhasz, G. (2011) The HTR1A and HTR1B receptor genes influence stress-related information processing. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **21**, 129-139.

Pap, D., Gonda, X., Molnar, E., Lazary, J., Benko, A., Downey, D., Thomas, E., Chase, D., Toth, Z.G., Mekli, K., Platt, H., Payton, A., Elliott, R., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G. & Juhasz, G. (2012) Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: relevance for major depression. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, **159B**, 928-940.

6.2 A disszertáció témájában a PhD értekezést követően megjelent társszerzős közlemények

- Anderson, I.M., Juhasz, G., Thomas, E., Downey, D., McKie, S., Deakin, J.F. & Elliott, R. (2011a) The effect of acute citalopram on face emotion processing in remitted depression: a pharmacofMRI study. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **21**, 140-148.
- Anderson, I.M., Shippen, C., Juhasz, G., Chase, D., Thomas, E., Downey, D., Toth, Z.G., Lloyd-Williams, K., Elliott, R. & Deakin, J.F. (2011b) State-dependent alteration in face emotion recognition in depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **198**, 302-308.
- Arnone, D., McKie, S., Elliott, R., Juhasz, G., Thomas, E.J., Downey, D., Williams, S., Deakin, J.F. & Anderson, I.M. (2013) State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Molecular psychiatry*, **18**, 1265-1272.
- Arnone, D., McKie, S., Elliott, R., Thomas, E.J., Downey, D., Juhasz, G., Williams, S.R., Deakin, J.F. & Anderson, I.M. (2012) Increased amygdala responses to sad but not fearful faces in major depression: relation to mood state and pharmacological treatment. *The American journal of psychiatry*, **169**, 841-850.
- Gonda, X., Fountoulakis, K.N., Juhasz, G., Rihmer, Z., Lazary, J., Laszik, A., Akiskal, H.S. & Bagdy, G. (2009) Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, **259**, 106-113.
- Pap, D., Juhasz, G. & Bagdy, G. (2012) Association between the COMT gene and rumination in a Hungarian sample. *Neuropsychopharmacologia Hungarica : a Magyar Pszichofarmakológiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, **14**, 285-292.
- Pulcu, E., Trotter, P.D., Thomas, E.J., McFarquhar, M., Juhasz, G., Sahakian, B.J., Deakin, J.F., Zahn, R., Anderson, I.M. & Elliott, R. (2014) Temporal discounting in major depressive disorder. *Psychological medicine*, **44**, 1825-1834.

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: 107,241

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények idézettsége: 701 (579 független)

(2018. május. 2.)

7. Irodalomjegyzék

- Anderson, I.M., Juhasz, G., Thomas, E., Downey, D., McKie, S., Deakin, J.F. & Elliott, R. (2011a) The effect of acute citalopram on face emotion processing in remitted depression: a pharmacMRI study. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **21**, 140-148.
- Anderson, I.M., Shippen, C., Juhasz, G., Chase, D., Thomas, E., Downey, D., Toth, Z.G., Lloyd-Williams, K., Elliott, R. & Deakin, J.F. (2011b) State-dependent alteration in face emotion recognition in depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **198**, 302-308.
- Arnone, D., McKie, S., Elliott, R., Juhasz, G., Thomas, E.J., Downey, D., Williams, S., Deakin, J.F. & Anderson, I.M. (2013) State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Molecular psychiatry*, **18**, 1265-1272.
- Arnone, D., McKie, S., Elliott, R., Thomas, E.J., Downey, D., Juhasz, G., Williams, S.R., Deakin, J.F. & Anderson, I.M. (2012) Increased amygdala responses to sad but not fearful faces in major depression: relation to mood state and pharmacological treatment. *The American journal of psychiatry*, **169**, 841-850.
- Bearden, C.E. & Freimer, N.B. (2006) Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime? *Trends in genetics : TIG*, **22**, 306-313.
- Beck, A.T., Weissman, A., Lester, D. & Trexler, L. (1974) The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *Journal of consulting and clinical psychology*, **42**, 861-865.
- Bernstein, D.P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E. & Ruggiero, J. (1994) Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *The American journal of psychiatry*, **151**, 1132-1136.
- Brugha, T., Bebbington, P., Tennant, C. & Hurry, J. (1985) The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol.Med.*, **15**, 189-194.
- Cannon, T.D. & Keller, M.C. (2006) Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annual review of clinical psychology*, **2**, 267-290.
- Del-Ben, C.M., Deakin, J.F., McKie, S., Delvai, N.A., Williams, S.R., Elliott, R., Dolan, M. & Anderson, I.M. (2005) The effect of citalopram pretreatment on neuronal responses to neuropsychological tasks in normal volunteers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, **30**, 1724-1734.
- Derogatis, L.R. (1993) *BSI: Brief Symptom Inventory: Administration, Scoring, and Procedures Manual*. , National Computer Systems Pearson, Inc. , Minneapolis.
- Eszlari, N., Kovacs, D., Petschner, P., Pap, D., Gonda, X., Elliott, R., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G. & Juhasz, G. (2016) Distinct effects of folate pathway genes MTHFR and MTHFD1L on ruminative response style: a potential risk mechanism for depression. *Translational psychiatry*, **6**, e745.
- Eysenck, S.B. & Eysenck, H.J. (1978) Impulsiveness and venturesomeness: their position in a dimensional system of personality description. *Psychological reports*, **43**, 1247-1255.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M. & Williams, J.B.W. (2002) *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version*, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Flint, J. & Munafo, M.R. (2007) The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological medicine*, **37**, 163-180.
- Flint, J., Timpson, N. & Munafo, M. (2014) Assessing the utility of intermediate phenotypes for genetic mapping of psychiatric disease. *Trends in neurosciences*, **37**, 733-741.
- Gonda, X., Eszlari, N., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G. & Juhasz, G. (2016) Association of ATP6V1B2 rs1106634 with lifetime risk of depression and hippocampal neurocognitive deficits: possible novel mechanisms in the etiopathology of depression. *Translational psychiatry*, **6**, e945.

- Gonda, X., Fountoulakis, K.N., Juhasz, G., Rihmer, Z., Lazary, J., Laszik, A., Akiskal, H.S. & Bagdy, G. (2009) Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, **259**, 106-113.
- Gottesman, I.I. & Gould, T.D. (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American journal of psychiatry*, **160**, 636-645.
- Hajnal, A., Várady, G. & Váczi, P. (1982) Szubjektív tünetlista (SCL-51) alkalmazásánál nyert tapasztalatok neurotikus betegekénél. *Ideggyógyászati szemle*, **35**, 272-275.
- Harmer, C.J., Bhagwagar, Z., Perrett, D.I., Vollm, B.A., Cowen, P.J. & Goodwin, G.M. (2003) Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, **28**, 148-152.
- Harmer, C.J., O'Sullivan, U., Favaron, E., Massey-Chase, R., Ayres, R., Reinecke, A., Goodwin, G.M. & Cowen, P.J. (2009) Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *The American journal of psychiatry*, **166**, 1178-1184.
- Hasler, G., Drevets, W.C., Manji, H.K. & Charney, D.S. (2004) Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **29**, 1765-1781.
- Horwitz, A.V., Wakefield, J.C. & Lorenzo-Luaces, L. (2015) History of Depression. In DeRubeis, R.J. & Strunk, D.R. (eds), *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- John, O.P., Donahue, E.M. & Kentle, R.L. (1991) *The Big Five Inventory-Versions 4a and 54*, Berkeley: University of California, Berkeley, Institute of Personality and Social Research.
- Juhasz, G., Chase, D., Pegg, E., Downey, D., Toth, Z.G., Stones, K., Platt, H., Mekli, K., Payton, A., Elliott, R., Anderson, I.M. & Deakin, J.F. (2009) CNR1 gene is associated with high neuroticism and low agreeableness and interacts with recent negative life events to predict current depressive symptoms. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **34**, 2019-2027.
- Juhasz, G., Csepány, E., Magyar, M., Edes, A.E., Eszlari, N., Hullam, G., Antal, P., Kokonyei, G., Anderson, I.M., Deakin, J.F. & Bagdy, G. (2017) Variants in the CNR1 gene predispose to headache with nausea in the presence of life stress. *Genes, brain, and behavior*, **16**, 384-393.
- Juhasz, G., Downey, D., Hinveest, N., Thomas, E., Chase, D., Toth, Z.G., Lloyd-Williams, K., Mekli, K., Platt, H., Payton, A., Bagdy, G., Elliott, R., Deakin, J.F. & Anderson, I.M. (2010) Risk-taking behavior in a gambling task associated with variations in the tryptophan hydroxylase 2 gene: relevance to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **35**, 1109-1119.
- Juhasz, G., Dunham, J.S., McKie, S., Thomas, E., Downey, D., Chase, D., Lloyd-Williams, K., Toth, Z.G., Platt, H., Mekli, K., Payton, A., Elliott, R., Williams, S.R., Anderson, I.M. & Deakin, J.F. (2011) The CREB1-BDNF-NTRK2 pathway in depression: multiple gene-cognition-environment interactions. *Biological psychiatry*, **69**, 762-771.
- Juhasz, G., Gonda, X., Hullam, G., Eszlari, N., Kovacs, D., Lazary, J., Pap, D., Petschner, P., Elliott, R., Deakin, J.F., Anderson, I.M., Antal, P., Lesch, K.P. & Bagdy, G. (2015) Variability in the effect of 5-HTTLPR on depression in a large European population: the role of age, symptom profile, type and intensity of life stressors. *PloS one*, **10**, e0116316.
- Juhasz, G., Zsombok, T., Laszik, A., Gonda, X., Sotonyi, P., Faludi, G. & Bagdy, G. (2003) Association analysis of 5-HTTLPR variants, 5-HT_{2a} receptor gene 102T/C polymorphism and migraine. *J Neurogenet*, **17**, 231-240.
- Kendler, K.S. (1990) Toward a scientific psychiatric nosology. Strengths and limitations. *Archives of general psychiatry*, **47**, 969-973.
- Kendler, K.S., Kuhn, J. & Prescott, C.A. (2004) The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry*, **161**, 631-636.
- Kendler, K.S. & Neale, M.C. (2010) Endophenotype: a conceptual analysis. *Molecular psychiatry*, **15**, 789-797.

- Kirby, K.N., Petry, N.M. & Bickel, W.K. (1999) Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *Journal of experimental psychology. General*, **128**, 78-87.
- Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., Benko, A., Molnar, E., Juhasz, G. & Bagdy, G. (2008) New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. *Biological psychiatry*, **64**, 498-504.
- Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., Jouvent, R., Pauls, D. & Mallet, J. (1998) Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends in neurosciences*, **21**, 102-105.
- Lipton, R.B., Dodick, D., Sadovsky, R., Kolodner, K., Endicott, J., Hettiarachchi, J. & Harrison, W. (2003) A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*, **61**, 375-382.
- Logan, G.D., Cowan, W.B. & Davis, K.A. (1984) On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, **10**, 276-291.
- Magyar, M., Gonda, X., Pap, D., Edes, A., Galambos, A., Baksa, D., Kocsel, N., Szabo, E., Bagdy, G., Elliott, R., Kokonyei, G. & Juhasz, G. (2017) Decreased Openness to Experience Is Associated with Migraine-Type Headaches in Subjects with Lifetime Depression. *Front Neurol*, **8**, 270.
- Marx, P., Antal, P., Bolgar, B., Bagdy, G., Deakin, B. & Juhasz, G. (2017) Comorbidities in the diseasome are more apparent than real: What Bayesian filtering reveals about the comorbidities of depression. *PLoS computational biology*, **13**, e1005487.
- McFarquhar, M., Elliott, R., McKie, S., Thomas, E., Downey, D., Mekli, K., Toth, Z.G., Anderson, I.M., Deakin, J.F. & Juhasz, G. (2014) TOMM40 rs2075650 may represent a new candidate gene for vulnerability to major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **39**, 1743-1753.
- Mekli, K., Payton, A., Miyajima, F., Platt, H., Thomas, E., Downey, D., Lloyd-Williams, K., Chase, D., Toth, Z.G., Elliott, R., Ollier, W.E., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G. & Juhasz, G. (2011) The HTR1A and HTR1B receptor genes influence stress-related information processing. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **21**, 129-139.
- Montgomery, S.A. & Asberg, M. (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **134**, 382-389.
- Nolen-Hoeksema, S., Larson, J. & Grayson, C. (1999) Explaining the gender difference in depressive symptoms. *Journal of personality and social psychology*, **77**, 1061-1072.
- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R. & Bullmore, E. (2005) N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*, **25**, 46-59.
- Pap, D., Gonda, X., Molnar, E., Lazary, J., Benko, A., Downey, D., Thomas, E., Chase, D., Toth, Z.G., Mekli, K., Platt, H., Payton, A., Elliott, R., Anderson, I.M., Deakin, J.F., Bagdy, G. & Juhasz, G. (2012a) Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: relevance for major depression. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, **159B**, 928-940.
- Pap, D., Juhasz, G. & Bagdy, G. (2012b) Association between the COMT gene and rumination in a Hungarian sample. *Neuropsychopharmacologia Hungarica : a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, **14**, 285-292.
- Perczel-Forintos, D., Sallai, J. & Rózsa, S. (2001) A Beck-féle reménytelenség skála pszichometriai vizsgálata. *Psychiatria Huigarica*, **16**, 632-643.
- Plomin, R., Haworth, C.M. & Davis, O.S. (2009) Common disorders are quantitative traits. *Nature reviews. Genetics*, **10**, 872-878.

- Pulcu, E., Trotter, P.D., Thomas, E.J., McFarquhar, M., Juhasz, G., Sahakian, B.J., Deakin, J.F., Zahn, R., Anderson, I.M. & Elliott, R. (2014) Temporal discounting in major depressive disorder. *Psychological medicine*, **44**, 1825-1834.
- Rachlin, H., Logue, A.W., Gibbon, J. & Frankel, M. (1986) Cognition and behavior in studies of choice. *Psychological Review*, **93**, 33-45.
- Simon, A. (1998) A Zung-féle depresszió skála (The Zung self-rating depression scale). In Mérei, F. & Szakács, F. (eds), *Pszichodiagnosztikai Vademecum* Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, pp. 180-185.
- Sipos, K., Sipos, M. & Spielberger, C.D. (1998) A state-trait anxiety inventory (STAI) magyar változata. In Mérei, F. & Szakács, F. (eds), *Pszichodiagnosztikai Vademecum I. Explorációs és biográfiai módszerek, tünetbecslő skálák, kérdőívek, 2. rész.* Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, pp. 123-136.
- Spielberger, C.D. (1970) *Manual for the stait-trait anxiety inventory*, Consulting Psychologists Press, Palo Alto.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C. & Kendler, K.S. (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, **157**, 1552-1562.
- Walters, J.T. & Owen, M.J. (2007) Endophenotypes in psychiatric genetics. *Molecular psychiatry*, **12**, 886-890.
- Zung, W.W. (1965) A Self-Rating Depression Scale. *Archives of general psychiatry*, **12**, 63-70.

Juhász Gabriella tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2018.05.02.)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	82	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	60	1399	1709
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	2	2	7
szakcikk, magyar nyelvű	---	6	5	10
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	1	15	19
összefoglaló közlemény	---	12	89	116
rövid közlemény	---	1	5	8
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	1	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	1	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	2	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		1	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)	---	84	1515	1869
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	85	---	1515	1869

V. További tudományos művek	2	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	0	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	2	0	0

VI. Idézett absztraktok⁵	0	---	0	0
--	---	-----	---	---

Idézettség száma¹	---	---	1515	1869
Hirsch index⁶	24	---	---	---
g index⁶	43	---	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős folyóiratcikkek száma ^{2*}	16	661
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma ^{2*}	20	125
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2004 -) teljes tudományos folyóiratcikkek	74	1548
Az utolsó 10 év (2008-2018) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	69	1315
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	175	9,36%
További, az MTMT-ben nyilvántartott idézetek száma, amelyek nem szerepelnek a WOS és/vagy Scopus rendszerben	142	
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

*Az MTMT nem tudja szolgáltatni a megosztott első és megosztott utolsó szerzőség adatokat. Ezeket a kérelmezőnek a doktori eljárás folyamán a 3. sz. adatlapon kell feltüntetnie.

Megjegyzések:

¹ kizárólag a WOS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott idézetek száma az egyéb adatbázisokból, egyéb típusú idézőkből, valamint disszertációkból az MTMT-be feltöltött, azonosítószámmal rendelkező idézők nélkül

² lektorált, tudományos folyóiratban

³ a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

⁴ konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

⁵ nem idézett absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

⁶ a disszertáció és egyéb típusú idéző nélküli összes idézővel számolva

⁷ közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények idézettsége külön értékelendő, és nem számítható be az összesített idézetek közé