

Válasz Prof. Tényi Tamás bírálatára

Tisztelettel köszönöm Professzor Úrnak, hogy elvállalta az „Endofenotípusok alkalmazása a depresszió patomechanizmusának megismerésében” című MTA Doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm kritikus kérdéseit és elismerő szavait. Az alábbiakban szeretnék válaszolni a bírálatában feltett kérdéseire.

I., 9. oldal: A címben is és a dolgozatban is depresszió szerepel, míg a 9. oldalon major depresszióról ír. Vannak más depressziós zavarok is (disztímia DSM-IV, perzisztáló depresszió DSM-5), ezek említése, nozológiai – diagnosztikus tisztázása szükséges lett volna.

Nagyon köszönöm Professzor Úr kritikus megjegyzését, valóban a dolgozat hiányossága a depresszió egyéb típusainak ismertetése.

A címben és a dolgozat során a major depressziós zavar helyett azért döntöttem a depresszió szó használata mellett, mivel vizsgálataink nagy részében a depresszió tüneteit mérő kérdőívek adatait vizsgáltuk, így nem rendelkezünk pontos DSM-IV-TR (DSM-5) szerinti diagnózissal. Azt azonban szeretném kiemelni, hogy az általunk használt, széles körben elfogadott és validált kérdőívek (pl. a Rövid Tünetleltár vagy a Zung-féle Önértékelő Depresszióskála) kérdései a DSM rendszer szerinti major depressziós zavar diagnosztikus kritériumainak megfelelő tünetek fennállására és mértékére kérdeznek rá különböző módokon, ellenben a depresszió egyéb típusainak elkülönítését segítő kritériumok/tünetek mérésére nem adnak lehetőséget.

A diagnosztikus interjúra épülő vizsgálataink során minden esetben a DSM-IV-TR szerinti major depressziós zavar diagnózis volt a résztvevők beválasztásának feltétele, és a NewMood kérdőív élettartam depresszió kérdését is ezen diagnózis segítségével validáltuk. Mindezek alapján a major depressziós zavar ismertetését tartottam fontosnak és mellőztem azokat a további depresszió típusokat, melyekre vonatkozóan nem születtek eredményeink.

Fontos lett volna megemlíteni a disztímiás zavart (DSM-IV-TR) vagy tartósan fennálló depressziós zavart (DSM-5), mely esetén a depressziós hangulat felnőttéknél legalább 2 éven keresztül a napok legnagyobb részében fennáll (nem volt egybefüggően 2 hónap tünetmentes időszak) és legalább két további tünet kíséri az alábbiak közül: 1) étvágytalanság vagy fokozott étvágy, 2) inszomnia vagy hiperszomnia, 3) fáradtság, anergia, 4) alacsony önértékelés, 5) koncentrációs vagy döntési nehézségek, 6) reménytelenség érzése. Tehát ebben az esetben a major depressziós zavar kritériumai csak részben teljesülnek, bár gyakran előfordul, hogy a beteg követése során major depressziós zavar társul a disztímiás zavarhoz. Fontos kiemelni, hogy egy szigorúan major depressziós zavart tanulmányozó eset-kontroll vizsgálatban ezek a betegek nem kerülnének az eset csoportba, annak ellenére, hogy biológiai értelemben hasonló folyamatok állhatnak a két diagnosztikus kategória kialakulásának hátterében.

A disztímián kívül a DSM-5 a depressziós zavarok közé sorolja a premenstruális diszfóriás zavart, mely esetén a tünetek a menzesz kezdetét megelőző héten állnak fenn, majd fokozatosan javulva a menzesz utáni héten minimálisra csökkennek, illetve már a DSM-IV-TR esetén is lehetőség volt a szer/gyógyszer kiváltotta depressziós zavar, valamint a más egészségi állapot következtében kialakult depressziós zavar elkülönítésére. Ezekben az esetekben élettani, kórélettani, kémiai kiváltó okokhoz köthetően jelentkeznek a depressziós tünetek, melyek jól tükrözik a depresszió kialakulásának multifaktoriális jellegét. Szintén a DSM-5-ben jelent meg az egyéb meghatározott depressziós zavar diagnózis (DSM-IV-TR-ben máshol nem osztályozott depressziós zavar), mely a rövid depressziós epizódok, vagy a major depressziós zavar diagnózis felállításához nem elégséges tünetekkel jelentkező epizódok

jelölésére alkalmas. Ez a diagnosztikus kategória jól tükrözi a depresszió folytonos vonás jellegét és a klinikai diagnózis felállításának nehézségeit.

II.; 9. oldal: Röviden említ prevalencia adatokat, azonban nem említi a különböző országok, kontinensek prevalencia adatai közötti különbségeket. Mivel vizsgálatai részben magyar, részben angol (Manchester) mintán történtek, ez kíváncsú lett volna.

Köszönöm a megjegyzést, valóban nem részleteztem a dolgozatban a különböző földrajzi területek között észlelhető depresszió prevalencia eltéréseket. Bár általánosságban elmondható, hogy hazánkban a depresszió előfordulása (1, 2) megfelel a nemzetközi, illetve európai adatoknak (3), valóban észlelhetők jellegzetes prevalencia-eltérések a világ különböző pontjain, sőt még Európán belül is. Ezeknek a megfigyeléseknek a lehetséges okait és a depressziós tünetprofillal való összefüggéseit egy korábbi munkámban vizsgáltam (4), mely nem képezte a dolgozat részét.

A prevalencia-eltéréseket röviden összefoglalva a következők emelhetők ki. Egy 1996-os tanulmány szerint a depresszió élettartam-prevalenciája 1,5%-tól (Taiwan) 19%-ig (Beirut) változott Nyugat-Európa, Észak- és Közép-Amerika, Közel és Távolság Kelet, valamint Új-Zéland 10 országának adatait elemezve (5). Hasonló mértékű ingadozásról (2,2% - 21,6%) számolt be a WHO Psychological Problems in General Health Care vizsgálata, melyben Ázsiában észlelték a legalacsonyabb, Európában közepes, míg Dél-Amerikában a legmagasabb depresszió élettartam-prevalenciát (6). Ezeket a különbségeket mind szocio-kulturális, mind pedig a vizsgálatokra jellemző módszertani eltérések magyarázhatják (7). Érdekes módon az újabb kutatások már némi átrendeződést és kisebb mértékű különbségeket mutatnak a kontinensek között (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>). Egy 1994-2014 közötti vizsgálatokat összefoglaló metaanalízis szerint a depresszió aggregált prevalenciája a kontinensek között, a különbségek ellenére, nem különbözik szignifikánsan: Dél-Amerikában a legmagasabb (20,6%), melyet Ázsia (16,7%), Észak-Amerika (13,4%), Európa (11,9%) és Afrika (11,5%) követ, míg Ausztráliában (7,3%) a legalacsonyabb ez a mutató (8).

Európán belül észak-nyugatról dél-keletre növekvő depresszióprevalenciára utalnak többek között az European Social Survey adatai, melyek alapján a legmagasabb CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale) pontszámok Kelet-Európában, nevezetesen Magyarországon voltak mérhetők 2006-2007-ben, míg a legalacsonyabb pontszámokat Nyugat- és Észak-Európában (Svájcban és Norvégiában) mérték (9). Különösen jelentős a depresszió prevalenciájának növekedése a kelet-európai országokban az életkor előrehaladásával (10). Ennek ellenére az Európai Unió nemrég megjelent becslése szerint (Health at a Glance: Europe 2018, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/2018_healthatglance_rep_en.pdf) 2016-ban Finnországban, Portugáliában és Litvániában diagnosztizáltak a legtöbb depressziós zavart (6%), míg Lengyelországban, Szlovákiában és Romániában a legkevesebbet (3%), mely tükrözheti az egészségügyi ellátórendszerekben lévő különbségek mellett azt is, hogy a közép- és kelet-európai országokban továbbra is jelentősebb a mentális betegségekhez kapcsolódó stigmatizáció.

Magyarország és az Egyesült Királyság depresszióprevalencia adatainak összehasonlítására a Global Burden of Disease study 2015-ös adatai adnak lehetőséget, mely szerint a nyers éves depressziós zavar prevalencia Magyarországon 5,1%, mely 7,7%-kal több YLD-t (károsodott egészségi állapotban leélt évet) jelent, míg az Egyesült Királyságban 4,5%, mely 6,8% YLD-hez járul hozzá (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>).

Mindkét országban a depresszió a harmadik vezető betegség a YLD tekintetében, a gerincfájdalmak és az érzékszervi károsodások után (11).

III., 10. oldal: Említést tesz arról, hogy a DSM-5-ben a gyászreakció (mint súlyos negatív életeseményre adott reakció) már nem kizáró kritérium a major depresszió esetében. Hiányolható, hogy ennek a változásnak az oka nem kerül, legalább röviden tárgyalásra.

Köszönöm Professzor Úr kiegészítő javaslatát. Míg a „normál” gyászreakció nem meríti ki a major depressziós zavar diagnosztikus kritériumait, addig az általános értéktelenség érzete, öngyilkossági gondolatok és a jelentős funkcióvesztés a mindennapi életben major depressziós zavar kialakulását jelzi (12). Vizsgálatok utalnak arra, hogy a közeli hozzátartozó elvesztése után kialakult depresszió („patológiás gyászreakció”), mely kimeríti a major depressziós zavar diagnosztikus kritériumait, nem különbözik sem tüneteiben, sem időtartamában, sem visszatérési gyakoriságában, sem az okozott funkciókiesésben a más negatív életesemények által okozott major depressziós zavartól. Azokat a személyeket veszélyezteti, akikben fokozott a depresszió kialakulásának esélye (pl. korábbi mentális betegségen estek át vagy családtagjaikban halmozottan fordul elő depresszió), és az egyéb major depressziós zavar esetén alkalmazott antidepresszívum vagy pszichoterápiás kezelésekre is hasonló módon reagálnak (13). Mindezek alapján felmerült, hogy vagy más súlyos negatív életeseményeket is a kivételek kategóriájába kellene sorolni, vagy a gyászreakció kivételes helyzetét megszüntetni. Az APA (American Psychiatric Association) végül is a gyászreakció kivételének megszüntetése mellett döntött. Fő célkitűzésük ezzel a változtatással az volt, hogy ezek a betegek is időben diagnózist kaphassanak, és megfelelő terápiához, illetve intervenciók lehetőségeihez jussanak (<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/educational-resources/dsm-5-fact-sheets>).

IV., 11. oldal: Említi, hogy az örökletesség 37%, milyen adatok származnak az ikerkutatások eredményeiből a genetikai meghatározottság vonatkozásában major depresszióban?

Az ikerkutatások egyes endofenotípusokra vonatkozó eredményeit a megfelelő fejezetekben tárgyaltam, de közvetlenül a depressziót vizsgáló iker- és családvizsgálatok összefoglalása sajnálatos módon kimaradt a dolgozatból, melyet most pótlók. 2000-ben Sullivan és munkatársai foglalták össze a major depressziós zavart vizsgáló addig elérhető genetikai epidemiológiai kutatásokat (14). A családvizsgálatok áttekintésével arra keresték a választ, hogy a major depressziós zavar mutat-e családi halmozódást. Az ikervizsgálatok alapján számszerűsítették a genetikai tényezők és a környezeti faktorok hozzájárulását a betegség kialakulásához. Eredményeik alapján major depressziós zavarban szenvedő betegek első fokú rokonaiban a depresszió kialakulásának esélye kb. háromszoros ($OR=2,84$, $95\% CI=2,31-3,49$), így a családi halmozódás egyértelműen igazolódott. Az ikervizsgálatok alapján a major depressziós zavar családi halmozódásáért 37%-ban ($95\% CI=31\%-42\%$) örökletes genetikai tényezők felelősek, míg 63%-ban ($95\% CI=58\%-67\%$) egyedi környezeti hatások. A jelenleg elérhető ikerpárokat, édes- és féltestvéreket elemző legnagyobb epidemiológiai vizsgálatban a kezelt major depressziós zavar örökletessége 36%-51% között mozgott, mely megfelel a korábbi adatoknak. Érdekes módon ez a vizsgálat nemcsak az egyéni (47-59%), hanem a közös környezeti hatások (2-5%) szerepét is detektálta. Az első fokú családtagokban növelte a depresszió kialakulásának valószínűségét, ha a proband estén a betegség korábbi kezdetű volt, rekurrens, szorongásos zavarral társult és klinikailag súlyosabb tüneteket okozott. Ez a hatás monozigóta ikrekben volt a legerősebb, melyet az édestestvérek, mostohatestvérek, végül az unokatestvérek követtek, mely arra utal, hogy a genetikai rizikót a klinikumban becsülhetjük az előbbieken felsorolt jellegzetességekkel (15).

V. 14-19. oldal: Az értekezés címében is jelzett, hogy az endofenotípus koncepció keretében kívánja biomarker kutatásait értelmezni. Úgy vélem ennek fényében az öt oldalon, két táblázatban és egy ábrában összefoglalt – az endofenotípus definíciójára és alkalmazására irányuló – fejezet nem eléggé kidolgozott és részletes. Kérem néhány kérdésre reflektáljon.

Az értekezés felépítése során a könnyebb áttekinthetőség és érthetőség miatt a bevezetőben az endofenotípus-konceptióra vonatkozó általános kutatásokat ismertettem, míg az egyes fenotípusokra vonatkozóan az azok endofenotípus-jellegének vizsgálatára irányuló kutatásokat (pl. ikervizsgálatok eredményeit, vagy ahol elérhető volt, a tünetmentes családtagokra vonatkozó adatokat) az adott fejezet elején foglaltam össze. Mindazonáltal elfogadom Professzor Úr kritikai észrevételét és igyekszem kérdéseire további kimerítő válaszokat adni.

- *Mennyiben mutat átfedést az alternatív endofenotípus modell, amelyet a dolgozatban nem-típusos endofenotípusokként ismertet a kontinuum hipotézisekkel, illetve a transzdiagnosztikus markerkutatásokból származó adatokkal?*

A bevezetőben említettem, hogy az endofenotípus-kutatások egyik fő kiinduló pontja az a felismerés volt, hogy a pszichiátriai diagnosztikus kategóriák komplex, biológiailag összetett folyamatokat sűrítenek egy-egy betegség név alatt, melyeket sokkal célszerűbb lenne folytonos, mérhető változókkal jellemezni. A depresszió vonatkozásában több évtizeddel ezelőtt például Kendell már javasolta a kontinuummodell alkalmazását: a reaktív (vagy neurotikus) és az endogén (vagy pszichotikus) depresszió szétválasztása helyett diagnosztikus pontszámok alkalmazását ajánlotta a megfelelő terápia kiválasztásához (16). Bár 1980-ban a DSM-IV-ben már egységesítettek a két fenti diagnosztikus kategóriát, a hangulatzavarok esetén csak a DSM-5 bevezetésével vált a klinikumban is alkalmazhatóvá a folytonos dimenzionális megközelítés, melyben a tiszta mánia és a tiszta depresszió a két végpont (17). Ez a rendszer megpróbálta a jelenlegi kutatási eredményeket, mely szerint a korábbi diagnosztikus kategóriák nagymértékben átfednek, ötvözni a klinikai diagnosztikus munka igényeivel, azonban továbbra is biológiailag heterogén kategóriákra épül, és nem alkalmaz folytonos, esetleg több diagnózis esetén is releváns változókat az állapot leírására. A genetikai kutatások előre haladásával azonban az is egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a „normál” szomorúság, a minor depresszió és a major depresszió is genetikailag egységes kontinuum mentén helyezkedik el, melyben a betegség és egészség között nincs minőségi ugrás, inkább mennyiségi különbség jellemző (18, 19). Mindezek alapján az endofenotípus-kutatások és a transzdiagnosztikus marker kutatások fő célja olyan mérhető biológiai vagy egyéb változók azonosítása, melyek a tünetek kialakulásának megértésében és a megfelelő terápia kiválasztásában segítséget nyújthatnak. A két koncepció között a fő különbség, hogy míg a klasszikus endofenotípus-kutatás genetikailag meghatározott, egy vagy több betegség kialakulásában oki szerepet játszó folyamatokat leíró mérhető vonásjellegű változókat keres, addig a transzdiagnosztikus marker bármely változó lehet, mely valamely funkció kóros működését jelzi (akár genetikai, akár más okból) függetlenül attól, hogy milyen diagnosztikus kategóriába sorolható a beteg. Az alternatív vagy nem-típusos endofenotípusok ilyen értelemben átfedést mutatnak a transzdiagnosztikus markerekkel, hiszen nem feltétlen örökletesek, lehetnek állapotfüggőek és nem feltétlenül helyezkednek el a gén → betegség útvonalon.

- *A tünetmentes hozzátartozókra irányuló markervizsgálatok milyen eredményeket mutattak major depresszióban, s hogyan illeszthetők a Gottesman és Gould (2003), valamint mások által leírt endofenotípus koncepciókhoz?*

A szkizofrénia és a bipoláris zavar esetén jellegzetes kognitív, viselkedéses és anatómiai eltérések mutathatók ki a betegek tünetmentes hozzátartozóiban. A depresszió esetén ezek az eltérések sokkal kevésbé kifejezettek, és a vizsgálatok gyakran mutatnak ellentétes eredményeket. Néhány megfigyelés azonban kiemelhető. Depressziós betegek azon tünetmentes családtagjai, akik korábban depressziós epizódon estek át magasabb neuroticizmus pontszámot mutattak, mint azon hozzátartozók, akik soha nem voltak depressziósak, illetve a depressziós személyiségvonásokkal rendelkező személyek első

fokú rokonaiban gyakoribb a depresszió előfordulása. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a stresszhatásokkal szembeni érzékenységet jelző neuroticizmus hozzájárul a depresszió megjelenéséhez (20). Hasonló kóros stresszérzékenységet jelezhet a HPA-tengely funkciózavara, mely szintén jellemző a fokozott depressziórizikóval rendelkező egészséges családtagokra (21). A negatív érzelmi torzítás enyhébb formái szintén megjelennek a depressziós betegek tünetmentes családtagjaiban is, például túláltalánosító emlékezet (20), fokozott negatív érzelemfelismerés, illetve fokozott limbikus-, elsősorban amygdalaaktiváció negatív érzelmek feldolgozása során (22). Bár a tünetmentes családtagokban szkizofréniával és a bipoláris zavarral összehasonlítva nehezebben azonosíthatók depressziómarkerek, melynek oka többek között lehet a depresszió alacsonyabb örökletessége, egyéb tekintetben az endofenotípus koncepciónak ezek a fenotípusok is megfelelnek.

- *A major depresszió esetében folytatott endofenotípus kutatások esetében, hogy értelmezendő a nozoespecificitás, valamint a vonásmarker jellege ezen biomarkereknek?*

A major depresszióban vizsgált endofenotípusok, bár egyértelműen kapcsolatot mutatnak depresszióval, nem tekinthetők diagnosztikus kategória-specifikusnak, számos pszichiátriai betegség patomechanizmusához is hozzájárulhatnak, és ilyen értelemben transzdiagnosztikus endofenotípusok (20). Ez az állítás azonban a szkizofréniá-endofenotípusokra is igaz, például a kóros szenzomotoros kapuzás gátlás szkizofréniá mellett a kényszeres zavarra is jellemző (23). Ezen túlmenően bizonyos endofenotípusok, például a HPA-tengely funkciózavara vagy a rumináció más szomatikus betegségek, pl. kardiovaszkuláris betegségek, kialakulásában is endofenotípusként viselkednek (24). Bár az endofenotípus definíció fontos eleme az állapotfüggelenség, számos eddig vizsgált endofenotípus esetén a vonás és állapot jelleg keveredik. Nevezetesen a betegség akut fázisában, pl. a depressziós epizód során, a mért értékek kórosabbak, ugyanakkor lényeges, hogy a tünetmentes szakban is különbséget mutatnak az egészséges személyekhez képest; ez a jelenség figyelhető meg például a neuroticizmus esetén (20).

- *A szakirodalom és eredményei fényében hogy látja Kendler és Neale (2010) által elkülönített „mediációs” és „rizikó indikátor” modellek relevanciáját a major depresszió endofenotípus kutatása vonatkozásában?*

Mint ahogy a szerzők cikkükben említették, a klasszikus endofenotípus-elméletre alapozott mediációs modell bizonyítása rendkívül nehéz, és az általuk említett neuroticizmus vizsgálatban nem is volt tartható, helyette a rizikóindikátor-modellt fogadták el. Véleményem szerint, mivel mind a depresszió, mind pedig az eddigiekben vizsgált endofenotípusok erősen poligénes meghatározottságúak, nem várható, hogy a mediációs modell teljes mértékben magyarázná a gén, endofenotípus és pszichiátriai betegség kapcsolatot. Azonban 1-1 biológiai útvonal vizsgálata esetén elképzelhető, hogy az adott endofenotípus mediálja a biológiai útvonal hatását, így a mechanizmus megértését segítheti elő (20, 25). Saját eredményeink is igazolták, hogy az endofenotípusok, környezeti és genetikai rizikófaktorok komplex rendszerben, egymással kölcsönhatásban járulnak hozzá a pszichiátriai betegség kialakulásához (26). Ugyanakkor ezekből a komplex rendszerekből fontos azonosítanunk olyan befolyásolható endofenotípusokat, melyek alkalmasak a pszichiátriai betegségek prevenciók eljárásainak kidolgozására. A rumináció mediáló szerepét támasztja alá például egy friss tanulmány, melyben rumináló egyetemi hallgatókban a ruminációt csökkentő pszichoterápiás eljárás csökkentette a depresszió kialakulását a kezelésben nem részesülő hallgatókhoz képest (27).

- Nem kerül említésre, de érdekelne, hogy értékeli az NIMH RDoC rendszerét a major depresszió endofenotípus/intermedier fenotípus kutatásának perspektívájából?

Az RDoC rendszerben alkalmazott fenotípusok jelentős átfedést mutatnak az endofenotípus-kutatások során vizsgált fenotípusokkal, ugyanakkor a megközelítés eltérő. Míg az endofenotípus-koncepció keretében diagnosztikus kategóriákra jellemző mérhető változókat keresünk, addig az RDoc rendszer diagnosztikus kategóriákon átívelő doméneket vizsgál. Továbbá az RDoC kutatás nemcsak a genetikai háttér feltárására fókuszál, hanem az adott domén szélesebb kutatási célpontjait határozza meg molekula, sejt, idegrendszeri hálózat, viselkedés és panaszok szintjén (28, 29). Az átfedés azonban az endofenotípusok és domének között nem meglepő, hiszen említettük, hogy az endofenotípusok sem diagnózis specifikusak. A major depresszió dolgozatban is vizsgált endofenotípusai közül a negatív értékelő rendszer doménbe illeszthetők a negatív érzelmi torzításhoz és a fokozott stresszérzékenységhez kapcsolódó endofenotípusok, a pozitív értékelő rendszer doménbe a jutalmazási rendszer működésének endofenotípusai, valamint a kognitív funkciók domén magába foglalja a memóriefolyamatok és a kognitív kontroll endofenotípusait. Ezeket a folyamatokat diagnózisokon átívelően vizsgálva nagyobb elemszámú kutatásokat dolgozhatunk ki, mely lehetővé teszi a pszichiátriai tünetek kialakulásának pontosabb, rendszerszintű megismerését. Nagy kihívást jelent azonban a megfelelően érzékeny és ugyanakkor széles körben alkalmazható mérési módszerek kidolgozása, hiszen ez előfeltétele a klinikai alkalmazhatóságnak.

VI., 24. oldal: Kutatásaiban az öt faktoros modellt használta. A Cloninger által leírt pszichobiológiai személyiségmodellre irányuló kutatások major depresszió esetében, mennyiben illeszthetők a kórképre irányuló endofenotípus vizsgálatokhoz?

Bár a Cloninger által leírt pszichobiológiai személyiségmodell hangsúlyozza a temperamentumok biogenetikai meghatározottságát, az ártalomkerülés, jutalomfüggőség, újdonságkeresés, kitartás temperamentumok nem terjedtek el széles körben sem az endofenotípus-, sem pedig a genetikai kutatások terén. Major depresszióval kapcsolatban a legtöbb vizsgálat vagy a Big Five-modell, vagy az Eysenck-féle kérdőív neuroticizmus személyiségfaktorát vizsgálta, saját vizsgálatainkhoz hasonlóan. Egy nemrégiben megjelent metaanalízis alapján a Cloninger-féle temperamentumok közül a magasabb ártalomkerülés (és a később elsajátított karaktervonások közül az alacsonyabb önirányítottság) jellemző a depresszióra, mely észlelhető a betegek egészséges hozzátartozóiban is, és a neuroticizmushoz hasonlóan vonásjellegű sajátosságai mellett állapotfüggő változásokat is mutat (30). A temperamentumok örökletessége ikervizsgálatok alapján 30-60% körül mozog, így az ártalomkerülés endofenotípusként vizsgálható lenne major depresszió vonatkozásában. Ugyanakkor Cloninger legutóbbi munkáiban hangsúlyozza, hogy az eredeti elképzeléssel szemben (három különálló neurotransmitter rendszer által meghatározott, genetikailag független temperamentum jelenléte (31)) a személyiség nem egyes temperamentumvonásokként, hanem temperamentumok és karakterek komplex profiljaként határozható meg, melyeknek hátterében gén-gén és gén-környezet interakciók sokasága, komplex rendszere áll (32). Ezen profilok és a kapcsolódó genetikai rizikófaktorok vizsgálata major depresszióban érdekes új eredményeket hozhat.

VII., 27. oldal: Az elmúlt 16 év kutatásainak fényében, hogyan értékelhető Caspi és mtsai 2003-as meghatározó közlése, amely a szerotonintranszporter gén rövid, úgynevezett S alléljának és a negatív életesemények interakciójára vonatkozott? Történt-e és milyen eredménnyel erre irányuló metaanalízis?

Számos metaanalízis vizsgálta a Caspi és munkatársai által leírt gén-környezet interakciót különböző módszertan használva és különböző eredményekre jutva (33-36). Kutatócsoportunk a Culverhouse vezette metaanalízis-vizsgálatban vett részt a módszertan kidolgozásától a közlésig. Ennek a vizsgálatnak a különlegessége az volt, hogy a résztvevő kutatócsoportok egységesített fenotípusokon, saját mintáikon előre megírt szkriptek segítségével azonos statisztikai elemzéseket végeztek és ennek a metaanalízise történt meg. Eredményeink szerint, saját korábbi vizsgálatainkkal összhangban (37), a negatív életesemények a depresszió erős rizikófaktorai, a 5-HTTLPR variáns nem fejt ki főhatást a depresszióra, valamint a gén-környezet interakció az S allél és a negatív életesemények között nem általánosítható, és amennyiben bizonyos esetekben kimutatható hatáserevsége gyenge (38). Ez az eredmény megfelel a depresszió poligén és multifaktoriális eredete alapján várható hatásnak.

VIII., 27. oldal: Mi lehet a magyarázata annak, hogy a szorongásos tünetek vizsgálatukban az életeseményektől függetlenül gyakoribbak voltak az S allélt hordozókban? Hogyan illeszkedik ez az érdekes eredmény korábbi szakirodalmi adatokhoz?

Korábbi longitudinális vizsgálatok több ízben megfigyelték, hogy a szorongás nemcsak gyakrabban fordul elő depresszióval komorbiditásként, hanem legtöbb esetben a szorongásos tünetek megelőzik a depresszió kialakulását (39). Felmerült annak a lehetősége is, hogy a szorongás és a depresszió egy kontinuum mentén helyezkedik el, melyet a teljes genom asszociációs vizsgálatok is megerősítettek. Nevezetesen erős genetikai korreláció észlelhető a szorongás és major depresszió között (40). Mindezek alapján feltételezhetjük, hogy az S allél jelenléte a szorongásosságra mint vonásra hajlamosít, mely negatív életesemények hatására depressziós tünetekkel egészül ki.

IX., 33. oldal: Hyde és mtsai 2016-os, Nature Genetics-ben megjelent teljes genom asszociációs vizsgálata nem talált nemi különbségeket a depresszió hátterében húzódó genetikai predispozíció vonatkozásában. Ugyanakkor ismertek nemi különbségek, amelyek a depresszió megjelenésére, incidenciájára, esetlegesen az eltérő neurobiológiai hátterére vonatkoznak (pl.: szteroidháztartás zavarai). Mennyiben lett volna hasznos genetikai endofenotípus kutatásai során a nem esetleges szerepét is a vizsgálatok tárgyává tenni?

Vizsgálatainkban minden esetben a nem kovariánsként szerepelt számításainkban, így az esetleges nemi különbségekre kontrolláltunk. Ugyanakkor a nem az endofenotípus-definíciónak megfelelő mérhető változónak is tekinthető. A jelenleg elérhető, ikerpárokat, édes- és féltestvéreket elemző legnagyobb epidemiológiai vizsgálatban a major depressziós zavar örökletessége nőkben magasabb. Ikeradatok alapján nőkben 49% (95% CI=31%-56%), férfiakban 41% (95 I=21%-49%), testvéradatok alapján nőkben 51% (95% CI=51%-53%), férfiakban 36% (95% CI=31%-38%). A genetikai korreláció nők és férfiak között 89%, ami arra utal, hogy a major depressziós zavart kb. 80%-ban azonos gének okozzák a két nemből, míg 20%-ban eltérő gének is felelősek lehetnek (15). Mindezek alapján Professzor Úr felvetése jogos és a későbbiekben fontos, hogy a két nem közötti különbségeket is vizsgáljuk.

X., 42. oldal: a 7. táblázat címe magyarul, a táblázatban foglaltak angolul kerültek a dolgozatba, nyilván az eredeti közlésből átemelve. Hasonló kétnyelvűség található számos ábra esetében is, amelyek az eredeti közleményekben jelentek meg, ez kevésbé zavaró, azonban az értekezéshez készült táblázatokban erre lehetett volna figyelni, ahogy ez pl. az 52. oldalon a 9. táblázat esetében megtörtént.

Köszön Professzor Úr bíráló megjegyzését, mellyel egyetértek. Technikai okok miatt az ábrák és táblázatok valóban az eredeti közlések alapján kerültek a dolgozatba, ezért szerepelnek legtöbb esetben angolul. A címek és magyarázó szövegek magyar nyelvűek. Az 52. oldal 9. táblázata magyar nyelven is elkészült egy korábbi előadáshoz, ezért ez került a dolgozatba. Szerencsésebb lett volna itt is az eredeti közlésben szereplő táblázat alkalmazása, az egységes megjelenés érdekében.

XI., 54. oldal: Igen innovatív a COMT génvariánsok aktivitásának a ruminációval és az impulzivitással való ellentétes összefüggésére utaló adat, mely szellemesen magyarázza, hogy a depresszió esetében mind a rugalmatlan, ruminatív, mind a túlzottan is rugalmas, impulzív kognitív folyamatok is a betegség kialakulásához vezetnek.

Nagyon köszönöm Professzor úr elismerő szavait.

XII., 77. oldal: A jutalom késleltetési képesség csökkenését találta depressziós epizód során, azonban tünetmentes depressziós betegekben ez nem volt észlelhető. Állapotfüggő, csupán a betegség aktív szakaszára jellemző biomarkert ír így le, nem látja-e ellentmondásosnak endofenotípusként történő interpretációját?

Valóban igaz, hogy a mi vizsgálatunk alapján nem egyértelmű a jutalomkésleltetés endofenotípus jellege, hiszen nem volt szignifikáns különbség a tünetmentes depressziósok és az egészséges kontroll személyek között. Nem zárható ki azonban, hogy az általunk vizsgált, gyógyszeres kezelés nélkül is tünetmentes depressziós alcsoportban éppen a jutalomkésleltetés egészségesekre jellemző működése biztosítja a tartós remissziót. Ugyanakkor irodalmi adatok alapján a jutalomkésleltetés, bár változik a különböző pszichiátriai állapotokban, azonban vonás jellege is van és örökletes, így megfelel az endofenotípus-kritériumoknak (41). Ezért maradtam az endofenotípus elnevezés mellett.

XIII., 123 és 125. oldal: mi volt az oka annak, hogy a vizsgálatok két szakaszában a gyermekkori negatív életesemények felmérésére két – egy rövid, 4 kérdéses (CHA) és a kutatásokban általában használt 28 állítást tartalmazó (CTQ) – kérdőív is alkalmazásra került?

Az általunk összeállított rövid CHA kérdőív validálása céljából a résztvevők egy részében felvettük az eredeti és validált, széles körben használt CTQ kérdőívet is. A két kérdőív összehasonlítása alapján a CHA kérdőív erős szignifikáns korrelációt mutatott a CTQ kérdőív eredményeivel, így a kiterjesztett populációgenetikai vizsgálatainkban már csak a rövid CHA került alkalmazásra.

Végezetül még egyszer nagyon köszönöm Tényi Professzor Úr értékes megjegyzéseit és kérdéseit, és tisztelettel kérem a bírálói véleményre adott válaszaim elfogadását.

Budapest, 2020. január 8.

Dr. Juhász Gabriella

A válaszban felhasznált irodalmak jegyzéke:

1. Szadoczky E et al., *Journal of affective disorders* **50**, 153-62 (1998).
2. Torzsa P et al., *Háziorvos Továbbképző Szemle* **15**, 632-6 (2010).
3. Wittchen HU et al., *Eur Neuropsychopharmacol* **21**, 655-79 (2011).
4. Juhasz G et al., *Neuropsychopharmacologia Hungarica : a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology* **14**, 259-65 (2012).
5. Weissman MM et al., *JAMA* **276**, 293-9 (1996).
6. Simon GE et al., *Psychological medicine* **32**, 585-94 (2002).
7. Kessler RC et al., *Annual review of public health* **34**, 119-38 (2013).
8. Lim GY et al., *Scientific reports* **8**, 2861 (2018).
9. Van de Velde S et al., *Social science & medicine* **71**, 305-13 (2010).
10. Hansen T et al., *Scandinavian Psychologist* **4**, (2017).
11. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, *Lancet* **388**, 1545-602 (2016).
12. American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5*. (American Psychiatric Association, Washington, DC, ed. 5th, 2013).
13. Pies RW, *Innovations in clinical neuroscience* **11**, 19-22 (2014).
14. Sullivan PF et al., *Am J Psychiatry* **157**, 1552-62 (2000).
15. Kendler KS et al., *The American journal of psychiatry* **175**, 1137-44 (2018).
16. Kendell RE, *Proc R Soc Med* **62**, 335-9 (1969).
17. McIntyre RS et al., *Ther Adv Psychopharmacol* **8**, 1-16 (2018).
18. Plomin R et al., *Nature reviews. Genetics* **10**, 872-8 (2009).
19. Corfield EC et al., *Transl Psychiatry* **7**, e1131 (2017).
20. Goldstein BL et al., *Clinical psychology review* **34**, 417-27 (2014).
21. Hasler G et al., *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **29**, 1765-81 (2004).
22. Gotlib IH et al., *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science* **9**, 94-108 (2014).
23. Gottesman, II et al., *The American journal of psychiatry* **160**, 636-45 (2003).
24. Key BL et al., *J Behav Med* **31**, 237-48 (2008).
25. Flint J et al., *Trends in neurosciences* **37**, 733-41 (2014).
26. Juhasz G et al., *Biological psychiatry* **69**, 762-71 (2011).
27. Cook L et al., *J Med Internet Res* **21**, e11349 (2019).
28. Simmons JM et al., *Mamm Genome* **25**, 23-31 (2014).
29. Osvath P, *Psychiatr Hung* **32**, 414-22 (2017).
30. Zaninotto L et al., *J Affect Disord* **194**, 84-97 (2016).
31. Stallings MC et al., *J Pers Soc Psychol* **70**, 127-40 (1996).
32. Cloninger CR et al., *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **373**, (2018).
33. Sharpley CF et al., *Behav Brain Res* **273**, 89-105 (2014).
34. Risch N et al., *JAMA* **301**, 2462-71 (2009).
35. Munafo MR et al., *Biol Psychiatry* **65**, 211-9 (2009).
36. Karg K et al., *Arch Gen Psychiatry* **68**, 444-54 (2011).
37. Juhasz G et al., *PloS one* **10**, e0116316 (2015).
38. Culverhouse RC et al., *Mol Psychiatry* **23**, 133-42 (2018).
39. Kasper S, *World J Biol Psychiatry* **2**, 162-3 (2001).
40. Brainstorm C et al., *Science* **360**, (2018).
41. Bickel WK, *Biol Psychiatry* **77**, 846-7 (2015).