

Válasz Prof. Vidnyánszky Zoltán bírálataira

Tisztelettel köszönöm Professzor Úrnak, hogy elvállalta az „Endofenotípusok alkalmazása a depresszió patomechanizmusának megismerésében” című MTA Doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm kritikus észrevételeit, építő megjegyzéseit, és támogató szavait. Az alábbiakban szeretnék válaszolni a felvetett kérdéseire.

- 1. Az értekezést sajnos komoly kritika illeti az elért eredmények általános összefoglalásának és szintézisének hiánya miatt. Az értekezésben ismertetett kutatások jelentős része egymáshoz csak áttételesen kapcsolódik, az elért eredmények nagyon szerteágazóak, azok értelmezésére és diszkussziójára külön- külön és csak nagyon felületesen került sor. Szükség lett volna egy olyan fejezetre, melyben kifejtésre kerül, hogy az eredmények együttesen hogyan járulnak hozzá a depresszió patomechanizmusának jobb megértéséhez, milyen új ismereteket szolgáltatottak a depresszió feltételezett altípusaival kapcsolatosan, stb.*

A dolgozatomban a 4., Összefoglalás című fejezetben 13 oldalon át igyekeztem bemutatni eredményeimet, rámutatva a jövőbeni felhasználhatóság lehetőségeire, illetve a jelenlegi tudásunkban fennálló hiányosságokra. Egyetértek Professzor Úrral, hogy kutatásaim szerteágazó fenotípusokat és patomechanizmusokat vizsgáltak, mely az endofenotípuskutatások sajátossága, így a közöttük lévő kapcsolatot talán nem mutattam be kellő mélységig. Elsősorban jól áttekinthető, a későbbiekben is első ránézésre használható összefoglaló táblázatok alkalmazására törekedtem, melyekben összefoglaltam a vizsgált endofenotípusok genetikai asszociációs eredményeit (16. táblázat), a depressziós állapottal és migrénnel való összefüggésüket (17. táblázat), az endofenotípusok és a citalopramalkalmazás összefüggéseit (18. táblázat), valamint az általunk vizsgált potenciális endofenotípusok alkalmazásának lehetőségeit a depresszió vonatkozásában (19. táblázat). Külön alfejezetben (4.4.) tárgyaltam az endofenotípuskutatások jövőjét. Éppen a szerteágazó eredmények miatt úgy éreztem, hogy a részletes diszkusszió minden egyes eredmény és endofenotípus vonatkozásában nehezítette volna az általánosabb összefüggések megértését. Mindazonáltal egyetértek azzal, hogy a diszkusszióban táblázatosan összefoglalt eredmények további magyarázata, szintézise javított volna a dolgozat minőségén.

- 2. Ugyancsak fontos lett volna egy bevezető fejezet az MRI módszerek agyi képkalkító genetikai (Neuroimaging Genetics) kutatásokban történő alkalmazásával kapcsolatos eddigi legfontosabb tapasztalatokról és tanulságokról. Ez egy nagyon aktív és az MRI módszer sajátosságaiból fakadóan kihívásokkal terhelt (pl. adatgyűjtés és adatfeldolgozás standardizálása, mintaméret-meghatározás, az eredmények reprodukálhatóságának igazolása, a kidolgozott MRI markerek validálásának standardizálása) kutatási terület, melyben jelentős előrelépés történt az elmúlt években. Ezek ismertetése, valamint a saját eredmények ennek kontextusában történő tárgyalása elengedhetetlen feltétele annak, hogy objektíven megítélhessük az értekezésben foglalt kutatási eredmények jelentőségét.*

A bevezető fejezetben a major depresszió és az általános endofenotípuselmélet ismertetésére törekedtem, és az egyes depresszióhoz köthető endofenotípusokra vonatkozó speciális ismereteket minden esetben az adott alfejezet elején foglaltam össze. Így a depresszió képkalkító endofenotípusairól és azok örökletességéről a 3.3 fejezetben olvasható áttekintés. Ez sajnos nem tartalmazza a képkalkító genetikai vizsgálatokra vonatkozó tapasztalatok és tanulságok bemutatását, mely valóban a dolgozat hiányossága. A munkám során 2 vizsgálatban használtunk kiegészítő

képalkotó genetikai elemzéseket. Ezek a vizsgálatok többszintű elrendezést követtek, melyben a képalkotó genetikai elemzések nem felfedező jellegűek voltak, hanem az ismert genetikai variánsok patomechanizmusban betöltött szerepéhez nyújtottak további adatokat (1, 2). Ez az alkalmazási mód megfelel annak a koncepciónak, mely szerint az endofenotípusvizsgálatok fő feladata, hogy a humán genetikai vizsgálatok és állatmodellek által azonosított rizikó génvariánsok és környezeti hatások adott betegségben betöltött szerepének megértését szolgálják (3-5). A saját eredmények megítéléséhez azonban fontosnak tartottam az összefoglaló részben annak kiemelését, hogy a genetikai kutatások ma nagy konzorciális együttműködések keretében folynak, tekintettel arra, hogy a komplex multifaktoriális betegségek és fenotípusok esetén számos genetikai rizikóvariáns egyenként gyenge hatással járul hozzá a fenotípus kialakulásához, így nagy elemszámú, egy-egy helyszínen nem megvalósítható vizsgálatokra van szükség (6-8). Ehhez hasonlóan kiemelttem, hogy az agyi képalkotó vizsgálatok esetén is nagy elemszámú, több kutatócsoport együttműködésével készült elemzésekre lenne szükség a depresszió képalkotó endofenotípusainak genetikai és longitudinális vizsgálatához a betegség neurobiológiai mechanizmusainak részletesebb megismerése érdekében (9, 10).

3. *A legújabb eredmények szerint, a depresszió és Alzheimer-betegség eltérő genetikai és etiológiai háttérrel rendelkezik (Anttila és mtsai, Science, 2018) Hogyan befolyásolják ezen új ismeretek az értekezésben foglalt eredmények értelmezését?*

Köszönöm ezt a rendkívül fontos kérdést, mely lehetővé teszi az endofenotípusvizsgálatok jelentőségének bemutatását. Az említett, Brainstorm konzorcium által végzett kutatás eredményei szerint, az Alzheimer-betegség és a major depresszió gyenge, nem szignifikáns genetikai korrelációban áll egymással ($R=0,04$, $p=0,55$), mely valóban arra utal, hogy a két betegség között legfeljebb csekély mértékű átfedés áll fenn a gyakori genetikai variánsok tekintetében. Ez azonban nem tükrözi azt a klinikai tapasztalatot, mely szerint a depressziós személyekben kétszer nagyobb az Alzheimer-betegség előfordulásának gyakorisága az általános populációhoz képest (11, 12). Ugyanakkor a Brainstorm vizsgálat is alátámasztotta azokat a korábbi megfigyeléseket, melyek szerint kognitív eltérések figyelhetők meg mind az Alzheimer-betegség, mind a major depresszió korai, akár betegség megelőző szakaszában is. A Brainstorm eredmények szerint szignifikáns negatív genetikai korreláció áll fenn az általános kognitív teljesítmény, az intelligencia, a felsőoktatásban való részvétel és az oktatásban eltöltött évek száma, valamint mind a major depresszió, mind az Alzheimer-betegség genetikai rizikófaktorai között (13). Eredményeink összhangban vannak ezekkel a megfigyelésekkel. Az általunk vizsgált populációban az Alzheimer-betegségre rizikót jelentő TOMM40 gén rs2075650 variánsa szignifikánsan gyakoribb volt a depresszióról beszámoló személyekben, de a depresszió pontszámra és a személyiségfaktorokra nem mutatott főhatást. Azonban a depressziós személyekben negatív hatást fejtett ki az extraverzióra és a végrehajtó funkciókra, valamint a depressziótól függetlenül rontotta a memóriafeladatok megoldását, és csökkentette a cinguláris kéreg aktivitását szomorú érzelmek feldolgozása során (2). Összességében tehát eredményeink arra utalnak, hogy ez a genetikai variáns nem a depressziós tünetek kialakulásához, hanem feltehetőleg a depressziós betegek egy alcsoportjában a rosszabb prognózishoz járul hozzá, mely a Brainstorm konzorcium eredményei tükrében is fontos és továbbra is tartható megállapítás. Ezen gondolatainkat egy nemrégiben megjelent áttekintő közleményben is megfogalmaztuk (14). Érdekességként hozzáfűzném, hogy egy szintén a dolgozat megjelenése óta közzétett, a UK Biobank 500 000 fős mintájának elemzésére alapuló adatbázisban (<http://geneatlas.roslin.ed.ac.uk/>) az általunk vizsgált TOMM40 gén rs2075650 variánsa trend szintű (az általunk is megfigyelt irányú) asszociációt mutat depresszióval ($p=0,083$), szignifikáns kapcsolatot mutat szorongással ($p=0,005$), cerebrovaszkuláris betegségekkel ($p=0,004$), delíriummal ($p=3,8 \times 10^{-7}$), és egyéb neurodegeneratív betegségekkel ($p=3,8 \times 10^{-32}$), de a legerősebb kapcsolatot a

magas koleszterinszinttel mutatja ($p=3,3 \times 10^{-135}$). Mindezek alapján, saját eredményeinket is figyelembe véve, fontos lenne a koleszterinanyagcsere és a kognitív funkciók kapcsolatának megértése a korai életkortól kezdve, és esetleges preventív stratégiák kidolgozása, mely nem egy, hanem számos betegség megelőzését segíthetné elő.

4. *Más tudományterületekhez hasonlóan, az utóbbi időben az agyi képzőanyag szakirodalomban - beleértve képzőanyag genetikai területet - kiemelten hangsúlyossá vált az eredmények megismételhetőségének szempontja, ugyanis számos lényeges korábbi eredményt nem sikerült újabb vizsgálatokkal igazolni. Ennek elsődleges oka, a korábbi fMRI kutatásban általánosan tekinthető alacsony mintaelemszám és ennek megfelelően alacsony statisztikai erő és megbízhatóság. Ebből kifolyólag az utóbbi évtizedben az fMRI vizsgálatok mintaelemszáma folyamatosan nő és az utóbbi években a tipikusnak mondható mintaelemszám elérte a 30 főt (Poldrack et al., Nat Rev Neurosci, 2017), ami még mindig elmarad az fMRI vizsgálatok megismételhetősége szempontjából indokoltól ($N \sim 100$; Turner et al., Commun. Biol., 2018) Mivel az értekezésben ismertetett fMRI kutatások többségében a bevont vizsgálati személyek száma nagyon alacsony (14 vs. 12, 9 vs. 23, illetve 8 vs. 25 fős mintaelemszám), különösen fontos lett volna az eredmények diszkussziója során kitérni arra is, hogy az eredmények közül melyeket sikerült megismételni és megerősíteni saját, illetve irodalomból ismert más laboratóriumok kutatásai során. Továbbá felmerül az a kérdés is, hogy az összehasonlítandó csoportok jelentősen eltérő mintaelemszáma (9 vs. 23, illetve 8 vs. 25 fő), különösen ilyen alacsony mintaelemszám esetén nem befolyásolhatta-e kapott eredményeket? A statisztikai elemzés során hogyan kezelték az eltérő mintaelemszámú csoportok összehasonlításának problémáját?*

Egyetértek Professzor Úrral, hogy az eredmények megismételhetősége nagyon fontos szempont a kutatói munka értékelésében. Saját vizsgálataink esetén is fő szempont volt az eredmények megismételhetőségének vizsgálata, melyre elsősorban a populációgenetikai vizsgálatok esetén volt lehetőségünk. Nevezetesen, mindkét mintán igazoltuk az endokannabinoid 1 receptor génjének (CNR1) szerepét a vonásszorongás/neuroticizmus kialakulásában (15, 16), a CREB1 (cAMP response element-binding protein-binding protein 1) gén jelentőségét a ruminációban (1, 17). Sikerral replikáltuk a COMT gén (catechol-o-methyltransferase) és az impulzivitás összefüggését (18), az MTHFD1L gén (monofunctional C1-tetrahydrofolate synthase, mitochondrial) rs11754661 polimorfizmusának asszociációját ruminációval (19), valamint az ATP6V1B2 (ATPase H+ Transporting V1 Subunit B2) gén rs1106634 polimorfizmusának összefüggését az élettartam depresszióval (20). Megaanalízis segítségével (a két populáció összevont elemzésével) igazoltuk a szerotonintranszportergén hosszúságpolimorfizmusának (5-HTTLPR) gyenge, de kimutatható főhatását a szorongásos tünetekre, valamint a 5-HTTLPR x negatív életesemény interakció hatását az élettartam depresszióra és a depressziós tünetekre (21). Végül a TPH2 gén és a valószínűségi diszkontálás, valamint a BDNF gén és a rumináció kapcsolata allélikus heterogeneitás figyelembevételével mellett a budapesti mintában is igazolódott (nem közölt eredmények).

Az fMRI vizsgálataink során független replikációs vizsgálatra nem volt lehetőségünk, így az irodalmi adatokra hagyatkoztunk. Általánosságban elmondható, hogy a fMRI vizsgálatok költség- és időigényessége miatt ma is nehéz a matematikailag szükséges elemszámokat tartalmazó vizsgálatokat végezni, ahogy Professzor Úr is utalt rá. Mindezek mellett a farmakológiai MR vizsgálataink vonatkozásában elemszámaink megfelelnek a hasonló vizsgálatokban közölt elemszámoknak, és eredményeink sok esetben replikálódtak más kutatócsoportok vizsgálatai alapján. Így például, egészségesekben SSRI-k (pl. citalopram, escitalopram és fluvoxamin) akut vagy rövid távú (7-21 nap) adagolásban csökkentették a negatív/averzív ingerekre adott amygdalaaktivációt, hasonlóan saját

eredményeinkhez (22). Depressziós betegek esetén a fő és leginkább megismételt megfigyelés, hogy az antidepresszívumkezelések normalizálják a depresszióra jellemző negatív érzelemfeldolgozási torzítást, vagyis csökkentik a kórosan fokozott limbikus és amygdala aktivitást negatív/averzív ingerekre (22), mely megfelel saját megfigyeléseinknek is. Az agyi strukturális vizsgálatok területén az eredmények szerteágazóak. A depresszió antidepresszívummal történő kezelése esetén 11 vizsgálatból pusztán 3 esetben közöltek hippocampusz szürkeállomány-növekedést a mi vizsgálatunkat is beleértve. Ennek ellenére is ez számít a legmegismételhetőbb eredménynek, és összhangban van az elektrokonvulzív terápia során tapasztalt kiterjedt szubkortikális szürkeállomány-növekedéssel, mely magába foglalja a hippocampusz-amygdala komplexumot, az ACC-t és a striátumot (23).

Genetikai képalkotó vizsgálataink tekintetében valóban alacsonyabbak voltak az elemszámaink az elvárhatónál, és a kiegyenlítetlen allélmegoszlás miatt az alcsoportokban nem volt azonos mintaelemszám. Az elemzések a megfelelő adatelőkészítés után a Statistical Parametric Mapping (SPM, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) programban általános lineáris modellek alkalmazásával történtek, melyekben az eltérő elemszámok valóban befolyásolhatták a statisztikai eredményeket, azonban erre a képalkotó elemzésekben általában nem történik további korrekció, esetünkben sem volt. Erről a problémáról manchesteri Ph.D. hallgatóm, Martyn McFarquhar írt egy tanulmányt (24). Korábbi válaszomban utaltam rá, hogy genetikai képalkotó vizsgálataink többszintű vizsgálati elrendezés részei voltak, melyben a patomechanizmus megértése volt az elsődleges. A BDNF és CREB1 gének tekintetében a mai napig nincsenek nagy elemszámú érzelemfeldolgozást vizsgáló humán fMRI kutatások, bár néhány kisebb vizsgálat a mi eredményeinkhez hasonlóan alátámasztotta a szerepüket (25, 26). Azonban fontos kiemelni, hogy bár a CREB1-BDNF-NTRK2 jelátviteli rendszernek vitathatatlan szerepe van a érzelem- és stresszfeldolgozás folyamataiban, így a stressz kiváltotta betegségek kialakulásában, ez a hatás csak a szerepet játszó komplex mechanizmusok kontrollálásával (pl. knock out egerek vizsgálatával) vagy a különböző endofenotípusok és környezeti hatások együttes modellezésével (1, 27) érhető tetten, ahogy saját vizsgálatunkban is kimutattuk. A TOMM40 gén rs2075650 variánsának GWAS szintű kapcsolata a kognitív hanyatlással és az Alzheimer-betegséggel a pszichiátriai genetikai vizsgálatok legmegismételhetőbb eredménye (28). Számos vizsgálat kapcsolatba hozta az Alzheimer-betegség kialakulásában résztvevő régiók szürkeállományi eltéréseivel, elsősorban a hippocampuszterefogat csökkenésével (29), azonban az érzelemfeldolgozásban betöltött szerepét rajtunk kívül nem vizsgálták (2), így ez az eredmény is további megerősítésre vár.

5. *Az érzelemfeldolgozást vizsgáló fMRI paradigma, ismétlésszáma (3 ismétlés/kondíció, kiv. Semleges, érzelem kondíció) és elrendezése (nincs minden aktív blokk után nyugalmi blokk, ahogyan ez egy block-design paradigmánál szokásos, időben átlapolódó, nehezen szétválasztható BOLD válaszokat eredményez) az fMRI viszonylag alacsony jel-zaj aránya és időbeli felbontása szempontjából nem tekinthető optimálisnak. Főleg alacsony mintaelemszám esetén, az egyén szintű alacsony ismétlésszám (nem megfelelő kísérleti elrendezés mellett) az eredmények megbízhatóságát tovább csökkentheti. Milyen megfontolásból történt az alkalmazott paradigma kiválasztása?*

Az érzelemfeldolgozást vizsgáló paradigma a University of Manchester Neuroscience and Psychiatry Unit munkatársainak előzetes kutatásai alapján került kidolgozásra (30). Minden aktív érzelmi blokk után a semleges érzelmi blokk következett, ez képezte a kontroll kondíciót. A fixációs kereszt/nyugalom az érzelmi blokkokhoz hasonlóan 3 blokkban ismétlődött a feladat során, szintén semleges érzelmi blokkal követve. Elemzéseinkben az adott érzelmet mutató (szomorú, félelemteli vagy boldog) – semleges arcok összehasonlításával hoztuk létre az első szintű kontrasztokat, melyeket a második szintű elemzésekben használtunk. Vizsgálatainkban az irodalmi adatoknak megfelelő régiókban

észleltünk aktivitást a feladat végzése során (1, 2, 31), és a Nemzeti Agykutatási Program keretében végzett kutatásunkban is igazoltuk, hogy a feladat alkalmas az agyi érzelemfeldolgozás vizsgálatára (32) egy nagy metaanalízissel összehasonlításban (33). Így az ismétlésszám, a blokkok sorrendje és időzítése megfelelőnek tekinthető. Hasonló elrendezés figyelhető meg más vizsgálatokban is, ahol hangsúlyt fektettek arra, hogy a feladat ne legyen túl hosszú a résztvevők számára (pl. (34)). Néhány elemzés során alkalmaztunk eltérő kontrasztokat, ahol az érzelmi blokkokból a fixációs kereszt/nyugalmi blokkot vontuk ki (35), melynek célja az volt, hogy a semleges arcok és a nyugalom közti különbséget is vizsgálhassuk. A nyugalom érzelmekkel való átlapolódását ebben az esetben is a semleges arcokat ábrázoló blokk vetítése biztosította.

6. *Ugyancsak az fMRI vizsgálatokban, számos olyan agyterület került vizsgálatra (parahippokampális kéreg, hippokampusz, de különösen az amygdala és hypothalamusz), ahol nem kifejezetten a célterületre optimalizált, standard fMRI mérési eljárásokkal köztudottan nagyon alacsony jel-zaj arányú fMRI jel mérhető. Vizsgálták és jellemezték-e ilyen szempontból a mért adatokat?*

A vizsgálatok során teljesagy-elemzésre alkalmas felvételeket készítettünk, nem alkalmaztunk agyterület-specifikus beállításokat. Külön agyterület specifikus jel-zaj arány meghatározások a dolgozatban közölt vizsgálatok során nem történtek.

7. *Különböző csoportok vagy ismételt mérések összehasonlításánál kritikusan fontos az adatgyűjtés és ezen keresztül a gyűjtött képadatok minőségének standardizálása. A képminőségre érzékeny VBM és BOLD elemzések során végeztek-e minőségellenőrzést, voltak-e akár fejmozgásból fakadó különbségek a képek minőségét illetően az összehasonlítandó csoportok között vagy a (tartós vagy akut) citolopram kezelést követően? Az MR vizsgálatok tervezésénél kontrollálták-e arra, hogy a látómező (field of view, FOV) hasonlóan legyen beállítva (autoalign stb.) vizsgálati személyek és alkalmak között?*

Nagy hangsúlyt fektettünk arra, hogy vizsgálateink során az fMRI felvételek azonos protokoll szerint, jó minőségben készüljenek, így a kisebb vizsgálatok szerinti adatfeldolgozás mellett megaelemzések végzésére is alkalmasak legyenek. Ezért a mérések vizsgálati személyek és alkalmak között azonos beállításokat alkalmazásával történtek. Minden felvételt gondosan ellenőriztünk manuálisan az anatómiai eltérések és technikai hibák kizárása érdekében. Ezután automatikus módszerrel (pl. ART; http://www.nitrc.org/projects/artifact_detect) is ellenőriztük a mozgásból származó műtermékek jelenlétét, és szigorú küszöbértékek alkalmazásával kizártuk azokat a felvételeket az elemzésből, melyek nem feleltek meg minőségi kritériumainknak, illetve a mozgási paramétereket regresszorként alkalmaztuk az elemzésekben.

8. *Az akut/tartós citolopram kezelés hatását tesztelő utánkövetéses fMRI vizsgálatok eredményeit tovább erősítette volna, ha a Szerző a kezelés-specifikus hatás kimutatásához vizsgálatát kiterjeszti nem-kezelt csoport(ok)ra és várhatóan a kezelés szempontjából intakt kognitív funkció(k)ra és (kontroll) agyi régió(k)ra is. A statisztikai interakció a kezelés által nem érintett változókkal alátámasztaná, hogy a citolopram kezelés hatása nem egy globális, általános (az agy/kognitív funkciók jelentős részét érintő) moduláció vagy sorrend hatás (pl. adaptációs folyamatok) következménye, hanem valós, az adott kognitív/agyi funkcióra specifikus (antidepresszív) hatást mutat.*

Az utánkövetéses vizsgálataink során a nem kezelt kontroll személyek esetén történt ismételt vizsgálat, mely a sorrendhatást az ő esetükben kizárta (31, 36). A depressziós betegek esetében nem volt kezeletlen csoportunk, de valóban egy ilyen csoport vizsgálata erősítette volna a citalopramkezelés specificitásának megítélését. Az akut kezelés során úgy gondoltuk, hogy az önkontrollos elrendezés (35) több információt szolgáltat a független placebocsoport bevonása helyett. A különböző kognitív funkciók tekintetében Manchesterben történt előzetes vizsgálat, melyben az érzelemfeldolgozás mellett (Arc érzelem felismerés feladat) a viselkedéses válaszgátlás (Go/No-Go feladat) és a jutalmazórendszer (Loss/No-Loss feladat) működését is vizsgálták akut citalopramkezelés után placebo önkontrollos elrendezésben (30). A citalopram a különböző feladatok során különböző, feladatspecifikus agyi területeken modulálta az agyi aktivitást, tehát nem érzelemfeldolgozás-specifikus a hatása. Ezt a megfigyelést támasztják alá a citalopramkezelés során végzett agyi nyugalmi konnektivitás vizsgálatok, melyek a nyugalmi összeköttetések diffúz akut gyengüléséről számolnak be elsősorban a szenzoros-motoros hálózatok területén (37, 38), valamint saját vizsgálatunk, mely fokozott BOLD választ írt le a nyugalmi-agyi hálózatokhoz, a látórendszeri hálózatokhoz, és a szenzoros-motoros hálózatokhoz tartozó agyi területeken (39). Mindezek alapján feltételezhető, hogy a citalopram elsődleges hatása a szerotonerg beidegzés alatt álló agyi területek kapcsolatrendszerének és nyugalmi aktivitásának megváltoztatása, mely a különböző alkalmazott kognitív feladatok függvényében eltérő citalopram hatást mutathat. Ebből kiindulva feltételezhető az is, hogy a citalopram, illetve az SSRI-ok antidepresszív hatása a környezeti hatások függvényében neurológiai változások során alakul ki, melyet alátámaszt az a klinikai megfigyelés is, hogy a betegek alig 30%-a reagál az első antidepresszív kezelésre, a várt hatás elmaradásának egyik jelentős faktora a hátrányos társadalmi-gazdasági helyzet, és a citalopramkezelés kombinálása kognitív terápiával a kezdetben nem reagáló betegekben további 31%-ban eredményez javulást (40). Hogy ebben a folyamatban mennyire elsődleges az érzelmi torzítás korai megváltozása, és valóban képes-e előre jelezni az antidepresszív hatékonyságot további kutatást igényel (41).

9. Az érzelemfeldolgozás fMRI vizsgálata során esetleg néztek-e összefüggést a különböző arc kifejezések esetében mért fMRI válaszkülönbségek és a viselkedéses feladatban mért érzelemfelismerés pontossága vagy azok citalopram kezelést követő megváltozásai között? A korreláció megléte tovább erősítené az adott agyi régió/funkció szerepét az érzelemfeldolgozás depresszióhoz köthető vagy citalopram kezelést követő megváltozásában.

Mind az akut, mind az utánkövetéses vizsgálatunkban elemeztük az arc-érzelemfelismerési feladat viselkedéses mutatóit is. Egyik vizsgálatban sem volt különbség az egészségesek és a vizsgált betegcsoportok között a felismerés pontosságában, bár szeretném kiemelni, hogy a résztvevőknek az arcok nemét, nem pedig az érzelem minőségét kellett felismerni (implicit feladat volt). Az akut citalopram hatás vizsgálata esetén a résztvevők gyorsabban válaszoltak boldog arcok esetén, de a diagnosztikus csoportok (egészségesek vagy tartós remisszióban lévő depressziósok) között nem volt különbség a reakcióidőben egyik érzelem tekintetében sem (35). Az utánkövetéses vizsgálat esetén az egészségesek általában gyorsabban reagáltak az érzelmekre, mint a depressziós résztvevők, míg a depressziós epizódban lévő résztvevők lassabban ismerték fel a félelemteli arcokat a semleges vagy a boldog arcokhoz képest (31). Ezeket az értékeket a citalopramkezelés előtt határoztuk meg, a kezelés után nem vizsgáltuk, valamint nem hasonlítottuk össze az fMRI válaszkülönbségekkel. Köszönöm Professzor Úr felvetését, valóban érdekes lenne vizsgálni ezeket az összefüggéseket.

10. *„A depresszióval együtt előforduló migrénre jellemző személyiségvonások” vizsgálatában a 41. oldal 8.B ábrája alapján a nyitottság mértéke a nem depressziós migrénes csoportban volt a legmagasabb (sem depresszióban sem migrénben nem szenvedő alanyokénál is magasabb), illetve a migrénben nem szenvedő alanyok közül az ábra alapján a depressziósokban magasabb volt a nyitottság mértéke, mint a nem depressziósok esetében. Milyen lehetséges magyarázata van ennek a Szerző szerint?*

A nyitottság önmagában sem a depresszióval ($p=0,135$), sem a migrénnel ($p=0,450$) nem mutatott összefüggést az általunk vizsgált modellben, azonban a két betegség szignifikáns interakcióját figyelhetjük meg ($p=0,001$). A nyitottság a nem depressziós migrénesekben volt a legmagasabb, őket követték a nem migrénes depressziósok, ezután következtek az egyik betegségben sem szenvedő, egészséges személyek, míg a legalacsonyabb nyitottságot a mindkét betegségben szenvedő, komorbiditást mutató résztvevőkben észleltünk. Ez a mintázat a két populáció (Budapest, Manchester) külön-külön elemzésekor is ismétlődött. Véleményünk szerint, és irodalmi adatok alapján (42), a nyitottság elsősorban a betegségekkel való megküzdésben, a komorbid betegségek kivédésében és a terápiás válaszban játszik szerepet. Ez alapján várható, hogy a nyitottság nem az egészségesekben a legmagasabb (hiszen az alacsony nyitottság nem rizikófaktora sem a migrénnek, sem a depresszióknak), hanem azokban, akik ugyan egy betegségben szenvednek, de nem alakult ki bennük komorbiditás. Ugyanígy várható, hogy a komorbiditásban szenvedők térnek el leginkább a másik három csoporttól, ahogy ezt eredményeink és az ábra is mutatja (43).

11. *„Akut citalopram-kezelés hatása az amygdala aktivációra értelemfeldolgozás során” vizsgálatban mennyire volt várható eredmény az, hogy akut citalopram kezelést követően az amygdalában mért fMRI válaszpreferencia megfordul: azaz semleges arcokra nagyobb fMRI válasz mérhető, mint félelemtel arcokra (90. oldal 24. ábra), és nem csak egy relatív fMRI válaszkülönbség csökkenés mérhető a félelemtel vs. semleges arcok esetében. Továbbá mi lehet az oka annak, hogy ez a hatás tartós citalopram kezelést követően egyáltalán nem mutatkozott?*

A mi eredményünkhöz hasonlóan egészséges önkéntesek 7 napos citalopram kezelése után a félelemtel arcok nézése során kiváltott amygdalaválasz negatív volt a félelem-fixációs kereszt/nyugalom kontrasztban (44). Hasonlóképpen negatív amygdalaaktiváció látható egyszeri 20 mg per os citalopram alkalmazása után egészséges önkéntesekben félelem-semleges arc kontrasztban (45). Mindezek alapján ez várható, replikálódó eredmény volt, mely összhangban van a nyugalmi agyi aktivációra kifejtett aktivitást fokozó akut citalopramhatással (37-39). Depressziós betegek esetén a fő és leginkább megismételt megfigyelés, hogy az antidepresszívumkezelés normalizálta a depresszióra jellemző negatív értelemfeldolgozási torzítást, vagyis csökkentette a kórosan fokozott limbikus és amygdala aktivitást negatív/averzív ingerekre (22). Ezt a hatást láttuk vizsgálatunkban szomorú arcok nézése esetén, ami inkább hosszabb távú neurolasztikus változásokat tükröz, és érdekes módon nem mutatott korrelációt a javulás mértékével.

12. *Félrevezető, hogy a Szerző a parahippokampális kéreg esetében kapott eredményeket „A hippocampusz méretének és funkciójának vizsgálata a depresszió, endofenotípusaként alkalmazható” című fejezetben tárgyalja és számos további esetben is figyelmen kívül hagyja, hogy a hippocampusz és parahippokampális kéreg közismerten eltérő funkciót lát el a vizsgált folyamatokban.*

Egyetértek Profeszor Úrral, valóban szerencsésebb lett volna külön fejezetben tárgyalni ezeket az eredményeket. Ugyanakkor, bár a parahippokampális régió és a hippokampusz eltérő funkciót lát el, kapcsolatuk anatómiai és funkcionális értelemben nagyon szoros (46), és számos közleményben még eltérő eredmények esetén is egy fejezetben tárgyalják ezt a két területet (47).

Befejezésül nagyon köszönöm Vidnyánszky Professzor Úr gondolkodásra készítő kérdéseit és megjegyzéseit, és tisztelettel kérem a bírálói véleményre adott válaszaim elfogadását.

Budapest, 2020. január 17.

Dr. Juhász Gabriella

A válaszban felhasznált irodalmak jegyzéke:

1. Juhász G et al., *Biological psychiatry* **69**, 762-71 (2011).
2. McFarquhar M et al., *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **39**, 1743-53 (2014).
3. Flint J et al., *Trends in neurosciences* **37**, 733-41 (2014).
4. Kendler KS et al., *Molecular psychiatry* **15**, 789-97 (2010).
5. Walters JT et al., *Molecular psychiatry* **12**, 886-90 (2007).
6. Okbay A et al., *Nature genetics* **48**, 624-33 (2016).
7. Wray NR et al., *Nature genetics*, (2018).
8. Howard DM et al., *Nat Neurosci* **22**, 343-52 (2019).
9. Drysdale AT et al., *Nature medicine* **23**, 28-38 (2017).
10. Schmaal L et al., *Molecular psychiatry* **21**, 806-12 (2016).
11. Green RC et al., *Archives of neurology* **60**, 753-9 (2003).
12. Ownby RL et al., *Arch Gen Psychiatry* **63**, 530-8 (2006).
13. Brainstorm C et al., *Science* **360**, (2018).
14. Petschner P et al., *Neuroscience* **370**, 207-17 (2018).
15. Juhász G et al., *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **34**, 2019-27 (2009).
16. Lazary J et al., *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **150B**, 1118-27 (2009).
17. Lazary J et al., *Eur Neuropsychopharmacol* **21**, 63-70 (2011).
18. Pap D et al., *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* **159B**, 928-40 (2012).
19. Eszlari N et al., *Translational psychiatry* **6**, e745 (2016).
20. Gonda X et al., *Translational psychiatry* **6**, e945 (2016).
21. Juhász G et al., *PloS one* **10**, e0116316 (2015).
22. Wessa M et al., *Curr Neuropsychopharmacol* **13**, 466-79 (2015).
23. Enneking V et al., *Psychol Med*, 1-23 (2019).
24. McFarquhar M, *Front Neurosci* **10**, 270 (2016).
25. Montag C et al., *Neuroimage* **42**, 1554-9 (2008).
26. Perlis RH et al., *Arch Gen Psychiatry* **65**, 882-92 (2008).
27. Notaras M et al., *Mol Psychiatry*, (2020).
28. Horwitz T et al., *Mol Psychiatry* **24**, 378-89 (2019).

29. Moon SW *et al.*, *J Alzheimers Dis* **48**, 1051-63 (2015).
30. Del-Ben CM *et al.*, *Neuropsychopharmacology* **30**, 1724-34 (2005).
31. Arnone D *et al.*, *The American journal of psychiatry* **169**, 841-50 (2012).
32. Szabo E *et al.*, *Personality and Individual Differences* **111**, 312-7 (2017).
33. Fusar-Poli P *et al.*, *J Psychiatry Neurosci* **34**, 418-32 (2009).
34. Hariri AR *et al.*, *Science* **297**, 400-3 (2002).
35. Anderson IM *et al.*, *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* **21**, 140-8 (2011).
36. Arnone D *et al.*, *Molecular psychiatry* **18**, 1265-72 (2013).
37. Klaassens BL *et al.*, *Hum Brain Mapp* **38**, 308-25 (2017).
38. Klaassens BL *et al.*, *Neuroimage* **169**, 312-22 (2018).
39. Edes AE *et al.*, *Neuropharmacology*, 107807 (2019).
40. Rush AJ *et al.*, *CNS Drugs* **23**, 627-47 (2009).
41. Pringle A *et al.*, *Dialogues Clin Neurosci* **17**, 477-87 (2015).
42. Dale RM *et al.*, *J Affect Disord* **260**, 323-8 (2020).
43. Magyar M *et al.*, *Front Neurol* **8**, 270 (2017).
44. Harmer CJ *et al.*, *Biological psychiatry* **59**, 816-20 (2006).
45. Murphy SE *et al.*, *Br J Psychiatry* **194**, 535-40 (2009).
46. Witter MP *et al.*, *Prog Neurobiol* **33**, 161-253 (1989).
47. Rolls ET *et al.*, *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* **3**, 187-97 (2018).