

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

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.....	7
1. Bevezetés.....	9
1.1 Depresszió fogalma és népegészségügyi jelentősége	9
1.2 A depresszió diagnosztikája és prognózisa	9
1.3 A depresszió patomechanizmusa.....	11
1.3.1 A depresszió kognitív elmélete	12
1.3.2 A depresszió biogén amin elmélete	12
1.3.3 A depresszió neuroplaszticitás elmélete	13
1.4 Biológiai folyamatok és diagnosztikus kritériumok kapcsolata	13
1.4.1 Az endofenotípus definíciója és alkalmazása	14
2. Célkitűzések	20
2.1 Hogyan alkalmazhatók a személyiségvonások mint endofenotípusok a depresszió patomechanizmusának kutatásában?.....	20
2.2 Hogyan alkalmazhatók a kognitív folyamatokat vizsgáló tesztek mint endofenotípusok a depresszió kutatásában?.....	21
2.3 Melyik képalkotó endofenotípusok alkalmazhatóak a depresszió kutatásában?	22
3. A kutatási munka és eredményei	24
3.1 Személyiségvonások mint endofenotípusok a depresszió kutatásában.....	24
3.1.1 Módszerek	25
3.1.2 Neuroticizmus mint a depresszió egyik fő rizikófaktora.....	26
3.1.2.1 Kiindulópontok a korábbi kutatások alapján.....	26
3.1.2.2 Eredmények.....	27
3.1.2.2.1 A szerotonintranszporter gén (SLC6A4) hosszúságpolimorfizmusának (5HTTLPR) kapcsolata a neuroticizmussal és a depresszióval	27
3.1.2.2.2 Az endokannabinoid receptor (CB1) gén (CNR1) genetikai variánsainak hatása a neuroticizmusra és a depresszióra	29
3.1.2.2.3 ATP6V1B2 gén és a neuroticizmus kapcsolata.....	33
3.1.2.2.4 A neuroticizmus mint a migrén és depresszió közös endofenotípusa...34	
3.1.2.2.5 Az impulzivitás kapcsolata a neuroticizmussal és depresszióval.....	35
3.1.3 Egyéb személyiségvonások mint a depresszió endofenotípusai	39
3.1.3.1 Korábbi kutatások	39
3.1.3.2 Eredmények.....	39
3.1.3.2.1 A CNR1 gén variánsai nemcsak a neuroticizmust növelik, de a barátságosságot is csökkentik	39

3.1.3.2.2	A depresszióval együtt előforduló migrénre jellemző személyiségvonások.....	40
3.1.3.2.3	Az Alzheimer-betegség TOMM40-APOE rizikó lókuszána szerepe a depresszióban.....	41
3.2	Mérhető neurokognitív mutatók mint endofenotípusok a depresszió kutatásában	43
3.2.1	Módszerek	44
3.2.2	A rumináció mint a depresszió egyik fő rizikófaktora	45
3.2.2.1	Háttérinformációk	45
3.2.2.2	Eredmények és következtetések	46
3.2.2.2.1	A neuroplasztikus idegi folyamatokat befolyásoló agyi eredetű növekedési faktor (BDNF) és a ciklikus adenzin monofoszfát-érzékeny válasz elem-kötő fehérje (CREB1) gének kapcsolata a ruminációval és depresszióval....	46
3.2.2.2.2	A folát útvonal génjeinek kapcsolata a ruminációval és depresszióval	51
3.2.2.2.3	A COMT gén kapcsolata a ruminációval és depresszióval	53
3.2.3	Az érzelemszabályozás zavarai depresszióban	54
3.2.3.1	Háttérinformációk	54
3.2.3.2	Eredmények és következtetések	55
3.2.3.2.1	Az érzelemfelismerés változása a depressziós állapot és a gyógyszeres kezelés függvényében	55
3.2.3.2.2	Az érzelemfelismerés és a HTR1A gén funkcionális rs6295 polimorfizmusának kapcsolata	60
3.2.4	A memória és a depresszió	62
3.2.4.1	Háttérinformációk	62
3.2.4.2	Eredmények és következtetések	63
3.2.4.2.1	Munkamemória és a TOMM40 gén.....	63
3.2.4.2.2	A TOMM40 gén hatása az érzelmekeket leíró szavak tanulására.....	64
3.2.4.2.3	A téri-vizuális tanuláson alapuló epizodikus memóriefolyamatok és az ATP6V1B2 gén	65
3.2.5	Kognitív folyamatok egyéb zavarai mint a depresszió endofenotípusai	67
3.2.5.1	Háttérinformációk	67
3.2.5.2	Eredmények és következtetések	68
3.2.5.2.1	A viselkedésgátlás motoros összetevője: a COMT gén és a depresszió kapcsolata a motoros impulzivitással	68
3.2.5.2.2	A tervezésnek mint a végrehajtó funkciók fontos összetevőjének vizsgálata depresszióban	68
3.2.5.2.2.1	A COMT gén és a SOC feladat kapcsolata a depresszióval	69
3.2.5.2.2.2	Az ATP6V1B2 gén és a SOC feladat kapcsolata a depresszióval.....	70

3.2.5.2.2.3	A TOMM40 gén és a SOC feladat kapcsolata a depresszióval.....	71
3.2.5.2.3	A jutalmazási rendszer működészavarai depresszióban	72
3.2.5.2.3.1	A valószínűségi döntések és a depresszió	73
3.2.5.2.3.2	A jutalomkésleltetés és a depresszió	77
3.3	Képpalkotó endofenotípusok.....	79
3.3.1	Módszerek	80
3.3.2	A hippocampusz, a parahippokampális régió és a depresszió kapcsolata.....	81
3.3.2.1	Eredmények és következtetések	82
3.3.2.1.1	A BDNF gén rs6265 polimorfizmusának hatása a szomorú arcok nézése során egészséges önkéntesekben.....	82
3.3.2.1.2	Az akut citalopram kezelés hatása a hippocampuszra az Arc érzelmfelismerés feladat során.....	83
3.3.2.1.3	Nyolc hetes citalopram-kezelés hatása a hippocampusz méretére és aktivitására a depressziós állapot függvényében	85
3.3.3	Az amygdala szerepe a depresszióban	89
3.3.3.1	Eredmények és következtetések	90
3.3.3.1.1	Akut citalopram-kezelés hatása az amygdala aktivációra érzelmfeldolgozás során	90
3.3.3.1.2	A szomorú arcok által kiváltott amygdala-aktivitás változása a depressziós tünetek és azok tartós citalopram kezelésének függvényében	91
3.3.4	A cinguláris kéreg szerepe depresszióban	93
3.3.4.1	Eredmények és következtetések	94
3.3.4.1.1	A CREB1 rs2253206 polimorfizmusának hatása a szomorú arcok nézése során	94
3.3.4.1.2	A TOMM40 rs2075650 polimorfizmusának hatása a szomorú arcok nézése során	96
3.3.4.1.3	Akut citalopram kezelés hatása az elülső cinguláris kéregre érzelmfeldolgozás során	98
3.3.5	A hipotalamusz szerepe a depresszióban	99
3.3.5.1	Eredmények és következtetések	100
3.3.5.1.1	A BDNF gén rs6265 polimorfizmusa és a gyermekkori negatív életesemények interakciója a negatív érzelmfeldolgozás során	100
4	Összefoglalás	102
4.1	Hogyan alkalmazhatók a személyiségvonások mint endofenotípusok a depresszió patomechanizmusának kutatásában?.....	102
4.2	Hogyan alkalmazhatók a kognitív folyamatokat vizsgáló tesztek mint endofenotípusok a depresszió kutatásában?.....	105

4.3	Melyik képkötő endofenotípusok alkalmazhatók a depresszió kutatásában?	109
4.4	Az endofenotípusok alkalmazásának jövője a depresszió kutatásában.....	114
5.	Új eredmények	116
6.	Részletes módszerek	118
6.1	Résztevők	118
6.1.1	NewMood.....	118
6.1.1.1	Manchester	118
6.1.1.1.1	Első szint	118
6.1.1.1.2	Második szint.....	119
6.1.1.1.3	Harmadik szint.....	119
6.1.1.2	Budapest.....	119
6.1.2	Resilience	120
6.1.3	REMEDi	120
6.1.4	Független magyar replikációs vizsgálat.....	121
6.2	Kérdőívek.....	121
6.2.1	NewMood első szint, Budapest és Manchester	121
6.2.1.1	Élettartam depresszió.....	121
6.2.1.2	Pszichiátriai tünetek	122
6.2.1.3	A személyiség	122
6.2.1.4	Impulzivitás	122
6.2.1.5	Közelmúltbeli negatív életesemények	122
6.2.1.6	Gyermekkori negatív életesemények	123
6.2.1.7	Migrénes fejfájás	123
6.2.1.8	A ruminatív válaszadási stílus	123
6.2.2	NewMood első szint, csak a budapesti mintán felvett kérdőívek	123
6.2.2.1	A depressziós tünetek kiegészítő mérése	123
6.2.2.2	A szorongásos tünetek kiegészítő mérése	124
6.2.3	NewMood második szint, Manchesteri validációs minta	124
6.2.3.1	A személyiség vizsgálatára alkalmazott kérdőívek	124
6.2.3.2	Impulzivitás	124
6.2.3.3	Közelmúltbeli negatív életesemények	125
6.2.3.4	Gyermekkori negatív életesemények	125
6.2.3.5	Ruminatív válaszadási stílus	125
6.3	Pszichiátriai interjú	125
6.3.1	Diagnosztikus interjú	126

6.3.2	A depressziós tünetek súlyossága	126
6.3.3	Pszichoszociális funkciók felmérése (Resilience vizsgálat)	126
6.4	Neurokognitív feladatok	126
6.4.1	Érzelemszabályozás	126
6.4.2	Memória	127
6.4.2.1	Munkamemória	127
6.4.2.2	Érzelmi információk által torzított memória	127
6.4.2.3	Téri-vizuális memória	128
6.4.3	A viselkedés motoros gátlása	128
6.4.4	Tervezés, végrehatás	129
6.4.5	A jutalmazó rendszer működése	129
6.4.5.1	Valószínűségi döntések	129
6.4.5.2	Jutalomkésleltetés	130
6.5	Kérdőívek és neurokognitív feladatok statisztikai elemzései (nem genetikai elemzések)	130
6.6	fMRI módszerek	131
6.6.1	Képfelvétel	131
6.6.1.1	Voxel alapú morfometria (VBM)	131
6.6.1.2	Funkcionális képpalkotás	131
6.6.2	Érzelemfeldolgozás feladat	131
6.6.3	Képpalkotó adatok statisztikai elemzései	132
6.6.3.1	Voxel alapú morfometria (VBM)	132
6.6.3.2	Funkcionális képpalkotás	132
6.7	Genetikai vizsgálatok	133
6.7.1	A genetikai minta gyűjtése	133
6.7.2	A genotipizált polimorfizmusok kiválasztása	133
6.7.3	Genotipizálás	133
6.7.4	Genetikai vizsgálatok statisztikai elemzései	134
7	Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája	136
7.1	A disszertáció témájában a PhD értekezést követően megjelent első vagy utolsó szerzős közlemények	136
7.2	A disszertáció témájában a PhD értekezést követően megjelent társszerzős közlemények	137
8.	Irodalomjegyzék	138
9.	Köszönetnyilvánítás	157

Rövidítések jegyzéke

5HTTLPR	szero-tonintranszporter-gén hosszúságpolimorfizmusa
ACC	Anterior Cingulate Cortex (elülső cinguláris kéreg)
ANOVA	Analysis of Variance (varianciaanalízis)
APOE	Apolipoprotein E fehérjét kódoló gén
ATP	Adenosine Triphosphate
ATP6V1B2	V-type proton ATPase subunit B kódoló gén
AUC	Area Under the Curve
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 adenzin 3',5'-monofoszfát
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Cambridge Cognition Ltd
CHA	Childhood Adversity (Gyermekkori rossz bánásmód)
cMDD	current Major Depressive Disorder (depressziós epizód)
CNR1	endokannabinoid receptor 1 (CB1) gén
COMT	katekol-O-metiltranszferáz enzim
CREB1	ciklikus adenzin monofoszfát-érzékeny válasz elem-kötő fehérje
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DALY	Disability Adjusted Life Years (egészségkárosodással korrigált életevek)
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie
DMN	Default Mode Network
DSM	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
DTI	Diffusion Tensor Imaging (diffúziós tenzor képalkotó módszer)
EEG	Elektroencefalográfia
EPQ	Eysenck Personality Questionnaire (Eysenck-féle Személyiség Kérdőív)
FA	Fractional Anisotropy (frakcionált anizotrópia)
FDR	False Discovery Rate (hamis találati arány)
FWE	Family-Wise Error
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging (funkcionális mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat)
HPA	hipotalamusz-hipofízis-mellékvese
HTR1A	szero-tonin 1A receptor gén
htSNP	haplotype tagging SNP
IVE	Impulsivity Inventory

LTE	List of Threatening Experiences
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
MD	Mean Diffusivity (átlagos diffúzivitás)
MDD	Major Depressive Disorder (major depressziós zavar)
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Mágneses Rezonancia
MTHFD1L	mitokondriális mono-funkciós 10-formiltetrahydrofolát-szintetáz enzimet kódoló gén
MTHFR	5,10-metiléntetrahydrofolát-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)
PERI	Psychiatric Epidemiology Research Interview
REM	Rapid Eye Movement
REMEDEI	REmission MEchanisms in Depression
RLE	Recent Negative Life Events
rMDD	recurrent Major Depressive Disorder (ismétlődő major depressziós zavar)
ROI	Region of Interest
SOFAS	Social and Occupational Functionality Assessment Scale
SLC6A4	szerozintranszporter gén
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (egy pontos nukleotid-polimorfizmus)
SOC	Stockings of Cambridge
SOC ITT	SOC Initial Thinking Time (SOC kezdeti gondolkodási idő)
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (szelektív szerotonin visszavétel gátló)
SSRT	Stop Signal Response Time
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
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)
ZSDS	Zung-Self-rating Depression Scale (Zung-féle Önértékelő Depresszióskála)

1. Bevezetés

1.1 Depresszió fogalma és népegészségügyi jelentősége

A depresszió tüneteinek leírása több évezrede szinte változatlan, alap pillérei a mély szomorúság, reménytelenség, bánat, levertség, kétségbeesés, elkeseredettség és üresség számos egyéb tünet kíséretében, mint például az étvágytalanság, álmatlanság, fáradtság, ingerlékenység, nyugtalanság, félelem. Mindezek az élettel kapcsolatos negatív gondolatokkal, az érdeklődés elvesztésével, a társas kapcsolatoktól való elszigetelődéssel és a halállal való foglalkozással párosulnak.

Mivel a depresszió a gyakori pszichiátriai betegségek közé tartozik, a depressziós hangulatzavarok zavarok nemcsak az egyén számára okoznak jelentős szenvedést, hanem a család és a társadalom számára is kifejezett terhet jelentenek. 2010-ben a major depressziós zavar (major depressive disorder – MDD) éves prevalenciája Európában 6,9% volt, mely kb. 30 millió embert jelentett. Emellett Európában a depresszió hozzájárulása volt a legnagyobb az úgynevezett egészségkárosodással korrigált életévekhez (DALY – Disability Adjusted Life Years), mely jelzi, hogy a depresszióval élők gondozása és kezelése nem megoldott (Wittchen *et al.*, 2011). Hazánkban a depresszió előfordulása megfelel a nemzetközi adatoknak: a major depressziós zavar éves prevalenciája 7% körül mozog, míg élettartam prevalenciája kb. 15% (Szadoczky *et al.*, 1998, Torzsa *et al.*, 2010). Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) egész világra kiterjedő adatai az európai megfigyelésekkel összhangban vannak. Világszerte az összes betegség közül a depresszió járult hozzá a második legnagyobb mértékben az egészségkárosodással korrigált életévekhez (depresszió esetén DALY=3%). Ez a tendencia a nőkben és a fiatal munkaképes korosztályban volt a legkifejezettebb. Fontos továbbá kiemelni, hogy a depresszió növeli nemcsak az öngyilkosságok, hanem a kardiovaszkuláris betegségek és számos más testi betegség kockázatát, így tovább emelve az elvesztett egészséges életévek számát (DALY=3,8%) (Ferrari *et al.*, 2013, Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015, Otte *et al.*, 2016). Mindez felhívja a figyelmet a depresszióval foglalkozó kutatások szükségességére és jelentőségére.

1.2 A depresszió diagnosztikája és prognózisa

Hippokratésztől kezdve számos tudós és orvos foglalkozott a depresszió okainak keresésével, azonban a kutatásokat sokáig hátráltatta a depresszió mint betegség, egységes definíciójának hiánya (Horwitz *et al.*, 2015). A XX. században egyre fokozódott az igény a pszichiátriai betegségek egységes nomenklatúrájának kidolgozása és alkalmazása iránt, így született meg az 1952-ben közzétett „Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders

(DSM)” az Amerikai Pszichiátriai Társaság kiadásában (American Psychiatric Association, 1952), melynek jelenleg ötödik, átdolgozott verzióját használjuk (American Psychiatric Association, 2013).

A DSM rendszer ismételt módosításai, pontosításai során alakult ki a mai értelemben használt depressziós zavarok definiálása. Ennek egyik fontos lépése volt 1980-ban a pszichotikus és neurotikus depresszióformák egységes rendszerbe foglalása, és a diagnosztikus kritériumok kialakítása (Horwitz *et al.*, 2015). A jelen dolgozatban tárgyalt kutatások időszakában a DSM-IV módosított szövege (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000) volt az elfogadott, mely major depressziós zavarként definiálta azt a tünetegyüttest, melyet kisebb módosítással ma is alkalmazunk a diagnózis felállításában. Ez alapján a diagnosztikus kritériumok rövid összefoglalását az 1. táblázat mutatja be. A legutóbbi, DSM-5 verzió esetén a gyászreakció kikerült a kizárási kritériumok közül, egyebekben a major depressziós zavar definíciója alapvetően nem változott (American Psychiatric Association, 2013).

A depressziót az elsődleges egészségügyi ellátó rendszerben kb. 30-50%-ban nem diagnosztizálják, így a betegek jelentős része nem kap megfelelő kezelést (Anderson *et al.*, 2008). Utánkövetéses vizsgálatok alapján a depressziós epizódok átlagosan 13-30 hétig tartanak, azonban a populációban a depressziós esetek 10-30%-a 1 év után sem gyógyul, míg a pszichiátriai kezelésben részesülő major depressziós zavarban szenvedő betegek kb. 50%-a 2 év után sem mutat remissziót (Otte *et al.*, 2016). A remisszióba került betegek jelentős részénél észlelhetők maradványtünetek, és a visszaesés aránya is rendkívül magas, közel 80% (Anderson *et al.*, 2008, Otte *et al.*, 2016). Ugyanakkor a közepes és súlyos depressziós tünetekben szenvedő betegek esetén az antidepresszív gyógyszeres kezelés hatására csak a betegek kb. 50%-a javul és csak 30%-uk kerül remisszióba (Anderson *et al.*, 2008). Mindezek alapján elmondható, hogy a depresszió patomechanizmusának, neurobiológiájának pontosabb megértése rendkívül fontos feladat, annak érdekében, hogy hatékonyabb kezelést, illetve megelőzési módszereket tudjunk alkalmazni a mindennapi klinikai gyakorlatban.

1. táblázat A major depressziós zavar diagnosztikus kritériumainak rövidített összefoglalása a DSM-IV módosított szövege (DSM-IV-TR) alapján (American Psychiatric Association, 2000)

A.	5 vagy több tünet legalább 2 hetes periódus alatt, mely a korábbi tevékenység megváltozásaként jelenik meg	
	legalább egy tünet ezek közül	1. depressziós hangulat
		2. az érdeklődés vagy öröm elvesztése
	további lehetséges tünetek	3. jelentős testsúly csökkenés vagy gyarapodás
		4. inszomnia vagy hiperszomnia
		5. motoros agitáció vagy gátoltság
		6. fáradtság vagy anergia
		7. értéktelenség érzete, vagy kifejezett, ill. inadekvát önvádolás vagy bűntudat
		8. csökkent gondolkodási, összpontosítási vagy döntési képesség
		9. halál gondolatával való gyakori foglalkozás, öngyilkossági gondolatok, kísérlet vagy konkrét terv
B.		A tünetek nem elégítik ki a kevert epizód ismervét
C.	Klinikailag jelentős szenvedést vagy funkciókiesést okoznak a tünetek	
D.	Szerhasználat, vagy egyéb betegség nem magyarázza a tüneteket	
E.	A tüneteket nem magyarázza jobban gyászreakció	

1.3 A depresszió patomechanizmusa

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 XX. század derekától számos elmélet látott napvilágot, mely a depresszió háttérében zajló biológiai és pszichológiai folyamatok egyes aspektusait világította meg, azonban egyik sem adott átfogó magyarázatot a tünetek és az észlelt elváltozások összességére. A következő fejezetek, a teljesség igénye nélkül, néhány olyan elmélet ismertetésére szorítkoznak, melyek meghatározták a dolgozatban szereplő kutatások irányát.

1.3.1 A depresszió kognitív elmélete

Aaron T. Beck nevéhez fűződik az az 1963-ban publikált kognitív modell, mely a depressziós epizód tüneteiből kiindulva a depressziós epizód tartós fennállásáért felelős mechanizmusokat azonosított (Beck, 1963, Beck, 2008). Elmélete alapján depressziós állapotban az egyén minden beérkező információt negatívan torzít, a negatív eseményeket fokozottan éli meg, míg a pozitívokat kevésbé észleli. Ez a negatív észlelés a negatív eseményekre való fokozott emlékezéshez, azokon való rágódáshoz vezet, mely végső soron a viselkedés megváltozásához, úgynevezett negatív sémák kialakulásához vezet. Bár Beck elmélete nem adott választ a depresszióra való hajlam neurobiológiai háttérére, vagyis arra, hogy milyen biológiai mechanizmusok vezetnek a negatív kognitív folyamatok beindulásához, azonban összhangban áll azokkal a későbbi, képalkotó vizsgálatok alapján kialakult elméletekkel, melyek a depresszió háttérében a limbikus-kortikális érzelemszabályozó agyi folyamatok zavarát mutatták ki (Disner *et al.*, 2011, Mayberg, 2003, Mayberg *et al.*, 2000).

1.3.2 A depresszió biogén amin elmélete

A depresszió neurobiológiai háttérének vizsgálatához jelentős lökést adott az a megfigyelés, hogy a monoamin neurotranszmitterek (pl. szerotonin, noradrenalin) szintjének csökkenéséhez vezető gyógyszerek az arra érzékeny személyekben depressziós tünetek kialakulásához vezettek, míg a depressziós tünetek csökkentésében hatékony triciklikus antidepresszívumok és monoaminoxidáz gátlók emelték a monoaminok szintjét a szervezetben (Coppen, 1968, Schildkraut & Kety, 1967). A biogén amin elmélet szerint az agyi monoamin neurotranszmitterek – elsősorban a szerotonin és noradrenalin – hiánya fontos szerepet játszhat a depresszió kialakulásában (Maes & Metzger, 1995). A biogén amin elmélet alapján végzett kutatások számos információt szolgáltatottak a depresszió patomechanizmusához és a kezelés hatásainak megértéséhez, azonban több ellentmondás rávilágított az elmélet hiányosságaira. Nevezetesen, a depresszió biogén amin elmélete nem magyarázta, hogy az antidepresszív kezelés során szinte azonnal megnövekedett monoaminszint miért csak több hetes késéssel fejti ki hangulatjavító hatását (Duman *et al.*, 1997). Ezen kívül a kezdetben sikeres kandidáns genetikai asszociációs vizsgálatok, melyek a monoaminerg gének és a depresszió kapcsolatát igazolták, gyakran nem voltak

megismételhetők, sőt, bizonyos esetekben ellentétes eredményekre vezettek (Flint & Kendler, 2014).

1.3.3 A depresszió neuroplaszticitás elmélete

A monoaminerg elmélet hiányosságainak megértése érdekében a kutatások egyre inkább az idegrendszer sejtszintű folyamatainak feltárására irányultak, melynek fontos részét képezte a másodlagos molekuláris szignál átviteli folyamatok kutatása. Így derült fény arra, hogy az antidepresszív kezelés aktiválja a ciklikus adenzin 3',5'-monofoszfát (cAMP) rendszert, mely végső soron az agyi eredetű növekedési faktor (BDNF) termelődését serkenti elő (Duman *et al.*, 1997). Ezek a folyamatok azokban a neuronpopulációkban játszódnak le, pl. a hippokampusban és a cortex érzelemszabályozásban résztvevő területein, melyeknek jelentős szerepe van a hangulat szabályozásban, és amely területek stressz hatásra kifejezett BDNF szint csökkenéssel és atrófiával reagálnak (Duman & Monteggia, 2006). A neuroplaszticitás elmélete tehát egyféle magyarázatot ad a stressz hatásra kialakuló depressziós állapot lehetséges patomechanizmusára, ugyanakkor feltételezi, hogy az antidepresszívumok a depresszió során károsodott agyi szabályozó hálózatok részleges vagy teljes regenerálódását idézik elő. A hálózatok regenerálódásához szükséges új szinaptikus kapcsolatok kialakulása megközelítőleg egybeesik az antidepresszívumok hangulatjavító hatásának megjelenésével (Castren, 2005). Ugyanakkor ma sem ismert, hogy a nem közvetlen stresszhatás következtében kialakult depressziók esetén milyen szerepet játszanak az agyban termelődő neurotrofikus faktorok és a neurogenesis (Otte *et al.*, 2016).

1.4 Biológiai folyamatok és diagnosztikus kritériumok kapcsolata

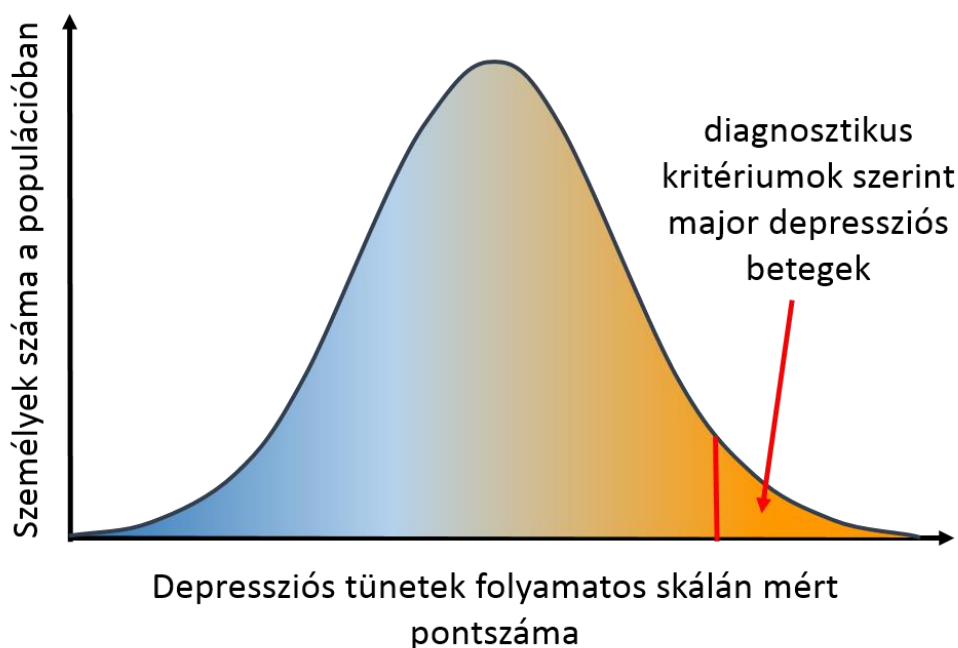
A diagnosztikus kategóriák a klinikumban nélkülözhetetlenek, és megalkotóik elsősorban a megbízhatóságra helyezik hangsúlyt, ezzel azonban biológiai validitásuk csorbát szenvedhet (Kendler, 1990). Már a depresszió korai leírásaiból is nyilvánvaló, hogy bizonyos élethelyzetekben a depresszióhoz hasonló tünetek természetes, nem patológiás 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)]



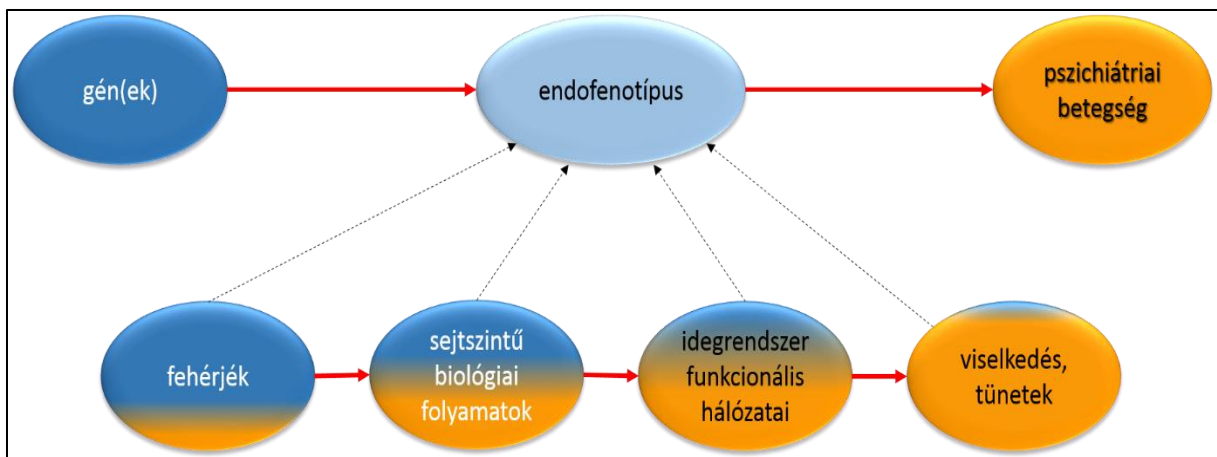
1.4.1 Az endofenotípus definíciója és alkalmazása

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 betegségekre (esetünkben a depresszióra) hajlamosító genetikai rizikóvariánsokat hordoznak. Mivel ezek a vonások egyénen belüli jellemzők, melyek speciális módszerekkel válnak megfigyelhetővé, e változókat endofenotípusnak nevezték (Gottesman & Gould, 2003), melynek több definíciója is született (2. táblázat).

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.

2. táblázat: Néhány példa az endofenotípus definíciók evolúciójára és különbségeire

(Leboyer <i>et al.</i> , 1998)	(Gottesman & Gould, 2003)	(Bearden & Freimer, 2006)	(Walters & Owen, 2007)
Betegséggel kapcsolatot mutató vonás	A populációban kapcsolatot mutat a betegséggel	A populációban jelen lévő mérhető vonás (ideális esetben normál eloszlású), mely a betegséggel kapcsolatot mutat	A populációban kapcsolatot mutat a betegséggel
Örökletes	Örökletes	Legalább közepesen örökletes	Örökletes
A betegség megjelenése előtt jelen kell legyen	Állapot független (a betegség aktivitásától függetlenül jelen van)	A betegség okával mutat kapcsolatot (nem a betegség következménye), tehát ok-okozati összefüggésben áll a betegséggel	Állapot független (a betegség aktivitásától függetlenül jelen van)
Genetikai rizikót reprezentál a nem betegekben	Családokon belül az endofenotípus és a betegség koszegregálódik (együtt öröklődik)	Mérhető a betegek nem beteg hozzátartozóiban is	Családokon belül az endofenotípus és a betegség koszegregálódik (együtt öröklődik)
	A betegek nem beteg hozzátartozóiban nagyobb arányban fordul elő, mint az általános populációban	Megbízhatóan mérhető és reprodukálható (jó belső konzisztencia, jó teszt-reteszt érvényesség, jó diszkriminációs erő, jó konkurens validitás)	A betegek nem beteg hozzátartozóiban nagyobb arányban fordul elő, mint az általános populációban
		További elvárások: - idegrendszeri modellhez kapcsolódik - homológ expressziót mutat fajokon átívelően	A betegséget okozó genetikai variánsal asszociációt mutat
			Hasznos a betegséget okozó genetikai rizikófaktorok azonosításában
			A gén-betegség útvonalon helyezkedik el (okozati kapcsolat)

Endofenotípusként alkalmazhatók biokémiai (pl. plazma koleszterinszint), endokrinológiai (pl. szérum kortizolszint), neurofiziológiai (pl. EEG-vel (elektroencefalográfia) mérhető REM (Rapid Eye Movement) fázis időtartama), neuroanatómiai (pl. a hippokampusz 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). A betegség és ezen nem típusos endofenotípusok lehetséges kapcsolatát foglalja össze a 3. táblázat.

3. táblázat: Nem típusos endofenotípusok és következményeik

(Walters & Owen, 2007) alapján

	Alternatív modell	Következmény
1.	gén → betegség → endofenotípus	tünet- és állapotfüggő
2.	környezet → endofenotípus → betegség	nem örökletes
3.	<p style="text-align: center;">→ endofenotípus</p> <p>gén</p> <p style="text-align: center;">→ betegség</p>	nem a gén-betegség útvonalon helyezkedik el (epifenomén, genetikai pleiotrópia)
4.	<p>gén 1 → betegség</p> <p>gén 2 → endofenotípus</p>	nem öröklődik együtt a betegséggel és nem gyakoribb az egészséges hozzátartozókban (kivétel lehet, ha a két gén kapcsolatosan öröklődik)

Azonban még az endofenotípus kritériumoknak megfelelő vonások esetén is sokszor hiányoznak azok az utánkövetéses és intervenciós vizsgálatok, melyek egyértelműen igazolnák a betegség és az endofenotípus oksági kapcsolatát (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). Azonban a gondosan mért, validált nem típusos endofenotípusok segíthetik a betegség patomechanizmusának megértését, akkor is, ha epifenoméneként jelennek meg, vagy szintén komplex genetikai háttérrel bírnak (Walters & Owen, 2007), vagy esetleg környezeti hatásokat közvetítenek (Kendler & Neale, 2010). Így 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).

A fentiek alapján a szigorú definícióval bíró endofenotípus helyett hasonló, de kissé átértelmezett jelentéssel bíró fogalmak is megjelentek, így egyre gyakrabban az intermedier fenotípus, vagy a biomarker megnevezésekkel találkozhatunk (Gottesman & Gould, 2003, Walters & Owen, 2007). A képkalkító genetikai vizsgálatok elterjedésével egyidőben Meyer-Lindenberg és Weinberger (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006) hangsúlyozta, hogy az intermedier fenotípus megnevezés jobban jellemzi azokat a mérhető biológiai vonásokat, melyek a gén és a vizsgált viselkedés között feltételezhető útvonalon helyezkednek el és elsődleges szerepet játszanak a betegségek kialakulásában. A biomarker fogalom lényegesen tágabb, minden olyan molekuláris vagy sejtszintű mérhető indikátort magába foglal, mely normál vagy patológiás biológiai folyamatot vagy gyógyszerválaszt jellemez és egy betegséggel kapcsolatba hozható, így nem feltétlenül helyezkedik el a gén–fenotípus útvonalon (pl. a vér karboxihemoglobin koncentrációja szén-monoxid mérgezés során) (Lenzenweger, 2013a, Lenzenweger, 2013b).

A nevezéktan vonatkozásában azonban az álláspontok több okból nem egységesek (Lenzenweger, 2013a, Lenzenweger, 2013b): 1. az intermedier fenotípus elnevezés a klasszikus biológiában a két szülő jellege közötti (köztes, közbenső) fenotípust (pl. a piros és fehér csodatölcsér keresztezéséből származó rózsaszín virágzatot), illetve a kodomináns öröklésmentből származó fenotípust jelöli, 2. az endofenotípus definíciójától nem különíthető el egyértelműen az intermedier fenotípus meghatározása, és sok esetben szinonimaként használják a kutatók. Mindemellett azok a kutatócsoportok, akik az intermedier fenotípus megnevezést részesítik előnyben kiemelt jelentőséget tulajdonítanak annak, hogy a mért vonás közvetíti a genetikai hatást a vizsgált betegségre (mediációs modell) (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006, Preston & Weinberger, 2005), és genetikai háttere nem egyszerűbb, mint a vizsgált betegségé (más szóval maga is komplex fenotípus) (Flint *et al.*, 2014). Más

vélemény szerint az intermedier fenotípus elnevezés csupán azt jelzi, hogy a mért vonás nem elégíti ki teljes mértékben az endofenotípus kritériumokat. Ilyenek például a terápiás hatékonyságot előrejelző fenotípusok, melyeknek állapotfüggőnek kell lenniük, hogy szerepüket betölthessék (Leuchter *et al.*, 2014).

Az intermedier fenotípus elnevezés félreérthetősége és a depresszióval kapcsolatba hozható, mérhető vonásokra vonatkozó jelenlegi ismereteink alapján a dolgozat további részében az endofenotípus elnevezést alkalmazom, szem előtt tartva, hogy bár az endofenotípus koncepció jól definiált és a pszichiátriai kutatásban széles körben elfogadott, a rendelkezésre álló pszichiátriai endofenotípusok nem felelnek meg teljes mértékben az eredeti kritériumoknak.

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 (3.1.2.2.1. fejezet)
- b) *CNR1* gén haplotípusai (3.1.2.2.2. fejezet)
- c) *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmusa (3.1.2.2.3. fejezet)
- d) Migrén (3.1.2.2.4. fejezet)

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 (3.1.2.2.5. fejezet)

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

Vizsgált modellek:

- a) *CNR1* gén haplotípusai (3.1.3.2.1. fejezet)
- b) Migrén (3.1.3.2.2. fejezet)
- c) *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusa (3.1.3.2.3. fejezet)

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

Vizsgált modellek:

- a) Migrén és a *CNR1* gén kapcsolata (3.1.2.2.4. fejezet)
- b) Az Alzheimer-betegséggel asszociációt mutató *TOMM40* gén vizsgálata depresszióban (3.1.3.2.3. fejezet)

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 jelenti és a depresszió egyik legfontosabb kognitív jellemzője, endofenotípusként depresszióra hajlamosító genetikai rizikófaktorok hatásmechanizmusát jelzi

Vizsgált modellek:

- a) *CREB1-BDNF-NTRK2* genetikai útvonal (3.2.2.2.1. fejezet)
- b) a folát útvonal *MTHFR* és *MTHFD1L* génjének polimorfizmusai (3.2.2.2.2. fejezet)
- c) *COMT* gén haplotípusai (3.2.2.2.3. fejezet)

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 (3.2.3.2.1. fejezet)

- b) Az antidepresszív kezelés hatása az Arc érzelmefelismerés feladatra (3.2.3.2.1. fejezet)
- c) A *HTR1A* gén funkcionális rs6295 polimorfizmusának kapcsolata az Arc érzelmefelismerés feladattal (3.2.3.2.2. fejezet)

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 (3.2.4.2.1. fejezet)
- b) Az érzelmi szótanulás és a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusa (3.2.4.2.2. fejezet)
- c) A téri-vizuális tanulás és az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmusa (3.2.4.2.3. fejezet)

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 (3.2.5.2.1. fejezet)
- b) A SOC feladat kapcsolata a *COMT* gén haplotípusaival (3.2.5.2.2.1. fejezet), az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmusával (3.2.5.2.2.2. fejezet), és a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusával (3.2.5.2.2.3. fejezet)
- c) A valószínűségi döntések kapcsolata a depressziós állapottal és a szerotonerg génekkel (3.2.5.2.3.1. fejezet)
- d) A jutalomkésleltetés kapcsolata a depressziós állapottal (3.2.5.2.3.2. fejezet)

2.3 Melyik képalkotó endofenotípusok alkalmazhatóak a depresszió kutatásában?

Ezzel kapcsolatos hipotéziseink:

- I. A hippokampusz méretének és funkciójának vizsgálata a depresszió endofenotípusaként alkalmazható

Vizsgált modellek:

- a) A *CREB1* és *BDNF* gének hatása a hippocampusaktivációra az Arc érzelemfelismerés feladat során (3.3.2.1.1. fejezet)
- b) Az akut citalopram kezelés hatása a hippocampus aktivációra az Arc érzelemfelismerés feladat során (3.3.2.1.2. fejezet)
- c) A depressziós állapot és a krónikus citalopram kezelés hatása a hippocampus méretére (3.3.2.1.3. fejezet)

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 (3.3.3.1.1. fejezet)
- b) A depressziós állapot és a krónikus citalopram kezelés hatása az amygdala aktivációra az Arc érzelemfelismerés feladat során (3.3.3.1.2. fejezet)

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 (3.3.4.1.1. fejezet)
- b) A *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusának hatása a cinguláris kéreg aktivációjára az Arc érzelemfelismerés feladat során (3.3.4.1.2. fejezet)
- c) Az akut citalopram kezelés hatása a cinguláris kéreg aktivációjára az Arc érzelemfelismerés feladat során (3.3.4.1.3. fejezet)

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 (3.3.5.1.1. fejezet)

3. A kutatási munka és eredményei

3.1 Személyiségvonások mint endofenotípusok a depresszió kutatásában

A személyiségvonások olyan, minden emberben megfigyelhető tulajdonságok, melyek meghatározzák mindennapi viselkedésünket, érzelmi reakcióinkat, a feltételezések szerint örökletesek és már korai életkorban megfigyelhetőek. Számos vizsgálat igazolta, hogy bizonyos személyiségvonások jellegzetes együttjárást mutatnak a pszichiátriai betegségekkel, így ígéretes endofenotípusai a pszichiátriai genetikai kutatásoknak (Van Gestel & Van Broeckhoven, 2003). A személyiségvonások kutatását elősegítette, hogy önkitöltős kérdőívekkel mérhetőek (Cloninger *et al.*, 1993, Costa & McCrae, 1992, Eysenck, 1970, John *et al.*, 1991), melyek lehetővé teszik nagy elemszámú és kis költséggel járó vizsgálatok tervezését.

Már Hippokratész is kísérletet tett a személyiségtípusok rendszerezésére, csoportokba sorolására, majd az évszázadok folyamán számos elmélet született a személyiségvonásokat illetően. Napjainkban két személyiségmodell, és a személyiség ezeken alapuló mérése a legelterjedtebb a kutatásokban. Az Eysenck által kidolgozott személyiségvonás elméletből (Eysenck, 1970) nőtt ki a személyiség, úgynevezett öt faktoros modellje (Costa & McCrae, 1992, John *et al.*, 1991), melyben öt alapvető személyiségvonás, a neuroticizmus, extroverzió, lelkiismeretesség (conscientiousness), barátságosság (agreeableness) és nyitottság (openness) alapján írja le az egyén személyiségét. A másik széleskörben elterjedt és a kutatásokban használt modell Cloninger pszichobiológiai személyiségmodellje, mely négy temperamentumvonással és három karaktervonással írja le a személyiséget (Cloninger *et al.*, 1993). A négy temperamentumhoz Cloninger kezdetben a neurotranszmitter rendszerek működését kapcsolata, később azonban maga is finomította a modellt, melyet eredeti formájában a későbbi genetikai vizsgálatok sem támasztottak alá (Sen *et al.*, 2004, Van Gestel & Van Broeckhoven, 2003).

Család, iker és adoptációs vizsgálatok alapján a személyiségvonások örökletessége 30-60 % közötti értékre tehető (Eaves *et al.*, 1999, Plomin, 1976, Van Gestel & Van Broeckhoven, 2003). A felnőtt élet folyamán a személyiségvonások többé-kevésbé állandónak tekinthetők (Costa & McCrae, 1994), bár mutatnak kismértékű változást, érést az életkor előrehaladtával (Srivastava *et al.*, 2003). Családvizsgálatok alapján a depresszióra jellemző személyiségvonások gyakoribbak a depressziós betegek első fokú rokonaiban, és a depresszióra jellemző személyiségvonásokat hordozó egyének elsőfokú rokonaiban gyakoribb a depresszió előfordulása (Duggan *et al.*, 1995, Klein, 1999).

A depresszióval kapcsolatos személyiségvizsgálatok rámutattak arra, hogy depressziót megtapasztalt személyek szignifikánsan magasabb értékeket érnek el a neuroticizmus skálán, és alacsonyabb értéket az extroverzió és lelkiismeretesség skálákon az egészséges vizsgálati alanyokhoz képest (Bagby & Ryder, 2000). A nyitottság és barátságosság skálákon nem találtak konzekvens eltérést. Érdekes megemlíteni, hogy ez a személyiségprofil rajzolódott ki akkor is, amikor a depressziós betegek hozzátartozói töltötték ki a kérdőívet arra az állapotra vonatkozóan, amikor hozzátartozójuk éppen nem depressziós (Bagby *et al.*, 1998). Számos vizsgálat igazolta, hogy depressziós epizód alatt a neuroticizmus értékek szignifikánsan emelkednek, míg az extroverzió csökken, azonban a nyitottság, lelkiismeretesség és barátságosság nem mutatott konzisztens változást. Fontos azonban kiemelni, hogy bár a neuroticizmus és extroverzió értékek változnak a depressziós állapot alatt, a személyiségprofil jellege nem változik, mely értelmezhető úgy, hogy a személyiséget meghatározó biológiai folyamatok erősödnek fel az epizód alatt (Bagby & Ryder, 2000, Costa *et al.*, 2005).

A fentiek alapján a személyiségjegyek mint endofenotípusok a depresszió kutatásának egyik fontos tényezőjévé váltak (Flint & Munafo, 2007, Hasler *et al.*, 2004), különösen amiatt, hogy az interjú alapján diagnosztizált élettartam depresszió sokkal kevésbé bizonyult megbízhatónak és stabilnak (Foley *et al.*, 1998), mint a személyiségfaktorok mérése utánkövetéses vizsgálatok során (Kendler & Neale, 2010).

3.1.1 Módszerek

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). A vizsgálat részletes módszertanát a 6. fejezetben ismertetjük.

Röviden, az élettartam depresszió meghatározásához a Háttérkérdőív kérdéseit használtuk melyet egy alcsoportban szóbeli interjú során validáltunk (Juhasz *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) alkalmaztuk (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, Juhasz *et al.*, 2011). A közelmúltbeli negatív életesemények (RLE) mérésére a Brugha által kidolgozott The List of Threatening Experiences kérdőívet alkalmaztuk (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 (Juhasz *et al.*, 2003, Lazary *et al.*, 2008).

3.1.2 Neuroticizmus mint a depresszió egyik fő rizikófaktora

3.1.2.1 Kiindulópontok a korábbi kutatások alapján

A személyiségvonások közül a neuroticizmus mutatja a legszorosabb kapcsolatot a depresszióval (Bagby & Ryder, 2000). Utánkövetéses ikervizsgálatok igazolták, hogy a neuroticizmus erős korrelációt mutat az élettartam depresszióval, valamint előrejelzi az egy éven belül bekövetkező depressziós epizódok prevalenciáját (Kendler *et al.*, 1993). A neuroticizmus nemcsak emeli a depresszió kockázatát, hanem befolyásolja a stresszérzékenységet is. Nevezetesen, a magas neuroticizmus pontszámmal jellemezhető személyekben a stressz sokkal nagyobb valószínűséggel okoz depressziót, mint az alacsonyabb neuroticizmus pontszámmal jellemezhetőekben (Kendler *et al.*, 2004).

A neuroticizmus örökletessége 48-58% (Bouchard & McGue, 2003), ami meghaladja a depresszió 37-38% körüli örökletességét (Kendler *et al.*, 2006b, Sullivan *et al.*, 2000). Ezen kívül kiemelendő, hogy a neuroticizmus és a depresszió közös genetikai rizikófaktorokkal rendelkeznek, közöttük ikervizsgálatok alapján a genetikai korreláció 0,46-0,47 (Kendler *et al.*, 2006a). A közös genetikai eredetet egy független egyének teljes genomját vizsgáló, nemrégiben megjelent kutatás is megerősítette (Genetics of Personality *et al.*, 2015).

3.1.2.2 Eredmények

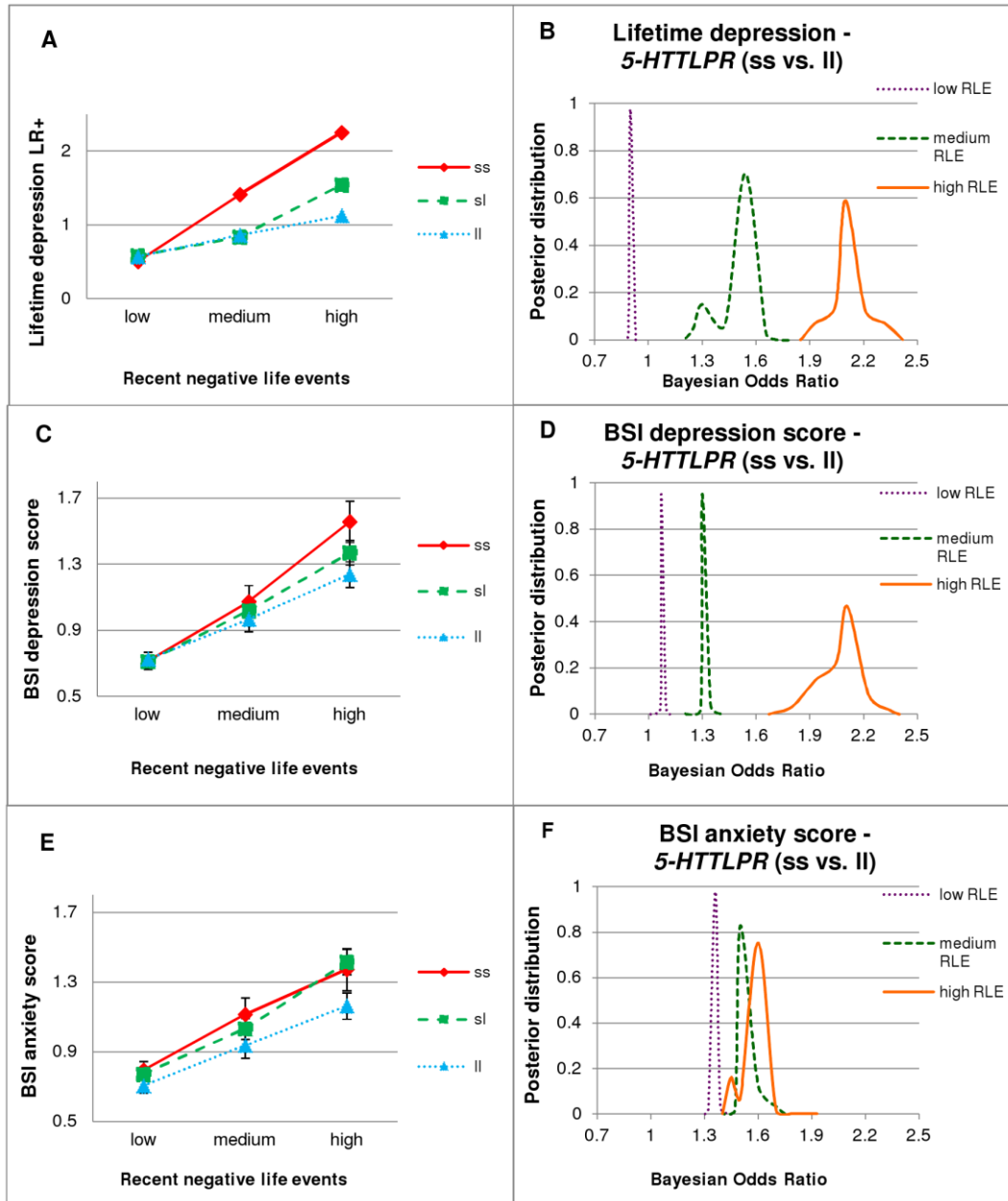
3.1.2.2.1 A szerotonintranszporter gén (SLC6A4) hosszúságpolimorfizmusának (5HTTLPR) kapcsolata a neuroticizmussal és a depresszióval

A pszichiátriai genetikai kutatások első áttörő eredménye a szerotonintranszporter-gén hosszúságpolimorfizmusának azonosítása volt, melynek funkcionális hatását, azaz a gén átíródását szabályozó aktivitását, in vitro vizsgálatok igazolták (Lesch *et al.*, 1996). A rövid, úgynevezett S allél, mely a hosszú, L alléllal összehasonlítva mintegy fele mennyiségű szerotonintranszporter-fehérje képződését eredményezi, szignifikánsan emelkedett neuroticizmus pontszámmal mutatott összefüggést (Lesch *et al.*, 1996). Ezen kívül az S allél jelenléte negatív életeseményekkel interakcióban fokozta a stressz okozta depresszió kialakulásának esélyét (Caspi *et al.*, 2003).

Saját kutatásunkban azt vizsgáltuk, hogy a neuroticizmussal kapcsolatos tünetek és vonások mutatnak-e a neuroticizmus esetében megfigyelhető összefüggéshez hasonló kapcsolatot az 5HTTLPR polimorfizmussal. Ezzel vizsgáltuk, hogy a neuroticizmushoz kapcsolható tünetek közül melyek azok, amelyek valószínűleg átfedő, a neuroticizmussal közös genetikai rizikófaktorral is rendelkeznek. A budapesti NewMood mintán vizsgálva a vonás- és állapotszorongás (STAI Pearson $R=0,45$; BSI Pearson $R=0,60$), a depresszió (ZSDS Pearson $R=0,54$; BSI Pearson $R=0,49$), a reménytelenség (BHS Pearson $R=0,31$), a szomatizáció (BSI Pearson $R=0,60$), a kényszeresség (BSI Pearson $R=0,47$) és az interperszonális érzékenység (BSI Pearson $R=0,55$) szignifikáns, közepes vagy erős korrelációt mutatott a neuroticizmussal (Gonda *et al.*, 2009). Egy független, egészséges nőkből álló magyar mintán vizsgálva eredményeink szerint az állapotszorongás (STAI state: $p=0,047$; BSI: $p=0,029$), a vonásszorongás (STAI trait: $p=0,038$), a depressziós tünetek (ZSDS: $p=0,001$; BSI: $p=0,014$), a reménytelenség (BHS: $p=0,019$), a szomatizáció (BSI: $p=0,024$), a kényszeresség (BSI: $p=0,008$) és az interperszonális érzékenység (BSI: $p=0,019$) is szignifikánsan emelkedett értéket mutatott az S allél hordozókban (domináns genetikai modell), összehasonlítva az LL genotípusú személyekkel (Gonda *et al.*, 2009).

Későbbi eredményeink (3. ábra) az összevont budapesti és manchesteri NewMood mintán (Juhasz *et al.*, 2015) igazolták, hogy a neuroticizmusra hajlamosító 5HTTLPR S allél a negatív életesemények függvényében növeli a depressziós tünetek gyakoriságát ($p=0,039$), valamint az élettartam depresszió kockázatát ($p=0,033$). Azonban a szorongásos tünetek az életeseményektől függetlenül gyakoribbak az S allélt hordozókban ($p=0,043$).

3. ábra A szerotonintranszporter-gén (*SLC6A4*) hosszúságpolimorfizmusának (*5HTTLPR*) S allélja növeli a depressziós tünetek és az élettartam depresszió esélyét a negatív életesemények jelenlétében, míg a szorongást az életeseményektől függetlenül fokozza



LR+: positive likelihood ratio (genotípusfrekvencia az élettartam depressziósokban osztva a kontrollokban látható genotípusfrekvenciával); BSI: Rövid Tünetleltár (Brief Symptom Inventory); RLE: Közelmúltbeli negatív életesemények (Recent negative Life Events); A hibásávok a standard hibát jelölik

Eredményeink alátámasztották, hogy a neuroticizmus vizsgálata segíthet olyan kandidáns gének hatásmechanizmusának megértésében, ahol a korábbi vizsgálatok arra utalnak, hogy a gén modulálja az egyént ért stressz által kifejtett hatásokat. Ugyanakkor rávilágítanak arra is, hogy a neuroticizmus nem depresszióspecifikus endofenotípus, hanem számos pszichiátriai tünettől korrelációt mutat. Végül felhívják a figyelmet arra, hogy egy-egy genetikai variáns a neuroticizmusra és a vele kapcsolatos tünetekre is gyenge hatást fejt ki, amely magyarázható ezen fenotípusok multifaktoriális és poligénes eredetével.

3.1.2.2 Az endokannabinoid receptor (CB1) gén (CNR1) genetikai variánsainak hatása a neuroticizmusra és a depresszióra

A vizsgálatainkat megelőző kutatások arra utaltak, hogy az endokannabinoid rendszer fontos szerepet tölt be az érzelemszabályozásban, így jelentősen befolyásolhatja a depresszió kialakulását. Állatkísérletekben, ha mesterséges módon genetikailag „kiütjük” a CB1 receptor génjét (CB1^{-/-}), a normál körülmények között tartott egerek nem mutatnak eltérő viselkedést a vad típusú társaikhoz képest, azonban egyre fokozódó szorongásos viselkedéssel reagálnak vad típusú társaikhoz képest, ha közepes vagy erős stressznek teszik ki őket a kutatók (Haller *et al.*, 2004). Amennyiben krónikus, kiszámíthatatlan, ismétlődő, gyenge stresszhatások érik a CB1^{-/-} egereket, depresszióra, anhedóniára emlékeztető tüneteket mutatnak (Martin *et al.*, 2002). Az állatvizsgálatok eredményeihez hasonlóan az emberben a fogyás elősegítésére kifejlesztett CB1 receptor antagonistá rimonabant növelte a betegek szorongását és depressziós panaszokat okozott olyan személyekben, akiknek korábban nem voltak ilyen panaszai (Christensen *et al.*, 2007).

A fentiek alapján a NewMood kutatás manchesteri mintáján vizsgáltuk, hogy a *CNR1* gén polimorfizmusai befolyásolják-e a neuroticizmust, valamint a szorongásos és a depressziós tüneteket. Mivel a *CNR1* génben nem egyértelmű a különböző polimorf genetikai variánsok funkciója, ezért összesen 10 jelölő, egy bázispárra kiterjedő polimorfizmust (htSNP) választottunk a teljes génen korábbi vizsgálatok alapján (www-hapmap.org és (Zhang *et al.*, 2004)). Ezt követően statisztikai módszerekkel kiszámoltuk a legvalószínűbb együtt öröklődő kombinációikat, az úgynevezett haplotípusokat (a statisztikai módszer leírását lásd a Részletes Módszertan fejezetben).

Eredményink szerint a *CNR1* gén variációi egyesével vizsgálva olyan gyenge hatásokat fejtettek ki a személyiségvonásokra, valamint a szorongásos és depressziós tünetekre, hogy a többszörös tesztelés figyelembe vétele után nem találtunk szignifikáns eredményt. Ugyanakkor a haplotípus vizsgálat szerint a *CNR1* gén variánsai szignifikánsan befolyásolták a neuroticizmust és a depressziót. Míg a leggyakoribb ATTTGGATC haplotípus védő-, addig a második leggyakoribb ATTCAAATTC haplotípus rizikó variáns volt mindkét

fenotípusra. Fontos kiemelni, hogy az ATTCAAATTC haplotípus mellett, hogy magasabb neuroticizmus pontszámot eredményezett, szignifikánsan alacsonyabb pontszámmal járt együtt a barátságosság személyiségvonást mérő skálán, melynek jelentőségére a 3.1.3.2.1 fejezetben térünk rá (4. táblázat). A *CNR1* gén haplotípusainak depresszióra gyakorolt hatása nem szignifikáns mértékűre csökkent, ha a negatív életeseményeket is figyelembe vettük az elemzésben, ami arra utal, hogy a *CNR1* gén módosíthatja a negatív életesemények depresszogén hatását például a neuroticizmus által meghatározott viselkedésmintákon keresztül (Juhász *et al.*, 2009a). Ezt a következtetésünket megerősítette, hogy a depressziós tünetek kialakulásában az rs7766029 polimorfizmus erősen szignifikáns interakciót mutatott a negatív életeseményekkel (4. ábra). Érdekes azonban kiemelni, hogy a *CNR1* gén és a szorongás között nem találtunk szignifikáns kapcsolatot vizsgálatunkban.

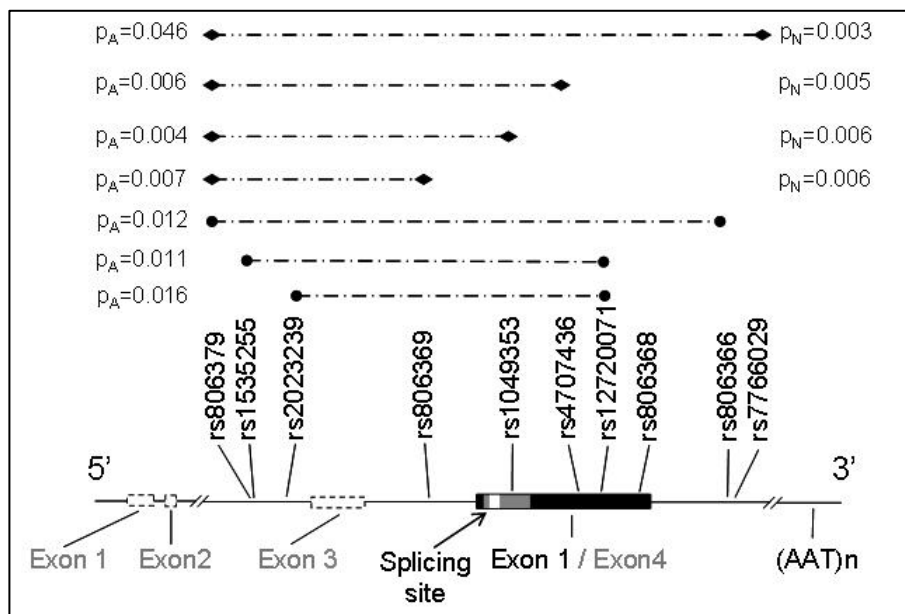
Összességében eredményeink felhívták a figyelmet arra, hogy a személyiségvonások kialakulásában jelentős szerepe lehet a génvariánsok közötti interakcióknak (4. ábra), az episztázisnak is. Ezen kívül ismét megerősítést nyert, hogy a depresszió kialakulásában fontos szerepet játszanak a gén x környezet interakciós hatások.

4. táblázat A CNR1 gén haplotípusai szignifikáns asszociációt mutatnak a neuroticizmussal, a barátságossággal és a depresszióval, míg a szorongással nem volt szignifikáns összefüggés

Haplotypes	Frequency	Neuroticism		Agreeableness		Anxiety		Depression		Depression cov. RLE	
		beta	p	beta	p	beta	p	beta	p	beta	p
A,T,T,T,G,G,A,T,C,T	18.34%	-0.34	0.0193	0.144	0.169	-0.32	0.039	-0.421	0.011	-0.352	0.029
A,T,T,C,A,A,A,T,T,C	15.27%	0.53	0.0019	-0.486	<0.0001	0.25	0.169	0.403	0.037	0.339	0.071
T,T,T,C,G,G,A,T,C,C	8.30%	-0.9	0.065	0.589	0.089	-0.781	0.131	-0.398	0.467	-0.365	0.493
T,T,T,T,G,G,A,T,C,T	8.10%	0.353	0.168	-0.378	0.0394	0.21	0.444	0.259	0.373	0.261	0.355
T,G,C,C,A,A,A,T,T,C	7.31%	0.21	0.538	0.634	0.0094	-0.066	0.857	0.661	0.086	0.727	0.052
A,T,T,C,G,G,A,C,T,T	7.06%	0.253	0.498	-0.352	0.187	-0.058	0.884	0.129	0.761	0.208	0.612
T,T,T,C,A,A,A,T,T,C	5.38%	-0.6	0.135	0.225	0.434	-0.234	0.585	-0.366	0.419	-0.286	0.516
Rare haplotypes	30.23%										
Full vs. reduced model p			0.0043		<0.0001		0.281		0.037		0.071
permutated p			0.0028		0.0001		0.278		0.039		0.074
FDR q			0.0025		0.0002		0.084		0.018		0.027

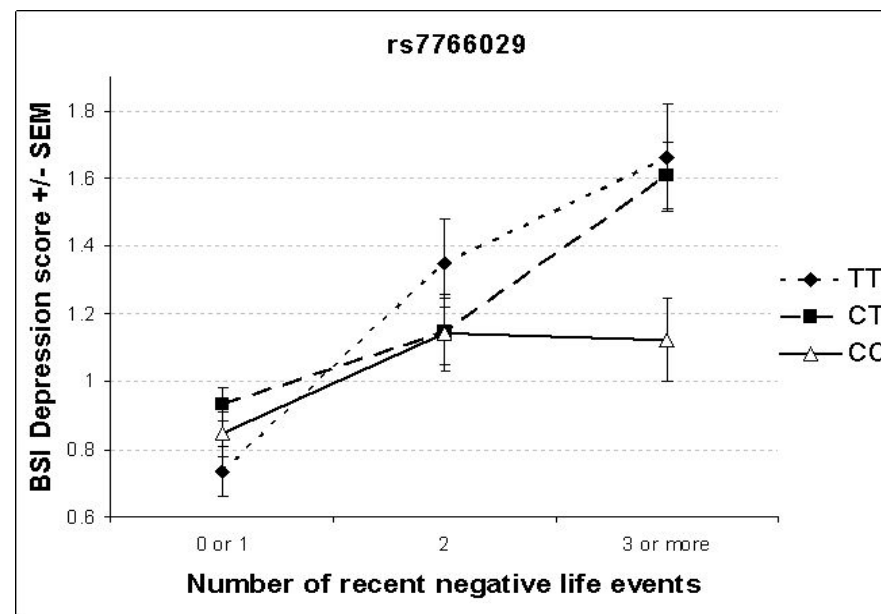
4. ábra Interakciós hatások befolyásolják a CNR1 gén variánsainak hatását

A. SNP x SNP interakciók befolyásolják a CNR1 gén barátságosságra és a neuroticizmusra kifejtett hatását



A CNR1 gén szerkezete és a vizsgált htSNP-k helyzete a génen belül;
 p_A : nominális interakciós szignifikancia érték a barátságosság fenotípuson;
 p_N : nominális interakciós szignifikancia érték a neuroticizmus fenotípuson

B. A közelmúltbeli negatív életesemények hatását erősíti az rs7766029 polimorfizmus T allélja



A depressziópontszám a negatív életesemények és az rs7766029 genotípusok függvényében
 BSI: Rövid Tünetleltár (Brief Symptom Inventory)
 A hibasávok a standard hibát jelölik.

3.1.2.2.3 *ATP6V1B2* gén és a neuroticizmus kapcsolata

Az eddigiekben ismertetett kandidánsgén-vizsgálatokkal szemben a teljes genom asszociációs vizsgálatok hipotézismentesen tesztelnek több millió, egy bázispárt érintő polimorfizmust, SNP-t, hogy a depresszió diagnózissal kapcsolatos genetikai variánsokat azonosítsanak (Ripke *et al.*, 2013). Mivel a depresszió rendkívül heterogén betegség, számos genetikai és környezeti rizikófaktorral és ezek egymásra gyakorolt hatásaival, jelenleg nagyon kevés új gént sikerült azonosítani ezzel a módszerrel (Hyde *et al.*, 2016, Okbay *et al.*, 2016). Továbbá az újonnan felmerülő gének esetén általában nem ismert, hogy milyen módon járulhatnak hozzá a depresszió kialakulásához. Ezekben az esetekben segíthet az endofenotípusok vizsgálata, mely rávilágíthat az adott gén potenciális patomechanizmusára (Flint *et al.*, 2014).

Egy nemrégiben közölt metaanalízis igazolta, hogy az *ATP6V1B2* (*V-type proton ATPase subunit B*) kódoló gén rs1106634 polimorfizmusának A allélja hozzájárul a depresszió kialakulásához (Shyn *et al.*, 2011). Ez a gén a vakuoláris ATP-áz H⁺ pumpa B alegységét kódolja, mely része a szinaptikus vezikulák transzmembrán komplexének. Ez a komplex a H⁺ gradiens előállítására révén fontos szerepet játszik a receptor-mediálta endocitotikus folyamatokban, a szinaptikus vezikulumok újrahasonosításában, és neurotranszmisszióhoz szükséges protongradiens fenntartásában (Egashira *et al.*, 2015, Shyn *et al.*, 2011). A fentiek alapján feltételezésünk szerint ez a gén szerepet játszhat az emocionális stresszorok okozta oxidatív stressz által előidézett agyi folyamatok elégtelen kompenzációjában. Ezért vizsgáltuk, hogy e variáns a mi mintánkban fokozza-e a depresszió rizikóját, és ebben a neuroticizmus endofenotípusként azonosítható-e.

Eredményeink szerint (Gonda *et al.*, 2016) az összevont budapesti és manchesteri NewMood mintán az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmus A allélja erősen szignifikáns asszociációt mutatott az élettartam depresszióval, mely összefüggést a két független almintán is szignifikáns mértékben láttuk (5. táblázat). Azonban az rs1106634 polimorfizmus nem befolyásolta az aktuális depresszió pontszámot (beta=0,048, t=1,214, p=0,225). Ezen túlmenően az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmus A allélja szignifikánsan növelte a neuroticizmus pontszámot (beta=0,102, t=2,724, p=0,006). A neuroticizmus mediáló hatását vizsgálva azt találtuk, hogy a neuroticizmus pontszámot kovariánsként az egyenletbe beemelve az asszociáció az élettartam depresszióval gyengült, de továbbra is szignifikáns maradt (5. táblázat).

5. táblázat Az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmus A alléja szignifikánsan növeli az élettartam depresszió kockázatát

Kohort	OR	95% CI	t	p
BP + MAN	1,406	1,165-1,696	3,560	<0,001
BP	1,541	1,109-2,142	2,574	0,010
MAN	1,342	1,070-1,682	2,549	0,011
BP+MAN (neuroticizmus kovariáns)	1,317	1,067-1,625	2,562	0,010

BP: budapesti minta, MAN: manchesteri minta, OR: odds ratio, CI: konfidencia intervallum

Eredményeink tehát arra utalnak, hogy az *ATP6V1B2* gén az élettartam depresszióra gyakorolt hatását csak részben a neuroticizmuson mint endofenotípuson keresztül fejt ki. Ezen felül az aktuális depressziós tüneteket nem befolyásolja, tehát a depresszió vonásjellegű rizikófaktorainak kialakításában lehet szerepe, és nem a depressziós állapot tüneti manifesztálásában. Ezek alapján feltételezhetjük, hogy olyan agyi strukturális vagy funkcionális eltérésekhez járul hozzá, melyek hosszútávon depresszióhoz vezethetnek. Ebben az irányban végzett vizsgálataink eredményét a 3.2.4.2.3 és 3.2.5.2.2.2. fejezetekben ismertetjük.

3.1.2.2.4 A neuroticizmus mint a migrén és depresszió közös endofenotípusa

Korábbi kutatások mutattak rá, hogy a depresszió és a migrén gyakran együtt előforduló betegségek és közöttük speciális kétirányú kapcsolat van, mely közös patomechanizmusra utal (Breslau *et al.*, 1994, Breslau *et al.*, 2000). Nevezetesen nemcsak a fennálló migrén növeli a depresszió kialakulásának kockázatát, hanem a depresszióban szenvedőkben is emelkedett a migrén prevalenciája, és ehhez hasonló kapcsolat más fejfájások esetében nem figyelhető meg (Breslau *et al.*, 2003). Bizonyítást nyert az is, hogy a migréneselek esetében magasabb neuroticizmus pontszám figyelhető meg, akkor is, ha a depresszióra és a szorongásra is kontrolláljuk a számításokat (Breslau & Andreski, 1995, Breslau *et al.*, 1996, Magyar *et al.*, 2017). Mindezek arra utalnak, hogy a neuroticizmus nemcsak a depresszió, hanem a migrén esetén is endofenotípusként vizsgálható, és a két betegség közös patomechanizmusának egyik faktora lehet. Ezt a feltételezést igazolta egy korábbi, Ph.D. munkám részét képező kutatásunk is, mely szerint a *SLC6A4 5HTTLPR* polimorfizmusa szignifikáns asszociációt mutat a migrénnel is (Juhász *et al.*, 2003).

A fenti adatok alapján részletesen vizsgáltuk a *CNR1* gén htSNP-i, valamint a migrén, depresszió és neuroticizmus kapcsolatát. A NewMood manchesteri populációs mintát elemezve azt találtuk, hogy a *CNR1* gén haplotípusai nemcsak a depresszióval, hanem a migrénnel is szignifikáns asszociációt mutatnak ($p=0,008$, permutált $p=0,017$). A vizsgált haplotípusok közül az ATTCGGACTT haplotípus (előfordulási gyakoriság=7,05%) szignifikánsan növelte ($p=0,002$, OR=1,58, 95%CI=0,98-2,56), míg a TTTCGGATCC haplotípus (előfordulási gyakoriság=8,98%) szignifikánsan csökkentette ($p=0,045$, OR=0,89, 95%CI=0,59-1,34) a migrénes fejfájás rizikóját (Juhász *et al.*, 2009b). A neuroticizmus mediáló hatását vizsgálva kimutattuk, hogy a *CNR1* gén és a migrén közötti kapcsolat lényegesen gyengült, ha a neuroticizmus mint kovariáns, szerepelt az analízisben ($p=0,027$, permutált $p=0,052$). Az élettartam depressziót illesztve a modellbe hasonlóan, de kisebb mértékben gyengül az összefüggés a *CNR1* gén és migrén között ($p=0,011$, permutált $p=0,022$).

A neuroticizmus által közvetített lehetséges közös mechanizmusokat tovább vizsgálva a budapesti és manchesteri NewMood mintán kimutattuk, hogy a közelmúltbeli negatív életeseményekkel interakcióban az rs7766029 ($p=0,047$) és az rs1049353 ($p=0,037$) növelte a migrén rizikóját, hasonlóan a korábbi vizsgálatunkban tapasztalt depressziót növelő hatásához (Juhász *et al.*, 2017). Ez a hatás azonban a migrén vonatkozásában gyenge, a többszörös tesztelésre történő korrekciót nem élte túl. Azonban egy másik SNP, az rs806366 a közelmúltbeli negatív életeseményekkel interakcióban szignifikánsan növelte a hányingeres fejfájások kialakulásának rizikóját ($p=0,0005$), mely összefüggést korábbi vizsgálatainkban a depresszió vonatkozásában nem tapasztaltuk.

Mindezeket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a neuroticizmus mint a depresszió és a migrén kialakulásában résztvevő közös endofenotípus részben közvetíti a *CNR1* gén hatásait erre a két betegségre, alátámasztva azt a feltételezést, hogy a közös endofenotípusok alkalmasak lehetnek a betegségek közötti genetikai átfedések tanulmányozására (Cannon & Keller, 2006). Azonban a *CNR1* gén a migrénben feltehetőleg olyan más biológiai folyamatok befolyásolása révén is szerepet játszik a betegség tüneteinek kialakulásában, mint például a fájdalomérzékelés (Édes & Juhász, 2016) vagy a hányinger.

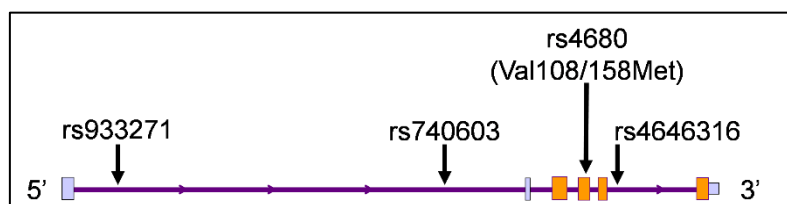
3.1.2.2.5 Az impulzivitás kapcsolata a neuroticizmussal és depresszióval

Az impulzivitás komplex személyiségvonás, mely a különböző személyiségmodellekben bonyolult módon kapcsolódik a személyiség olyan alap vonásaihoz, mint a neuroticizmus, a lelkiismeretesség vagy az extroverzió (Costa & McCrae, 1992, Whiteside & Lynam, 2001). Bár a depresszió kutatásban elsősorban az öngyilkosság rizikófaktoraként tartották számon (Pezawas *et al.*, 2002), újabb nagy mintán végzett utánkövetéses vizsgálatok igazolták, hogy az impulzivitás előre jelzi az újkeletű depresszió

fellépését korábban nem depressziós személyekben (Grano *et al.*, 2007, Swann *et al.*, 2008). Ezért fontosnak tartottuk megvizsgálni, hogy az impulzivitás hatása a neuroticizmuson keresztül, vagy attól függetlenül érvényesül-e a depresszió kialakulásában. Döntésünket utólagosan egy új ikervizsgálat is alátámasztotta, mely igazolta, hogy az impulzivitás feltehetőleg közös endofenotípusa a major depressziónak, a bipoláris zavarnak és a szkizofréniának (Fortgang *et al.*, 2016).

Vizsgálatainkhoz az Eysenck és Eysenck (Eysenck & Eysenck, 1978) által kidolgozott Impulzivitást kérdőívet (Eysenck Impulsivity Inventory, IVE) használtuk az impulzivitás mutatójaként, mely leginkább az előre tervezés hiányával és átgondolatlan cselekvésekkel jellemezhető (Whiteside & Lynam, 2001). Az impulzivitás kialakulásában számos prefrontális kérgi folyamat vesz részt, így például a viselkedésgátlás, melyet a prefrontális kéreg dopaminerg neurotranszmissziója szabályoz (Congdon & Canli, 2008). Mivel a prefrontális kéreg dopaminerg neurotranszmissziójának egyik fő meghatározója a katekol-O-metiltransferáz enzim (COMT), ennek genetikai variánsait vizsgáltuk az impulzivitással, neuroticizmussal és depresszióval összefüggésben. A *COMT* gén funkciójának meghatározásához 4 egy bázispárra kiterjedő úgynevezett jelölő (tag SNP-k) polimorfizmust (htSNP) választottunk a www.hapmap.org adatok és korábbi kutatások (Egan *et al.*, 2001) alapján. Ezt követően statisztikai módszerekkel kiszámoltuk a legvalószínűbben együtt öröklődő kombinációjukat, az úgynevezett haplotípusokat (a statisztikai módszer leírását lásd a Részletes Módszertan fejezetben).

5. ábra A *COMT* gén vizsgált jelölő polimorfizmusai



A *COMT* gén sematikus ábrája és a vizsgált SNP-k pozíciói (<https://genome.ucsc.edu/> alapján). Szürke dobozok a promóter és a 3' véget jelölik, lila vonal az intronokat reprezentálja, míg a narancssárga dobozok az exonokat.

A budapesti és manchesteri NewMood mintán kapott haplotípus trend regressziós eredményeink szerint a *COMT* gén szignifikáns összefüggést mutatott az impulzivitással ($p=0,009$, permutált $p=0,006$), azonban sem a neuroticizmussal ($p=0,856$, permutált $p=0,867$), sem a depresszióval (depressziós tünetek: $p=0,646$, permutált $p=0,647$; élettartam depresszió: $p=0,836$, permutált $p=0,848$) nem volt asszociációban (Pap *et al.*, 2012a). Ugyanakkor kizárva a számításból a korábban már depresszióban szenvedő személyeket, az egészségesekben a

COMT gén haplotípusai szignifikáns asszociációban voltak a depresszió pontszámmal ($p=0,013$, permutált $p=0,017$), azonban az impulzivitásra és a depressziós tünetekre ellentétes előjelű hatást fejtettek ki a haplotípusok (6. táblázat). Ez ellentétben áll azokkal az eredményeinkkel, melyek szerint az élettartam depressziós személyek impulzivitás pontszáma szignifikánsan magasabb (Manchester $p<0,001$, Budapest $p=0,006$), és a depressziós tünetek szignifikáns pozitív korrelációt mutatnak az impulzivitással (Manchester $R=0,32$ $p<0,001$, Budapest $R=0,23$ $p<0,001$).

6. táblázat A COMT gén haplotípus hatása az impulzivitásra a teljes populációban és a depresszió pontszámra az egészséges kohortban

Regressor	Total population impulsivity score				Depression score in the healthy cohort (n=1350)			
	B	SE	t	p	B	SE	t	p
T,A,A ^(M) ,C	-0.005	0.021	-0.245	0.807	0.010	0.065	0.151	0.880
T,G,G ^(V) ,C	-0.042	0.029	-1.441	0.144	0.172	0.093	1.849	0.065
C,G,A ^(M) ,C	0.112	0.041	2.722	0.007	-0.324	0.128	-2.536	0.011
T,G,G ^(V) ,T	0.050	0.033	1.517	0.126	-0.112	0.101	-1.108	0.258
T,A,G ^(V) ,T	0.038	0.068	0.563	0.573	0.002	0.187	0.013	0.990
rare								
	p(full vs. reduced model):			0.0092	p (full vs. reduced model):			0.013
	p(permutated):			0.0060	p (permutated):			0.017

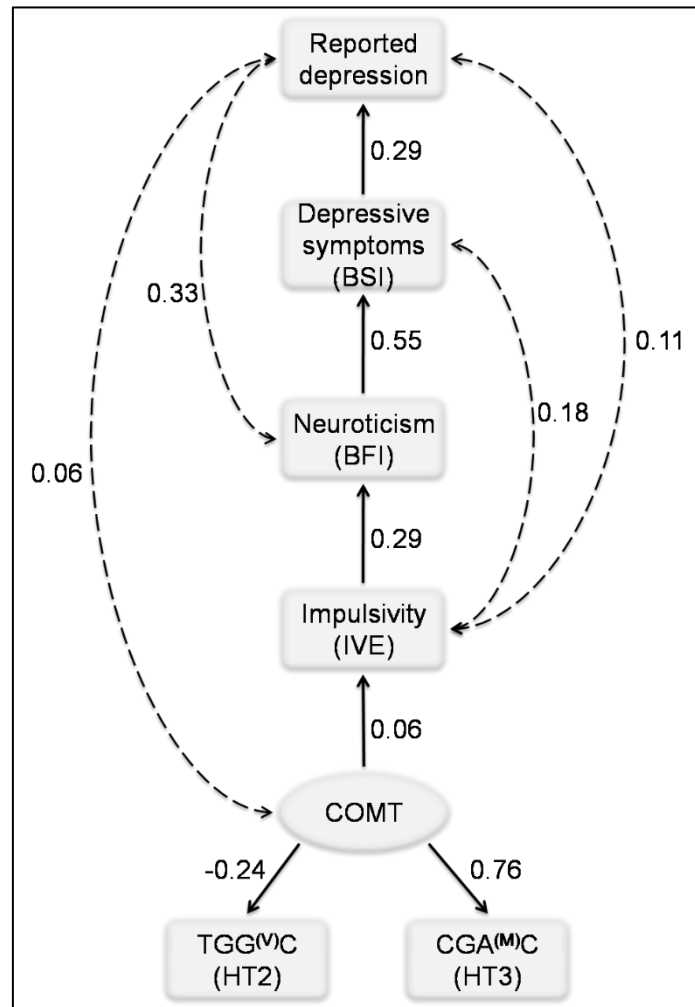
Az életkor és a nem kovariáns volt a számításokban.

Ezeket az ellentmondó eredményeket tovább vizsgálva a teljes mintán végzett komplex strukturális egyenletek modellezésével kimutattuk, hogy mind az impulzivitás, mind pedig a COMT gén növelte a depresszió rizikóját, részben a neuroticizmuson keresztül, de attól függetlenül is (6. ábra). A modell illeszkedési paraméterei a következők voltak: CMIN=6,905, df=7, CMIN/df=0,986, CFI=1,000, RMSEA<0,001. A modell a depresszió tünetek varianciájának 35%-t, az élettartam depresszió varianciájának 19%-t magyarázta.

Eredményeink szerint tehát az impulzivitás és a depresszió kapcsolata gyengébb és komplexebb mint a neuroticizmusé és a depresszió, mely nehezíti az eredmények értelmezését. Bár az impulzivitás mind vonás, mind állapot szintű kapcsolatot mutat a

depresszióval, a *COMT* gén vonatkozásában nem viselkedik endofenotípusként. Felmerül, hogy a *COMT* gén hatását más módon, például egyéb prefrontális kérgi funkciók (lásd 3.2.2.2.3.) szabályozásán keresztül fejti ki a depresszióra.

6. ábra A depresszió, neuroticizmus, impulzivitás és *COMT* gén kapcsolatát legjobban magyarázó strukturális egyenletek modellezésével illesztett modell



A folyamatos nyilak és a hozzá tartozó számok reprezentálják a standardizált regressziós együtthatókat, míg a szaggatott nyilak és értékeik korrelációs együtthatókat jelentenek. A megfigyelt változókat téglalap, míg a látens változókat ovális jelöli. A minden változóra kiszámolt reziduális varianciát nem ábrázoltuk az ábrán. Reported depression: élettartam depresszió, BSI Depressive symptoms: depresszió pontszám a Rövid Tünetleltár alapján, BFI Neuroticism: neuroticizmus pontszám a Big Five Inventory alapján, IVE Impulsivity: impulzivitás pontszám az Eysenck Impulsivity Inventory alapján, COMT: katekol-O-metiltranszferáz gén, TGG^(V)C (HT2): az impulzivitást csökkentő 2. haplotípus (előfordulási gyakoriság: 17,3%), CGA^(M)C (HT3): az impulzivitást növelő 3. haplotípus (előfordulási gyakoriság: 11,79%).

3.1.3 Egyéb személyiségvonások mint a depresszió endofenotípusai

3.1.3.1 Korábbi kutatások

A neuroticizmus mellett a többi személyiségvonás is örökletes, mely örökletesség ikervizsgálatok alapján az egyes vonások esetében az alábbi értékeket mutatta: extroverzió 54%, barátságosság 42-52%, lelkiismeretesség 40-49%, és nyitottság 52-57% (Bouchard & McGue, 2003). Kendler vizsgálatai azonban arra utalnak, hogy a barátságosság ($R=-0,18$), extroverzió ($R=-0,06$) és nyitottság ($R=0,17$) csekély genetikai korrelációt mutatnak a depresszióval (Kendler *et al.*, 2006a, Kendler & Myers, 2010). Ezzel szemben a lelkiismeretesség közepes mértékű genetikai korrelációt mutatott a depresszióval ($R=-0,36$), azonban ez a genetikai korreláció jelentős átfedést mutat a neuroticizmus által magyarázott közös genetikai háttérrel (Kendler & Myers, 2010). Mindezeket összefoglalva a személyiségjegyek közül a neuroticizmus mint endofenotípus használatától várható, hogy a depresszió patomechanizmusának megértését legjobban elősegíti. Ugyanakkor a többi személyiségjegy együttes vizsgálata a neuroticizmussal fontos moduláló mechanizmusokra deríthet fényt (Klein *et al.*, 2011). Így a pszichológiai stresszre adott élettani választ, például a szívritmusváltozást és a kortizolfelszabadulást a neuroticizmus mellett a nyitottság és barátságosság is befolyásolja (Bibbey *et al.*, 2013), az extroverzió pedig a terápiás válasz jelentős tényezője (Bagby *et al.*, 2008).

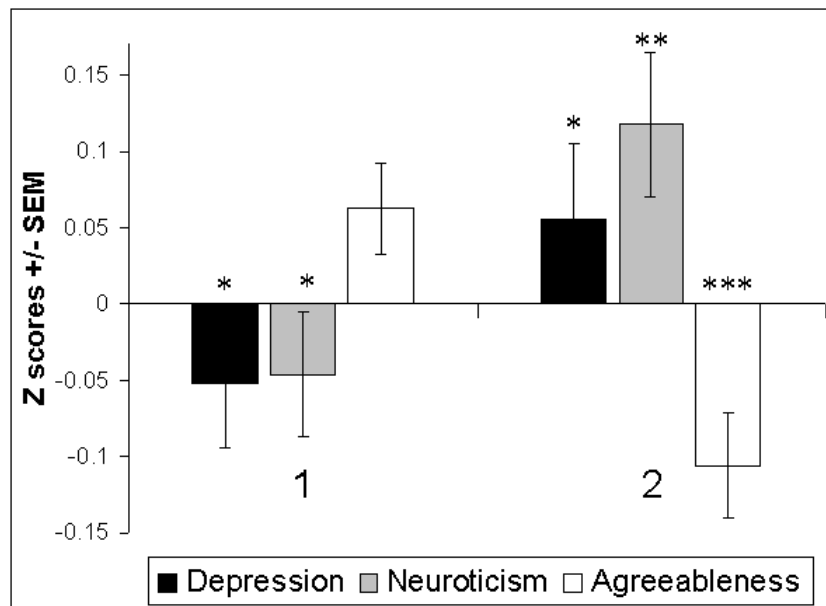
3.1.3.2 Eredmények

3.1.3.2.1 A CNR1 gén variánsai nemcsak a neuroticizmust növelik, de a barátságosságot is csökkentik

Korábban említettük, hogy vizsgálatainkban a *CNR1* gén haplotípusainak kettős hatása van a személyiségre (Juhász *et al.*, 2009a): a neuroticizmust növelik, valamint erősen szignifikánsan csökkentik a barátságosságot (4. táblázat, 7. ábra). A magas neuroticizmus és alacsony barátságosság együttjárásával definiált személyiségtípus számos pszichiátriai betegség rizikófaktora. A depresszióon kívül különösen jellemző szkizofrénia (Bagby *et al.*, 1997), valamint szerhasználatzavarok, például alkoholizmus (Malouff *et al.*, 2007), dohányzás (Terracciano & Costa, 2004), vagy droghasználat (Terracciano *et al.*, 2008) esetében.

Eredményeink tehát arra utalnak, hogy azok a genetikai variánsok, melyek a neuroticizmus befolyásolásán túl a személyiség más olyan maladaptív faktoraira is hatással vannak, mint például a barátságosság csökkentése, súlyosabb vagy több komorbid pszichiátriai betegségre hajlamosíthatnak.

7. ábra A CNR1 gén 1-es és 2-es haplotípusának komplex hatása a neuroticizmusra, a barátságosságra és a depresszióra



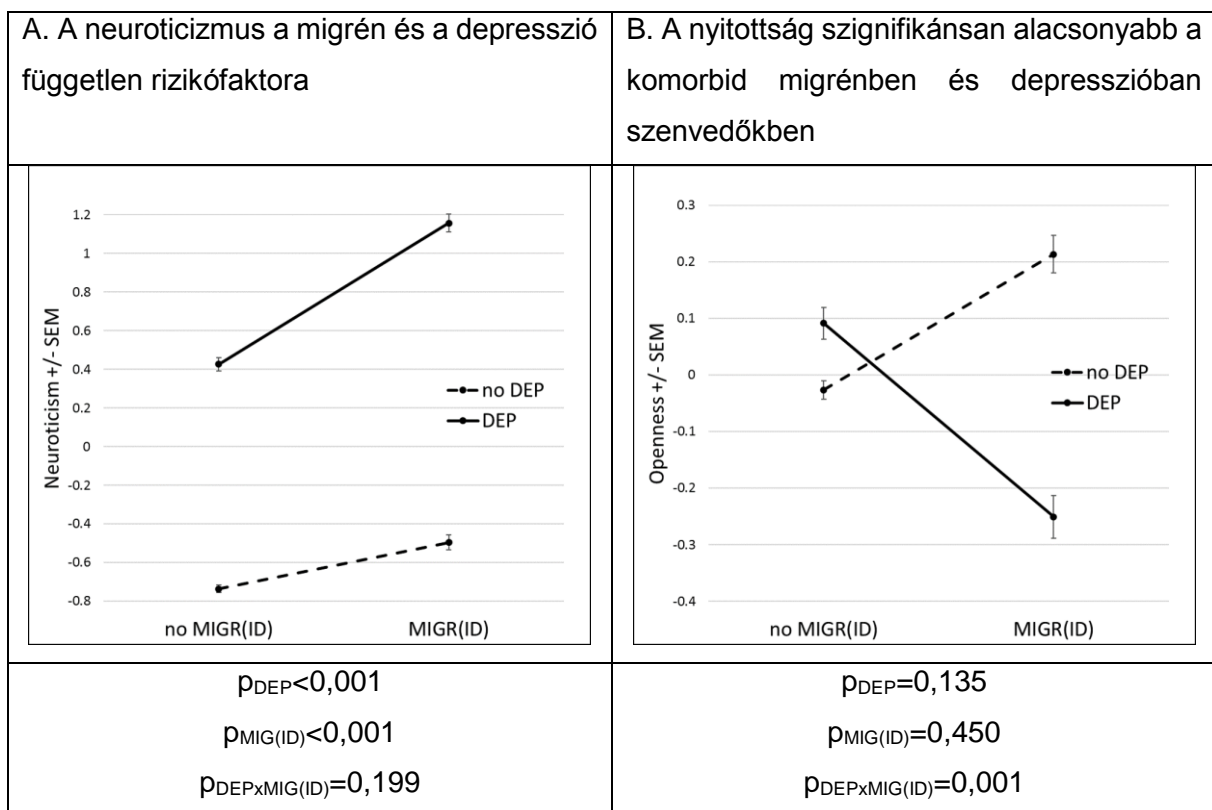
1: ATTTGGATCT haplotípus, 2: ATCAAATTC haplotípus, Z pontszámok számítása: (haplotípus átlag-teljes populáció átlaga)/haplotípus átlag standard deviációja, SEM: az átlag standard hibája, * p<0,05, ** p<0,005, *** p<0,0001

3.1.3.2.2 A depresszióval együtt előforduló migrénre jellemző személyiségvonások

A depresszió, migrén és neuroticizmus kapcsolatát vizsgálva megállapítottuk, hogy a magasabb neuroticizmus pontszám független rizikófaktora a migrénnek és a depresszióknak is (Magyar *et al.*, 2017). Emellett vizsgálataink igazolták, hogy a migrénben és depresszióban is szenvedő alanyok szignifikánsan alacsonyabb nyitottság pontszámmal rendelkeznek, mint azok, akik csak migrénről vagy csak depresszióról számoltak be (8. ábra). Megfigyeléseink azonos irányba mutatnak azokkal a nemrégiben közölt eredményekkel, mely szerint azok a migrénesek, akik nyitottabbak, kisebb funkcióvesztéssel élnek együtt migrénes rohamaikkal (Chan & Considine, 2014). Ezt részben magyarázhatja, hogy a nyitott személyek kedvezőbben reagálnak a pszichés stresszre (Lu *et al.*, 2016).

Eredményeink alapján érdemes lenne olyan genetikai variánsokat azonosítani, melyek a neuroticizmus növelése mellett szerepet játszanak a nyitottság csökkenésében is, mivel ezek feltehetőleg hozzájárulnak a depresszió és migrén együttes előfordulásához.

8. ábra A migrén és a depresszió együttes előfordulására jellemző személyiségvonások



DEP: élettartam depresszió, MIG(ID): az ID-Migraine (Lipton *et al.*, 2003) kérdőívvel meghatározott migrén, SEM: az átlag standard hibája

3.1.3.2.3 Az Alzheimer-betegség TOMM40-APOE rizikó lókuszának szerepe a depresszióban

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a depresszió megközelítőleg kétszeresére növeli a demencia, elsősorban az Alzheimer-betegség kialakulásának kockázatát (Green *et al.*, 2003). Ez az összefüggés megfigyelhető nemcsak a késői életkorban jelentkező depresszió esetén, hanem a jóval korábbi életkorban tapasztalható depresszió jelentkezésekor is (Barnes *et al.*, 2012), mely közös biológiai folyamatok szerepére utal. A jelentős örökletességet (73%, (Gatz *et al.*, 1997)) mutató Alzheimer-betegség teljes genom vizsgálatok során a legerősebb és számos vizsgálatban megismételt összefüggést az *APOE-TOMM40* lókusszal mutatta (Chouraki & Seshadri, 2014). Az apolipoprotein E fehérjét kódoló *APOE* gén $\epsilon 4$ allélya nemcsak az Alzheimer-betegség rizikófaktora, hanem növeli az időskori depresszió kockázatát is (Yen *et al.*, 2007). A lókusz másik génje, a külső mitokondriális membrán transzlokáz egyik alegységét kódoló gén (*TOMM40*), bár kapcsoltságot mutat az *APOE* génnel, rs2075650 polimorfizmusa ezen túlmenően is erős asszociációt mutat az Alzheimer-betegséggel (Bekris *et al.*, 2012, Seshadri *et al.*, 2010).

7. táblázat A TOMM40 gén rs2075650 polimorfizmusának asszociációja a depresszióval és a személyiségvonásokkal

Main effect of genotype					
	OR	χ^2	Model tested	p	q FDR
	1.6 (1.3-2.1)	3.877	ADD	0.0001**	0.0008**
Lifetime depression	1.7 (1.3-2.3)	4.007	DOM	0.00006**	0.0008**
	1.5 (0.6-3.8)	0.876	REC	0.380	0.584
	β	t		p	q FDR
Current symptoms	0.096	1.589	DOM	0.112	0.287
FFI personality					
Extraversion	0.011	0.188		0.851	0.741
Neuroticism	0.078	1.381		0.168	0.321
Conscientiousness	0.002	0.050	DOM	0.960	0.775
Openness	-0.023	-0.529		0.597	0.705
Agreeableness	-0.026	-0.616		0.538	0.705
Genotype interaction with current depression score					
Extraversion	-0.183	-3.031		0.002**	0.012*
Neuroticism	0.009	0.164		0.870	0.741
Conscientiousness	-0.096	-1.932	DOM	0.054	0.164
Openness	-0.044	-0.922		0.357	0.584
Agreeableness	-0.025	-0.543		0.588	0.705
Genotype interaction with lifetime depression					
Extraversion	-0.341	-2.963		0.003**	0.012**
Neuroticism	0.143	1.442		0.150	0.321
Conscientiousness	-0.034	-0.355	DOM	0.723	0.739
Openness	-0.040	-0.453		0.651	0.713
Agreeableness	0.017	0.196		0.845	0.741

OR = Odds Ratio (Confidence Intervals), FDR = False Discovery Rate, FFI = Five Factor Inventory, Genetic models = dominant (DOM), additive (ADD), recessive (REC), * $p < 0.05$
 ** $p < 0.01$

Mindezek alapján vizsgáltuk a TOMM40 rs2075650 polimorfizmusának hatását a depresszióra, valamint a depresszióra és Alzheimer-betegségre is hajlamosító

endofenotípusokra. Az alábbi fejezetben a személyiségvonásokkal kapcsolatos eredményeinket tárgyaljuk, míg a kognitív és képalkotó fenotípusokra gyakorolt hatását 3.2.4.2.1, 3.2.4.2.2, és a 3.3.4.1.2. fejezetekben mutatjuk be.

Alzheimer-betegség esetén, a depresszióhoz hasonlóan emelkedett neuroticizmust, csökkent extroverziót, és lelkiismeretességet figyeltek meg (Robins Wahlin & Byrne, 2011). Eredményeink alapján a *TOMM40* gént jelölő rs2075650 polimorfizmus G alléja szignifikánsan növelte az élettartam depresszió előfordulását, azonban sem az aktuális depressziós tünetekre, sem a személyiségvonásokra nem gyakorolt főhatást (Mcfarquhar *et al.*, 2014). Ezzel szemben, mind az aktuális depressziós tüneteket mutató személyeknél, mind az életük folyamán depressziót átélt személyeknél csökkent extroverzió pontszámokat észleltünk a rizikó G allél hordozókban (7. táblázat).

Eredményeink tehát arra utalnak, hogy a *TOMM40* gén nem a személyiségjegyeken, mint endofenotípusokon keresztül növeli a depresszió előfordulásának esélyét, hanem valószínűleg más kognitív folyamatok és agyi funkciók megváltoztatásával (lásd későbbi fejezetek). Mindemellett, a depresszió fennállása esetén a csökkent extroverzió rosszabb prognózisra utal (Klein *et al.*, 2011) a *TOMM40* rizikóallélt hordozókban.

3.2 Mérhető neurokognitív mutatók mint endofenotípusok a depresszió kutatásában

Az emberi elme és viselkedés folyamatait tradicionálisan kognitív és affektív kategóriákra osztják a kutatók, azonban ez a két folyamat egymástól szinte elválaszthatatlanul határozza meg lelki egészségünket (Pessoa, 2008). A pszichiátriai betegségek esetén kiemelten igaz ez a megállapítás, hiszen a közismert hangulati tünetek mellett diagnosztikus kategóriákon átívelő neurokognitív eltérések is megfigyelhetők. A neurokognitív eltérések még a hangulati tünetek javulása után is megmaradhatnak, és reziduális tünetként továbbra is rontják a betegek életminőséget és funkciót, jelentősen megnehezítve a kezelést (Millan *et al.*, 2012).

Mindezek alapján már az első lehetséges pszichiátriai endofenotípusok között szerepeltek a kognitív működészavar olyan mérhető funkciói, mint például a munkamemória, vagy a végrehajtó funkciók (Bearden & Freimer, 2006, Gottesman & Gould, 2003). Számos kognitív folyamatról igazolták ikervizsgálatok során, hogy örökletes genetikai faktorok jelentős szerepet játszanak a kialakulásukban és stabilitásukban. Az általános kognitív képességek örökletessége 80%, míg a verbális tesztek 60%-os, a téri-vizuális tájékozódást és feladatmegoldási sebességet mérő tesztek 50%-os, a memória feladatokat tartalmazó tesztek 40%-os örökletességet mutattak (Finkel *et al.*, 1995, Plomin *et al.*, 1994, Singer *et al.*, 2006).

Ezen kívül a pszichiátriai zavarokban észlelt kognitív funkciózavarok jelentős része megelőzi a betegség kialakulását (Just & Alloy, 1997, Mathews & Macleod, 2005, Nolen-Hoeksema *et al.*, 2008), és a betegek hozzátartozóiban, valamint a remisszióban lévő betegekben is eltérést mutatnak az egészséges kontroll személyekhez képest (Clark *et al.*, 2005, Fears *et al.*, 2014, Fortgang *et al.*, 2016, Glahn *et al.*, 2010a). Néhány esetben újabban azt is igazolták, hogy átfedő genetikai rizikó magyarázza a neurokognitív funkciózavar és a pszichiátriai betegség kapcsolatát (Fortgang *et al.*, 2016, Johnson *et al.*, 2016).

A depresszióval kapcsolatos kognitív funkciózavar első átfogó modelljét Beck dolgozta ki (Beck, 1963, Beck, 2008), melynek alapjait a következő kognitív jellemzők alkotják (Disner *et al.*, 2011):

1. csökkent képesség a negatív külső ingerek kikapcsolására, mely a negatív hangulaton való rágódáshoz, ruminációhoz vezet
2. fokozott figyelem és fokozott érzékenység a szomorú vagy negatív érzelmi ingerekre (negatív érzelmi torzítás)
3. fokozott emlékezés a negatív eseményekre (memória negatív irányú torzulása)
4. negatív sémák kialakulása

Kutatásunkban ezért e fő kognitív elemek, és az ezek hátterét képező alapvető neurokognitív folyamatok vizsgálatára törekedtünk a depresszióval kapcsolatban, természetesen a teljesség igénye nélkül. Ezen kívül a pszichiátriában alkalmazott egyéb alapvető neurokognitív tesztek is alkalmaztunk, melyek potenciális endofenotípusként hasznos információt szolgáltathatnak a depresszió kialakulásával kapcsolatban (Glahn *et al.*, 2012, Millan *et al.*, 2012).

3.2.1 Módszerek

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 interjújn 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.*, 2009b), 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 jutalomkésletetés 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). A kutatások és módszertan részletes leírását a 6. fejezet tartalmazza.

3.2.2 A rumináció mint a depresszió egyik fő rizikófaktora

3.2.2.1 Háttérinformációk

A ruminatív válaszadási stílus, másnéven depressziós rumináció a jövőben fellépő depresszió egyik legerősebb prediktora (Just & Alloy, 1997, Nolen-Hoeksema *et al.*, 2008, Raes & Hermans, 2008), összefügg a depressziós epizód súlyosságával és hosszúságával (Just & Alloy, 1997, Nolen-Hoeksema *et al.*, 1993). A ruminációt a kogníció rugalmatlanságával, a negatív gondolatok ismétlődő passzív visszatérésével, az egyént ért kellemetlen élményekre és az emiatt érzett rossz hangulatra való fókuszálással jellemezhetjük (Nolen-Hoeksema *et al.*, 1993, Nolen-Hoeksema *et al.*, 2008). A rumináció két altípusa (Treyner *et al.*, 2003) a maladaptív és passzív rágódás (brooding), valamint az adaptívabb ön-elemzés (reflexió) fontos szerepet játszik az egyén pszichológiai és élettani stresszválaszában (Huffziger *et al.*, 2013).

Bár vizsgálatunk kezdetén még nem volt bizonyított, nemrég végzett ikervizsgálatok igazolták, hogy a rumináció és alszállóinak (brooding és reflexió) örökletessége 20-40% közé tehető serdülőkben és fiatal felnőttekben (Chen & Li, 2013, Johnson *et al.*, 2016, Moore *et al.*, 2013). Továbbá kimutatták, hogy a depresszió és a rumináció közötti korrelációt jelentős részben genetikai átfedés ($R_g=0,7-0,99$) magyarázza (Chen & Li, 2013, Johnson *et al.*, 2016, Moore *et al.*, 2013).

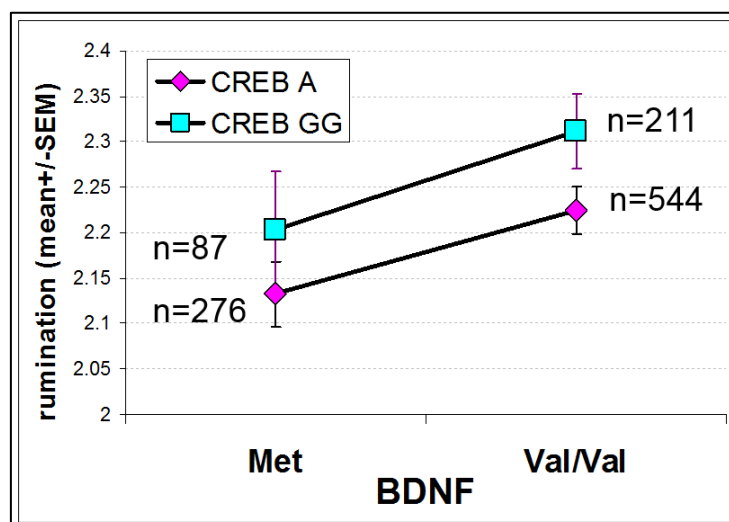
3.2.2.2 Eredmények és következtetések

3.2.2.2.1 A neuroplasztikus idegi folyamatokat befolyásoló agyi eredetű növekedési faktor (BDNF) és a ciklikus adenzin monofoszfát-érzékeny válasz elem-kötő fehérje (CREB1) gének kapcsolata a ruminációval és depresszióval

A depresszió neuroplaszticitás-elméletéből kiindulva (Carlson *et al.*, 2006, Castren, 2005, Castren *et al.*, 2007, Duman & Monteggia, 2006) a manchesteri NewMood mintán megvizsgáltuk, hogy a neuroplasztikus folyamatokat szabályozó *CREB1-BDNF-NTRK2* (neurotrofikus tirozin kináz receptor 2 gén) genetikai útvonal, mely a genom különböző részein található génekből épül fel, milyen módon vesz részt a depresszió kialakulásában. Feltételezésünk szerint ezek a gének növelik a depresszió kockázatát gyermekkori negatív életesemények, illetve közelmúltbeli negatív életesemények esetén, és ezt a hatást a rumináció mint endofenotípus közvetíti. Vizsgálataink azonban meglepő eredményre vezettek (Juhasz *et al.*, 2011).

A *BDNF* rs6265 és a *CREB1* rs2253206 polimorfizmusának gyakoribb alléljai, melyek jobb génátíródást és így optimálisabb funkciót eredményeznek (Carlezon *et al.*, 2005, Egan *et al.*, 2003) összefüggést mutattak a ruminációval (9. ábra, 8. táblázat). Ezen kívül a *CREB1* rs2253206 ritkább A allélja a depressziós tünetekkel is negatív asszociációt mutatott ($\beta = -0,152$, $p_{\text{dom}} = 0,016$), de ez a gyenge hatás nem élte túl a többszörös tesztelésre való korrekciót.

9. ábra A *BDNF* rs6265 és a *CREB1* rs2253206 polimorfizmusok additív hatása a ruminációra



Kumulatív hatás: $\beta = 0,089$, $t = 3,30$, $p = 0,001$

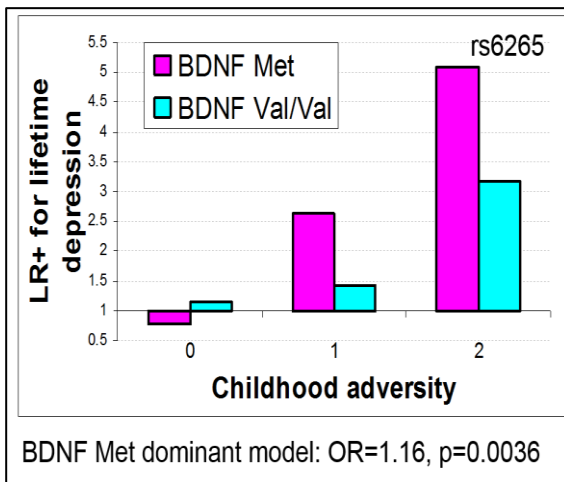
A *BDNF* ritkább A allélja metionint (Met), a gyakoribb G allélja valint (Val) kódol.

A hibasávok az átlag standard hibáját jelölik.

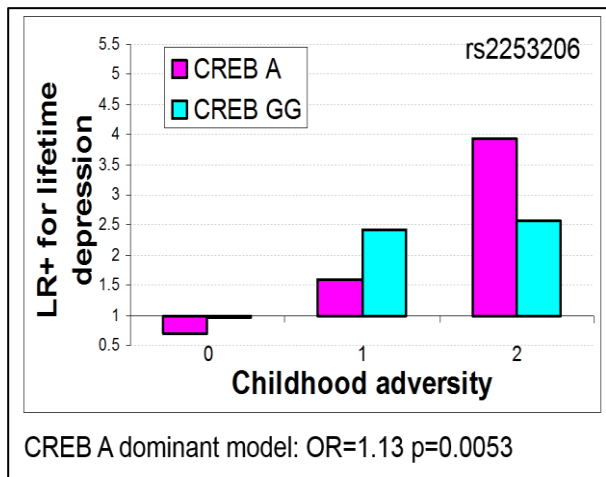
Az élettartam depresszióra nem gyakoroltak főhatást ezek a polimorfizmusok, azonban ritkább alléljaik a gyermekkori negatív életeseményekkel interakcióban növelték a depresszió rizikóját. Ez az összefüggés a vizsgált további polimorfizmusokra is igaz volt, különösen, ha a rumináció kovariánsként szerepelt az egyenletekben (10. ábra, 8. táblázat).

10. ábra A BDNF rs6265 (A) és a CBREB1 rs2253206 (B) polimorfizmusok a gyermekkori negatív életeseményekkel interakcióban növelik az élettartam depresszió kockázatát

A



B



Gyermekkori negatív életesemény kategóriák: 0=0-3 pont (részvevők 60%-a), 1=4-6 pont (részvevők 20%-a), 2>6 pont (részvevők 20%-a); LR+: pozitív likelihood ratio (genotípus frekvencia az élettartam depressziósokban osztva a kontrollokban látható genotípus frekvenciával)

8. táblázat A *CREB1-BDNF-NTRK2* genetikai útvonal asszociációja a ruminációval (RRS) és a genetikai variánsok interakciója a gyermekkori negatív életeseményekkel (CHA) az élettartam depresszión (DEP) a NewMood manchesteri populációs mintán (n=1269)

Gene	SNP	MA	TEST	genetic effect on RRS				gene x CHA on DEP*			
				BETA (SE)	t	p	q	OR (95% CI)	Chi ²	p	q
<i>BDNF</i>	rs12273363	C	ADD	0.029 (0.029)	0.996	0.32	0.22	0.93 (0.86-1.00)	-1.903	0.06	0.04
		C	DOM	0.038 (0.035)	1.100	0.27	0.21	0.93 (0.85-1.02)	-1.558	0.12	0.07
		C	REC	0.018 (0.082)	0.214	0.83	0.39	0.83 (0.67-1.02)	-1.818	0.07	0.04
	rs962369	G	ADD	0.025 (0.026)	0.972	0.33	0.22	0.92 (0.86-0.99)	-2.337	0.02	0.02
		G	DOM	0.037 (0.033)	1.115	0.27	0.21	0.90 (0.82-0.98)	-2.400	0.02	0.02
		G	REC	0.014 (0.059)	0.245	0.81	0.39	0.92 (0.79-1.09)	-0.952	0.34	0.16
	rs988748	C	ADD	-0.059 (0.031)	-1.941	0.05	0.11	1.16 (1.06-1.26)	3.328	<0.001	0.004
		C	DOM	-0.061 (0.038)	-1.614	0.11	0.16	1.20 (1.08-1.33)	3.295	0.001	0.004
		C	REC	-0.133 (0.080)	-1.649	0.10	0.16	1.24 (1.00-1.53)	1.933	0.05	0.04
	rs7127507	C	ADD	0.029 (0.026)	1.116	0.27	0.21	0.92 (0.87-0.99)	-2.342	0.02	0.02
		C	DOM	0.052 (0.034)	1.552	0.12	0.17	0.88 (0.80-0.96)	-2.834	0.005	0.008
		C	REC	-0.007 (0.055)	-0.123	0.90	0.41	0.97 (0.84-1.13)	-0.361	0.72	0.32
	rs6265	A	ADD	-0.078 (0.030)	-2.613	0.009	0.048	1.15 (1.06-1.26)	3.232	0.001	0.004
		A	DOM	-0.091 (0.036)	-2.529	0.01	0.048	1.18 (1.06-1.31)	3.030	0.002	0.007
		A	REC	-0.118 (0.082)	-1.444	0.15	0.17	1.31 (1.03-1.67)	2.199	0.03	0.02
	rs1519480	C	ADD	0.032 (0.026)	1.203	0.23	0.21	0.92 (0.86-0.99)	-2.264	0.02	0.02
		C	DOM	0.050 (0.035)	1.456	0.15	0.17	0.88 (0.80-0.97)	-2.655	0.008	0.01
		C	REC	0.012 (0.057)	0.212	0.83	0.39	0.97 (0.83-1.13)	-0.425	0.67	0.31

Gene	SNP	MA	TEST	genetic effect on RRS				gene x CHA on DEP*			
				BETA (SE)	t	p	q	OR (95% CI)	Chi ²	p	q
<i>CREB1</i>	rs2253206	A	ADD	-0.060 (0.024)	-2.539	0.01	0.048	1.08 (1.02-1.15)	2.590	0.01	0.01
		A	DOM	-0.083 (0.038)	-2.174	0.03	<i>0.09</i>	1.14 (1.04-1.25)	2.875	0.004	0.008
		A	REC	-0.078 (0.040)	-1.965	0.05	0.11	1.08 (0.97-1.21)	1.450	0.15	<i>0.08</i>
<i>NTRK2</i>	rs1187323	C	ADD	0.029 (0.030)	0.959	0.34	0.22	0.96 (0.89-1.03)	-1.185	0.24	0.12
		C	DOM	0.043 (0.035)	1.222	0.22	0.21	0.93 (0.85-1.02)	-1.487	0.14	<i>0.08</i>
		C	REC	-0.019 (0.086)	-0.223	0.82	0.39	0.99 (0.82-1.20)	-0.103	0.92	0.38
		C	ADD	0.009 (0.028)	0.334	0.74	0.39	0.94 (0.87-1.00)	-1.851	<i>0.06</i>	0.04
		C	DOM	0.021 (0.034)	0.619	0.54	0.33	0.91 (0.83-0.99)	-2.213	0.03	0.02
		C	REC	-0.037 (0.076)	-0.484	0.63	0.37	0.99 (0.82-1.18)	-0.161	0.87	0.37

MA: minor allél; **SE:** standard hiba; **t:** t-teszt; **q:** a többszörös tesztelés hamis találati arányára (false discovery rate) korigált szignifikancia érték; **OR:** esélyhányados; **CI:** konfidencia intervallum; **Chi²:** khi-négyzet teszt

Vastag: szignifikáns eredmények ($p < 0.05$), *Dőlt:* trendek ($0.1 < p < 0.05$).

A nem és az életkor minden elemzésben kovariánsként szerepelt; * a rumináció pontszám is kovariánsként szerepelt az egyenletben

Mindez arra utal, hogy bár a CREB1-BDNF-NTRK2 genetikai útvonal szignifikáns hatást gyakorol a ruminációra és a gyermekkori negatív életesemények indukálta depresszióra, ebben a hatásban a rumináció nem közvetítő szerepet tölt be, hanem ennél jóval bonyolultabb összefüggést kell feltételezzünk.

Ezen genetikai eredményeink, a fenotípusok közötti korrelációk és a tudományos irodalmi adatok alapján elkészítettünk egy modellt, melyet strukturális egyenletek rendszerével teszteltünk (AMOS 7.0.0, SPSS Inc.). A modell tartalmazta a 3 vizsgált gént képviselő SNP-ket (*BDNF*-rs6265, *CREB1*-rs2253206, and *NTRK2*-rs1187326), az élettartam depressziót, a depressziós tünetek pontszámát, a ruminációt, a gyermekkori negatív életeseményeket, a közelmúltbeli negatív életeseményeket, és ezek kapcsolatrendszerét. Az eredeti modell három ponton tért el a végső legjobban illeszkedő modelltől, mely a 11. ábrán látható.

1. az eredeti modellben a rumináció és az élettartam depresszió között direkt kapcsolatot feltételeztünk az előzetes regressziós elemzés alapján ($p < 0,001$), mely a komplex modellben nem volt szignifikáns kapcsolat, így töröltük
2. az *NTRK2*-rs1187326 polimorfizmus hatása szintén non-szignifikánssá vált, ezért ezt a polimorfizmust kizártuk a modelltől
3. a módosítási index alapján szignifikáns korreláció állt fenn a depressziós tünetek és a gyermekkori negatív életesemények között, ezért ezt a korrelációt hozzáadtuk a modellhez

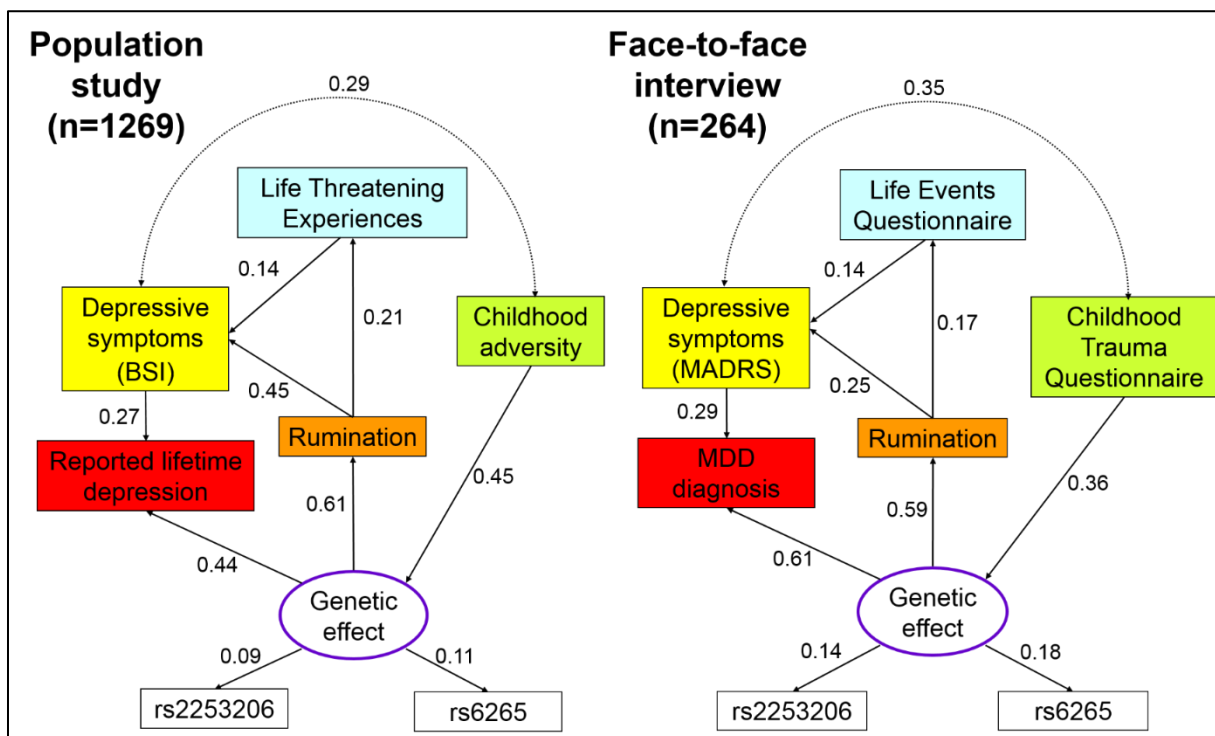
A populációs adatok (Level 1) alapján képzett végső modell jó illeszkedést mutatott az adatokra (CMIN=7,483, df=12, CMIN/df=0,624, CFI=1,000, RMSEA=0,001), és magyarázta a depressziós tünetek varianciájának 31%-t, az élettartam depresszió varianciájának 37%-t, és a rumináció varianciájának 38%-t.

Az így kialakított modellt teszteltük olyan résztvevők adataival, akiknél strukturált szóbeli interjú (First et al., 2002) során állapítottuk meg a depresszió diagnózisát, a depressziós tüneteket vizsgáló pontozta (Montgomery & Asberg, 1979), és részletesebb információt gyűjtöttünk a gyermekkori (Bernstein et al., 1994) és közelmúltbeli negatív életeseményekről (Brugha et al., 1985, Dohrenwend et al., 1978, Paykel et al., 1976). (Részletes módszertani leírást lásd a 6. fejezetben.) Eredményeink szerint az általunk kidolgozott modell nagyon jó illeszkedést mutatott ezekre az adatokra is (CMIN=11,556, df=12, CMIN/df=0,963, CFI=1,000, RMSEA<0,001). A modell a major depresszió diagnózis varianciájának 56%-t, a depresszió pontszám varianciájának 14%-t, és a rumináció varianciájának 35%-t magyarázta (Juhasz et al., 2011).

Összefoglalva, a *CREB1-BDNF-NTRK2* neuroplaszticitással kapcsolatba hozható genetikai útvonal esetén nem találtunk egyértelműen endofenotípusként viselkedő változót.

Ehelyett, a biológiai megfigyelésekkel is egyezően (Carlezon *et al.*, 2005, Nair & Vaidya, 2006, Roth *et al.*, 2009) ezek a gének a különböző környezeti hatásokkal és kognitív folyamatokkal 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.

11. ábra A legjobban illeszkedő strukturális egyenleteken alapuló modell, mely magyarázza a rumináció, negatív életesemények és depresszió közötti kapcsolatrendszert a neuroplaszticitás gének (*CREB1*, *BDNF*) függvényében



A folyamatos nyilak és a hozzátartozó számok reprezentálják a standardizált regressziós együtthatókat, míg a szaggatott nyilak és értékeik korrelációs együtthatókat jelölnék. A megfigyelt változókat téglalappal, míg a látens változókat oválissal ábrázoltuk. A minden változóra kiszámolt reziduális variáciát nem ábrázoltuk a képen.

3.2.2.2.2 A folát útvonal génjeinek kapcsolata a ruminációval és depresszióval

Egy másik fontos biológiai útvonal, mely jelentős szerepet játszik az idegrendszer fejlődésében és a neuroplasztikus folyamatok kiegyensúlyozott működésében a folsav metabolizmusához kapcsolódik (Reynolds, 2002). Számos megfigyelés utal arra, hogy a folsav hiánya, feltehetőleg a homocisztein szint növelésén keresztül, depresszióra hajlamosít és elősegíti a rugalmatlan gondolkodásmód kialakulását (Moustafa *et al.*, 2014). Vizsgálataink során két olyan, a folátmetabolizmusban jelentős szerepet betöltő gén polimorfizmusát vizsgáltuk a ruminációval összefüggésben, melyek funkcionális hatása emelkedett

homocisztein szintben nyilvánul meg. Ezek az 5,10-metiléntetrahidrofolát-reduktáz fehérjét kódoló gén (*MTHFR*) C677T polimorfizmusa (rs1801133) és a mitokondriális mono-funkciós 10-formiltetrahidrofolát-szintetáz enzimet kódoló gén (*MTHFD1L*) rs11754661 polimorfizmusa. Érdekes kiemelni, hogy mindkét genetikai variánst összefüggésbe hozták az életkorfüggő kognitív hanyatlással és az Alzheimer betegséggel.

Eredményeink szerint (Eszlari *et al.*, 2016) a budapesti és manchesteri összevont NewMood mintán az *MTHFR* gén rs1801133 polimorfizmusa nem mutat asszociációt sem a ruminációval (beta=-0,023, t=-1,358, p=0,175), sem az élettartam depresszióval (OR=1,011, t=0,167, p=0,867) vagy az aktuális depresszió pontszámmal (beta=-0,002, t=-0,082, p=0,934). Ezzel szemben az *MTHFD1L* gén rs11754661 polimorfizmusa és a rumináció között szignifikáns összefüggést találtunk (9. táblázat), melyet a két almintán egymástól függetlenül is replikáltunk (Budapest beta=0,158, t=2,915, p=0,004; Manchester beta=0,095, t=2,049, p=0,041). Hasonló irányú, de gyengébb asszociációt mutatott az *MTHFD1L* gén rs11754661 polimorfizmus A alléja az élettartam depresszióval és az aktuális depresszió pontszámmal (9. táblázat). Mediációs elemzésünk igazolta, hogy a rumináció mediálja ennek a génnek a depresszióval való kapcsolatát, azonban a depresszió csak kismértékben moderálja a rumináció és az *MTHFD1L* gén rs11754661 polimorfizmusának asszociációt (9. táblázat).

9. táblázat Az *MTHFD1L* gén rs11754661 polimorfizmus asszociációja a ruminációval és depresszióval

Kimeneti változó	Beta	t	p	Kimeneti változó (és kovariánsok)	Beta	t	p
Rumináció	0,112	3,182	0,001	Rumináció (élettartam depresszió és depresszió pontszám)	0,070	2,388	0,017
Depresszió pontszám	0,098	1,695	0,090	Depresszió pontszám (rumináció)	-0,001	-0,018	0,986
	OR	t	p		OR	t	p
Élettartam depresszió	1,354	2,173	0,030	Élettartam depresszió (rumináció)	1,198	1,189	0,234

A számítások az összevont budapesti és manchesteri mintán történtek additív genetikai modellt használva, az életkor, a nem és az alminták kovariánsként szerepeltek minden egyenletben.

Vizsgálataink alapján tehát a rumináció mint endofenotípus közvetíti az *MTHFD1L* gén rs11754661 polimorfizmusának hatását a depresszióra. Ugyanakkor a rumináció és a depresszió eltérő kapcsolata az *MTHFR* és az *MTHFD1L* génekkel arra utalhat, hogy az

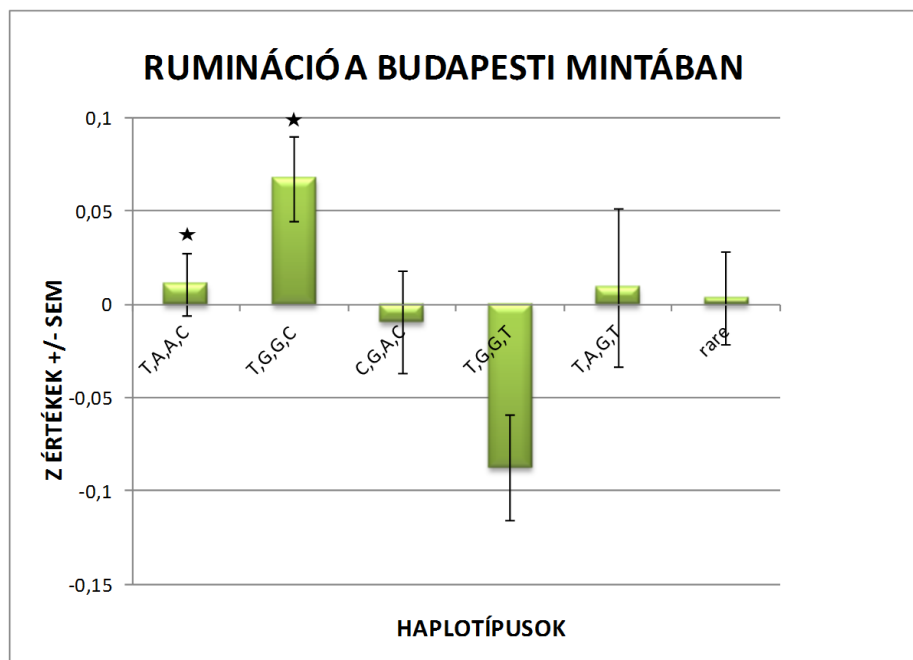
MTHFD1L gén olyan folyamatokkal is elősegítheti a ruminációt és így a depressziót, melyben az *MTHFR* szerepe nem olyan kifejezett. Ilyen lehet például az epigenetikai folyamatokhoz nélkülözhetetlen metilcsoportok képzésének elősegítése, mely korábbi vizsgálatok alapján jelentős szerepet játszik a kognitív folyamatok és a viselkedés szabályozásában (Assies *et al.*, 2014, Stanger *et al.*, 2009).

3.2.2.2.3 A *COMT* gén kapcsolata a ruminációval és depresszióval

A személyiségvonásokkal kapcsolatos vizsgálataink ismertetésekor bemutattuk, hogy a *COMT* gén haplotípusai ellentétes módon befolyásolják az impulzivitást és a depressziós tüneteket, és kapcsolatuk csak bonyolult modell segítségével értelmezhető. Ugyanakkor feltételeztük, hogy a prefrontális dopaminszintet meghatározó *COMT* gén más depresszió endofenotípus révén is kifejtheti hatását. Ezért vizsgáltuk, hogy a *COMT* haplotípusok mutatnak-e asszociációt a ruminációval.

Eredményeink szerint a *COMT* gén szignifikáns ($p=0,013$, permutált $p=0,020$) haplotípus asszociációt mutatott a ruminációval a budapesti NewMood mintán (Pap *et al.*, 2012b). A haplotípusok hatásának iránya (12. ábra) megegyezett a korábbi vizsgálatunkban az egészséges (életükben depressziós epizódtól még nem szenvedő) személyekben mért depresszió pontszámra kifejtett *COMT* haplotípus hatással. Vizsgálataink tehát arra utalnak, hogy a rumináció mint depresszió endofenotípus közvetíti a *COMT* gén hatását a depresszióra.

12. ábra A *COMT* gén haplotípusainak hatása a rumináció pontszámokra



*Szignifikáns haplotípus hatás, $p<0,05$. A hibasávok az átlag standard hibáját jelölik.

A rumináció és az impulzivitás azonban nem csak két független depresszióra hajlamosító endofenotípusként kezelhető, hanem értelmezhető a rugalmas gondolkodás két végpontjaként is (Nolan *et al.*, 2011, Rosa *et al.*, 2010). Ilyen értelemben a *COMT* haplotípusok ellentétes hatása jól értelmezhető, hiszen a kevésbé aktív *COMT* gén variánsok növelik a prefrontális dopamin szintet, 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 vezetnek (Nolen-Hoeksema, 2000, Swann *et al.*, 2008), mely magyarázhatja, hogy a kognitív rugalmasságot befolyásoló genetikai rizikófaktor vizsgálatok eredményei gyakran ellentmondásosak a depresszió esetén.

3.2.3 Az érzelemszabályozás zavarai depresszióban

3.2.3.1 Háttérinformációk

A depresszió kognitív modelljének a rumináción túl fontos eleme a negatív érzelmi torzítás, mely magába foglalja a fokozott figyelmet és fokozott érzékenységet a szomorú vagy negatív érzelmi ingerekre (Beck, 1963, Beck, 2008, Disner *et al.*, 2011). Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy depressziós személyek a kétes helyzeteket, szavakat, mondatokat és egyéb információkat gyakrabban interpretálják negatívként, mint az egészséges személyek (Gotlib & Joormann, 2010).

A fokozott figyelem és érzékenység a negatív érzelmek iránt és a feltehetően automatikusan jelentkező negatív érzelmi torzítás olyan feladatokkal vizsgálható, ahol az érzelmi ingerek intenzitása változó és az inger prezentációja gyors. Ilyen például az Arc érzelemfelismerés feladat, ahol különböző, 0-100% intenzitású érzelmeket ábrázoló (pl. semleges, szomorú, félelemteli, boldog) arcokat mutatnak a résztvevőknek néhány száz milliszekundum ideig, sokszor maszkolt formában, azaz csak az arc területe látható, míg a fej és a környezet kitakart (Elliott *et al.*, 2011, Harmer *et al.*, 2009b). A feladat során a pontosan felismert érzelmek arányát és a reakcióidőt vizsgálják (az általunk alkalmazott Arc érzelemfelismerés feladat [Facial Expression Recognition Task] leírását lásd a részletes módszertani rész 6.4.1 fejezetében). Ebben a feladatban a depressziós személyek a semleges arcokat gyakrabban ismerik fel szomorúként, a boldog arcokat viszont semlegesként azonosítják, mely megfigyelések alátámasztják a negatív érzelmi torzítás jelenlétét (Elliott *et al.*, 2011, Harmer *et al.*, 2009b). Utánkövetéses vizsgálatok során ebben a feladatban a negatív érzelmi torzítás mértéke előre jelezte a későbbi depressziós tünetek mértékét. Más vizsgálatok kimutatták, hogy az antidepresszív kezelés első kimutatható hatása, jóval a

hangulat javulása előtt, a negatív érzelmi torzítás csökkenése vagy a pozitív érzelemfelismerés erősödése (Elliott *et al.*, 2011, Harmer *et al.*, 2009a, Harmer *et al.*, 2009b).

A fenti megfigyelések alapján felmerült, hogy a depresszió egyik jól vizsgálható endofenotípusa a negatív érzelmi torzítás. Bár a negatív érzelmi torzítás állapotfüggő változást mutat, enyhébb mértékű negatív érzelmi torzítás megfigyelhető tünetmentes depressziós személyekben is korábbi vizsgálatok alapján, illetve a depressziós betegek egészséges rokonai is fokozottabb negatív érzelmi torzítást mutatnak előzetes kutatások szerint (Goldstein & Klein, 2014). A depresszió endofenotípusait rangsoroló, kiterjedt családok vizsgálatán alapuló kutatás szerint az érzelemfelismerés beletartozik a tíz legfontosabb viselkedési, illetve kognitív depresszió endofenotípusba. Ezen vizsgálat alapján örökletessége $h^2=0,347$ és genetikai korrelációja a depresszióval $R_g=-0,288$ (Glahn *et al.*, 2012).

Érdeemes megjegyezni, hogy ikervizsgálatok alapján a különböző érzelmek felismerésében közös genetikai hatások érvényesülnek, melyek poligénes jellegűek és 17-20% varianciát magyaráznak a különböző specifikus érzelmek felismerésében (Coleman *et al.*, 2017, Lau *et al.*, 2009). Ezzel szemben, a specifikus érzelmek felismerését jelentősebb részben (53-69%) az egyént ért környezeti hatások határozzák meg (Lau *et al.*, 2009).

3.2.3.2 Eredmények és következtetések

3.2.3.2.1 Az érzelemfelismerés változása a depressziós állapot és a gyógyszeres kezelés függvényében

A NewMood vizsgálat második szintjében egészséges ($n=101$), tünetmentes depressziós ($n=99$) és depressziós epizódban szenvedő ($n=30$) résztvevők végezték el az Arc érzelemfelismerés feladatot (Facial Expression Recognition Task), melynek segítségével azt vizsgáltuk, hogy a tünetmentes depressziósokban is fennáll-e a negatív érzelmi torzítás. A pontosan felismert érzelmek száma és az érzelmenkénti reakcióidő képezte a két elsődleges kimeneti változót. Emellett szignál detekciós analízis során meghatároztuk a csoportokban a specifikus érzelmek diszkriminációját (d' , magasabb érték nagyobb diszkriminációs pontosságot jelez) és az érzelemfelismerési válaszadás torzulását (criterion - alacsonyabb értékek összes érzelmre vonatkozóan az érzelemfelismerés csökkenését jelzik, tehát nagyobb válaszadási torzulást).

Eredményeink alapján (Anderson *et al.*, 2011b) a felismert érzelmek számában mind a csoportok között ($p<0,001$), mind a különböző érzelmek között ($p=0,005$) szignifikáns különbségek mutatkoztak, azonban nem volt szignifikáns csoport x érzelmek interakció ($p=0,17$) (10. táblázat).

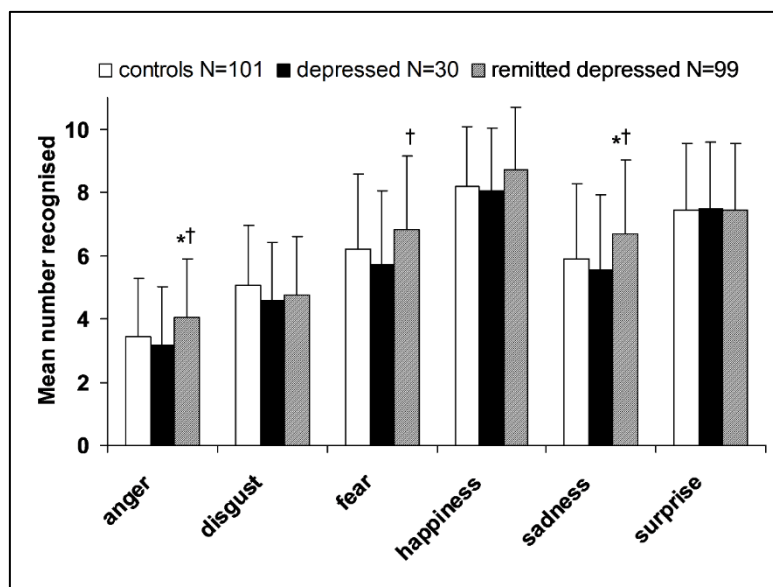
10. táblázat Az Arc érzelemfelismerés feladat alapján számított érzelemfelismerést jelző változók egészséges önkéntesekben, tünetmentes depressziósokban és depressziós epizódban szenvedőkben

	Controls N=101	Depressed N=30	Remitted depressed N=99
Accuracy ¹	6.10 ± 1.06	5.76 ± 1.10	6.42 ± 1.04* ††
Reaction time (s)	2.18 ± 0.65	2.30 ± 0.65	2.24 ± 0.63
Discrimination ²	1.82 ± 0.36	1.66 ± 0.36*	1.88 ± 0.36††
Criterion ³	0.89 ± 0.12	0.90 ± 0.12	0.84 ± 0.12** †

Az értékek átlagot ± szórást mutatnak; 1: Maximális lehetséges érték = 12; 2: Discrimination (d') – magasabb érték nagyobb diszkriminációs pontosságot jelez; 3: Criterion – alacsonyabb értékek nagyobb válaszadási torzulást jeleznek; * $p < 0.05$ v Controls, ** $p < 0.01$ v Controls, † $0 < 0.05$ v Depressed, †† $p < 0.01$ v Depressed

Bár csoport x érzelem interakciót nem találtunk, a részletes elemzések kimutatták, hogy a tünetmentes depressziósok szignifikánsan több negatív érzelmeket ismertek fel, mint a depressziós epizódban szenvedők (haragos, félelmet és szomorúságot mutató arcot) és az egészségesek (haragos és szomorúságot mutató arcot; 13. ábra).

13. ábra Specifikus érzelmek felismerésének pontossága az Arc érzelemfelismerés feladat során egészséges önkéntesekben, tünetmentes depressziósokban és depressziós epizódban szenvedőkben



Az értékek életkorra és nemre korrigált átlagot ± szórást mutatnak; * $p < 0.05$ v controls, † $p < 0.05$ v depressed

A reakcióidőben nem volt szignifikáns csoporthatás ($p=0,39$), vagy érzelem hatás ($p=0,77$), de szignifikáns csoport x érzelem interakciót találtunk ($p=0,009$). A szignifikáns interakció hátterét feltáró elemzések szerint az egészséges személyek gyorsabbak (1,94 s) voltak a boldog arcok felismerésében (depressziós epizódban szenvedők: 2,06 s, $p=0,22$; tünetmentes depressziósok: 2,07 s, $p=0,06$), míg a tünetmentes depressziósok gyorsabbak (2,13 s) voltak a szomorú arcok felismerésében (depressziós epizódban szenvedők: 2,30 s, $p=0,11$; egészségesek: 2,265 s, $p=0,07$).

A specifikus érzelmek diszkriminációjának vizsgálata során szignifikáns csoport ($p=0,009$) és érzelem ($p<0,001$) hatást mutattunk ki, interakció nélkül ($p=0,62$). A depressziós epizódban szenvedők kevésbé tudták a különböző érzelmeket diszkriminálni, függetlenül az érzelem minőségétől (10. táblázat).

Az érzelemfelismerési válaszadás torzulásának (criterion) vizsgálata szignifikáns csoport ($p=0,011$) és érzelem ($p=0,009$) hatást mutatott, de szignifikáns interakciót nem ($p=0,21$). A tünetmentes depressziós személyek esetén nagyobb érzelemfelismerési válaszadás torzulást észleltünk (alacsonyabb criterion érték) mind az egészségesekhez, mind a depressziós epizódban szenvedőkhöz képest (10. táblázat). Ez a hatás a negatív érzelmek esetén kifejezettebb volt.

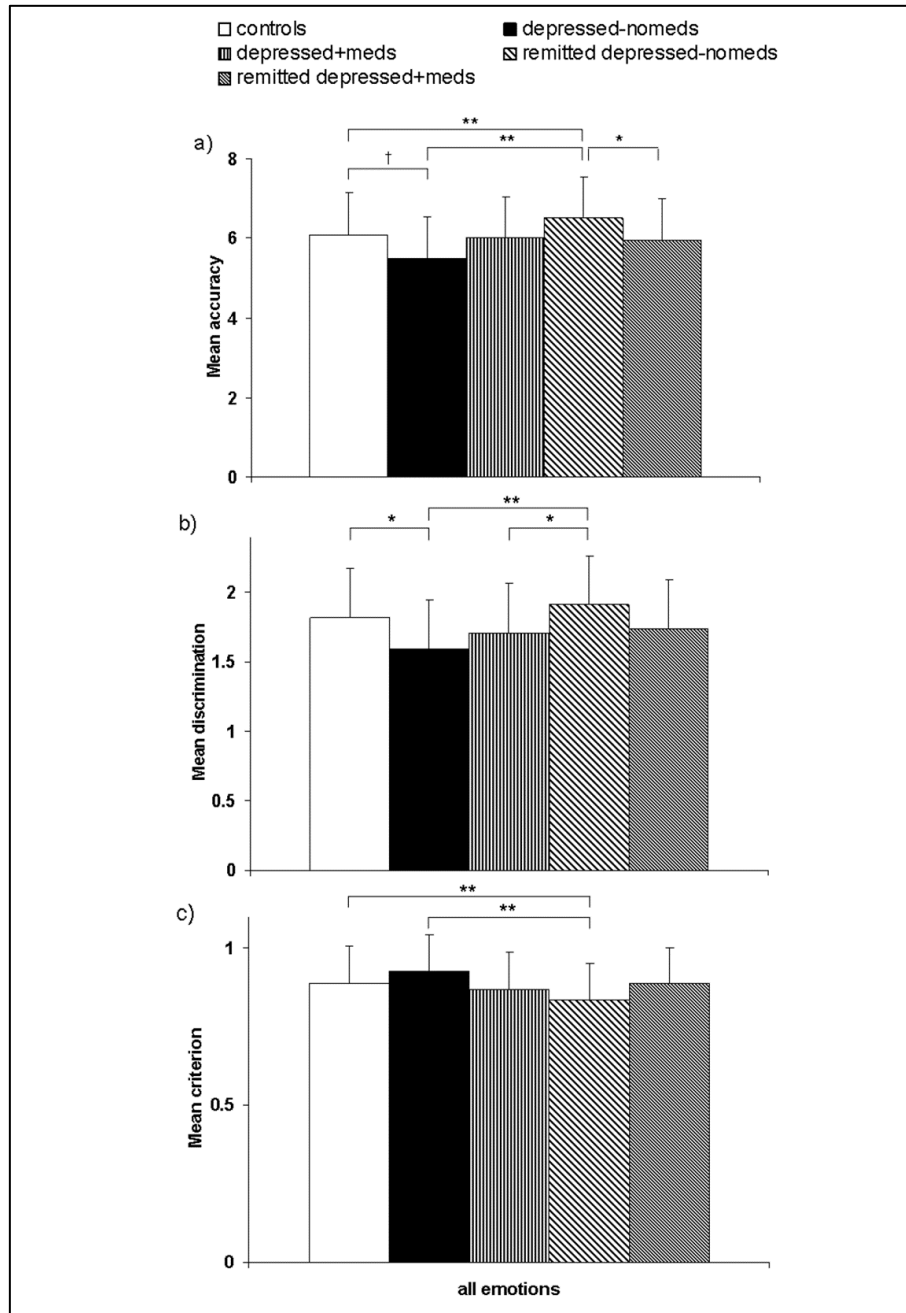
Végül vizsgáltuk, hogy az antidepresszív kezelés ($n=16$ depressziós epizódban szenvedő, $n=17$ tünetmentes depressziós) befolyásolja-e a fenti eredményeket. Adataink alapján az antidepresszívmal nem kezelt depressziós epizódban szenvedőkben kifejezettebb az érzelemfelismerés pontosságának és a diszkriminációnak csökkenése a tünetmentes depressziósokhoz és az egészséges kontroll személyekhez képest (14. ábra). Továbbá a kezeletlen tünetmentes depressziósokban fokozott az érzelemfelismerés torzulása az egészségesekhez és a depressziós epizódban szenvedőkhöz képest (14. ábra). Az antidepresszívmal kezelt csoportokban egyik mutatóban sem találtunk szignifikáns eltérést az egészséges kontrollokhoz képest (14. ábra).

Eredményeink alapján a tünetmentes depressziósok több érzelmet mutató arcot ismertek fel pontosan, melyet az érzelmek azonosítása iránti fokozott érzékenység (érzelemfelismerési válaszadás torzulása, vagy fokozott bias) magyaráz. Ez a torzulás a negatív érzelmek esetén mutatott nagyobb hatást, mely összhangban van azzal az elmélettel, hogy a depresszió kognitív rizikófaktora a negatív érzelmi torzítás, és ez hozzájárulhat a depressziós epizódok visszatéréséhez. Ugyanakkor a depressziós epizódban szenvedők kevesebb érzelmet mutató arcot ismertek fel, melyet a specifikus érzelmek diszkriminációjának csökkenése magyaráz. Mindezek alapján a depressziós epizód alatt a negatív érzelmi torzítás kimutatása feladatfüggő, és az általunk használt Arc érzelemfelismerés feladat feltehetőleg

érzékenyebb a depressziósokban megfigyelt társas visszahúzódásra (érdeklődés hiánya) és másoktól való érzelmi elhatárolódásra, mint a negatív érzelmi torzításra. Azonban jellemző az általunk használt feladatra, hogy az antidepresszív kezelés normalizálta az összes vizsgált mutatót függetlenül az aktuális hangulattól. Ez a megfigyelés összhangban van azzal a feltételezéssel, hogy az antidepresszívmok befolyásolják az érzelemfeldolgozást (Harmer *et al.*, 2009a) és magyarázhatja azt a tényt is, hogy csak az erre fogékony személyekben váltanak ki hangulatjavulást.

Összefoglalva az Arc érzelemfelismerés feladat (Facial Expression Recognition Task), ezen belül a negatív érzelmi torzítás és a specifikus érzelmek diszkriminációjának csökkenése endofenotípusa lehet a depresszióra való hajlamnak és az antidepresszívmokra adott terápiás válasznak is, azonban fontos figyelembe venni, hogy a feladat mely változatát és milyen módon prezentálva és elemezve használjuk.

14. ábra Az antidepresszív kezelés hatása az Arc érzelemfelismerés feladat alapján számított érzelemfelismerést jelző változókra egészséges önkéntesekben, kezelt és kezeletlen tünetmentes depressziósokban, valamint kezelt és kezeletlen depressziós epizódban szenvedőkben



Az értékek életkorra és nemre korrigált átlagot \pm szórást mutatnak; † $p < 0.1$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; -nomeds = antidepresszív kezelést nem kapnak; +meds = antidepresszív kezelést kapnak. a) Accuracy – a felismert érzelmek száma, b) Discrimination - a specifikus érzelmek diszkriminációja, c) Criterion - érzelemfelismerési válaszadás torzulása (alacsonyabb értékek nagyobb válaszadási torzulást jeleznek)

3.2.3.2.2 Az érzelemfelismerés és a HTR1A gén funkcionális rs6295 polimorfizmusának kapcsolata

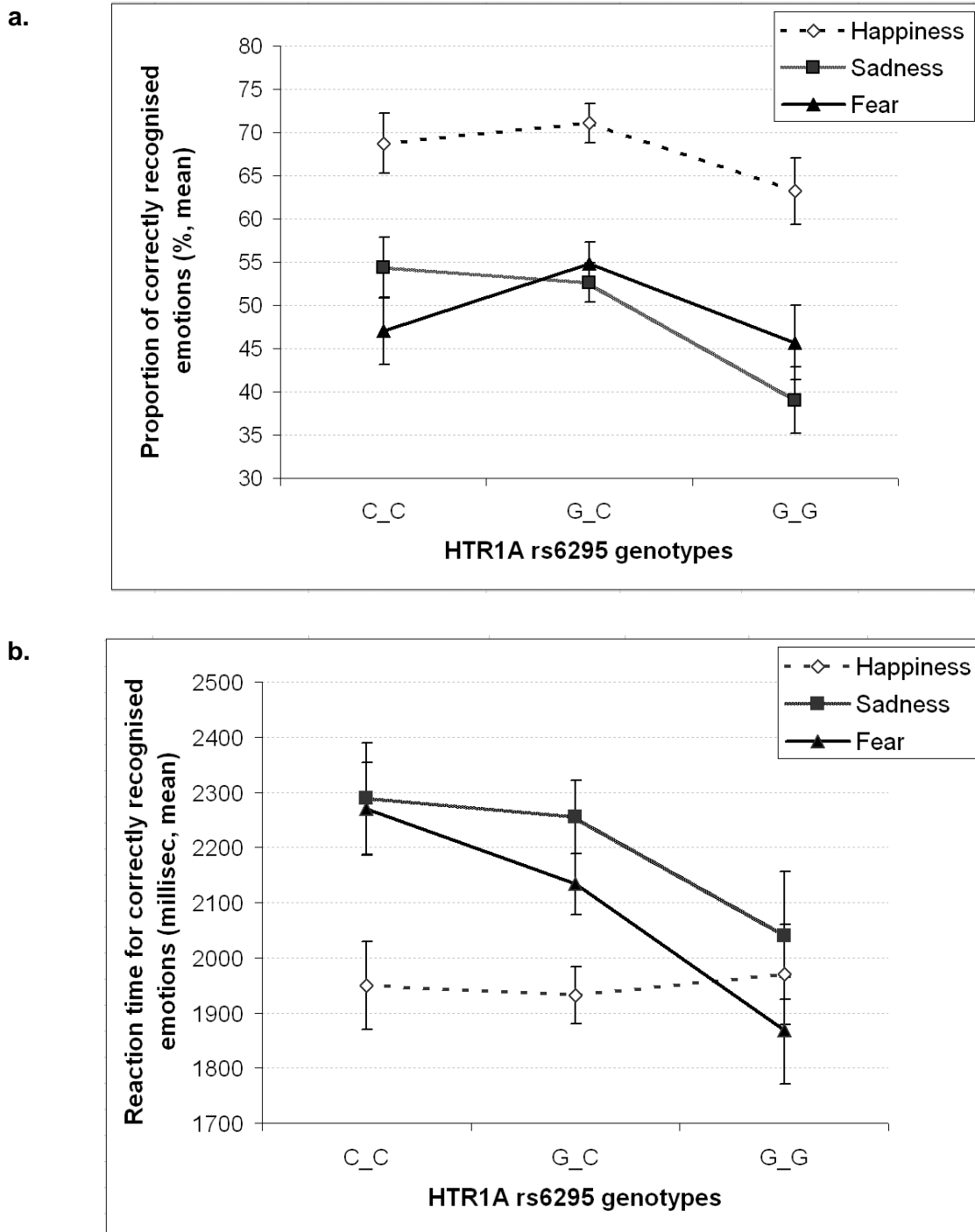
A szerotonerg rendszer működésének befolyásolása megváltoztatja az érzelmi információk, így az arcokon látható érzelmek felismerésének folyamatát (Elliott *et al.*, 2011, Harmer *et al.*, 2006, Merens *et al.*, 2007). A 5HT_{1A} receptornak fontos szerepe van az agy szerotonerg neurotranszmissziójának szabályozásában. Autoreceptorként a raphe magok szerotonerg sejtjeinek működését gátolja, míg számos érzelemszabályozást befolyásoló agyi területen (pl. hippokampusz, amygdala, hipotalamusz, agykéreg) poszt-szinaptikus receptorként expresszálódik, ahol részt vesz a hangulat és a stresszválasz szabályozásában (Drevets *et al.*, 2008).

A 5HT_{1A} receptort kódoló gén (*HTR1A*) leggyakrabban vizsgált funkcionális polimorfizmusa az rs6295, melynek G allélja különböző vizsgálatokban fokozta a depresszióra és a szorongásra való hajlamot (Parsey *et al.*, 2006).

A NewMood kutatás manchesteri mintáján végzett vizsgálatunk során az rs6295 polimorfizmus G allélja a negatív életeseményekkel interakcióban szignifikánsan fokozta a depressziós (beta=0,078, p=0,009) és szorongásos (beta=0,062, p=0,018) tüneteket. Ezért a NewMood vizsgálat második szintjén (személyes diagnosztikus interjú és számítógépes feladatok) egészséges önkéntesekben vizsgáltuk, hogy az rs6295 polimorfizmus G allélja befolyásolja-e az Arc érzelemfelismerés feladat boldog, szomorú és félelemteli érzelmet mutató arcainak feldolgozását. Eredményeink alapján (Mekli *et al.*, 2011), a GG genotípusú személyek szignifikánsan kevesebb (p=0,011) érzelmet ismertek fel az Arc érzelemfelismerés feladat során, a specifikus érzelmektől függetlenül (15. ábra, a). Az érzelmeket külön vizsgálva ez a hatás szignifikáns volt a szomorú arcok esetében (11. táblázat, a). A reakcióidők tekintetében mindhárom érzelmet együtt elemezve nem találtunk szignifikáns genotípushatást (p=0,107), azonban csak a negatív érzelmeket figyelembe véve a GG genotípusú személyek szignifikánsan gyorsabban ismerték fel ezeket az érzelmeket (p=0,023; 15. ábra, b). Az érzelmeket külön-külön elemezve ez a hatás szignifikáns volt a félelmet mutató arcok esetén és tendencia a szomorú arcok esetén (11. táblázat, b).

Tehát a *HTR1A* gén rs6295 funkcionális polimorfizmusának depresszióra és szorongásra hajlamosító G allélja tekintetében az Arc érzelemfelismerés feladat endofenotípusként használhatónak bizonyult. Segítségével kimutattuk, hogy a rizikó genotípusba tartozó egészséges személyek depressziós epizódra jellemző érzelemfelismerés csökkenést és depresszióra hajlamosító fokozott negatív érzelmi torzítást mutatnak.

15. ábra A *HTR1A* gén funkcionális rs6295 polimorfizmusának hatása az Arc érzelemfelismerés feladat során helyesen felismert érzelmek arányára (% a ábra) és a helyesen felismert érzelmek esetén mért reakcióidőkre (RT, b ábra)



Elemzés a különböző genotípuscsoportokban: CC n=24; CG n=57; GG n=20.

Az rs6295 GG genotípus hordozói kevésbé ismerik fel az érzelmeket, de gyorsabban reagálnak az olyan negatív érzelmekre, mint a szomorúság és félelem. A hibásávok az átlag standard hibát jelölik.

11. táblázat A *HTR1A* gén funkcionális rs6295 polimorfizmusának hatása az Arc érzelemfelismerés feladat során helyesen felismert érzelmek arányára (% a táblázat) és a helyesen felismert érzelmek esetén mért reakcióidőkre (RT, b táblázat)

a	Additive		Dominant		Recessive	
	β	P	β	P	β	P
Happiness_%	-2.437	0.348	0.247	0.951	-7.151	0.099
Sadness_%	-7.307	0.005**	-5.409	0.193	-14.17	0.001**
Fear_%	-0.117	0.968	5.361	0.233	-6.667	0.172

b	Additive		Dominant		Recessive	
	β	P	β	P	β	P
Happiness_RT	8.174	0.891	-7.224	0.937	32.14	0.750
Sadness_RT	-116.3	0.127	-88.95	0.445	-225.3	0.082
Fear_RT	-171.8	0.008**	-195.4	0.053	-253.2	0.020*

Dőlt $-0.05 < p < 0.1$; Vastag $-p < 0.05$;

* Többszörös tesztelésre korrigált FDR $0.05 < q < 0.1$;

** Többszörös tesztelésre korrigált FDR $q < 0.05$

3.2.4 A memória és a depresszió

3.2.4.1 Háttérinformációk

A csökkent összpontosítási és gondolkodási képesség a depressziós epizód diagnózisának egyik lehetséges kritériuma (American Psychiatric Association, 2000), mely alapján már a korai depresszió endofenotípusokat kereső vizsgálatok is hangsúlyt fektettek a memóriefolyamatok vizsgálatára (Hasler *et al.*, 2004). Ezek során a depresszióban észlelt munkamemória- és epizodikus memória eltéréseket a depressziós állapottól függő, nem stabil fenotípusnak találták, míg a hosszútávú és deklaratív memóriában észlelt változásokat a depressziós epizódok következményének (nem okának) tekintették (Harvey *et al.*, 2004, Hasler *et al.*, 2004). Ugyanakkor újabb vizsgálatok igazolták, hogy tünetmentes depressziósokban a különböző memóriefolyamatok kis illetve közepes mértékű, nem szignifikáns károsodása mutatható ki (Rock *et al.*, 2014), rámutatva arra, hogy a depresszióban észlelhető kognitív funkciózavarok a depressziós epizódtól függetlenül is észlelhetők ebben a betegcsoportban (Millan *et al.*, 2012).

Egy szisztematikus, depresszió endofenotípusokat rangsoroló vizsgálat random választott, kiterjedt pedigrek elemzésekor igazolta, hogy a Beck depresszió pontszám és az Eysenck Személyiségkérdőív (Eysenck Personality Questionnaire, EPQ) neuroticizmus pontszám után a leghasznosabb endofenotípusok a memóriefunkciókhoz kapcsolhatók. A

deklaratív memória, a munkamemória és az arcmemória egyaránt örökletességet ($h^2=0,344-0,541$) mutattak, és jelentős genetikai korrelációt ($R_g=-0,295 - -0,338$) a depresszióval ebben a vizsgálatban (Glahn *et al.*, 2012).

Ugyanakkor az általános memóriefunkciók eltérésein túl, Beck elméletének megfelelően, depresszióban a negatív érzelmi információk irányába történő memória torzulás (negative memory bias) is jellemző folyamat (Gotlib & Joormann, 2010). A negatív érzelmi irányba torzult memória a tünetmentes depressziósokban is észlelhető, sőt, enyhébb mértékben egészséges családtagjaikban is (Goldstein & Klein, 2014), azonban örökletességéről és depresszióval való genetikai korrelációjáról legjobb tudomásunk szerint nincs adat.

3.2.4.2 Eredmények és következtetések

3.2.4.2.1 Munkamemória és a TOMM40 gén

Az N-vissza (N-back) feladat a legszélesebb körben alkalmazott neuropszichológiai feladat a munkamemória vizsgálatára (Owen *et al.*, 2005). A feladat során a résztvevők egy számsorozatot látnak a képernyőn, majd meg kell nevezniük az aktuálisan mutatott számot (0-vissza), az előző képernyőn mutatott számot (1-vissza), a kettő vagy három képernyővel korábbi számot (2-vissza, 3-vissza; részletes leírást lásd a módszertan fejezetben). A feladat kiterjedt aktivációt idéz elő a fronto-parietális régiókban, így azok ép működésének vizsgálatára alkalmas (Owen *et al.*, 2005).

A depresszió és munkamemória kapcsolatát számos korábbi kutatás vizsgálta. Fiatalabb betegekben és enyhébb depresszióban szenvedőkben nem találtak eltérést. Azonban kórházi kezelést igénylő, illetve idősebb depressziósok az N-vissza feladat során rosszabb teljesítményt mutattak a feladat nehézségi szintjétől függetlenül, mely arra utal, hogy az információfrissítés nehezített depresszióban (Beats *et al.*, 1996, Elliott *et al.*, 1996, Harvey *et al.*, 2004). Egy képalkotó vizsgálat során azt is kimutatták, hogy depressziós személyeknek a jó megoldás eléréséhez fokozottan kell aktiválniuk a laterális prefrontális és az elülső cinguláris agykérget az egészséges kontrollokhoz képest (Harvey *et al.*, 2005).

Mind egészséges önkéntesek, mind különböző pszichiátriai betegségben szenvedő betegek vizsgálata során a munkamemória örökletességét $h^2=0,32-0,66$ közé tették (Knowles *et al.*, 2014).

A manchesteri minta személyes interjúján résztvevő önkénteseinek vizsgálata alapján sem a depresszió diagnózis, sem az általunk vizsgált TOMM40 gén rs2075650

polimorfizmusának G alléja nem mutatott szignifikáns hatást az N-vissza feladat helyes megoldásainak számára (diagnózis x genotípus interakció, $p=0,625$).

Eredményeink összhangban vannak azokkal a megfigyelésekkel, melyek szerint a munkamemória károsodása a súlyos depresszió jellemzője, így az általunk vizsgált *TOMM40* gén esetén nem értelmezhető depresszió endofenotípusként.

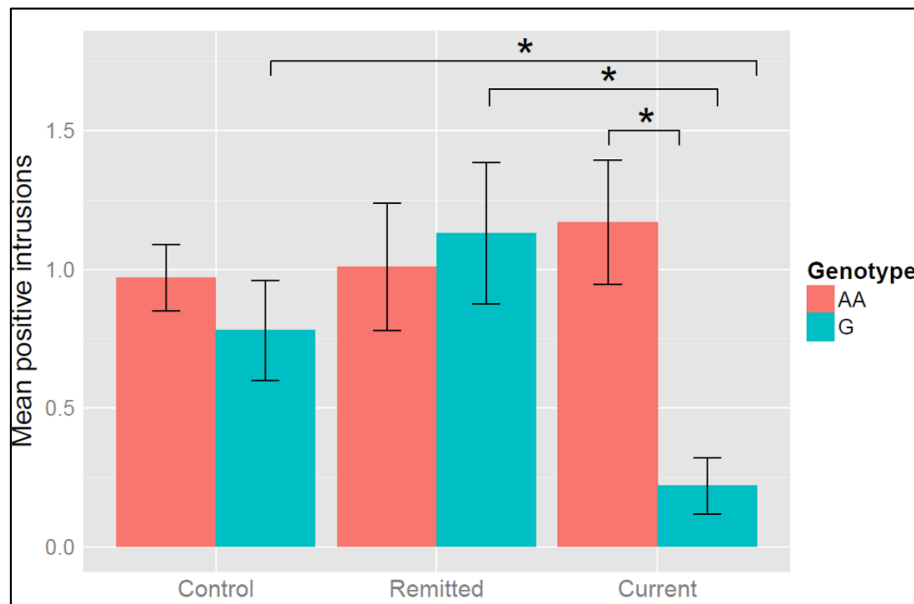
3.2.4.2.2 A *TOMM40* gén hatása az érzelmeket leíró szavak tanulására

Az általunk alkalmazott Érzelmi szótanulási feladatban (Emotional Word Memory Task) a résztvevők 10 pozitív, 10 negatív és 10 semleges szóból álló listát memorizáltak 5 percig, majd 2 perc (azonnali) illetve 30 perc (késleltetett) figyelemelterelés után kellett annyi szót felidézniük és leírniuk, amennyire csak emlékeztek. A helyesen emlékezett szavak számát és az emlékezetbe törő, de a listán nem szereplő szavak számát elemeztük. Ebben a feladatban tehát a „cold” memóriafeladat a „hot” érzelmi feladattal kombináltan került alkalmazásra.

Depressziós betegekben ezen feladat alkalmazásakor korábbi vizsgálatok azt találták, hogy a betegek rosszabb teljesítményt nyújtottak a memorizált szavak aktív előhívásakor az egészséges személyekhez képest, azonban a tanult szavak passzív felismerésében nem volt eltérés a két csoport között (Brand *et al.*, 1992). Továbbá a depressziós betegek szignifikánsan több negatív szót hívtak elő sikeresen, míg az egészséges személyek a pozitív szavak előhívásában voltak sikereesebbek (Denny & Hunt, 1992). Újabb vizsgálatok kimutatták, hogy az Érzelmi szótanulási feladatban depressziósokban észlelt negatív memóriatorzulást az antidepresszívumok akután normalizálják, annak ellenére, hogy ekkor még a hangulatban változás nem észlelhető (Harmer *et al.*, 2009b).

Eredményeink szerint (Mcfarquhar *et al.*, 2014), a manchesteri NewMood vizsgálat személyesen vizsgált résztvevői esetén a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusa nem befolyásolta szignifikáns mértékben az azonnali (diagnózis x gén interakció: $F=1,911$ $p=0,078$) és késleltetett (diagnózis x gén interakció: $F=0,691$ $p=0,657$) szó előhívást, valamint az azonnali emlékezetbe törő szavak számát (diagnózis x gén interakció: $F=0,962$ $p=0,451$). Ezzel szemben szignifikáns interakciót mutatott a diagnózissal a késleltetett emlékezetbe törő szavak számát illetően (diagnózis x gén interakció: $F=2,510$ $p=0,021$), bár ez a hatás nem élte túl a többszörös tesztelésre történő korrekciót (FDR $q=0,099$). Post hoc tesztek alapján, a *TOMM40* rs2075650 G allélt hordozó aktuálisan depressziós résztvevők esetén szignifikánsan kevesebb pozitív intrúziót észleltünk, nemcsak az egészséges résztvevőkhöz, hanem a tünetmentes depressziósokhoz képest is (16. ábra)

16. ábra TOMM40 gén depresszióra és Alzheimer-betegségre hajlamosító rs2075650 polimorfizmus G alléljának hatása az Érzelmi szótanulás feladatra



AA: *TOMM40* rs2075650 AA genotípus, G: *TOMM40* rs2075650 G allélt hordozók (GA és GG genotípus együtt, domináns genetikai modell), SCID-I/NP (First *et al.*, 2002) interjú alapján: Control: egészséges önkéntesek, Remitted: tünetmentes depressziósok, Current: depressziós epizódban lévő depressziósok, a hibasávok a standard hibát reprezentálják, * $p \leq 0,05$.

Eredményeink összhangban vannak azokkal a megfigyelésekkel és hipotézisekkel, melyek szerint a depresszió során nemcsak a negatív információk tárolása és előhívása fokozódik (Beck, 1963, Disner *et al.*, 2011), hanem a pozitív érzelmi töltetű információk tárolása és előhívása károsodik, mely az anhedónia egyik megnyilvánulása lehet (Dillon, 2015). Azonban a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusának hatása az érzelmi memóriára állapotfüggő, tünetmentes depresszióban nem észlelhető, így valószínűbb, hogy a depressziós epizód rosszabb kimenetének markere, hasonlóan az extroverziónál látottakhoz.

3.2.4.2.3 A téri-vizuális tanuláson alapuló epizodikus memóriafolyamatok és az *ATP6V1B2* gén

A Párosított asszociációs tanulás (Paired Associate Learning – PAL, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Cambridge Cognition Ltd) feladat során a résztvevők emelkedő számú absztrakt ábrát és azok helyét memorizálják a képernyőn, majd a közepén megjelenő új ábrát párosítják a már megtanult információval. A feladat sikeres megoldásához elsősorban a hippokampusz optimális működése és a prefrontális kérgi területekkel való jó funkcionális együttműködése szükséges (Beats *et al.*, 1996).

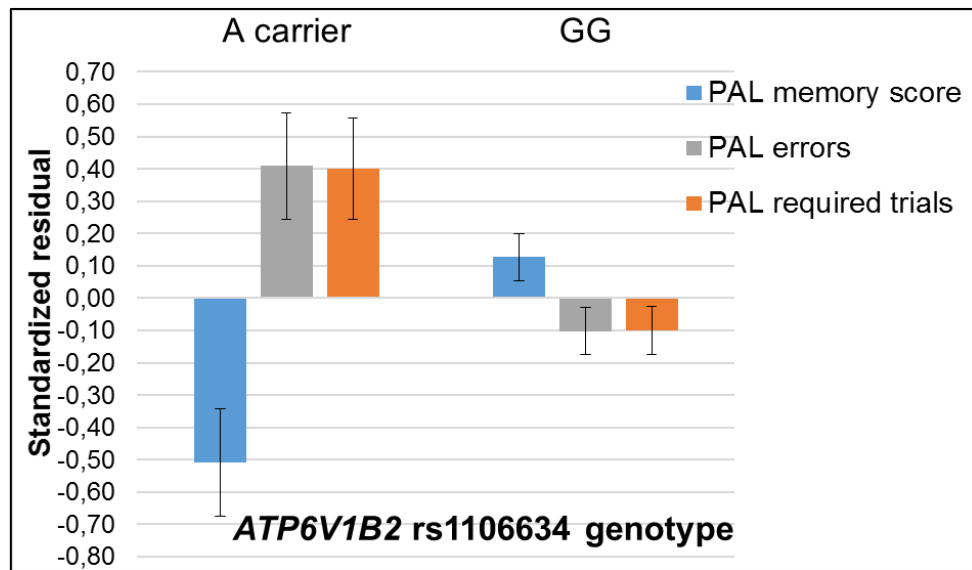
Depressziós betegek vizsgálata kimutatta, hogy a depressziós epizód alatt a betegek a feladat nehézségi fokának növekedésével arányosan gyengébb teljesítményt mutatnak az egészséges személyeknél, azonban a tünetmentes betegekben nem találtak eltérést a feladat teljesítésében (Beats *et al.*, 1996, Elliott *et al.*, 1996, Rock *et al.*, 2014). Ezzel ellentmondó eredmények is vannak azonban, melyek arra utalnak, hogy a súlyosabb depresszióban szenvedő betegeknek a tünetmentes időszakban is perzisztálnak a téri-vizuális tanulási és memória problémák (a szubklinikus tünetek figyelembevétele, statisztikai korrekciója után is), és korrelációt mutatnak a pszichoszociális funkciózavarokkal (Castaneda *et al.*, 2008, Rock *et al.*, 2014).

Ikervizsgálatok alapján a PAL feladat során elkövetett hibák száma a nehézségi szinttől függően $h^2=0,37-0,55$ örökletességet mutat (Need *et al.*, 2009, Singer *et al.*, 2006).

Vizsgálatainkban (Gonda *et al.*, 2016), a manchesteri személyesen vizsgált résztvevőknél nem találtunk szignifikáns különbséget az egészséges önkéntesek és a depressziós anamnézissel rendelkező résztvevők PAL feladatmegoldásában (Wilks' Lambda $F=2,373$ $p=0,071$). Ugyanakkor az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmus A allélja, mely populációs vizsgálataink és GWAS vizsgálatok alapján növeli a depresszió kockázatát, szignifikáns asszociációt (Wilks' Lambda $F=5,661$ $p=0,001$) mutatott a PAL feladat kimeneti változóival. Nevezetesen, az A allél hordozók memóriapontszáma alacsonyabb volt ($F=15,159$ $p<0,001$), az elkövetett hibák száma magasabb volt ($F=9,350$ $p=0,003$), és több kísérletre volt szükségük a feladat megoldásához ($F=8,546$ $p=0,004$, 17. ábra).

Eredményeink alapján az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmus A allélja rontja a téri-vizuális tanuláson alapuló epizodikus memóriefolyamatokat. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a PAL feladat mint endofenotípus közvetíti az *ATP6V1B2* gén hatását mindazokban a neuropszichiátriai betegségekben, amelyekben a hippokampusz funkciózavara jellemző.

17. ábra Az *ATP6V1B2* rs1106634 polimorfizmus hatása a PAL feladat eredményére



PAL: Párosított asszociációs tanulás (Paired Associate Learning) feladat. Standardizált reziduálok (életkor, nem és élettartam depresszióra korrigálva) átlaga és standard hibája látható az ábrán a genetikai változó függvényében.

3.2.5 Kognitív folyamatok egyéb zavarai mint a depresszió endofenotípusai

3.2.5.1 Háttérinformációk

A szkizofrénia és a bipoláris zavar esetén kimutatható a kognitív funkciók széles skálájának egyértelmű érintettsége, mely nemcsak a betegekben, hanem egészséges családtagjaikban is mérhető (Gottesman & Gould, 2003). Depresszió esetén azonban a fent tárgyalt kognitív eltéréseken, nevezetesen a negatív történések és élmények iránti túlérzékenységen, túlmenően ellentmondásosak az eredmények (Glahn *et al.*, 2012, Hasler *et al.*, 2004, Millan *et al.*, 2012).

Míg a pszichotikus depressziósokban észlelt kognitív eltérések sok hasonlóságot mutatnak a szkizofréniában észlelt eltérésekhez, addig a nem pszichotikus depresszióban enyhébb és szélesebb spektrumot érintő neuropszichológiai funkciózavarok mutathatók ki (Castaneda *et al.*, 2008). Közülük kiemelhető a válaszadási sebesség zavara, a tervezés és tartós figyelem fenntartásának csökkenése, a jutalmazási funkciók károsodása és a motiváció sérülése, mint potenciális endofenotípusok (Elliott *et al.*, 1996, Glahn *et al.*, 2012, Goldstein & Klein, 2014, Hasler & Northoff, 2011, Millan *et al.*, 2012). Bár ezek a kognitív eltérések a depressziós epizód során kifejezettebbek, számos közülük a tünetmentes depressziósokban is megfigyelhető, néhányról pedig ismert, hogy örökletes, és a betegek családtagjaiban is

eltérést mutat (Hasler *et al.*, 2004, Millan *et al.*, 2012, Rock *et al.*, 2014). Mindezek alapján néhány további kognitív változót is elemeztünk vizsgálataink során.

3.2.5.2 Eredmények és következtetések

3.2.5.2.1 A viselkedésgátlás motoros összetevője: a COMT gén és a depresszió kapcsolata a motoros impulzivitással

Mint korábban említettük, az impulzivitás komplex vonás, melynek komponenseit különböző kérdőívekkel mérhetjük (Eysenck & Eysenck, 1978, Patton *et al.*, 1995). Azonban az impulzivitás motoros jellegét leggyakrabban az úgynevezett STOP szignál feladattal (STOP-signal Task) mérik (Logan *et al.*, 1984), mely során egy elindított motoros választ (pl. gombnyomás különböző tárgyak felvillanásakor a képernyőn) tudatosan kell megállítania a vizsgálati személynek (pl. nem nyomhatja meg a gombot, ha repülő villan fel a képernyőn). A megfelelő STOP válasz a jobb orbitofrontális kéreg ép működésének függvénye (Aron *et al.*, 2003).

A manchesteri NewMood vizsgálat személyes vizsgálaton átesett résztvevőkből álló mintájában a STOP szignál reakciós idő (leírását lásd a részletes módszertani részben) nem különbözött az egészséges kontroll személyek és a remisszióban lévő depressziós betegek között ($p=0,45$), tehát nem mutat endofenotípus jellegű eltérést a depresszió szempontjából. Eredményeink szerint (Pap *et al.*, 2012a) a kérdőívekkel (Eysenck Impulzivitás Kérdőív-IVE, NEO-PI-R neuroticizmus impulzivitás alszála) mért impulzivitás pontszámok sem korreláltak a STOP szignál reakciós idővel. Ezen túlmenően a COMT gén haplotípusai sem mutattak asszociációt a STOP szignál reakciós idővel (permutált $p=0,754$).

Ezen eredményeink összhangban vannak azzal a korábbi megfigyeléssel, mely szerint a motoros impulzivitás a mániás epizódra jellemző és nem változik a depressziós epizód alatt bipoláris depressziós betegekben (Swann *et al.*, 2008). Továbbá, a mi megfigyeléseinket támasztotta alá egy új ikervizsgálat vizsgálat is, melyben a STOP szignál reakciós idő a major depressziós betegekben és tünetmentes ikertestvéreikben nem tért el szignifikánsan az egészséges kontrolltól (Fortgang *et al.*, 2016). Így bár a STOP szignál reakciós idő is örökletes ($h^2=0,62$), saját és korábbi eredmények alapján (Fortgang *et al.*, 2016), nem tekinthető a depresszió endofenotípusának.

3.2.5.2.2 A tervezésnek mint a végrehajtó funkciók fontos összetevőjének vizsgálata depresszióban

A végrehajtó (egzekutív) funkciók számos feladattal vizsgálhatók. Kutatásunk során a CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Cambridge Cognition Ltd)

széles körben validált, és elsősorban a téri-vizuális tervezési funkciókat mérő Stockings of Cambridge (<http://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/stockings-of-cambridge-soc/>, SOC) feladatát használtuk (részletes leírását lásd a 6.4.4 módszertani fejezetben). E feladat sikeres végrehajtása számos agyi régió összehangolt működését feltételezi, melyek közül a dorzolaterális prefrontális agykéreg játszik jelentős szerepet (Cazalis *et al.*, 2003).

Korábbi vizsgálatok alapján a depressziós betegek több időt igényeltek mind a kezdeti lépés megindításához (kezdeti gondolkodási idő), mind pedig a feladat további kivitelezéséhez (további gondolkodási idő), valamint a feladatmegoldás pontosságában (minimális lépésszámmal megoldott feladatok aránya, vagy a megoldáshoz szükséges átlagos lépésszám) is gyengébben teljesítettek az egészséges kontrollokhoz képest (Beats *et al.*, 1996, Elliott *et al.*, 1996). Egy nagy metaanalízis alapján hasonló eltéréseket tapasztaltak depressziós epizódban és tünetmentes depressziósokban is (Rock *et al.*, 2014). Ikervizsgálat alapján közepesen örökletes a feladatvégzés sebessége ($h^2=0,37-0,70$) és a feladatvégzés pontossága ($h^2=0,44-0,56$), azonban az örökletességet legmegfelelőbben két külön génszettel tudták modellezni, melyek $R_g=0,46$ genetikai korrelációban álltak egymással (Kremen *et al.*, 2009).

3.2.5.2.2.1 A *COMT* gén és a SOC feladat kapcsolata a depresszióval

Korábban kifejtettük, hogy a *COMT* gén haplotípusai ellentétes hatásirányt fejtenek ki az impulzivitásra és ruminációra (Pap *et al.*, 2012a, Pap *et al.*, 2012b). Továbbá tárgyaltuk, hogy az impulzivitás bonyolult módon illeszkedik a *COMT* gén és a depresszió kapcsolatába, azonban a rumináció feltehetőleg endofenotípusként mediálja a rizikó *COMT* haplotípusok hatását. Mivel mind az impulzivitás, mind a rumináció a prefrontális agyi működések optimálistól való eltérését feltételezi, vizsgáltuk, hogy a SOC feladat összefüggést mutat-e a *COMT* génnel, illetve a depresszióval.

A manchesteri NewMood minta vizsgálata során nem találtunk különbséget az egészséges és depressziós személyek SOC feladat megoldásában (SOC-ITT, kezdeti gondolkodási idő: $F=0,43$, $df=1,188$, $p=0,51$; SOC%, minimális lépésszámmal megoldott feladatok aránya: $F=0,03$, $df=1,188$, $p=0,87$). Ugyanakkor strukturális egyenletek modellezésével igazoltuk, hogy a minimális lépésszámmal megoldott feladatok aránya (SOC%) szignifikáns korrelációt ($R=0,15$, $p<0,05$) mutat a Rövid Tünetleltár (Brief Symptom Inventory) (Derogatis, 1993) alapján mért depresszió pontszámmal.

A *COMT* gén haplotípusai szignifikánsan befolyásolták a SOC%-t ($F=2,468$, $df=7,2$, permutált $p=0,028$), míg a SOC-ITT-re nem gyakoroltak szignifikáns hatást ($F=1,493$, $df=7,2$,

permutált $p=0,197$). A haplotípusok hatásiránya azonos volt a ruminációra gyakorolt hatással, míg ellentétes az impulzivitásra gyakorolt hatással (Pap *et al.*, 2012a).

Bár első rátekintésre nehezen értelmezhető, hogy a jobb tervezési képesség korrelációt mutat a depresszió pontszámmal, azonban fontos tényező lehet ebben, hogy a ruminációt és SOC feladatmegoldás pontosságát azonos *COMT* haplotípusok segítik elő. A rumináció egy új megközelítés szerint a negatív hatásai mellett elősegíti a zavaró információk kizárását és a feladathoz kapcsolódó információk stabilabb megtartását (Whitmer & Gotlib, 2013), így hozzájárulhat mind a depresszióhoz, mind pedig a jobb végrehajtó funkcióhoz. Ilyen értelemben a rumináció depresszió endofenotípusként viselkedik, míg az optimálisabb végrehajtó funkció a genetikai pleiotropia hatása lehet, tehát a depresszió szempontjából csupán epifenomén. Fontos azonban kiemelnünk, hogy ebben a vizsgálatunkban depressziós epizódban lévő betegek nem szerepeltek, tehát megfigyeléseink korlátozottan általánosíthatók.

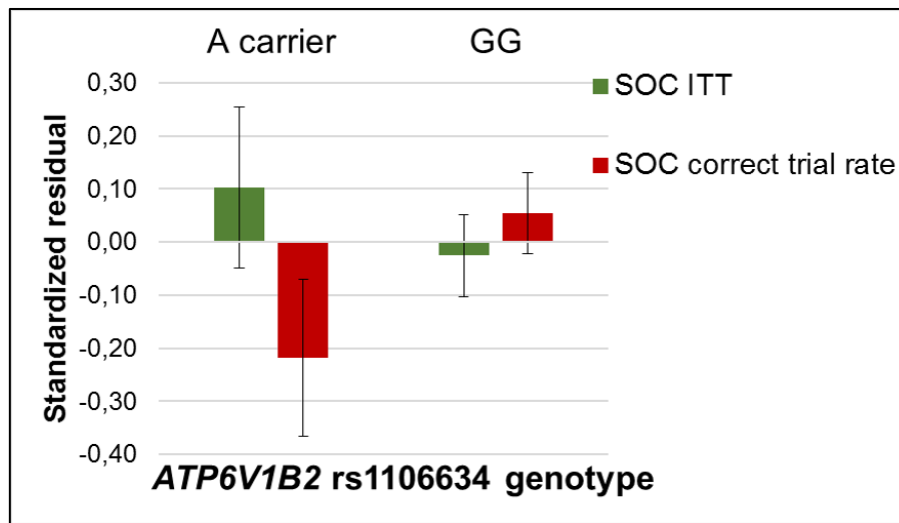
3.2.5.2.2.2 Az ATP6V1B2 gén és a SOC feladat kapcsolata a depresszióval

A dolgozat korábbi részében ismertettük, hogy az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmus A alléja szignifikáns asszociációt mutatott az élettartam depresszióval, a neuroticizmussal és a téri-vizuális tanuláson alapuló epizodikus memóriafolyamatok működésével. Ezekből az eredményekből arra a következtetésre jutottunk, hogy a hippokampusz-prefrontális kéreg kapcsolatának funkciózavara jelentős szerepet játszik az *ATP6V1B2* gén depresszogén hatásának kialakulásában.

Vizsgáltuk azonban ennek a genetikai variánsnak a dorzolaterális prefrontális agykérgi működésre kifejtett hatását is (Gonda *et al.*, 2016). Vizsgálatunkban az *ATP6V1B2* gén rs1106634 polimorfizmus A allél hordozóinak több kezdeti gondolkodási időre (SOC ITT) volt szüksége és kevesebb feladatot oldottak meg a minimum lépésszám alatt (SOC correct trial rate; 18. ábra), azonban ezek a hatások nem voltak szignifikánsak (Wilks Lambda $F=1,665$, $p=0,192$; SOC-ITT: $F=0,612$, $p=0,435$; SOC correct trial rate: $F=2,039$, $p=0,155$).

Összefoglalva tehát eredményeink alapján a tervezés nem tekinthető az *ATP6V1B2* gén szempontjából depresszió endofenotípusnak. Azonban figyelembe véve, hogy a hatásirányok a várttal egyezők, elképzelhető, hogy nagyobb vizsgálati anyagon, a statisztikai erő növekedése révén, szignifikáns hatást észlelnénk.

18. ábra Az *ATP6V1B2* rs1106634 polimorfizmus hatása a SOC feladat végzésére



SOC: Stockings of Cambridge feladat; SOC ITT: átlagos kezdeti gondolkodási idő, SOC correct trial rate: a minimális lépésszámmal megoldott feladatok aránya. Standardizált reziduálok (életkor, nem és élettartam depresszióra korigálva) átlaga és standard hibája látható az ábrán a genetikai változó függvényében.

3.2.5.2.3 A TOMM40 gén és a SOC feladat kapcsolata a depresszióval

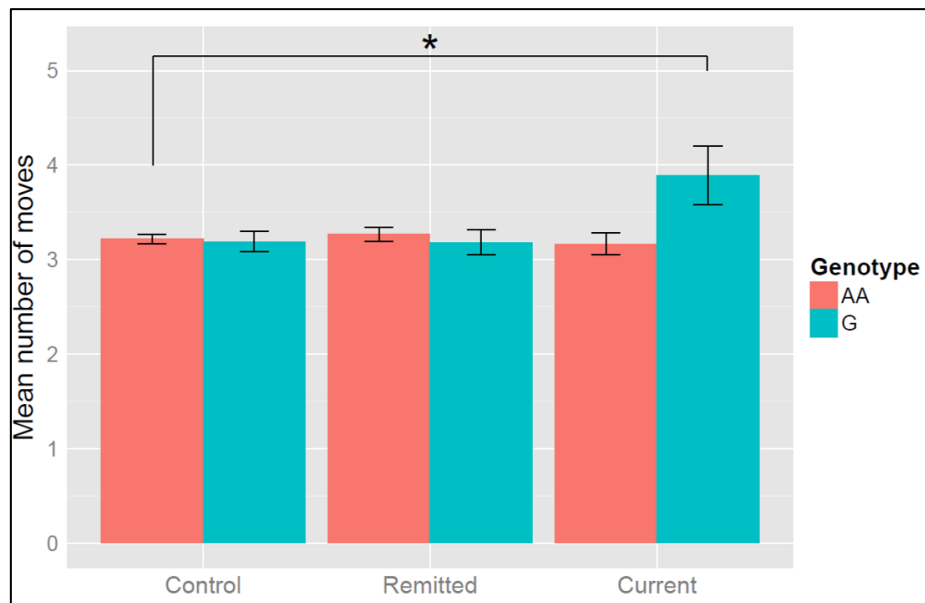
A korábbiakban ismertettük, hogy az Alzheimer-betegségekre is hajlamosító *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusa növelte a depresszió kockázatát, azonban ez a hatás nem a neuroticizmus endofenotípuson keresztül érvényesült. Hatásmechanizmusát tovább vizsgálva azt találtuk, hogy depressziósokban csökkentette az extroverziót, valamint az Érzelmi szótanulási feladatban (Emotional Word Memory Task) csökkentette a késői visszahívás során a pozitív érzelmi töltésű szavak memóriába betörését az aktuálisan depresszióban szenvedő résztvevőkben.

A végrehajtó funkciók tervezési komponensének vizsgálatakor azt találtuk (Mcfarquhar *et al.*, 2014), hogy a SOC feladat során a kezdeti gondolkodási időt nem befolyásolta a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusa ($p=0,986$), azonban a diagnózissal interakcióban szignifikánsan növelte a további gondolkodási időt ($F=2,623$, $p=0,008$, többszörös tesztelésre korigált $p=0,047$) és a megoldáshoz szükséges lépésszámot ($F=3,270$, $p=0,004$, többszörös tesztelésre korigált $p=0,047$). Post hoc tesztek kimutatták, hogy a fenti hatást az aktuálisan depressziós G allél hordozók rosszabb teljesítménye magyarázza, elsősorban a 3 és 4 lépésben megoldható feladatok során (19. ábra).

Az a megfigyelés, hogy a *TOMM40* rs2075650 rizikó G allél hordozók a SOC feladat során lassulnak a további gondolkodási időben és nő a feladat megoldásához szükséges átlagos lépésszámuk a feladat nehézségével egybevágh a korábbi megfigyeléssel, hogy a depressziósok „katasztrofálisan élnek meg a kudarcot” (Beats *et al.*, 1996, Elliott *et al.*, 1996).

Ez ismételt példája annak, hogy a „cold” kognitív feladatok sikerét is befolyásolják a „hot” érzelmi folyamatok.

19. ábra TOMM40 gén depresszióra és Alzheimer-betegségre hajlamosító rs2075650 polimorfizmus G alléljának hatása a SOC feladat 3 lépésben megoldható szintjén



AA: *TOMM40* rs2075650 AA genotípus, G: *TOMM40* rs2075650 G allélt hordozók (GA és GG genotípus együtt, domináns genetikai modell), SCID-I/NP (First *et al.*, 2002) interjú alapján: Control: egészséges önkéntesek, Remitted: tünetmentes depressziósok, Current: depressziós epizódban lévő depressziósok, a hibasávok a standard hibát reprezentálják, * $p \leq 0,01$.

Eredményeink tehát ismét megerősítik, hogy a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmus G alléja a legvulnerábilisabb, aktuálisan depressziós személyekben rontja a kognitív teljesítmény tervezési komponensét, azonban a remisszióba került személyekben már nem okoz teljesítménycsökkenést. A tervezés tehát állapotfüggő kapcsolatban van a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmus G alléljával, ezért nem tekinthető egyértelmű endofenotípusnak ebben az esetben, azonban a depressziós epizód során rosszabb prognózist vetít előre hasonlóan az érzelmi memóriánál és az extroverzióknál látottakhoz.

3.2.5.2.3 A jutalmazási rendszer működészavarai depresszióban

A depresszió egyik fontos tünete az örömet okozó tevékenységek iránti érdeklődés elvesztése, illetve az örömezés hiánya, vagy anhedónia (American Psychiatric Association, 2000, American Psychiatric Association, 2013). Számos vizsgálat igazolta, hogy az anhedónia az agy jutalmazási rendszerének működészavarával függ össze (Disner *et al.*, 2011). A jutalmazási rendszer működészavara jellemző a depressziós állapotra, azonban azt megelőzően is megfigyelhető és remisszió után is megmarad, örökletes és a betegek

tünetmentes hozzátartozóiban is mutat eltéréseket, így jól alkalmazható endofenotípus (Goldstein & Klein, 2014, Gotlib *et al.*, 2014, Hasler *et al.*, 2004, Pizzagalli, 2014). Bár a jutalmazási rendszer működésavara számos pszichiátriai betegséggel együtt jár, jellegzetes eltéréseket mutat depresszióban (Whitton *et al.*, 2015).

A jutalmazási rendszer kritikus szerepet játszik a döntési feladatokban, elsősorban a motivációban és a tanulási folyamatokban betöltött szerepe miatt. A depressziós személyekre jellemző, hogy kevésbé érzékenyek a jutalmazásra a döntéshozási feladatokban, ezért például inkább a kisebb, de biztosabb pénzjutalommal járó helyzeteket választják, szemben a nagyobb, de kockázatosabb pénzjutalmakkal (Forbes & Dahl, 2012). A valószínűségi döntéseken („probability discounting”) alapuló feladatok keresztmetszeti és utánkövetéses ikervizsgálatok alapján $h^2=0,20-0,46$ örökletességet mutatnak, és a depresszióval $R_g=0,29$ genetikai korrelációban állnak (Bogdan & Pizzagalli, 2009, Tuvblad *et al.*, 2013). Egy másik, depressziósok esetén jellegzetes eltérés a jutalmazás késleltetésében („delay discounting”) észlelhető, nevezetesen előnyben részesítik a kicsi azonnali jutalmat a nagyobb későbbi jutalommal szemben (Forbes & Dahl, 2012). Bár a jutalomkésleltetés az életkorral és a különböző pszichiátriai betegségek során változik, alapvetően vonás jellegű és örökletessége ikervizsgálatok alapján $h^2=0,30-0,51$ (Anokhin *et al.*, 2011, Pizzagalli, 2014). Összefoglalva depresszió esetén a megerősítő, jutalmazó ingerek viselkedésmódosító hatása elégtelen, mely hozzájárulhat a depressziós tünetek kialakulásához vagy visszatéréséhez (Pizzagalli, 2014).

3.2.5.2.3.1 A valószínűségi döntések és a depresszió

A manchesteri NewMood kutatás során vizsgáltuk, hogy a depresszió és szorongás valóban együttjárást mutat-e a rizikókerülő viselkedéssel a valószínűségi diszkontálást alkalmazó Szerencsekerék feladat (Probability Discounting Task) során (Juhász *et al.*, 2010). Továbbá vizsgáltuk, hogy a szerotonerg gének közül a triptofán hidroxiláz 1 (*TPH1*), a triptofán hidroxiláz 2 (*TPH2*) és a korábbiakban már vizsgált szerotonintranszporter gén (*SLC6A4*) és szerotonin 1A receptor gén (*HTR1A*) variánsai befolyásolják-e a valószínűségi döntéseket.

A Szerencsekerék feladatban résztvevőink egy elképzelt játékot játszottak, mely során két szerencsekerék közül választhattak: az egyik kisebb összegű nyereményt mutatott, de nagyobb valószínűséggel (nagyobb fehér körcikk), míg a másik nagyobb összegű nyereményt, de kisebb valószínűséggel (nagyobb szürke körcikk). Feladatuk volt, hogy választásaikkal maximalizálják a képzeletbeli nyereményüket. A populációs vizsgálatunk során a játék papírceruza változatát értékelhetően $n=1035$ személy, míg személyes interjú során a számítógépes validáló feladatot értékelhetően $n=69$ személy végezte el (a két feladat eredménye közötti korreláció: Pearson $R=0,30$, $p=0,012$). A veszteségi esélyeket ábrázolva a görbe alatti terület kiszámításával jellemeztük az egyén rizikóvállalását. A kisebb görbe alatti terület

biztonságosabb választásokra, azaz rizikókerülésre jellemző ebben az elemzésben (részletes módszertant lásd a 6.4.5.1 fejezetében).

Eredményeink szerint azok, akik életük folyamán már szenvedtek depresszióban kevésbé rizikós döntéseket választottak (életkor és nem korrekciója után, $F_{1,1031}=4,83$, $p=0,028$). A magasabb neuroticizmus pontszám (Pearson $R=-0,13$, $p<0,001$), a magasabb depresszió pontszám (Pearson $R=-0,13$, $p<0,001$) és a magasabb szorongás pontszám (Pearson $R=-0,13$, $p<0,001$) egyaránt szignifikánsan korrelált a rizikókerüléssel. Ezzel szemben az impulzivitás nem mutatott szignifikáns összefüggést a Szerencsekerék feladat kimenetével (Pearson $R=-0,02$, $p=0,233$). A validációs vizsgálat során a Szerencsekerék feladatban nem volt különbség az egészséges és depresszióban már szenvedett személyek között ($F_{1,64}=0,91$, $p=0,344$), azonban akik magasabb MADRS pontszámmal rendelkeztek ($MADRS>7$, $n=16$) kevésbé rizikós döntéseket hoztak ($F_{1,65}=3,42$, $p=0,069$).

Genetikai asszociációs elemzéseink szignifikáns asszociációt mutattak a rizikókerülés és a *TPH2* gén SNP variánsaival, de nem találtunk kapcsolatot az *SLC6A4* gén *5HTTLPR* polimorfizmusával, a *HTR1A* gén rs6295 polimorfizmusával és a *TPH1* gén rs1800532 polimorfizmusával (12. táblázat). Eredményeinket alátámasztották a validációs mintán végzett elemzéseink is és a szignifikáns *TPH2* haplotípus hatás a rizikókerülésre (magyarázott variancia=1,9%, $p=0,0004$, FDR $q=0,003$). A *TPH2* gén haplotípus asszociációja a rizikókerülő viselkedéssel független volt a depresszió és szorongás pontszámtól (FDR $q=0,018$) és a neuroticizmustól (FDR $q=0,018$), amennyiben ezek a változók kovariánsként szerepeltek a számításokban

A *TPH2* gén haplotípus variánsainak elemzése kimutatta, hogy a populáció 49%-a által hordozott leggyakoribb haplotípus (T,C,T,C,G,T,A), mely korábbi vizsgálatok alapján alacsonyabb enzimaktivitással és így csökkent agyi szerotonerg neurotranszmisszióval volt kapcsolatos, rizikókerülésre hajlamosít (populációs vizsgálat: $\beta=-1,239$, $p=0,025$; validációs vizsgálat: $\beta=-2,619$, $p=0,044$).

Vizsgálataink tehát alátámasztották, hogy a rizikókerülő viselkedés a valószínűségi döntéshozatal során az impulzivitástól független, depresszióra és szorongásra jellemző kognitív tényező. Bár a rizikókerülő viselkedést befolyásolja a depressziós és szorongásos állapot súlyosága, ezektől függetlenül asszociációt mutat a *TPH2* génnel, tehát hasznos endofenotípus a depresszió patomechanizmusának kutatásában.

12. táblázat SNP asszociációs eredmények a Szerencsekerék (Probability Discounting Task) feladat rizikóvállalás (görbe alatti terület) kimeneti változójával

					Population cohort (n=1035)				Validation sample (n=69)		
<i>Gene</i>	No	SNP	A1	test	beta	SE	p	FDR q	beta	SE	p
<i>TPH2</i>	1	rs1843809	G	ADD	0.883	0.411	0.032	0.239	1.297	0.801	0.111
				DOM	0.987	0.454	0.030	0.239	1.341	0.863	0.125
				REC	1.004	1.520	0.509	0.839	2.372	3.395	0.488
	2	rs1386493	T	ADD	0.850	0.388	0.029	0.239	1.138	0.705	0.111
				DOM	0.867	0.440	0.049	0.318	1.033	0.847	0.227
				REC	1.911	1.277	0.135	0.589	3.162	1.956	0.111
	3	rs6582078	G	ADD	1.173	0.300	0.00010	0.005	1.045	0.700	0.141
				DOM	1.272	0.445	0.004	0.119	2.012	1.111	0.075
				REC	1.926	0.543	0.00040	0.014	0.649	1.123	0.566
	4	rs10506645	T	ADD	0.747	0.352	0.034	0.239	-0.107	0.762	0.889
				DOM	0.618	0.422	0.143	0.589	0.011	0.972	0.991
				REC	2.267	0.946	0.017	0.239	-0.603	1.750	0.732
	5	rs1352250	A	ADD	1.223	0.300	0.00005	0.005	1.498	0.598	0.015
				DOM	1.243	0.446	0.005	0.122	2.507	0.911	0.008
				REC	2.139	0.541	0.00008	0.005	1.231	1.039	0.241
	6	rs1487275	G	ADD	0.804	0.342	0.019	0.239	1.392	0.721	0.058
				DOM	0.947	0.426	0.026	0.239	1.913	0.893	0.036
				REC	1.169	0.844	0.166	0.627	0.939	1.784	0.601
	7	rs1386485	C	ADD	0.837	0.316	0.008	0.160	1.642	0.565	0.005
				DOM	0.904	0.427	0.034	0.239	2.109	0.819	0.013
				REC	1.496	0.663	0.024	0.239	2.275	1.125	0.048

					Population cohort (n=1035)				Validation sample (n=69)		
Gene	No	SNP	A1	test	beta	SE	p	FDR q	beta	SE	p
SLC6A4		5HTTLPR	A	ADD	-0.014	0.293	0.963	0.841	-0.040	0.685	0.953
				DOM	0.297	0.442	0.502	0.772	-0.379	1.071	0.725
				REC	-0.459	0.522	0.380	0.688	0.333	1.168	0.777
HTR1A		rs6295	G	ADD	-0.037	0.283	0.895	0.833	-0.909	0.766	0.240
				DOM	0.174	0.457	0.705	0.826	-2.256	1.191	0.063
				REC	-0.295	0.477	0.536	0.784	-0.013	1.126	0.991
TPH1		rs1800532	A	ADD	-0.163	0.304	0.592	0.824	0.728	0.615	0.241
				DOM	0.167	0.433	0.700	0.826	0.007	0.897	0.994
				REC	-0.899	0.581	0.122	0.438	2.745	1.158	0.021

Minden számítás esetén az életkor és a nem kovariáns volt az egyenletben. p: korrigálatlan szignifikancia értékek, FDR q: többszörös tesztesre korrigált szignifikancia értékek. Vastaggal jelölve a <0.05 szignifikancia értékek.

3.2.5.2.3.2 A jutalomkésleltetés és a depresszió

A depresszióval korábban összefüggésbe hozott jutalomkésleltetési eltérések megfelelnek a fokozott impulzivitás esetén látott válaszoknak, azonban a depresszióval kapcsolatban más mechanizmusok is szerepet játszhatnak a konzervatív válaszadási stílus kialakulásában. Ilyen például a jövőre irányuló negatív gondolatok, a reménytelenség jelenléte.

Kutatásunk során a RESILIENCE (Medical Research Council, UK, Grant No. G0900593) vizsgálatunkban 29 egészséges személy, 29 gyógyszeres kezelés nélkül tünetmentes depressziós és 24 depressziós epizódban szenvedő beteg végzett el egy széles körben használt jutalomkésleltetés feladatot (Pulcu *et al.*, 2014). A jutalomkésleltetés feladat (Delay Discounting Task) részletes módszertani leírását a 6.4.5.2 fejezetben tárgyaljuk. Eredményeink szerint a jutalom mértéke (kicsi, közepes és nagy) valamint a diagnózis (kontroll, tünetmentes depressziós és depressziós epizódban szenvedő) szignifikáns interakciót mutatott ebben a feladatban ($F_{4,158}=3,968$, $p=0,004$). Nevezetesen, a depressziós epizódban szenvedők összehasonlítva az egészséges és tünetmentes depressziósokkal a nagy jutalmak esetén szignifikánsan ($F_{2,79}=8,955$, $p<0,001$) eltérő válaszadási stílust követtek, azaz nagyobb jutalomkésleltetési mutatóval rendelkeztek. A jutalomkésleltetési mutató (k koefficiens) az a pont, ahol az adott jutalomkategórián belül a résztvevők nem tettek különbséget az azonnali és késleltetett jutalmak között. Más szóval ezek a betegek a nagy jutalom kategóriában (jutalom átlagos értéke £80) a nagyobb értékű távolabbi jutalmakat gyakrabban vetették el a közelebbi kisebb jutalmakkal szemben (20. ábra).

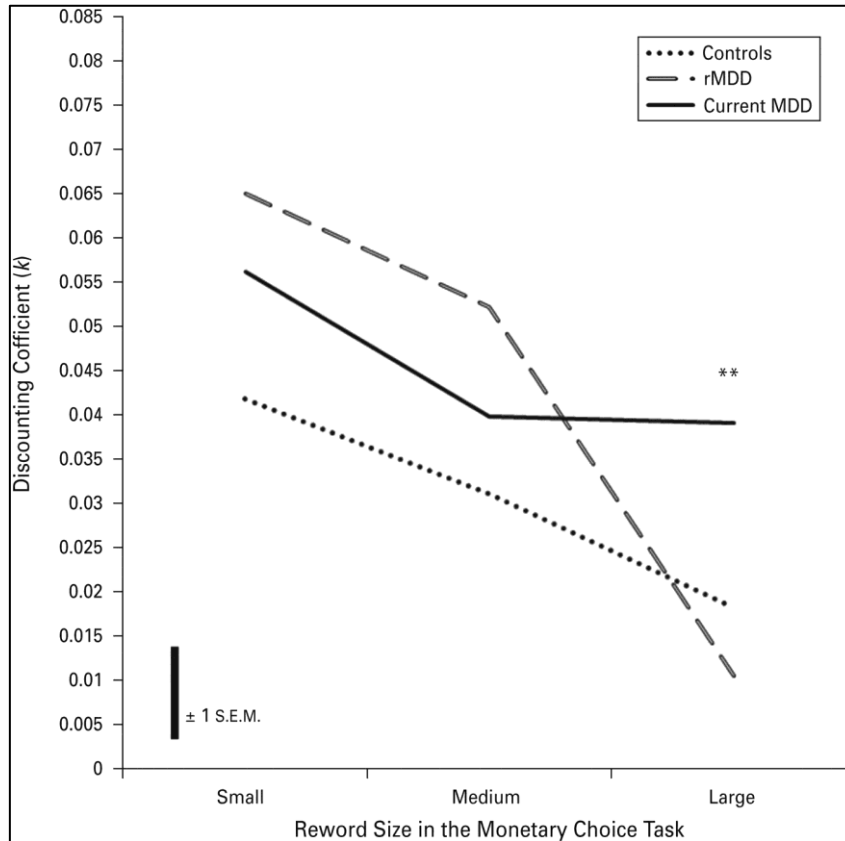
Tovább elemezve adatainkat kimutatható volt, hogy a depressziós epizódban szenvedő betegek nem tettek érdemi különbséget a közepes (jutalom átlagos értéke £55) és nagy jutalmak (jutalom átlagos értéke £80) között ($t=-1,030$, $df=23$, $p=0,314$), míg az egészségesek ($t=2,178$, $df=28$, $p<0,05$) és tünetmentesek igen ($t=3,957$, $df=28$, $p<0,001$).

Post hoc számításokkal vizsgáltuk a nagy jutalmak esetén számított jutalomkésleltetési mutatók és egyes depressziós tünetek közötti összefüggést úgy, hogy kontrolláltuk a számításokat a teljes depresszió pontszámra (MADRS). Eredményeink szerint a depresszió reménytelenség tünete (Pearson $R=0,394$, $p<0,01$) és az általános pszichoszociális funkcióképesség (Pearson $R=-0,308$, $p<0,01$) szignifikáns korrelációt mutatott a nagy jutalmak esetén számított jutalomkésleltetési mutatókkal. Mindkét összefüggés túlélte a többszörös tesztelésre való korrekciót.

Vizsgálataink alapján a depresszióban észlelt jutalomkésleltetési képesség csökkenése a depressziós epizódra jellemző és a reménytelenség tünettől, valamint a pszichoszociális funkcióképesség csökkenéssel mutat kapcsolatot, a depresszió súlyosságára való korrekció után is. Ugyanakkor tünetmentes depressziósokban nem találtunk eltérést.

Mindez arra utal, hogy a reménytelenségre való hajlam vizsgálata szempontjából a jutalomkésleltetés hasznos depresszió endofenotípus, mely azonban állapotfüggő változásokat mutat.

20. ábra A Jutalomkésleltetés feladat (Delay Discounting Task) során számított átlagos jutalomkésleltetési mutatók (k) a jutalom mértéke és a diagnózis szerint



A depressziós epizódban szenvedő betegek (MDD) szignifikánsan (** $p < 0.01$) magasabb jutalomkésleltetési mutatóval rendelkeztek nagy jutalmak esetén az egészséges kontroll (Controls) és a tünetmentes depressziós (rMDD) személyekhez képest. Az ábra alján látható az összes jutalomkategóriára számolt átlagos standard hiba, ami $SEM = 0,01$ volt. Az átlagos jutalom mértéke a különböző kategóriákban: kicsi (small) = £30, közepes (medium) = £55, nagy (large) = £80.

3.3 Képkalkotó endofenotípusok

A neuropszichiátriai betegségek idegrendszeri endofenotípusainak vizsgálatára alkalmas módszer az élő emberi agy megfigyelése strukturális és funkcionális mágneses rezonancia vizsgálatokkal (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). A strukturális vizsgálatok során voxel alapú morfometriát (VBM – Voxel Based Morphometry) alkalmazva a szürkeállományi területeket vizsgáljuk, míg a fehérállományi kapcsolatok megjelenítésére például a diffúziós tenzor képkalkotó módszer (DTI) alkalmas (Bearden & Freimer, 2006, Budisavljevic *et al.*, 2016). A funkciók vizsgálatára célzottan tervezett, memóriát, érzelemszabályozást és egyéb kognitív funkciókat vizsgáló pszichológiai feladatok során mért agyi vér oxigén szint függő (BOLD) jel változás elemzése (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006), vagy a nyugalmi agyi hálózatok spontán fluktuációinak vizsgálata alkalmas (Glahn *et al.*, 2010b).

Egy 101 vizsgálatot együttesen elemző meta-analízis alapján depresszióban az érzelmfeldolgozásban résztvevő területek térfogata csökkent az egészségesekhez képest (Arnone *et al.*, 2012a). Az ide tartozó legfontosabb területek az orbitofrontális kéreg, a cinguláris kéreg, a hippocampus és a striátum. Ezzel szemben a hipofízis területén megnagyobbodás észlelhető depresszióban (Arnone *et al.*, 2012a).

Korábbi ikervizsgálatok igazolták, hogy az agy szürkeállományi térfogata erősen örökletes ($h^2=0,66-0,70$), mely területektől függően eltéréseket mutat ($h^2=0,00-0,75$; (Kremen *et al.*, 2010, Peper *et al.*, 2007, Thompson *et al.*, 2001, Wright *et al.*, 2002)). Később kimutatták, hogy a fehérállományi kapcsolatok is jelentősen örökletesek ($h^2=0,55-0,85$) és genetikai átfedés magyarázta a fehérállományi kapcsolatok és az intelligencia közötti korrelációt (Chiang *et al.*, 2009). Az agyi strukturális vizsgálatok esetén további előny, hogy ismételt vizsgálatok esetén megbízhatónak, replikálhatónak bizonyultak az eredmények (Kendler & Neale, 2010).

Az agy funkcióinak örökletességére vonatkozó szisztematikus vizsgálatok jóval ritkábbak, és általában alacsonyabb örökletességről ($h^2\approx 0,40$) számolnak be (Jansen *et al.*, 2015). Ennek ellenére a neuropszichiátriai kandidáns gének humán agyban betöltött funkcióinak megértésében ezek a vizsgálatok jelentették a legnagyobb előrelépést (Fornito & Bullmore, 2012, Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). További érv, mely alátámasztja, hogy a funkcionális képkalkotó vizsgálatok is fontos endofenotípusai a neuropszichiátriai betegségeknek, az a tény, hogy az anatómiai variációkat és a funkcionális variációkat mutató genetikai faktorok nem mutatnak érdemi átfedést (Glahn *et al.*, 2010b).

A depresszió fő kognitív tünetének, a negatív érzelmek iránti fokozott érzékenységnek és a fokozott stresszválasznak a vizsgálatára alkalmas, funkcionális MR (fMRI) vizsgálat során is könnyen kivitelezhető pszichológiai feladat a különböző negatív és pozitív érzelmeket mutató arcok nézése, vagyis az Arc érzelemfelismerés feladat (Facial Expression Recognition Task, pl. (Hariri *et al.*, 2002)). Számos kutatócsoport alkalmazta ezt a módszert a depresszió és az antidepresszívumok hatásának kutatásában (Bhagwagar *et al.*, 2004, Fu *et al.*, 2008, Harmer *et al.*, 2006), valamint kandidáns gének hatásmechanizmusának azonosításában (Hariri *et al.*, 2002, Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006, Pezawas *et al.*, 2005, Savitz & Drevets, 2009). Egy 2011-ben közölt szisztematikus irodalmi áttekintés (Stuhrmann *et al.*, 2011) megállapította, hogy az Arc érzelemfelismerés feladat során a depressziós betegek a negatív érzelmi torzításnak megfelelően fokozottan aktiválják az arcfeldolgozásban szerepet játszó agyi területeket a negatív érzelmek nézésekor (félelem, szomorúság), míg ezek a régiók kevésbé aktiválódnak a pozitív érzelmek (öröm) esetén. Legjelentősebb és legkövetkezetesebb hatást az amygdala, az inzula, a parahippokampális kéreg, a fuziform kéreg és a putámen területén észleltek. A cinguláris kéreg területén szinte kizárólag csak a szomorú arcok nézésekor találtak eltérő aktivitást a depressziósokban, azonban az aktivitás eltérés iránya és lokalizációja jelentős változatosságot mutatott a különböző vizsgálatok között. Hasonlóan számos vizsgálatban jelentkezett dorzolaterális prefrontális, valamint orbitofrontális kérgi aktivitásváltozás, azonban szintén ellentmondásos eredményekkel, feltehetőleg a feladatprezentáció és a vizsgált betegcsoportok különbségei miatt (Stuhrmann *et al.*, 2011).

Bizonyított, hogy az arcfelismerés az egyik legerősebben örökletes ($h^2=0,68$) kognitív funkció (Wilmer *et al.*, 2010). Ennek megfelelően, a különböző érzelmeket mutató arcok feldolgozásának agyi folyamata elektrofiziológiai vizsgálatok alapján szintén örökletes ($h^2=0,36-0,64$) jelleg (Anokhin *et al.*, 2010), azonban az általa kiváltott BOLD szignál változás örökletességéről legjobb tudomásunk szerint nincs ikervizsgálatokból származó adat. Továbbá kevés vizsgálat áll rendelkezésre annak megválaszolására, hogy az Arc érzelemfelismerés feladat által kiváltott agyi aktivitásváltozások mennyiben vonás jellegűek, illetve hogyan függenek a tünetek súlyosságától (Stuhrmann *et al.*, 2011).

3.3.1 Módszerek

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 közötti 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 érzelemfeldolgozás közben (Arc érzelemfelismerés feladat fMRI-re adaptált változata, (Del-Ben *et al.*, 2005)). Az elemzések és módszerek részletes leírását a 6. fejezet ismerteti.

3.3.2 A hippocampusz, a parahippokampális régió és a depresszió kapcsolata

A depresszió vizsgálatában endofenotípusként használható agyi képzőanyag változók azokhoz az ideghálózatokhoz tartoznak, melyek működése meghatározza a depresszióban megfigyelhető tüneteket, illetve kognitív eltéréseket (Glahn *et al.*, 2012, Hasler *et al.*, 2004, Savitz & Drevets, 2009). Ezek közül kiemelhető a hippocampusz strukturális és funkcionális vizsgálata, mely egy szisztematikus endofenotípus rangsor vizsgálat során a depresszió legjobb 10 képzőanyag endofenotípusa között szerepelt (Glahn *et al.*, 2012, Hasler *et al.*, 2004, Savitz & Drevets, 2009).

A hippocampusz fontos szerepet játszik a tanulási és memóriafolyamatokban, az érzelemszabályozásban, valamint a stresszválasz kialakításában. Depressziós betegekben a hippocampusz mérete kisebb és nyugalomban, valamint negatív érzelmeket mutató arcok nézésekor fokozott aktivitást mutat (Glahn *et al.*, 2012, Hasler *et al.*, 2004, Hasler & Northoff, 2011, Savitz & Drevets, 2009, Stuhmann *et al.*, 2011). Fontos kiemelni, hogy ezek az eltérések olyan magas rizikójú, de depresszióban soha nem szenvedő gyermekekben és felnőttekben is megfigyelhetőek voltak, akiknek az elsőfokú rokona depressziós volt (Gotlib *et al.*, 2014).

Számos vizsgálat azonban arra utal, hogy a hippocampusz mérete és funkciója jelentősen változik a környezeti stresszhatások és az antidepresszív kezelés függvényében. Az elhúzódó vagy jelentős, különösen gyermekkorban elszenvedett stresszhatások a fokozott kortizol és csökkent agyi eredetű növekedési faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) termelés révén gátolják a hippocampuszban a neuroplaszticitást és neurogenézist, mely a hippocampusz funkciókárosodásához vezet. Ezáltal sérül a hipotalamusz-hipofízis-

mellékvese (HPA) tengely működésének szabályozása, mely hozzájárul a fokozott stresszválasz fennmaradásához (Macqueen & Frodl, 2011, Savitz & Drevets, 2009). Ennek megfelelően a kisebb hippokampusz térfogat számos vizsgálatban a depresszió rosszabb klinikai lefolyására utalt (Macqueen & Frodl, 2011). Az antidepresszív kezelés az előbbiekkal ellentétben, elsősorban állatkísérletek alapján, fokozza a neurogenézist és a szinaptikus plaszticitást részben a BDNF termelés normalizálásán keresztül. Néhány kis elemszámú humán vizsgálat is arra utalt, hogy az antidepresszív kezelés hatására, illetve tüneti remisszió esetén a hippokampusz mérete nagyobb lesz, azonban hosszútávú utánkövetéses vizsgálatok nem történtek (Arnone *et al.*, 2012a, Macqueen & Frodl, 2011).

Ikervizsgálatok alapján a hippokampusz térfogatának örökletessége $h^2=0,64-0,71$ (Kremen *et al.*, 2010, Wright *et al.*, 2002). Ezt megerősítette a fent említett endofenotípus rangsor vizsgálat, mely kiterjedt családi kapcsolatban álló személyek vizsgálata alapján a hippokampusz térfogatának örökletességét $h^2=0,77$ -nek találta, valamint kimutatta, hogy a hippokampusz térfogat és a depresszió genetikai rizikófaktorai jelentős átfedést mutatnak (genetikai korreláció: $R_g=-0,347$; (Glahn *et al.*, 2012)).

3.3.2.1 Eredmények és következtetések

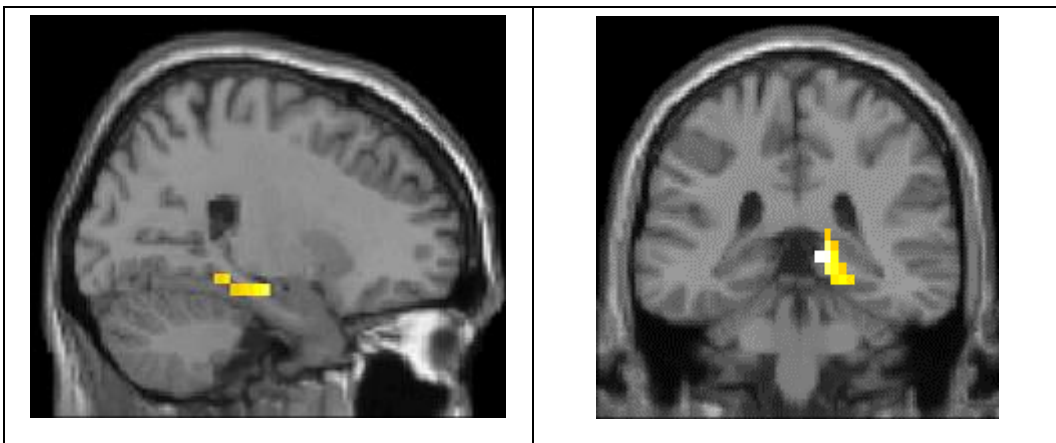
3.3.2.1.1 A BDNF gén rs6265 polimorfizmusának hatása a szomorú arcok nézése során egészséges önkéntesekben

Mivel irodalmi adatok és saját eredményeink is arra utaltak, hogy a hippokampusz jelentős neuroplasztikus változásokon megy át a depresszió folyamán, vizsgáltuk a *BDNF* rs6265 és a *CREB1* rs2253206 polimorfizmusok hatását az érzelemfeldolgozás által kiváltott BOLD jel változásra. Célzott, úgynevezett ROI (region of interest) elemzést végeztünk az Arc érzelemfelismerés feladat szkennert változatát használva (leírását lásd a 6.6.2 módszertani fejezetben) azokban a régiókban, amelyeket fokozottan aktivált a szomorú arcok nézése a semleges arcok nézésével összehasonlítva (F kontraszt, $p_{FDR}<0,05$), így a parahippokampális régióban is (Juhász *et al.*, 2011). Elemzésünk igazolta, hogy a kisebb neuroplasztikus kapacitással rendelkező Met allél hordozók fokozottan reagáltak a jobb parahippokampális régióban a szomorú arcokra (MNI [Montreal Neurological Institute] koordináták: $x=11$, $y=-39$, $z=0$, $Z=3,54$, $p_{FDR}<0,039$, 21. ábra). Ezen kívül fokozottan aktiválták a jobb globus pallidust (MNI koordináták: $x=-7$, $y=0$, $z=-5$, $Z=3,69$, $p_{FDR}<0,039$) és a bal alsó temporális kérget (MNI koordináták: $x=-46$, $y=-46$, $z=-10$, $Z=3,24$, $p_{FDR}<0,039$). Boldog vagy félelmet mutató arcok kapcsán nem észleltük ezt a hatást, és a *CREB1* gén sem befolyásolta a parahippokampális aktivitást. Ezen túlmenően a parahippokampális régióban a gyermekkori negatív életesemények sem befolyásolták a szomorú arcok által kiváltott agyi aktivitást.

Korábbi kutatások kimutatták, hogy a depressziós betegek fokozottan érzékenyek a negatív, elsősorban a szomorú érzelmi információkra, mely a parahippokampális kéreg, a putámen és a fuziform kéreg fokozott aktivációjában nyilvánult meg a mi vizsgálatunkhoz hasonló Arc érzelemfelismerés feladat alkalmazása során (Surguladze *et al.*, 2005). Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a fokozott parahippokampális aktivitás genetikailag meghatározott, már egészségesekben is kimutatható vonás, ezért a fokozott parahippokampális aktivitás a szomorú érzelmek feldolgozása során a depresszióra jellemző potenciális endofenotípus lehet, melynek további vizsgálata indokolt.

21. ábra A *BDNF* rs6265 hatása a BOLD jel változására szomorú érzelem agyi feldolgozása során

BDNF rs6265 Met >Val/val



A *BDNF* rs6265 66Met allél hordozói ($n=9$) fokozottan aktiválták a jobb parahippokampális kéreg területét szomorú-semleges arcok nézése során a 66Val/Val genotípus hordozókkal ($n=23$) összehasonlítva. A szignifikáns régió bemutatására a WFU PickAtlas (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) által definiált parahippokampális kéreg aktivitását ábrázoltuk ($p_{unc} \leq 0,01$).

3.3.2.1.2 Az akut citalopram kezelés hatása a hippocampusra az Arc érzelemfelismerés feladat során

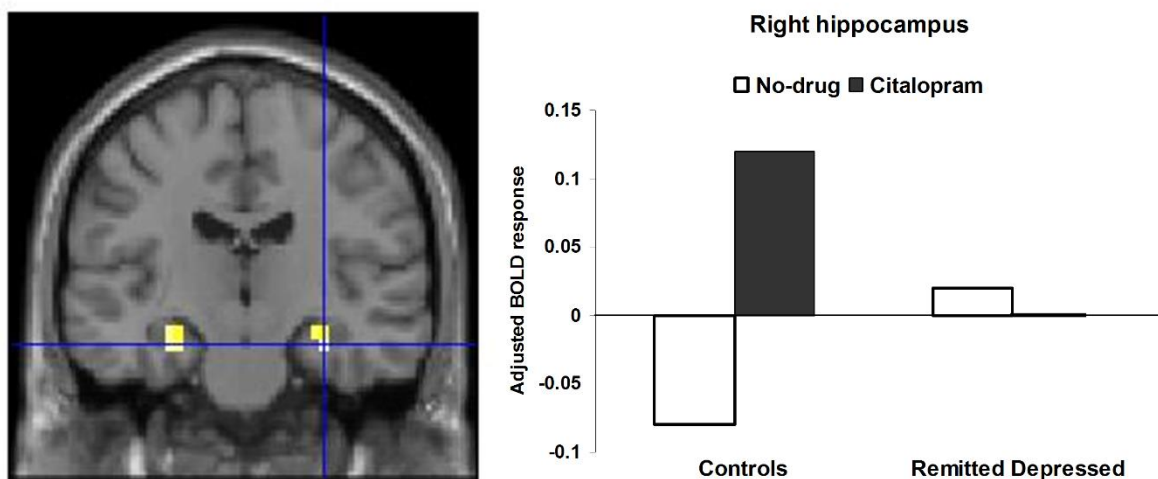
Tekintettel arra, hogy a hippocampusz működését korábbi vizsgálatok alapján az antidepresszív kezelés jelentősen befolyásolta (Édes *et al.*, 2014, Macqueen & Frodl, 2011), vizsgáltuk, hogy az egyik legszelektívebb szerotonin visszavétel gátló (SSRI) antidepresszívum, a citalopram akutan alkalmazva hogyan hat az Arc érzelemfelismerés feladat során mutatott teljesítményre egészségesekben és tünetmentes depressziós személyekben.

Az akut citalopram kezelés a szerotonin transzporter gátlása révén növeli a szinaptikus részben a szerotonin mennyiséget (Sanchez & Hyttel, 1999), ezáltal neuroendokrin választ vált

ki, mely mérhető prolaktin- és kortizolszint emelkedéssel jár (Attenburrow *et al.*, 2001). A fentiek mellett befolyásolja a nyugalmi agyi aktivitást és a különböző kognitív feladatok által kiváltott agyi aktivitásváltozást egészségesekben fMRI vizsgálatok során (Del-Ben *et al.*, 2005, Mckie *et al.*, 2005).

A fentiekben már tárgyalt Arc érzemfelismerés feladatot 14 tünetmentes depressziós és 12 kontroll önkéntes két ízben végezte el: gyógyszeres kezelés nélkül, majd átlagosan 8-10 hét elteltével 7,5 mg i.v. adott citalopram injekció után 30 perccel (Anderson *et al.*, 2011a). Az akut citalopram kezelés hatására az örömteli arcok nézésekor szignifikánsan növekedett a hippocampus aktivitása az egészséges önkéntesekben, míg nem észleltünk aktivitásváltozást a tünetmentes depressziósokban (gyógyszer x diagnózis interakció: jobb: MNI koordináták: $x=32$ $y=-18$ $z=-20$, $Z=3,42$ $p<0,001$; bal: MNI koordináták: $x=-28$ $y=-21$ $z=-15$, $Z=3,14$ $p<0,001$; 22. ábra). A hippocampus területén nem találtunk sem gyógyszer főhatásban (citalopram alkalmazása mínusz a gyógyszer nélkül végzett vizsgálat), sem gyógyszer x diagnózis interakcióban aktivitáskülönbséget a szomorú és félelemteli arcok nézésekor.

22. ábra Az akut citalopram-kezelés hatása örömteli arcok nézése során a kétoldali hippocampusban



Mindkét oldali hippocampusban BOLD jel növekedést okozott az akut citalopram-kezelés (örömteli – semleges arcok nézése), melyet a tünetmentes depressziósokban nem láttunk.

Eredményeink alapján tünetmentes depressziósokban elmarad a hippocampus területén a pozitív érzelmi információfeldolgozás akut citalopram-kezelés hatására megfigyelhető és korábbi vizsgálatok során már megerősített erősödése (Harmer *et al.*, 2009a). Ez a jelenség megfelelhet a depresszió visszatérésére hajlamosító vonásnak, illetve az ezt jelző endofenotípusnak.

3.3.2.1.3 Nyolc hetes citalopram-kezelés hatása a hippocampusz méretére és aktivitására a depressziós állapot függvényében

Tekintettel arra, hogy a kisebb méretű hippocampusz a depresszió egyik legjobban alátámasztott képző endofenotípusa, vizsgáltuk, hogy ez a jelleg mennyiben függ a depressziós állapot súlyosságától, illetve a tartós antidepresszív kezeléstől (Arnone *et al.*, 2013). Ezen kívül vizsgáltuk, hogy a tartós kezelés hogyan befolyásolja a depressziós személyekben az agyi aktivitást az Arc érzelemfelismerés feladat során (Arnone *et al.*, 2012b).

A hippocampusz vizsgálatok a NewMood kutatás egészséges kontroll és tünetmentes depressziós betegeinek strukturális (VBM) felvételeit elemeztük együtt a REMEDI vizsgálat során tartósan citaloprammal kezelt, depressziós epizódban lévő személyek utánkövetéses vizsgálata során kapott VBM felvételekkel (20-40 mg citalopram naponta, az állapottól függően, 8 hétig, részletes módszertant lásd a 6.1.4 fejezetben). Eredményeink szerint (Arnone *et al.*, 2013) a tünet- és gyógyszermentes depressziós személyek és az egészséges kontroll személyek regionális szürkeállomány-koncentrációja nem mutatott szignifikáns különbséget. Ezzel szemben a depressziós epizódban szenvedő betegekben a hippocampusz, a parahippokampális kéreg, a fuziform kéreg, az alsó temporális kéreg, valamint a ventrális striátum regionális szürkeállomány-koncentrációja mindkét oldalon szignifikánsan kisebb volt, mint az előző két csoporté (13. táblázat).

Az átlagos szürkeállomány-csökkenés a depressziós epizódban szenvedőknél a hippocampusz és a parahippokampális kéreg területén 24-29% az egészséges önkéntesekhez képest, míg 17-27% a tünetmentes depressziósokhoz képest.

32 tartósan (8 hét) citaloprammal kezelt depressziós epizódban szenvedő beteg kezelés utáni VBM felvétele volt értékelhető. Esetükben szignifikánsan növekedett a hippocampusz regionális szürkeállomány-koncentrációja a kezelés során (jobb MNI koordináták: $x=19$ $y=-13$ $z=-25$, klaszter méret: 27 voxel, a tesztelt régiók számára korrigált $p_{FWEc}=0,05$; bal: MNI koordináták: $x=-24$ $y=-4$ $z=-25$, klaszter méret: 125 voxel, a tesztelt régiók számára korrigált $p_{FWEc}=0,05$; 23. ábra). A 32 kezelt személy közül mindenki állapota javult, és 23 személy teljes remisszióba került a kezelés során. Az esetükben elvégzett statisztikai elemzés szintén szignifikáns regionális hippocampális szürkeállomány-koncentráció növekedést igazolt (jobb MNI koordináták: $x=20$ $y=-12$ $z=-26$, klaszter méret: 75 voxel, $p_{FWEc}=0,04$; bal: MNI koordináták: $x=-24$ $y=-5$ $z=-28$, klaszter méret: 76 voxel, $p_{FWEc}=0,05$). A szürkeállomány-koncentráció növekedése a jobb hippocampusz területén 2,4%, a bal hippocampusz területén 2%.

13. táblázat Szürkeállomány regionális eltérések az egészséges önkéntesek, a tünetmentes depressziósok és a depressziós epizódban szenvedő önkéntesek vizsgálata során

cMDD<HC				Centre of Mass (MNI mm)		
p _{FWEc}	Region	Side	k	x	y	z
<0.001 (k=5659)	Limbic Lobe					
	Hippocampus/Parahippocampal Gyrus	Left	653	-28	-16	-23
	Hippocampus/Parahippocampal Gyrus	Right	508	28	-23	-24
	Temporal Lobe					
	Fusiform Gyrus/Inferior Temporal Gyrus	Left	376	-43	-20	-29
	Fusiform Gyrus/Inferior Temporal Gyrus	Right	259	41	-14	-31
	Sub-Lobar Region					
	Ventral Striatum/Mammillary Body	Left/Right	1242	1	-6	-12
cMDD<rMDD				Centre of Mass (MNI mm)		
p _{FWEc}	Region	Side	k	x	y	z
	Limbic Lobe					
0.010	Hippocampus/Parahippocampal Gyrus	Left	316	-29	-27	-22
0.013	Hippocampus/Parahippocampal Gyrus	Right	161	34	-29	-24
	Temporal Lobe					
0.033	Fusiform Gyrus/Inferior Temporal Gyrus	Left	163	-41	-17	-29
0.045	Fusiform Gyrus/Inferior Temporal Gyrus	Right	11	48	-12	-27
	Sub-Lobar Region					
0.072	Ventral Striatum/Mammillary Body	Left/Right	419	1	-5	-6
rMDD<HC				Centre of Mass (MNI mm)		
p _{FWEc}	Region	Side	k	x	y	z
No suprathreshold clusters						

cMDD: depressziós epizódban szenvedők (n=39), rMDD: tünetmentes depressziósok (n=25), HC: egészséges önkéntesek (n=66), p_{FWEc}: a többszörös tesztelés miatti klaszter szintű family-wise error korrekció utáni p érték.

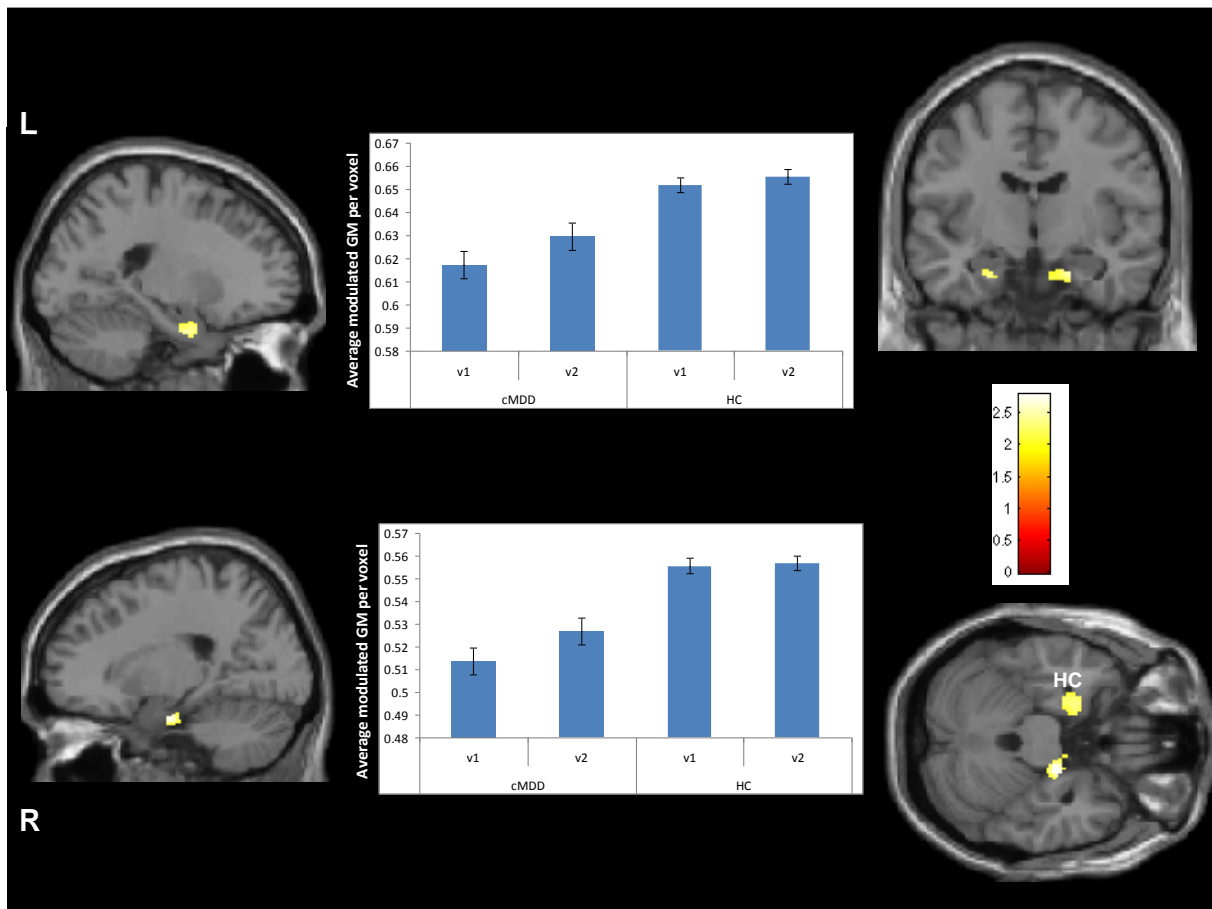
A hippocampusz regionális szürkeállomány-koncentrációja nem különbözött szignifikánsan a kezelt és remisszióba került depressziós epizódban szenvedő betegek (cMDD, n=23) és az antidepresszív kezelés nélkül tartósan remisszióban lévő tünetmentes depressziós személyek (rMDD, n=25) összehasonlítása során. Ugyanakkor a hippocampusz regionális szürkeállomány-koncentrációja a vizsgálat elején korrelációt mutatott azzal az időtartammal (hetekben), amíg a depressziós tünetek kezeletlenül fennálltak (jobb MNI koordináták: x=28 y=-27 z=-21, klaszter méret: 94 voxel, $r^2=0,10$, $p_{FWEc}=0,048$; bal: MNI koordináták: x=-24 y=-29 z=-21, klaszter méret: 240 voxel, $r^2=0,14$, $p_{FWEc}=0,038$).

Az előbbiekkal ellentétben a kezelt és remisszióba került depressziós epizódban szenvedő betegek (cMDD, n=23) parahippokampális regionális szürkeállomány-koncentrációja szignifikánsan kisebb maradt (jobb MNI koordináták: x=30 y=-26 z=-23, klaszter méret: 369 voxel, $p_{FWEc}=0,007$; bal: MNI koordináták: x=-28 y=-27 z=-22, klaszter méret: 337 voxel, $p_{FWEc}=0,009$), mint az antidepresszív kezelés nélkül tartósan remisszióban lévő tünetmentes depressziós személyeké (rMDD, n=25).

További feltáró elemzés kimutatta, hogy az Arc érzelemfelismerés feladat végzésekor a szomorú-semleges kontraszt esetén a kezelt és remisszióba került depressziós epizódban szenvedő betegek (cMDD, n=23) esetén a parahippokampális régióban a nagyobb aktivitáscsökkenés a 8 hetes citalopram kezelés alatt a depresszió pontszám (MADRS) szignifikánsan nagyobb százalékos javulásával mutatott korrelációt (jobb MNI koordináták: x=21 y=-32 z=-10; $Z = 3.36$; $p_{unc} = 0.00039$; bal: MNI koordináták: x=-25 y=-25 z=-15; $Z = 3.68$; $p_{unc} = 0.00012$; (Arnone *et al.*, 2012b)).

Összefoglalva, a hippocampusz szürkeállomány mérete jelentős állapotfüggő változást mutatott a depresszió tartós (8 hét) antidepresszív kezelése során. A remisszióba került személyekben a hippocampusz szürkeállomány koncentrációja növekszik és huzamos gyógyszermentes remisszió esetén nem mutat szignifikáns eltérést az egészséges kontrollokhoz képest, jelezve, hogy a kisebb hippocampális szürkeállomány feltehetőleg a krónikus, illetve terápia rezisztens depresszió esetén alkalmazható endofenotípus. Ugyanakkor annak ellenére, hogy a parahippokampális régió szürkeállomány-koncentráció növekedése nem érte el a tartós remisszióban lévők értékét, a parahippokampális régió aktivitáscsökkenése a szomorú arcok nézésekor a 8 hetes citalopram kezelés során korrelált a depresszió javulásának mértékével. Tehát a parahippokampális régió aktivitásváltozása szomorú arcok nézésekor a tartós antidepresszív kezelés hatékonyságának endofenotípusa lehet.

23. ábra A krónikus citalopram-kezelés hatása a hippokampális szürkeállomány-koncentráció változásra depressziós epizódban szenvedőkben



A grafikonok a szürkeállomány regionális koncentrációját mutatják a bal és jobb hippokampusz területén a vizsgálat elején, valamint a 8. héten. A 8 hét folyamán a depressziós epizódban szenvedő betegek citalopram kezelésben részesültek, mely során a hippokampusz szürkeállomány-koncentrációja mindkét oldalon szignifikánsan növekedett. A szignifikáns klaszterek közepe a hippokampusz elülső felében helyezkedett el mindkét oldalon (jobb MNI koordináták: $x=19$ $y=-13$ $z=-25$, klaszter méret: 27 voxel, korrigált $p_{FWEc}=0,05$; bal: MNI koordináták: $x=-24$ $y=-4$ $z=-25$, klaszter méret: 125 voxel, korrigált $p_{FWEc}=0,05$). Az egészséges személyekben 8 hét különbséggel (kezelés nélkül) megismételt vizsgálat során nem volt szignifikáns regionális szürkeállomány-koncentráció változás (véletlen vagy sorrendhatás kizárására végzett kontroll). cMDD: depressziós epizódban szenvedők ($n=32$), HC: egészséges önkéntesek ($n=15$), v1: első vizsgálat, v2: második vizsgálat 8 hét elteltével. A hibaszávok az átlag standard hibáját reprezentálják.

3.3.3 **Az amygdala szerepe a depresszióban**

A depresszióban szintén sokat tanulmányozott képkalkotó endofenotípus az amygdala-aktiváció mértéke negatív érzelmek feldolgozása során (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006, Savitz & Drevets, 2009). Az amygdala fontos szerepet játszik a szervezetet fenyegető ingerek monitorozásában (Harmer *et al.*, 2009a). Különösen fontos szerepe van a különböző érzelmeket mutató arcok felismerésében, a negatív érzelmi információk feldolgozásában, az érzelmi töltetű ismeretek tanulásában, és a memória érzelmi torzításának kialakulásában (Elliott *et al.*, 2011).

Depressziós betegekben fokozott amygdala-aktivációt észleltek nyugalomban, valamint szomorúságot és félelmet mutató arcok nézésekor, mely remisszióban is észlelhető volt (Hasler *et al.*, 2004, Savitz & Drevets, 2009, Stuhrmann *et al.*, 2011). Hasonlóan a depresszióban észleltekhez, a depresszió szempontjából magas családi rizikójú, de depresszióban soha nem szenvedett fiatalok és felnőttek szintén fokozott limbikus, elsősorban amygdala-aktivációval reagálnak a negatív érzelmek feldolgozására. Mindez jelzi, hogy már a betegség tüneteinek kialakulása előtt a negatív érzelmi torzításra jellegzetes agyi információfeldolgozás jellemző ezekre a személyekre (Gotlib *et al.*, 2014, Stuhrmann *et al.*, 2011).

Genetikai vizsgálatok arra utaltak, hogy az amygdala fokozott aktivációja, illetve az amygdala kapcsolata a cinguláris-prefrontális kéreggel genetikailag meghatározott, melyet elsősorban a szerotonerg gének szabályoznak (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006, Murphy *et al.*, 2013). Például Hariri és munkatársai (Hariri *et al.*, 2002) kimutatták, hogy a szerotonintranszporter gén (*SLC6A4*) hosszúság polimorfizmusának (5HTTLPR) S allélját hordozó személyek fokozott amygdala-aktivációval reagáltak félelmet mutató arcok nézésekor az LL genotípusúakkal szemben (Hariri *et al.*, 2002). További vizsgálatok szerint az S allélt hordozók amygdalája szorosabb kapcsolatot mutat a ventromediális prefrontális kéreggel, míg gyengébb kapcsolatot a szubgenuális cinguláris kéreggel averzív vagy félelmet mutató képek nézésekor. Ezek az eltérések a limbikus rendszer elégtelen felülről-lefelé irányuló kérgi gátlása révén hozzájárulhatnak a depresszió kialakulásához (Heinz *et al.*, 2005, Pezawas *et al.*, 2005).

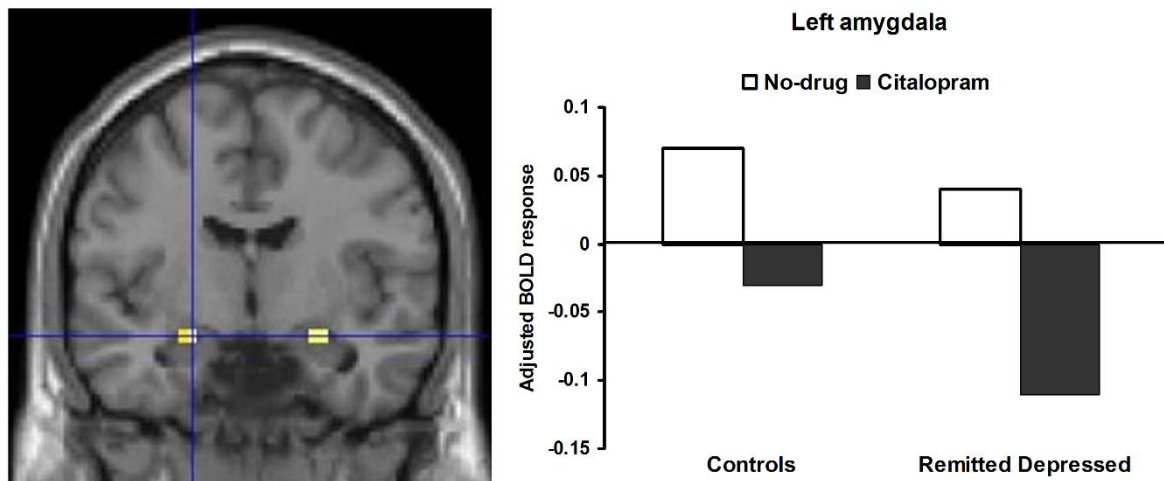
Ugyanakkor az antidepresszív kezelés hatékonyságának egyik legkorábbi markere az amygdala-aktiváció csökkenése negatív érzelmek feldolgozása során még egészségesekben is (Harmer *et al.*, 2006). Ennek megfelelően depressziós betegek tartós antidepresszív kezelése számos agyterületen normalizálta a negatív érzelmekre jelentkező fokozott amygdala-aktivációt és a pozitív érzelmeket kísérő csökkent aktivitást (Édes *et al.*, 2014, Harmer *et al.*, 2009a). Tehát az amygdala aktivitása a depressziós állapot súlyosságával párhuzamosan is mutat eltéréseket.

3.3.3.1 Eredmények és következtetések

3.3.3.1.1 Akut citalopram-kezelés hatása az amygdala aktivációra érzelemfeldolgozás során

A 7,5 mg i.v. adott citalopram injekció Arc érzelemfelismerés feladatra gyakorolt hatását vizsgálva a 14 tünetmentes depressziós és 12 kontroll személy képadatainak összehasonlítása során nem találtunk szignifikáns gyógyszerhatást, vagy gyógyszer x diagnózis interakciót az amygdalában a boldog-semleges és a szomorú-semleges arcok nézésekor (Anderson *et al.*, 2011a). Ezzel szemben az akut citalopram-kezelés félelemteli-semleges arcok nézésekor szignifikánsan csökkentette az amygdala aktivitását diagnózistól függetlenül (gyógyszer hatás: jobb: MNI koordináták: $x=32$ $y=0$ $z=-15$, $Z=2,81$, amygdalára korrigált $p_{FWE}<0,05$; bal: MNI koordináták: $x=-21$ $y=-7$ $z=-15$, $Z=2,77$ amygdalára korrigált $p_{FWE}<0,05$; 24. ábra).

24. ábra Az akut citalopram-kezelés hatása félelemteli arcok nézése során a kétoldali amygdalában



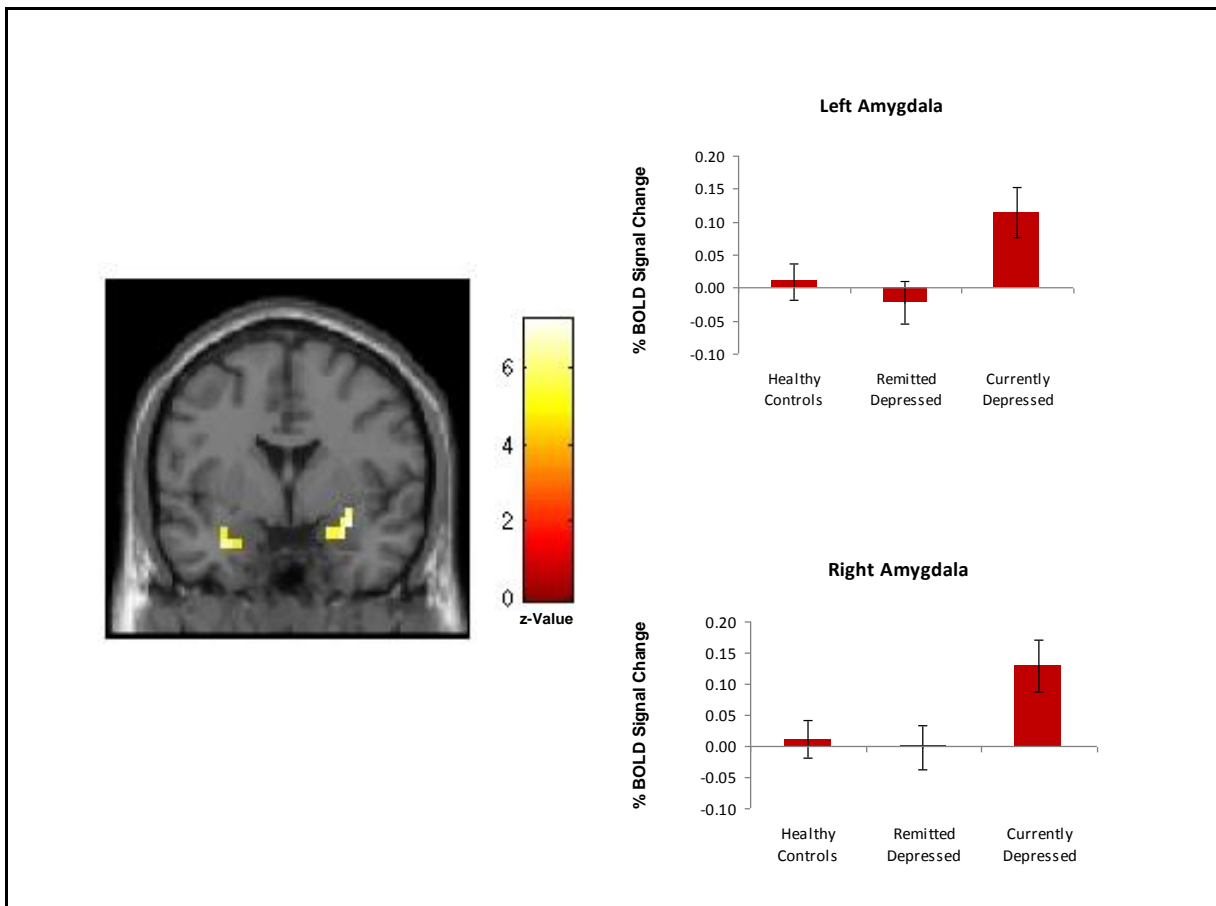
Mindkét oldali amygdalában BOLD jel csökkenést okozott az akut citalopram-kezelés (félelemteli – semleges arcok nézése), melyet mind a kontroll csoportban, mind a tünetmentes depressziósokban észleltünk.

Eredményeink alapján az akut SSRI hatás a félelemmel kapcsolatos információfeldolgozás csökkenéséhez vezet az amygdalában, mely eredményünk megerősíti a korábbi megfigyeléseket, és alátámasztja, hogy az amygdala-aktiváció csökkenése fenyegető érzelmi helyzetben a korai antidepresszív hatás potenciális képalkotó endofenotípusa (Harmer *et al.*, 2009a, Harmer *et al.*, 2006).

3.3.3.1.2 A szomorú arcok által kiváltott amygdala-aktivitás változása a depressziós tünetek és azok tartós citalopram kezelésének függvényében

A depresszió súlyosságának és a tartós (8 hétig tartó) citalopram kezelésnek (20-40 mg/nap) hatását vizsgáltuk az Arc érzemelfelismerés feladat által aktivált amygdalára depressziós epizódban lévő és egészséges személyek utánkövetéses vizsgálata során (REMEDI). Az eredményeket összehasonlítottuk a NewMood kutatás egészséges kontroll és tünetmentes depressziós betegeinek eredményeivel. Ezekből az elemzésekből kizártuk azokat a depressziós személyeket, akik szorongásos betegségben is szenvedtek (részletes módszertant lásd a 6.1.4 fejezetben).

25. ábra Az amygdala BOLD jel változás különbségei az egészséges önkéntesek, a tünetmentes depressziósok és a depressziós epizódban szenvedők között szomorú–semleges arcok nézésekor



Szignifikáns ANOVA csoporthatás a szomorú – semleges arcok nézésekor mindkét oldali amygdalában (jobb: MNI koordináták: $x=32$ $y=0$ $z=-15$, $Z=2,99$, $p_{FWE}=0,02$; bal: MNI koordináták: $x=-28$ $y=0$ $z=-25$, $Z=2,81$; $p_{FWE}=0,03$). A grafikonok az átlagos BOLD jel változást mutatják a csoportokban, a hibaszávok a szórást jelölik.

A keresztmetszeti eredmények kombinált elemzése során szignifikáns interakciót mutattunk ki a különböző érzelmek és a depresszió súlyossága között (Arnone *et al.*, 2012b).

Nevezetesen, post hoc tesztek igazolták, hogy az aktuális depressziós epizódban szenvedő személyek jobban aktiválták mindkét amygdalájukat a szomorú–semleges arcok nézésekor tünetmentes depressziósokkal (jobb: MNI koordináták: $x=32$ $y=0$ $z=-15$, $Z=3,60$, $p_{FWE}=0,002$; bal: MNI koordináták: $x=-28$ $y=0$ $z=-25$, $Z=3,36$; $p_{FWE}=0,006$), és egészséges önkéntesekkel (jobb: MNI koordináták: $x=21$ $y=0$ $z=-20$, $Z=2,83$, $p_{FWE}=0,03$; bal: MNI koordináták: $x=-28$ $y=0$ $z=-25$, $Z=2,73$; $p_{FWE}=0,03$; 25. ábra) összehasonlítva. A boldog vagy félelemteli arcok nézésekor nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

A 8 hetes után követés során megismételt fMRI vizsgálat kimutatta, hogy a különböző érzelmeket ábrázoló arcok nézésekor az amygdala-aktiváció nem változott az egészségesekben az első vizsgálathoz képest, míg a szomorú arcok gyengébben aktiválták a citaloprammal kezelt depressziósok amygdaláját (14. táblázat). Ez a hatás szignifikáns volt a klinikai remissziót mutató depressziósokban ($n=23$) és kisebb mértékben a teljes betegcsoportban is (2 személy a vérvizsgálat szerint nem szedte a citalopramot, 5 személy javult, de nem került remisszióba). Érdekes módon azonban az amygdala-aktiváció csökkenése nem korrelált szignifikánsan a depressziós tünetek vagy a szorongásos tünetek csökkenésével. A félelemteli arcok nézésekor nem találtunk szignifikáns hatást egyik csoportban sem.

14. táblázat Az utánkövetéses vizsgálat során szignifikánsan csökkent amygdala-aktiváció a szomorú–semleges arcok nézésekor a depressziós epizódban szenvedő önkéntesekben

Contrast Sad-Neutral	R/L	p(FWE)	MNI (x y z in mm)			z-score
All Repeaters (N=30)	R	0.028	32	-4	-20	2.87
Currently depressed (V1-V2)	L	0.054	-28	0	-25	2.61
Remitted (N=23)	R	0.003	32	-4	-20	3.59
Full remitters currently depressed (V1-V2)	L	0.018	-28	0	-25	3.03

További post hoc elemzés kimutatta, hogy a tünetmentes, tartósan remisszióban lévő depressziós személyek fokozottan aktiválják a jobb amygdalájukat (MNI koordináták: $x=32$ $y=0$ $z=-30$, $p_{FWE}<0,05$) a boldog–semleges arcok nézésekor a citalopram kezelés mellett remisszióba került személyekkel összehasonlítva (második vizsgálat). A szomorú vagy félelemteli arcok nézésekor nem volt szignifikáns különbség a két csoportban.

Összefoglalva, míg az akut SSRI kezelés egészségesekben és tünetmentes depressziósokban egyaránt csökkenti a félelemteli arcok okozta aktivációt, addig a depressziós epizódra a szomorú arcok által fokozott amygdala-aktiváció jellemző, melyet normalizál a 8 hetes citalopram kezelés remisszióba kerülő betegekben. A depressziós epizód

alatt nem láttunk a félelemtel arcok nézésekor szignifikánsan fokozott amygdala-aktivációt, mely felveti, hogy a fokozott amygdala-aktiváció a félelemtel arcok nézésekor inkább a szorongásra jellemző endofenotípus. A tartós remisszióban lévő depressziósok amygdala-aktivitása nem tér el az egészségesekétől egyik érzelem esetén sem, azonban a boldog arcok nézésekor fokozottan aktiválják a jobb amygdalát a gyógyszeres kezelés hatására remisszióba került depressziósokhoz képest, mely a tartós remisszió endofenotípusa lehet. Fontos azonban kiemelni, hogy bár kandidáns gén vizsgálatok alapján az amygdala-aktiváció az érzelem feldolgozás során genetikailag meghatározott, az amygdalára kifejtett antidepresszív hatás genetikai háttere szisztematikus család, iker és megfelelő elemszámú eset – kontroll vizsgálatok hiányában nem ismert.

3.3.4 A cinguláris kéreg szerepe depresszióban

A cinguláris kéreg, mely Broca beosztása szerint a limbikus rendszer részét képezi, számos alterületre osztható, melyek komplex kapcsolatban állnak az agy egyéb területeivel (Bush *et al.*, 2000). Összetett kapcsolatai révén a cinguláris kéreg fontos szabályozó szerepet tölt be az érzelmi folyamatok, a kognitív folyamatok és a fájdalom szabályozásában (Édes & Juhász, 2016, Shackman *et al.*, 2011).

Kezdeti elképzelések szerint az elülső cinguláris kéreg (ACC) rostrális-ventrális területei az érzelem- és hangulatszabályozás fő központjai. Ezt támasztják alá azok a vizsgálatok, melyek szerint depresszióban ezeken a területeken a metabolikus aktivitás eltér az egészséges kontroll személyekétől, sőt, a kezelésre reagáló betegekben a metabolikus aktivitás normalizálódik, míg a terápiarezisztens személyekben nem (Mayberg, 2003). Ugyanakkor számos vizsgálat talált depresszióval kapcsolatos eltérést a dorzális ACC területein is. Nevezetesen szomorú érzelem indukálása mind depressziósokban, mind magas neuroticizmus pontszámmal rendelkező egészséges személyekben aktiválta a dorzális ACC-t is (Elliott *et al.*, 2011, Mayberg, 2003). Mindez rávilágít arra, hogy az ACC az érzelmi és kognitív folyamatok integrálása és modulálása révén fontos szerepet játszik a negatív érzelmi torzítás kialakulásában (Disner *et al.*, 2011, Elliott *et al.*, 2011, Mayberg, 2003, Shackman *et al.*, 2011).

A hátsó cinguláris kéreg (PCC) feladata is összetett. Szerepet játszik az arousal, azaz a szervezet aktivációs szintjének kialakításában. Legaktívabb akkor, amikor az agy nyugalmi éber állapotban van, így egyik fontos központja az úgynevezett default mode networknek (DMN). Ezen kívül szabályozza a figyelem külső vagy belső ingerekre irányulását és a figyelmi fókusz terjedelmét (Leech & Sharp, 2014). Depressziós betegekben a PCC fokozottan aktív és erősebb összeköttetést mutat a szubgenuális ACC-vel. Mind a PCC aktivitásának mértéke,

mind a PCC - ACC kapcsolatának erőssége korrelációt mutat a depresszióban jellegzetes ruminációval (Johnson *et al.*, 2009, Leech & Sharp, 2014, Mayberg, 2003).

A cinguláris kéreg szürkeállomány-térfogatának örökletessége $h^2=0,29$, területenként jelentős variabilitást mutatva ($h^2=0,0-0,54$), kisebb értékekkel a rostrális és nagyobb értékekkel a poszterior területeken (Kremen *et al.*, 2010, Wright *et al.*, 2002). Újabb ikervizsgálatok alapján a cinguláris kéreg ventrális területeinek fehérállományi kapcsolatrendszere (Diffusion Tensor Imaging [DTI], Fractional Anisotropy [FA] és Mean Diffusivity [MD]) gyengén örökletes ($h^2=0,0-0,32$), dorzális területeinek fehérállományi kapcsolatrendszere közepesen örökletes ($h^2=0,45-0,73$), míg a fasciculus uncinatus fehérállományi kapcsolatrendszere erősen örökletes ($h^2=0,37-0,80$) (Budisavljevic *et al.*, 2016). További vizsgálatok kimutatták, hogy egymásnak ütköző információk feldolgozása (interference processing) során a dorzális ACC aktivitásának örökletessége $h^2=0,38$ (Matthews *et al.*, 2007). Az N vissza (N back) munkamemória feladat során a dorzális ACC aktivitásának örökletessége közepes-magas ($h^2=0,40-0,65$), míg a rostrális-ventrális ACC aktivitásának örökletessége alacsonyabb ($h^2=0,20-0,39$; Blokland *et al.*, 2011)). Továbbá a PCC összeköttetések erőssége nyugalomban $h^2=0,42$ örökletességet mutatott (Glahn *et al.*, 2010b).

Figyelembe véve a cinguláris kéreg rendkívül fontos integratív szerepét az érzelmi és fájdalom információk komplex kognitív feldolgozásában, valamint anatómiai jellegzetességeinek és működésének örökletességét, számos pszichiátriai betegség vizsgálatában alkalmazzák ígéretes endofenotípusként (Budisavljevic *et al.*, 2016).

3.3.4.1 Eredmények és következtetések

3.3.4.1.1 A CREB1 rs2253206 polimorfizmusának hatása a szomorú arcok nézése során

A szomorú érzelem feldolgozás agyi folyamatait tovább vizsgálva a másik, neuroplaszticitásban szintén fontos szerepet betöltő génünk, a CREB1 rs2253206 polimorfizmusának hatását is elemeztük a szomorú - semleges arcok nézése által fokozottan aktivált régiókban (Juhász *et al.*, 2011). Ahogy már említettük, nem befolyásolta a parahippokampális régió aktivitását, azonban szignifikánsan nagyobb BOLD jelet észleltünk a ritkább A allélt hordozókban számos régióban, többek között a középső cinguláris kéregben (15. táblázat, 26. ábra).

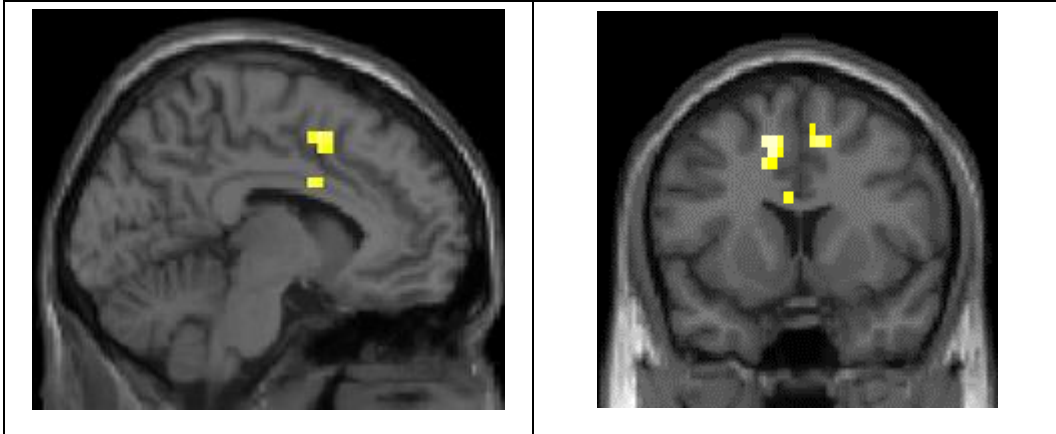
15. táblázat Egészségesekben szignifikánsan aktívabb agyi régiók szomorú arcok nézése során a CREB1 A allélt hordozókban GG genotípusú személyekkel összehasonlítva

	Hemisphere	BA	MNI			Z	p _{FDR}
			x	y	z		
CREB1 A>GG							
Middle cingulate gyrus	R	24/32	25	14	35	3.76	0.019
	L		-11	7	50	3.42	0.019
Precuneus	R	7	18	-56	40	3.39	0.019
	L		-18	-60	45	3.61	0.019
Middle temporal gyrus	R	37	39	-60	0	2.99	0.027
Superior temporal gyrus	R	22	60	-49	20	2.88	0.030
Thalamus	R		28	-28	0	2.93	0.029
Cuneus	L	17	-21	-81	5	2.76	0.036

Ezen eredményeink rámutattak, hogy a gyengébb neuroplasztikus kapacitás nemcsak a parahippokampális érzelemfeldolgozás folyamatát befolyásolja, hanem diffúz, már az egészségesekben is megjelenő hatása van a depresszív hangulattal kongruens szomorú érzelmek feldolgozásra. Különösen érdekes a középső cinguláris kéreg fokozott aktivációja a ritkább allélt hordozókban a depresszió szempontjából, hiszen ez az agyterület döntő szerepet játszik az önvádolás létrejöttében is, mely a depressziós betegekre jellemző tünet (Elliott *et al.*, 2011, Shin *et al.*, 2000)

26. ábra A *CREB1* rs2253206 hatása a BOLD jel változásra szomorú érzelem agyi feldolgozása során

CREB1 rs2253206 A>GG



A *CREB1* rs2253206 A allél hordozói ($n=25$) fokozottan aktiválták a középső cinguláris kéreg területét szomorú-semleges arcok nézése során a GG genotípus hordozókkal ($n=8$) összehasonlítva. A szignifikáns régió bemutatására a WFU Pickatlas (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) által definiált középső cinguláris kéreg aktivitását ábrázoltuk ($p_{unc} \leq 0,01$).

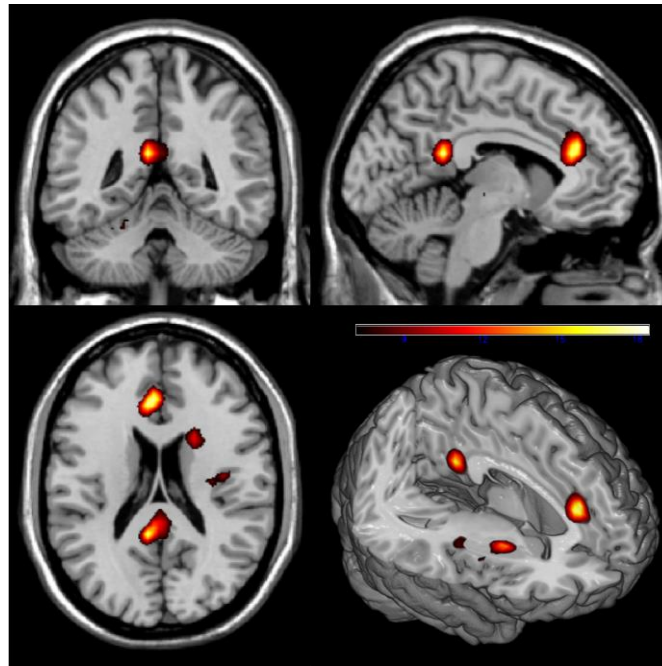
3.3.4.1.2 A *TOMM40* rs2075650 polimorfizmusának hatása a szomorú arcok nézése során

A korábbiakban tárgyaltuk, hogy az Alzheimer-betegségre is hajlamosító *TOMM40* rs2075650 polimorfizmus G alléja növeli az élettartam depresszió kockázatát, valamint a depressziósokban tapasztalt csökkent extroverzió, és a depressziós epizód alatt fokozott negatív memória torzulás és gyengébb tervezési funkciók révén valószínűleg a depresszió rossz prognózisának markere (Mcfarquhar et al., 2014). A továbbiakban vizsgáltuk, hogy az Arc érzelemfelismerés feladat során hogyan befolyásolja ez a genetikai változó az aktivációt azokban az agyi régiókban, melyek esetén korábbi vizsgálatok eltérést találtak mind depresszióban, mind pedig Alzheimer-betegségben. Ezek a hátsó (PCC) és az elülső (ACC) cinguláris kéreg, a hippokampusz, az amygdala és a Brodmann 46-os terület (részletes módszertani leírást lásd a módszertani fejezetben).

Eredményeink szerint a szomorú versus semleges arcok nézésekor a rizikó G allélt hordozók szignifikánsan gyengébben aktiválták a bal PCC (MNI koordináta: $x=-7$ $y=-46$ $z=20$, $F(1,51)=17,34$ $p_{FWE}=0,045$) és bal ACC (MNI koordináta: $x=-4$ $y=35$ $z=20$, $F(1,51)=17,62$ $p_{FWE}=0,041$) területét (27. ábra). Sem a diagnózis, sem a diagnózis x gén interakció nem mutatott szignifikáns hatást a kiválasztott agyi régiókban, arra utalva, hogy a bal cinguláris kéreg területein észlelt gyengébb aktivitás a *TOMM40* gén hatásának tudható be, és már

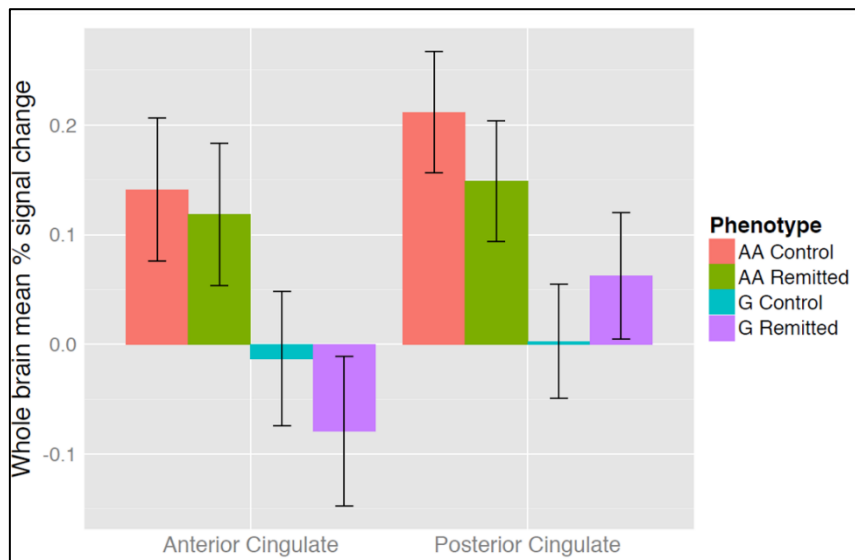
egészséges kontroll személyekben is észlelhető az eltérés (28. ábra). Az örömteli és félelmet mutató arcok nézésekor nem találtunk szignifikáns genetikai hatást a vizsgált agyterületeken.

27. ábra A *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmus G allél hordozóiban gyengébben aktivált agyi területek szomorú – semleges arcok nézésekor, az Arc érzelemfelismerés feladat fMRI változatának alkalmazásakor



A kiemelt régiókban a BOLD válasz %-os változásának szignifikancia szintje: $p_{FWE} < 0,5$;
A vizsgált és a korrekcióban használt választott régiók (ROI-k): hátsó (PCC) és az elülső (ACC) cinguláris kéreg, a hippocampus, az amygdala és a Brodmann 46-os terület

28. ábra A TOMM40 gén rs2075650 polimorfizmus G allélja nem mutat interakciót a diagnózissal a szomorú – semleges arcok nézésekor, az Arc érzelmefelismerés feladat fMRI változatának alkalmazásakor



A hibasávok a 90%-os konfidencia intervallumot mutatják.

Eredményeinket összefoglalva, feltehetőleg a szomorú – semleges arcok nézésekor elégtelenül aktiválódó cinguláris kéreg mint endofenotípus közvetíti a *TOMM40* gén rs2075650 polimorfizmusának depressziórizikót növelő hatását. Ezen belül a dorzális ACC-t érintő funkciózavar magyarázhatja a depresszió rosszabb prognózisára utaló (Pizzagalli, 2011) egyéb személyiségjegyekben és gyengébb kognitív funkciókban megnyilvánuló eltéréseket, valamint a PCC elváltozásai az Alzheimer-betegséggel közös genetikai rizikót (Ferencz *et al.*, 2012).

3.3.4.1.3 Akut citalopram kezelés hatása az elülső cinguláris kéregre érzelmefeldolgozás során

Fenti vizsgálatainkban igazoltuk, hogy a neuroplaszticitásban, illetve az agy energiaháztartásában szerepet játszó genetikai variánsok befolyásolják az ACC dorzális részének működését szomorú érzelmek feldolgozása során. Azonban közismert, hogy a szerotonin visszavételét gátló antidepresszívumok, így a citalopram is, klinikailag észlelhető hangulatjavító hatásukat csak néhány hét elteltével fejtik ki (Castren, 2005).

A fentiekben alkalmazott Arc érzelmefelismerés feladatot 14 tünetmentes depressziós és 12 kontroll önkéntes megismételte 7,5 mg i.v. adott citalopram injekció után (lásd. 6.1.1.1.3 fejezet, (Anderson *et al.*, 2011a)). Az ACC területén nem találtunk aktivitáskülönbséget a szomorú és félelemtel arcok nézése által okozott agyi aktivációban a citalopram alkalmazása

mínusz a gyógyszer nélkül végzett összehasonlítás során. Ugyanakkor mind a semleges (– nyugalom kontraszt) arcok (MNI koordináták: $x=-7$ $y=28$ $z=25$, $Z=3,77$ $p<0,001$) mind az örömteli (– semleges kontraszt) arcok (MNI koordináták: $x=-11$ $y=49$ $z=0$, $Z=3,88$ $p<0,001$, $p_{FDR}<0,05$) nézése esetén fokozott bal ACC aktivációt váltott ki az akut citalopram alkalmazása. Ezek a hatások mind az egészséges, mind a tünetmentes depressziós személyekben egyaránt megfigyelhetőek voltak.

Eredményeink tehát arra utalnak, hogy a szerotonin valószínűleg modulálja a potenciálisan kiugró (salient) információk korai vizuális feldolgozását, és megerősítik ebben a folyamatban az ACC szerepét. Tekintettel arra, hogy a negatív érzelmek feldolgozásakor nem láttunk hasonló BOLD szignál növekedést az ACC területén, feltételezzük, hogy az akut szerotonerg manipuláció az ACC-n keresztül inkább a pozitív érzélem feldolgozásra hat a korábbi hipotéziseknek megfelelően (Harmer *et al.*, 2009a). Az Arc érzélemfelismerés feladat elemzésekor kapott eredményeink alapján tehát az akut antidepresszív hatás során is feltehetőleg endofenotípusként vizsgálható a pozitív érzelmeket mutató arcok által kiváltott ACC területén mérhető BOLD szignál változás. További vizsgálatokat igényel, hogy meghatározzuk ennek a változásnak a predikciós értékét az antidepresszív kezelés hatékonyságában.

3.3.5 A hipotalamusz szerepe a depresszióban

Végül fontos kiemelni a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely (HPA) kóros működését depresszióban, mely a depresszióban észlelt fokozott stresszérzékenység egyik fontos eleme (Hasler *et al.*, 2004, Pariante, 2006, Raison & Miller, 2003).

Számos humán- és állatvizsgálat igazolta, hogy a depresszió kialakulásában a HPA-tengely funkciózavara jelentős szerepet tölt be (Pariante, 2006, Raison & Miller, 2003). A depressziósokban észlelt fokozott stresszválasz hátterében részben a glukokortikoid receptorok rezisztenciája, következményes károsodott negatív feedback gátlás, és így fokozott HPA aktivitás állhat (Pariante & Miller, 2001). Ez a fokozott HPA aktivitás különösen jellemző a *BDNF* rs6265 Met/Met genotípust hordozókra (Schule *et al.*, 2006). Ezen túlmenően kimutatták, hogy a korai életkorban elszenvedett negatív életesemények egy egész életen át tartó epigenetikai módosulást okoznak a glukokortikoid receptorokon, mely károsítja a hippokampusz gátló hatását a HPA-tengely működésére (Gotlib *et al.*, 2014, McGowan *et al.*, 2009).

A depressziós betegekben és a depresszió szempontjából magas rizikójú személyekben a kóros kortizolválasz az aktuális hangulattól függetlenül jelen van, valamint kóros kortizolválasz észlelhető a depressziósok egészséges rokonaiban is. Mindez arra utal,

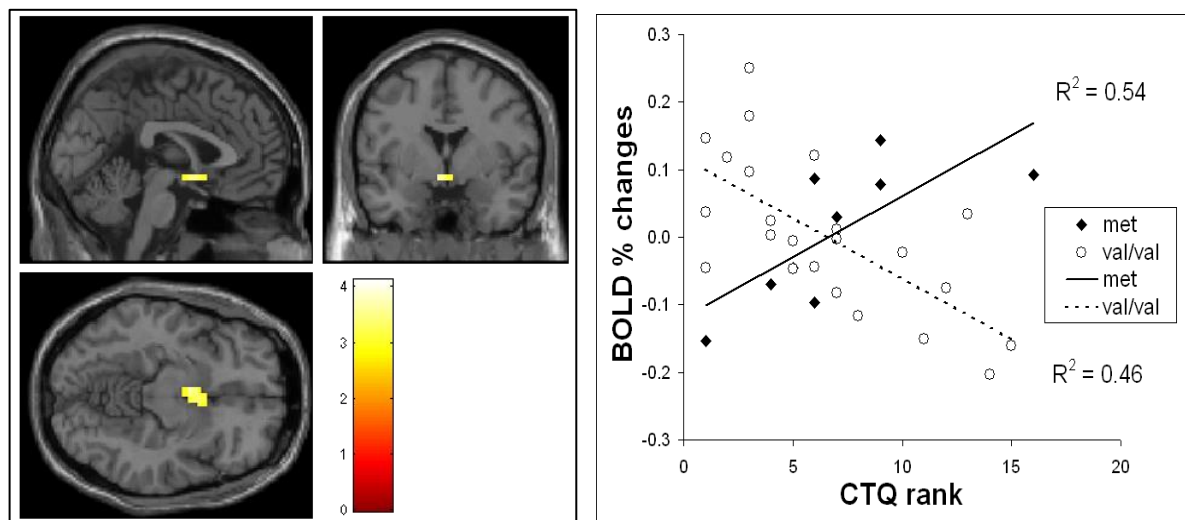
hogy a HPA-tengely funkciózavara állapottól független és családi halmozódást mutató fenotípus a depresszió vonatkozásában (Hasler *et al.*, 2004). A plazmában mérhető akut kortizolválasz örökletességét $h^2=0,14-0,45$ -re becsülik ikervizsgálatok alapján, bár újabb SNP örökletességvizsgálatok ennél kisebb mértékű örökletességre, és nagymértékű, akár hosszútávú környezeti hatásokra utalnak (Neumann *et al.*, 2017).

3.3.5.1 Eredmények és következtetések

3.3.5.1.1 A BDNF gén rs6265 polimorfizmusa és a gyermekkori negatív életesemények interakciója a negatív érzelem feldolgozás során

A fenti megfigyelések és azon saját eredményeink alapján, mely szerint a *BDNF* rs6265 *Met* allélt hordozó személyek rizikója fokozott a depresszióra a gyermekkori negatív életesemények elszenvedése után, vizsgáltuk, hogy ez a gén x környezet interakció egészséges személyekben befolyásolja-e az agy aktivitását szomorú arcok nézésekor. Eredményeink szerint (Juhász *et al.*, 2011) a hipotalamusz fokozott BOLD szignál aktivációt mutatott mindkét oldalon *BDNF* rs6265 *Met* allélt hordozókban növekvő számú gyermekkori negatív életeseménnyel korrelációban (jobb oldal: $p_{FDR}=0,027$, bal oldal: $p_{FDR}=0,015$; 29. ábra). Más érzelmek (félelem, boldogság), illetve a *CREB1* rs2253206 vonatkozásában nem találtunk szignifikáns interakciót.

29. ábra A *BDNF* rs6265 polimorfizmusa befolyásolja a hipotalamusz BOLD válaszát a gyermekkori negatív életeseményekkel interakcióban szomorú arcok nézésekor



A *BDNF* rs6265 *Met* allél hordozók fokozottan aktiválják a hipotalamuszt a növekvő gyermekkori negatív életesemény pontszámmal korrelációban, míg a *Va/Va* genotípusú személyekben ellenkező irányú korrelációt látunk

Eredményeink tehát alátámasztják azokat a korábbi megfigyeléseket, mely szerint a *BDNF* rs6265 *Met* allélt hordozók érzékenyebbek a gyermekkori negatív életesemények hosszútávú hatásaira, mely negatív ingerek hatása a hipotalamuszban fokozott agyi aktivitásváltozáshoz vezet. Továbbá a depresszióval kapcsolatos endofenotípusok kutatása szempontjából fontos, hogy ez a hatás egészséges személyekben is mérhető, még a tünetek megjelenése előtt, szomorú arcok nézésével kiváltott érzelmi információ feldolgozása során (Arc érzelemfelismerés feladat szkennert változata, leírását lásd a részletes módszertani részben).

4 Összefoglalás

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 a 16. táblázat mutatja be, a 17. táblázatban a depressziós állapot, míg a 18. táblázatban a citalopram kezelés hatásait foglaltuk össze. Végül az általunk vizsgált potenciális endofenotípusok további alkalmazásának lehetőségeit a depresszió kutatásában a 19. 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.*, 2009a, 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.

16. 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

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 személyiség spektrum genetikai hátterének vizsgálata (Juhász *et al.*, 2009a, 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)).

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.*, 2009a, 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 folátútvonalon 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 út vonal 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.

17. 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 (szomorúsemleges arcok)	↓ BOLD (szomorúsemleges arcok, MDD epizódhoz képest, korrelált a javulás mértékével)	
Amygdala	↑ BOLD (szomorúsemleges arcok)	≈ BOLD (szomorúsemleges arcok, kontroll személyekhez képest)	
Cinguláris kéreg		≈ BOLD (szomorúsemleges 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

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 válaszadás 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 rizikófaktora, és ez hozzájárulhat a depressziós epizódok visszatéréséhez. Ugyanakkor a depressziós epizódban szenvedők kevésbé pontosan ismerték fel az érzelmet mutató arcokat, függetlenül az érzelem pozitívásától vagy negativitásától, azaz esetükben csökkent a specifikus érzelmek diszkriminációja, melyet a társas visszahúzódnásra (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).

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

Vizsgálataink alapján a hippocampusz funkciózavarára érzékeny téri-vizuális tanuláson alapuló epizodikus memória-folyamatok (melyet a PAL feladattal mértünk) a depresszió endofenotípusaként rizikógének (pl. *ATP6V1B2*) vizsgálatára alkalmasak (Gonda *et al.*, 2016). Ezzel szemben az érzelmi szótanulással vizsgált memória-folyamatok a depressziós epizód kimenetének markerei lehetnek (pl. depresszióban szenvedők esetén a *TOMM40* gén rizikó allélja hajlamosít 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 funkcióképesség-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 hajlamosító rizikó genetikai variánsok (pl. *TPH2*) vizsgálatára alkalmas (Juhász *et al.*, 2010).

4.3 Melyik képző endofenotípusok alkalmazhatók a depresszió kutatásában?

I. A hipokampusz 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.*, 2012b).

Ugyanakkor akut citalopram kezelés hatására a hipokampusz 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 hipokampusz szürkeállomány-koncentrációja is jelentős állapotfüggő változást mutatott a depresszió tartós (8 hét) antidepresszív kezelése során (Arnone *et al.*, 2013). A remisszióba került személyekben a hipokampusz szürkeállomány-koncentrációja növekedett és huzamos gyógyszermentes remisszió esetén nem mutatott szignifikáns eltérést az egészséges kontrollokhoz képest, jelezve, hogy a kisebb hipokampális 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.*, 2012b). 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.*, 2012b). 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.

18. 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 (félelemtelisemleges 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 (Juhász *et al.*, 2011). A depresszióval kapcsolatos endofenotípusok kutatása szempontjából fontos, hogy ez a hatás egészséges személyekben már a tünetek megjelenése előtt mérhető.

19. 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	+			
	Érzelemfelismerés	+ (negatív bias)		+ (negatív bias ↓, pozitív bias)	állapot (diszkrimináció) relapszus (negatív bias)
	Érzelmi 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

4.4 Az endofenotípusok alkalmazásának jövője a depresszió kutatásában

A depresszió patomechanizmusának kutatása az utóbbi években a nagy konzorciális kutatások irányába tolódott el, elsősorban annak a felismerésnek köszönhetően, hogy számos genetikai rizikóvariáns egyenként gyenge hatással járul hozzá a depresszió kialakulásához. Bár több betegség esetén ez a módszertan rövid idő alatt szignifikáns eredményekhez vezetett, a depresszió vonatkozásában a siker sokáig elmaradt, melynek hátterében a fenotípus heterogenitása és a diagnózison belüli alcsoportok elkülönítésének hiánya merült fel (Flint & Kendler, 2014). A szigorú eset-kontroll vizsgálatokon történt túllépés és a dolgozatban is tárgyalt önbevallásos tünetekre, személyiségvonásokra, kognitív és képalkotó fenotípusokra épült vizsgálatok azonban új és érdekes információkat szolgáltathatnak.

Egy nemrégiben megjelent teljes genom asszociációs vizsgálat igazolta, hogy a klinikailag diagnosztizált depresszió és az önbevallásos kérdőíveken alapuló depresszió, valamint a depressziós tünetek genetikailag jelentős átfedést mutatnak ($r_g=0,725$), így ezek a fenotípusok is alkalmasak és megbízhatóak a depresszió patomechanizmusának vizsgálatára (Hyde *et al.*, 2016). A módszer alkalmazása első ízben 15 genetikai rizikóvariánst mutatott ki a depresszió hátterében, majd nagyobb kohorton megismételve a vizsgálatot jelenleg 44 egymástól független genetikai lókuszt sikerült azonosítani (Wray *et al.*, 2018). Egy másik teljes genom asszociációs vizsgálat alapján a neuroticizmus, a depressziós tünetek és a szubjektív jóllét érzése szintén erős genetikai korrelációban áll ($|r_g| \cong 0,8$), igazolva, hogy a személyiségvonások vizsgálata is jelentős előrelépést jelenthet a pszichiátriai betegségek hátterének megértésében (Okbay *et al.*, 2016). Bár ezek a vizsgálatok egyre több gént ismernek fel a depresszió hátterében, ezeknek a géneknek és genetikai variánsoknak a funkciója legtöbb esetben nem ismert. Így a fentebbiekben tárgyalt potenciális endofenotípusoknak jelentős szerepe lehet a rizikógének hatásmechanizmusának megismerésében. Továbbá fontos eredményeket szolgáltathat a vizsgált fenotípusok együttes elemzése, például a személyiségvonások (Lo *et al.*, 2017) vagy tünetegyüttesek komplex modellezése genetikai vizsgálatokban (Bush *et al.*, 2016).

A kognitív fenotípusok vizsgálata esetén rendkívül nagy előrelépést jelentett annak igazolása, hogy az általános kognitív funkciók szintén poligénes örökletességet mutatnak és a rizikó genetikai variánsok számos neuropszichiátriai betegséggel jelentősen átfednek (Davies *et al.*, 2015, Lam *et al.*, 2017). Továbbá igazolódtott az is, hogy a különböző neuropszichiátriai betegségek rizikó genetikai variánsai elsősorban az adott genetikai variánsra jellemző kognitív profilt hoznak létre a tünetmentes hordozókban (Stefansson *et al.*, 2014). Így bár a kognitív fenotípusok megfelelnek az endofenotípus elvárásoknak, gyakran

nehéz tetten érni a kognitív eltéréseket a tünetmentes, azonban genetikailag heterogén betegpopulációban. Jelen pillanatban a legnagyobb kihívást az jelenti, hogy nem állnak rendelkezésre olyan nagyméretű kohortok, melyek egységes és részletes kognitív fenotípus adatokkal rendelkeznének, így az egyes, speciális kognitív funkciók depresszióban és más neuropszichiátriai betegségekben betöltött szerepére és a háttérben álló biológiai folyamatokra csak kisebb vizsgálatok alapján tudunk következtetni.

Az agyi képalkotó vizsgálatok esetén is a nagy elemszámú, több kutatócsoport együttműködésével készült elemzések kerültek előtérbe. Módszertani okokból ezek a kutatások elsősorban a szerkezeti eltérések analízisére alkalmasak. A kezdeti eredmények alapján depresszió esetén kortikális szürkeállomány-csökkenését írtak le az orbitofrontális kéreg, az elülső (ACC) és hátsó (PCC) cinguláris kéreg, az inzula, és a temporális lebeny területén (Schmaal *et al.*, 2017), valamint szubkortikálisan a hippokampusz területén (Schmaal *et al.*, 2016). Ezek a kiterjedt kortikális eltérések nem mutattak összefüggést a betegség jellemzőivel felnőttekben (első vagy visszatérő epizód, életkor a betegség kezdetekor, tünetek súlyossága), azonban a hippokampális szürkeállomány-csökkenés kifejezettebb volt a visszatérő depressziós epizódokban szenvedő betegekben és a korai kezdetű depresszióban. A fentiekén kívül egy a nyugalmi agyi összeköttetéseket vizsgáló kutatás a depresszió 4 altípusát mutatta ki, melyek klinikai tünetek alapján nem különíthetők el, azonban eltérő limbikus és frontális kortikális összeköttetési mintázatot mutatnak (Drysdale *et al.*, 2017). A fentiek alapján további vizsgálatok szükségesek a depresszió szerkezeti képalkotó endofenotípusainak genetikai és longitudinális vizsgálatára a betegség neurobiológiai mechanizmusainak részletesebb megismerése érdekében. Ezen kívül további, nagy elemszámú, azonos paradigmával és módszertannal végzett funkcionális képalkotó vizsgálatok szükségesek a szerkezeti eltérésekkel összefüggő funkcionális endofenotípusok azonosítására, melyek segítséget jelenthetnek a homogénebb betegcsoportok azonosításában, a betegség prognózisának és a kezelés hatékonyságának felmérésében.

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 személyiség spektrum 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 állapotra (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 szolgáltatottunk 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 hippocampusz és az amygdala képzőanyag tulajdonságai részben genetikailag meghatározottak, eredményeink szerint a hippocampusz morfológiai eltérései és az amygdala funkciózavara a depresszió kezelése során visszafordítható, azaz a hippocampusz csökkent szürkeállomány-koncentrációja és az amygdala fokozott aktivitása szomorú érzelmek hatására a depressziós állapot lehetséges képzőanyag 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. Részletes módszerek

6.1 Résztvevők

Kutatási vizsgálatainkat a helyi etikai bizottságok engedélyével végeztük a Helsinkai Nyilatkozatnak megfelelően (2004). A vizsgálatainkban résztvevő önkéntesek felvilágosítás után írásbeli beleegyező nyilatkozatot töltöttek ki minden esetben.

6.1.1 *NewMood*

A NewMood kutatás (New Molecules for Mood Disorders, Sixth Framework Program of the EU, LSHM-CT-2004-503474) célja a depresszió kialakulásához hozzájáruló genetikai rizikófaktorok azonosítása volt. A konzorciumban résztvevő 13 kutatóközpont közül Manchesterben és Budapesten olyan humán populációgenetikai vizsgálatokat végeztünk, melyek a két kutatóközpont által összehangolt módszertant alkalmaztak a depresszióhoz vezető endofenotípusok mérésére és ezek genetikai rizikófaktorainak azonosítására. A vizsgált genetikai variánsok a korábbi állatkísérletek és humán vizsgálatok alapján azonosított kandidáns génekben elhelyezkedő polimorfizmusok voltak.

6.1.1.1 Manchester

A manchesteri önkénteseket családorvosok, valamint a NewMood kutatás számára tervezett honlapon megjelenő hirdetés segítségével gyűjtöttük. A jelentkező önkéntesek számára postai úton küldtük el az írásbeli tájékoztatást a vizsgálat részleteiről, az aláírandó beleegyező nyilatkozatot, valamint egy, a vizsgálat számára speciálisan összeállított rövid kérdőívcsomagot.

6.1.1.1.1 *Első szint*

N=2004, 18 és 60 év közötti résztvevő küldte vissza kitöltve a fentebb részletezett postán eljuttatott anyagokat. Közülük n=1520 résztvevő egyezett bele a genetikai vizsgálatba is és küldte vissza a genetikai mintát. A résztvevők többsége nő volt (68%), és 48% számolt be élete folyamán elszenvedett depresszióról. A teljes mintában az európai fehér etnikumú résztvevők aránya 92% volt, ezért a más etnikumú résztvevőket a genetikai vizsgálatokból kizártuk. Amennyiben elsőfokú családtagok (önbevallásos kérdőív alapján) is visszaküldték a kérdőívet és a genetikai mintát, random módon csak 1 személy került be a genetikai vizsgálatokba. Kérdésfeltevésünktől függően a teljes mintát, a genetikai vizsgálatra alkalmas mintát (n=1389), vagy a pszichiátriai betegségek szempontjából is szűrt mintát (n=1269; önbevallás alapján pszichotikus betegségben, bipoláris betegségben és

kényszerbetegségben szenvedők kizárása utáni minta) vizsgáltuk. Minden tudományos közleményünk tartalmazza a vizsgált minta demográfiai adatait.

6.1.1.1.2 Második szint

A NewMood vizsgálat második szintjének célja a kérdőívvel felvett adatok validálása volt klinikai diagnosztikus interjú és további kérdőívek segítségével. Ezen kívül a résztvevők neuropszichiátriai feladatokat végeztek. Ezen a szinten n=145 olyan résztvevő vett részt, aki az első szint teljesítése után vállalkozott a személyes interjúra. Rajtuk kívül további n=119 résztvevő vett részt a második szint vizsgálatában. A n=264 résztvevő 70%-a volt nő, 58%-uknál igazolódott élettartam depresszió, azaz tüneteik kimerítették a DSM-IV major depressziós zavar diagnosztikus kritériumait (American Psychiatric Association, 2000) életük valamely pontján. Közülük n=99 a vizsgálat idején teljes remisszióban volt (MADRS pontszám ≤ 10 , lásd 6.3.2 fejezet), míg n=30 akut depressziós epizódban szenvedett.

6.1.1.1.3 Harmadik szint

A NewMood vizsgálat harmadik szintjének „a” alvizsgálatában 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). Az egészséges kontrollok esetén feltétel volt, hogy családi anamnézisében se szerepeljen depresszió.

A NewMood vizsgálat harmadik szintjének „b” alvizsgálatában 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 tünetmentes depressziós résztvevők esetén feltétel volt, hogy legalább 6 hónapja gyógyszermentesek legyenek.

6.1.1.2 Budapest

A budapesti NewMood vizsgálatot a manchesteri első szintű vizsgálatnak megfelelően terveztük meg. A budapesti önkénteseket családorvosi praxisokban, távoktatásban résztvevő felnőttek és hirdetésre jelentkezők körében gyűjtöttük. A jelentkező önkéntesek a manchesteri kérdőívcsomag magyar megfelelőjét töltötték ki, és genotipizálásuk azonos módon történt. A vizsgálat részleteiről írásbeli tájékoztatást kaptak és valamennyien beleegyező nyilatkozatot írtak alá. Ezen felül a résztvevők kitöltöttek egy bővített kérdőív csomagot is, mely Manchesterben nem került felvételre. Budapesten második és harmadik szintű vizsgálat nem történt, bár egy független kisebb mintán a kérdőívek validálása megtörtént.

A fentiek során összesen $n=1139$ fő jelentkezett a NewMood vizsgálatba (70% nő, 19% élt át depressziós epizódot önbevallás alapján, 99% európai fehér etnikumú), közülük genetikai vizsgálatra $n=1053$ személy volt alkalmas (genetikai vizsgálatba beleegyezett, európai fehér etnikumú, közvetlen családtag random kizárása), és $n=1012$ személy a pszichiátriai betegségek szempontjából is szűrt mintába tartozott (önbevallás alapján pszichotikus betegségben, bipoláris betegségben és kényszerbetegségben szenvedők kizárása utáni minta). Minden tudományos közleményünk tartalmazza a vizsgált minta demográfiai adatait.

6.1.2 Resilience

A „Neurobiology of Resilience Study” vizsgálatot a Medical Research Council, UK (Grant No. G0900593) támogatta. A kutatás fő célkitűzése a negatív életeseményekkel szembeni ellenállóképesség (reziliencia) vizsgálata volt neurokognitív és képalkotó vizsgálatok alapján. A hirdetések során toborzott és előzetes telefonos szűréseken megfelelt résztvevők a NewMood vizsgálat második szintjéhez hasonlóan kérdőíveket töltöttek ki, neuropszichológiai feladatokban vettek részt, valamint a diagnosztikus interjú mellett részletes validált interjúval (Brown *et al.*, 1987) mérték fel az őket ért negatív életeseményeket.

Ezen kutatás keretén belül vizsgáltuk a jutalomkésleltetés mértékét egészséges ($n=29$), tünetmentes depressziós ($n=29$) és depressziós epizódban szenvedő ($n=24$) önkétesekben. A kontroll személyek esetén kizárási kritérium volt minden jelenlegi és múltbeli I. tengely pszichiátriai betegség, vagy bármilyen neurológiai betegség. Az aktuális és tünetmentes depressziósok esetén kizáró ok volt a major depressziós zavaron kívüli egyéb DSM-IV I. tengely pszichiátriai betegség (American Psychiatric Association, 2000), valamint a magas öngyilkossági kockázat, az alkohol- vagy drog használat, és a neurológiai betegségek. A tünetmentes depressziósok esetében a vizsgálat idején nem teljesültek a major depressziós zavar diagnosztikus kritériumai, és nem szedtek pszichotróp gyógyszereket. Az e vizsgálatra épülő tudományos közleményünk tartalmazza a minta demográfiai adatait.

6.1.3 REMEDI

A „REmission MEchanisms in Depression” (Medical Research Council UK, REMEDI, Grant No. G0601526) kutatásunkban agyi képalkotó vizsgálatokkal követtük, hogy a depresszió hátterében feltételezett kóros érzelemszabályozási folyamatok hogyan változnak a depresszió gyógyszeres kezelése során. Ezen utánkövetéses vizsgálat során $n=39$ depressziós epizódban szenvedő beteg, valamint $n=15$ egészséges kontroll személy került beválasztásra. Az erre a vizsgálatra épülő tudományos közleményeink tartalmazzák a minta demográfiai adatait. Mindkét csoportban kizárási kritérium volt bármilyen egyéb belszervi vagy

neurológiai betegség, korábbi jelentős fejsérülés, a kórtörténetben szereplő korábbi vagy jelenleg fennálló kóros alkohol- vagy drog-használat, és MR vizsgálatot kizáró állapot. Egészségesek esetén a családban előforduló pszichiátriai betegség szintén kizáró ok volt. Az akut depressziós epizódban szenvedő betegek esetén akutan fennálló egyéb elsődleges DSM-IV I. tengely betegség (American Psychiatric Association, 2000) kizárási ok volt.

Az akut depressziós betegek az első MR vizsgálat után 8 hetes citalopram kezelésben részesültek (20 mg/nap, mely szükség esetén a 4. hét után 40 mg/nap dózissra emelkedett). A rendszeres gyógyszeresedést a második MR vizsgálat során vett vérminta alapján ellenőriztük, és negatív eredmény esetén a résztvevőt kizártuk az elemzésből. Hasonló utánkövetéses vizsgálaton vett részt n=15 egészséges kontroll személy is, akik nem részesültek a MR vizsgálatok közötti kezelésben. Ennek célja az volt, hogy az ismételt vizsgálatok lehetséges sorrend hatását és megbízhatóságát vizsgáljuk.

A keresztmetszeti elemzések a NewMood vizsgálat harmadik szintjén készült MR felvételekkel kombinálva történtek, ezért a tünetmentes depressziósokra és további kontroll személyekre vonatkozó információkat ott közöltük.

6.1.4 *Független magyar replikációs vizsgálat*

A NewMood vizsgálatlal párhuzamosan a budapesti kutatócsoport egy egészséges nőkből álló független mintán vizsgálta a szerotonintranszporter gén és a személyiség összefüggéseit. A vizsgálatba n=169 egészséges önkéntes került beválasztásra, akik 2004-2006 között egyetemi hallgatóként vagy egészségügyi dolgozóként értesültek a vizsgálatról. Minden résztvevő részletes neurológiai és pszichiátriai vizsgálaton vett részt. Kizárási ok volt bármely DSM-IV I. tengely pszichiátriai betegség (American Psychiatric Association, 2000) vagy pszichotróp gyógyszeres kezelés.

6.2 Kérdőívek

A kérdőívek ismertetését a NewMood vizsgálat helyszínei és szintjei alapján csoportosítjuk, azonban a Resilience és REMEDI vizsgálatok, valamint a kiegészítő budapesti vizsgálat is azonos kérdőíveket használt. Ahol eltérő, a NewMood vizsgálatban nem alkalmazott kérdőívet alkalmaztunk, azt külön jelezzük.

6.2.1 *NewMood első szint, Budapest és Manchester*

6.2.1.1 *Élettartam depresszió*

A NewMood vizsgálat során 22 kérdésből álló, jól strukturált Háttérkérdőív segítségével gyűjtöttünk információt a résztvevők neméről, életkoráról, etnikai hovatartozásáról, szociális

és gazdasági háttéréről, valamint korábbi betegségeikről és családi anamnézisükről. A Háttérkérdőívben a pszichiátriai kórelőzmény depresszióra vonatkozó kérdéseit használtuk az élettartam depresszió megállapításához. Az így megállapított élettartam depressziót a NewMood vizsgálat második, sztenderdizált diagnosztikus interjút (SCID-I) tartalmazó szintjében validáltuk (Juhász et al., 2011). A validáció eredményei (l. 6.3.1 fejezet) megerősítették a Háttérkérdőív alapján meghatározott élettartam depresszió használhatóságát további vizsgálatainkban.

6.2.1.2 Pszichiátriai tünetek

A pszichiátriai tünetek mérésére a Rövid Tünetleltárt (Brief Symptom Inventory, BSI) használtuk, mely az elmúlt héten tapasztalt pszichés problémákat mérte fel 0 (egyáltalán nem) – 4 (kifejezetten) skálán (Derogatis, 1993, Hajnal et al., 1982). A depressziós tüneteket a depresszióra vonatkozó 6 kérdés és további 4 kérdés (additional items) összegének súlyozott átlagával jellemeztük (a kérdésekre adott válaszok pontszámának összege elosztva a megválaszolt kérdések számával). A szorongás, szomatizáció, kényszeresség és interperszonális érzékenység alszákat szintén az adott alszákhöz tartozó kérdésekre adott válaszok pontszámának súlyozott átlagával jellemeztük.

6.2.1.3 A személyiség

A személyiség öt alapfaktorának mérésére a Big Five Inventory (BFI-44) kérdőívet alkalmaztuk (John et al., 1991). A kérdőív az egyén tulajdonságaira kérdez rá, melyekre 1 (határozottan nem értek egyet) – 5 (határozottan egyet értek) skálán adható válasz. A kérdések a Neuroticizmus, az Extroverzió, a Barátságosság, a Lelkiismeretesség, és a Tapasztalatokra Nyitottság mértékét mérik. Vizsgálataink során az egyes alszákhöz tartozó kérdésekre adott válaszok pontszámának súlyozott átlagát használtuk a további számításainkhoz.

6.2.1.4 Impulzivitás

A NewMood vizsgálat első szintjében az Eysenck által kidolgozott Impulzivitás kérdőívvel egészítettük ki a személyiség faktorok mérését (Eysenck & Eysenck, 1978). A 19, igen-nemmel megválaszolható kérdés esetén az összpontszám súlyozott átlagát használtuk statisztikai számításainkhoz.

6.2.1.5 Közelmúltbeli negatív életesemények

A közelmúltbeli negatív életesemények (RLE) mérésére a Brugha által kidolgozott The List of Threatening Experiences (LTE) kérdőívet alkalmaztuk (Brugha et al., 1985). Ez a széles körben alkalmazott és validált kérdőív 12 kérdés segítségével méri fel a az elmúlt évben történt

negatív életesemények számát, melyek a közeli rokoni kapcsolatokat, anyagi nehézségeket, betegségeket/sérüléseket és a tágabb emberi kapcsolatokat érintik. Vizsgálatainkban a kérdőív alapján meghatározott negatív életesemények számát használtuk az elemzésekben.

6.2.1.6 Gyermekkorai negatív életesemények

A gyermekkorai rossz bánásmód (Childhood adversity, CHA) gyors felmérésére 4 kérdést dolgoztunk ki, melyek a gyermekkorban elszenvedett érzelmi és fizikai bántalmazásra és elhanyagolásra kérdeztek rá. A válaszokat 0-4 skálán pontoztuk (soha nem volt igaz – mindig igaz volt) és a pontszámok összegét számoltuk ki. További két kérdés a szülők elvesztésére kérdezett rá gyermekkorban. Az összesen 6 kérdésre adott válaszok összpontszámát használtuk a számításainkban. Az általunk kidolgozott rövid kérdéseket a Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) eredeti kérdéseivel validáltuk (Bernstein et al., 1994, Juhasz et al., 2011) a NewMood vizsgálat második szintjében, mely alátámasztotta a rövidített verzió alkalmazhatóságát (l. 6.2.3.4 fejezet)

6.2.1.7 Migrénes fejfájás

A migrénes típusú fejfájások előfordulását részben a Háttérkérdőív idevonatkozó kérdésével, részben az ID-Migraine szűrő kérdőívvel mértük (Lipton et al., 2003). A szűrőkérdőív az utóbbi 3 hónapban a fejfájások során tapasztalt hányingerre, fénykerülésre és munkaképesség csökkenésre kérdezett rá. Ezek közül a legalább 2 tünetre adott igen válasz migrénes fejfájást valószínűsít. Ezen kívül mi az ezen tünetek nélküli fejfájások jelenlétére is rákérdeztünk.

6.2.1.8 A ruminatív válaszadási stílus

A ruminatív válaszadási stílus mérésére a Ruminative Response Skála rágódás (brooding) és ön-elemzés (reflexion) alszállát használtuk (Nolen-Hoeksema *et al.*, 1999). A 10 kérdésre adott válaszokat 1-4 (soha–mindig) skálán pontoztuk és elemzéseinkben a kérdésekre adott válaszok pontszámának súlyozott átlagát használtuk.

6.2.2 *NewMood* első szint, csak a budapesti mintán felvett kérdőívek

6.2.2.1 A depressziós tünetek kiegészítő mérése

A budapesti résztvevők a fentiekén kívül kitöltötték a Zung-féle Önértékelő Depresszióskálát, melyben a kérdésekre 1-4 skálán (soha, nagyon ritkán – mindig, állandóan) válaszolhat a résztvevő (Simon, 1998, Zung, 1965). Az Zung-féle Önértékelő Depresszióskála

20 kérdésből 8 vonatkozik a depresszió fizikai és vegetatív tüneteire, így kiegészíti az egyéb depressziókérdőívek által adott eredményeket. Vizsgálataink során a 20 kérdésre adott összpontszámot alkalmaztuk, mely 48 pont felett klinikai depressziót jelez (Simon, 1998).

Beck Reménytelenség Skála (Beck et al., 1974, Perczel-Forintos et al., 2001) nemzetközileg széles körben alkalmazott, validált kérdőív, mely az öngyilkosság kockázatát is előrejelzi. A 20 igaz-hamis állításra adott válaszok összpontszámát használtuk vizsgálatainkban.

6.2.2.2 A szorongásos tünetek kiegészítő mérése

A vonás és állapotsszorongás meghatározására a Vonás- és Állapotsszorongás Kérdőívet (State Trait Anxiety Inventory, STAI-S, STAI-T) kérdőívet alkalmaztuk (Sipos et al., 1998, Spielberger, 1970). A 2x20 kérdésből álló önkitöltős kérdőív válaszai 0 (egyáltalán nem) - 4 (nagyon, teljesen) skálán pontozhatók. Vizsgálatainkban az alskálákra adott válaszok összpontszámait alkalmaztuk további számításokra.

6.2.3 NewMood második szint, Manchesteri validációs minta

A validálás eredményei minden esetben szerepeltek releváns tudományos közleményeinkben.

6.2.3.1 A személyiség vizsgálatára alkalmazott kérdőívek

A NewMood második szintjén a résztvevők a személyiség ötfaktoros modelljének vizsgálatára legszélesebb körben alkalmazott, 240 tételből álló NEO Personality Inventory Revised (NEO-PI-R) kérdőívet töltötték ki (Costa & McCrae, 1992). N=142 személy töltötte ki mind a NEO-PI-R, mind pedig a BFI-44 (John et al., 1991) kérdőíveket, így esetünkben kiszámoltuk a két kérdőív által mért öt személyiségfaktor korrelációit (Pearson R): neuroticizmus R=0,81, extroverzió R=0,79, barátságosság R=0,59, lelkiismeretesség R=0,75, tapasztalatokra nyitottság R=0,66. A korrelációk minden esetben erősen szignifikánsak voltak ($p < 0,001$), alátámasztva az első szinten használt BFI-44 validitását.

6.2.3.2 Impulzivitás

A NewMood vizsgálat második szintjében az impulzivitás mérésére a NEO-PI-R kérdőív neuroticizmus skálájának impulzivitás alskáláját használtuk (Costa & McCrae, 1992). Összesen n=113 résztvevő töltötte ki az Eysenck által kidolgozott Impulzivitás kérdőívet (Eysenck & Eysenck, 1978) és a NEO-PI-R kérdőívet is. A korreláció (Pearson R=0,48, $p < 0,001$) közepes erősségű, de erősen szignifikáns volt, validálva a választott módszereinket.

6.2.3.3 Közelmúltbeli negatív életesemények

A NewMood második szintjében kibővített életesemény kérdőívet alkalmaztunk a közelmúltbeli negatív életesemények mérésére, mely három validált kérdőív kombinációját tartalmazta: The List of Threatening Experiences (LTE) (Brugha *et al.*, 1985), Psychiatric Epidemiology Research Interview (PERI) Life Events Scale (Dohrenwend *et al.*, 1978), és Paykel Life Events Scale (Paykel *et al.*, 1976). A résztvevők minden életesemény esetén értékelték, hogy az adott esemény jó, semleges, vagy rossz volt-e számukra. A további elemzésekben az utolsó évben történt rossz életesemények számát alkalmaztuk. Az eredeti LTE kérdőív és a kombinált kérdőív szignifikáns korrelációt mutatott ($n=142$, Pearson $R=0,42$, $p<0,001$).

6.2.3.4 Gyermekkori negatív életesemények

A NewMood második szintjén a teljes eredeti Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) kérdéseit alkalmaztuk a gyermekkori negatív életesemények felmérésére (Bernstein *et al.*, 1994). A 28 állítást tartalmazó kérdőív tételei a gyermekkori negatív élmények öt típusára kérdeznak rá: az érzelmi bántalmazásra, a fizikai bántalmazásra, az érzelmi elhanyagolásra, a fizikai elhanyagolásra és a szexuális bántalmazásra; és a résztvevők 1 (sohasem igaz) – 5 (mindig igaz) skálán jelezheték, hogy az egyes események mennyire voltak jellemzőek gyermekkorukban. Elemzéseink során a válaszokra adott összpontszámot használtuk. Az első szintre kidolgozott rövid gyermekkori negatív életesemény kérdőív (CHA) és az eredeti CTQ kérdőív erős szignifikáns korrelációt mutatott ($n=142$, Pearson $R=0,75$, $p<0,001$), ezzel validálva az első szint CHA kérdőívét.

6.2.3.5 Ruminatív válaszadási stílus

A második szinten a résztvevők a teljes Ruminative Response Skála kérdéseit megválaszolták, tehát a rágódás (brooding), az ön-elemzés (reflexion) és a depresszió alskálát is (Nolen-Hoeksema *et al.*, 1999). Az első szinten használt rövidített verzióból és a második szinten használt teljes kérdőívből származó rumináció pontszámok erős, szignifikáns korrelációt mutattak ($n=142$, Pearson $R=0,80$, $p<0,001$).

6.3 Pszichiátriai interjú

A pszichiátriai interjúkat minden esetben speciális tréning során kiképzett kutatók végezték. Az interjúk során a résztvevők beleegyezésével hangfelvétel készült, melyet csoportmegbeszélések keretében egy nagy tapasztalattal rendelkező pszichiáter szakorvos is végighallgatott, majd ezen megbeszélések keretében határozták meg a kutatók a végső diagnózist.

6.3.1 Diagnosztikus interjú

A NewMood vizsgálat második szintjén a résztvevők (n=264) részletes strukturált pszichiátriai interjún vettek részt, melyhez a Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version-t használtuk (SCID-I/NP) (First et al., 2002). A diagnosztikus interjú során felállított diagnózissal validáltuk a Háttérkérdőív alapján meghatározott élettartam depresszió változót. Eredményeink szerint az első szinten alkalmazott Háttérkérdőív élettartam depresszióra vonatkozó szenzitivitása 91,7%, specificitása 89,8% (ál-pozitív esetek 3,4%, ál-negatív esetek 4,2%, bipolaritásra utaló tünetek 1,5%, egyéb szorongásos zavarokon kívüli pszichiátriai betegség 0,7%). Mindezek alapján az első szinten meghatározott élettartam depresszió változót megbízhatónak tekinthetjük.

6.3.2 A depressziós tünetek súlyossága

A depressziós tünetek súlyosságát az interjút készítő vizsgáló szóbeli válaszok alapján is értékelte a Montgomery-Asberg Depresszió Skála (Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS) segítségével (Montgomery & Asberg, 1979). Ez a 10 kérdésből álló, félig-strukturált interjú a depresszió előző héten tapasztalt fő tüneteire kérdez rá, és a válaszokat a vizsgáló 0-6 skálán pontozza. Korábbi normatív adatok alapján a teljes remisszióknak megfelelő MADRS pontszám ≤ 10 (Zimmerman *et al.*, 2004). Vizsgálataink során a BSI segítségével meghatározott önbevalláson alapuló depresszió pontszám (l. 6.2.1.2) és az interjú során a vizsgáló által felmért MADRS pontszám (a kutató nem ismerte a BSI pontszámot az interjú készítésekor) közötti korreláció erős és szignifikáns volt (n=255, Pearson $R=0,77$, $p<0,001$).

6.3.3 Pszichoszociális funkciók felmérése (Resilience vizsgálat)

Resilience vizsgálatunkban a depressziós betegek pszichoszociális funkcióinak felmérésére a Social and Occupational Functionality Assessment Scale-t (SOFAS) használtuk (American Psychiatric Association, 2000), mely 0-100 skálán jellemzi a vizsgált személy mentális vagy fizikai betegsége által okozott funkcióvesztést.

6.4 Neurokognitív feladatok

6.4.1 Érzelemszabályozás

Az érzelemszabályozás vizsgálatához az Arc érzelemfelismerés feladatot használtuk, mely során a résztvevők mérges, undorodó, félelemmel teli, boldog, szomorú és meglepett érzelmeket mutató arcokat láttak és egy laptop feliratozott billentyűinek megnyomásával jelezték, hogy mely érzelmet ismerik fel a látott arcon. A Harmer és kutatócsoportja által kifejlesztett feladattól (Harmer *et al.*, 2003) adaptáltuk saját Arc érzelemfelismerés

feladatunkat, mely az Ekman & Friesen arcokat alkalmazta (Ekman & Friesen, 1976). Feladatunkban 2 férfi és 2 női színész maszkolt arcképét (csak az arc látható, haj és a háttér kitakart) mutattuk a résztvevőknek. Az érzelmek 30%, 50% és 70%-os intenzitással kerültek a feladatba, mely intenzitás erősséget a 0% és 100%-os intenzitású képekből speciális számítógépes program segítségével állították elő. Ezen kívül minden színész semleges arckifejezését is alkalmaztuk a feladatban. Így összesen 76 képet láttak a résztvevők pszeudorandom sorrendben. Az arcok 1 s időtartamban voltak láthatók, a képek bemutatása közti időtartam 4,5 s volt. Így összességében a feladat 7 percig tartott.

A feladat értékeléséhez az érzelemfelismerés pontosságát használtuk. A vizsgált mutatók: a helyesen felismert érzelmek száma minden érzelemre külön-külön megállapítva, az álpozitívan felismert érzelmek száma minden érzelemre külön-külön megállapítva, illetve a helyesen felismert érzelmekhez tartozó reakcióidő minden érzelemre külön-külön megállapítva. Emellett szignáldetekciós analízist is végeztünk, mely során meghatároztuk a csoportokban a specifikus érzelmek megkülönböztetésének képességét, azaz diszkriminációját (d' , magasabb érték nagyobb diszkriminációs pontosságot jelez) és az érzelemfelismerési válaszadás torzulását (criterion, alacsonyabb értékek összes érzelemre vonatkozóan az érzelemfelismerés csökkenését jelzik, tehát nagyobb válaszadási torzulást). A számítások pontos leírását közleményünkben publikáltuk (Anderson *et al.*, 2011b).

6.4.2 Memória

6.4.2.1 Munkamemória

A munkamemória mérésére az egyik legszélesebben körben alkalmazott és validált N-vissza (N-back) feladatot használtuk (Owen *et al.*, 2005). A résztvevők random számok sorozatát látták a képernyőn. A megfelelő gomb megnyomásával jelezték, hogy mely számot látják aktuálisan a képernyőn (0 vissza), mely számot látták az előző képernyőn (1 vissza), mely számot látták 2 képernyővel korábban (2 vissza), illetve 3 képernyővel korábban (3 vissza). A számok felvillanásának sorrendje random módon történt. Minden nehézségi szinten a korrekt válaszok száma jellemezte a munkamemória színvonalát.

6.4.2.2 Érzelmi információk által torzított memória

Az érzelmi szótanulás feladat során az érzelmi információk által torzított memóriát vizsgáltuk Harmer és kutatócsoportja által kidolgozott feladat segítségével (Harmer *et al.*, 2009b). A feladat három részből, tanulási fázisból, azonnali visszahívási fázisból és késleltetett visszahívási fázisból állt. A tanulási fázis során a résztvevők 5 percig 10 pozitív, 10 negatív és 10 semleges, hosszúságra és előfordulási gyakoriságra illesztett, random módon kevert szót

memorizáltak. 2 perces figyelemelterelés után az azonnali visszahíváskor arra kértük a résztvevőket, hogy annyi szót írjanak le 5 perc alatt a korábban látott listából, amennyire csak emlékeznek. A késleltetett visszahívás 30 perc múlva következett, ekkor ugyanezt a feladatot kapták a résztvevők. A vizsgálat során mért fő paraméterek: a helyesen felidézett szavak száma minden érzelemre külön-külön, valamint az intrúziók (a listán nem szereplő szó, melyre emlékezni vélt a résztvevő) száma minden egyes érzelemre.

6.4.2.3 Téri-vizuális memória

A résztvevők epizodikus memóriáját egy széles körben alkalmazott és validált feladat, a Paired Associate Learning (PAL) teszt (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB; <http://www.cambridgecognition.com/>) segítségével mértük (Beats *et al.*, 1996, Elliott *et al.*, 1996, Rock *et al.*, 2014). A résztvevők a feladat során a képernyőn 6 fehér dobozt láttak, melyek random módon felnyíltak és emelkedő számú komplex mintát tartalmaztak. Ezután a résztvevők a képernyő közepén láttak egy mintát és az érintőképernyő megérintésével jelezniük kellett, hogy korábban melyik dobozban látták ezt a mintázatot. Tehát a vizuális mintázatot egy térbeli hellyel kellett összekötniük. Az epizodikus memória jellemzésére a következő mutatókat alkalmaztuk: memória pontszám (az első kísérletre sikeresen eltalált minták száma, PAL memory score), az összes hibák száma (PAL errors), és az összes próbálkozás száma (PAL required trials).

6.4.3 A viselkedés motoros gátlása

A jól ismert és széles körben használt STOP feladat a már megindított, folyamatban lévő viselkedéses válasz gátlásnak képességét méri (Logan *et al.*, 1984). Az általunk alkalmazott feladat 63 „go” és 27 „stop” lépésből állt, mindegyik lépés 1666 ms-ig tartott, így a feladat összidőtartama 149,94 s volt. A „go” lépések esetén a résztvevők egy repülőgépet láttak a képernyőn 1000 ms-ig, melyet üres képernyő követett (666 ms). Feladatuk az volt, hogy minél gyorsabban nyomják meg a szóköz billentyűt, ha a repülőgépet látják. A „stop” lépések esetén a repülőgépet csak 250 ms-ig látták a résztvevők és ezt 300 ms időtartamban egy bomba képe követte, majd 1116 ms-ig üres képernyő következett. A résztvevők feladata az volt, hogy ha a repülőt bomba követi, ne nyomják meg a szóköz billentyűt. Mindkét esetben a válaszadási időt rögzítettük. A válaszadási gátlás mértékét a stop szignál reakciós idővel jellemeztük (Stop Signal Reaction Time, SSRT), melynek számítási módját Eagle és munkatársai részletesen ismertetik (Eagle *et al.*, 2008).

6.4.4 Tervezés, végrehatás

A tervező és végrehajtó funkciók mérésére a széles körben alkalmazott és validált Stockings of Cambridge (SOC) feladatot alkalmaztuk, melyet a feladat végzésére tervezett speciális érintőképernyős monitoron végeztek a résztvevők (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB; <http://www.cambridgecognition.com/>). A feladat a széles körben ismert és alkalmazott Tower of London (Shallice, 1982) próba számítógépes verziója, mely során a résztvevők színes korongokat mozgatnak annak érdekében, hogy a képernyő felső részén látható elrendezést lemásolják alulra. A másoláshoz a könnyebb feladat során 2 mozgatás szükséges, majd a feladat nehezedésével 3-4-5 mozgatással lehet a példa-elrendezést lemásolni. A feladat kivitelezését különböző mutatókkal mértük: a kezdeti gondolkodási idővel (initial thinking time, SOC-ITT), az első korong megmozdítását követő gondolkodási idővel (subsequent thinking time, SOC-STT), valamint a feladat megoldásához szükséges lépések számával minden egyes nehézségi szinten (mean number of moves), illetve a minimális lépésszám segítségével megoldott feladatok arányával (SOC%).

6.4.5 A jutalmazó rendszer működése

6.4.5.1 Valószínűségi döntések

A valószínűségi döntéshozás vizsgálatára a Rachlin és kollégái által kidolgozott Probability Discounting Task (Rachlin *et al.*, 1986) adaptált formáját, a Szerencsekerék feladat papíron kitölthető változatát alkalmaztuk. A résztvevők 2 kört (szerencsekereket) láttak egymás mellett, melyekben a fehér körcikk mérete jelölte a nyerés esélyét, míg a szürke körcikk mérete a vesztes esélyét. Az A szerencsekerék £1 (250 Ft), míg a B szerencsekerék £2 (500 Ft) nyereményt adott. Az A szerencsekereken a nyerés esélyét $p_A=0,95$, $p_A=0,5$, $p_A=0,33$ és $p_A=0,25$ értékre állítottuk, míg a B szerencsekeréken a nyerés esélye $p_B=0,80$ és $p_B=0,025$ között változhatott, de mindig kisebb volt, mint p_A . A résztvevő feladata az volt, hogy válasszon a két szerencsekerék közül úgy, hogy maximálja potenciális nyereményét (a nyeremény képzeletbeli volt). A p_A értékekre a vesztes esélye (odds against winnig, $\theta_A=(1/p_A)-1$) 0,05, 1, 2, 3 volt. Minden résztvevőnél rögzítettük minden θ_A értékhez azt a θ_B értéket, ahonnan a résztvevő a B szerencsekereket választotta következetesen az A helyett. A 4 értékpár grafikus ábrázolásával görbe alatti területet számoltunk, mely a résztvevő kockázatvállalását jellemezte (nagyobb $AUC_\theta \rightarrow$ nagyobb kockázatvállalás). A számítás részleteit közleményünkben ismertettük (Juhász *et al.*, 2010).

A számítógépes feladat során a monitoron megjelenő szerencsekerekben a zöld szín jelölte a nyerést, a piros a vesztesést. A jutalom itt is képzeletbeli volt, $10p$ az A és $20p$ a B szerencsekeréken. A θ_A értéke 0,00, 0,33, 1 és 3 volt, míg a θ_B értéke 0,00 és ∞ között

változott (B-n mindig kisebb volt a nyerési esély). A résztvevők két blokkban 41 választást végeztek, ez alapján számoltuk ki a kockázatvállalást jellemző AUC_{θ} értéket. 69 személy végezte el értékelhetően mind a számítógépes, mind pedig a papír-ceruza, a kockázatvállalás mértéke a két feladat során szignifikáns korrelációt mutatott (Pearson $R=0,30$, $p=0,012$)

6.4.5.2 Jutalomkésleltetés

A jutalomkésleltetés mértékét egy korábban közölt Jutalomkésleltetés feladat (Delay Discounting Task) adaptálásával határoztuk meg (Kirby *et al.*, 1999). A feladatot a résztvevők számítógépen végezték el, a jutalom ebben az esetben is képzeletbeli volt. A feladat 27 tételből állt, mely során a résztvevőknek választaniuk kellett egy kisebb, de aznap elérhető pénzjutalom és egy nagyobb, de 7-186 nap késéssel elérhető pénzjutalom között. A jutalom értéke £11-£85 között változott. A kiértékelésnél az alábbi kategóriákat használtuk: kis jutalom: £25-£35, közepes jutalom £50-£60, nagy jutalom: £75-£85. A feladat során adott válaszok alapján kiszámítottuk a jutalomkésleltetési mutatót (k), mely az a pont, ahol a résztvevő nem tesz különbséget az azonnali és a késleltetett jutalmak között az adott jutalomkategórián (kicsi, közepes, nagy) belül. A számítások pontos menetét közleményünkben részleteztük (Pulcu *et al.*, 2014).

6.5 Kérdőívek és neurokognitív feladatok statisztikai elemzései (nem genetikai elemzések)

Statisztikai számításainkat az SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, Illinois, majd a későbbiekben IBM, Armonk, NY, USA) statisztikai programcsomag kutatócsoportjaink számára elérhető legfrissebb verziójának használatával végeztük. A dolgozathoz kapcsolódó minden közleményünk tartalmazza az alkalmazott statisztikai módszerek részletes leírását. Leíró statisztikai számításainkhoz folyamatos változók esetén átlagot és szórás/standard hibát számítottunk, a csoportok közötti szignifikáns különbséget t-próbával határoztuk meg. Dichotóm vagy nominális változók esetén elemszámot/frekvenciát számoltunk, és a csoport különbséget khi-négyzet próbával határoztuk meg. Folyamatos változóink korreláció számításához Pearson-féle korrelációs együtthatót (R) alkalmaztunk. A kimeneti változók csoportszintű elemzését ANCOVA/MANCOVA módszerrel végeztük, mely elemzésekben az életkor és a nem kovariánsként szerepelt. A kérdésfeltevéstől függően további kovariánsok és interakciós tagok szerepeltek a számításban (pl. diagnózis vagy negatív életesemények). Az elsődleges statisztikai számítások esetén a többszörös összehasonlításnak megfelelően korrekciót végeztünk (Bonferroni korrekció vagy hamis találati arány [FDR, false discovery rate] korrekció) és korrigált $p \leq 0,05$ szignifikancia szintet fogadtunk el. A post hoc tesztek esetén

nominális $p \leq 0,05$ szignifikancia szintet alkalmaztunk. Strukturális egyenletek modellezéséhez az AMOS 7.0.0 (SPSS Inc.) programcsomagot használtuk. Három modellillesztési mutatót értékeltünk: CMIN/df, CFI és RMSEA. Jó illeszkedésnek az alábbi határértékeket fogadtuk el: $CMIN/df \leq 1$, $CFI \geq 0,95$ és $RMSEA \leq 0,05$ (Byrne, 2001).

6.6 fMRI módszerek

A dolgozatban közölt képalkotó vizsgálatok felvételei a Wellcome Trust Clinical Research Facility (Manchester, UK) 1,5 Tesla Philips Intera MR készülékével (Eindhoven, The Netherlands) készültek.

6.6.1 Képfelvétel

6.6.1.1 Voxel alapú morfometria (VBM)

Minden résztvevőről T1-súlyozott turbó fast echo strukturális felvételek készültek az alábbi paraméterekkel: 256 x 180 mátrix, TR=8,99 ms, TE=4,2 ms, 160 axiális szelet, voxel méret 0,875 x 0,875 x 1 mm³. Ezeket a felvételeket használtuk a térbeli normalizációhoz, a strukturális abnormalitások szűréséhez és a VBM elemzésekhez.

6.6.1.2 Funkcionális képalkotás

Az érzelemszabályozás agyi funkcionális képalkotó vizsgálatához T2*-súlyozott, gradiens echo planar szekvenciával (TR=2,1 s, TE=40 ms) készítettünk felvételeket a résztvevőkről. Minden térfogat 29 axiális szeletet tartalmazott (szeletvastagság: 4,5 mm, intervallum: 0,5 mm, síkbeli felbontás 3,5 x 3,5 mm).

6.6.2 Érzelemfeldolgozás feladat

Az érzelemfeldolgozás agyi folyamatait az Arc érzelemfelismerés feladat fMRI vizsgálatokhoz adaptált változatával (Del-Ben *et al.*, 2005, Thomas *et al.*, 2011) vizsgáltuk. Három férfi és 3 női színész arcképeit használtuk az Ekman & Friesen arcsorozatból (Ekman & Friesen, 1976). Az arcok szomorú, boldog és félelemmel teli érzelmeket mutattak 80%-os intenzitással, valamint semleges arcokat is alkalmaztunk. A különböző érzelmeket pszeudorandom blokkos elrendezésben mutattuk be a résztvevőknek (3 blokk minden érzelemből, közte 10 semleges blokk és 3 nyugalmi blokk, amikor 21 s-ig csak egy fixációs + volt látható a képernyőn). Minden érzelmi és semleges blokk 6 képből állt (6 különböző színész arca), mely képeket 3000 ms ideig látták a résztvevők, a képek közötti szünet 500 ms volt. Így a feladat hossza összesen 7 min 42 s volt. A feladat implicit jellegű volt, a résztvevőknek egy nyomógomb segítségével a látott arc nemét kellett jelezni.

6.6.3 Képképző adatok statisztikai elemzései

6.6.3.1 Voxel alapú morfometria (VBM)

Az előelemzések az SPM8 program (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra) toolboxával történtek. A program segítségével minden résztvevő esetén előállítottunk egy szürkeállománymaszkot, mely azokat a voxeleket tartalmazza, ahol a szürkeállomány jelenlétének valószínűsége meghaladja a 10%-ot. Általános lineáris modell segítségével vizsgáltuk a csoportok közötti különbségeket. Tekintettel arra, hogy az SPM8 programban 3-irányú összehasonlítás nem végezhető, a páronkénti elemzések esetén a klaszter szintű szignifikancia határértékét $p < 0,025$ -ben határoztuk meg. A WFU Pickatlas-t (ANSIR Laboratory, Wake Forest University School of Medicine, <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) használtuk a szignifikáns különbséget mutató régiók azonosítására. A szignifikáns különbséget mutató agyi régiók szürkeállománykoncentrációjának a kezelés és állapotjavulás következtében kialakuló időbeli változását régióként teszteltük, Bonferroni korrekciót alkalmazva a régiók száma szerint. A hippokampuszra vonatkozó speciális hipotézisünket kis-térfogat-korrigált VBM elemzéssel külön is vizsgáltuk, valamint SPM8 korrelációs elemzésekkel meghatároztuk a hippokampális szürkeállománykoncentráció-változás és a klinikai paraméterek változásának összefüggéseit. Az elemzés részletes leírását közleményünkben publikáltuk (Arnone *et al.*, 2013).

6.6.3.2 Funkcionális képképzés

Az előelemzések az SPM8 program (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) segítségével készültek, melynek pontos menetét korábban közöltük (Thomas *et al.*, 2011). A blokk tervezésű feladat első szintű elemzése során β kontraszt térképeket hoztunk létre minden érzelem (boldog, szomorú, félelemmel teli) esetén a semleges érzelem (vagy a fixációs + blokkjának) kivonásával. Ezeket a β kontraszt térképeket használtuk a második szintű csoportelemzésekben, mely során az SPM8-ban implementált faktoriális ANOVA módszert használtuk a kérdésfeltevésnek megfelelő kovariánsokat és interakciókat alkalmazva a modellben (pl. életkor, nem, depresszió pontszám, genotípus). Szintén a hipotézisek függvényében teljes agy vagy kis-térfogat korrekciós elemzéseket végeztünk. A többszörös összehasonlításra történt korrekció (FDR – false discovery rate, FWE – family-wise error) után elfogadott szignifikancia érték $p < 0,05$ volt. Feltáró, explorációs, teljes agy elemzések esetén nem korrigált $p < 0,001$ értékeket használtunk. A klinikai paraméterek és az

agyi aktivációváltozás közötti összefüggéseket korrelációs elemzéssel vizsgáltuk. Az elemzések részletes, hipotézisspecifikus menetét a megfelelő közleményekben közöltük (Anderson *et al.*, 2011a, Arnone *et al.*, 2012b, Juhasz *et al.*, 2011, Mcfarquhar *et al.*, 2014).

6.7 Genetikai vizsgálatok

6.7.1 A genetikai minta gyűjtése

A mintavételezés és a DNS minták izolálása a korábbiakban közölt és validált módszer szerint történt (Freeman *et al.*, 2003). Ennek során a résztvevők citológiai kefe segítségével szájnyalakártya sejteket gyűjtöttek, ezután a kefét egy 15 ml-es műanyag mintavételi csőbe helyezték, melyben 2 ml gyűjtő puffer szolgált a DNS minták tartósítására és a kontamináció megelőzésére. A DNS izolálása ismétlődő deproteinizációs lépések után izopropil alkohollal történt, majd a koncentrációmérés (NanoDrop Technologies, USA) és normalizálás (10 ng/ul) után a mintákat Tris-EDTA pufferben -80 °C fokon tároltuk.

6.7.2 A genotipizált polimorfizmusok kiválasztása

Korábban közölt funkcionális genetikai polimorfizmusok, és teljes genom asszociációs vizsgálatban azonosított SNP-k mellett a kandidáns gének vizsgálatára haplotípus jelölő (tag) módszert alkalmaztuk. A jelölő (tag) SNP (htSNP) variánsok kiválasztására a HaploView programcsomagot alkalmaztuk, Barrett (Barrett *et al.*, 2005) és Gabriel (Gabriel *et al.*, 2002) módszereit követve (<http://www.broad.mit.edu/personal/jcbarret/haploview/>). A htSNP-k kiválasztásánál az International HapMap Project (<http://www.hapmap.org>, Phase I. June 2005) honlapján elérhető adatokat alkalmaztuk.

6.7.3 Genotipizálás

A kiválasztott genetikai variánsokat Sequenom® MassARRAY technológia (Sequenom®, San Diego) segítségével határoztuk meg. Az iPLEX™ assay-k gyártó által közreadott (<http://www.sequenom.com>) alkalmazási útmutatóját követtük a mérések során. Ennek megfelelően 25 ng genomi DNS került bemérésre, majd az előre tervezett (Assay Design 3.0 software, Sequenom) primerek (Metabion GmbH, Germany) segítségével PCR reakció során sokszoroztuk a vizsgálni kívánt szakaszokat. Ezután defoszforilálás, majd az iPLEX módszernek megfelelő extenziós (GeneAmp PCR system 9700, Applied Biosystems, Netherlands) lépés következett. A genotípusok hívása SpectroChip (Sequenom Inc.) módszerrel Compact Mass Spectrometer by MassARRAY Workstation (version 3.3) software (Sequenom Inc.) segítségével történt. A módszer részletes leírását korábbi közleményünk szupplementumában közöltük (Juhasz *et al.*, 2010).

A szerotonintranszporter gén hosszúságpolimorfizmusának (5HTTLPR) meghatározása a fentiekől eltérő módszerrel történt. A NewMood vizsgálat során 6-FAM jelzett forward primert alkalmaztunk, majd a genotípushívás ABI3100 Genetic Analyzer and GeneScan analysis software (Applied Biosystems, Nieuwerkerk aan den IJssel, the Netherlands) segítségével történt (Juhász et al., 2010).

A genotipizálási munkák a Center for Integrated Genomic Medical Research (CIGMR), The University of Manchester laboratóriumában történtek az ISO 9001:2000 minőségellenőrzési követelményeinek megfelelően. A laboratóriumi mérések anonimizált mintákon zajlottak, a fenotípus tekintetében vak módon. A duplikált minták ellenőrzése kimutatta, hogy a genotipizálási hibaarány alacsony (0,01%) volt.

A független budapesti replikációs mintán a szerotonintranszporter gén hosszúságpolimorfizmusának (5HTTLPR) meghatározása a Heils és munkatársai által publikált (Heils *et al.*, 1996, Juhász *et al.*, 2003) módszerrel történt a Semmelweis Egyetem Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézetének molekuláris genetikai laboratóriumában.

6.7.4 Genetikai vizsgálatok statisztikai elemzése

Az allélfrekvenciák meghatározásához, a Hardy-Weinberg egyensúly vizsgálatához és genotípus asszociációs vizsgálatainkhoz a PLINK program (<http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>) aktuálisan legfrissebb verzióit alkalmaztuk. A program segítségével lineáris és logisztikus regressziós modellekben (additív, domináns vagy recesszív genetikai modell) elemeztük az általunk vizsgált genetikai polimorfizmusok főhatását valamint interakcióját egyéb változókkal (pl. diagnózissal, negatív életeseményekkel, egyéb polimorfizmusokkal). A modellekben a nem és az életkor, valamint a hipotézistől és a vizsgált populációtól függően egyéb változók kovariánsként szerepeltek. A későbbiekben a PLINK számítások gyorsítására R-programnyelven (Team, 2013) írt parancssorokat alkalmaztunk.

A kapcsoltsági egyenlőtlenség (LD, linkage disequilibrium) vizsgálatára és a kapcsoltsági blokkok ábrázolására a HaploView programcsomagot alkalmaztuk (<http://www.broad.mit.edu/personal/jcbarret/haploview/>).

A haplotípusasszociációs vizsgálatokhoz (és néhány esetben a Hardy-Weinberg egyensúly ellenőrzéséhez) a HelixTree™ 6.4.1 (Golden Helix, USA) programcsomagot használtuk. A haplotípus asszociációt haplotípus trend regresszióval teszteltük az 5%-nál gyakoribb haplotípusok bevonásával és permutációs tesztek alkalmazásával.

Vizsgálatainkban a többszörös összehasonlításra a hipotézistől függően Bonferroni korrekciót vagy hamis találati arány korrekciót (FDR, false discovery rate, Qvalue:

<http://genomics.princeton.edu/storeylab/qvalue/>) alkalmaztunk. Az. FDR korrekció esetén a $q \leq 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak számításainkban (Storey & Tibshirani, 2003). A post hoc tesztek során nominális $p \leq 0,05$ szignifikancia értéket fogadtunk el.

Genetikai statisztikai erőelemzéshez a Quanto (<http://hydra.usc.edu/qxe>) program aktuális verzióját alkalmaztuk. Elemzéseink szerint a NewMood vizsgálat első szintjében kb. 95%-99%-os erővel rendelkezünk ahhoz, hogy folyamatos változó esetén 1%-os varianciát, dichotóm változó esetén 1,4 esélyhányados növekedést ($OR=1,4$) magyarázzunk genetikai polimorfizmusainkkal (20%-nál gyakoribb minor allélfrekvencia esetén). Szintén kb. 95%-os erővel tudtuk vizsgálni azokat az gén x egyéb változó interakciókat, melyek az esélyhányadost kétszeresre növelik ($OR=2,0$). A NewMood vizsgálat második szintjében a fenti tesztek statisztikai ereje alacsonyabb, 37%-55% között mozog, így ezt a vizsgálatot az eredeti terveknek megfelelően validálásra, illetve a biológiai mechanizmusok alaposabb megértésére alkalmaztuk.

A hipotézisspecifikus részletes genetikai statisztikai módszertant közleményeinkben publikáltuk.

7 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája

7.1 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.

7.2 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 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.

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.)

8. Irodalomjegyzék

- (2004) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Journal international de bioethique = International journal of bioethics*, **15**, 124-129.
- American Psychiatric Association (1952) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* American Psychiatric Association, Washington, DC.
- American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5*, American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Anderson, I.M., Ferrier, I.N., Baldwin, R.C., Cowen, P.J., Howard, L., Lewis, G., Matthews, K., McAllister-Williams, R.H., Peveler, R.C., Scott, J. & Tylee, A. (2008) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of psychopharmacology*, **22**, 343-396.
- 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.
- Anokhin, A.P., Golosheykin, S., Grant, J.D. & Heath, A.C. (2011) Heritability of delay discounting in adolescence: a longitudinal twin study. *Behavior genetics*, **41**, 175-183.
- Anokhin, A.P., Golosheykin, S. & Heath, A.C. (2010) Heritability of individual differences in cortical processing of facial affect. *Behavior genetics*, **40**, 178-185.
- Arnone, D., McIntosh, A.M., Ebmeier, K.P., Munafo, M.R. & Anderson, I.M. (2012a) Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **22**, 1-16.
- 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. (2012b) 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.
- Aron, A.R., Fletcher, P.C., Bullmore, E.T., Sahakian, B.J. & Robbins, T.W. (2003) Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature neuroscience*, **6**, 115-116.
- Assies, J., Mocking, R.J., Lok, A., Ruhe, H.G., Pouwer, F. & Schene, A.H. (2014) Effects of oxidative stress on fatty acid- and one-carbon-metabolism in psychiatric and cardiovascular disease comorbidity. *Acta psychiatrica Scandinavica*, **130**, 163-180.
- Attenburrow, M.J., Mitter, P.R., Whale, R., Terao, T. & Cowen, P.J. (2001) Low-dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe. *Psychopharmacology (Berl)*, **155**, 323-326.
- Bagby, R.M., Bindseil, K.D., Schuller, D.R., Rector, N.A., Young, L.T., Cooke, R.G., Seeman, M.V., McCay, E.A. & Joffe, R.T. (1997) Relationship between the five-factor model of personality and unipolar, bipolar and schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, **70**, 83-94.

- Bagby, R.M., Psych, C., Quilty, L.C. & Ryder, A.C. (2008) Personality and depression. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, **53**, 14-25.
- Bagby, R.M., Rector, N.A., Bindseil, K., Dickens, S.E., Levitan, R.D. & Kennedy, S.H. (1998) Self-report ratings and informants' ratings of personalities of depressed outpatients. *Am J Psychiatry*, **155**, 437-438.
- Bagby, R.M. & Ryder, A.G. (2000) Personality and the affective disorders: past efforts, current models, and future directions. *Curr Psychiatry Rep*, **2**, 465-472.
- Barnes, D.E., Yaffe, K., Byers, A.L., McCormick, M., Schaefer, C. & Whitmer, R.A. (2012) Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of general psychiatry*, **69**, 493-498.
- Barrett, J.C., Fry, B., Maller, J. & Daly, M.J. (2005) Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics.*, **21**, 263-265.
- Bearden, C.E. & Freimer, N.B. (2006) Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime? *Trends in genetics : TIG*, **22**, 306-313.
- Beats, B.C., Sahakian, B.J. & Levy, R. (1996) Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological medicine*, **26**, 591-603.
- Beck, A.T. (1963) Thinking and Depression. I. Idiosyncratic Content and Cognitive Distortions. *Archives of general psychiatry*, **9**, 324-333.
- Beck, A.T. (2008) The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *The American journal of psychiatry*, **165**, 969-977.
- 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.
- Bekris, L.M., Lutz, F. & Yu, C.E. (2012) Functional analysis of APOE locus genetic variation implicates regional enhancers in the regulation of both TOMM40 and APOE. *Journal of human genetics*, **57**, 18-25.
- 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.
- Bhagwagar, Z., Cowen, P.J., Goodwin, G.M. & Harmer, C.J. (2004) Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. *Am.J Psychiatry*, **161**, 166-168.
- Bibbey, A., Carroll, D., Roseboom, T.J., Phillips, A.C. & de Rooij, S.R. (2013) Personality and physiological reactions to acute psychological stress. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, **90**, 28-36.
- Blokland, G.A., McMahon, K.L., Thompson, P.M., Martin, N.G., de Zubicaray, G.I. & Wright, M.J. (2011) Heritability of working memory brain activation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, **31**, 10882-10890.
- Bogdan, R. & Pizzagalli, D.A. (2009) The heritability of hedonic capacity and perceived stress: a twin study evaluation of candidate depressive phenotypes. *Psychological medicine*, **39**, 211-218.
- Bouchard, T.J., Jr. & McGue, M. (2003) Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol*, **54**, 4-45.
- Brand, A.N., Jolles, J. & Gispen-de Wied, C. (1992) Recall and recognition memory deficits in depression. *Journal of affective disorders*, **25**, 77-86.
- Breslau, N. & Andreski, P. (1995) Migraine, personality, and psychiatric comorbidity. *Headache*, **35**, 382-386.
- Breslau, N., Chilcoat, H.D. & Andreski, P. (1996) Further evidence on the link between migraine and neuroticism. *Neurology*, **47**, 663-667.
- Breslau, N., Davis, G.C., Schultz, L.R. & Peterson, E.L. (1994) Joint 1994 Wolff Award Presentation. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache*, **34**, 387-393.

- Breslau, N., Lipton, R.B., Stewart, W.F., Schultz, L.R. & Welch, K.M. (2003) Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*, **60**, 1308-1312.
- Breslau, N., Schultz, L.R., Stewart, W.F., Lipton, R.B., Lucia, V.C. & Welch, K.M. (2000) Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology*, **54**, 308-313.
- Brown, G.W., Bifulco, A. & Harris, T.O. (1987) Life events, vulnerability and onset of depression: some refinements. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **150**, 30-42.
- 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.
- Budisavljevic, S., Kawadler, J.M., Dell'Acqua, F., Rijdsdijk, F.V., Kane, F., Picchioni, M., McGuire, P., Touloupoulou, T., Georgiades, A., Kalidindi, S., Kravariti, E., Murray, R.M., Murphy, D.G., Craig, M.C. & Catani, M. (2016) Heritability of the limbic networks. *Social cognitive and affective neuroscience*, **11**, 746-757.
- Bush, G., Luu, P. & Posner, M.I. (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, **4**, 215-222.
- Bush, W.S., Oetjens, M.T. & Crawford, D.C. (2016) Unravelling the human genome-phenome relationship using phenome-wide association studies. *Nature reviews. Genetics*, **17**, 129-145.
- Byrne, B.M. (2001) *Structural Equation Modeling with AMOS, basic concepts, applications, and programming*, Lawrence Erlbaum Associates Mahwah, New Jersey.
- Cannon, T.D. & Keller, M.C. (2006) Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annual review of clinical psychology*, **2**, 267-290.
- Carlezon, W.A., Jr., Duman, R.S. & Nestler, E.J. (2005) The many faces of CREB. *Trends in neurosciences*, **28**, 436-445.
- Carlson, P.J., Singh, J.B., Zarate, C.A., Jr., Drevets, W.C. & Manji, H.K. (2006) Neural circuitry and neuroplasticity in mood disorders: insights for novel therapeutic targets. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, **3**, 22-41.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, **301**, 386-389.
- Castaneda, A.E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J. & Lonnqvist, J. (2008) A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of affective disorders*, **106**, 1-27.
- Castren, E. (2005) Is mood chemistry? *Nature reviews. Neuroscience*, **6**, 241-246.
- Castren, E., Voikar, V. & Rantamaki, T. (2007) Role of neurotrophic factors in depression. *Current opinion in pharmacology*, **7**, 18-21.
- Cazalis, F., Valabregue, R., Pelegrini-Issac, M., Asloun, S., Robbins, T.W. & Granon, S. (2003) Individual differences in prefrontal cortical activation on the Tower of London planning task: implication for effortful processing. *The European journal of neuroscience*, **17**, 2219-2225.
- Chan, J.K. & Consedine, N.S. (2014) Negative affectivity, emotion regulation, and coping in migraine and probable migraine: a New Zealand case-control study. *International journal of behavioral medicine*, **21**, 851-860.
- Chen, J. & Li, X. (2013) Genetic and environmental influences on adolescent rumination and its association with depressive symptoms. *Journal of abnormal child psychology*, **41**, 1289-1298.
- Chiang, M.C., Barysheva, M., Shattuck, D.W., Lee, A.D., Madsen, S.K., Avedissian, C., Klunder, A.D., Toga, A.W., McMahon, K.L., de Zubicaray, G.I., Wright, M.J., Srivastava, A., Balov, N. & Thompson, P.M. (2009) Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, **29**, 2212-2224.

- Chouraki, V. & Seshadri, S. (2014) Genetics of Alzheimer's disease. *Advances in genetics*, **87**, 245-294.
- Christensen, R., Kristensen, P.K., Bartels, E.M., Bliddal, H. & Astrup, A. (2007) Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, **370**, 1706-1713.
- Clark, L., Sarna, A. & Goodwin, G.M. (2005) Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *The American journal of psychiatry*, **162**, 1980-1982.
- Cloninger, C.R., Svrakic, D.M. & Przybeck, T.R. (1993) A psychobiological model of temperament and character. *Archives of general psychiatry*, **50**, 975-990.
- Coleman, J.R.I., Lester, K.J., Keers, R., Munafo, M.R., Breen, G. & Eley, T.C. (2017) Genome-wide association study of facial emotion recognition in children and association with polygenic risk for mental health disorders. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, **174**, 701-711.
- Congdon, E. & Canli, T. (2008) A neurogenetic approach to impulsivity. *Journal of personality*, **76**, 1447-1484.
- Coppen, A.J. (1968) Depressed states and indolealkylamines. *Advances in pharmacology*, **6**, 283-291.
- Costa, P.T., Jr., Bagby, R.M., Herbst, J.H. & McCrae, R.R. (2005) Personality self-reports are concurrently reliable and valid during acute depressive episodes. *J Affect Disord*, **89**, 45-55.
- Costa, P.T., Jr. & McCrae, R.R. (1992) *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual* Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- Costa, P.T.J. & McCrae, R.R. (1994) Set like plaster: Evidence for the stability of adult personality. In Heatherton, T.F.W., J. L. (ed), *Can personality change?* American Psychological Association, Washington, DC, pp. 21-40.
- Davies, G. & Armstrong, N. & Bis, J.C. & Bressler, J. & Chouraki, V. & Giddaluru, S. & Hofer, E. & Ibrahim-Verbaas, C.A. & Kirin, M. & Lahti, J. & van der Lee, S.J. & Le Hellard, S. & Liu, T. & Marioni, R.E. & Oldmeadow, C. & Postmus, I. & Smith, A.V. & Smith, J.A. & Thalamuthu, A. & Thomson, R. & Vitart, V. & Wang, J. & Yu, L. & Zgaga, L. & Zhao, W. & Boxall, R. & Harris, S.E. & Hill, W.D. & Liewald, D.C. & Luciano, M. & Adams, H. & Ames, D. & Amin, N. & Amouyel, P. & Assareh, A.A. & Au, R. & Becker, J.T. & Beiser, A. & Berr, C. & Bertram, L. & Boerwinkle, E. & Buckley, B.M. & Campbell, H. & Corley, J. & De Jager, P.L. & Dufouil, C. & Eriksson, J.G. & Espeseth, T. & Faul, J.D. & Ford, I. & Gottesman, R.F. & Griswold, M.E. & Gudnason, V. & Harris, T.B. & Heiss, G. & Hofman, A. & Holliday, E.G. & Huffman, J. & Kardina, S.L. & Kochan, N. & Knopman, D.S. & Kwok, J.B. & Lambert, J.C. & Lee, T. & Li, G. & Li, S.C. & Loitfelder, M. & Lopez, O.L. & Lundervold, A.J. & Lundqvist, A. & Mather, K.A. & Mirza, S.S. & Nyberg, L. & Oostra, B.A. & Palotie, A. & Papenberg, G. & Pattie, A. & Petrovic, K. & Polasek, O. & Psaty, B.M. & Redmond, P. & Reppermund, S. & Rotter, J.I. & Schmidt, H. & Schuur, M. & Schofield, P.W. & Scott, R.J. & Steen, V.M. & Stott, D.J. & van Swieten, J.C. & Taylor, K.D. & Trollor, J. & Trompet, S. & Uitterlinden, A.G. & Weinstein, G. & Widen, E. & Windham, B.G. & Jukema, J.W. & Wright, A.F. & Wright, M.J., et al. (2015) Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N=53949). *Molecular psychiatry*, **20**, 183-192.
- 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.
- Denny, E.B. & Hunt, R.R. (1992) Affective valence and memory in depression: dissociation of recall and fragment completion. *Journal of abnormal psychology*, **101**, 575-580.

- Derogatis, L.R. (1993) *BSI: Brief Symptom Inventory: Administration, Scoring, and Procedures Manual*. , National Computer Systems Pearson, Inc. , Minneapolis.
- Dillon, D.G. (2015) The neuroscience of positive memory deficits in depression. *Frontiers in psychology*, **6**, 1295.
- Disner, S.G., Beevers, C.G., Haigh, E.A. & Beck, A.T. (2011) Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature reviews. Neuroscience*, **12**, 467-477.
- Dohrenwend, B.S., Krasnoff, L., Askenasy, A.R. & Dohrenwend, B.P. (1978) Exemplification of a method for scaling life events: the Peri Life Events Scale. *Journal of health and social behavior*, **19**, 205-229.
- Drevets, W.C., Price, J.L. & Furey, M.L. (2008) Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure & function*, **213**, 93-118.
- Drysdale, A.T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., Fetcho, R.N., Zebly, B., Oathes, D.J., Etkin, A., Schatzberg, A.F., Sudheimer, K., Keller, J., Mayberg, H.S., Gunning, F.M., Alexopoulos, G.S., Fox, M.D., Pascual-Leone, A., Voss, H.U., Casey, B.J., Dubin, M.J. & Liston, C. (2017) Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature medicine*, **23**, 28-38.
- Duggan, C., Sham, P., Lee, A., Minne, C. & Murray, R. (1995) Neuroticism: a vulnerability marker for depression evidence from a family study. *J Affect Disord*, **35**, 139-143.
- Duman, R.S., Heninger, G.R. & Nestler, E.J. (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Archives of general psychiatry*, **54**, 597-606.
- Duman, R.S. & Monteggia, L.M. (2006) A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*, **59**, 1116-1127.
- Eagle, D.M., Baunez, C., Hutcheson, D.M., Lehmann, O., Shah, A.P. & Robbins, T.W. (2008) Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cerebral cortex*, **18**, 178-188.
- Eaves, L., Heath, A., Martin, N., Maes, H., Neale, M., Kendler, K., Kirk, K. & Corey, L. (1999) Comparing the biological and cultural inheritance of personality and social attitudes in the Virginia 30,000 study of twins and their relatives. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies*, **2**, 62-80.
- Édes, A. & Juhász, G. (2016) Funkcionális mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálatok a fájdalom kutatásban. *Ideggyógyászati Szemle*, **69**, 307-312.
- Édes, A.E., Gonda, X., Bagdy, G. & Juhász, G. (2014) A farmakológiai funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat (phMRI) felhasználásának lehetőségei a hangulatzavarok kutatásában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica : a Magyar Pszichofarmakológiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, **16**, 59-66.
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D. & Weinberger, D.R. (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 6917-6922.
- Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B. & Weinberger, D.R. (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, **112**, 257-269.
- Egashira, Y., Takase, M. & Takamori, S. (2015) Monitoring of vacuolar-type H⁺ ATPase-mediated proton influx into synaptic vesicles. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, **35**, 3701-3710.
- Ekman, P. & Friesen, W.V. (1976) *Pictures of facial affect*, Consulting Psychologists, Palo Alto.
- Elliott, R., Sahakian, B.J., McKay, A.P., Herrod, J.J., Robbins, T.W. & Paykel, E.S. (1996) Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological medicine*, **26**, 975-989.

- Elliott, R., Zahn, R., Deakin, J.F. & Anderson, I.M. (2011) Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **36**, 153-182.
- 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, H.J. (1970) *The structure of human personality*, Methuen, London.
- Eysenck, S.B. & Eysenck, H.J. (1978) Impulsiveness and venturesomeness: their position in a dimensional system of personality description. *Psychological reports*, **43**, 1247-1255.
- Fears, S.C., Service, S.K., Kremeyer, B., Araya, C., Araya, X., Bejarano, J., Ramirez, M., Castrillon, G., Gomez-Franco, J., Lopez, M.C., Montoya, G., Montoya, P., Aldana, I., Teshiba, T.M., Abaryan, Z., Al-Sharif, N.B., Ericson, M., Jalbrzikowski, M., Luykx, J.J., Navarro, L., Tishler, T.A., Altshuler, L., Bartzokis, G., Escobar, J., Glahn, D.C., Ospina-Duque, J., Risch, N., Ruiz-Linares, A., Thompson, P.M., Cantor, R.M., Lopez-Jaramillo, C., Macaya, G., Molina, J., Reus, V.I., Sabatti, C., Freimer, N.B. & Bearden, C.E. (2014) Multisystem component phenotypes of bipolar disorder for genetic investigations of extended pedigrees. *JAMA psychiatry*, **71**, 375-387.
- Ferencz, B., Karlsson, S. & Kalpouzos, G. (2012) Promising Genetic Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease: The Influence of APOE and TOMM40 on Brain Integrity. *International journal of Alzheimer's disease*, **2012**, 421452.
- Ferrari, A.J., Charlson, F.J., Norman, R.E., Patten, S.B., Freedman, G., Murray, C.J., Vos, T. & Whiteford, H.A. (2013) Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS medicine*, **10**, e1001547.
- Finkel, D., Pedersen, N.L., McGue, M. & McClearn, G.E. (1995) Heritability of cognitive abilities in adult twins: comparison of Minnesota and Swedish data. *Behavior genetics*, **25**, 421-431.
- 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. & Kendler, K.S. (2014) The genetics of major depression. *Neuron*, **81**, 484-503.
- Flint, J. & Munafò, M.R. (2007) The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological medicine*, **37**, 163-180.
- Flint, J., Timpson, N. & Munafò, M. (2014) Assessing the utility of intermediate phenotypes for genetic mapping of psychiatric disease. *Trends in neurosciences*, **37**, 733-741.
- Foley, D.L., Neale, M.C. & Kendler, K.S. (1998) Reliability of a lifetime history of major depression: implications for heritability and co-morbidity. *Psychol Med*, **28**, 857-870.
- Forbes, E.E. & Dahl, R.E. (2012) Research Review: altered reward function in adolescent depression: what, when and how? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, **53**, 3-15.
- Fornito, A. & Bullmore, E.T. (2012) Connectomic intermediate phenotypes for psychiatric disorders. *Frontiers in psychiatry*, **3**, 32.
- Fortgang, R.G., Hultman, C.M., van Erp, T.G. & Cannon, T.D. (2016) Multidimensional assessment of impulsivity in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: testing for shared endophenotypes. *Psychological medicine*, **46**, 1497-1507.
- Freeman, B., Smith, N., Curtis, C., Hockett, L., Mill, J. & Craig, I.W. (2003) DNA from buccal swabs recruited by mail: evaluation of storage effects on long-term stability and suitability for multiplex polymerase chain reaction genotyping. *Behav.Genet.*, **33**, 67-72.
- Fu, C.H., Mourao-Miranda, J., Costafreda, S.G., Khanna, A., Marquand, A.F., Williams, S.C. & Brammer, M.J. (2008) Pattern classification of sad facial processing: toward the development of neurobiological markers in depression. *Biological psychiatry*, **63**, 656-662.

- Gabriel, S.B., Schaffner, S.F., Nguyen, H., Moore, J.M., Roy, J., Blumenstiel, B., Higgins, J., Defelice, M., Lochner, A., Faggart, M., Liu-Cordero, S.N., Rotimi, C., Adeyemo, A., Cooper, R., Ward, R., Lander, E.S., Daly, M.J. & Altshuler, D. (2002) The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*, **296**, 2225-2229.
- Gatz, M., Pedersen, N.L., Berg, S., Johansson, B., Johansson, K., Mortimer, J.A., Posner, S.F., Viitanen, M., Winblad, B. & Ahlborn, A. (1997) Heritability for Alzheimer's disease: the study of dementia in Swedish twins. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, **52**, M117-125.
- Genetics of Personality, C. & de Moor, M.H. & van den Berg, S.M. & Verweij, K.J. & Krueger, R.F. & Luciano, M. & Arias Vasquez, A. & Matteson, L.K. & Derringer, J. & Esko, T. & Amin, N. & Gordon, S.D. & Hansell, N.K. & Hart, A.B. & Seppala, I. & Huffman, J.E. & Konte, B. & Lahti, J. & Lee, M. & Miller, M. & Nutile, T. & Tanaka, T. & Teumer, A. & Viktorin, A. & Wedenoja, J. & Abecasis, G.R. & Adkins, D.E. & Agrawal, A. & Allik, J. & Appel, K. & Bigdeli, T.B. & Busonero, F. & Campbell, H. & Costa, P.T. & Davey Smith, G. & Davies, G. & de Wit, H. & Ding, J. & Engelhardt, B.E. & Eriksson, J.G. & Fedko, I.O. & Ferrucci, L. & Franke, B. & Giegling, I. & Grucza, R. & Hartmann, A.M. & Heath, A.C. & Heinonen, K. & Henders, A.K. & Homuth, G. & Hottenga, J.J. & Iacono, W.G. & Janzing, J. & Jokela, M. & Karlsson, R. & Kemp, J.P. & Kirkpatrick, M.G. & Latvala, A. & Lehtimaki, T. & Liewald, D.C. & Madden, P.A. & Magri, C. & Magnusson, P.K. & Marten, J. & Maschio, A. & Medland, S.E. & Mihailov, E. & Milaneschi, Y. & Montgomery, G.W. & Nauck, M. & Ouwens, K.G. & Palotie, A. & Pettersson, E. & Polasek, O. & Qian, Y. & Pulkki-Raback, L. & Raitakari, O.T. & Realo, A. & Rose, R.J. & Ruggiero, D. & Schmidt, C.O. & Slutske, W.S. & Sorice, R. & Starr, J.M. & St Pourcain, B. & Sutin, A.R. & Timpson, N.J. & Trochet, H. & Vermeulen, S. & Vuoksimaa, E. & Widen, E. & Wouda, J. & Wright, M.J. & Zgaga, L. & Porteous, D. & Minelli, A. & Palmer, A.A. & Rujescu, D. & Ciullo, M. & Hayward, C., et al. (2015) Meta-analysis of Genome-wide Association Studies for Neuroticism, and the Polygenic Association With Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, **72**, 642-650.
- Glahn, D.C., Almasy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J.M., Kent, J.W., Jr., Dassori, A., Contreras, J., Pacheco, A., Lanzagorta, N., Nicolini, H., Raventos, H. & Escamilla, M.A. (2010a) Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Archives of general psychiatry*, **67**, 168-177.
- Glahn, D.C., Curran, J.E., Winkler, A.M., Carless, M.A., Kent, J.W., Jr., Charlesworth, J.C., Johnson, M.P., Goring, H.H., Cole, S.A., Dyer, T.D., Moses, E.K., Olvera, R.L., Kochunov, P., Duggirala, R., Fox, P.T., Almasy, L. & Blangero, J. (2012) High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes. *Biological psychiatry*, **71**, 6-14.
- Glahn, D.C., Winkler, A.M., Kochunov, P., Almasy, L., Duggirala, R., Carless, M.A., Curran, J.C., Olvera, R.L., Laird, A.R., Smith, S.M., Beckmann, C.F., Fox, P.T. & Blangero, J. (2010b) Genetic control over the resting brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 1223-1228.
- Global Burden of Disease Study 2013 collaborators (2015) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, **386**, 743-800.
- Goldstein, B.L. & Klein, D.N. (2014) A review of selected candidate endophenotypes for depression. *Clinical psychology review*, **34**, 417-427.
- 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.
- Gotlib, I.H. & Joormann, J. (2010) Cognition and depression: current status and future directions. *Annual review of clinical psychology*, **6**, 285-312.
- Gotlib, I.H., Joormann, J. & Foland-Ross, L.C. (2014) Understanding Familial Risk for Depression: A 25-Year Perspective. *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*, **9**, 94-108.
- Gottesman, I.I. & Gould, T.D. (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American journal of psychiatry*, **160**, 636-645.
- Grano, N., Keltikangas-Jarvinen, L., Kouvonen, A., Virtanen, M., Elovainio, M., Vahtera, J. & Kivimaki, M. (2007) Impulsivity as a predictor of newly diagnosed depression. *Scandinavian journal of psychology*, **48**, 173-179.
- Green, R.C., Cupples, L.A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., Duara, R., Kukull, W.A., Chui, H., Edeki, T., Griffith, P.A., Friedland, R.P., Bachman, D. & Farrer, L. (2003) Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Archives of neurology*, **60**, 753-759.
- Hajnal, A., Várady, G. & Váczi, P. (1982) Szubjektív tünetlista (SCL-51) alkalmazásánál nyert tapasztalatok neurotikus betegekénél. *Ideggyógyászati szemle*, **35**, 272-275.
- Haller, J., Varga, B., Ledent, C., Barna, I. & Freund, T.F. (2004) Context-dependent effects of CB1 cannabinoid gene disruption on anxiety-like and social behaviour in mice. *The European journal of neuroscience*, **19**, 1906-1912.
- Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M.F. & Weinberger, D.R. (2002) Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, **297**, 400-403.
- 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., Goodwin, G.M. & Cowen, P.J. (2009a) Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **195**, 102-108.
- Harmer, C.J., Mackay, C.E., Reid, C.B., Cowen, P.J. & Goodwin, G.M. (2006) Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biological psychiatry*, **59**, 816-820.
- Harmer, C.J., O'Sullivan, U., Favaron, E., Massey-Chase, R., Ayres, R., Reinecke, A., Goodwin, G.M. & Cowen, P.J. (2009b) Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *The American journal of psychiatry*, **166**, 1178-1184.
- Harvey, P.O., Fossati, P., Pochon, J.B., Levy, R., Lebastard, G., Lehericy, S., Allilaire, J.F. & Dubois, B. (2005) Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *NeuroImage*, **26**, 860-869.
- Harvey, P.O., Le Bastard, G., Pochon, J.B., Levy, R., Allilaire, J.F., Dubois, B. & Fossati, P. (2004) Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of psychiatric research*, **38**, 567-576.
- 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.
- Hasler, G. & Northoff, G. (2011) Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Molecular psychiatry*, **16**, 604-619.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D. & Lesch, K.P. (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of neurochemistry*, **66**, 2621-2624.
- Heinz, A., Braus, D.F., Smolka, M.N., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D., Klein, S., Grusser, S.M., Flor, H., Schumann, G., Mann, K. & Buchel, C. (2005) Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nature neuroscience*, **8**, 20-21.

- 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.
- Huffziger, S., Ebner-Priemer, U., Zamoscik, V., Reinhard, I., Kirsch, P. & Kuehner, C. (2013) Effects of mood and rumination on cortisol levels in daily life: an ambulatory assessment study in remitted depressed patients and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, **38**, 2258-2267.
- Hyde, C.L., Nagle, M.W., Tian, C., Chen, X., Paciga, S.A., Wendland, J.R., Tung, J.Y., Hinds, D.A., Perlis, R.H. & Winslow, A.R. (2016) Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature genetics*, **48**, 1031-1036.
- Jansen, A.G., Mous, S.E., White, T., Posthuma, D. & Polderman, T.J. (2015) What twin studies tell us about the heritability of brain development, morphology, and function: a review. *Neuropsychology review*, **25**, 27-46.
- 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.
- Johnson, D.P., Rhee, S.H., Friedman, N.P., Corley, R.P., Munn-Chernoff, M.A., Hewitt, J.K. & Whisman, M.A. (2016) A Twin Study Examining Rumination as a Transdiagnostic Correlate of Psychopathology. *Clinical psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*, **4**, 971-987.
- Johnson, M.K., Nolen-Hoeksema, S., Mitchell, K.J. & Levin, Y. (2009) Medial cortex activity, self-reflection and depression. *Social cognitive and affective neuroscience*, **4**, 313-327.
- 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.
- Juhasz, G., Zsombok, T., Laszik, A., Gonda, X., Sotonyi, P., Faludi, G. & Bagdy, G. (2003) Association analysis of 5-HTTLPR variants, 5-HT2a receptor gene 102T/C polymorphism and migraine. *J Neurogenet*, **17**, 231-240.

- Just, N. & Alloy, L.B. (1997) The response styles theory of depression: tests and an extension of the theory. *Journal of abnormal psychology*, **106**, 221-229.
- Kendler, K.S. (1990) Toward a scientific psychiatric nosology. Strengths and limitations. *Archives of general psychiatry*, **47**, 969-973.
- Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, C.O. & Pedersen, N.L. (2006a) Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*, **63**, 1113-1120.
- Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, C.O. & Pedersen, N.L. (2006b) A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*, **163**, 109-114.
- 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. & Myers, J. (2010) The genetic and environmental relationship between major depression and the five-factor model of personality. *Psychological medicine*, **40**, 801-806.
- Kendler, K.S. & Neale, M.C. (2010) Endophenotype: a conceptual analysis. *Molecular psychiatry*, **15**, 789-797.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.C. & Eaves, L.J. (1993) A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch Gen Psychiatry*, **50**, 853-862.
- 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.
- Klein, D.N. (1999) Depressive personality in the relatives of outpatients with dysthymic disorder and episodic major depressive disorder and normal controls. *J Affect Disord*, **55**, 19-27.
- Klein, D.N., Kotov, R. & Bufferd, S.J. (2011) Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annual review of clinical psychology*, **7**, 269-295.
- Knowles, E.E., Mathias, S.R., McKay, D.R., Sprooten, E., Blangero, J., Almasy, L. & Glahn, D.C. (2014) Genome-Wide Analyses of Working-Memory Ability: A Review. *Current behavioral neuroscience reports*, **1**, 224-233.
- Kremen, W.S., Jacobson, K.C., Panizzon, M.S., Xian, H., Eaves, L.J., Eisen, S.A., Tsuang, M.T. & Lyons, M.J. (2009) Factor structure of planning and problem-solving: a behavioral genetic analysis of the Tower of London task in middle-aged twins. *Behavior genetics*, **39**, 133-144.
- Kremen, W.S., Prom-Wormley, E., Panizzon, M.S., Eyler, L.T., Fischl, B., Neale, M.C., Franz, C.E., Lyons, M.J., Pacheco, J., Perry, M.E., Stevens, A., Schmitt, J.E., Grant, M.D., Seidman, L.J., Thermenos, H.W., Tsuang, M.T., Eisen, S.A., Dale, A.M. & Fennema-Notestine, C. (2010) Genetic and environmental influences on the size of specific brain regions in midlife: the VETSA MRI study. *NeuroImage*, **49**, 1213-1223.
- Lam, M., Trampush, J.W., Yu, J., Knowles, E., Davies, G., Liewald, D.C., Starr, J.M., Djurovic, S., Melle, I., Sundet, K., Christoforou, A., Reinvang, I., DeRosse, P., Lundervold, A.J., Steen, V.M., Espeseth, T., Raikonen, K., Widen, E., Palotie, A., Eriksson, J.G., Giegling, I., Konte, B., Roussos, P., Giakoumaki, S., Burdick, K.E., Payton, A., Ollier, W., Chiba-Falek, O., Attix, D.K., Need, A.C., Cirulli, E.T., Voineskos, A.N., Stefanis, N.C., Avramopoulos, D., Hatzimanolis, A., Arking, D.E., Smyrnis, N., Bilder, R.M., Freimer, N.A., Cannon, T.D., London, E., Poldrack, R.A., Sabb, F.W., Congdon, E., Conley, E.D., Scult, M.A., Dickinson, D., Straub, R.E., Donohoe, G., Morris, D., Corvin, A., Gill, M., Hariri, A.R., Weinberger, D.R., Pendleton, N., Bitsios, P., Rujescu, D., Lahti, J., Le Hellard, S., Keller, M.C., Andreassen, O.A., Deary, I.J., Glahn, D.C., Malhotra, A.K. & Lencz, T. (2017) Large-Scale Cognitive GWAS Meta-Analysis Reveals Tissue-Specific Neural Expression and Potential Nootropic Drug Targets. *Cell reports*, **21**, 2597-2613.

- Lau, J.Y., Burt, M., Leibenluft, E., Pine, D.S., Rijdsdijk, F., Shiffrin, N. & Eley, T.C. (2009) Individual differences in children's facial expression recognition ability: The role of nature and nurture. *Developmental neuropsychology*, **34**, 37-51.
- 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.
- Leech, R. & Sharp, D.J. (2014) The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain : a journal of neurology*, **137**, 12-32.
- Lenzenweger, M.F. (2013a) Endophenotype, intermediate phenotype, biomarker: definitions, concept comparisons, clarifications. *Depression and anxiety*, **30**, 185-189.
- Lenzenweger, M.F. (2013b) Thinking clearly about the endophenotype-intermediate phenotype-biomarker distinctions in developmental psychopathology research. *Development and psychopathology*, **25**, 1347-1357.
- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C.R., Hamer, D.H. & Murphy, D.L. (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, **274**, 1527-1531.
- Leuchter, A.F., Hunter, A.M., Krantz, D.E. & Cook, I.A. (2014) Intermediate phenotypes and biomarkers of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, **16**, 525-537.
- 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.
- Lo, M.T., Hinds, D.A., Tung, J.Y., Franz, C., Fan, C.C., Wang, Y., Smeland, O.B., Schork, A., Holland, D., Kauppi, K., Sanyal, N., Escott-Price, V., Smith, D.J., O'Donovan, M., Stefansson, H., Bjornsdottir, G., Thorgerirsson, T.E., Stefansson, K., McEvoy, L.K., Dale, A.M., Andreassen, O.A. & Chen, C.H. (2017) Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders. *Nature genetics*, **49**, 152-156.
- 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.
- Lu, W., Wang, Z. & Hughes, B.M. (2016) The association between openness and physiological responses to recurrent social stress. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, **106**, 135-140.
- MacQueen, G. & Frodl, T. (2011) The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Molecular psychiatry*, **16**, 252-264.
- Maes, M. & Metzger, H.Y. (1995) The serotonin hypothesis of major depression. In Bloom, F.E. & Kupfer, D.J. (eds), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd, New York, USA, pp. 933-944.
- 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.
- Malouff, J.M., Thorsteinsson, E.B., Rooke, S.E. & Schutte, N.S. (2007) Alcohol involvement and the Five-Factor model of personality: a meta-analysis. *Journal of drug education*, **37**, 277-294.
- Martin, M., Ledent, C., Parmentier, M., Maldonado, R. & Valverde, O. (2002) Involvement of CB1 cannabinoid receptors in emotional behaviour. *Psychopharmacology*, **159**, 379-387.

- 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.
- Mathews, A. & MacLeod, C. (2005) Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual review of clinical psychology*, **1**, 167-195.
- Matthews, S.C., Simmons, A.N., Strigo, I., Jang, K., Stein, M.B. & Paulus, M.P. (2007) Heritability of anterior cingulate response to conflict: an fMRI study in female twins. *NeuroImage*, **38**, 223-227.
- Mayberg, H.S. (2003) Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British medical bulletin*, **65**, 193-207.
- Mayberg, H.S., Brannan, S.K., Tekell, J.L., Silva, J.A., Mahurin, R.K., McGinnis, S. & Jerabek, P.A. (2000) Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biological psychiatry*, **48**, 830-843.
- 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.
- McGowan, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., Turecki, G. & Meaney, M.J. (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, **12**, 342-348.
- McKie, S., Del-Ben, C., Elliott, R., Williams, S., del, V.N., Anderson, I. & Deakin, J.F. (2005) Neuronal effects of acute citalopram detected by pharmacMRI. *Psychopharmacology (Berl)*, **180**, 680-686.
- 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.
- Merens, W., Willem Van der Does, A.J. & Spinhoven, P. (2007) The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *Journal of affective disorders*, **103**, 43-62.
- Meyer-Lindenberg, A. & Weinberger, D.R. (2006) Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, **7**, 818-827.
- Millan, M.J., Agid, Y., Brune, M., Bullmore, E.T., Carter, C.S., Clayton, N.S., Connor, R., Davis, S., Deakin, B., DeRubeis, R.J., Dubois, B., Geyer, M.A., Goodwin, G.M., Gorwood, P., Jay, T.M., Joels, M., Mansuy, I.M., Meyer-Lindenberg, A., Murphy, D., Rolls, E., Saletu, B., Spedding, M., Sweeney, J., Whittington, M. & Young, L.J. (2012) Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature reviews. Drug discovery*, **11**, 141-168.
- 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.
- Moore, M.N., Salk, R.H., Van Hulle, C.A., Abramson, L.Y., Hyde, J.S., Lemery-Chalfant, K. & Goldsmith, H.H. (2013) Genetic and Environmental Influences on Rumination, Distraction, and Depressed Mood in Adolescence. *Clinical psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*, **1**, 316-322.
- Moustafa, A.A., Hewedi, D.H., Eissa, A.M., Frydecka, D. & Misiak, B. (2014) Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition. *Frontiers in behavioral neuroscience*, **8**, 343.
- Murphy, S.E., Norbury, R., Godlewska, B.R., Cowen, P.J., Mannie, Z.M., Harmer, C.J. & Munafò, M.R. (2013) The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on amygdala function: a meta-analysis. *Molecular psychiatry*, **18**, 512-520.

- Nair, A. & Vaidya, V.A. (2006) Cyclic AMP response element binding protein and brain-derived neurotrophic factor: molecules that modulate our mood? *Journal of biosciences*, **31**, 423-434.
- Need, A.C., Attix, D.K., McEvoy, J.M., Cirulli, E.T., Linney, K.L., Hunt, P., Ge, D., Heinzen, E.L., Maia, J.M., Shianna, K.V., Weale, M.E., Cherkas, L.F., Clement, G., Spector, T.D., Gibson, G. & Goldstein, D.B. (2009) A genome-wide study of common SNPs and CNVs in cognitive performance in the CANTAB. *Human molecular genetics*, **18**, 4650-4661.
- Neumann, A., Direk, N., Crawford, A.A., Mirza, S., Adams, H., Bolton, J., Hayward, C., Strachan, D.P., Payne, E.K., Smith, J.A., Milaneschi, Y., Penninx, B., Hottenga, J.J., de Geus, E., Oldehinkel, A.J., van der Most, P.J., de Rijke, Y., Walker, B.R. & Tiemeier, H. (2017) The low single nucleotide polymorphism heritability of plasma and saliva cortisol levels. *Psychoneuroendocrinology*, **85**, 88-95.
- Nolan, K.A., D'Angelo, D. & Hoptman, M.J. (2011) Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls. *Psychiatry research*, **187**, 301-303.
- Nolen-Hoeksema, S. (2000) The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of abnormal psychology*, **109**, 504-511.
- Nolen-Hoeksema, S., Larson, J. & Grayson, C. (1999) Explaining the gender difference in depressive symptoms. *Journal of personality and social psychology*, **77**, 1061-1072.
- Nolen-Hoeksema, S., Morrow, J. & Fredrickson, B.L. (1993) Response styles and the duration of episodes of depressed mood. *Journal of abnormal psychology*, **102**, 20-28.
- Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B.E. & Lyubomirsky, S. (2008) Rethinking Rumination. *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*, **3**, 400-424.
- Okbay, A. & Baselmans, B.M. & De Neve, J.E. & Turley, P. & Nivard, M.G. & Fontana, M.A. & Meddens, S.F. & Linner, R.K. & Rietveld, C.A. & Derringer, J. & Gratten, J. & Lee, J.J. & Liu, J.Z. & de Vlaming, R. & Ahluwalia, T.S. & Buchwald, J. & Cavadino, A. & Frazier-Wood, A.C. & Furlotte, N.A. & Garfield, V. & Geisel, M.H. & Gonzalez, J.R. & Haitjema, S. & Karlsson, R. & van der Laan, S.W. & Ladwig, K.H. & Lahti, J. & van der Lee, S.J. & Lind, P.A. & Liu, T. & Matteson, L. & Mihailov, E. & Miller, M.B. & Minica, C.C. & Nolte, I.M. & Mook-Kanamori, D. & van der Most, P.J. & Oldmeadow, C. & Qian, Y. & Raitakari, O. & Rawal, R. & Realo, A. & Rueedi, R. & Schmidt, B. & Smith, A.V. & Stergiakouli, E. & Tanaka, T. & Taylor, K. & Wedenoja, J. & Wellmann, J. & Westra, H.J. & Willems, S.M. & Zhao, W. & Amin, N. & Bakshi, A. & Boyle, P.A. & Cherney, S. & Cox, S.R. & Davies, G. & Davis, O.S. & Ding, J. & Direk, N. & Eibich, P. & Emeny, R.T. & Fatemifar, G. & Faul, J.D. & Ferrucci, L. & Forstner, A. & Gieger, C. & Gupta, R. & Harris, T.B. & Harris, J.M. & Holliday, E.G. & Hottenga, J.J. & De Jager, P.L. & Kaakinen, M.A. & Kajantie, E. & Karhunen, V. & Kolcic, I. & Kumari, M. & Launer, L.J. & Franke, L. & Li-Gao, R. & Koini, M. & Loukola, A. & Marques-Vidal, P. & Montgomery, G.W. & Mosing, M.A. & Paternoster, L. & Pattie, A. & Petrovic, K.E. & Pulkki-Raback, L. & Quaye, L. & Raikonen, K. & Rudan, I. & Scott, R.J. & Smith, J.A. & Sutin, A.R. & Trzaskowski, M. & Vinkhuyzen, A.E., et al. (2016) Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nature genetics*, **48**, 624-633.
- Otte, C., Gold, S.M., Penninx, B.W., Pariante, C.M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D.C. & Schatzberg, A.F. (2016) Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers*, **2**, 16065.
- 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 Egyesulet lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, **14**, 285-292.
- Pariante, C.M. (2006) The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? *Journal of psychopharmacology*, **20**, 79-84.
- Pariante, C.M. & Miller, A.H. (2001) Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological psychiatry*, **49**, 391-404.
- Parsey, R.V., Oquendo, M.A., Ogden, R.T., Olvet, D.M., Simpson, N., Huang, Y.Y., Van Heertum, R.L., Arango, V. & Mann, J.J. (2006) Altered serotonin 1A binding in major depression: a [carbonyl-C-11]WAY100635 positron emission tomography study. *Biological psychiatry*, **59**, 106-113.
- Patton, J.H., Stanford, M.S. & Barratt, E.S. (1995) Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical psychology*, **51**, 768-774.
- Paykel, E.S., McGuiness, B. & Gomez, J. (1976) An Anglo-American comparison of the scaling of life events. *The British journal of medical psychology*, **49**, 237-247.
- Peper, J.S., Brouwer, R.M., Boomsma, D.I., Kahn, R.S. & Hulshoff Pol, H.E. (2007) Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Human brain mapping*, **28**, 464-473.
- Perczel-Forintos, D., Sallai, J. & Rózsa, S. (2001) A Beck-féle reménytelenség skála pszichometriai vizsgálata. *Psychiatria Huingarica*, **16**, 632-643.
- Pessoa, L. (2008) On the relationship between emotion and cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, **9**, 148-158.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E.M., Verchinski, B.A., Munoz, K.E., Kolachana, B.S., Egan, M.F., Mattay, V.S., Hariri, A.R. & Weinberger, D.R. (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature neuroscience*, **8**, 828-834.
- Pezawas, L., Stamenkovic, M., Jagsch, R., Ackerl, S., Putz, C., Stelzer, B., Moffat, R.R., Schindler, S., Aschauer, H. & Kasper, S. (2002) A longitudinal view of triggers and thresholds of suicidal behavior in depression. *The Journal of clinical psychiatry*, **63**, 866-873.
- Pizzagalli, D.A. (2011) Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, **36**, 183-206.
- Pizzagalli, D.A. (2014) Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annual review of clinical psychology*, **10**, 393-423.
- Plomin, R. (1976) A twin and family study of personality in young children. *The Journal of psychology*, **94**, 233-235.
- Plomin, R., Haworth, C.M. & Davis, O.S. (2009) Common disorders are quantitative traits. *Nature reviews. Genetics*, **10**, 872-878.
- Plomin, R., Pedersen, N.L., Lichtenstein, P. & McClearn, G.E. (1994) Variability and stability in cognitive abilities are largely genetic later in life. *Behavior genetics*, **24**, 207-215.
- Preston, G.A. & Weinberger, D.R. (2005) Intermediate phenotypes in schizophrenia: a selective review. *Dialogues in clinical neuroscience*, **7**, 165-179.
- 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.

- Raes, F. & Hermans, D. (2008) On the mediating role of subtypes of rumination in the relationship between childhood emotional abuse and depressed mood: brooding versus reflection. *Depression and anxiety*, **25**, 1067-1070.
- Raison, C.L. & Miller, A.H. (2003) When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *The American journal of psychiatry*, **160**, 1554-1565.
- Reynolds, E.H. (2002) Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ*, **324**, 1512-1515.
- Ripke, S. & Wray, N.R. & Lewis, C.M. & Hamilton, S.P. & Weissman, M.M. & Breen, G. & Byrne, E.M. & Blackwood, D.H. & Boomsma, D.I. & Cichon, S. & Heath, A.C. & Holsboer, F. & Lucae, S. & Madden, P.A. & Martin, N.G. & McGuffin, P. & Muglia, P. & Noethen, M.M. & Penninx, B.P. & Pergadia, M.L. & Potash, J.B. & Rietschel, M. & Lin, D. & Muller-Myhsok, B. & Shi, J. & Steinberg, S. & Grabe, H.J. & Lichtenstein, P. & Magnusson, P. & Perlis, R.H. & Preisig, M. & Smoller, J.W. & Stefansson, K. & Uher, R. & Kutalik, Z. & Tansey, K.E. & Teumer, A. & Viktorin, A. & Barnes, M.R. & Bettecken, T. & Binder, E.B. & Breuer, R. & Castro, V.M. & Churchill, S.E. & Coryell, W.H. & Craddock, N. & Craig, I.W. & Czamara, D. & De Geus, E.J. & Degenhardt, F. & Farmer, A.E. & Fava, M. & Frank, J. & Gainer, V.S. & Gallagher, P.J. & Gordon, S.D. & Goryachev, S. & Gross, M. & Guipponi, M. & Henders, A.K. & Herms, S. & Hickie, I.B. & Hoefels, S. & Hoogendijk, W. & Hottenga, J.J. & Iosifescu, D.V. & Ising, M. & Jones, I. & Jones, L. & Jung-Ying, T. & Knowles, J.A. & Kohane, I.S. & Kohli, M.A. & Korszun, A. & Landen, M. & Lawson, W.B. & Lewis, G. & Macintyre, D. & Maier, W. & Mattheisen, M. & McGrath, P.J. & McIntosh, A. & McLean, A. & Middeldorp, C.M. & Middleton, L. & Montgomery, G.M. & Murphy, S.N. & Nauck, M. & Nolen, W.A. & Nyholt, D.R. & O'Donovan, M. & Oskarsson, H. & Pedersen, N. & Scheftner, W.A. & Schulz, A. & Schulze, T.G. & Shyn, S.I. & Sigurdsson, E. & Slager, S.L. & Smit, J.H., et al. (2013) A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, **18**, 497-511.
- Robins Wahlin, T.B. & Byrne, G.J. (2011) Personality changes in Alzheimer's disease: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry*, **26**, 1019-1029.
- Rock, P.L., Roiser, J.P., Riedel, W.J. & Blackwell, A.D. (2014) Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, **44**, 2029-2040.
- Rosa, E.C., Dickinson, D., Apud, J., Weinberger, D.R. & Elvevag, B. (2010) COMT Val158Met polymorphism, cognitive stability and cognitive flexibility: an experimental examination. *Behavioral and brain functions : BBF*, **6**, 53.
- Roth, T.L., Lubin, F.D., Funk, A.J. & Sweatt, J.D. (2009) Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biological psychiatry*, **65**, 760-769.
- Sanchez, C. & Hyttel, J. (1999) Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol. Neurobiol.*, **19**, 467-489.
- Savitz, J.B. & Drevets, W.C. (2009) Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience*, **164**, 300-330.
- Schildkraut, J.J. & Kety, S.S. (1967) Biogenic amines and emotion. *Science*, **156**, 21-37.
- Schmaal, L., Hibar, D.P., Samann, P.G., Hall, G.B., Baune, B.T., Jahanshad, N., Cheung, J.W., van Erp, T.G.M., Bos, D., Ikram, M.A., Vernooij, M.W., Niessen, W.J., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H.J., Janowitz, D., Bulow, R., Selonke, M., Volzke, H., Grotegerd, D., Dannlowski, U., Arolt, V., Opel, N., Heindel, W., Kugel, H., Hoehn, D., Czisch, M., Cuvy-Duchesne, B., Renteria, M.E., Strike, L.T., Wright, M.J., Mills, N.T., de Zubicaray, G.I., McMahon, K.L., Medland, S.E., Martin, N.G., Gillespie, N.A., Goya-Maldonado, R., Gruber, O., Kramer, B., Hatton, S.N., Lagopoulos, J., Hickie, I.B., Frodl, T., Carballedo, A., Frey, E.M., van Velzen, L.S., Penninx, B., van Tol, M.J., van der Wee, N.J., Davey, C.G., Harrison, B.J., Mwangi, B., Cao, B., Soares, J.C., Veer, I.M., Walter, H., Schoepf, D., Zurowski, B., Konrad, C., Schramm, E., Normann, C., Schnell, K., Sacchet, M.D., Gotlib, I.H., MacQueen, G.M., Godlewska, B.R., Nickson, T., McIntosh, A.M., Papmeyer, M., Whalley, H.C., Hall, J.,

- Sussmann, J.E., Li, M., Walter, M., Aftanas, L., Brack, I., Bokhan, N.A., Thompson, P.M. & Veltman, D.J. (2017) Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, **22**, 900-909.
- Schmaal, L., Veltman, D.J., van Erp, T.G., Samann, P.G., Frodl, T., Jahanshad, N., Loehrer, E., Tiemeier, H., Hofman, A., Niessen, W.J., Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Wittfeld, K., Grabe, H.J., Block, A., Hegenscheid, K., Volzke, H., Hoehn, D., Czisch, M., Lagopoulos, J., Hatton, S.N., Hickie, I.B., Goya-Maldonado, R., Kramer, B., Gruber, O., Couvy-Duchesne, B., Renteria, M.E., Strike, L.T., Mills, N.T., de Zubicaray, G.I., McMahon, K.L., Medland, S.E., Martin, N.G., Gillespie, N.A., Wright, M.J., Hall, G.B., MacQueen, G.M., Frey, E.M., Carballedo, A., van Velzen, L.S., van Tol, M.J., van der Wee, N.J., Veer, I.M., Walter, H., Schnell, K., Schramm, E., Normann, C., Schoepf, D., Konrad, C., Zurovski, B., Nickson, T., McIntosh, A.M., Pappmeyer, M., Whalley, H.C., Sussmann, J.E., Godlewska, B.R., Cowen, P.J., Fischer, F.H., Rose, M., Penninx, B.W., Thompson, P.M. & Hibar, D.P. (2016) Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular psychiatry*, **21**, 806-812.
- Schule, C., Zill, P., Baghai, T.C., Eser, D., Zwanzger, P., Wenig, N., Rupprecht, R. & Bondy, B. (2006) Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and dexamethasone/CRH test results in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, **31**, 1019-1025.
- Sen, S., Burmeister, M. & Ghosh, D. (2004) Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, **127B**, 85-89.
- Seshadri, S., Fitzpatrick, A.L., Ikram, M.A., DeStefano, A.L., Gudnason, V., Boada, M., Bis, J.C., Smith, A.V., Carassquillo, M.M., Lambert, J.C., Harold, D., Schrijvers, E.M., Ramirez-Lorca, R., DeBette, S., Longstreth, W.T., Jr., Janssens, A.C., Pankratz, V.S., Dartigues, J.F., Hollingworth, P., Aspelund, T., Hernandez, I., Beiser, A., Kuller, L.H., Koudstaal, P.J., Dickson, D.W., Tzourio, C., Abraham, R., Antunez, C., Du, Y., Rotter, J.I., Aulchenko, Y.S., Harris, T.B., Petersen, R.C., Berr, C., Owen, M.J., Lopez-Arrieta, J., Varadarajan, B.N., Becker, J.T., Rivadeneira, F., Nalls, M.A., Graff-Radford, N.R., Campion, D., Auerbach, S., Rice, K., Hofman, A., Jonsson, P.V., Schmidt, H., Lathrop, M., Mosley, T.H., Au, R., Psaty, B.M., Uitterlinden, A.G., Farrer, L.A., Lumley, T., Ruiz, A., Williams, J., Amouyel, P., Younkin, S.G., Wolf, P.A., Launer, L.J., Lopez, O.L., van Duijn, C.M. & Breteler, M.M. (2010) Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*, **303**, 1832-1840.
- Shackman, A.J., Salomons, T.V., Slagter, H.A., Fox, A.S., Winter, J.J. & Davidson, R.J. (2011) The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature reviews. Neuroscience*, **12**, 154-167.
- Shallice, T. (1982) Specific impairments of planning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, **298**, 199-209.
- Shin, L.M., Dougherty, D.D., Orr, S.P., Pitman, R.K., Lasko, M., Macklin, M.L., Alpert, N.M., Fischman, A.J. & Rauch, S.L. (2000) Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery. *Biological psychiatry*, **48**, 43-50.
- Shyn, S.I., Shi, J., Kraft, J.B., Potash, J.B., Knowles, J.A., Weissman, M.M., Garriock, H.A., Yokoyama, J.S., McGrath, P.J., Peters, E.J., Scheftner, W.A., Coryell, W., Lawson, W.B., Jancic, D., Gejman, P.V., Sanders, A.R., Holmans, P., Slager, S.L., Levinson, D.F. & Hamilton, S.P. (2011) Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies. *Molecular psychiatry*, **16**, 202-215.
- 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.

- Singer, J.J., MacGregor, A.J., Cherkas, L.F. & Spector, T.D. (2006) Genetic influences on cognitive function using The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. *Intelligence*, **34**, 421-428.
- 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 state-trait anxiety inventory*, Consulting Psychologists Press, Palo Alto.
- Srivastava, S., John, O.P., Gosling, S.D. & Potter, J. (2003) Development of personality in early and middle adulthood: set like plaster or persistent change? *Journal of personality and social psychology*, **84**, 1041-1053.
- Stanger, O., Fowler, B., Piertzik, K., Huemer, M., Haschke-Becher, E., Semmler, A., Lorenzl, S. & Linnebank, M. (2009) Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert review of neurotherapeutics*, **9**, 1393-1412.
- Stefansson, H., Meyer-Lindenberg, A., Steinberg, S., Magnusdottir, B., Morgen, K., Arnarsdottir, S., Bjornsdottir, G., Walters, G.B., Jonsdottir, G.A., Doyle, O.M., Tost, H., Grimm, O., Kristjansdottir, S., Snorrason, H., Davidsdottir, S.R., Gudmundsson, L.J., Jonsson, G.F., Stefansdottir, B., Helgadottir, I., Haraldsson, M., Jonsdottir, B., Thygesen, J.H., Schwarz, A.J., Didriksen, M., Stensbol, T.B., Brammer, M., Kapur, S., Halldorsson, J.G., Hreidarsson, S., Saemundsen, E., Sigurdsson, E. & Stefansson, K. (2014) CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*, **505**, 361-366.
- Storey, J.D. & Tibshirani, R. (2003) Statistical significance for genomewide studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 9440-9445.
- Stuhrmann, A., Suslow, T. & Dannlowski, U. (2011) Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings. *Biology of mood & anxiety disorders*, **1**, 10.
- 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.
- Surguladze, S., Brammer, M.J., Keedwell, P., Giampietro, V., Young, A.W., Travis, M.J., Williams, S.C. & Phillips, M.L. (2005) A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biological psychiatry*, **57**, 201-209.
- Swann, A.C., Steinberg, J.L., Lijffijt, M. & Moeller, F.G. (2008) Impulsivity: differential relationship to depression and mania in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, **106**, 241-248.
- Szadoczky, E., Papp, Z., Vitrai, J., Rihmer, Z. & Furedi, J. (1998) The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *Journal of affective disorders*, **50**, 153-162.
- Team, R.C. (2013) *R: A language and environment for statistical computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Terracciano, A. & Costa, P.T., Jr. (2004) Smoking and the Five-Factor Model of personality. *Addiction*, **99**, 472-481.
- Terracciano, A., Lockenhoff, C.E., Crum, R.M., Bienvenu, O.J. & Costa, P.T., Jr. (2008) Five-Factor Model personality profiles of drug users. *BMC psychiatry*, **8**, 22.
- Thomas, E.J., Elliott, R., McKie, S., Arnone, D., Downey, D., Juhasz, G., Deakin, J.F. & Anderson, I.M. (2011) Interaction between a history of depression and rumination on neural response to emotional faces. *Psychological medicine*, **41**, 1845-1855.
- Thompson, P.M., Cannon, T.D., Narr, K.L., van Erp, T., Poutanen, V.P., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Standertskjold-Nordenstam, C.G., Kaprio, J., Khaledy, M., Dail, R., Zoumalan, C.I. & Toga, A.W. (2001) Genetic influences on brain structure. *Nature neuroscience*, **4**, 1253-1258.

- Torzsa, P., Gonda, X., Kalabay, L. & Rihmer, Z. (2010) A depresszió szűrése és kezelési algoritmus az alapellátásban. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, **15**, 632-636.
- Treynor, W., Gonzalez, R. & Nolen-Hoeksema, S. (2003) Rumination Reconsidered: A Psychometric Analysis. *Cognitive Therapy and Research*, **27**, 247-259.
- Tuvblad, C., Gao, Y., Wang, P., Raine, A., Botwick, T. & Baker, L.A. (2013) The genetic and environmental etiology of decision-making: a longitudinal twin study. *Journal of adolescence*, **36**, 245-255.
- Van Gestel, S. & Van Broeckhoven, C. (2003) Genetics of personality: are we making progress? *Molecular psychiatry*, **8**, 840-852.
- Walters, J.T. & Owen, M.J. (2007) Endophenotypes in psychiatric genetics. *Molecular psychiatry*, **12**, 886-890.
- Whiteside, S.P. & Lynam, D.R. (2001) The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, **30**, 669-689.
- Whitmer, A.J. & Gotlib, I.H. (2013) An attentional scope model of rumination. *Psychological bulletin*, **139**, 1036-1061.
- Whitton, A.E., Treadway, M.T. & Pizzagalli, D.A. (2015) Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, **28**, 7-12.
- Wilmer, J.B., Germine, L., Chabris, C.F., Chatterjee, G., Williams, M., Loken, E., Nakayama, K. & Duchaine, B. (2010) Human face recognition ability is specific and highly heritable. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 5238-5241.
- Wittchen, H.U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R. & Steinhausen, H.C. (2011) The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, **21**, 655-679.
- Wray, N.R. & Ripke, S. & Mattheisen, M. & Trzaskowski, M. & Byrne, E.M. & Abdellaoui, A. & Adams, M.J. & Agerbo, E. & Air, T.M. & Andlauer, T.M.F. & Bacanu, S.A. & Baekvad-Hansen, M. & Beekman, A.F.T. & Bigdeli, T.B. & Binder, E.B. & Blackwood, D.R.H. & Bryois, J. & Buttenschon, H.N. & Bybjerg-Grauholm, J. & Cai, N. & Castelao, E. & Christensen, J.H. & Clarke, T.K. & Coleman, J.I.R. & Colodro-Conde, L. & Couvy-Duchesne, B. & Craddock, N. & Crawford, G.E. & Crowley, C.A. & Dashti, H.S. & Davies, G. & Deary, I.J. & Degenhardt, F. & Derks, E.M. & Direk, N. & Dolan, C.V. & Dunn, E.C. & Eley, T.C. & Eriksson, N. & Escott-Price, V. & Kiadeh, F.H.F. & Finucane, H.K. & Forstner, A.J. & Frank, J. & Gaspar, H.A. & Gill, M. & Giusti-Rodriguez, P. & Goes, F.S. & Gordon, S.D. & Grove, J. & Hall, L.S. & Hannon, E. & Hansen, C.S. & Hansen, T.F. & Herms, S. & Hickie, I.B. & Hoffmann, P. & Homuth, G. & Horn, C. & Hottenga, J.J. & Hougaard, D.M. & Hu, M. & Hyde, C.L. & Ising, M. & Jansen, R. & Jin, F. & Jorgenson, E. & Knowles, J.A. & Kohane, I.S. & Kraft, J. & Kretschmar, W.W. & Krogh, J. & Kutalik, Z. & Lane, J.M. & Li, Y. & Lind, P.A. & Liu, X. & Lu, L. & MacIntyre, D.J. & MacKinnon, D.F. & Maier, R.M. & Maier, W. & Marchini, J. & Mbarek, H. & McGrath, P. & McGuffin, P. & Medland, S.E. & Mehta, D. & Middeldorp, C.M. & Mihailov, E. & Milanecchi, Y. & Milani, L. & Mill, J. & Mondimore, F.M. & Montgomery, G.W. & Mostafavi, S. & Mullins, N. & Nauck, M. & Ng, B. & Nivard, M.G., et al. (2018) Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature genetics*.
- Wright, I.C., Sham, P., Murray, R.M., Weinberger, D.R. & Bullmore, E.T. (2002) Genetic contributions to regional variability in human brain structure: methods and preliminary results. *NeuroImage*, **17**, 256-271.
- Yen, Y.C., Rebok, G.W., Gallo, J.J., Yang, M.J., Lung, F.W. & Shih, C.H. (2007) ApoE4 allele is associated with late-life depression: a population-based study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, **15**, 858-868.

- Zhang, P.W., Ishiguro, H., Ohtsuki, T., Hess, J., Carillo, F., Walther, D., Onaivi, E.S., Arinami, T. & Uhl, G.R. (2004) Human cannabinoid receptor 1: 5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Molecular psychiatry*, **9**, 916-931.
- Zimmerman, M., Posternak, M.A. & Chelminski, I. (2004) Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *Journal of psychiatric research*, **38**, 577-582.
- Zung, W.W. (1965) A Self-Rating Depression Scale. *Archives of general psychiatry*, **12**, 63-70.

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Bagdy Györgynek, Ph.D. témavezetőmnek és jelenlegi főnökömnek, aki elindított a kutatói pályán és szakmai támogatásával, és töretlen optimizmusával újabb és újabb célok elérésére sarkallt. Köszönettel tartozom Prof. Bill Deakinnek, aki lehetőséget adott, hogy egy nemzetközileg is kiemelkedő kutatócsoport tagja legyek. Mentoromként tudományos szemléletem formálásával elősegítette, hogy kutatómunkámat magas szinten végezhessem és emberi hozzáállásával átlendített a nehéz időszakokon is.

Köszönöm Dr. Karcagi Veronikának, hogy felkeltette érdeklődésemet a genetikai kutatások iránt. Köszönetemet fejezem ki Prof. Ian Andersonnak, hogy a pszichiátriai kérdőíves vizsgálatok tervezésében irányított, és Dr. Shane McKienak az agyi képalkotó vizsgálatok elemzéséhez nyújtott segítségéért. Hálásan köszönöm Dr. Gonda Xénia szakmai támogatását. Köszönöm kollégáimnak, Dr. Zsombók Teréziának, Dr. Lászik Andrásnak, Dr. Benkő Anitának, Dr. Molnár Eszternek, Dr. Lazáry Juditnak, Dr. Kökönyei Gyöngyinek, Dr. Petschner Péternek, Dr. Antal Péternek, Dr. Hullám Gábornak, Dr. Rebecca Elliottnak, Dr. Darragh Downey-nak, Dr. Emma Thomasnak, Dr. Danilo Arnonenak, Dr. Erdem Pulcunak, Dr. Jane Sarginsonnak és Dr. Diana Chase-nek odaadó munkáját, akikkel közös kutatásaink során együtt oldottuk meg a problémákat és együtt örültünk az eredményeknek.

Köszönetet szeretnék mondani Ph.D. hallgatóimnak, Dr. Mekli Krisztinának, Dr. Martyn McFarquharnak, Dr. Pap Dorottyának, Dr. Kovács Péternek, Eszlári Nórának, Dr. Édes Andreának, Dr. Kovács Dávidnak, Dr. Magyar Máténak, és Baksa Dánielnek, valamint a kutatásainkban dolgozó többi fiatal kutatónak szorgos munkájukért és lelkesedésükért. Továbbá köszönettel tartozom mindazoknak az asszisztenseknek, akik kutatásaim során lelkiismeretes munkájukkal hozzájárultak a zökkenőmentes és eredményes kutatómunkához. Ezen túlmenően köszönetemet fejezem ki önkéntes résztvevőinknek, akik nélkül ezek a kutatási eredmények nem jöhettek volna létre.

Köszönöm a Nemzeti Agykutatási Program támogatását (KTIA_NAP_13-2-2015-0001, 2017-1.2.1-NKP-2017-00002), mely lehetővé tette kutatómunkám folytatását és a Genetikai Agyi Képalkotó Migrén Kutató Csoport létrehozását.

Végezetül hálásan köszönöm szüleimnek, hogy elindítottak ezen a pályán, és köszönöm férjemnek, Dr. Tóth Zoltánnak, és lányaimnak, Gabriellának és Enikőnek, türelmes és szeretetteljes sohasem szűnő támogatását.