

# **Érzelmi reakciók kognitív és genetikai háttere depressziós és kontroll csoportokban**

**Doktori értekezés**

**Dr. Szily Erika**

**Semmelweis Egyetem**

**Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola**



**Témavezető: Dr. Simon Lajos**

**Dr. Kéri Szabolcs**

**Hivatalos bírálók: Dr. Kelemen Oguz**

**Dr. Purebl György**

**Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kopp Mária**

**Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Pataky Ilona**

**Dr. Zsombók Terézia**

**Budapest**

**2010**

# Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	4
<b><u>1. Bevezetés</u></b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Az érzelemelméletek általános vonatkozásai</b> .....	<b>5</b>
1.1.1. Érzelmek felosztása.....	6
1.1.2. Érzelemelméletek.....	7
<b>1.2 Az érzelmi szabályozás neurobiológiája</b> .....	<b>13</b>
1.2.1 Érzelmek agyi struktúrái.....	13
1.2.2 Az érzelmi feldolgozás integrált rendszerei.....	19
1.2.3 A szerotonin anyagcsere szerepe az érzelmi szabályozásban.....	24
<b>1.3. Károsodott érzelmi feldolgozás és a depresszió kapcsolata</b> .....	<b>33</b>
1.3.1 Funkcionális neuroanatómiai eltérések depresszióban.....	33
1.3.2 Érzelem felismerés zavarai depresszióban.....	33
1.3.3 Szerotonin anyagcsere eltérések depresszióban.....	34
1.3.4 Az érzelmi értékelés zavarai depresszióban.....	35
1.3.5 A depresszió és a pszichózis kapcsolata.....	37
<b><u>2. Célkitűzések</u></b> .....	<b>39</b>
<b>2.1 Az első vizsgálat célkitűzései</b> .....	<b>39</b>
<b>2.2 A második vizsgálat célkitűzései</b> .....	<b>40</b>
<b><u>3. Módszerek</u></b> .....	<b>42</b>
<b>3.1 Az első vizsgálat módszerei</b> .....	<b>42</b>
<b>3.2 A második vizsgálat módszerei</b> .....	<b>44</b>

<b><u>4. Eredmények</u></b> .....	<b>49</b>
4.1 Az első vizsgálat eredményei.....	<b>49</b>
4.2 A második vizsgálat eredményei.....	<b>51</b>
<b><u>5. Megbeszélés</u></b> .....	<b>55</b>
5.1 Az eredmények áttekintése.....	<b>55</b>
5.2 Érzelmi értékelés és a szerotonin transzporter polimorfizmusa.....	<b>56</b>
5.3 A magtünetek jelentősége a pszichóziskockázat megállapításában major depresszióban.....	<b>59</b>
<b><u>6. Következtetések</u></b> .....	<b>65</b>
<b><u>7. Összefoglalás</u></b> .....	<b>67</b>
<b><u>8. Summary</u></b> .....	<b>69</b>
<b><u>9. Irodalom</u></b> .....	<b>71</b>
<b><u>10. Saját közlemények jegyzéke</u></b> .....	<b>95</b>
<b><u>11. Köszönetnyilvánítás</u></b> .....	<b>97</b>

## **Rövidítések jegyzéke**

5-HTT: Szerotonin transzporter gén

5-HTTLPR: 5-HTT linked polymorphic region (5-HTT kötött polymorf régió)

ACC: anterior cinguláris kéreg

APS: Attenuated Psychotic Symptoms

BLIPS: Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms

BSABS: Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms

CAARMS: Comprehensive Assessment of „At-Risk” Mental State

CPM: Component Process Model (komponens folyamat modell)

DLPFC: dorzolaterális prefrontális kéreg

MAOA: monoamin-oxidáz A

OFC: orbitofrontális kéreg

pACC: perigenuális anterior cinguláris kéreg

PFC: prefrontális kéreg

rACC: rostrális anterior cinguláris kéreg

RME: „Reading the Mind in the Eyes”

TPH: Triptofán hidroxiláz

VLPFC: ventrolaterális prefrontális kéreg

VMPFC: ventromediális prefrontális kéreg

VNTR: variable number of tandem repeats (hosszúság polimorfizmus)

## **1. Bevezetés**

### **1. 1. Az érzelemelméletek általános vonatkozásai**

Az érzelem egy időben körülhatárolt (néhány percig, esetleg óráig tartó), intenzív, szubjektív, jellegzetes mentális állapot, mely az organizmust informálja az őt érő ingerek, információk szubjektív jelentőségéről, és előkészíti a gyors, adaptív válaszreakciók kialakulását.

Az érzelmi epizódok több komponensből tevődnek össze:

1. Szubjektív komponens – az érzelmi élmény átélésének tudatossá válása;
2. Kognitív komponens – részben az ingerek jelentőségének értékelése, részben a figyelmi preferenciák módosulása, emlékezeti felidézés és a további döntéshozatal előkészítése;
3. Éberség (arousal) változása;
4. Vegetatív változások, amelyek az autonóm idegrendszer és a neurohormonális rendszer által mediáltak;
5. Motoros komponens – mimika, pantomimika, verbális folyamatok, prozódia;
6. Motivációs állapot, cselekvéskészség megváltozása.

E komplex érzelmi epizód kialakulásának folyamatát három, egymást követő lépésre bonthatjuk (Phillips és mtsai, 2003a):

1. Az inger érzelmi jelentőségének felismerése és értékelése;
2. A specifikus érzelmi állapot létrehozása az ingerre adott válaszként, beleértve a vegetatív, neuroendokrin, szomatomotoros válaszokat, valamint a tudatos érzelmi élményt és a további ingerfeldolgozó és kognitív folyamatok befolyásolását;
3. Az affektív állapot és az érzelmi viselkedés szabályozása, mely a fenti folyamatok gátlását vagy módosítását is magában foglalja, így jön létre a kontextuálisan megfelelő érzelmi állapot, és következményesen, a viselkedés.

Ezek a folyamatok általában, de nem törvényszerűen, együtt járnak, és kölcsönösen befolyásolhatják egymás intenzitását. Jelentős részben tudattalan, automatikus formában

zajlanak, lehetővé téve így egyrészt a gyors, adaptív, öfenntartás szempontjából jelentős válaszokat, másrészt, részben a komplex döntéshozó folyamatok befolyásolása által a spontán, gyors, adaptív, szociális interakciókat.

### 1.1.1. Érzelmek felosztása

A minden ember által megtapasztalt, sokféle érzelmi állapoton belül teoretikusan két nagy csoportot, az alapérzelmek és a komplex szociális érzelmek csoportját különböztetjük meg.

#### ***Alapérzelmek***

Az alapérzelmek közé olyan érzelmi állapotokat sorolunk, melyek biológiai, evolúciós megalapozottsága elsődleges. A Darwini megközelítés szerint az emberi (alap)érzelmek erős evolúciós gyökerekkel és jelentőséggel rendelkeznek. A biológiai megalapozottság kritériumai ez esetben egyrészt az univerzális jelleg (pl. Ekman, 1992) – pl. az öröm vagy a harag érzésének leírására a legtöbb kultúrában létezik kifejezés, és a nekik megfelelő arckifejezés is univerzális. Másrészt, az egyedfejlődés során is korán megjelennek, a vonatkozó arckifejezés akár már néhány napos csecsemőkön is megfigyelhető. Végül, bizonyos alapérzelmek kialakulásában kéreg alatti anatómiai régiók játszanak elsődleges szerepet (pl. félelem – amygdala, undor – insula, globus pallidus), melyek működése a magasabb kortikális rendszerektől részben független (Calder és mtsai, 2001).

Az alapérzelmek közé tartozó érzelmek: öröm/boldogság, harag/düh, félelem, undor, szomorúság, meglepődés, kíváncsiság (Scherer, 2000), bár az egyes szerzők véleménye e tekintetben sem egységes.

#### ***Komplex szociális érzelmek***

A társas érzelmek törzsfajdési és egyedfejlődési szempontból egyaránt fiatalabb konstrukciónak tekinthetők. Szerepük elsősorban az interperszonális kapcsolatok, empátia, kommunikáció, kooperáció szabályozása. Kialakulásukban a kulturális, szocializációs tényezők szerepe meghatározó, így lényegesen kevésbé tekinthetők univerzális jelenségeknek. Kialakulásukban, szabályozásukban nagyobb szerepet játszanak a kognitív folyamatok. Általában több agyi régió (elsősorban prefrontális területek) összehangolt működése szükséges létrejöttükhöz (Shaw és mtsai, 2005; Hornak és mtsai 2003, Winston és mtsai 2002).

A komplex szociális érzelmek közé sorolhatjuk a következőket (nyugati kultúrákban, a teljesség igénye nélkül): irigység, büszkeség, bűntudat, szégyen, zavarba jötség érzése, együttérzés, féltékenység, szeretet, transzcendencia (Scherer, 2000).

### 1.1.2. Érzelemelméletek

Egységes, az érzelmi jelenségek összes jelentős aspektusát magában foglaló érzelemelmélettel mind a mai napig nem rendelkezünk, noha az érzelmek kialakulását, differenciálódását leíró elméletek megalkotására számos szerző tett már kísérletet. Az egyes elméleteket gyakran igen nehéz közös nevezőre hozni egymással is, de különösen az érzelem-kutatás újabb, döntően biológiai megközelítésű, funkcionális neuroanatómiai vagy genetikai kutatásokból származó eredményeivel. Természetesen nem csak elméleti szempontból lenne hasznos a rendelkezésre álló adatok integrálása, hanem klinikai szempontból is felbecsülhetetlen jelentősége lenne, különösen a pszichiátriai, főleg affektív betegségek patomechanizmusát, terápiáját illetően.

Rövid áttekintés után (összefoglalásként lásd: Scherer, 2000) ismertetjük az érzelmi értékelés és újraértékelés (appraisal és reappraisal) elméleteit, mivel ezek kiemelt jelentőséggel bírnak jelen dolgozat célkitűzései szempontjából.

#### ***Klasszikus érzelemelméletek***

*Charles Darwin* műve (The Expressions of Emotion in Man and the Animals, 1872/1998) befolyásolta legjelentősebben és leghosszabban a modern érzelempszichológiát. Egyrészt felvetette az alapérzelmek koncepcióját az érzelmi arckifejezések és gesztusok univerzális jegyei alapján, másrészt az evolúciós, fejlődés-lélektani és interkulturális megközelítések fontosságára hívta fel a figyelmet.

*William James* (1894) és *Carl Lange* (1885) elmélete szerint a külvilágból származó ingerek közvetlenül váltják ki a vegetatív és motoros reakciókat, és a továbbiakban e testi tünetek, az arousal megváltozásának észlelése eredményezi az érzelmek tudatos átélését. Az elmélet tehát nem tekinti lényegesnek a kognitív folyamatok szerepét az érzelmek létrejöttében, hangsúlyozza viszont az érzelmek adaptív, alkalmazkodást segítő funkcióját.

*Stanley Schachter* és *Jerome Singer* 1962-ben publikálták vizsgálatukat, melyben megmutatták, hogy noha a fiziológiai arousal-változás lényeges összetevője az érzelemnek, és részben meghatározza a szubjektív intenzitás mértékét, de az érzelem

minőségét nem. Vagyis, a vegetatív izgalom megléte, annak (kognitív) attribúciója és a környezeti ingerek együttes hatásának eredőjeként jön létre az adott minőségű és intenzitású érzélem.

### ***Modern érzelemelméletek***

*A dimenzionális modelleken* belül egy- és többdimenziós modelleket különböztetünk meg. Alapvető állításuk, hogy a pozitív érzelmek megközelítő tendenciái és a negatív érzelmi állapotok elkerülő tendenciái közötti funkcionális különbségek képezik a neuropszichológiai alapját az érzelmek megkülönböztetésének. A fókuszban rendszerint a szubjektív érzés áll, nem fektetnek hangsúlyt az érzelmek többi komponensére (pl. kognitív folyamatok, cselekvéskészség).

Egydimenziós modellek esetében az elkülönítő dimenzió lehet pl. az aktiváció/arousal (pl. Duffy, 1941) vagy az érték/valencia (kellemesség-kellemetlenség, pl. Forgas, 1991). A többdimenziós modellek közül megemlítendő Schlossberg (1954) kétdimenziós (aktiváció, valencia) modellje az érzelmi arckifejezések rendszerezéséhez, és a Fontaine és munkatársai (2007) által publikált négydimenziós elmélet (valencia, aktiváció, bejósolhatóság, kontrollálhatóság), mely az értékelési elméletek bizonyos elemeit integrálja.

*A diszkrét érzélem modellek* közé a hálózati modellek és az alapérzelem-modellek sorolhatók.

Az érzelmeket prototipikus kiváltó helyzeteknek megfelelő specifikus válaszmintázatoknak tekintik, melyek a kognitív feldolgozásnak csak minimális szintjét igénylik, viszont feltételezik a genetikusan előre programozott neuromotoros válaszprogramok nagyobb mennyiségét.

A hálózati modellek szerint az alapvető érzelmek száma és differenciálása evolúciósan meghatározott idegi hálózatokon alapul. Az elsőrendű érzelmi állapotok keveredése hozza létre a „másodrendű érzelmi állapotokat”. Az alapérzelem modellek szerint meghatározott számú (7-14) adaptív érzelmi stratégia alakult ki az evolúció során (pl. öröm, harag, félelem, undor), melyek mindegyike rendelkezik saját specifikus kiváltó tényezőivel, fiziológiai, expresszív és magatartási reakció-mintázataival.



A *komponens modellek* előnye a modern érzelmekutatások nézőpontjából, hogy az érzelmeket dinamikusan változó jelenségeknek tekintik, megpróbálják felderíteni az ingerek feldolgozása, az érzelmelek kiváltódása és differenciálása, valamint a válaszmintázatok közötti összefüggéseket. A neurobiológiai kutatások számára hasznos munkahipotézisek állíthatók fel segítségével, és az eredmények interpretálását is megkönnyítik.

Alapfeltevésük, hogy az érzelmelek a megelőző esemény vagy szituáció kognitív (bár nem feltétlenül tudatos, vagy kontrollált) értékelése által jönnek létre, és a különböző válaszdomének (fiziológiai és kifejezésbeli változások, cselekvési tendenciák, érzések) reakció-mintázatai az értékelési folyamat egyes lépéseinek eredményei által meghatározottak.

Ide sorolható az érzelmi értékelési elméletek többsége, például a Scherer által felállított komponens folyamat modell (Component Process Model, Scherer 1993), melyet az alábbiakban ismertetünk.

#### ***Az értékelés (appraisal) és az újraértékelés (reappraisal) elméletei***

Az értékelés (appraisal) teóriák (pl. Arnold, 1960; Lazarus, 1968; Ortony és mtasai, 1988; Smith és Lazarus, 1993; Lazarus 1991; Scherer 1987, 2001) központi állítása, hogy az érzelmelek kiváltásáért és megkülönböztetéséért egy adott esemény (részben kognitív) értékelése felelős, mely értékelés bizonyos kritériumok vagy dimenziók mentén megy végbe. Az értékelési rendszerek nem csupán a kiváltó inger jellemzőin, hanem az inger és az értékelő személy pillanatnyi kontextuális viszonyán (pl. cél-relevancia, megküzdési képesség) is alapszanak.

Scherer (1988) az értékelés folyamatát egy olyan, több szintű folyamatnak tekinti (Component Process Model, Komponens Folyamat Modell), amely információfeldolgozó lépések gyorsan, meghatározott sorrendben lezajló, különböző neurális struktúrákhoz kötött sorozatából áll. Scherer öt ilyen lépést tételez fel, ezek közül három több részből áll:

1. lépés: annak értékelése, hogy az egyén külső vagy belső környezetében történt-e változás, különös tekintettel arra, hogy a változás várt vagy váratlan volt-e
2. lépés: a bekövetkezett esemény kellemes vagy kellemetlen voltát vizsgálja
3. lépés: annak vizsgálata, hogy az esemény érinti-e az egyén aktuális vágyait, céljait, szükségleteit (1. rész), illetve, hogy azok elérését segíti vagy akadályozza azok várható

kimenete (2. rész), és annak megítélése, hogy szükség van-e sürgős beavatkozásra (3. rész)

4. lépés: annak értékelése, hogy ki vagy mi tehető felelőssé az esemény bekövetkezéséért (1. rész), az egyén tevékenységei mennyire befolyásolhatják az esemény kimenetét (2. rész), az akadályokhoz vagy az ellenfélhez viszonyítva mekkora az egyén cselekvőképessége (3. rész), ill. annak becslése, hogy az egyén milyen mértékben lesz képes a megváltozott feltételekhez alkalmazkodni (4. rész)

5. lépés: azt vizsgálja, hogy az esemény hogyan viszonyul a szociális, kulturális normákhoz, a „jelentős mások” elvárásaihoz (1. rész), ill. az egyén belső normáihoz, én-ideáljához (2. rész).

Scherer és munkatársai átfogó kutatás-sorozatban vizsgálták az értékelés-elméletek érvényességét, ill. az egyes érzelmek értékelés-profilját (pl. Scherer és mtsai, 1986; Scherer, 1997). A 37 országban 2921 válaszadó részvételével elvégzett ISEAR vizsgálatban 7 érzelmek értékelés-profil elemzését végezték el. A fent ismertetett modell érvényességének tesztelésén túl, a kutatás egyik célja az volt, hogy a modell alapján meghatározzák, hogy a megadott érzelmek és értékelés-dimenziók esetében, az értékelés-dimenziók mennyire élesen képesek különválasztani az egyes érzelmeket, ill. hogy hány, és pontosan melyik értékelés-dimenzió szükséges az érzelmek elkülönítéséhez. Szintén célul tűzte ki a vizsgálat az értékelés-profil dimenziók univerzális jellegének meghatározását, másrészt a kulturális különbségek vizsgálatát. Scherer módszerének előnye, hogy míg korábban legtöbb értékelésprofil ellenőrzés post hoc elemzésekre alapult, Scherer modellje számos hipotézisen alapuló tervezett összehasonlítást tesz lehetővé.

A hét vizsgált érzelm kiválasztásakor nagy súllyal esett latba az univerzalitás kérdésének vizsgálata. Az öröm, harag, félelem, szomorúság, undor kiválasztásakor olyan érzelmeket kerestek, amelyek több alapérzelem-definícióba is bekerültek [arckifejezés univerzalitása (Ekman, 1994), cselekvési tendenciák rögzítettsége (Frijda, 1986, 1987)]. A büntudat és a szégyen kiválasztását az a feltételezés motiválta, hogy ezen érzelmek esetében erőteljesebb kulturális különbségek várhatók. Szintén a kulturális eltérések vizsgálata motiválta a kutatás kiterjesztését világszerte 37 országra, miután az előzetes vizsgálatok során 8 európai ország adatait megvizsgálva feltűnően kevés eltérést találtak a minták között.

Scherer 1997-ben publikált tanulmánya szerint a vizsgálati adatok alátámasztották a CPM modell számos, de nem minden előrejelzését. Többkomponensű diszkrimináció-analízissel kimutatható, hogy viszonylag kevés kiértékelési dimenzió is elég ahhoz, hogy a nagyobb érzelmi kategóriákat elfogadható megbízhatósággal elkülöníthessük. A kulturális összehasonlítások meglepően magas fokú univerzalitást mutattak, a talált különbségek pedig elsősorban a geopolitikai régiókhoz igazodtak.

Az értékelés első lépései (első, második és részben a harmadik, vagyis az újdonság, kellemesség és a cél-relevancia megítélése, összefoglalóan az inger relevanciájának detektálása) rövid idő alatt, automatikusan, tudatos figyelem nélkül mennek végbe, kéreg alatti neurális struktúrákhoz, döntően az amygdalához, insulához köthetők. Az onto- és filogenetikusan ősi érzelmek, az alapérzelmek, pl. félelem és undor létrejöttében elsődleges a szerepük.

Az értékelés későbbi szakaszai már kognitív feldolgozási folyamatokat is magukban foglalnak (pl. érzelmi emlényomok felidézése, döntéshozatal), időben elhúzódóbbak, rendszerint tudatosá válnak, a prefrontális kortex kiterjedt területeinek aktivitását igénylik. A „fiatalabb”, komplexebb, döntően szociális érzelmek létrejöttében ezek szerepe is nagy (Sander és mtsai, 2005; Aue és mtsai, 2007; Canli és mtsai, 2009).

Kiemelendő még, hogy ez a folyamat modell magában foglalja annak lehetőségét, hogy az értékelési lépések egy adott érzelem létrejötte után, részben magát az érzelmi állapotot tekintve a további értékelési folyamat alapjának, ismételten, újra és újra végbemenjenek. Ez a folyamat, az újraértékelés (reappraisal) lényeges szerepet játszik (a mindenkori legadaptívabb viselkedéses válaszok lehetőségének folyamatos biztosításán túl) az érzelmi állapotok, főleg a negatív színezetű érzelmi állapotok szabályozásában. Ez a folyamat neurobiológiai szinten a kérgi struktúrák szubkortikális struktúrákra gyakorolt módosító hatásán keresztül érvényesül. Az értékelés folyamatának későbbi lépései és az újraértékelés vélhetően részben vagy teljesen közös neurális struktúrákhoz köthetők (Ochsner és mtsai, 2004; Canli és mtsai, 2009).

Az értékelés és az újraértékelés folyamatai lényeges szerepet játszanak az érzelmi állapotok kialakulásában és szabályozásában. Nem ismert, hogy eltéréseik mutatnak-e összefüggést pszichiátriai betegségek, pl. major depresszió fennállásával. Amennyiben igen, eltéréseiknek lehet oki szerepük az affektív betegségek patogenezisében, létrejöhetnek egy közös oki tényező következtében (genetikai, környezeti faktorok,

neuroanatómiai eltérések), de akár a betegségállapot szekunder következményei is lehetnek. Kézenfekvőnek tűnik pl. az újraértékelés feltételezett eltérései és a depresszióban észlelhető kognitív eltérések közötti párhuzam. Mindezen kérdések még tisztázásra várnak. Jelen dolgozat további részében többek között ezeket a kérdéseket is érintjük.

## 1.2. Az érzelmi szabályozás neurobiológiája

### 1.2.1. Érzelmek agyi struktúrái

Az alábbiakban különböző tanulmányokból származó eredményeket ismertetünk, melyek alapján képet kaphatunk az érzelmi folyamatok három komponensének neurális alapjairól. Ez a három komponens: (1) a környezeti ingerek érzelmi jelentőségének felismerése (kiemelve ezen belül az érzelmet tükröző arckifejezések felismerését); (2) az érzelmi állapotok és affektív viselkedés létrehozása; (3) az érzelmi állapotok és az affektív viselkedés szabályozása. E három szorosan egybekapcsolódó folyamat során jön létre a kontextuálisan adekvát, alkalmazkodást segítő érzelmi állapot, beleértve annak szubjektív, kognitív, motoros és vegetatív komponenseit. Természetesen, nehéz olyan kísérleti paradigmákat találni, melyek e három folyamat valamelyikét specifikusan célozzák meg. A technikai nehézségeken túl, ennek fő oka abban keresendő, hogy egyrészt ezek a folyamatok nem határolódnak el élesen egymástól, másrészt egy agyi terület több folyamatban is részt vehet. Például, az amygdala és az insula egyaránt fontos az ingerek érzelmi jelentőségének felismerése és az affektív állapot, érzelmi viselkedés létrehozása szempontjából.

Az érzelmi folyamatokban részt vevő neurális struktúrákat két, funkcionális szempontból elkülönülő rendszerre, egy „ventrális” és egy „dorzális” rendszerre bonthatjuk (Phillips és mtsai, 2003a).

A ventrális rendszer részei az amygdala, az insula, a ventrális striatum, valamint az anterior cinguláris kéreg (ACC) és a prefrontális kéreg (PFC) ventrális területei. A rendszer főként a környezeti ingerek érzelmi jelentőségének felismerésében, érzelemkifejezések felismerésében és az érzelmi állapotok kialakításában vesz részt.

A dorzális rendszer részei a hippocampus, valamint az ACC és a PFC dorzális területei. E területeken integrálódnak a kognitív és az érzelmi folyamatok, kölcsönösen befolyásolva egymás működését. Ebből következően szerepük van az exekutív funkciók létrejöttében (beleértve a szelektív figyelmet, tervezést) és az érzelmi állapotok akaratlagos szabályozásában, különös tekintettel a negatív érzelmi állapotok

intenzitásának tudatos csökkentésére. Ez a szabályozó funkció részben a ventrális struktúrák működésének módosítása által valósul meg.

Vagyis, egy adott inger érzelmi szempontból relevánsként való felismerése, jelentőségének gyors értékelése (appraisal), majd a következményes érzelmi állapot, autonóm reakció és az érzelmi viselkedés létrejötte a ventrális neurális rendszer működésén, a létrejött érzelmi állapot tudatos, szándékos szabályozása pedig a dorzális rendszer integrált működésén alapszik. Bármelyik rendszer működésének károsodása (akár genetikai, akár környezeti tényezők hatására) az érzelmi viselkedés és szabályozás zavaraihoz vezet, és szerepet játszhat különböző pszichiátriai betegségek kialakulásában.

### ***Ventrális struktúrák***

#### **Amygdala**

Az amygdala egy mandula alakú struktúra, a mediális temporális lebenyben helyezkedik el. Főemlősökben legalább 13 különálló al-mag alkotja. A szenzoros bemenet (nemcsak a kortikális területekről, hanem szubkortikális régiókból is, pl. auditoros és vizuális talamikus magokból) elsősorban a laterális magokba vetül. A fő kimeneti régió a centrális nucleus, mely a cinguláris kortexbe, az orbitofrontális kortexbe, a ventrális striátumba, bazális előagyba, hypothalamusba, entorhinális kortexbe, az agytörzsi vegetatív központokba küld efferens rostokat, és feedback összeköttetései vannak a korai feldolgozást végző szenzoros áréakkal (Morris és Dolan, 2004).

Az amygdala szerepét az érzelmi állapotok autonóm és motoros komponensének létrejöttében mind állatkísérletes, (Klüver és Bucy, 1939; Bagshaw és mtsai, 1965; Applegate és mtsai, 1983; Kapp és mtsai, 1994), mind humán vizsgálatok alátámasztották (Aggleton és Brown, 1999; Bechara és mtsai, 1995; Gloor, 1992; Phillips és mtsai, 2003a). A félelmet és haragot tükröző arcok bemutatása kapcsán létrejövő amygdala válasz akkor is kimutatható volt, mikor a bemutatott arcok maszkolása miatt a vizsgált személy tudatosan nem érzékelte a bemutatott ingert (Morris és mtsai 1998, Whalen és mtsai 1998). Ez a válasz feltételezhetően a colliculo-thalamo-amygdaláris pályához köthető (Morris és mtsai 1998, Morris és mtsai 1999).

Fenti adatokat összefoglalva, az amygdala fő feladata a potenciálisan érzelmi jelentőséggel bíró ingerek gyors (akár a tudatos észlelést, feldolgozást megelőző) detektálása, a vigilitás és a figyelmi funkciók modulálása (valószínűen az amygdala

centrális magjából a kolinerg neuronokat innerváló efferens pálya útján, melyen keresztül csökkenthető a kortikális neuronok aktiválási küszöbe, így a kérgi információ feldolgozó folyamatok facilitálódnak, Whalen 1998), valamint az ingerek valenciájának (kellemesség, cél-relevancia) gyors értékelése (Sander és mtsai 2005). Kiemelendő a szerepe az érzelmi arckifejezések (mint potenciálisan érzelmi jelentőséggel bíró ingerek) észlelésében és feldolgozásában, az érzelem-felismerésben is (lásd lent).

### **Insula**

Az insula (Brodmann 13, 14) multimodális szenzoros régió, viscerális, gustatoros, szomatoszenzoros, auditoros és vizuális afferentációval rendelkezik, valamint kiterjedt reciprok összeköttetései vannak az amygdalával, a hypothalamusszal, a cinguláris gírusszal és az orbitofrontális kéreggel (Morris és Dolan, 2004).

Az insula elsősorban az averzív (váratlan, fenyegető, veszélyes) ingerekre kiváltódó viselkedés-válaszok szervezésében vesz részt (Augustine, 1996; Morgan és LeDoux, 1999; Dunn és Everitt, 1988), valamint specifikus szerepe van az undor felismerésében és létrejöttében (Calder és mtsai, 2001; Phillips és mtsai, 2003a). Funkcionális képalkotó vizsgálatokban megnövekedett aktivitást mutattak ki az insulában undort tükröző arckifejezések felismerésekor (Phillips és mtsai, 1997), illetve egészségesekben fájdalominger, mesterségesen indukált szomorúság és anticipátoros szorongás során, ill. pánikbetegekben laktát- vagy cholecystokinin infúzió adásával kiváltott pánikrohamokban, valamint állatfóbiás betegekben a fóbiás inger bemutatásakor, PTSD-ben a traumához köthető inger bemutatásakor (Phillips és mtsai, 2003a).

### **Anterior cinguláris kéreg (ACC)**

A cinguláris gírús egy jól elkülönülő kérgi terület, mely a Broca féle *grand lobe limbique* dorzális részét alkotja. Funkcionális szempontból egy ventrális („affektív”) és egy dorzális („kognitív”) részre osztható (Morris és Dolan, 2004). Az ACC ventrális része (Brodmann 25, 32, 33) az érzelmi viselkedéssel és az autonóm funkciókkal van összefüggésben. Kiterjedt összeköttetései vannak az amygdalával, az insula elülső részével, az orbitofrontális kéreggel, a mediodorzális és az anterior thalamikus magokkal, a nucleus accumbenssel és az agytörzsi autonóm régiókkal (Devinsky és mtsai, 1995; Paus, 2001).

Összhangban komplex anatómiai struktúrájával és számos agyi területtel való összeköttetéseivel, az ACC fő funkciói egyfelől a külső események monitorozása és

értékelése, másfelől a megfelelő autonóm és viselkedéses válaszreakciók kiválasztása (MacLean és Newman, 1988; Buchanan és Powell, 1993; Levin és Duchowny, 1991; Bancaud és Talairach, 1992), tekintettel az aktuális affektív/kognitív prioritásokra és célokra (Rolls, 1999; Davidson és mtsai, 2002). Funkcionális képalkotó vizsgálatok adatai szerint aktiválódása kimutatható számos érzelmileg jelentős stimulus, pl. érzelmi arckifejezések (félelem, harag), érzelmi szempontból jelentős képek és szavak bemutatása, fájdalmas ingerek hatására (Phillips és mtsai, 2003a). Indukált szomorú és boldog állapotban emelkedett véráramlást találtak a szubgenu és pregenu ACC-ben, neutrális állapottal összehasonlítva (Mayberg és mtsai, 1999). Más vizsgálatokban érzelmi jellegű feladatok megoldása közben emelkedett véráramlást észleltek a ventrális ACC-ben, és csökkentet a dorzális területen; szelektív figyelmet igénylő feladatoknál pedig ellenkezőleg (Busch és mtsai, 2000).

### **Orbitofrontális kéreg (OFC)**

Az érzelmi állapotok és a magatartás szervezésében az orbitofrontális és a ventromediális prefrontális kéreg kiemelt jelentőséggel bír. Az OFC a Brodmann 11, 12, 13 és 14-es áréákat foglalja magában. Az OFC afferenseket kap a thalamus mediodorzális magjából, mely az amygdalával van összeköttetésben. Az OFC kaudális része (B13) direkt afferenseket kap az amygdala basolaterális magjából, valamint szaglási, ízérzési, szomatoszenzoros és vizuális afferenciációja is van. A mediális és laterális területek direkt összeköttetésben állnak az ACC-vel. Az OFC efferenseket küld a hypothalamusba, a bazális ganglionokba és az agytörzsbe, valamint visszacsatoló pályákat küld az amygdalába és az ACC-be (Morris és Dolan, 2004). Az OFC kiemelt szerepe a szenzoros és kognitív feldolgozás szervezése feedback összeköttetések által, és az érzelmi válaszok gyors és rugalmas szabályozásában is szerepet játszik (Rolls, 1999).

*Állatkísérletes adatok* szerint, OFC léziót szenvedett majmok képtelenek felülírni a korábban tanult inger-jutalom asszociációkat (Meunier és mtsai, 1997). Szerepe van az amygdala stimuláció által kiváltott autonóm válasz és védekező magatartás gátlásában is (Timms, 1977).

*Humán vizsgálatokban* az OFC léziói csökkent érzelem-felismerő készséghez, a viselkedéses gátlás csökkenéshez, impulzivitáshoz és más emberek hangulati állapotának téves megítéléséhez vezetnek (Hornak és mtsai, 1996). Gambling feladatokban és érzelmi vizuális diszkriminációs feladatokban romlik a teljesítmény,



mert a jutalmazási feltételek változáskor elmarad az adaptív viselkedés-változás (Bechara és mtsai, 1998; Rolls és mtsai, 1994).

*Funkcionális képalkotó vizsgálatok* megnövekedett véráramlást és aktivitást találtak az OFC-ben elsődleges megerősítő ingerek (pl. kellemes és kellemetlen szagok) érzékelése során, valamint gambling feladatok, tippelés, a jutalom-érték mérlegelését kívánó döntéshozatal, valamint morális dilemmák mérlegelését kísérő érzelmi válaszok esetében is (Phillips és mtsai, 2003a). Emelkedett aktivitás észlelhető haragot keltő esemény elképzelésekor (Dougherty és mtsai, 1999), az elképzelt agresszív viselkedés felidézése kisebb aktivitás-fokozódással jár, mint az agresszív viselkedés megfékezésének, elfojtásának felidézése (Pietrini és mtsai, 2000). Az orbitofrontális/ventromediális kéregben táplálék bemutatása során létrejövő aktivitás-fokozódás a jóllakottság mértékével párhuzamosan csökken (O'Doherty és mtsai, 2000; Morris és Dolan, 2001).

### ***Dorzális struktúrák***

#### **Dorzális prefrontális régiók**

A dorzomediális és a dorzális anterolaterális prefrontális kortex a Brodmann 32-es área dorzális régióját és a Brodmann 9-es área rostrális régióját foglalja magában. A tőlük laterálisan elhelyezkedő dorzolaterális prefrontális kortex a Brodmann 44 és 46-os áréak területében helyezkedik el. Kiterjedt afferens és efferens összeköttetések vannak a prefrontális kéreg más területeivel, egyéb kortikális területekkel és kéreg alatti struktúrákkal (Phillips és mtsai, 2003a).

*Állatkísérletes* (Fryszak és Neafsey, 1994) és humán adatok szerint (Simpson és mtsai, 2001; Mayberg és mtsai, 1999; Gusnard és mtsai, 2001) a dorzomediális PFC szerepet játszik az affektív állapotokkal és az érzelmi viselkedéssel kapcsolatos arousal-változások és autonóm válaszok szabályozásában. A dorzolaterális PFC emelkedett aktivációját és véráramlását írták le pozitív és negatív érzelmeket tükröző arcok bemutatása során, mikor az explicit feladat az érzelmelek címkézése volt (Hariri és mtsai, 2000). A szerzők feltételezték, hogy a terület az érzelmi ingerek nem-érzelmi, vizuospatióális és verbális tartalmainak feldolgozásában játszik szerepet.

Fenti adatok alapján, a dorzális prefrontális régióknak olyan kognitív igénybevétellel járó feladatok elvégzésében van szerepük, mikor az inger érzelmi jelentőségének

háttérbe szorítása szükséges, mert például az inger kontextuális vonatkozásaira kell fókuszálni, vagy az érzelmi viselkedés regulálása szükséges a várható jövőbeni következmények alapján (Tucker és mtsai, 1995). Vagyis, a dorzális prefrontális régióknak szerepük lehet a figyelem és az affektív állapotok szándékos, erő kifejtését igénylő szabályozásában. Valószínűleg a ventrális prefrontális régiókkal együttműködve végzik ezt a szabályozást, elsősorban a vegetatív funkciók tekintetében (Phillips és mtsai, 2003a).

### **Dorzális ACC**

Az ACC dorzális része a Brodmann 24b'-c' és 32' árékat foglalja magában. Összeköttetésben áll a dorzolaterális prefrontális kéreggel, a szupplementer motoros áréával, a parietális kéreggel és a cingulum hátsó részével (Devinsky és mtsai, 1995).

Állatkísérletes és humán adatok szerint kognitív funkciókban játszik szerepet, pl. a diszkriminatív figyelemben, kognitív monitorozásban és hibadetektálásban (Gabriel, 1990).

Elektrofiziológiai vizsgálatok hiba felismerése során negatív esemény-függő potenciált regisztráltak a dorzális ACC-ben, és a negatív potenciál nagyobbak bizonyult szorongásos betegségben szenvedő páciensek esetében (Gehring és mtsai, 2000).

*Képpalkotó vizsgálatok* során érzelmi jellegű feladatok megoldása közben emelkedett véráramlást észleltek a ventrális ACC-ben, és csökkentet a dorzális területen; szelektív figyelmet igénylő feladatoknál pedig fordítva (Busch és mtsai, 2000). Számos vizsgálat alátámasztotta a hibadetektálásban, kognitív folyamatok végrehajtásának monitorozásában, ellentmondásokat tartalmazó vagy nehéz feladatok megoldásában játszott szerepét. Továbbá, az ACC dorzális régiója fokozott aktivitást mutat fájdalomérzés szubjektív kellemetlenségének kódolása során, anticipátoros arousal és bizonytalanság esetén, az autonóm arousal szándékos csökkentésének kísérlete során, az aktuális érzelmi állapotok és érzések szándékolt, tudatos megfigyelése esetén (Phillips és mtsai, 2003a). Végül, a dorzális és ventrális ACC és a mediális prefrontális kortex határterületének (paracinguláris girus) aktivitása összefüggést mutatott a mentalizációs folyamatokkal és a saját mentális állapotok reprezentációival (Frith és Frith, 1999). Ez a terület aktivitást mutat ön-reflexív gondolkodás során (Johnson és mtsai, 2002).

Összefoglalva, fenti adatok alapján az ACC dorzális régióinak az érzelmi állapotokkal kapcsolatos arousal-változások szándékos szabályozásában lehet szerepe, míg a paracinguláris girusnak szerepe van az ezen folyamatra irányuló reflektív éberség kialakításában (Lane, 2000).

### **Hippocampus**

A hippocampus szerepe régóta ismert a stressz-válasz gátlásában, ami a stressz által aktivált illetve a stressz-válasz létrehozásában szerepet játszó kéreg alatti struktúrák gátlása útján valósul meg. Más vizsgálatok összefüggést találtak a krónikus stressz és a hippocampális neuronok károsodása között, ami a tartósan magas glukokortikoid szint direkt következménye, vagy a neurogenesis és/vagy a neurotrofikus faktorok stressz hatására kialakuló károsodásának következménye lehet. Szintén ismert a hippocampus térbeli tájékozódásban és epizodikus memóriában betöltött szerepe (Phillips és mtsai 2003a).

Ugyanakkor, a hippocampusnak komplexebb szerepe is van az érzelmi állapotok szabályozásában, amennyiben (a szeptohippokampális rendszer részeként) gátolhatja vagy facilitálhatja a potenciálisan fenyegető környezeti ingerek hatására kialakuló szorongást és védekező viselkedést, szerepet játszik a viselkedési gátlás létrehozásában (Gray és McNaughton, 2000).

#### 1.2.2. Az érzelmi feldolgozás integrált rendszerei

##### ***Arckifejezések felismerése: alapérzelmek***

Számos vizsgálatban használtak képalkotó módszereket annak kimutatására, hogyan változik az agyi aktivitás különböző érzelmi állapotokat tükröző arcok bemutatása során. Az alapérzelmekhez köthető arckifejezések fontos jelei a szociális kommunikációnak: felismerésük valószínűleg univerzális, előre huzalozott anatómiai hálózatokon alapul, így a szociális tudás csak részben meghatározó benne (Ekman és Friesen, 1976).

A legjobban meghatározott hálózatok azok, melyek a félelem és az undor felismeréséért felelősek (Calder és mtsai, 2001). A félelem felismerésében az amygdala szerepe a legfontosabb. Amygdala károsodást követően félelmet kifejező arcok felismerésének károsodását észlelték (Calder és mtsai, 2001). Ezzel összhangban, funkcionális képalkotó vizsgálatok (Breiter és mtsai, 1996; Thomas és mtsai, 2001) fokozódó

amygdala aktivációt találtak félelmet tükröző arcok bemutatása során. Félelmet tükröző arcok az anterior és a posterior cinguláris kéregben (Morris és mtsai, 1996; Morris és mtsai, 1998), az OFC-ben (Vuilleumier és mtsai, 2001) és az inferior prefrontális kéregben (Morris és mtsai, 1996; Whalen és mtsai, 1998; Morris és mtsai, 1998) is aktivitásfokozódást okoztak. Ez utóbbi területek egyébként más érzelmi arckifejezések észlelése során is fokozott aktivációt mutattak, ami arra utal, hogy ezeknek a területeknek szélesebb körű, kevésbé specifikus szerepük lehet az érzelmi szabályozásban (Morris és Dolan, 2004). Undort tükröző arckifejezések észlelése is jól meghatározható aktivitásmintázatot eredményez, az insula, a bazális ganglionok, az inferior prefrontális kéreg és a laterális temporális kéreg területén észlelhető aktivitásfokozódás (Phillips és mtsai, 1997, 1998). Az insula és a bazális ganglionok undor felismerésében játszott szerepét támasztják alá a léziós vizsgálatok is, melyek során csökkent felismerési képességet találtak ezen területek sérülését követően (Calder és mtsai, 2001). Egyéb alapérzelmek (pl. harag, szomorúság, boldogság) esetében az egyes vizsgálatok között jelentős különbségek találhatók az észlelt aktivitásmintázatokot tekintve (Morris és Dolan, 2004).

### ***Arckifejezések felismerése: komplex szociális érzelmek***

A komplex érzelmi kifejezések megkülönböztetendők az alapérmektől, és szociális (pl. barátságos, ellenséges), valamint kognitív (pl. elmélázó) kifejezésekre oszthatók fel (Shaw és mtsai, 2005). Ezen érmek csökkent felismerése más emberek mentális állapotainak és szándékainak félreértelmezéséhez vezethet. Vizsgálatok, melyek a „Reading the mind in the eyes” teszt segítségével vizsgálták a komplex szociális érmek felismerését, károsodást mutattak ki autizmusban, Asperger szindrómában (Baron-Cohen és mtsai, 2001) és schizophreniában (Kelemen és mtsai, 2005). A mentális állapotok felismerése a dorsomediális prefrontális kéreg és a superior temporális sulcus fokozott aktivitásához köthetők, mely területek a biológiai mozgások, pl. testtartás felismerésében fontosak.

Még nem tisztázott, mely agyi területek játszanak szerepet a komplex érzelmi kifejezések felismerésében. Korábbi léziós vizsgálatok eredményei szerint az amygdala sérülése csökkent felismeréshez vezet (Stone és mtsai, 2003), és funkcionális képalkotó vizsgálatok is megnövekedett amygdala aktivitást találtak komplex érzelmi arckifejezések bemutatása során (Zald, 2003). Más vizsgálatok viszont megkérdőjelezték az amygdala szerepét (Shaw és mtsai, 2005). Bizonyos léziós és

funkcionális képalkotó vizsgálatok felvetették a prefrontális kéreg ventrális régiójának szerepét a komplex érzelmek felismerésében (Hornak és mtsai, 2003; Winston és mtsai, 2002), míg más vizsgálatok a dorzális prefrontális kéreg szerepét vetették fel (Mah és mtsai, 2004).

### ***Belső affektív állapotok feldolgozása***

Másik típusa az érzelmi feldolgozó folyamatoknak, mikor a személy belső állapotokat vagy érzéseket él át, melyek csak részben, vagy egyáltalán nem befolyásoltak külső ingerek által. Néhány PET vizsgálatban az alanyoknak érzelmi töltetű filmjeleneteket vagy arcokat mutattak, és úgy instruálták őket, hogy engedjék át magukat a megfelelő érzelmi állapotnak, vagy értékeljék a bemutatott ingerek hatására kialakult saját érzelmi reakcióikat. Ezek a vizsgálatok azt találták, hogy a belsőleg átélt érzelmi állapotok fokozták az aktivitást az ACC-ben és a szomszédos mediális prefrontális kéregben (BA9), mindkét oldali insulában, a thalamusban és a bazális ganglionokban (Reiman és mtsai, 1997; Schneider és mtsai, 1995).

Más PET vizsgálatokban külső inger nélkül váltottak ki érzelmi állapotokat, pl. személyesen megtapasztalt, érzelmileg jelentős élmények felidézése által. E vizsgálatok általánosan emelkedett aktivitást találtak a mediális prefrontális kéregben és az insulában, és az érzelmi állapot természetétől függően egyéb szubkortikális és prefrontális régiókban is (Lane és mtsai, 1997; Reiman és mtsai, 1997).

Ezek a vizsgálatok az insula, az ACC és a középagyi régiók elsődleges szerepére utalnak, a belsőleg, szándékosan felidézett érzelmi állapotok létrejöttében, míg az amygdala szerepére nem utalnak adatok. Ezek az eredmények összhangban vannak azzal a feltételezéssel, hogy az amygdala fő funkciója a külső, érzelmileg jelentős szignálok felismerésében, feldolgozása (Morris és Dolan, 2004).

### ***Érzelmi feldolgozás tudatosság nélkül***

Mint fentebb tárgyaltuk, az érzelmi feldolgozásban részt vevő agyterületek, legkivált az amygdala, szenzoros információt kapnak a vizuális és auditoros thalamikus magvaktól, direkt szubkortikális összeköttetések útján (geniculo-thalamo-amygdala és colliculo-thalamo-amygdala pályák). Vagyis, az érzelmileg jelentős ingerek feldolgozása megtörténhet e kéreg alatti pályák igénybe vételével is, anélkül, hogy az inger tudatosá válna. A jelenség vizsgálatára maszkolt ingereket használnak.

Feltételezések szerint bizonyos ingerek (pl. kígyók, pókok, mérges és félelmet tükröző arcok) genetikailag megalapozottan képesek érzelmi válaszokat kiváltani, és könnyen kondicionálhatók averzív ingerekkel – mindez gyors, automatikus folyamatok által zajlik, a tudatos kognitív feldolgozástól függetlenül (Ohman és Soares, 1993). Ha egy célinger 40ms-nál kevesebb ideig prezentálunk, majd egy „maszkoló” ingert alkalmazunk, akkor a vizsgált személyek csak a maszkoló ingert érzékelik tudatosan, a célinger nem válik tudatossá.

Whalen és munkatársai (1998) vizsgálatában félelmet tükröző arcok maszkolt bemutatása során kétoldali (jobb>bal) amygdala aktivációt mutattak ki. Ez arra utal, hogy a veleszületetten félelmet keltő, félelmet tükröző arcok tudatos észlelés nélkül is képesek aktiválni az amygdalát. Morris és munkatársai (1998) mérges arcokhoz averzív ingert (hangos zaj) kondicionáltak. A korábban kondicionált arcok, valamint nem kondicionált arcok maszkolt bemutatása történt ezután. Noha a kísérleti alanyok nem érzékelték tudatosan a bemutatott arcokat, a jobb amygdalában fokozott aktivitás volt észlelhető. Az amygdala aktiválódással párhuzamosan megnövekedett bőr-ellenállás is észlelhető volt. Mind az amygdala-aktiváció, mind a bőrellenállás változás kifejezettebb volt az előzetesen averzíven kondicionált arcok esetében, ami arra utal, hogy a kondicionált ingerek küszöb alatti érzékelése is képes aktiválni a vonatkozó központi idegrendszeri struktúrákat, valamint az autonóm idegrendszeri változásokat.

### ***Érzelmi értékelés „alsóbb” szintjei***

A kognitív értékelés és újraértékelés hálózata feltételezések szerint két alrendszerből áll: a „bottom” érzelmi generáló/értékelő (appraisal) egységből és a „top” érzelmi regulátoros/újraértékelő (reappraisal) egységből (noha a regulátoros rendszer bizonyos elemei, pl. a VLPFC, egyéb rendszerekben is szerepet kapnak, Wagner és mtsai, 2008). Mindezidáig kevés képalkotó vizsgálat célozta az értékelés és az újraértékelés folyamatában szereplő idegrendszeri hálózatokat (összefoglalók: Phillips és mtsai, 2003a, 2008; Ochsner és Gross, 2005, 2007). Ezt részben magyarázza, hogy e folyamatok, főleg az értékelés gyors időbeni lefutása, mely a jelenlegi funkcionális képalkotó eljárások időbeli felbontásának lehetőségeit meghaladja, igen nagy mértékben megnehezítik az ilyen vizsgálatokat. Az értékelési folyamatok időbeni lefutásának vizsgálata neurofiziológiai eljárásokkal (EEG, ERP) lehetséges, azonban ezen eljárások térbeli felbontó képessége limitált.

Grandjean és Scherer (2008) EEG technikával, eseményfüggő kiváltott válaszok vizsgálatával kísérelték meg feltárni az értékelési folyamat időbeli lefolyását. A bemutatott, érzelmileg releváns ingerek paramétereit (újdonság, váratlanság, cél-relevancia) szisztematikusan változtatták. Eredményeik szerint az egyes értékelési lépések jól azonosítható, időben jól körülhatárolt agyi aktivitás változással jellemezhető, melyek időbeli sorrendje is meghatározott (újdonság – váratlanság – cél-relevancia). Hasonló következtetésekre jutottak Aue és mtsai (2007), akik az egyes értékelési lépések időbeli lefolyását az autonóm válaszok és a mimikai izomzat aktivitásán keresztül vizsgálták.

### ***Érzelmi értékelés „felsőbb” szintjei és újraértékelés***

A kognitív újraértékelés első képalkotó vizsgálatában Ochsner és munkatársai (2002) negatív és neutrális képeket mutattak be, és vagy arra kérték a résztvevőket, hogy éljék át a képek által generált érzelmeket, vagy pedig arra, hogy negatív tartalmú képek esetén változtassák meg a képek interpretációját, hogy csökkentsék így negatív érzelmi állapotukat. A kontroll állapottal összehasonlítva, az újraértékelés során emelkedett aktivitást láttak a DLPFC-ben, a VLPFC-ben és a mediális PFC-ben, valamint csökkent aktivitást az amygdalában és az OFC-ben. Hasonló aktivitási mintázat volt megfigyelhető a képek újraértékelésre felszólító paradigma során olyan személyeknél, akik egyébként a mindennapi életben is nagymértékben használták az újraértékelést (Drabant és mtsai, 2009). A negatív érzelmi állapotokat csökkentő regulátoros működések tehát csökkent amygdala aktivitációval társulnak, más tanulmányok pedig kimutatták, hogy a negatív érzelmi állapot fenntartása elhúzódó amygdala aktivitással jár (Schaefer és mtsai, 2002), továbbá azt is alátámasztották, hogy a negatív érzelmek felerősödése esetén az amygdala aktivitás is növekszik (Ochsner és mtsai 2004). A regulátoros kortikális rendszerek és az amygdala aktivitásának reciprok összefüggését több, különböző kognitív újraértékelési paradigmákat használó vizsgálat kimutatta (Ochsner és mtsai 2002; Urry és mtsai 2006; Banks és mtsai 2007; Goldin és mtsai 2008).

### 1.2.3. A szerotonin anyagcsere szerepe az érzelmi szabályozásban

Az érzelmi viselkedések biológiai hátterének megismerése igen lényeges az individuális különbségek és a pszichiátriai betegségekkel szembeni vulnerabilitás megértése szempontjából. Egy lehetséges megközelítés a viselkedés megértése genetikai szinten. A gének a biológiai rendszerek minden szintjén kifejtik hatásukat és - a viselkedési eltérések vonatkozásában - segítségükkel nem csak fenomenológiai szintű, hanem a betegségek valódi mechanizmusain, okain alapuló diagnosztikus rendszerekhez juthatunk. (Hariri és Holmes, 2006)

Természetesen, az emberi viselkedés nem magyarázható meg egyedül a genetikai tényezők alapján. Lehetséges, hogy a környezeti tényezőkhez viszonyítva a genetikai faktorok tulajdonképpen kis szerepet játszanak csak a komplex viselkedések, mint pl. az érzelmek interindividuális különbségeinek létrejöttében.

Mégis egyre világosabbá válik, hogy még a DNS-szekvencia gyakori variációinak is jelentős, mérhető hatása lehet ezekre a komplexebb jelenségekre. (Hariri és Holmes, 2006)

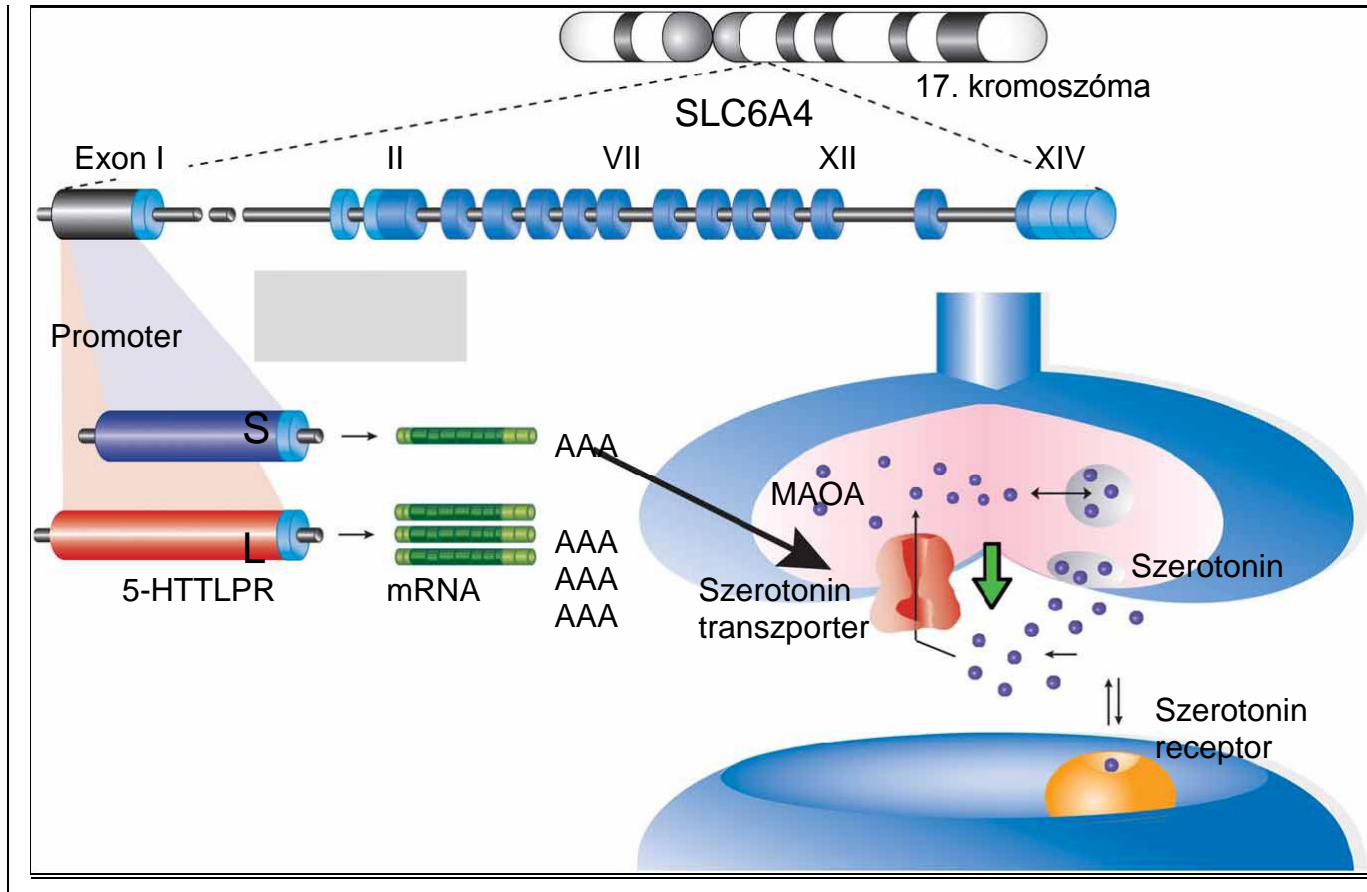
Összhangban a régi hipotézissel miszerint a szerotonin jelentős szereppel bír az érzelmi állapotok modulálásában (Lucki, 1998), kimutatható, hogy hangulati és szorongásos betegségekben szenvedő betegek esetében a szerotonin rendszer zavarának működései vannak jelen (Owens és Nemeroff, 1998), továbbá hogy e betegségek kezelésében hatékony gyógyszerek fő célpontja a szerotonin rendszer (Ballenger, 1999). Emberben és rágcsálókban az érzelmi jelenségek szabályozásában és az érzelmi zavarok létrejöttében szerepet játszó kortikolimbikus neurális hálózatok sűrűn beidegzettek szerotonerg idegsejtek által, és magas bennük a szerotonin receptorok expressziója is (Smith és mtsai, 1999). Ezen rendszerek érzelmi regulációban betöltött szerepét támasztja alá az is, hogy a szerotonerg rendszerekben kísérletesen előidézett változások az érzelmi viselkedés változásaihoz vezetnek (Griebel, 1995).

Továbbiakban ismertetjük tehát a szerotonin anyagcsere szabályozásában szerepet játszó, jelenleg ismert genetikai polimorfizmusokat, majd bemutatjuk a szerotonin-transzporter gén (5-HTT) polimorfizmusának hatásait a neuroanatómiai struktúrák működésére, ill. bizonyos pszichiátriai betegségekhez köthető személyiség-jegyekre.



## Kandidáns gén polimorfizmusok

### Szerotonin-transzporter gén promoter polimorfizmus (5-HTTLPR; 5-HTT kötött polymorf régió)



1. ábra: Az 5-HTTLPR polimorfizmus (Módosítva: Canli és Lesch, 2007)

Az agyi szerotonerg (és egyéb monoaminerg) aktivitás szabályozása elsősorban egy NaCl-függő, plazma membránban elhelyezkedő transzporter fehérje által történik (Blakely és mtsai, 1991). A szerotonin felszabadulását követően a pre-szinaptikusan elhelyezkedő szerotonin-transzporter visszajuttatja a szerotonint a sejtbe, ahol az lebomlik, vagy ismét felhasználásra kerül. Normál fiziológiai körülmények között ez a szerotonin visszavételi mechanizmus az elsődleges a szinaptikus rés szerotonintól történő aktív megtisztításában. Így a szerotonin-transzporter elsődleges szerepet játszik egyrészt a szerotonin poszt-szinaptikus receptor hatásának szabályozásában (intenzitást és időtartamot tekintve egyaránt), másrészt a szerotoninnak a szerotonerg neuronra

preszinaptikus receptorok által gyakorolt autoinhibíciós kontrolljának szabályozásában (Hariri és Holmes, 2006). (1. ábra)

A szerotonin transzportert a szerotonin-transzporter gén (5-HTT, SERT, SLC64A) kódolja, ami 17. kromoszóma q11.1-q12 régiójában található. A humán 5-HTT transzkripció aktivitását több tényező szabályozza, többek között egy variábilis ismétlődő szekvencia, az 5-HTT kötött polimorfikus promoter régió (5-HTTLPR), melynek rövid (s) és hosszú (l) allélja van (Heils és mtsai, 1996). A rövid (s) variáns 14, a hosszú (l) variáns pedig 16 példányban tartalmazza a 20-23 bázispárból álló irreguláris ismétlődő szekvenciát. Európai eredetű populációkban az s-allél frekvenciája ~0.40, és a genotípus eloszlás megfelel a Hardy-Weinberg egyensúlyi állapotnak ( $LL=0.36$ ,  $LS=0.48$ ,  $SS=0.16$ , bár az egyes populációk között kisebb eltérések előfordulhatnak) (Gelernter és mtsai, 1997). Ez a variáció az 5-HTT gén expresszióját és következményesen a transzporter aktivitást befolyásolja. Bizonyos adatok szerint az s-allél jelenlétében kevesebb 5-HTT fehérje termelődik, mint az l-allél jelenlétében (Lesch és mtsai, 1996). Továbbá, az l-allél tartalmaz egy A/G egy-nukleotid polimorfizmust (rs25531), amely triallélikus megoszlást hoz létre, S, L(A) és L(G). Az L(G) allél jelenléte funkcionálisan az s-allélhoz hasonlóan alacsony 5-HTT transzkripció aktivitást eredményez (Hu és mtsai, 2005; Wendland és mtsai, 2006).

A rövid allél jelenlétében szorongással kapcsolatos jegyek mutathatók ki (Lesch és mtsai, 1996; Schinka és mtsai, 2004; Sen és mtsai, 2004), továbbá az érzelmi folyamatokban szerepet játszó agyi területek, elsősorban az amygdala megváltozott aktivitása észlelhető (Hariri és mtsai, 2002; Canli és mtsai, 2005; Herrmann és mtsai, 2007; Munafò és mtsai, 2008).

### **Monoamin-oxidáz A (MAOA)**

A MAOA jelentős szerepet játszik a mononaminok, elsősorban a szerotonin anyagcseréjében. A kódoló szekvenciától 1.2 kb-ra upstream irányban található egy VNTR polimorfizmus, ami egy 30 bázispárnyi ismétlődő szakasz, mely 2, 3, 3.5, 4 vagy 5 példányban van jelen (Sabol és mtsai, 1998). Ez a VNTR polimorfizmus funkcionális: az ismétlődő szekvencia 3.5 vagy 4 példányát tartalmazó variánsok transzkripciója hatékonyabb (magas-expressziójú variánsok), a 3 vagy 5 példányt tartalmazóké kevésbé hatékony (alacsony-expressziójú variánsok) (Sabol és mtsai, 1998). A MAOA polimorfizmus X-kromoszómához kötött, vagyis férfiakban csak egy példányban van jelen, így minden férfi homozigóta a magas- vagy az alacsony expressziójú variánsra,

míg a nők homo- és heterozigóták egyaránt lehetnek. A MAOA polimorfizmust a szociális viselkedéssel, főként az agresszióval hozták összefüggésbe (Caspi és mtsai 2002; Newman és mtsai, 2005), és részt vesz az érzelmi folyamatokban és a regulációban jelentős agyterületek működésének szabályozásában (Buckholtz és mtsai, 2008; Buckholtz és Meyer-Lindenberg, 2008).

### **Triptofán hidroxiláz**

A szerotonin szintézis behatároló enzime a triptofán-hidroxiláz. A humán triptofán hidroxiláz (TPH) gén polimorfizmusa magasabb suicid rizikóval, impulzivitással, agresszióval és alkoholizmussal mutat összefüggést (Manuck és mtsai, 1999). Egerekben kimutattak egy második TPH gént is (TPH2), mely teljes egészében felelős a TPH expresszió szabályozásáért egerekben (Walther és mtsai, 2003). Az első bizonyíték a hTPH2 gén in vivo jelentőségére emberben Brown és munkatársai vizsgálatából származik, akik összefüggést mutattak ki egy, a hTPH2-ben gyakori SNP és a fokozott amygdala aktivitás között (Brown és mtsai, 2005). Megjegyzendő, hogy a hTPH2 amygdala aktivitásra gyakorolt hatása szignifikáns átfedést mutat az s-allél hasonló hatásával, ami arra utalhat, hogy az amygdala funkcionális reaktivitásának variabilitása a különböző szerotonin alrendszerek genetikai variánsainak összeadó hatását tükrözheti. (Hariri és Holmes, 2006)

### ***Az 5-HTTLPR variációk szerepe az érzelmi folyamatokban***

Mind a humán képalkotó vizsgálatok adatai, mind rágcsálókval végzett génmutációs kísérletek adatai kimutatták az 5-HTT gén variációinak hatását az érzelmi szabályozásra. E kísérletek megmutatták, hogy az 5-HTT gén funkciójának genetikusan mediált változásai mind a struktúráját, mind a funkcióját befolyásolják annak a kortikolimbikus hálózatnak, mely jelentős szerepet játszik az agy stressz-feldolgozó kapacitásának szabályozásában. Az újabb adatok arra utalnak, hogy ezek a neurális változások felelősek az affektus és a temperamentum egyének közötti változékonyságáért, mely összefüggést mutat az 5-HTT gén genotípussal. Amennyiben egy bizonyos mennyiségű stressz éri a rendszert, a kortikolimbikus reaktivitás öröklött különbségei jelentősen növelhetik a vulnerabilitást az affektív betegségek iránt.

## **Az 5-HTTLPR variációk és környezeti ingerek hatására létrejövő amygdala reaktivitás**

Annak feltárását, hogy az 5-HTTLPR gén s-allélje és a fokozott stressz-reaktivitás közötti kapcsolat hogyan mediálódik az érzelmi regulációban részt vevő neurális rendszerek szintjén, non-invazív képalkotó technikák felhasználásával első ízben Hariri és munkatársai kísérelték meg. Félelmet és haragot tükröző arckifejezések bemutatása során hasonlították össze s-allél hordozók és nem-hordozók amygdala aktivitását. A feladat során az s-allél hordozói csaknem ötször olyan kifejezett amygdaláris aktivitás-fokozódást mutattak, mint az LL-homozigóták, és az össz-variancia ~20%-a adódott a genetikai különbségből (Hariri és mtsai, 2002). Ezt a vizsgálatot nagyobb elemszámú, független mintákon mind Hariri, mind más munkacsoportok ismételtén reprodukálták (Hariri és Holmes, 2006).

Ezek az eredmények rámutatnak egy lehetséges neuroanatómiai lókuszra, mely az s-alléllal függ össze, és felelős lehet a negatív érzelmi torzításért. A pontos molekuláris és celluláris mechanizmusok ennek hátterében továbbra is feltáratlanok. Az extracelluláris szerotonin mennyiségének s-allél hordozókban észlelhető növekedése a preszinaptikus autoreceptorok (5-HT1A, 5-HT1B) aktivitásának növekedését vonja maga után a szerotonerg neuronokban, valamint a posztiszinaptikus receptorok (pl. 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3) aktivitása is növekszik a cél-neuronokon, beleértve az amygdaláris régiót is (Hariri és Holmes, 2006). Egy PET vizsgálat kimutatta, hogy s-allél hordozókban az 5-HT1A receptor kötés jelentősen csökkent bizonyos agyi régiókban, beleértve az amygdalát, a dorzális raphe nukleuszt és a prefrontális kortextet (David és mtsai, 2005).

5-HTT KO egerek esetében szignifikáns down-reguláció mutatható ki az 5-HT1A receptorokon, ill. az amygdalában található 5-HT2C receptorok up-regulációja észlelhető (Holmes és mtsai, 2003; Li és mtsai, 2003). Mivel a posztiszinaptikus neuronokon az 5-HT1A receptoroknak gátló, míg az 5-HT2C receptoroknak serkentő hatásuk van, ezek a változások összességében a hyper-excitáció irányába tolják el az amygdala működését. Továbbá, az 5-HTT KO egerekben a dorzális raphe neuronokon az 5-HT1A autoreceptorok down-regulációja észlelhető, aminek köszönhetően csökken a szerotonerg neuronok ön-regulációs képessége (Kim és mtsai, 2005; Gobbi és mtsai,

2001). A szerotonin felszabadulás inhibitoros kontrolljának csökkenése tovább fokozhatja az amygdala érzelmi ingerek hatására észlelhető excitatoros túlsúlyát.

### **Az 5-HTTLPR variációk és az érzelmi reguláció neurális körei**

Noha a rendelkezésre álló adatok szerint az amygdala kulcsfontosságú régió az s-alléllal összefüggő emocionális fenotípus létrejöttében, csupán része egy több, egymással összeköttetésben álló, kortikális és szubkortikális alrendszer alkotta érzelemszabályozó rendszernek. Állatkísérletes adatok és embereken történt vizsgálatok eredményei egyaránt arra utalnak, hogy az érzelmek modulálásában és az affektív betegségek patofiziológiájában az amygdalát és a prefrontális kortextet összekötő hálózat szerepe kulcsfontosságú (Phillips és mtsai, 2003b; Hariri és mtsai, 2003). Újabb adatok arra utalnak, hogy az 5-HTT gén variációi összefüggést mutatnak e hálózat megváltozott működésével.

Pezawas és munkatársai (2005) az s-allél hordozóinál csökkent szürkeállomány térfogatot mutattak ki a ventrális ACC perigenuális területén. Továbbá, s-allél hordozókban relatíve gyengébb funkcionális együttműködést mutattak ki az amygdala és a pACC között haragot és félelmet tükröző arcok bemutatása során. Lehetséges értelmezése ezen adatoknak, hogy a kortiko-amygdaláris kapcsolatok integritása károsodott az s-allél hordozóinál, ami a funkcionális integritás és az amygdala által mediált viselkedéses és vegetatív reakciók inhibitoros kontrolljának csökkenéséhez vezet. Heinz és munkatársai (2005) a ventromediális PFC területén viszont fokozottabb aktivitást észleltek s-allél hordozóknál érzelmileg jelentős jelenetek bemutatása során. Ez a pozitív korreláció az amygdala és a ventromediális PFC aktivitása között arra utalhat, hogy e régió fokozott aktivitása az amygdala fokozott válaszainak szabályozására tett kompenzatoros válaszokat tükrözheti (Hariri és Holmes, 2006).

Buckholz és Meyer-Lindenberg (2008) a funkcionális és strukturális konnektivitás alacsony expresszivitású MAOA allél általi moderáltságát vizsgálja, mely utóbbi a szerotonin tónust a szinaptikus szerotonin lebontásával szabályozza, és melynek jelenléte az agresszív viselkedéssel mutat kapcsolatot (Caspi és mtsai, 2002). Ez a vizsgálat arra utal, hogy a rACC direkt módon, gátló pályákon keresztül szabályozza az amygdalát. Mikor ez a pálya kevésbé hatékonyan működik (mint az a csökkent konnektivitásból látható, rövid 5-HTTLPR és alacsony expresszivitású MAOA

jelenlétében), az érzelmi szignálokra bekövetkező amygdala válasz fokozódik és a VMPFC aktiválódik (magyarázva a pozitív funkcionális összeköttetést mindkét régióval), mint egy kompenzatórikus és felül-vezérlő szabályozó, támogatva a rACC funkcióját.

5-HTT KO egerekben a VMPFC infralimbikus kortexében található piramisisejtek dendrit-sűrűsége nagyobb, mint a vad kontrollokban (Wellman és mtsai, 2007). Továbbá, e strukturális eltérés funkcionális korrelátuma lehet, hogy ezek az egerek károsodást mutatnak a félelmi kioltás felidézésének tekintetében (Wellman és mtsai, 2007), ami egyébként az érzelmi regulációnak a VMPFC – amygdala útvonalhoz köthető formája, emberben és rágcsálókban egyaránt (Milad és Quirk, 2002; Phelps és mtsai, 2004).

Fenti adatok arra utalnak, hogy az 5-HTT funkciók variánsai a kortikolimbikus hálózatok működésének változásait vonják maguk után. Az 5-HTT gén funkciójának relatív csökkenése megváltoztatja egy dinamikusan kölcsönható hálózat működését, mely nemcsak mediálja az érzelmi reaktivitást (az amygdalán keresztül), hanem szabályozza és integrálja is azt (a prefrontális kortexen keresztül). A neurális körök hatékonyságának csökkenése a környezeti fenyegetések feldolgozásában és az állandó stresszhatások adaptív kezelésében természetesen neurális alapját képezheti az 5-HTT gén variációkkal asszociálódó érzelmi abnormalitásoknak és a fokozott betegség-hajlamnak. (Hariri és Holmes 2006).

### **Az 5-HTTLPR variációk szerepe a szorongásban**

5-HTT KO egerek emelkedett szorongás-jellegű viselkedést mutathatnak olyan tesztek során, melyek arra lettek kifejlesztve, hogy humán szorongás-befolyásoló gyógyszerek hatását vizsgálják, mint pl. az megemelt keresztlabirintus (*elevated plus-maze*) és a világos/sötét explorációs teszt (Holmes és mtsai, 2003a,b). Ráadásul, több egymástól függetlenül létrehozott 5-HTT KO egértörzzsel sikerül reprodukálni az eredményeket, ami nem mindig mondható el a mutáns-egér modelleket alkalmazó kísérletekről, és a fenotípus meggyőző konzisztenciájáról árulkodik (Holmes, 2001; Ansorge és mtsai, 2004).

Lesch és munkatársai (1996) beszámoltak arról, hogy az s-allélt hordozó személyeket magasabb vonás-szorongás, neuroticizmus és kockázat-kerülés értékek jellemzik, mint az LL homozigótákat. Az 5-HTTLPR polimorfizmus volt felelős egészséges kontroll

populációban vizsgálva a szorongás mértékében észlelhető interindividuílis variancia 3-4%-áért és a genetikai variancia 7-9%-áért. Ezt az eredményt számos vizsgálat és több metaanalízis megerősítette, míg más vizsgálatok nem találtak ilyen összefüggést (Összefoglaló: Hariri és Holmes, 2006). Egy bizonyos fokú inkonzisztencia egyébként inherens velejárója a genetikai asszociációs vizsgálatoknak, de ebben az esetben valószínűleg a szorongás genetikailag komplex (poligénes) szabályozását is tükrözi, melyben egyetlen génvariáns csak az összes interindividuílis variancia egy kis részéért felel, együttesen más genetikai (és környezeti) tényezők seregével (Kendler, 2005).

### **Az 5-HTTLPR variációk szerepe a stressz-reaktivitásban**

Caspi és munkatársai (2003) által közölt adatok szerint az s-allél hordozói valószínűbben váltak depresszióssá, de csak akkor, ha többszörös negatív életeseményeket szenvedtek el, pl. gyermekkori abúzust vagy elhanyagolást, illetve munkahely elvesztését vagy válást. Számos más kutatócsoport is megismételte azt az eredményt, hogy ll-homozigótákkal összehasonlítva az s-allél hordozói nagyobb valószínűséggel válnak depresszióssá élethelyzeti stresszhatásokat követően (Kendler és mtsai, 2005; Eley és mtsai, 2004), de ellentmondásos eredmények is születtek (Surtees és mtsai, 2006; Gillespie és mtsai, 2005). Összességében, a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy az s-allél jelenléte növelheti az érzékenységet a depresszogén környezeti hatások iránt, mely hatások skálája a negatív életeseményektől egészen neurokémiai hatásokig (mint pl. a triptofán-depléció) terjedhet (Grabe és mtsai, 2005; Manuck és mtsai, 2004; Neumeister és mtsai, 2002). Továbbá, az egyszer már klinikailag manifesztálódott depresszió esetén az s-allél jelenléte összefüggést mutat a tüneti kép súlyosságával és a rosszabb prognózissal (beleértve az antidepresszív gyógyszerekre mutatott kisebb, vagy éppen adverz válaszokat is) (Lotrich és Pollock, 2004; Murphy és mtsai, 2004; Zanardi és mtsai, 2001; Serretti és mtsai, 2005).

Állatkísérletekből származó adatok is alátámasztják azt a hipotézist, hogy az 5-HTT gén funkciójának genetikai variabilitása növeli a környezeti stresszorokkal szembeni vulnerabilitást. Az 5-HTTLPR s-alléljának ortológját hordozó rózsumakákók is fokozott viselkedéses és neuroendokrin válaszokat mutatnak stressz hatására, valamint kimutathatók náluk a szerotonin anyagszere zavarai is, de csak amikor tartósan fokozott környezeti stressznek vannak kitéve (Barr és mtsai, 2004; Champoux és mtsai, 2002). 5-

HTT KO egerek kifejezett viselkedéses, neuroendokrin és katekolamin válaszokat mutatnak relatíve enyhe stresszorok esetén is, melyek a normál kontrollok esetében nem elégségesek válaszreakciók kiváltásához, mint pl. NaCl injekció, élő patkány, vagy macskaszag (Li és mtsai, 2004; Tjurmina és mtsai, 2002; Adamec és mtsai, 2006). A „depresszió-jellegű viselkedés” mértéke szintén emelkedettnek mutatkozik ezeknél az egérekéknél pl. passzív elkerüléssel és forszírozott úszásos tesztekben (Holmes és mtsai, 2002; Lira és mtsai, 2003). Mindezen adatok alátámasztják azt a hipotézist, hogy a SERT gén funkciójának elvesztése vagy relatív csökkenése a környezeti stresszorokhoz köthető fokozott érzelmi reaktivitáshoz vezet számos vizsgált fajban, az embert is beleértve.



### **1.3. Károsodott érzelmi feldolgozás és a depresszió kapcsolata**

#### 1.3.1. Funkcionális neuroanatómiai eltérések depresszióban

Egyre több vizsgálati adat utal arra, hogy az érzelmi folyamatokban részt vevő agyi területek funkcionális és/vagy strukturális eltérései észlelhetők pszichiátriai betegségekben.

Depresszióban szenvedő páciensekben neuropathológiai vizsgálatok kimutatták a gliasejtek csökkent számát és sűrűségét az amygdalában (Bowley és mtsai, 2002), a szubgenuális ACC-ben és az OFC-ben (Cotter és mtsai 2001). Strukturális képalkotó vizsgálatok kimutatták az OFC (Bremner és mtsai, 2002), a szubgenuális ACC (Botteron és mtsai, 2002) és az amygdala (Sheline és mtsai, 1998) csökkent térfogatát. Funkcionális képalkotó vizsgálatok emelkedett véráramlást találtak az amygdalában (Drevets és mtsai, 1992) és az insulában (Mayberg és mtsai, 1999). Szintén leírtak pozitív korrelációt az amygdala anyagcsere intenzitása és a depressziós állapot súlyossága között (Drevets és mtsai, 1992; Abercrombie és mtsai 1998). Más vizsgálatok emelkedettnek találták a bal oldali amygdala aktivitását félelmet tükröző arcok bemutatása során, majd antidepresszáns kezelést követően ez az eltérés eltűnt (Sheline és mtsai, 2001).

*Érzelmi feldolgozás eltérései:* mint a fenti eredmények alapján várható, major depresszióban szenvedő egyének érzelem feldolgozó folyamataiban eltérések észlelhetők. Az érzelmi ingerek azonosításában mind generalizált, mind specifikus eltéréseket sikerült kimutatni (Rubinov és Post, 1992), mint negatív torzításokat (Bradley és mtsai, 1996; Murphy és mtsai, 1999; Williams és mtsai, 1996) és negatív vagy csökkent pozitív figyelmi hibákat érzelmi arckifejezések azonosítása során (David és Cutting, 1990; Gur és mtsai, 1992).

#### 1.3.2. Érzelem felismerés zavarai depresszióban

Depresszióval élő betegek érzelemkifejező arckifejezések megítélésénél konzisztens módon negatív irányba torzítanak (Gur és mtsai, 1992; Hale, 1998; Leppanen és mtsai,

2004; Weniger és mtsai, 2004), ezt a tényt priming és fMRI vizsgálatok is megerősítették (Dannowski és mtsai, 2006; Surguladze és mtsai, 2006). Funkcionális képalkotó eljárások eredményei alapján úgy tűnik, hogy a limbikus területek kérgi szabályozása sérült (Anand és mtsai, 2005; Wagner és mtsai, 2004). és ez a jelenség a tüneti súlyossággal arányos (Keedwell és mtsai, 2005). Azok a személyek, akik depresszióban szenvedtek és fMRI-vel kimutathatóan rosszabb volt a limbikus területek kérgi (cingulum irányából) szabályozása, jobban reagáltak kognitív terápiára (Siegle és mtsai, 2006). A vizsgálatok többségében csökkent felismerési pontosságot találtak depressziós betegeknél az összes érzelem kategóriában (Asthana és mtsai, 1998; Langenecker és mtsai, 2005; Phan és mtsai, 2006), de vannak ellentmondásos eredmények is, némely vizsgálatban nem találtak eltérést depressziós és kontroll csoport között (Kan és mtsai, 2004). Számos magyarázata lehet ennek az inkonzisztenciának, ezekből érdemes megemlítenünk a vizsgálati minták alacsony elemszámát, illetve az alkalmazott vizsgálati eszközök és metodikák nagyfokú heterogenitását.

### 1.3.3. Szerotonin anyagcsere eltérések depresszióban

Az amygdala módosító szerepét az 5-HTT és a depresszió összefüggésében vizsgálták Pezawas és munkatársai (2005). A kérdés az volt, vajon az agy depresszióval összefüggést mutató strukturális és funkcionális eltérései (a subgenuális ACC csökkent térfogata, együttesen az amygdalát és az ACC-t magukban foglaló limbikus körök aktivitásának zavarával) olyan abnormalitásokat tükröznek-e, melyek előre jelzik a betegséget, és így a vulnerabilitás biológiai markerei lehetnek; vagy pedig, ezek az eltérések már a depresszió következményei. A kérdés megválaszolásához egészséges, negatív pszichiátriai anamnézisű önkénteseket vizsgáltak strukturális és funkcionális MRI-vel. Az s-allél hordozóinál mind a subgenuális ACC, mind az amygdala területében csökkent szürkeállomány térfogatot találtak. Továbbá, a nem-hordozókkal összehasonlítva az s-allél hordozóinál csökkent funkcionális konnektivitást találtak az amygdala és az ACC között, ami a negatív ingerekre adott amygdala válasz diszregulációjához vezethet. A szerzők feltételezték, hogy az 5-HTTLPR-hez köthető depresszióra való hajlam bizonyos fejlődésbeli mechanizmusoknak köszönhető, melyek olyan neurális körök strukturális konnektivitását, következményesen a funkcionális integritását érintik, melyek szerepet játszanak az érzelmi szabályozásban és a félelmi

válaszok kioltásában. Feltételezték azt is, hogy ezek a funkcionális deficitek adverz környezeti események hatására felerősödhetnek, valószínűleg a félelmi válaszok csökkent kioltásán keresztül, és így a gén-környezet kölcsönhatás tehető végül is felelőssé a depresszió iránti fogékonyság fokozódásáért. Ezt a hipotézist megerősíti az a kísérleti eredmény, miszerint egerekben az 5-HTT inaktiválása a félelmi válasz kioltásának csökkenéséhez vezet (Wellman és mtsai, 2007).

#### 1.3.4. Az érzelmi értékelés zavarai depresszióban

Mint azt a fentiekben már részletesen ismertettük, Scherer és munkatársai 37 országra kiterjedő kutatás-sorozatban vizsgálták az értékelés-elméletek érvényességét, ill. hét különböző érzelem specifikus értékelés-profilját egészséges populációkban (pl. Scherer és mtsai, 1986; Scherer, 1997).

Depresszióval élő betegek értékelési folyamatait ezzel a vizsgálati eszközzel korábban nem tanulmányozták, annak ellenére, hogy a depressziós állapotokat jellemző, fentiekben tárgyalt genetikai és funkcionális neuroanatómiai eltérések alapján az értékelési folyamatok zavara feltételezhető.

A Scherer és munkatársai által alkalmazott kérdőív validálását követően (Unoka és mtsai, 2002) két korábbi vizsgálatunkban hasonlítottuk össze depressziós és egészséges kontroll személyek értékelési profiljait. Első vizsgálatunkban (Szily és mtsai, 2002) 40 major depressziós epizódban szenvedő és 120 egészséges kontroll személy értékelési jellemzőit hasonlítottuk össze haragot kiváltó események kapcsán. A haragot kiváltó események értékelése a kapott eredmények alapján számos hasonlóságot mutatott, de néhány jelentős különbségre is fény derült a vizsgálat során. Szignifikáns eltérést találtunk a megküzdési képességek, a cél-relevancia, valamint a normákhoz való viszony dimenzióinak esetében. Az összes fenti paraméter tekintetében negatív irányú eltérés volt megfigyelhető a depressziós személyek esetében. Vagyis, a haragot kiváltó eseményt a depressziós személyek gyakrabban ítélték céljaik elérésében relevánsnak, illetve negatív hatásúnak, az elfogadott társas normákkal ellenkezőnek, és gyakrabban érezték úgy, hogy nem képesek megküzdenni az eseménnyel. Mindezekon túl, a depressziós személyek kifejezettebben próbálták kontrollálni érzelmi állapotuk külső jegyeit (mimika, verbális megnyilvánulások), és kevesebb agresszív megnyilvánulás fordult elő esetükben. Ez utóbbi eredmény már az érzelmi szabályozó folyamatok

eltéréseire utalhat – feltételezhető, hogy az érzelmi intenzitást csökkentő érzelmi újraértékelési folyamatokkal szemben a depressziós személyek inkább az érzelmi reakciók külső megnyilvánulásainak akaratlagos csökkentését (szuppresszió) alkalmazzák inkább. Más vizsgálati eredmények szerint (Canli és mtsai, 2009) az érzelmi szabályozási folyamatokon belül a szuppresszió alkalmazása az újraértékelési folyamatok rovására összefüggést mutat az affektív megbetegedések nagyobb rizikójával és az interperszonális hatékonyság csökkenésével.

Második vizsgálatunkban (Szily és mtsai, előkészületben) 50 major depresszióval diagnosztizált és 100 egészséges kontroll személy esetében hét érzelem (öröm, harag, szomorúság, félelem, undor, szégyen, büntudat) értékelési profilját hasonlítottuk össze. A cél-relevancia tekintetében hat érzelem (kivéve: öröm) esetében találtunk szignifikáns eltérést. Depressziós személyek, fenti vizsgálatunk eredményeivel összhangban, az egyes érzelmeket kiváltó eseményeket céljaikat jelentősebb fokban hátráltatónak értékelték, mint a kontroll személyek. Ez az eltérés a harag, a szomorúság és a félelem esetében volt a legkifejezettebb. A megküzdési képesség tekintetében szintén jelentős különbség volt észlelhető a két csoport között öt érzelem (kivéve: harag, öröm) esetén. Itt is elmondható, hogy a depressziós személyek alacsonyabb szintűnek értékelték megküzdési képességeiket, mint a kontroll személyek. Megemlítendő, hogy ebben a vizsgálatban nem sikerült reprodukálni a harag esetében az előző vizsgálatban talált szignifikáns eltérést. Az igazságosság, a szociális normák és a felelősség dimenziókban szintén voltak szignifikáns eltérések a két csoport között, összességében itt is negatív tendencia volt megfigyelhető a depressziós csoportban. Előzetes feltételezéseinkkel ellentétben, a kellemesség és a váratlanság dimenziókban nem, illetve csak egy érzelem esetében találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

Elmondható tehát, hogy a Scherer által leírt értékelési lépések (Component Process Modell, 1988) alsóbb szintjein (váratlanság, kellemesség) nem találtunk eltérést a két csoport között. Jellemzően az értékelési hierarchia magasabb szintjén lévő lépések esetében tért el egymástól a két csoportban kapott eredmény. Ez a megfigyelés arra utalhat, hogy depresszió esetében az érzelmi értékelési folyamatokban részt vevő dorzális struktúrák működése mutat kifejezettebb károsodást, szemben a ventrális struktúrákkal. Természetesen, az említett vizsgálatok számos limitációval bírnak, (mint az alacsony mintaszám, vagy a retrospektív, önbeszámolókon alapuló kérdőíves módszer), melyek az eredmények értelmezését erőteljesen korlátozzák.

### 1.3.5. A depresszió és a pszichózis kapcsolata

Bár a klasszikus nozológiai megközelítések szerint az affektív eltérések és a szkizofrénia-spektrum zavarok között éles határ húzható, az újabb eredmények tükrében ezt az elméletet felül kell vizsgálni. Mindez a fent ismertetett neurobiológiai eredmények tükrében válik nyilvánvalóvá: az érzelmi szabályozásban résztvevő idegrendszeri struktúrák funkcionális és morfológiai eltéréseit szkizofréniaiban is kimutatták, különös tekintettel az amygdalára és a cingulumra. Ellison-Wright és mtsai (2008) metaanalízise szerint már a szkizofrénia első epizódja alatt térfogatcsökkenés mutatható ki az amygdala, az insula és a cingulum területén. Auditoros hallucinációkat átélő szkizofrén betegek érzelmi tartalmú szavak feldolgozása során fokozott aktivitást mutatnak az amygdala és a parahippocampalis gyrus területén (Escartí és mtsai, 2010). Ezen felül számos epidemiológiai, fejlődéslélektani és kognitív neuropszichiátriai adat utal arra, hogy a negatív érzelmi állapotok markáns szerepet játszanak a téveszmék és a fenyegető-devalváló jellegű hallucinációk kialakulásában és fenntartásában (Bentall és Fernyhough, 2008). Végül az érzelmi folyamatok szabályozásában fontos szerepet betöltő szerotonin kritikus komponense a pszichotikus tünetek neurokémiai alapjainak, szoros kölcsönhatásban a katekolaminokkal és a glutamáttal (Geyer és Vollenweider, 2008). Érdekes, hogy az affektív jelenségkörhöz rendelt és a fentiekben részletesen tárgyalt 5-HTTLPR variációk egy metaanalízis szerint a szkizofréniaival is kapcsolatban állnak (Allen és mtsai, 2008).

Ezeknek az alapkutatói eredményeknek fontos klinikai üzenete van: a pszichózisok bevezető, prodromális fázisában a leggyakoribb klinikai figyelmet igénylő eltérés a depresszió. Meyer és mtsai (2005) adatai szerint fiatal, pszichózis szempontjából magas kockázatú személyek esetében a leggyakoribb DSM-IV diagnózis a major depresszív zavar, amelyet különböző szorongásos zavarok követnek a gyakorisági sorrendben. A depresszió fontos prediktor a pszichózis-konverzió tekintetében is: a súlyosabb depressziós tüneteket mutató magas kockázatú páciensek esetében nagyobb valószínűséggel alakul ki teljes pszichotikus epizód (Yung és mtsai, 2003). Az egyszerű depressziós epizód és a pszichózis-prodroma elkülönítése tehát kiemelt klinikai terület, amelyet az is jelzi, hogy a DSM-5 tervezetében a pszichózis kockázati szindróma külön diagnosztikus entitásként jelenik meg (<http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=412>).

Egy lehetséges módszer az egyszerű érzelemszabályozási zavar és a pszichózis-kockázat elkülönítésére a *magtünetek* jelenlétének felmérése. Gerd Huber (1966) eredeti definíciója szerint a magtünetek olyan szubklinikus, szubjektív tapasztalások és élmények, amely a személynek jelzik a megváltozottságot a normális és megszokott énállapottól, érintve a gondolkodás, a beszéd, az érzékelés, a motiváció, az érzelmek, a cselekvések és a stressztolerancia jelenségkörét is. A magtünetek fenomenológiai szempontból jól elkülönülnek a teljes vagy attenuált pszichotikus tünetektől, külső szemlélő számára a megfigyelhető viselkedésből nem tűnnek ki. A pszichózis-kockázat meghatározása kapcsán két, részben átfedést mutató magtünet-csoportot definiáltak (Schultze-Lutter és mtsai, 2007a). Az elsőt kizárólag a kognitív jegyek uralják (*COGDIS*): a gondolatok interferenciája (szubjektíven megélt zavaros, kusza gondolkodás) és megváltozott dinamikája (a gondolatok blokkolódása vagy intenzív, akaratlan elötörése), az absztrakciós készség szokatlan beszűkülése vagy kitágulása, nehezített beszédkifejezés és beszédértés, bizonytalan vonatkoztatásos benyomások (személyek és helyzetek furcsa jelentőségtelítettsége), a figyelem megosztásának képtelensége és a látómezőben megjelenő irreleváns ingerek felerősödött figyelemelterelő hatása. A másodikban (*COPER*) jobban megjelennek a percepciót érintő jelek is: csökkent képesség az észleletek, a valódi emléknymok és a fantázia megkülönböztetésére, derealizáció, a vizuális és az akusztikus percepció zavarai (az ingerek intenzitásának, integritásának és dinamikájának eltérései, pl. feltöredezett, homályos, torzított képek, mozgás- és térészlelési zavar, az érzékelés kellemetlen intenzitásfokozódása, szenzoros tútelítődés) (Schultze-Lutter és mtsai, 2007a).

Schultze-Lutter és mtsai (2007b) kimutatták, hogy a magtünetek segítségével az egyszerű depresszió és a pszichózis-prodroma elkülöníthető. Meyer és mtsai (2005) adataival összhangban a major depresszió előfordulását magasnak találták a prodromális fázisban (38%). A magtünetek a prodromális fázist és a szkizofréniát is megbízhatóan elkülönítették az egyszerű major depressziótól, abban az esetben is, ha a klinikai állapot kevert volt (pl. prodromális fázis depresszióval társulva). Mindezek arra utalnak, hogy bár az érzelemszabályozás eltérése gyakran jelen van „non-affektív” pszichózisokban és azok bevezető fázisában is, a magtünetek potenciálisan alkalmasak a pszichózis-kockázat megállapítására ilyen kevert esetekben is.

## **2. Célkitűzések**

Vizsgálataink általános célkitűzése az volt, hogy a jelenleg használatos klinikai noszológiai eszköztárat újszerű megközelítésekkel egészítsük ki. E cél érdekében ötvözni próbáltuk a molekuláris genetika (5-HTT polimorfizmus), a kognitív pszichológia (Scherer-féle érzelemértékelési elmélet) és a Karl Jaspers neve által fémjelzett fenomenológiai irányultságú pszichopatológia eszköztárát (Huber-féle magtünetek). Az affektív betegségek, ill. a vulnerabilitással kapcsolatos genetikai eltérések és az érzelmi feldolgozási, szabályozási mechanizmusok két aspektusát vizsgáltuk. Első vizsgálatunkban az 5-HTTLPR polimorfizmus és az érzelemértékelés összefüggéseit állapítottuk meg egészséges személyeknél önkéntes kérdőív segítségével. Második vizsgálatunkban klinikailag major depressziós tüneteket mutató betegeknél térképeztük fel a komplex szociális érzelmek felismerését és a magtünetek jelenlétét a pszichóziskockázat függvényében.

### **2.1 Az első vizsgálat célkitűzései**

Első vizsgálatunk célkitűzése az volt, hogy az 5-HTTLPR polimorfizmus és az érzelemértékelési folyamatok eltéréseinek lehetséges kapcsolatát megállapítsuk. Ahogy a bevezetőben arra részletesen kitértünk, számos kutatás eredmény támasztja alá, hogy a szerotonin transzporter gén upstream regulátoros régiójának (5-HTTLPR) allélvariációja összefüggést mutat bizonyos szorongásos és depressziós jegyekkel, ami diszfunkcionális érzelmi regulációra utalhat (Canli és Lesch, 2007). A gén rövid (s) variánsának jelenléte esetén valószínűleg kevesebb szerotonin transzporter fehérje képződik. Az s allél hordozói (s/s, s/l genotípus) esetében magasabb vonásszorongást (neuroticizmus) (Lesch és mtsai, 1996), önbeszámolóik alapján kifejezettebb depresszív tüneteket mutattak (Gonda és mtsai, 2005), illetve esetükben félelmet tükröző arckifejezések bemutatása közben fokozott amygdala aktivitást mutattak ki (Hariri és mtsai, 2002).

Az érzelmi reguláció egyik legfontosabb aspektusa az, hogy hogyan interpretálunk egy érzelmi szempontból jelentéssel bíró eseményt (Scherer, 1997). E tekintetben jelentős eltéréseket találunk a populáción belül. Például, egy adott személy lényegesen

negatívabbnak, kontrollálhatatlanabbnak értékelheti a szomorúság átélését, mint mások. Fontossága ellenére, napjainkig nem történt olyan vizsgálat, mely az 5-HTTLPR gén polimorfizmusa és az érzelemértékelés folyamata közötti összefüggést célozta volna meg. Vizsgálatunkban 114 egészséges önkéntesnél végeztük el az 5-HTTLPR gén genotipizálását, és hasonlítottuk össze pozitív (öröm) és negatív (félelem, szomorúság) érzelmi epizódok értékelési profilját a különböző allélvariációk esetében.

## 2.2 A második vizsgálat célkitűzései

Ebben a vizsgálatban arra voltunk kíváncsiak, hogy a magtünetek és a komplex érzelmi állapotok felismerési zavarainak segítségével a pszichózis szempontjából magas kockázatú depresszív állapotok elkülöníthetőek-e az egyszerű hangulatzavartól. A krízisintervenciós ellátó helyeket felkereső, segítséget kereső fiatalok nagy része beszámol depressziós panaszokról. A páciensek egy része átél pszichózis-szerű élményeket, és pszichózis tekintetében ultra-magas kockázattal jellemezhető (Yung és mtsai, 2004). Ezek a pszichózis-szerű élmények rejtve maradhatnak egy rutin jellegű pszichiátriai interjú során. A pszichózis szempontjából ultra-magas kockázatúnak tekinthető személyek legalább 25%-a beszámol depresszív tünetekről is, és az affektív tünetek megléte növeli a pszichózis-jellegű tünetek súlyosságát (Rosen és mtsai, 2006; Yung és mtsai, 2007; Häfner és Mauer, 2006; Schultze-Luther és mtsai 2007). Häfner és Maurer (2006) szerint a szkizofrénia és a major depresszív zavara korai jelei és tünetei gyakran hasonlóak, és mindkét esetben kialakulhatnak jelzett funkcionális és szociális károsodások. Már a korai prodromális állapotban kimutattak olyan eltéréseket, mint a szociális funkciózavar, nem-specifikus tünetek (szorongás, depresszió, személyiségváltozások, pszichoaktív szerek abúza) és a magtünetek (szubjektív zavarok a gondolkodásban, a percepcióban, a szelf-reprezentációban és valóság tesztelésében). A késői prodromális állapotban enyhe/rövid, átmeneti pszichotikus tünetek is megjelennek (Olsen és Rosenbaum, 2006; Keshavan és Amirsadri, 2007; Klostrekötter és mtsai, 2008; Salokangas és McGlashan, 2008).

Ebben a tanulmányban az értékelés három szintjét használtuk a pszichózis kockázatához köthető eltérések felismerésére. A késői prodromális fázis tüneteinek (enyhe, rövid, átmeneti pszichotikus tünetek) értékelésén túl, felmértük a páciensek magtüneteit. Ezek a karakterisztikus prepsichotikus élmények a BSABS skála segítségével mérhetőek



(Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptomps; Gross és mtsai, 1987). A BSABS hat alszkalát tartalmaz: dinamikus deficittek, kognitív eltérések, coenaesthesiás élmények, vegetatív zavarok és autoprotektív viselkedés. Ha a magtünetek meglétén alapuló megközelítést (korai prodromális szak) és az „ultra-magas kockázat” (késői prodromális szak) megközelítést kombináljuk, egy szűk és homogén betegcsoport definiálható (Simon és mtsai, 2006). A késői prodromális szakban lévő páciensek kifejezettebb neurokognitív károsodást mutatnak, mint a korai fázisban lévők (Pukrop és mtsai, 2006). Hogy a két megközelítés könnyebben összeegyeztethető legyen, egy újabb skála került kifejlesztésre a magtünetek és a késői prodromális tünetek kvantitatív értékelésére (Schizophrenia Proneness Instrument – Adult version) (Schultze-Luther és mtsai, 2007a,b).

Végül, arra a kérdésre kerestünk választ, mennyire képesek a betegek komplex szociális érzelmeket és mentális állapotokat azonosítani arcérszletek (a szemek régiója) alapján (Baron-Cohen és mtsai, 2001). Mind a depresszió, mind a szkizofrénia legfontosabb korai jeleinek egyike a szociális izoláció, valamint az interperszonális érintkezések nehezítettsége (Häfner és Maurer, 2006). E problémák kognitív háttere magában foglalhatja a szociális szignálok megváltozott észlelését, valamint mások komplex mentális állapotainak (szociális érzelmek, gondolatok, szándékok) téves attribúcióját (más néven mentalizáció, „theory of mind” Brune, 2005). Az arckifejezések felismerésének és a mentalizáció folyamatának zavarai ismertek szkizofrén betegeknél és hozzátartozóiknál (Irani és mtsai, 2006; Kettle és mtsai, 2008), valamint magas pszichózis-kockázatú állapotokban egyaránt (Pinkham és mtsai, 2007).

Hipotézisünk szerint, a magas pszichózis-kockázattal jellemezhető fiatal depressziós betegek súlyosabb szubjektív élményzavarokról számolnak be, valamint kevésbé képesek a komplex szociális érzelmek felismerésére.

### **3. Módszerek**

#### **3.1. Az első vizsgálat módszerei**

1. táblázat: demográfiai adatok, első vizsgálat

	S-hordozók	Nem hordozók
A résztvevők száma	79	35
Nem (férfi/nő)	38/41	20/15
Életkor (évek)	38.4 (9.3)	37.9 (8.5)
Iskolai végzettség (évek)	12.3 (5.1)	12.4 (6.8)
Szocioökonómikus státusz (Hollingshead Four-Factor Index)	38.4 (19.6)	37.6 (20.4)

A demográfiai adatokat az 1. táblázatban tüntettük fel. A pszichiátriai betegségek kizárása céljából a Mini International Neuropsychiatric Interview (Sheehan, 1998) került felvételre. A genotipizálás a Lesch és munkatársai által kidolgozott módszer szerint történt (Lesch és mtsai, 1996). A vizsgálatban résztvevők beleegyező nyilatkozatot írtak alá, és a vizsgálatot jóváhagyta a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága. Az érzelmi értékelések vizsgálatára Scherer érzelemértékelési kérdőívét használtuk (Scherer, 1997). A résztvevőket arra kértük, idézzenek fel egy megtörtént szituációt, melynek során erős érzelmi állapotot éltek át (öröm, félelem, szomorúság). A kérdőív mindhárom érzelm esetében négy részből állt: (1) a szituáció leírása; (2) szubjektív érzelmi állapot leírása; (3) testi és expresszív reakciók leírása; (4) érzelmi értékelés.

A negyedik rész az érzelmi értékelés alábbi aspektusait illető kérdésekből állt:

(1) Újdonság, váratlanság („Számított ön arra, hogy ez az esemény bekövetkezik?”)

- (2) Kellemesség („Kellemesnek vagy kellemetlennek találta magát az eseményt?”)
- (3) Cél-elősegítő jelleg („Milyen fontosak voltak az Ön szempontjából azok az események, melyek az érzelmet kiváltották Önből? Segítették vagy hátráltatták terveit, céljai, vágyai elérését?”)
- (4) Igazságosság („Azt gondolja-e, hogy az esemény bekövetkezése valamilyen szempontból igazságtalan volt?”)
- (5) Felelősség, ok („Mit gondol, ki lehetett elsősorban a felelős az esemény bekövetkezéséért?”)
- (6) Megküzdési képesség („Képesnek érezte-e magát arra, hogy kézben tartsa vagy befolyásolja az eseményeket vagy azok következményeit?”)
- (7) Moralitás („Ha az eseményt az Ön vagy valaki más magatartása okozta, ez a magatartás erkölcssten vagy nem helyénvaló volt-e Ön szerint?”)
- (8) Önképhez való viszony („Hogy változtatta meg ez az esemény önmagáról alkotott képét, önbecsülését, magabiztosságát?”)

### ***Statisztika***

Az egyes kérdésekhez tartozó önértékelő pontokat  $z$ -értékekké konvertáltuk Scherer módszerét követve. A  $z$ -értékek az egyes érzelemértékelések esetében a teljes pontszámától való eltérést jelenítették meg. A csoportátlagokat a félelem, a szomorúság és az öröm esetében határoztuk meg. A statisztikai analízis során a STATISTICA 7.0 szoftvercsomag (StatSoft Inc., Tulsa) általános lineáris modell paneljét alkalmaztuk (varianciaanalízis, ANOVA). A post-hoc összehasonlításhoz Tukey HSD tesztet használtunk.

### 3.2. A második vizsgálat módszerei

2. táblázat: demográfiai adatok, második vizsgálat (BDI: Beck Depresszió Kérdőív; WAIS-R: Wechsler Felnőtt Intelligencia Skála – revised verzió)

	Kontroll	Depresszió + alacsony pszichózis kockázat	Depresszió + magas pszichózis kockázat
A résztvevők száma	50	42	26
Nem (férfi/nő)	19/31	15/27	10/15
Életkor (évek)	21.1 (6.3)	20.4 (7.0)	22.0 (8.7)
Iskolai végzettség (évek)	10.9 (5.2)	11.5 (6.1)	11.3 (7.1)
Szocioökonómikus státusz (Hollingshead Four-Factor Index)	35.6 (10.2)	33.4 (12.5)	32.4 (16.6)
BDI*	-	25.3 (9.4)	23.6 (8.2)
WAIS-R IQ*	105.2 (10.3)	107.3 (11.8)	104.5 (12.0)

*Hatvannyolc*, részben a budapesti Semmelweis Egyetemen, részben a Szegedi Egyetemen kezelés alatt álló pácienszt választottunk be a vizsgálatba. Minden résztvevő megfelelt az alábbi kritériumoknak:

1. Major depresszív epizód (DSM-IV szerint) fennállása, megerősítve a M.I.N.I. (Sheehan és mtsai, 1998) klinikai interjúval, valamint a DSM-IV Strukturált Klinikai Interjúval (SCID-I, klinikai verzió) (First és mtsai, 1996).
2. Nincs az előzményben megelőző pszichiátriai kezelés, szerabúzus, illetve korábbi pszichotróp gyógyszeres kezelés.

3. Nincs jelen ismert testi betegség, mely a központi idegrendszer működésére hatással lehet.

Az értékelés időpontjában, az alábbi kísérő diagnózisokra derült fény a SCID-CV felvétele során: generalizált szorongás (n=6), pánik zavar (n=2), specifikus fóbiák (n=5), kényszerbetegség (n=1). Minden páciens esetében toxikológiai szűrés, MRI és EEG vizsgálat történt. A társadalmi státusz jellemzésére a Hollingshead Four Factor Indexet használtuk (Cirino és mtsai, 2002). Az általános intelligencia szintjének meghatározására a MAWI-R tesztet használtuk (Wechsler, 1981).

A krízisintervenciós ellátóhelyen jelentkező, fiatal depressziós páciensekkel a CAARMS kérdőívet töltöttük ki, melynek segítségével a késői prodromális fázisra jellemző, küszöb alatti pszichotikus tünetekre rákérdezve, a pszichózis kockázatát mérhetjük fel (Yung és mtsai, 2004). A CAARMS kérdőív segítségével további diagnosztikus kategóriákat alkothatunk: Attenuated Psychotic Symptoms (APS) és Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS). 26 vizsgált személy teljesítette az APS (n=19) és/vagy a BLIPS (n=9) kritériumait.

Az egészséges kontroll csoport 50 önkéntesből állt, akik az egyetem dolgozóinak rokonai vagy ismerősei voltak. A kontroll személyek szűrésére a SCID-CV interjút használtuk. A demográfiai adatokat a 2. táblázat tartalmazza. A vizsgálatban résztvevők beleegyező nyilatkozatot írtak alá, és a vizsgálatot jóváhagyta a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága.

#### ***A szubjektív élmény zavarainak értékelése***

A BSABS félig strukturált kérdőív segítségével mértük fel a szubjektív élmények zavarait (Gross és mtsai, 1987). A BSABS alszállái Parnas és munkatársainak (2003) munkája alapján a következők:

1. csökkent affektivitás (csökkent iniciatíva és dinamizmus, anhedonia, másokkal szembeni közömbösség, a személyes kapcsolatok iránti igény csökkent volta);
2. kapcsolati problémák (interperszonális kapcsolatokra való képesség hiánya, a kapcsolatokkal szembeni sebezhetőség, csökkent képesség a tömeg elviselésére, mások viselkedése, szenvedése általi fokozott befolyásolhatóság);
3. perplexitás (ambivalencia, a saját érzések megkülönböztetésére való képtelenség, hiperreflexivitás / csökkent „természetesség”, nyelvi kifejezések megértésének nehézsége, revizualizációra való képtelenség, szimbólumok megértésére való képtelenség, az érzékek jelentőségének megragadására való képtelenség, szokatlanul

éles érzékelés, az érzékelt részletek fokozottan megragadják a figyelmet, derealizáció: különösség érzése, intruzív érzékelések);

4. kognitív eltérések (gondolatok interferenciája, gondolattorlódás, gondolatelakadás, az expresszív beszéd zavara, csökkent iniciatíva a gondolkodásban, és a gondolkodás célirányultságának csökkenése);

5. az én-élmény zavara (pszichés deperszonalizáció, szomatikus deperszonalizáció, „tükör-jelenség”, pl. a saját tükörkép megváltozásának élménye, saját mozgás diszkontinuitásának érzése);

6. coenaesthesiák (elektromosság érzése, mozgás érzékelése, húzás vagy nyomás érzése a testben vagy a test felszínén, könnyűség, nehézség, lebegés, zuhanás érzése, a test összehúzódásának vagy kitágulásának érzése);

7. érzékelési zavarok (homályos látás, részleges látás, photopsia, micro-, macropsia, meta-chromopsia, alakok vagy arcok érzékelésének megváltozottsága, perspektíva zavara, távolságérezékelés zavara, rectilinearitás zavara, dysmegalopsia, fokozott vizuális érzékenység tartós fennállása).

Minden tétel kódolásakor használható 0 (nincs jelen), 1 (jelenléte kérdéses), és 2 (biztosan jelen van). A skála felvételét két független értékelő végezte, akik a neuropszichológiai adatok tekintetében vakok voltak. Mindkét értékelő tréningen vett részt, melyet egy, a BSABS felvételében jártas szakpszichológus tartott. A reliabilitási együtthatók átlaga az egyes tételek tekintetében 0.69 volt.

**2. ábra** Példák a „Reading the Mind from the Eyes” teszt során használt ingerekre. A vizsgálati személyek feladata az volt, hogy a négy alternatívából kiválasszák azt, ami a képen látható szereplő gondolatait, érzéseit és szándékait leginkább jellemzi.

### ***Komplex szociális érzelmek felismerése***

Minden résztvevővel felvettük a „Reading the Mind in the Eyes” (RME) teszt módosított verzióját (Baron-Cohen és mtsai, 2001). A vizsgáló színészek arcának szem körüli régiójáról mutatott fényképeket. Minden inger külön kártyán került bemutatásra (2. ábra). A résztvevőknek választaniuk kellett, hogy a négy feltüntetett kifejezés (egy helyes, három téves) kifejezés közül melyik írja le legjobban a színész arckifejezését (pl. érdeklődő, kételkedő, flörtölő vagy kitartó). A vizsgálat során pozitív vagy negatív színezetű szociális arckifejezések és kognitív arckifejezések kerültek bemutatásra (Shaw és mtsai, 2005). A függő változó a helyesen felismert kifejezések százalékos aránya volt.

### ***Statisztika***

Az adatok feldolgozását ebben az esetben is a STATISTICA 7.0 szoftverrel végeztük (StatSoft, Inc., Tulsa, Okla., USA). A BSABS pontszámok analízisét első lépésben Kruskal-Wallis teszttel végeztük, majd Mann-Whitney U tesztet használtunk. Lépésenkénti regresszióanalízist használtunk annak megállapítására, hogy a BSABS és a RME teszt milyen mértékben határozta meg a pszichóziskockázatot. Ezt diszkriminációs analízis követte, amely megadta a diagnosztikus csoportba tartozás paramétereit. A RME teszt pontszámait varianciaanalízissel értékeltük, amelyet Fisher LSD tesztek követtek. A demográfiai paramétereket t-tesztekkel vetettük össze. A szignifikancia-orientált statisztikán túl megadtuk a Cohen-féle standard hatásméretet (effect size) is. A BSABS és a RME pontok összefüggéseit Spearman-féle korrelációértékeléssel teszteltük. A szignifikanciaszint  $\alpha < 0.05$  volt, amelyet többszörös összehasonlítás esetében Bonferroni szerint korrigáltuk.



## **4. Eredmények**

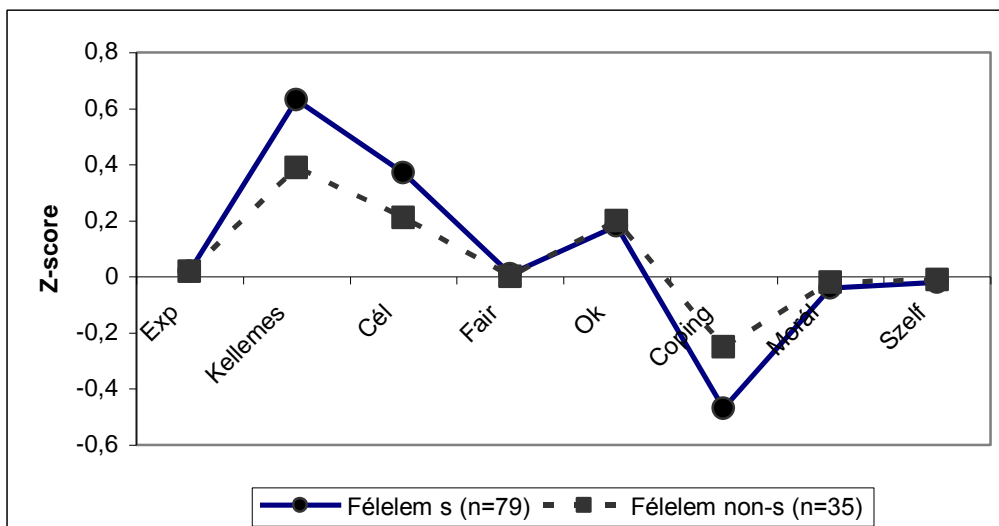
### **4.1. Az első vizsgálat eredményei**

Első lépésben a nem hatását vizsgáltuk a Scherer-teszt z-értékeire. Az ANOVA nem igazolt szignifikáns hatást ( $F < 1$ ,  $p > 0.1$ ), ezért a továbbiakban a nőktől illetve férfiaktól származó adatokat nem választottuk szét. A genotípus (s-hordozók vs. nem-hordozók) – érzelemtípus – értékelés háromutas ANOVA kimutatta az érzelemtípus ( $F(2,224)=365.21$ ,  $p < 0.0001$ ) és az értékelés ( $F(7,784)=126.61$ ,  $p < 0.0001$ ) fő hatását. Kétirányú interakció volt kimutatható az érzelem és az értékelés között ( $F(14,1586)=446.92$ ,  $p < 0.0001$ ). Továbbá, szintén kétirányú interakciót találtunk a genotípus és az értékelés között ( $F(7,784)=7.32$ ,  $p < 0.0001$ ), valamint háromirányú interakciót találtunk a genotípus, az érzelemtípus és az értékelés értékei között ( $F(14,1568)=2.69$ ,  $p < 0.001$ ).

A félelem esetében szignifikáns kétutas interakció volt a genotípus és az értékelés között ( $F(7,784)=11.41$ ,  $p < 0.0001$ ). A post-hoc elemzés szerint, az ll-homozigótákkal szemben az s-allélt hordozók magasabb értéket értek el a kellemetlenség és a cél-relevancia dimenziókban ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.001$ ), viszont szignifikánsan alacsonyabb értékeket értek el a megküzdési képesség tekintetében ( $p < 0.0001$ ) (3. ábra).

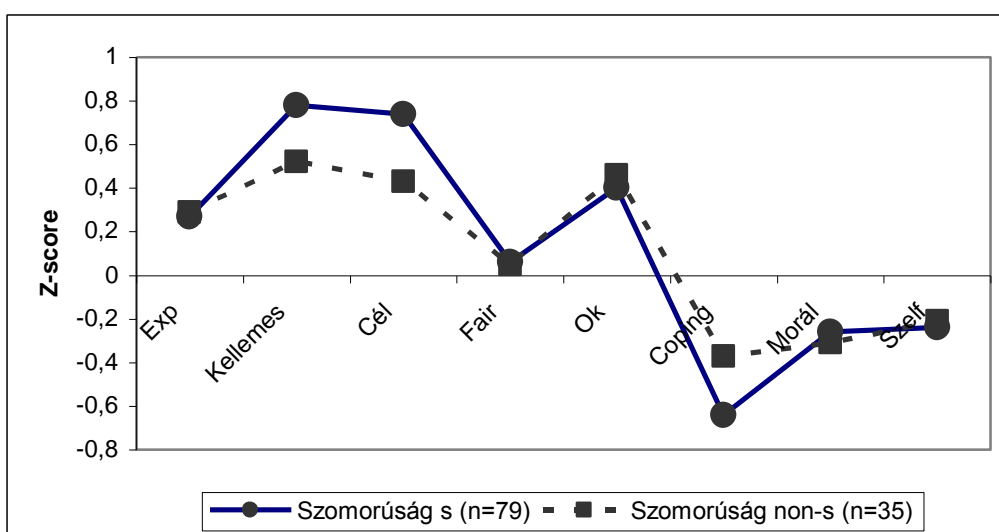
A szomorúság esetében szintén szignifikáns kétutas interakció volt a genotípus és az értékelés változók között ( $F(7,784)=6.68$ ,  $p < 0.0001$ ). A post-hoc elemzés szerint, az ll-homozigótákkal szemben az s-allélt hordozók magasabb értéket értek el a kellemetlenség és a cél-relevancia dimenziókban ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ), és szignifikánsan alacsonyabb értékeket értek el a megküzdési képesség tekintetében ( $p < 0.05$ ) (4. ábra).

Az öröm esetében viszont nem találtunk szignifikáns összefüggést a genotípus és az értékelés dimenziók között ( $F < 1$ ,  $p > 0.1$ ) (5. ábra).



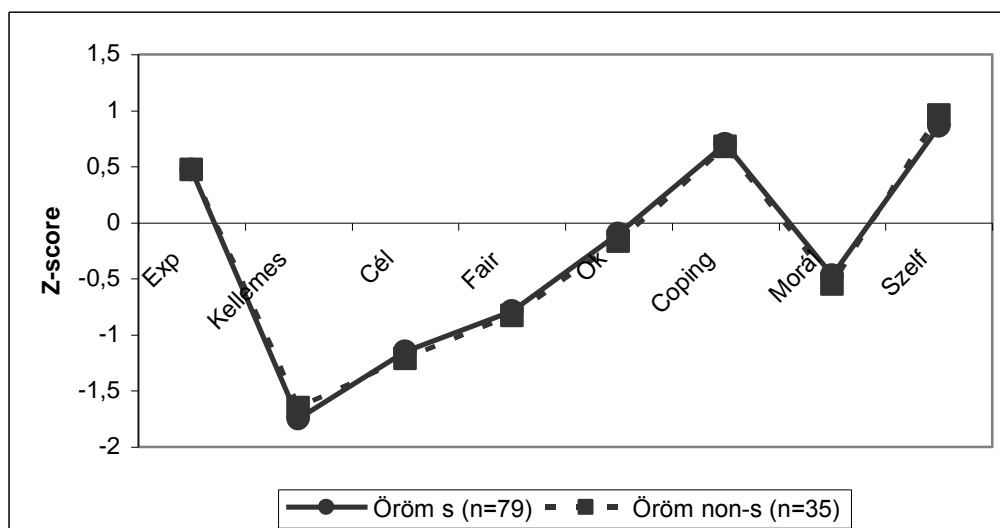
3. ábra: Az egyes értékelési dimenziók z-értékei a félelem esetében.

Exp: váratlanság; Kellemes: kellemesség; Cél: cél elősegítő jelleg; Fair: igazságosság; Ok: felelősség / ok; Coping: megbirkózási képesség; morál: moralitás; Szelf: önkép.



4. ábra: Az egyes értékelési dimenziók z-értékei a szomorúság esetében.

Exp: váratlanság; Kellemes: kellemesség; Cél: cél elősegítő jelleg; Fair: igazságosság; Ok: felelősség / ok; Coping: megbirkózási képesség; morál: moralitás; Szelf: önkép.



5. ábra: Az egyes értékelési dimenziók z-értékei az öröm esetében.

Exp: váratlanság; Kellemes: kellemesség; Cél: cél elősegítő jelleg; Fair: igazságosság; Ok: felelősség / ok; Coping: megbirkózási képesség; morál: moralitás; Szelf: önkép.

## 4.2. A második vizsgálat eredményei

### *Demográfiai adatok*

Az egészséges kontroll személyek, valamint az alacsony és a magas pszichózis kockázattal jellemezhető depressziós személyek nem különböztek a nemek szerinti megoszlás, az életkor, az iskolai végzettség, az intelligencia és a társadalmi státusz tekintetében ( $p > 0.1$ ). Az alacsony és a magas pszichózis kockázatú személyek között nem volt különbség a depressziós tünetek súlyosságának tekintetében ( $p > 0.1$ ; **2. táblázat**).

### *A szubjektív élmény zavarai*

A **3. táblázat** mutatja a BSABS skála adatait. A Kruskal-Wallis teszt a csoport szignifikáns főhatását igazolta a skála minden tételére. Amikor az egészséges kontroll személyeket hasonlítottuk össze a pszichózis tekintetében alacsony kockázatú depressziós személyekkel, a Mann-Whitney teszt szignifikáns különbséget mutatott a két csoport között a csökkent affektivitás ( $Z = -6.8$ , d.f. = 1,  $p < 0.0001$ ) és a kognitív eltérés ( $Z = -3.8$ , d.f. = 1,  $p = 0.0001$ ) alskálák esetében. A magas pszichózis kockázatú

betegek viszont minden alskálán magasabb pontszámot értek el összehasonlítva a kontroll személyekkel ( $Z < -5$ , d.f. = 1,  $p < 0.0001$ ).

Végül, összehasonlítva a magas pszichózis kockázatú betegeket az alacsony kockázatúakkal, az előbbieket szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el a perplexitás ( $Z = -5.9$ , d.f. = 1,  $p < 0.0001$ ), a kognitív eltérés ( $Z = -3.6$ , d.f. = 1,  $p = 0.0003$ ), az én-élmény zavara ( $Z = -5.8$ , d.f. = 1,  $p < 0.0001$ ), az érzékelési zavarok ( $Z = -4.0$ , d.f. = 1,  $p < 0.0001$ ), és a coenaesthesia ( $Z = -3.4$ , d.f. = 1,  $p = 0.0007$ ) alskálákon.

A regresszióanalízis szerint a pszichóziskockázat első prediktora a perplexitás ( $F(1,116) = 87.88$ ,  $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.57$ ,  $\beta = 0.76$ ), a második az én-élmény zavara ( $F(2,65) = 76.54$ ,  $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.70$ ), a harmadik pedig a csökkent affektivitás volt ( $F(3,64) = 57.76$ ,  $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.73$ ). A többi BSABS vagy RME mutató nem volt szignifikáns prediktor. A diszkriminációs analízis szerint a szignifikáns megkülönböztető tényezők közé tartozott a perplexitás ( $F(1,57) = 24.41$ ,  $p < 0.0001$ , Wilk's lambda = 0.34), az én-élmény zavara ( $F(1,57) = 17.75$ ,  $p < 0.0001$ , Wilk's lambda = 0.31) és a csökkent affektivitás ( $F(1,57) = 5.15$ ,  $p = 0.03$ , Wilk's lambda = 0.26). A többi BSABS és RME faktor nem volt szignifikáns diszkriminátor. A pszichóziskockázat nélküli csoportba az esetek 95.2%-a került besorolásra ezek alapján, míg a pszichóziskockázattal rendelkező csoport esetében ez az érték 92.3% volt.

3. táblázat. A Bonn skála (BSABS) értékei az egyes csoportokban. \* Szignifikáns eltérés a kontroll csoporttal összehasonlítva; \*\* szignifikáns eltérés a magas és az alacsony pszichózis kockázatú csoportok között; Mann-Whitney U-teszt,  $p < 0.002$  (Bonferroni korrekció).

BSABS	Kontroll (n=50)	Depresszió (n=42)	Magas kockázat (n=26)	Kruskal- Wallis (H,p) (d.f. = 2, n = 118)	d (depresszió vs. magas kockázat)
Csökkent affektivitás	0.4 (0.6)	1.9 (0.9)*	2.0 (0.9)	64.55, <0.001	0.11
Kapcsolati problémák	0.5 (0.7)	1.0 (0.7)	1.7 (0.9)	29.08, <0.001	0.88
Perplexitás	0.1 (0.4)	0.4 (0.6)	2.2 (0.9) **	66.88, < 0.001	2.4
Kognitív eltérések	0.2 (0.5)	0.8 (0.7)*	1.7 (0.7)**	53.08, <0.001	1.29
Én-élmény zavara	0.1 (0.2)	0.3 (0.4)	1.5 (0.8)**	71.86, <0.001	2.0
Érzékelési zavarok	0.2 (0.5)	0.7 (1.0)	1.7 (0.9)**	47.33, <0.001	1.05

Coenaesthesiák	0.1 (0.3)	0.5 (0.7)	1.1 (0.6)**	39.13, <0.001	0.92
----------------	-----------	-----------	-------------	------------------	------

### *Komplex érzelmek felismerése*

A RME teszt adatait a **4. táblázat** mutatja. Az ANOVA-val szignifikáns fő hatása mutatkozott a csoportnak ( $F(2,115) = 10.30$ ,  $p < 0.001$ ), az érzelmi kifejezés típusának ( $F(2,230) = 19.43$ ,  $p < 0.001$ ), és szignifikáns két-utas interakciót találtunk ezen értékek között ( $F(4,230) = 3.44$ ,  $p = 0.01$ ). A kontroll csoporttal összehasonlítva, az alacsony pszichózis-kockázatú depressziós páciensek kevesebb negatív szociális érzelmet tudtak felismerni ( $p = 0.02$ ), de nem volt szignifikáns eltérés a pozitív szociális érzelmek és kognitív kifejezések között ( $p > 0.1$ ). A magas pszichózis-kockázatú betegek szintén a kontroll személyeknél kevésbé voltak képesek felismerni a negatív szociális érzelmeket ( $p = 0.004$ ), továbbá a kognitív kifejezések felismerésében is deficitet mutattak ( $p = 0.009$ ).

Az alacsony és a magas pszichózis-kockázatú betegeket összehasonlítva, nem találtunk szignifikáns eltérést ( $p > 0.1$ ).

4. táblázat. A „Reading the mind in the eyes” (RME) teszt eredményei az egyes csoportokban.

\* Szignifikáns eltérés a kontroll csoporttal összehasonlítva; Fisher LSD post hoc teszt,  $p < 0.05$ .

RME teszt	Kontroll (n=50)	Depresszió (n=42)	Magas kockázat (n=26)	<i>d</i> (depresszió vs. magas kockázat)
Kognitív arckifejezések, felismerés (%)	76.7 (10.4)	72.4 (12.0)	65.8 (11.2)*	0.57
Pozitív szociális arckifejezések, felismerés (%)	77.0 (8.4)	71.3 (10.6)	70.3 (9.0)	0.10
Negatív szociális arckifejezések, felismerés (%)	74.5 (8.9)	66.7 (9.6)*	64.5 (8.8)*	0.29

### ***Összefüggés a szubjektív élmények zavarai és az érzelmi kifejezések felismerése között***

Az egészséges kontroll csoportban és az alacsony pszichózis-kockázatú depressziós csoportban nem volt szignifikáns korreláció a BSABS és az RME értékek között ( $R < 0.2$ ,  $p > 0.1$ ). A magas pszichózis-kockázatú csoportban csak az én-élmény zavarai alskálán kapott érték mutatott korrelációt a RME teszt eredményével (**5. táblázat**).

5. táblázat. A „Reading the mind in the eyes” (RME) teszt és a Bonn skála (BSABS) értékei közötti korrelációk a magas kockázatú csoportban (n=26).

\*  $p < 0.05$ , Spearman korrelációs együttható (R).

	Csökent affektivi- tás	Kapcsolat i problémák	Perplexi- tás	Kognitív eltérések	Én-élmény zavara	Érzékelés i zavarok	Coenae s- thesiák
Kognitív arckifejezések	- 0.13	- 0.08	- 0.04	0.03	- 0.56*	- 0.12	- 0.10
Pozitív szociális arckifejezések	- 0.08	0.07	0.12	0.03	- 0.40*	- 0.14	- 0.12
Negatív szociális arckifejezések	- 0.17	0.01	0.14	0.09	- 0.37*	- 0.19	- 0.08

## **5. Megbeszélés**

### **5.1. Az eredmények áttekintése**

Adataink az alábbi eredeti felismerésekhez vezettek:

1. A szerotonin transzporter polimorfizmusa és az érzelemértékelés között szignifikáns összefüggés mutatható ki. Ez az összefüggés azonban kizárólag a negatív valenciájú érzelmek esetében mutatkozott meg (félelem és szomorúság); az öröm esetében a transzporter polimorfizmus és az érzelemértékelés között nem volt asszociáció.
2. A negatív valenciájú érzelmek esetében a transzporter polimorfizmus nagyon hasonló mintázatú értékelésprofittal társult: a s-allélt hordozó résztvevők az érzelmeket kellemetlenebbnek élték meg, úgy ítélték meg, hogy az érzelmek az életükre jelentősebb hatást gyakoroltak, és kevésbé voltak képesek a negatív affektusokkal megküzdni.
3. Fiatal, major depresszióval diagnosztizált páciensek 38%-ánál voltak kimutathatók attenuált vagy rövid intermittáló pszichotikus jellegű tünetek, amelyek azonban nem elégítették ki egyetlen DSM-IV pszichotikus zavar kritériumait sem.
4. A pszichózis szempontjából magas kockázatú depressziós személyeket a magtünetek megbízhatóan elkülönítették, különös tekintettel a perplexitásra és az én-élmény zavarára.
5. A komplex társas érzelmek felismerésében a depressziós személyek rosszabbul teljesítettek, összehasonlítva a kontrollokkal. Míg az alacsony pszichóziskockázatú csoportban ez a deficit a negatív érzelmekre korlátozódott, addig a magas kockázatú csoportban a negatív érzelmek és a kognitív jellegű mentális állapotok felismerése is alacsonyabb pontossággal történt.
6. A magas pszichóziskockázatú depressziós csoportban a rosszabb RME tesztteljesítmény kifejezettebb magtünetekkel társult az én-élmény dimenziójában.

## 5.2. Érzelemértékelés és a szerotonin transzporter polimorfizmusa

Ebben a vizsgálatban a pszichiátriai genetikai és a kognitív pszichológia módszertanát ötvöztük. Eredményeink konzisztensek a korábbi adatokkal, melyek arra utalnak, hogy a szerotonin transzporter gén s-variánsa összefüggést mutat a szorongáshoz és a depresszióhajlamhoz köthető vonásokkal (Canli és Lesch, 2007; Gonda és mtsai, 2005; Hariri és mtsai, 2002; Lesch és mtsai, 1996). Adataink megmutatták, hogy az s-allélt hordozó résztvevők a negatív érzelmi állapotokat kellemetlenebbnek, céljaikat inkább hátráltatónak ítélik, és úgy érzik, kevésbé tudnak megbirkózni az ezeket előidéző történésekkel. Megjegyzendő, hogy a szerotonin transzporter génpolimorfizmus hatása csak a negatív érzelmek esetén mutatkozott meg, illetve bizonyos értékelési dimenziókhoz volt köthető (kellemetlenség, cél-elősegítő jelleg, megküzdési képességek). Ez összhangban áll Wilhelm és mtsai (2007) eredményeivel, akik azt találták, hogy az s-allél jelenléte rosszabb problémamegoldó stratégiával és a coping mechanizmusok kisebb hatékonyságával mutat összefüggést.

Az érzelmi szabályozás mechanizmusainak lehetséges neuroanatómiai alapja lehet a cinguláris cortex és az amygdala közötti, a szerotonin transzporter génpolimorfizmus által befolyásolt interakciók zavara (Pezawas és mtsai, 2005). Pezawas és mtsai (2005) szerint az s-allél strukturális agyi eltérésekkel is társul, jelesül az amygdala és a cingulum területén. Érdekes módon negatív arckifejezések megfigyelésekor e két terület működésében szoros funkcionális kapcsoltság mutatkozik, ami az s-allélt hordozókban kevésbé kifejezett volt. A két terület kapcsoltságának mértéke a szorongásos személyiségjegyek mintegy 30%-át meghatározta. Pacheco és mtsai (2009) az s-allél hordozóknál a fronto-limbikus pályák mikrostrukturális elváltozását mutatták ki, amely hozzájárulhat az érzelemszabályozás zavarához. A strukturális agyi eltérések különösen kifejezettek abban az esetben, ha a szerotonin transzporter polimorfizmusa kölcsönhatásba lép negatív környezeti tényezőkkel, például gyermekkori traumatikus behatásokkal (Frodl és mtsai, 2010). Érdekes, hogy a protektívnek gondolt l-allél esetében a gyermekkori stressz nagyobb prefrontális térfogattal társult (Frodl és mtsai, 2010), ami kompenzációs mechanizmusként is értelmezhető, például az akaratlagos érzelemszabályozási folyamatokon keresztül. Ennek jelentősége kiemelkedő, hiszen például a kognitív viselkedésterápiás eljárások alkalmával az akaratlagos-kontrollált információfeldolgozási utakat használjuk ki az érzelemszabályozás terén. Scharadt és



mtsai (2009) vizsgálatában a résztvevők erős érzelmi tónusú képeket láttak. Az akaratlagos szabályozási feladatban a képek által kiváltott érzelmi élménytől intencionálisan el kellett szakadni a kognitív eltávolodás gyakorlásával. Az intencionális eltávolodás a szerzők eredményei szerint képes volt felülmúlni az amygdala szerotonin transzporter s-allél által meghatározott hiperreaktivitását negatív érzelmi szituációkban; ez a jelenség a prefrontális kéreggel kialakított kapcsolatok révén valósult meg. Az akaratlagos érzelemszabályozás, a szelektív figyelmi preferenciák intencionális áthelyezése tehát potenciálisan képes kompenzálni a genetikai sérülékenységet.

A vizsgálatunk legfontosabb limitációja, hogy mint számos más hasonló vizsgálat, egyetlen génpolimorfizmus komplex és folytonosan megoszló változókra gyakorolt hatását igyekezett feltérképezni. Ilyen esetekben egyetlen gén hatása legjobb esetben is csak mérsékelt lehet (Plomin és mtsai, 1994). Mindazonáltal, igen hasonló érzelemértékelési mintázatot találtunk a félelem és a szomorúság esetében, ami arra utal, hogy az s-allél hordozók és a nem-hordozók közötti különbség konzisztens, és nem pusztán a véletlen eredménye.

Az érzelemelméletek tradicionális kognitív modelljei szerint az érzelemértékelés szükséges magának az érzelem kialakulásának és élményének létrejöttéhez, tehát nem egy utólagos, reflektív információfeldolgozási szakasról lenne szó. Aue és Scherer (2008) kimutatták, hogy a kellemesség-kellemetlenség dimenziója mentén zajló érzelemértékelési folyamatok olyan alapvető pszichofiziológia változásokat képesek előidézni, mint a mimikai izomzat aktivitásának áthangolódása vagy a szívfrekvencia változása. Természetesen ez nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy gyors és reflexív ingerhelyzetekben a szomatikus változások az értékelést megkerülő alapvető érzelmi reakciókat váltsanak ki, sőt az sem, hogy ezeknek az értékelés előtti folyamatoknak memórialenyomatai jönnek létre, és ezek bizonyos helyzetekben intruzívan reaktiválódnak. Adataink nem irányultak arra, hogy az érzelemértékelés elsődleges vagy másodlagos jellegét felderítsék, jelen vizsgálati elrendezésben ez nem is volt a célunk. A fentiekben idézett funkcionális képalkotó eljárásokat alkalmazó tanulmányok viszont arra utalnak, hogy a szerotonin transzporter polimorfizmusa az érzelemfeldolgozás primer automatikus lépéseit (pl. amygdala reaktivitása rövid ideig bemutatott vizuális ingerekre) éppúgy befolyásolja, mint a másodlagos kontrollált folyamatokat (pl. a prefrontális kéreg szerepe az érzelemértékelésben és a szelektív figyelmi preferenciák modulálásában és váltásában).

A szerotonin transzporter polimorfizmusa és a depressziós, szorongásos vagy impulzivitással kapcsolatos jelek összefüggésének vizsgálata a pszichiátriai genetika egyik legtöbb figyelmet élvező területe. Az azonos irányba mutató számos adat ellenére közel sem mondható el, hogy homogén és lezárt kutatási területről van szó, különösen abban az esetben, ha a transzporter polimorfizmussal összevetett változó a viselkedési dimenzióban foglal helyet. A transzporter polimorfizmus és a neuroticizmus vizsgálata kapcsán például központi jelentőségű, hogy a személyiségvonásokat milyen skálák használatával számszerűsítjük. Munafó és mtsai (2009a) metaanalízise szerint a transzporter-polimorfizmus nem függ össze a szorongásos-depresszív jellegű személyiségjegyekkel, ha azok mérésére a Cloninger vagy az Eysenck-féle kritériumokat használjuk, viszont a NEO-skála esetében a kapcsolat szignifikáns.

A probléma még kifejezettebb, ha a gén-környezet kölcsönhatások területére tévedünk. Caspi és mtsai (2003) úttörő vizsgálata óta elfogadottá vált, hogy szerotonin transzporter s-alléja fokozott sérülékenységet jelent a negatív életesemények tekintetében, a major depresszív zavar kialakulásának kockázatát fokozva e gén-környezet interakció kapcsán. Annak ellenére, hogy ezt az elméletet számos funkcionális képalkotó és állatkísérletes adat is alátámasztotta, két meta-analízis is megkérdőjelezte a gén-környezet kölcsönhatás jelenlétét (Munafó és mtsai, 2009b; Risch és mtsai, 2009). Az összesítő metaanalízisek azonban gyakran nem képesek a szisztematikus módszertani torzításokra rámutatni. Például a fent említett gén-környezet kölcsönhatás kapcsán fontos, hogy önértékeléses vagy objektív mérőeszközöket használunk-e, de befolyásolják olyan demográfiai tényezők is, mint a vizsgált személyek neme és életkora; a legtöbb inkonzisztens eredmény például adolezcens férfiak körében született (Uher és McGuffin, 2010). Megbízható metaanalízisek készítéséhez sokkal jobb minőségű elsődleges adatokra és a vizsgálatok közötti szigorúbb standardizációra lenne szükség.

Különösen érdekes kérdés a gén-gén kölcsönhatások jelensége és a kulturális hatások moduláló jellege. Az ázsiai populációban például az s-allél előfordulási gyakorisága gyakoribb, mint az észak-amerikai és európai mintákban, és úgy tűnik, hogy ezeknél a személyeknél a gén-agyi aktiváció összefüggések is mások. Lee és Ham (2008) eredményei szerint például koreai vizsgálati személyek körében negatív érzelmeket tükröző arcokra az amygdala magasabb aktivitást mutatott a szerotonin transzporter l-allél jelenléte esetében összehasonlítva az ss genotípussal; ez az eredmény pontosan az ellenkezője annak, amit az amerikai és európai vizsgálatok alapján várnánk. A

pszichiátriai genetika szempontjából kritikus kérdés, hogy ez a látszólag ellentmondásos lelet az eltérő rasszba tartozó személyek más gén-gén kölcsönhatásával és génszabályozásával magyarázható, vagy a kulturális hatások vezetnek eltérő agyi aktivitáshoz ugyanazon genotípus esetében (Hedden és mtsai, 2008).

Az irodalom kritikai értékelésekor végül szót kell ejteni a transzporter in vivo expressziójáról is. A legtöbb tanulmány alapfelvetése, hogy az s-allél esetében a transzporterprotein expressziója alacsonyabb, azonban ezt a humán PET vizsgálatok nem támasztották alá (Shioe és mtsai, 2003). Ezzel ellentétben a transzporter polimorfizmusa meglepő módon hatást gyakorol az 5-HT<sub>1a</sub> szerotonin receptorok agyi denzitására, amely biológiailag releváns mediáló tényező lehet a viselkedéses paraméterek tekintetében (David és mtsai, 2005).

### **5.3. A magtünetek jelentősége a pszichóziskockázat megállapításában major depresszióban**

Eredményeink alapján, a szubjektív élmény zavarainak értékelésével - különös tekintettel a perplexitásra és az én-élményre - nagy valószínűséggel megmondható, hogy a fiatal depressziós betegek a magas vagy az alacsony pszichóziskockázatú csoportba tartoznak-e. A magas kockázatú csoportba tartozó páciensek szignifikánsan gyengébben ismerték fel a kognitív mentális állapotok arckifejezéseit, míg ugyanez az alacsony kockázatú csoportban nem volt megfigyelhető. Ez a jelenség különösen érdekes, mert korábbi adatok alapján valószínűsíthető, hogy a depressziós betegek eltéréseket mutatnak a szociális percepció és a mentalizáció („theory of mind”) területén. Kettle és mtsai (2008) a RME teszt segítségével vizsgálták első epizódos szkizofrén betegek és nem-pszichotikus major depressziós páciensek mentalizációs és érzelemfelismerési készségeit. A korábbi megfigyelésekkel (Kington és mtsai, 2000; Kelemen és mtsai, 2005) összhangban a szkizofrén csoport jelentős mentalizációs deficitet mutatott az egészséges kontrollokkal összehasonlítva, míg a depressziós csoportban ez az eltérés nem volt megfigyelhető. Vagyis, meglepő módon, a depressziós csoportban nem volt szignifikáns funkcióromlás az egészséges kontroll csoporthoz képest (Kettle és mtsai, 2008).

Jelen adataink azt mutatják, hogy depressziós betegeknél a mentalizáció zavarai a negatív szociális érzelmek felismerésének problémájából adódnak. A rendelkezésre álló

vizsgálati eredmények alapján elmondható az is, hogy a magas pszichóziskockázatú személyek mentalizációs problémái egyrészt a szociális érzelmek, másrészt viszont a kognitív mentális állapotok felismerésének zavaraiából adódnak (Pinkham és mtsai, 2007; Marjoram és mtsai, 2006a,b; Seiferth és mtsai, 2008; Chung és mtsai, 2008; Couture és mtsai, 2008), mely eltérések a prefrontális kortex és a szubkortikális struktúrák abnormális aktivációjával mutatnak összefüggést (Marjoram és mtsai, 2006b; Seiferth és mtsai, 2008). Fokális agyi lézió átesett betegekből származó adatok szerint a szociális és kognitív kifejezések felismerése eltérő idegrendszeri struktúrákhoz köthetők (Shaw és mtsai, 2005). A jobb- vagy a baloldali amygdala károsodása mindkét kifejezésforma esetében jelentős károsodást okozott. A jobb prefrontális struktúrák esetében azonban csak a negatív szociális érzelmek felismerése károsodott, amely e kérgi terület társas működésekben betöltött kritikus szerepére utal (Shaw és mtsai, 2005). A RME teszt alatt az alapérzelmek felismerésével összehasonlítva specifikus aktivációfokozódás figyelhető meg a mediális prefrontális kortex és a sulcus temporalis superior területén is; ezek az agyi régiók a nonverbális csatornán érkező összetettebb kommunikációs jelek feldolgozásával és a mentális állapotok értelmezésével állnak kapcsolatban (Calder és mtsai, 2002).

A mentalizáción és a komplex érzelmek felismerésén túl a prodroma alatt szélesebb körű neuropszichológiai deficit is kimutatható: a korai fázisban elsősorban a végrehajtó működések érintettek, majd a későbbi fázisban a hosszútávú emlékezet is zavart szenved. A végrehajtó deficit a magtünetekkel állhat kapcsolatban, míg a progresszív memóriaromlás előre jelzi a pszichózis kibontakozását (Formmann és mtsai, 2010). Ezek az eltérések egy összetett neuronális hálózat funkcióromlását mutatják a prodroma alatt, sőt a fronto-cingularis rendszerben ez alatt az idő alatt előrehaladó térfogatcsökkenés és metabolikus zavar is kimutatható, amely pszichóziskonverzió esetén markánsabb (Smieskova és mtsai, 2010).

Eredményeink, amelyek azt mutatják, hogy a magas és az alacsony pszichóziskockázatú betegek BSABS értékei szignifikánsan különböznek, konzisztensek Klosterkötter és mtsai (2001) adataival, amelyek szerint a BSABS magas specificitással képes bejósolni a pszichotikus állapotok későbbi kialakulását. Továbbá, a BSABS megbízhatóan képes elkülöníteni a szkizofréniát a depressziós állapotoktól (Klosterkötter és mtsai, 1996). Parnas és mtsai (2003) vizsgálatai szerint a szkizofrén betegek (eltekintve a csökkent affektivitás alszála értékeitől) kifejezettebb szubjektív élményzavarokról számoltak be,

mint a bipoláris zavarban szenvedő betegek. A perplexitás, az én-élmény és az érzékelési zavar alsókálakon kapott értékek különítették el legjobban a szkizofrén és a bipoláris betegeket. Ezek némileg eltérnek a kognitív és perceptuális tünetek szelektív pszichózispredikciós jellegére utaló adatoktól (Schultze-Lutter és mtsai, 2007a), ám ki kell emelni, hogy a Parnas-féle perplexitás-faktor egy olyan szuperkategória, amely számos tételt magában foglal a kognitív és perceptuális dimenziókból.

Schultze-Lutter és mtsai (2007b) egy nagyszabású vizsgálatban arra kerestek választ, hogy a magtünetek eltérést mutatnak-e prodromális állapotban lévő, első epizódos szkizofrén, illetve nem-pszichotikus depressziós betegek csoportjai között. A prodromás és a szkizofrén csoport nem különbözött egymástól szignifikánsan a magtünetek tekintetében, de mindkét csoport magasabb értékekkel volt jellemezhető, mint a depressziósok. A depresszió egyébként mind a prodromás, mind a szkizofrén betegek csoportjában igen gyakori volt (Schultze-Lutter és mtsai, 2007b).

Resch és mtsai (2002) a magtünetek prediktív értékét vizsgálták szkizofréniában és más mentális betegségekben szenvedő serdülők körében. Noha egyik konkrét magtünet megléte sem bizonyult specifikusnak szkizofrénia esetében, a BSABS alapján fennálló tünetek száma magasabb volt szkizofrén páciensek esetében, mint egyéb diagnózisoknál.

Leginkább a kognitív eltérések alsókáláján kapott értékek különítették el a két csoportot, beleértve az érzékelést, az információfeldolgozást és a cselekvési tendenciákat (Resch és mtsai, 2002). Pethő és Bitter (1985) a Huber-féle magtüneteket szubjektív tapasztalással és viselkedési eltérésekkel járó alcsoportokra osztotta. A szubjektív tapasztalások a neuroticizmussal álltak összefüggésben, míg a viselkedéses jegyek a megfigyelhető pszichopatológiai viselkedéstünetek enyhébb variánsainak bizonyultak.

Häfner és mtsai (2005) vetették fel, hogy a mentális betegségek prodromális stádiumában a különböző pszichoszociális és biológiai tényezők által precipitált depressziós tünetek jelenléte arra utal, hogy a depresszív jelenségek az emberi agy veleszületett reakciómintázatának enyhébb manifesztációi lehetnek. A súlyosabb agyi diszfunkciók esetében pedig súlyosabb pszichopatológiai tünetek, például pszichózis jelenhet meg.

A magas pszichóziskockázatú csoportban az én-élmény zavarai (pl. deperszonalizáció, saját mozgások diszkontinuitásának élménye) összefüggést mutattak a mentális állapotokat tükröző arckifejezések felismerésének zavarával. Egyre több adat utal arra,

hogy az én-élmény zavara a pszichózisokkal kapcsolatos vulnerabilitás központi markere lehet, ezért ez a fenomenológiai dimenzió (kombinálva az „ultra-magas kockázat” megközelítéssel) hasznos lehet a későbbiekben pszichotikussá váló betegek korai felismerésében (Nelson és mtsai, 2008).

A magtünetekkel jellemezhető korai prodromális fázis és az „ultra-magas kockázatú” késői prodromális fázis kritériumai részleges átfedést mutatnak. Egy hat európai centrumban lezajlott, 18 hónapos prospektív vizsgálat szerint e kettő kombinációja a legvalidabb. Az „ultra-magas kockázat” és a kognitív magtünetek által definiált 245 prodromás személy 19%-a lett pszichotikus. Az individuális tünetek súlyosságát részletesen figyelembe véve azonban a diagnosztikus folyamat pozitív prediktív értéke 83.3% volt (Ruhrmann és mtsai, 2010).

Amennyiben figyelembe vesszük a fentiekben ismertetett, igen összetett és ígéretes pszichopatológiai kutatások eredményeit, valamint ezek kapcsolódási pontjait a neurokognitív és biológiai megközelítésekkel, némileg zavarba ejtően elnagyoltnak tűnik a DSM-5 tervezetének ajánlása a pszichózis-kockázati szindrómával kapcsolatban. A tervezett kritériumok a következők:

(<http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=412>)

A. Karakterisztikus tünetek: az alábbi három közül legalább egy előfordul attenuált formában, megtartott realitástesztelés mellett, de a súlyossága és gyakorisága eltér a normál variánsoktól:

1. Delúziók
2. Hallucinációk
3. Dezorganizált beszéd

B. Gyakoriság: a fenti tüneteknek az elmúlt hónap alatt kell előfordulniuk, legalább hetente egy alkalommal

C. Progresszió: a fenti tüneteknek az elmúlt esztendő alatt romlást kell mutatni

D. Disztressz, funkciócsökkenés és segítségkeresés: a tüneteknek jelentős funkcióromlást kell előidézni, amely a kezelés igénybevételéhez, segítségkereséshez vezet

E. A karakterisztikus tünetek nem magyarázhatók jobban más DSM-5 zavarokkal

F. A DSM-5 pszichotikus zavarok kritériumai korábban sosem teljesültek

A fentiekből jól látható, hogy a DSM-5 az általunk is használt CAARMS kritériumokra próbál hagyatkozni, némileg leegyszerűsített formában. Számos belső inkonzisztenciát tartalmaz (pl. a delusióknak hogyan lehet „normál” variánsa és hogyan lehetnek jelen megkímélt realitástesztelés mellett), ezen felül pedig messze nem használja ki a rendelkezésre álló kutatási eredményeket és pszichopatológiai diagnosztikus eszközöket. A konceptuális inkonzisztenciák feloldásához alkalmazni lehetne a pszichózis kontinuumelméleteit (van Os és mtsai, 2009), illetve a pszichotikus jellegű tünetek attenuált formái mögött álló kognitív torzításokat (pl. mentalizációs zavar, korai következtetés, külső attribúciók) (Freeman és mtsai, 2002).

Tanulmányunknak számos limitációja van. Ezek közül a legfontosabb az alacsony elemszám és a hosszú távú követés hiánya. Nem ismert, hogy a magas pszichóziskockázatúnak ítélt betegek mekkora hányadában bontakozott ki végül pszichotikus állapot. A magtünetek felmérésének legfontosabb mindennapi, gyakorlati problémája, hogy - szubjektív élményekről révéen szó - elengedhetetlenül feltételezi a páciensek aktív együttműködését, megnyílását és önreflektív képességét. Nagyban számít az alany intellektusa és pszichológiai műveltsége is, tekintettel arra, hogy a gondolatokkal, az érzelmekkel és az énnel kapcsolatos tartalmak felismerése és szavakba öntése nem könnyű feladat. Paradox jelenség, hogy a pszichózis bizonyos aspektusai (pl. mentalizációs és végrehajtó deficit, verbális készségek csökkenése, társas elszigetelődés) pontosan azokat a képességeket károsítják, amelyek a magtünetek feltárásához szükségesek.

A másik módszertani probléma, hogy a szociális kognitív képességek felmérése csak a komplex érzelmek arckifejezések alapján történő felismerésére korlátozódott; nincs információnk az alapérzelmek felismerésének képességéről, illetve a klasszikus mentalizációs készségekről. A vizsgálat erőssége viszont a fiatal, gyógyszeresen nem kezelt, segítséget kereső páciensek beválasztása, valamint a pszichózis kockázatának felmérésére használt többféle mérőeszköz (CAARMS, BSABS) kombinálása (17).

Összefoglalva, adataink arra utalnak, hogy a szubjektív élmények és a szociális percepció zavarai segíthetik a fokozott és az alacsony pszichóziskockázatú depressziós betegek elkülönítését. További klinikai vizsgálatok szükségesek a pszichopatológiai eszközök hasznosságának felmérésére a mindennapi klinikai gyakorlatban, kiegészítve természetesen az egyéb klinikai diagnosztikus eljárásokat.

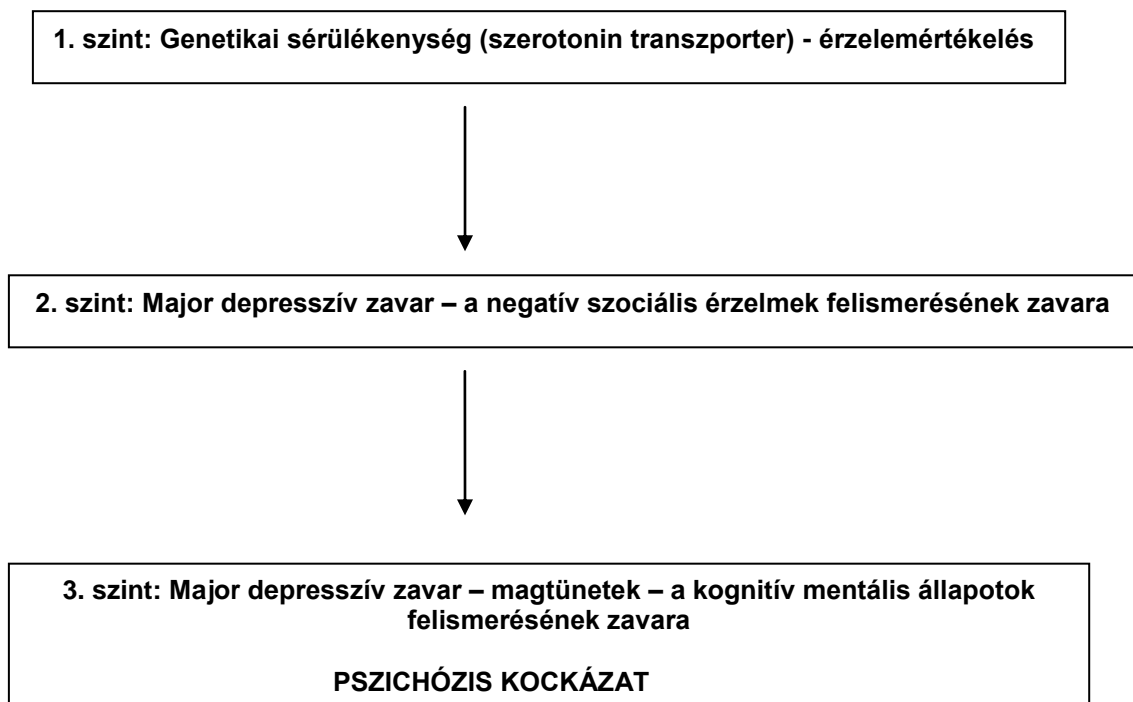
A pszichóziskockázat minél nagyobb szenzitivitással és specificitással történő megállapításának célja a kórkép gyors és hatékony felismerése, valamint a korai kezelés megkezdése. Tekintettel arra, hogy a fals pozitív esetek (prodromában lévő személyek, akik végül nem lesznek pszichotikusok) kezelése fölösleges mellékhatásokkal és stigmatizációval jár, a predikciós módszerekkel kapcsolatos intenzív kutatás célja könnyen megérthető. Azonban még a pontos diagnózis esetén is kérdéses, hogy megéri-e a korai terápiás beavatkozás. Az első erre vonatkozó kontrollált farmakológiai vizsgálat kis dózisú risperidonnal történt: hat hónapos kezelés hatékonyan kivédte a pszichózis kibontakozását (McGorry és mtsai, 2002). A szupportív pszichoterápia és a kis dózisú, átmeneti haloperidol kezelés szintén hatékony volt a pszichóziskonverzió kivédésében minimális mellékhatásokkal, de a kezelési periódus végén a páciensek továbbra is jelentős funkcionális deficitet mutattak, ami arra utal, hogy a rendelkezésre álló terápiás eszközök nem találkoznak az érintettek elvárásaival és szükségleteivel (Kéri és mtsai, 2006). Olanzapin esetében a tünetek javultak, de a pszichóziskonverziós ráta a placebohoz viszonyítva nem csökkent, és markáns metabolikus mellékhatások jelentkeztek (McGlashan és mtsai, 2006). Újabban az érdeklődés a speciális kognitív-viselkedésterápiás eljárásokra (French és mtsai, 2007) és a többszörösen telítetlen (omega-3) zsírsavakra irányul (Amminger és mtsai, 2010).



## **6. Következtetések**

A kortárs pszichiátria központi problémája a különböző irányzatok integrációja és szintézise. A tézisekben tradicionálisan távoli megközelítések ötvözésére tettünk kísérletet: felhasználtuk a pszichiátriai genetika, a kognitív pszichológia és a neofenomenológia módszertanát is. Mindezeket az érzelemszabályozás elméletei köré szerveztük, betekintést nyerve a hangulatzavarok jelenségkörébe és érintve a genetikai háttérrel összefüggő depresszív jellegű érzelmértékeléseket, a komplex társas érzelmek felismerését, valamint a hangulatzavarokhoz társuló pszichózisvulnerabilitást. Ezek a jelenségek hierarchikusan, fokozódó súlyosság szerint épülnek egymásra. Az első szinten egészséges személyeknél a sérülékenységi genetikai variánsokhoz asszociálódva feltűnik a negatív érzelmek imperatív jellege (fokozott kellemetlenség, erőteljesebb hatás, gyengébb coping). A második szinten (egyszerű major depresszív zavar) megjelenik a negatív valenciájú komplex társas érzelmek felismerésének deficitje. Végül, ha a depresszióhoz magtünetek is társulnak, illetve a kognitív jellegű mentális állapotok azonosításának zavara is bekövetkezik, akkor az érintett személynél a későbbiekben nagyobb valószínűséggel fog pszichotikus zavar kifejlődni (3. ábra). A kritikus kérdés az, hogy milyen pszichológiai, fiziológiai és szociológiai faktorok gyakorolnak patoplasztikus hatást erre a folyamatra, miként torkollik a szubklinikus sérülékenység prepszichotikus állapotba. Az agyi képalkotási eljárások a módszertani sokféleség ellenére meglepően konzisztens eredményekkel szolgáltak, enyhe, de progresszív volumencsökkenést és metabolikus eltérést igazolva a fronto-limbikus és temporális területeken a prodroma előrehaladó stádiumaiban (Smieskova és mtsai, 2010). Reményeink szerint e módszereknek az újraéledő és modern pszichopatológiai eredményekkel történő integrációja jelentősen hozzájárul majd a mentális zavarokra irányuló pszichoszociális és biológiai intervenciók gyümölcsöző együttműködéséhez.

**6. ábra A genetikai sérülékenységtől a pszichózis kockázatáig a hangulatzavarok tükrében.** Elméleti modellünket összefoglaló ábrán az első szinten a genetikai sérülékenységhöz (szerotonin transzporter s-allél) megváltozott érzélemértékelés társul (negatív érzelmek intenzitásának és hatásának felnagyítása, a coping csökkenése), klinikai tünetek nincsenek. A második szinten megjelenik a DSM-IV major depresszív zavar és a negatív valenciájú társas jelzések feldolgozásának deficitje, a magtünetek nem specifikusak. A harmadik szinten a hangulatzavar mellett megjelennek a prediktív magtünetek (perplexitás és az én-élmény zavara) és a kognitív mentális állapotok felismerésének patológiája. A harmadik szint esetében a pszichóziskockázat magasabb.



## 7. Összefoglalás

Célkitűzés: Az affektív betegségek, ill. a vulnerabilitással kapcsolatos genetikai eltérések és az érzelmi feldolgozási, szabályozási mechanizmusok két aspektusát vizsgáltuk. Első vizsgálatunkban a szerotonin transzporter polimorfizmus és az érzelemértékelés összefüggéseit állapítottuk meg egészséges személyeknél önkéntes kérdőív segítségével. Második vizsgálatunkban klinikailag major depressziós tüneteket mutató betegeknél térképeztük fel a komplex szociális érzelmek felismerését és a magtünetek jelenlétét a pszichóziskockázat függvényében.

Módszerek: Az első vizsgálatban 114 önkéntes személy (s-hordozó: 79, nem hordozó: 35) vett részt. A genotipizálás a Rutgers University-n és a Szegedi biológiai Központban történt, Lesch és munkatársai (1996) módszere szerint. Az érzelmi értékelések vizsgálatára Scherer érzelemértékelési kérdőívét használtuk. Három érzelem (szomorúság, félelem, öröm) esetében hasonlítottuk össze az értékelési profil jellemzőit a két csoporton belül.

A második vizsgálatban 50 önkéntes, egészséges kontroll személy és 68 depressziós személy vett részt, utóbbiak közül 42 tartozott az alacsony, 26 pedig a magas pszichózis kockázatú csoportba. A CAARMS kérdőív segítségével mértük fel a pszichózis kockázatát. A magtünetek (bázis-tünetek) felmérésére a BSABS skálát használtuk. A szociális érzelmek felismerésének vizsgálatához minden résztvevővel felvettük a „Reading the Mind in the Eyes” (RME) teszt módosított verzióját. A függő változó a helyesen felismert kifejezések százalékos aránya volt.

Eredmények: Első vizsgálatunkban félelem és szomorúság esetében szignifikáns kétutas interakció volt a genotípus és az értékelés között ( $p < 0.0001$ ). A post-hoc elemzés szerint, az II-homozigótákkal szemben az s-allélt hordozók magasabb értéket értek el a kellemetlenség és a cél-relevancia dimenziókban ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ), viszont szignifikánsan alacsonyabb értékeket értek el a megküzdési képesség tekintetében ( $p < 0.05$ ). Az öröm esetében viszont nem találtunk szignifikáns összefüggést a genotípus és az értékelés dimenziók között ( $F < 1$ ,  $p > 0.1$ ). Második vizsgálatunkban, a kontroll csoporttal összehasonlítva, az alacsony pszichózis-kockázatú depressziós páciensek kevesebb negatív szociális érzelmet tudtak felismerni ( $p = 0.02$ ), de nem volt

szignifikáns eltérés a pozitív szociális érzelmek és kognitív kifejezések között ( $p > 0.1$ ). A magas pszichózis-kockázatú betegek szintén a kontroll személyeknél kevésbé voltak képesek felismerni a negatív szociális érzelmeket ( $p = 0.004$ ), továbbá a kognitív kifejezések felismerésében is deficitet mutattak ( $p = 0.009$ ). Az egészséges kontroll csoportban és az alacsony pszichózis-kockázatú depressziós csoportban nem volt szignifikáns korreláció a BSABS és az RME értékek között ( $R < 0.2$ ,  $p > 0.1$ ). A magas pszichóziskockázatú csoportban csak az én-élmény zavara alkálán kapott érték mutatott korrelációt a RME teszt eredményével.

Megbeszélés: Első vizsgálatunk adatai megmutatták, hogy az s-allélt hordozó résztvevők a negatív érzelmi állapotokat kellemetlenebbnek, céljaikat inkább hátráltatónak ítélik, és úgy érzik, kevésbé tudnak megbirkózni az ezeket előidéző történésekkel. Eredményeink konzisztensek a korábbi adatokkal, melyek arra utalnak, hogy a szerotonin transzporter gén s-variánsa összefüggést mutat a szorongáshoz és a depresszióhajlamhoz köthető vonásokkal, rosszabb problémamegoldó stratégiákkal és a coping mechanizmusok kisebb hatékonyságával. Második vizsgálatunkban a magas pszichózis kockázatú csoportba tartozó páciensek szignifikánsan gyengébben ismerték fel a kognitív mentális állapotok arckifejezéseit, míg ugyanez az alacsony kockázatú csoportban nem volt megfigyelhető. Ez a jelenség különösen érdekes, mert korábbi adatok alapján valószínűsíthető, hogy a depressziós betegek eltéréseket mutatnak a szociális percepció és a mentalizáció („theory of mind”) területén. Jelen adataink azt mutatják, hogy depressziós betegeknél a mentalizáció zavarai a negatív szociális érzelmek felismerésének problémájából adódnak.

## 8. Summary

Aims: We investigated two aspects of emotion regulation dysfunctions of mood disorders and vulnerability. First, we addressed the relationship between the polymorphism of the 5-HTT and emotion appraisal in healthy volunteers. In the second study, we investigated the recognition of complex social emotions in patients with major depressive disorder, taking into consideration the presence or absence of basic symptoms of psychotic experiences.

Methods: In our first study, we genotyped the serotonin transporter gene of 114 healthy individuals (s-carriers: 79, non-carriers: 35). Genotyping was performed at the University of Szeged and the Rutgers University, according to the methods of Lesch et al (1996). Emotion appraisal was assessed using Scherer's appraisal questionnaire. We compared emotion appraisal profiles in the case of negative (fear and sadness) and positive (joy) emotions as a function of serotonin transporter gene allelic variations.

In the second study, participants were 68 young persons with major depressive disorder. Twenty-six patients also met the criteria of attenuated or brief limited intermittent psychotic symptoms according to the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS) criteria. The healthy control group included 50 volunteers. Patients were assessed with the CAARMS instrument to evaluate psychosis risk. Subjective experiences were assessed with the BSABS scale. Recognition of complex social emotions and mental states was assessed using the 'Reading the Mind in the Eyes' test. The dependent measure was the percentage of correctly identified mental states.

Results: In study 1, in the case of fear and sadness, there was a significant two-way interaction between genotype and appraisal ( $p < 0.0001$ ). The post-hoc tests revealed that s-carriers achieved higher scores than non-carriers for unpleasantness ( $p < 0.05$ ) and goal-hindrance ( $p < 0.01$ ). In contrast, s-carriers achieved lower scores than non-carriers for coping ( $p < 0.05$ ). Finally, in the case of joy, there was no interaction between genotype and appraisal ( $F < 1$ ,  $p > 0.1$ ). In study 2, depressed patients without psychosis risk were able to recognize less negative social emotions ( $p = 0.02$ ), whereas there were no significant differences for positive social and cognitive expressions ( $p > 0.1$ ). Patients with psychosis risk were also impaired on the recognition of negative social

emotions ( $p = 0.004$ ), and they displayed additional deficits in the case of cognitive expressions ( $p = 0.009$ ). In the healthy control group and in patients without psychosis risk, there was no significant correlation between BSABS and RME scores ( $R < 0.2$ ,  $p > 0.1$ ). In the high-risk group, only self-disorder showed a significant correlation with RME scores.

Discussion: In study 1, our data demonstrate that participants with the s-variant experience negative emotions more unpleasant, more influential and disruptive on personal goals, and feel less ability to cope with these emotions. These results are consistent with previous findings suggesting that the s-variant of the serotonin transporter gene is associated with anxiety- and depression-related traits, poorer problem-solving strategies and less efficient coping in stressful situations. In study 2, depressed patients with high psychosis risk showed impaired recognition of cognitive expressions, which was not observed in patients without psychosis risk. This is especially interesting, because it has been suggested that depressed patients show social perception and ‘theory of mind’ disabilities. Our data indicate that theory of mind impairments are confined to negative social expressions in depression.

## 9. Irodalom

1. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lingren KA, Holden JE, Perlman SB, Turski PA, Krahn DD, Benca RM, Davidson RJ. (1998) Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*, 9: 3301 - 3307.
2. Adamec R, Burton P, Blundell J, Murphy DL, Holmes A. (2006) Vulnerability to mild predator stress in serotonin transporter knockout mice. *Behav Brain Res*, 170(1): 126-140.
3. Aggleton JP, Brown MW. (1999) Episodic memory, amnesia and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci*, 22: 425-489.
4. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, Bertram L. (2008) Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*, 40: 827-834.
5. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE. (2010) Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67: 146-154.
6. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu JW, Gao SJ, Bukhari L, Mathews VP, Kalnin A, Lowe MJ. (2005) Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: A functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*, 57(10): 1079-1088.
7. Ansorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. (2004) Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 306: 879–881.
8. Applegate CD, Kapp BS, Underwood MD, McNall CL. (1983) Autonomic and somatomotor effects of amygdala central nucleus stimulation in awake rabbits. *Psychol Behav*, 31: 353-360.
9. Arnold MB. *Emotion and personality*. New York: Columbia University Press. 1960.
10. Asthana HS, Mandal MK, Khurana H, Haque-Nizamie S. (1998) Visuospatial and affect recognition deficit in depression. *J Affect Disord*, 48: 57– 62.

11. Aue T, Scherer KR. (2008) Appraisal-driven somatovisceral response patterning: effects of intrinsic pleasantness and goal conduciveness. *Biol Psychol*, 79: 158-164.
12. Aue T, Flykt A, Scherer KR. (2007) First evidence for differential and sequential efferent effects of goal relevance and goal conduciveness appraisal. *Biol Psychology*, 74: 347–357.
13. Augustine AR. (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev*, 22: 229-244.
14. Bagshaw MH, Kimble DP, Probram KH. (1965) The GSR of monkeys during orienting and habituation and after ablation of the amygdala, hippocampus and inferotemporal cortex. *Neuropsychologia*, 3: 111-119.
15. Ballenger JC. (1999) Current treatments of the anxiety disorders in adults. *Biol Psychiatry*, 46: 1579–1594.
16. Bancaud J, Talairach J. (1992) Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv Neurol*, 57: 3-58.
17. Banks SJ, Eddy KT, Angstadt M, Nathan PJ, Phan KL. (2007) Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2: 303–312.
18. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. (2001) The ‘Reading the Mind in the Eyes’ Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or highfunctioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 42: 241–251.
19. Barr CS, Newman TK, Schwandt M, Shannon C, Dvoskin RL, Lindell SG, Taubman J, Thompson B, Champoux M, Lesch KP, Goldman D, Suomi SJ, Higley JD. (2004) Sexual dichotomy of an interaction between early adversity and the serotonin transporter gene promoter variant in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 12358–12363.
20. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW. (1998) Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci*, 18: 428-437.
21. Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR. (1995) Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269: 1115-1118.
22. Bentall RP, Fernyhough C. (2008) Social predictors of psychotic experiences: specificity and psychological mechanisms. *Schizophr Bull*, 34: 1012-1020.



23. Blakely RD, Berson HE, Fremeau RT Jr, Caron MG, Peek MM, Prince HK, Bradley CC (1991) Cloning and expression of a functional serotonin transporter from rat brain. *Nature*, 354: 66–70.
24. Botteron K, Raichle M, Drevets WC, Heath A, Todd RD. (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry*, 51: 342-344.
25. Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. (2002) Low glial cell numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 52: 404-412.
26. Bradley BP, Mogg K, Millar N. (1996) Implicit memory bias in clinical and non-clinical depression. *Behav Res Ther*, 34: 865-879.
27. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR. (1996) Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 17: 875-887.
28. Bremner JD, Vythilingham M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS. (2002) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*, 51: 273-279.
29. Brown SM, Peet E, Manuck SB, Williamson DE, Dahl RE, Ferrell RE, Hariri AR. (2005) A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase-2 gene biases amygdala reactivity. *Mol Psychiatry*, 10: 805.
30. Brune M (2005) ‘Theory of mind’ in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull*, 31: 21–42.
31. Buchanan SL, Powell DA. Cingulothalamic and prefrontal control of autonomic function. In: Vogt BA, Gabriel M (szerk.), *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook*. Birkhauser, Boston, 1993: 381-414.
32. Buckholtz JW, Callicott JH, Kolachana B, Hariri AR, Goldberg TE, Genderson M, Egan MF, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. (2008) Genetic variation in MAOA modulates ventromedial prefrontal circuitry mediating individual differences in human personality. *Mol Psychiatry*, 13: 313–324.
33. Buckholtz JW, Meyer-Lindenberg A. (2008) MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends Neurosci*, 31: 120–129.
34. Bush G, Luu P, Posner MI. (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4: 215-222.

35. Calder AJ, Lawrence AD, Keane J, Scott SK, Owen AM, Christoffels I, Young AW. (2002) Reading the mind from eye gaze. *Neuropsychologia*, 40: 1129-1138.
36. Calder AJ, Lawrence AD, Young AW. (2001) Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci*, 2: 352-363.
37. Canli T, Ferri J, Duman EA. (2009) Genetics of emotion regulation. *Neuroscience*, 164: 43-54.
38. Canli T, Omura K, Haas BW, Fallgatter AJ, Constable RT, Lesch KP. (2005) Beyond affect: a role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102: 12224-12229.
39. Canli T, Lesch KP. (2007) Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition, *Nat Neurosci*, 10: 1103-1109.
40. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. (2002) Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297: 851-854.
41. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, 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.
42. Champoux M, Bennett A, Shannon C, Higley JD, Lesch KP, Suomi SJ. (2002) Serotonin transporter gene polymorphism, differential early rearing, and behavior in rhesus monkey neonates. *Mol Psychiatry*, 7: 1058-1063.
43. Chung YS, Kang DH, Shin NY, Yoo SY, Kwon JS. (2008) Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 99: 111-118.
44. Cirino PT, Chin CE, Sevcik RA, Wolf M, Lovett M, Morris RD. (2002) Measuring socioeconomic status: reliability and preliminary validity for different approaches. *Assessment*, 9: 145-155.
45. Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. (2001) Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 58: 545-553.

46. Couture SM, Penn DL, Addington J, Woods SW, Perkins DO. (2008) Assessment of social judgments and complex mental states in the early phases of psychosis. *Schizophr Res*, 100: 237–241.
47. Dannlowski U, Kersting A, Donges US, Lalee-Mentzel J, Arolt V, Suslow T. (2006) Masked facial affect priming is associated with therapy response in clinical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256(4): 215-221.
48. Darwin C. *The expression of the emotions in man and animals*. John Murray, London, 1872.
49. David AS, Cutting J. (1990) Affect, affective disorder and schizophrenia: A neuropsychological investigation of right hemisphere function. *Br J Psychiatry*, 156: 491-495.
50. David SP, Murthy NV, Rabiner EA, Munafó MR, Johnstone EC, Jacob R, Walton RT, Grasby PM. (2005) A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in humans. *J Neurosci*, 25: 2586-2590.
51. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. (2002) Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol*, 53: 545-574.
52. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. (1995) Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118: 279-306.
53. Dougherty D, Shin LM, Alpert NM, Pitman RK, Orr SP, Lasko M, Macklin ML, Fischman AJ, Rauch SL. (1999) Anger in healthy men: A PET study using script-driven imagery. *Biol Psychiatry*, 46: 466-472.
54. Drabant EM, McRae K, Manuck SB, Hariri AR, Gross JJ. (2009) Individual differences in typical reappraisal use predict amygdala and prefrontal responses. *Biol Psychiatry*, 65: 367–373.
55. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*, 12: 3268-3641.
56. Duffy E. (1941) An explanation of "emotional" phenomena without the use of the word "emotion". *J Gen Psychology*, 25: 283-93.
57. Dunn LT, Everitt BJ. (1988) Double dissociations of the effects of amygdala and insular cortex lesions on conditioned taste aversion, passive-avoidance, and neophobia in the rat using the excitotoxin ibotenic acid. *Behav Neurosci*, 102: 3-23.

58. Ekman P, Friesen WV. *Pictures Of Facial Affect*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA, 1976.
59. Ekman P. (1994) Strong Evidence for Universals in Facial Expressions: A Reply to Russell's Mistaken Critique. *Psychol Bull*, 115(2): 268-287.
60. Ekman P. (1992) An argument for basic emotions. *Cogn Emotion*, 6: 169–200.
61. Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, Plomin R, Craig IW. (2004) Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry*, 9: 908–915.
62. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. (2008) The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 165: 1015-1023.
63. Escartí MJ, de la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmatí L, Robles M, Carbonell J, Lull JJ, García-Martí G, Manjón JV, Aguilar EJ, Aleman A, Sanjuán J. (2010) Increased amygdala and parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: an fMRI study using independent component analysis. *Schizophr Res*, 117: 31-41.
64. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*. American Psychiatric Press, Washington, 1996.
65. Fontaine RJ, Scherer KR, Roesch EB, Ellsworth PC. (2007) The World of Emotions is not Two-Dimensional. *Psychol Sci*, 18(12): 1050-1057.
66. Forgas JP. (szerk). *Emotion and social judgments*. Pergamon Press, Oxford, 1991.
67. Freeman D, Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Bebbington PE. (2002) A cognitive model of persecutory delusions. *Br J Clin Psychol*, 41: 331-347.
68. French P, Shryane N, Bentall RP, Lewis SW, Morrison AP. (2007) Effects of cognitive therapy on the longitudinal development of psychotic experiences in people at high risk of developing psychosis. *Br J Psychiatry*, 51: 82-87.
69. Frijda NH. *The emotions*. Cambridge University Press, Cambridge, England, 1986.
70. Frijda NH. (1987) Emotion, cognitive structure, and action tendency. *Cogn Emotion*, 1: 115-143.
71. Frith CD, Frith U. (1999) Interacting minds - a biological basis. *Science*, 286: 1692–1695.

72. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Donohoe G, Bondy B, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. (2010) Childhood Stress, Serotonin Transporter Gene and Brain Structures in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. [Epub ahead of print]
73. Frommann I, Pukrop R, Brinkmeyer J, Bechdolf A, Ruhrmann S, Berning J, Decker P, Riedel M, Möller HJ, Wölwer W, Gaebel W, Klosterkötter J, Maier W, Wagner M. (2010) Neuropsychological Profiles in Different At-Risk States of Psychosis: Executive Control Impairment in the Early-and Additional Memory Dysfunction in the Late-Prodromal State. *Schizophr Bull*. [Epub ahead of print]
74. Frysztak RJ, Neafsey EJ. (1994) The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in the rat. *Brain Res*, 643: 181-193.
75. Gabriel M. (1990) Functions of anterior and posterior cingulate cortex during avoidance learning in rabbits. *Prog Brain Res*, 85: 467–483.
76. Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG. (2000) Action monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci*, 11: 1–6.
77. Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF. (1997) Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Hum Genet*, 101: 243–246.
78. Geyer MA, Vollenweider FX. (2008) Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol Sci*, 29: 445-453.
79. Gillespie NA, Whitfield JB, Williams B, Heath AC, Martin NG. (2005) The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol Med*, 35: 101–111.
80. Gloor P. Role of the amygdala in temporal lobe epilepsy. In: Aggleton JP (szerk.), *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. Wiley-Liss, New York, 1992: 505-538.
81. Gobbi G, Murphy DL, Lesch K, Blier P. (2001) Modifications of the serotonergic system in mice lacking serotonin transporters: an in vivo electrophysiological study. *J Pharmacol Exp Ther*, 296: 987–995.

82. Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ. (2008) The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol Psychiatry*, 63: 577–586.
83. Gonda X, Juhász G, Laszik A, Rihmer Z, Bagdy G. (2005) Subthreshold depression is linked to the functional polymorphism of the 5HT transporter gene. *J Affect Disord*, 87: 291-297.
84. Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Völzke H, Lucht M, Freyberger HJ, John U, Cascorbi I. (2005) Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol Psychiatry*, 10: 220–224.
85. Grandjean D, Scherer KR. (2008) Unpacking the cognitive architecture of emotion processes. *Emotion*, 8: 341–351.
86. Gray JA, McNaughton N. *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septohippocampal System*. Oxford University Press, Oxford, UK, 2000 (második kiadás).
87. Griebel G. (1995) 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacol Ther*, 65: 319–395.
88. Gross G, Huber G, Klosterkötter J. *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – BSABS*. Springer, Berlin, 1987.
89. Gur RC, Erwin RJ, Gur RE, Zwil AS, Heimberg C, Kraemer HC. (1992) Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Res*, 42(3): 241-251.
90. Gusnard DA, Akbudak E, Sulman GL, Raichle M. (2001) Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 4259–4264.
91. Häfner H, Maurer K, Trendler G, an der Heiden W, Schmidt M. (2005) The early course of schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255: 167–173.
92. Häfner H, Maurer K. (2006) Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry*, 5: 130–138.
93. Hale WW 3rd. (1998) Judgment of facial expressions and depression persistence. *Psychiatry Res*, 80: 265–274.

94. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. (2002) Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297: 400-403.
95. Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. (2000) Modulating emotional responses: Effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11: 43–48.
96. Hariri AR, Holmes A. (2006) Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci*, 10: 182–191.
97. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR. (2003) Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biol Psychiatry*, 53: 494–501.
98. Hedden T, Ketay S, Aron A, Markus HR, Gabrieli JD. (2008) Cultural influences on neural substrates of attentional control. *Psychol Sci*, 19: 12-17.
99. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66: 2621–2624.
100. Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Büchel C. (2005) Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat. Neurosci*, 8: 20–21.
101. Herrmann MJ, Huter T, Muller F, Muhlberger A, Pauli P, Reif A, Renner T, Canli T, Fallgatter AJ, Lesch KP. (2007) Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on emotional processing. *Cereb Cortex*, 17: 1160–1163.
102. Holmes A. (2001) Targeted gene mutation approaches to the study of anxiety-like behavior in mice. *Neurosci Biobehav Rev*, 25: 261–273.
103. Holmes A, Yang RJ, Murphy DL, Crawley JN. (2002) Evaluation of antidepressant-related behavioral responses in mice lacking the serotonin transporter. *Neuropsychopharmacology*, 27: 914–923.
104. Holmes, A. Lit Q, Murphy DL, Gold E, Crawley JN. (2003a) Abnormal anxiety-related behavior in serotonin transporter null mutant mice: the influence of genetic background. *Genes Brain Behav*, 2: 365–380.

105. Holmes A, Yang RJ, Lesch KP, Crawley JN, Murphy DL. (2003b) Mice lacking the serotonin transporter exhibit 5-HT(1A) receptor-mediated abnormalities in tests for anxiety-like behavior. *Neuropsychopharmacology*, 28: 2077–2088.
106. Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O’Doherty J, Bullock PR, Polkey CE. (2003) Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126: 1691-1712.
107. Hornak J, Rolls ET, Wade D. (1996) Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 34: 247-261.
108. Hu X, Oroszi G, Chun J, Smith TL, Goldman D, Schuckit MA. (2005) An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol Clin Exp Res*, 29: 8–16.
109. Huber G. (1966) Reine Defektsyndrome un Baisstadien endogener Psychosen. *Fortschr Neurol Psychiat*, 34: 409-426.
110. Irani F, Platek SM, Panyavin IS, Calkins ME, Kohler C, Siegel SJ, Schachter M, Gur RE, Gur RC. (2006) Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res*, 88: 151–160.
111. Izard CE. (1992) Basic emotions, relations among emotions, and emotion-cognition relations. *Psychol Rev*, 99: 561-565.
112. Izard CE. (1994) Innate and universal facial expressions: Evidence from developmental and cross-cultural research. *Psychol Bull*, 115: 288–299.
113. James W. (1894) Physical basis of emotion. *Psychol Rev*, 1: 516–529. Reprinted in *Psychol Rev*, 101: 205–210 (1994).
114. Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS, Pipe JG, Heiserman JE, Prigatano GP. (2002) Neural correlates of self-reflection. *Brain*, 125: 1808–1814.
115. Kan Y, Mimura M, Kamijima K, Kawamura M. (2004) Recognition of emotion from moving facial and prosodic stimuli in depressed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75: 1667–1671.
116. Kapp BS, Supple WF, Whalen PJ. (1994) Effects of electrical stimulation of the amygdaloid central nucleus on neocortical arousal in the rabbit. *Behav Neurosci*, 108: 81-93.
117. Keedwell PA, Andrew C, Williams SCR, Brammer MJ, Phillips ML. (2005) The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 58(11): 843-853.



118. Kelemen O, Erdélyi R, Pataki I, Benedek G, Janka Z, Kéri S. (2005) Theory of mind and motion perception in schizophrenia. *Neuropsychology*, 19: 494-500.
119. Kendler KS. (2005) The nature of gene action in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*, 162: 1243–1252.
120. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. (2005) The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62: 529–535.
121. Kéri Sz, Kelemen O, Janka Z. (2006) A pszichózis szempontjából nagy kockázatú mentális állapotok és kezelésük: első hazai eredmények. *Orv Hetil*, 147: 201-204.
122. Keshavan MS, Amirsadri A. (2007) Early intervention in schizophrenia: current and future perspectives. *Curr Psychiatry Rep*, 9: 325–328.
123. Kettle JW, O'Brien-Simpson L, Allen NB. (2008) Impaired theory of mind in first-episode schizophrenia: comparison with community, university and depressed controls. *Schizophr Res*, 99: 96–102.
124. Kim DK, Tolliver TJ, Huang SJ, Martin BJ, Andrews AM, Wichems C, Holmes A, Lesch KP, Murphy DL. (2005) Altered serotonin synthesis, turnover and dynamic regulation in multiple brain regions of mice lacking the serotonin transporter. *Neuropharmacology*, 49(6): 798-810.
125. Kington JM, Jones LA, Watt AA, Hopkin EJ, Williams J. (2000) Impaired eye expression recognition in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 34: 341–347.
126. Klosterkötter J, Ebel H, Schultze-Lutter F, Steinmeyer EM. (1996) Diagnostic validity of basic symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 246: 147–154.
127. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. (2001) Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*, 58: 158–164.
128. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S. (2008) Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258: 74–84.
129. Klüver H, Bucy PC. (1939) Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch Neurol Psychiatry*, 42: 979-1000.
130. Lane R. Neural correlates of conscious emotional experience. In: Lane R, Nadel L, Ahern G, Allen J, Kaszniak A, Rapcsak S, Schwartz G (szerk.), *Cognitive Neuroscience of Emotion*. Oxford University Press, New York, 2000: 345–370.

131. Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. (1997) Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry*, 154: 926-933.
132. Lange CG. The mechanism of the emotions. In: Rand B (szerk), *The classical psychologist*. Houghton Mifflin, Boston, 1885: 672–685.
133. Langenecker SA, Bieliauskas LA, Rapport LJ, Zubieta JK, Wilde EA, Berent S. (2005) Face emotion perception and executive functioning deficits in depression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27: 320–333.
134. Lazarus RS. Emotions and adaptation: Conceptual and empirical relations. In: Arnold WJ (Ed.), *Nebraska Symposium on Motivation* Lincoln, NE. University of Nebraska Press, 1968.
135. Lazarus RS. *Emotion and adaptation*. Oxford University Press, New York and Oxford, 1991.
136. Lee BT, Ham BJ. (2008) Serotonergic genes and amygdala activity in response to negative affective facial stimuli in Korean women. *Genes Brain Behav*, 7: 899-905.
137. Leppanen JM, Milders M, Bell JS, Terriere E, Hietanen JK. (2004) Depression biases the recognition of emotionally neutral faces. *Psychiatry Res*, 128: 123–133.
138. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274: 1527–1531.
139. Levin B, Duchowny M. (1991) Childhood obsessive-compulsive disorder and cingulate epilepsy. *Biol Psychiatry*, 30: 1049-1055.
140. Li Q, Wichems CH, Ma L, Van de Kar LD, Garcia F, Murphy DL. (2003) Brain region-specific alterations of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors in serotonin transporter knockout mice. *J. Neurochem*, 84: 1256–1265.
141. Li Q, Holmes A, Ma L, Van de Kar LD, Garcia F, Murphy DL. (2004) Medial hypothalamic 5-hydroxytryptamine (5-HT)<sub>1A</sub> receptors regulate neuroendocrine responses to stress and exploratory locomotor activity: application of recombinant adenovirus containing 5-HT<sub>1A</sub> sequences. *J Neurosci*, 24: 10868–10877.

142. Lira A, Zhou M, Castanon N, Ansorge MS, Gordon JA, Francis JH, Bradley-Moore M, Lira J, Underwood MD, Arango V, Kung HF, Hofer MA, Hen R, Gingrich JA. (2003) Altered depression-related behaviors and functional changes in the dorsal raphe nucleus of serotonin transporter-deficient mice. *Biol Psychiatry*, 54: 960–971.
143. Lotrich FE, Pollock BG. (2004) Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatr Genet*, 14: 121–129.
144. Lucki I. (1998) The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*, 44: 151–162.
145. MacLean PD, Newman JD. (1988) Role of midline frontolimbic cortex in production of the isolation call of squirrel monkeys. *Brain Res*, 450: 111-123.
146. Mah L, Arnold MC, Grafman J. (2004) Impairment of social perception associated with lesions of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 161: 1247-1255.
147. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Dent KM, Mann JJ, Muldoon MF. (1999) Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry*, 45: 603–614.
148. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Muldoon MF. (2004) Socio-economic status covaries with central nervous system serotonergic responsivity as a function of allelic variation in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Psychoneuroendocrinology*, 29: 651–668.
149. Marjoram D, Job DE, Whalley HC, Gountouna VE, McIntosh AM, Simonotto E, Cunningham-Owens DG, Johnstone EC, Lawrie S. (2006a) A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage*, 31: 1850–1858.
150. Marjoram D, Miller P, McIntosh AM, Cunningham-Owens DG, Johnstone EC, Lawrie S. (2006b) A neuropsychological investigation into ‘Theory of Mind’ and enhanced risk of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 144: 29– 37.
151. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jarabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156: 675–682.
152. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman RE, Preda A, Epstein I, Addington D, Lindborg S,

- Trzaskoma Q, Tohen M, Breier A. (2006) Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*, 163: 790-799.
153. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. (2002) Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59: 921-928.
154. Meunier M, Bachevalier J, Mishkin M. (1997) Effects of orbital frontal and anterior cingulate lesions on object and spatial memory in rhesus monkeys. *Neuropsychologia*, 35: 999-1015.
155. Meyer SE, Bearden CE, Lux SR, Gordon JL, Johnson JK, O'Brien MP, Niendam TA, Loewy RL, Ventura J, Cannon TD. (2005) The psychosis prodrome in adolescent patients viewed through the lens of DSM-IV. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 15: 434-451.
156. Milad MR, Quirk GJ. (2002) Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 420: 70–74.
157. Morgan MA, LeDoux JE. (1999) Contribution of ventrolateral prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 72: 244-251.
158. Morris JS, Dolan RJ. Functional neuroanatomy of human emotion. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan R, Price CJ, Zeki S. (szerk), *Human Brain Function*. Elsevier, London, 2004: 365-396.
159. Morris JS, Dolan RJ. (2001) Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. *J Neurosci*, 21: 5304-5310.
160. Morris JS, Friston KJ, Buechal C, Frith CD, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ. (1998) A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*, 121: 47-57.
161. Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ. (1996) A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383: 812-815.
162. Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. (1999) A subcortical pathway to the right amygdala mediating “unseen” fear. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96: 1680-1685.

163. Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. (1998) Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393: 467-470.
164. Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. (2008) Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 63: 852–857.
165. Munafò MR, Durrant C, Lewis G, Flint J. (2009b) Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry*, 65: 211-219.
166. Munafò MR, Freimer NB, Ng W, Ophoff R, Veijola J, Miettunen J, Järvelin MR, Taanila A, Flint J. (2009a) 5-HTTLPR genotype and anxiety-related personality traits: a meta-analysis and new data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 150B: 271-281.
167. Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michale A, Rogers RD, Robins TW, Paykel ES. (1999) Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med*, 29: 1307-1321.
168. Murphy GM Jr, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. (2004) Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61: 1163–1169.
169. Nelson B, Yung AR, Bechdolf A, McGorry PD. (2008) The phenomenological critique and selfdisturbance: implications for ultra-high risk ('prodrome') research. *Schizophr Bull*, 34: 381–392.
170. Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, Schwarz MJ, Vitouch O, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zach J, de Zwaan M, Bondy B, Ackenheil M, Kasper S. (2002) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 59: 613–620.
171. Newman TK, Syagailo YV, Barr CS, Wendland JR, Champoux M, Graessle M, Suomi SJ, Higley JD, Lesch KP. (2005) Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys. *Biol Psychiatry*, 57: 167–172.
172. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G. (2000) Sensory-specific and satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport*, 11: 893-897.

173. Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JD. (2002) Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci*, 14: 1215–1229.
174. Ochsner KN, Gross JJ. (2005) The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 9: 242–249.
175. Ochsner KN, Gross JJ. The neural architecture of emotion regulation. In: Gross JJ (szerk), *Handbook of emotion regulation*. Guilford Press, New York, 2007: 87–109.
176. Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, Robertson ER, Chopra S, Gabrieli JD, Gross JJ. (2004) For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23: 483–499.
177. Ohman A, Soares JFF. (1993) On the automaticity of phobic fear: conditioned skin conductance responses to masked phobic stimuli. *J Abnorm Psychol*, 102: 121-132.
178. Olsen KA, Rosenbaum B. (2006) Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. *Acta Psychiatr Scand*, 113: 247–272.
179. Ortony A, Clore GL, Collins AM. *The cognitive structure of emotions*. Cambridge University Press, Cambridge, England, 1988.
180. Owens MJ, Nemeroff CB. (1998) The serotonin transporter and depression. *Depress Anxiety*, 8(Suppl. 1): 5–12.
181. Pacheco J, Beevers CG, Benavides C, McGeary J, Stice E, Schnyer DM. (2009) Frontal-limbic white matter pathway associations with the serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism. *J Neurosci*, 29: 6229-6233.
182. Parnas J, Handest P, Saebye D, Jansson L. (2003) Anomalies of subjective experience in schizophrenia and psychotic bipolar illness. *Acta Psychiatr Scand*, 108: 126–133.
183. Paus T. (2001) Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*, 2: 417-424.
184. Pethő B, Bitter I. (1985) Types of complaints in psychiatric and internal medical patients. *Psychopathology*, 18: 241-253.
185. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*, 8: 828–834.

186. Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Tancer ME. (2006) Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biol Psychiatry*, 59: 424–429.
187. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. (2004) Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43: 897–905.
188. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. (2003a) Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54: 504–514.
189. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003b) Neurobiology of emotion perception: II. Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 54: 515–528.
190. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. (2008) A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 13: 829, 833–857.
191. Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, Williams SC, Bullmore ET, Brammer M, Gray JA. (1998) Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 265: 1809-1817.
192. Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS. (1997) A specific neural substrate for perceiving facial expression of disgust. *Nature*, 389: 495-498.
193. Pietrini P, Guazzelli M, Basso G, Jaffe K, Grafman J. (2000) Neural correlates of imagined aggressive behaviour assessed by positron emission tomography in healthy subjects. *Am J Psychiatry*, 157: 1772-1781.
194. Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Graham KA, Siegel M. (2007) Emotion perception and social skill over the course of psychosis: a comparison of individuals ‘at-risk’ for psychosis and individuals with early and chronic schizophrenia spectrum illness. *Cogn Neuropsychiatry*, 12: 198–212.
195. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN. (1999) Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, 284: 1979–1981.

196. Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. (1994) The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 264: 1733–1739.
197. Pukrop R, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bechdolf A, Matuschek E, Klosterkötter J. (2006) Neurocognitive functioning in subjects at risk for a first episode of psychosis compared with first- and multiple-episode schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28: 1388–1407.
198. Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE. (1997) Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry*, 154: 918-925.
199. Resch F, Koch E, Möhler E, Parzer P, Brunner R. (2002) Early detection of psychotic disorders in adolescents: specificity of basic symptoms in psychiatric patient samples. *Psychopathology*, 35: 259–266.
200. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR. (2009) Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*, 301: 2462-2471.
201. Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath J. (1994) Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 1518-1524.
202. Rolls ET. *The Brain and Emotion*. Oxford University Press, Oxford, UK, 1999.
203. Rosen JL, Miller TJ, D'Andrea JT, McGlashan TH, Woods SW. (2006) Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res*, 85: 124–131.
204. Rubinov RD, Post RM. (1992) Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 31: 947-953.
205. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, Birchwood M, Patterson P, Juckel G, Heinz A, Morrison A, Lewis S, Graf von Reventlow H, Klosterkötter J. (2010) Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry*, 67: 241-251.
206. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. (1998) A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*, 103: 273–279.
207. Salokangas RK, McGlashan TH (2008) Early detection and intervention of psychosis: a review. *Nord J Psychiatry*, 62: 92–105.



208. Sander D, Grandjean D, Scherer KR. (2005) A systems approach to appraisal mechanisms in emotion. *Neural Networks*, 18: 317– 352.
209. Schachter S, Singer JE. (1962). Cognitive, social and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, 69: 379-399.
210. Schaefer SM, Jackson DC, Davidson RJ, Aguirre GK, Kimberg DY, Thompson-Schill SL. (2002) Modulation of amygdalar activity by the conscious regulation of negative emotion. *J Cogn Neurosci*, 14: 913–921.
211. Schardt DM, Erk S, Nüsser C, Nöthen MM, Cichon S, Rietschel M, Treutlein J, Goschke T, Walter H. (2009) Volition diminishes genetically mediated amygdala hyperreactivity. *Neuroimage* [Epub ahead of print].
212. Scherer KR. (1997) Profiles of emotion-antecedent appraisal: Testing theoretical predictions across cultures. *Cogn Emot*, 11: 113-150.
213. Scherer KR. (1987) Toward a dynamic theory of emotion: The component process model of affective states. *Geneva Studies in Emotion and Communication*, 1: 1–98.
214. Scherer KR. (1993) Neuroscience projections to current debates in emotion psychology. *Cogn Emot*, 7: 1-41.
215. Scherer KR. Appraisal considered as process of multi-level sequential checking. In: Scherer KR, Schorr A, Johnstone T. (szerk.), *Appraisal processes in emotion: Theory, methods, research*. Oxford University Press, New York, 2001: 92–120.
216. Scherer KR, Wallbott HG, Summerfield AB. *Experiencing emotion: A cross-cultural study*. Cambridge University Press, Cambridge, England, 1986.
217. Scherer KR. Psychological models of emotion. In: Borod J. (szerk), *The Neuropsychology of Emotion*. Oxford University Press, Oxford/New York, 2000: 137–162.
218. Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. (2004) A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry*, 9: 197–202.
219. Schlosberg H. (1954) Three dimensions of emotion. *Psychol Rev*, 61: 81-88.
220. Schneider F, Gur RE, Mozley LH, Smith RJ, Mozley PD, Censits DM, Alavi A, Gur RC. (1995) Mood effects on limbic blood flow correlate with emotional self-rating: a PET study with oxygen-15 labeled water. *Psychiatry Res*, 61: 265-283.

221. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Pickler H, Steinmeyer EM, Ruhrmann S. (2007a) Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clin Neuropsychiat*, 4: 11-22.
222. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Pickler H, von Reventlow HG, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J. (2007b) Basic symptoms in early psychotic and depressive disorders. *Br J Psychiatry*, 51: 31-37.
223. Seiferth NY, Pauly K, Habel U, Kellermann T, Shah NJ, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Schneider F, Kircher T. (2008) Increased neural response related to neutral faces in individuals at risk for psychosis. *Neuroimage*, 40: 289–297.
224. 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. *Am J Med Genet*, 127B: 85–89.
225. Serretti A, Benedetti F, Zanardi R, Smeraldi E. (2005) The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29: 1074–1084.
226. Shaw P, Bramham J, Lawrence EJ, Morris R, Baron-Cohen S, David AS. (2005) Differential effects of lesions of the amygdala and prefrontal cortex on recognizing facial expressions of complex emotions. *J Cogn Neurosci*, 17: 1410-1419.
227. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59: 22-33.
228. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. (2001) Increased amygdalar response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: An fMRI study. *Biol Psychiatry*, 50: 651-659.
229. Sheline YI, Gado MH, Price JL. (1998) Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*, 9: 2023-2028.
230. Shioe K, Ichimiya T, Suhara T, Takano A, Sudo Y, Yasuno F, Hirano M, Shinohara M, Kagami M, Okubo Y, Nankai M, Kanba S. (2003) No association between genotype of the promoter region of serotonin transporter gene and

- serotonin transporter binding in human brain measured by PET. *Synapse*, 48: 184-188.
231. Siegle GJ, Carter CS, Thase ME. (2006) Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry*, 163(4): 735-741.
232. Simon AE, Dvorsky DN, Boesch J, Roth B, Isler E, Schueler P, Petralli C, Umbricht D. (2006) Defining subjects at risk for psychosis: a comparison of two approaches. *Schizophr Res*, 81: 83–90.
233. Simpson JR Jr, Drevets WC, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME. (2001) Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 688–693.
234. Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J, Radue EW, McGuire PK, Riecher-Rössler A, Borgwardt SJ. (2010) Neuroimaging predictors of transition to psychosis-A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Epub ahead of print].
235. Smith HR, Daunais JB, Nader MA, Porrino LJ. (1999) Distribution of [3H]citalopram binding sites in the nonhuman primate brain. *Ann N Y Acad Sci*, 877: 700–702.
236. Stone VE, Baron-Cohen S, Calder A, Keane J, Young A. (2003) Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia*, 41: 209-220.
237. Surguladze SA, Young AW, Senior C, Brebion G, Travis MJ, Phillips ML. (2006) Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology*, 18(2): 212-218.
238. Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, Luben R, Day NE, Flint J. (2006) Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 59: 224–229.
239. Szily E, Unoka Zs, Simon L. (2002) A harag kognitív értékelésprofiljának vizsgálata depressziós betegek és egészséges kontroll személyek körében. *Psychiatria Hungarica*, XVII. 5: 489-498.
240. Thomas KM, Drevets WC, Whalen PJ, Eccard CH, Dahl RE, Ryan ND, Casey BJ. (2001) Amygdala response to facial expressions in children and adults. *Biol Psychiatry*, 49: 309-316.

241. Timms RJ. (1977) Cortical inhibition and facilitation of the defence reaction. *J Physiol Lond*, 266: 98-99.
242. Tjurmina OA, Armando I, Saavedra JM, Goldstein DS, Murphy DL. (2002) Exaggerated adrenomedullary response to immobilization in mice with targeted disruption of the serotonin transporter gene. *Endocrinology*, 143: 4520–4526.
243. Tucker DM, Luu P, Pribram KH. (1995): Social and emotional self-regulation. *Ann N Y Acad Sci*, 769: 213–239.
244. Uher R, McGuffin P. (2010) The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry*, 15: 18-22.
245. Unoka Zs, Simon L, Berán E, Szily E. (2002) Érzelem előzmény értékelésprofilok szerepe az érzelmek kialakulásában és differenciálódásában: az inger értékelés ellenőrzések modellvizsgálata magyar mintán. *Psychiatria Hungarica*, XVII. 5: 464-488.
246. Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, Kalin NH, Thurow ME, Schaefer HS, Jackson CA, Frye CJ, Greischar LL, Alexander AL, Davidson RJ. (2006) Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *J Neurosci*, 26: 4415–4425.
247. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. (2009) A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*, 39: 179-195.
248. Vuilleumier P, Armony JL, Driver J, Dolan RJ. (2001) Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron*, 30(3): 829-41.
249. Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN. (2008) Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, 59: 1037–1050.
250. Wagner V, Muller JL, Sommer M, Klein HE, Hajak G. (2004) Changes in the emotional processing in depressive patients: A study with functional magnetoresonance tomography under the employment of pictures with affective contents. *Psychiatrische Praxis*, 31: 70-72.

251. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. (2003) Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*, 3; 299(5603): 76.
252. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised Manual. Psychological Corporation, New York, 1981.
253. Wellman CL, Izquierdo A, Garrett JE, Martin KP, Carroll J, Millstein R, Lesch KP, Murphy DL, Holmes A. (2007) Impaired stress-coping and fear extinction and abnormal corticolimbic morphology in serotonin transporter knock-out mice. *J Neurosci*, 27: 684–691.
254. Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, Lesch KP, Murphy DL. (2006) Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry*, 11: 224–226.
255. Weniger G, Lange C, Ruther E, Irle E. (2004) Differential impairments of facial affect recognition in schizophrenia subtypes and major depression. *Psychiatry Res*, 128(2): 135-146.
256. Whalen PJ, Rauch SL, Etkoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA. (1998) Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci*, 18: 411-418.
257. Wilhelm K, Siegel JE, Finch AW, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Parker G, Schofield PR. (2007) The long and the short of it: associations between 5-HTT genotypes and coping with stress. *Psychosom Med*, 69: 614-620.
258. Williams JMG, Mathews A, Macleod C. (1996) The emotional Stroop and psychopathology. *Psychol Bull*, 120: 58-62.
259. Winston JS, Strange BA, O’Doherty J, Dolan RJ. (2002) Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nat Neurosci*, 5: 277-283.
260. Yung AR, Buckby JA, Cosgrave EM, Killackey EJ, Baker K, Cotton SM, McGorry PD. (2007) Association between psychotic experiences and depression in a clinical sample over 6 months. *Schizophr Res*, 91: 246–253.
261. Yung AR, Phillips L, McGorry PD. *Treating schizophrenia in the prodromal phase*. Taylor & Francis, London, 2004.
262. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. (2003) Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60: 21-32.

263. Zald DH. (2003) The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev*, 41(1): 88-123.
264. Zanardi R, Serretti A, Rossini D, Franchini L, Cusin C, Lattuada E, Dotoli D, Smeraldi E. (2001) Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry*, 50: 323–330.

## 10. Saját közlemények listája

*Az értekezés témájában megjelent közlemények*

### *Első szerzős közlemények*

1. **Szily E**, Kéri S. Anomalous subjective experience and psychosis risk in young depressed patients. *Psychopathology*. 2009;42(4):229-35.
2. **Szily E**, Bowen J, Unoka Z, Simon L, Kéri S. Emotion appraisal is modulated by the genetic polymorphism of the serotonin transporter. *J Neural Transm*. 2008 Jun;115(6):819-22.
3. **Szily E**, Kéri S. Emotion-related brain regions. *Ideggyogy Sz*. 2008 Mar 30;61(3-4):77-86.
4. **Szily E**, Unoka Zs, Simon L. A harag kognitív értékelésprofiljának vizsgálata depressziós betegek és egészséges kontroll személyek körében. *Psychiatria Hungarica* 2002. XVII. 5. 489-498.

### *Nem első szerzős közlemények*

1. Csukly G, Czobor P, **Szily E**, Takács B, Simon L. Facial expression recognition in depressed subjects: the impact of intensity level and arousal dimension. *J Nerv Ment Dis*. 2009 Feb;197(2):98-103.
2. Unoka Zs, Simon L, Berán E, **Szily E**. Érzelem előzmény értékelésprofilok szerepe az érzelmek kialakulásában és differenciálódásában: az inger értékelés ellenőrzések modellvizsgálata magyar mintán. *Psychiatria Hungarica* 2002. XVII. 5. 464-488.

*Egyéb közlemények*

1. Murai Z, Baran B, Tolna J, **Szily E**, Gazdag G. Neuropsychiatric symptoms caused by mefloquine (report of several cases). Orv Hetil. 2005 Jan 16;146(3):133-6.



## **11. Köszönetnyilvánítás**

Hálás köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, Kéri Szabolcsnak és Simon Lajosnak a kutatásban való részvételi lehetőségért és segítségéért.

Köszönetet mondok Polgár Patrícianak és Somlai Zsuzsának, akiknek segítsége és bátorítása nélkül nem születhetett volna meg a dolgozat.

Köszönöm a segítséget valamennyi, a kutatásokban részt vevő kollégámnak.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika dolgozóinak a kutatások gyakorlati lebonyolításában nyújtott segítséget, valamint a Klinika pácienseinek a kutatásban való részvételt.