

A SZEZONALITÁS ÉS A SZEZONÁLIS AFFEKTÍV ZAVAR
HAZAI ELŐFORDULÁSA, JELLEMZŐI ÉS ÖSSZEFÜGGÉSEI A
SZEROTONIN-2A ÉS KANNABINOID-1 RECEPTOR
GÉNEKKEL

Doktori értekezés

Molnár Eszter

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető:	Dr. Bagdy György egyetemi tanár, az MTA doktora
Hivatalos bírálók:	Dr. Szádoczky Erika, Ph. D., az MTA doktora Dr. Rónai Zsolt, Ph. D., egyetemi adjunktus
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Túry Ferenc, egyetemi tanár, az MTA doktora
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Mirnics Zsuzsanna, Ph. D., egyetemi adjunktus Dr. Bódizs Róbert, Ph. D., egyetemi adjunktus

Budapest

2013

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés	7
2	Irodalmi háttér.....	8
2.1	A szezonális affektív zavar (SAD) diagnózisa.....	8
2.1.1	A szezonális affektív zavar tünettana	9
2.1.2	Differenciáldiagnózis és komorbiditás	12
2.2	A szubszindrómális szezonális affektív zavar és a szezonaritás	13
2.3	A betegség heterogén elméleti háttere.....	15
2.4	A környezeti változók szerepe.....	16
2.4.1	Szélességi fokok szerinti eloszlás.....	16
2.4.1.1	Nemzetközi felmérések.....	16
2.4.1.2	Európai felmérések	18
2.4.2	A negatív életesemények és a szociális támogatottság szerepe	20
2.5	A biológiai változók szerepe	20
2.5.1	Nem és kor szerinti eloszlás	21
2.5.2	Cirkadián ritmus zavara	21
2.5.2.1	Melatonin elmélet	21
2.5.2.2	Cirkadián fáziseltolódás elmélet.....	22
2.5.2.3	A szezonális affektív zavar cirkadián ritmus elméletein alapuló terápiák	24
2.5.3	Neurotranszmitterek.....	26
2.5.3.1	Farmakoterápiás kezelés	27
2.5.4	D ₃ vitamin	28
2.6	A pszichés struktúrák szerepe	29
2.6.1	Személyiségdimenziók és személyiségzavarok	29
2.6.2	Személyiségvonások.....	31
2.6.3	Temperamentumok	32
2.6.4	Integratív kognitív-viselkedéses modell	33
2.6.4.1	Kognitív-viselkedéses terápia	34
2.7	A genetikai tényezők szerepe.....	35
2.7.1	A szerotonin transzporter gén és polimorfizmusa az 5HTTLPR	36

2.7.2	Szerotonin-2A receptor és génje.....	39
2.7.3	Kannabinoid-1 receptor és génje	42
3	Célkitűzések.....	45
4	Módszerek.....	47
4.1	A kutatásban alkalmazott kérdőívek.....	47
4.1.1	Háttérkérdőív.....	47
4.1.2	Szezonális Mintázat Becslő Skála (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire, SPAQ).....	48
4.1.3	Szezonális Egészség Kérdőív (Seasonal Health Questionnaire, SHQ)	49
4.1.4	További alkalmazott kérdőívek	49
4.1.4.1	Rövidített személyiségvonás kérdőív (Big Five Inventory, BFI-44)	49
4.1.4.2	Affektív temperamentum kérdőív (TEMPS-A)	50
4.1.4.3	Zung-féle Önértékelő Depresszió Skála (Zung-ÖDS).....	51
4.1.4.4	Spielberger-féle Vonás - és Állapotszorongás kérdőív (STAI)	51
4.1.4.5	Rövid Tünetleltár (Brief Symptom inventory, BSI).....	52
4.2	Az 1. vizsgálat módszerei.....	52
4.2.1	A kérdőívek fordítása, nyelvi adaptálása	53
4.2.2	A kérdőívek megbízhatóságának és szakmai validitásának tesztelése és statisztikai módszerei	53
4.2.3	Populáció jellemzése és statisztikai módszerei	54
4.3	A 2. vizsgálat módszerei	55
4.3.1	A genetikai minták genotipizálásának módszere	56
4.3.2	Statisztikai módszerek	57
5	Eredmények	61
5.1	1. vizsgálat – A SPAQ és az SHQ pszichometriai mutatói.....	61
5.1.1	Az SPAQ skála pszichometriai tesztelése.....	61
5.1.2	Populáció leírása SPAQ-kal.....	62
5.1.3	Az SHQ skála pszichometriai tesztelése.....	64
5.1.4	Populáció leírása SHQ-val	64
5.1.5	Az SHQ és a SPAQ együttjárása.....	69
5.1.6	A szezonálisitás és a SAD-del komorbid pszichiátriai zavarok.....	70
5.1.7	A szezonálisitás és a szezonális affektív zavar pszichés konstruktumai.....	71

5.2	2. vizsgálat eredményei.....	75
5.2.1	A szerotonin transzporter gén, a szerotonin-2A receptor gén összefüggései a szezonális és a szezonális affektív zavarral.....	75
5.2.2	Kannabinoid-1 receptorgén és a szerotonin-2A gén interakciója a szezonális tekintetében	80
6	Megbeszélés.....	86
6.1	A SPAQ és az SHQ teszt validitása és reliabilitása.....	86
6.2	Az SHQ és a SPAQ összevetése.....	88
6.3	A szezonális és a SAD előfordulása, jellemzői magyar mintán	89
6.4	Szezonális és szezonális affektív zavar konstruktumai.....	94
6.5	A szerotonerg és a kannabinoid rendszer összefüggései a szezonális és szezonális affektív zavarral	96
6.5.1	Gén-gén interakció.....	99
6.5.2	A gén-gén interakció lehetséges élettani hatása	102
7	Következtetések	104
8	Összefoglalás	107
9	Summary.....	109
10	Irodalomjegyzék.....	111
11	Saját publikációk jegyzéke	135
11.1	Disszertációhoz kapcsolódó közlemények	135
11.2	Független közlemények.....	135
12	Köszönetnyilvánítás	138
13	Függelék	139

Rövidítések jegyzéke

5-HIAA – 5-hidroxiindolecetsav

5-HT – 5-hidroxitriptamin, szerotonin

5-HTR-2A – szerotonin-2A receptor gén

5-HTR-2C – szerotonin-2C receptor gén

5HTTLPR – serotonin transporter length polymorphic region

ADHD – attention deficit hyperactivity disorder (figyelemhiányos hiperaktivitás zavar)

APA – American Psychiatry Association (Amerikai Pszichiátriai Társaság)

BFI-44 – Big Five Inventory 44 (Big 5 alapú, 44 tételes személyiségvonás kérdőív)

BMI – body mass index (testtömeg index)

BNO-10 – Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. kiadás

bp – bázis pár

BSI – Brief Symptom Inventory (Rövid Tünet Skála)

CB1 – cannabinoid-1 receptor

CNR1 – cannabinoid-1 receptor gén

DAG – diacil-glicerol

df – degree of freedom (szabadsági fok)

DLMO – dim light melatonin onset (félhomályban mért melatoninintermelés kezdete)

DRD4 – dopamin-4 receptor gén

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. kiadás

EKR – endokannabinoid rendszer

GLM – generalizált lineáris modell

GSS – global seasonality score (globális szezonális pontszám)

HA – harm avoidance (ártalomkerülés)

HWE – Hardy-Weinberg egyensúly

IP₃ – inozitol-1,4,5-triszfoszfát

LD – linkage disequilibrium (kapcsoltsági egyensúly)

LRT – likelihood ratio test (valószínűséghányados próba)

MD – major depresszió

MDD – major depression disorder (major depresszív zavar)

MT1 és MT2 – melatonin receptor 1 és 2

NE – nemzetközi egység

NPAS2 – neuronal PAS domain protein 2

NS – novelty seeking (újdonságkeresés)

OR – odds ratio (esélyhányados)

PIP₂ – foszfatidil-inozitol-4,5-biszfoszfát

RD – reward dependence (jutalomfüggés)

SAD – seasonal affective disorder (szezonális affektív zavar)

SHQ – Seasonal Health Questionnaire (Szezonális Egészség Kérdőív)

SNP – single nucleotid polymorphism (egy pontos nukleotid polimorfizmus)

SNRI – selective noradrenalin reuptake inhibitor (szelektív noradrenalin visszavétel gátló)

SPAQ – Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (Szezonális Mintázat Becslő Skála)

S-SAD – subsyndromal seasonal affective disorder (szubszindrómális szezonális affektív zavar)

SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor (szelektív szerotonin visszavétel gátló)

STAI – Spielberger-féle Állapot – Vonás szorongás kérdőív

STAI-S – Állapotszorongást mérő kérdőív

STAI-T – Vonásszorongást mérő kérdőív

TEMPS-A – Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire (affektív temperamentum kérdőív)

Zung-ÖDS – Zung-féle Depresszió Önértékelő Skála

1 Bevezetés

Az életünket a rendszeresen ismétlődő események ritmusa bontja különböző ciklusokra. Mindezek megszokott velejárói mindennapjainknak, hatásukat kisebb-nagyobb mértékben megérezzük. Nincs ez másként az évszakok váltakozásával sem, nemcsak a növényekre és az állatvilágra hanem az emberekre is befolyással van a természet ezen periodicitása. Az évszakok több aspektusból is meghatározzák életritmusunkat, dolgozatunkban azonban a hangulatra gyakorolt hatásait járjuk körül.

A hangulatzavarok sokszínű családjának egyik prominens, sokat vizsgált tagja a szezonális affektív zavar (seasonal affective disorder, SAD). Magyarországon kevésbé vizsgált terület, nincsenek vizsgálóeszközei és vonatkozó epidemiológiai adatai sem. A szezonális depresszió első leírását az ókori görögöknél találjuk, az i. sz. 2. században a görög származású római orvos, kappadókiai Aretaeus tudományos rendszerbe sorolta az elmebetegségeket. Megállapította, hogy az emocionális zavarok is okozhatnak kóros viselkedést, és fölismerte a búskomorságot, mint külön elmebajt. Állítása szerint: „a letargikusakat a nappali fényben ki kell fektetni és hagyni, hogy süsse őket a nap (sötét, búskomor hangulatuk javulni fog).” (Eagles, 2003). Felismeréseit azonban csak a későbbi korok alkalmazták újra.

A szezonális depresszió történetének következő állomása már a XX. században volt, amikor Norman E. Rosenthal kutató orvos az Államok déli részéről északra költözött, saját magán tapasztalta azokat a tüneteket, melyeket a napfényes órák csökkenése okozott kedélyállapotán: megnőtt az étvágya, különösen az édességek után sóvárgott, aluszékonnyá, ingerlékenyvé vált, csökkent a koncentrációképessége (Rosenthal és mtsai, 1984). Rosenthal akkor kezdett el a problémával részletesebben foglalkozni, mikor új munkahelyén találkozott Herb Kernnel. Dr. Kern kutató mérnök volt az első, aki leírta a magán észlelt változásokat: az évszakok váltakozásával a hangulata is szélsőségek között ingadozott. Télen, ahogy a napok rövidülni kezdtek rosszabbul érezte magát, míg a nyár közeledtével, és a napok hosszabbodásával hangulata javult. Megfigyeléseit részletesen, napló formájában közel húsz évig gyűjtötte. Így lehetővé vált a tapasztalatok összesítése és a hipotézisek felállítása. Kern elgondolása az volt, hogy a változások a nyári és a téli napfordulókhöz köthetők, azaz a nyári napforduló után a napok rövidülésével a hangulat romlik, depressziós lesz, a téli

napfordulóval pedig javul és hipomániássá válik. Rosenthal csoportjával kísérletekbe kezdett, melyek eredményei alapján ők közölték az első cikket a fénymegvonás okozta rendellenességről, a téli depresszióról. Egyúttal leírták a kezelés rendkívül egyszerűnek tűnő módját, a fényterápiát (Rosenthal, 2005; Rosenthal és mtsai, 1984).

A szezonális depresszió következő fejezete 1991-ben folytatódott, amikor Thomas Wehr és Norman Rosenthal leírták a téli depresszió párjaként a nyári depressziót (Wehr és mtsai, 1991). A nyári depresszió azonban nem futott be akkora „karriert”, mert a mai napig csekély számú kutatás foglalkozik ezzel a jelenséggel.

Szakedolgozatom keretében már volt alkalmam vizsgálni a szezonális affektív zavar személyiségvonásokkal és affektív temperamentumokkal való összefüggését. Ezek után további lehetőséget kaptam a téma átfogóbb vizsgálatára, melynek keretében már jelentősen nagyobb populáción és modern pszichogenetikai vizsgálati módszerekkel adódott lehetőségem komplexen elemezni a szezonális affektív zavar hátterében meghúzódó biológiai és pszichológiai összefüggéseket.

Dolgozatom első felében röviden áttekintem a szezonális depresszió történetét, tünettanát, epidemiológiáját és etimológiájával kapcsolatos eddigi eredményeket, részletesebben kitérve a zavar szerotonin és a kannabinoid rendszerrel való kapcsolatára.

2 Irodalmi háttér

2.1 A szezonális affektív zavar (SAD) diagnózisa

Rosenthal definíciója szerint a szezonális affektív zavarnak rendszerint a téli időszakban jelentkező tünetei a hangulat változása (szomorúság, szorongás, irritabilitás), a fizikai aktivitás csökkenése, az étvágy növekedése (kifejezetten a szénhidrátok iránti vágyal), a testsúly növekedése, alvás mennyiségének növekedése (korai elalvás, késői ébredés, nappali álmoság), csökkent libidó, menstruációs problémák, munkahelyi és interperszonális nehézségek (Rosenthal és mtsai, 1984). Bár a rosenthali kritériumokat az idők folyamán némiképp módosították és pontosították, a SAD definíciója alapjaiban nem változott: a hangulatzavarok családjának egy olyan

típusa, mely során a depresszív tünetek jelentkezése bizonyos évszakhoz kötött és az évszak múlását a tünetek teljes remissziója követi (illetve a depresszió egyes esetekben átcsaphat hipomániába vagy mániába). A pszichiátria mai gyakorlatában ezt a jelenséget nem különálló hangulatzavarként kezelik, a DSM-IV a major unipoláris, illetve bipoláris I. és II. zavarokon belül a tünetegyüttes hosszmetetszeti kórlefolyásaként jelöli meg (APA, 1994; Eagles, 2003; Miller, 2005). Előfordulhatnak szezonon kívüli epizódok is, de a kórképet alapvetően az évszakokhoz kötődők uralják, továbbá, kritérium, hogy az elmúlt két egymást követő évben szezonális epizódnak jelen kell lennie.

A BNO-10 ismétlődő depressziós rendellenességről beszél, amelynek enyhe, közepes és súlyos típusát különbözteti meg. A hangsúlyt az ismétlődésre helyezi, mely előfordulhat gyermekkortól az öregségig, kezdete lehet akut vagy lappangó, és hetektől egészen hónapokig tarthat. A depresszió ismétlődő epizódjai jellemzik ezt a csoportot anélkül, hogy az epizódtól függetlenül a hangulat emelkedése vagy az energia növekedése (mánia) lenne észlelhető. Emellett azonban lehetnek enyhe hangulati emelkedések és túlzott aktivitás (hipománia) is.

A SAD diagnózisának felállításához elengedhetetlen az epizódok pontos kezdetének és végének körülhatárolása, ugyanis más, nem-szezonális depresszióban szenvedő betegek, például a disztímiások és a krónikus major depressziósok a téli hónapok alatt gyakran a tüneteik súlyosbodásáról számolnak be, náluk azonban a depresszió tünetei a többi évszakban is fennmaradnak (Westrin és mtsai, 2007).

2.1.1 A szezonális affektív zavar tünettana

A kutatások alapján két szezonális mintázatot különböztethetünk meg: egyik az ősz kezdetével jelentkező, és tavasszal megszűnő téli depresszió (fall-winter type depression), a másik a késő tavaszi megjelenésű és ősszel spontán megszűnő, úgynevezett tavaszi-nyári depresszió (spring-summer type depression) (Rosenthal és mtsai, 1984; Saeed és mtsai, 1998; Wehr és mtsai, 1991). A szezonális affektív zavar esetében jelen vannak a depresszió általános tünetei, azaz deprimált hangulat, az érdeklődés és öröm jelentős csökkenése, motoros agitáció vagy gátoltság, fáradtság vagy anergia, értéktelenség érzése vagy büntudat, csökkent gondolkodási, koncentrációs

vagy döntési képesség, továbbá a halál gondolatával való gyakori foglalkozás (Westrin és mtsai, 2007). A két különböző típusú depressziós epizód tüneteiben eltérések tapasztalhatók, a különbség leginkább a fizikai-vegetatív tünetekben jelentkezik.

Az őszi-téli – rövidebben – téli depresszió esetében a major depresszív epizód kezdete következetesen az őszi és korai téli hónapokra tehető (Lurie és mtsai, 2006; Saeed és mtsai, 1998), a tünetek konszolidálódására pedig a kora tavaszi hónapokban kerül sor, amikor a betegek átválthatnak hipomán/mániás fázisba, amit aztán a nyári tünetmentes időszak követ. A szezonális depresszió nemcsak unipoláris, hanem bipoláris depresszió talaján is megjelenhet. A téli depressziósok 20-30%-a bipoláris I vagy II zavarban szenved (Birtwistle és mtsai, 1999; White és mtsai, 1990), és a tavaszi-nyári hónapokban a depresszív tünetek gyakran tünetmentes szakasz nélkül csapnak át hipomániába/mániába (Westrin és mtsai, 2007); hipománia esetén a betegek leggyakrabban a hangulat emelkedettségéről számolnak be, az irritábilisan felfokozott hangulat ilyen esetekben ritka (Birtwistle és mtsai, 1999).

Fontos kiemelni, hogy téli depresszió esetén a betegek 65-85%-ra a DSM-IV szerinti atípusos depresszió jegyei is jellemzőek (Rosenthal és mtsai, 1984), azaz a depresszió klasszikus szimptomái mellett olyan jellegzetes szomatikus tünetek is megjelennek (Lurie és mtsai, 2006; Saeed és mtsai, 1998), mint a megnövekedett alvásigény, megnövekedett étvágy és ételfogyasztás. Fokozott szénhidrátok iránti vágygal és bevittel, ennek következtében jelentős a testsúlygyarapodás, jellemző továbbá az irritabilitás, a fokozott érzékenység az interperszonális kapcsolatokban, a végtagok nehézkességének, súlyosságának érzése („laden paralízis”), valamint a libidó csökkenése is (Miller, 2005; Saeed és mtsai, 1998; Westrin és mtsai, 2007).

Az atípusos tünetek nagyarányú jelenléte miatt felmerül a kérdés, hogy a szezonális affektív zavar nem tartozik-e inkább az atípusos depresszióhoz. Tam és munkatársai (1997) szezonális affektív zavarban szenvedő és szezonális ingadozást nem mutató, atípusos major depressziós betegeket hasonlítottak össze. Eredményeik alapján a téli depressziós vizsgálati személyek az atípusos depresszió diagnózis skálán szignifikánsan magasabb pontszámot értek el a hiperfágia, hiperszomnia, és alacsonyabb pontszámokat az interperszonális szenzitivitás és az elutasítás elkerülése skálákon. Nem találtak eltérést a hangulati reaktivitás skálán a szezonális ingadozást nem mutató major depressziósokhoz képest. Álláspontjuk szerint a téli depresszió és az

atípusos tüneteket mutató major depresszió a hangulatzavarok két külön altípusa, de tüneteik az atípusos vegetatív tünetekben átfednek (Tam és mtsai, 1997). Fontos kiemelni, hogy az atípusos tünetek (főleg a megnövekedett étvágy) jelenléte a hatékony fényterápiás kezelés prediktora (Terman és mtsai, 1996).

A késő tavaszi, kora nyári megjelenésű, és az őszi hónapokban a tünetek megszűnésével záródó epizódokból álló zavart tavaszi-nyári – rövidebben – nyári depresszióknak nevezzük. A nyári SAD szintén major depresszív epizódként manifesztálódik, azonban tünetprofilját inkább a depresszió tipikus tünetei uralják, de vegetatív jegyek is megjelennek: csökkent alvásigény, csökkent étvágy, súlyvesztés, agitáció, irritabilitás és szorongás. Gyakran jár együtt télen fellépő mániával, tehát többnyire a bipoláris I csoportba tartozik (Saeed és mtsai, 1998; Wehr és mtsai, 1991).

1. táblázat Szezonális affektív zavar tünetei.

Őszi-Téli depresszió	Tavaszi-Nyári depresszió
<ul style="list-style-type: none"> • depresszív hangulat • reménytelenség • szorongás • anergia • „leaden” paralízis • irritabilitás • koncentrációs problémák • túlalvás • érdeklődés csökkenése • növekedett étvágy • szénhidrát éhség • testsúlynövekedés 	<ul style="list-style-type: none"> • szorongás • irritabilitás • agitáltság • csökkent libidó • érdeklődés és aktivitás csökkenése • öngyilkossági gondolatok és cselekedetek • inszomnia • csökkent étvágy • testsúly csökkenés

Viszonylag keveset vizsgált terület a depresszióban gyakran észlelhető napszaki és szezonális ingadozás összefüggése. A klasszikus („endogén”, melankóliás) depresszióra a reggeli mélypont és estére javuló állapot jellemző, míg atípusos depresszióban a klinikai kép estére súlyosabb. A cirkadián preferencia egészséges egyénekre is jellemző típusai (pacsirta vs. bagoly típus) érdekes összefüggéseket mutatnak a depresszió klinikai tüneteivel. Egy száz, ambulánsan észlelt unipoláris major depressziós betegről szóló vizsgálat szerint a betegek 20-20 százaléka volt a reggeli (pacsirta) ill. az esti (bagoly) típusba besorolható, míg a betegek 60 százaléka az ilyen preferencia nem volt jellemző. A reggeli (pacsirta típusú) cirkadián preferenciát mutató

betegekkel összehasonlítva az esti (bagoly) típusúak depressziója szignifikánsan súlyosabb volt és ez a különbség szignifikáns maradt akkor is, ha az elemzésből a Hamilton Depresszió Skála alvás-tételét kihagyták. Az esti típusú depressziós betegeknel szignifikánsan gyakoribb volt a melankóliás jelleg, mint a reggeli típusúaknál (94% vs. 52%), de a két csoport között nem volt különbség az alvási paramétereket (alvás-latencia, alvásidő, a szubjektív alvásminőség, az alváshatékonyság, stb.) illetően (Gaspar-Barba és mtsai, 2009). Túl azon, hogy a bagoly típusú emberek depressziója tehát egészében véve súlyosabb, mint a pacsirta típusúaké, náluk sokkal gyakrabban figyelhető meg a depresszió szezonális (téli) incidenciája (Murray és mtsai, 2003), ami jól megfelel annak a megfigyelésnek, hogy a hangulat szezonális fluktuációja elsősorban szintén az esti típusú egyéneknél figyelhető meg még egészséges populációban is (Natale és mtsai, 2005).

2.1.2 Differenciáldiagnózis és komorbiditás

A SAD differenciáldiagnózisának felállításakor ugyanazok az elvek érvényesek, mint a major depresszió esetében. Elsősorban az organikus zavarok indukálta tünetek, kémiai szer okozta szimptomák, a pszichotikus zavarok, a disztímia és ciklotímia, az alkalmazkodási zavarok, valamint a szorongásos és szomatoform zavarok kizárása szükséges. A SAD esetében szintén fontos a háttérben meghúzódó hipotireózis feltárása és kizárása. A szezonális zavart az olyan egyéb pszichés állapotoktól is el kell különíteni, mint a késleltetett alvásfázis szindróma (késői elalvás és késői ébredés) és az évfordulós gyász reakció (Westrin és mtsai, 2007). Fontos továbbá kizárni az olyan pszichoszociális stresszorokat, mint a szezonális munkanélküliséget és a hosszabb szabadságok okozta stressz (iskolai szünetek, nyaralások) által kiváltott pszichés tüneteket (Westrin és mtsai, 2007).

A pontos diagnózis felállításakor nehézséget okozhat, hogy a beteg retrospektív emlékezete a fő kiindulás, amikor az epizódok megjelenését, hosszát vagy a teljes remissziós időszakot kell meghatározni. Ilyen esetekben a családtagok/barátok kikérdezése is szükségessé válhat (Westrin és mtsai, 2007).

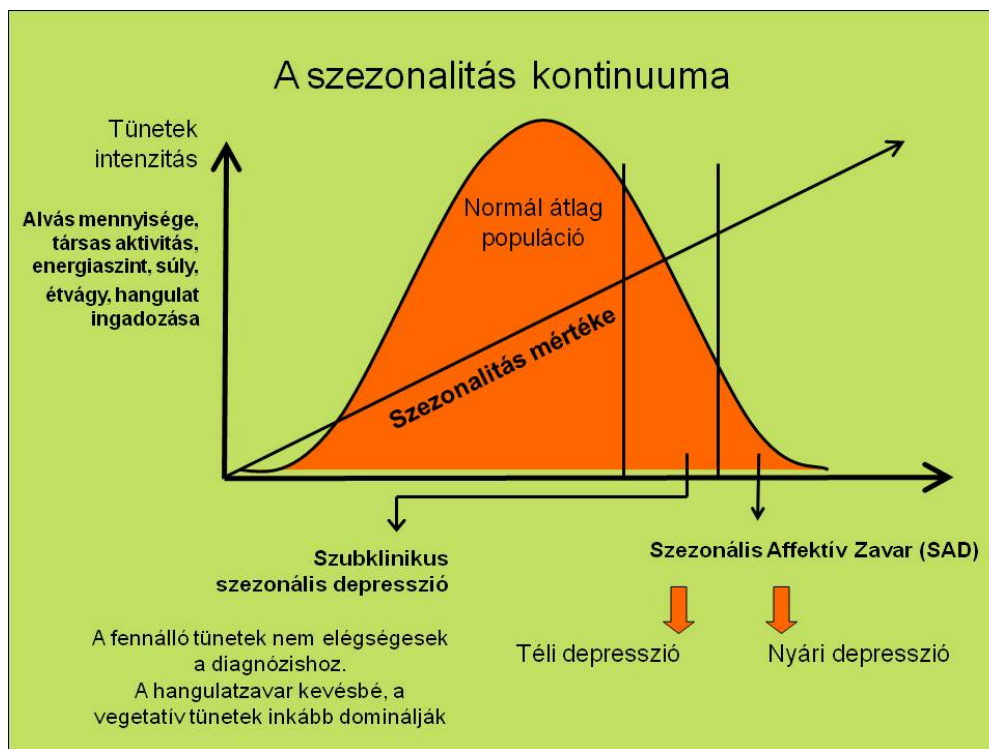
Komorbiditást mutattak ki a SAD és más pszichiátriai betegségek között, így a szorongásos zavarokkal (Levitt és mtsai, 1993), pánikzavarral (Ohtani és mtsai, 2006), ADHD-val (Amons és mtsai, 2006), bulimia nervosával (Lam és mtsai, 1996a), krónikus fáradtsággal (Jason és mtsai, 2001) és a premenstruális diszfóriás zavarral (Praschak-Rieder és mtsai, 2001). A későbbiekre nézve fontos már itt megjegyezni, hogy a fent felsorolt zavarok pszichopatológiájában a szerotonerg rendszer diszregulációja központi szerepet játszik (Neumeister és mtsai, 1998).

2.2 A szubszindrómális szezonális affektív zavar és a szezonálisitás

A szubszindrómális vagy küszöb alatti szezonális depressziót (subsyndromal SAD, S-SAD) azokban az esetekben diagnosztizálhatunk, amikor a tünetek száma vagy időtartama nem elégíti ki a depresszió valamennyi kritériumát, jelen vannak olyan vegetatív tünetek, mint a fáradtság, a letargia, az alvás és az evés zavarai, azonban a depresszió és a szorongás csak enyhe formában jelenik meg, vagy akár teljesen hiányzik. Tehát elsősorban a fizikai tünetek dominálnak, nem pedig a hangulatzavar (Birtwistle és mtsai, 1999). Előfordulhat, hogy erős vegetatív tünetek jelentkeznek a téli hónapok során, de stabilan nem állnak fenn két hétnél tovább. Ezt azért is nagyon fontos kiemelni, mert a vegetatív tünetekkel a betegek először házi orvosukat keresik fel, azonban a laboreredmények nem mutatnak eltérést, és a vegetatív tünetek alapos kivizsgálása sem hoz érdemleges eredményt. Fontos továbbá kiemelni, hogy a szubszindrómális szezonális affektív zavarban szenvedők jól reagálnak az olyan klasszikus SAD kezelésekre, mint például fényterápia (Kasper és mtsai, 1988). Esetükben a szabadtéri tevékenységek vagy délebbi országokba tett utazás pozitív hatással van a tüneteikre (Westrin és mtsai, 2007).

Korábbi kutatások megkérdőjelezték a szezonális depresszió, mint diagnóziskategória létét, és inkább az évszakok váltakozására való érzékenység extrém formájaként kezdek rá tekinteni (Bauer és mtsai, 1993; Hardin és mtsai, 1991; Murray, 2003). Ez esetben a szezonálisitás dimenziójáról, mint vonásról beszélünk, mely kontinuum mentén elhelyezhető a populáció egésze (1. ábra). Egy Kasper és munkatársai (1989) által végzett vizsgálatban a résztvevők 92%-nál találtak valamilyen szezonális ingadozást a hangulatban és/vagy a szomatikus tünetekben, 27% esetében

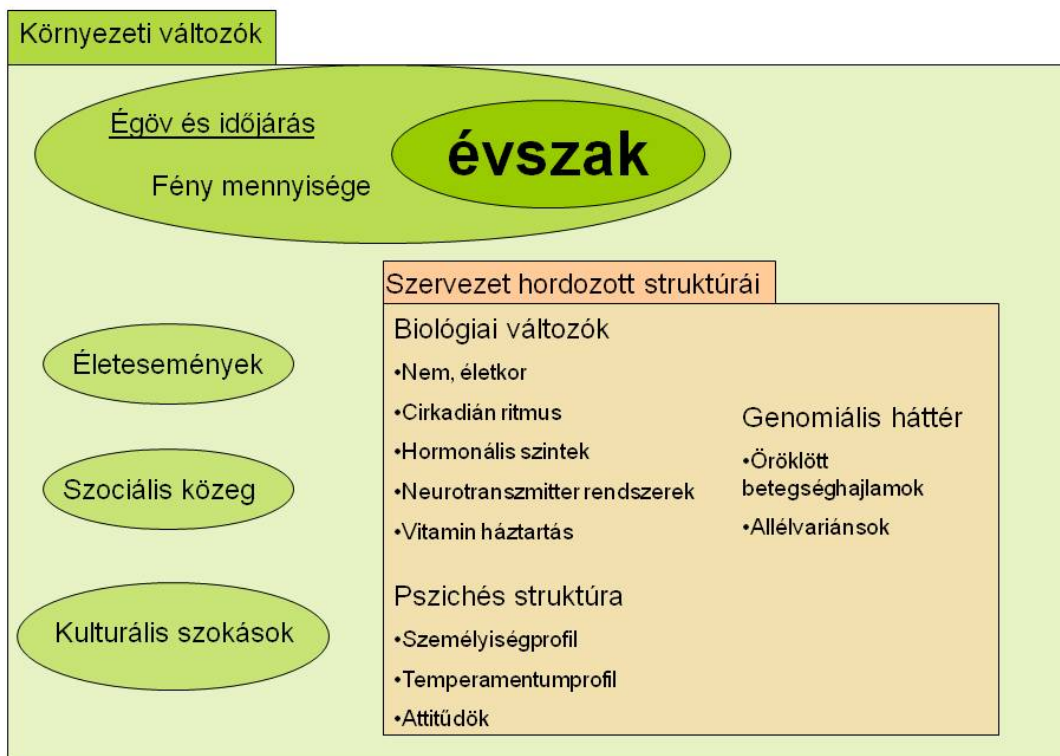
jelentett ez az ingadozás problémát, és a vizsgálati személyek legalább 4.3%-a szenvedett szezonális depresszióban. Az epidemiológiai vizsgálatokból nyert adatok azt mutatják, hogy a szezonális affektív zavar küszöb alatti tünetei nem csak a klinikai csoportok esetében, de az átlagpopuláció 85-95%-ban megtalálhatók (winter blues, téli búskomorság) (Grimaldi és mtsai, 2009; Mersch és mtsai, 1999; Spont és mtsai, 1991). Kérdés azonban, hogy hol a szubszindrómális szezonális depresszió, a szezonális és az egészséges populáció közötti határ, továbbá az S-SAD-esek kihez állnak közelebb, az egészségesekhez vagy a depressziósokhoz (Kasper és mtsai, 1996). Felmerül a kérdés, hogy húzható-e ilyen egyértelmű határ és kategóriaként kell-e kezelni ezeket a fogalmakat, azaz van-e létjogosultsága a szezonális spektrumának? Kasper kísérletét követően vált egyre elfogadottabbá a hangulat, az alvás, az étvágy, a súly, az energia és a társas aktivitás évszakos váltakozását szezonálisnak (seasonality) definiálni és a szezonális affektív zavarra, mint a szezonális spektrumának szélsőségére hivatkozni (Murray, 2003). Egyes elképzelések szerint a szezonálisra való hajlam elégtelen adaptációs képességnek tekinthető (Sher, 2000), míg más vizsgálatok ellenkezőleg, a szervezet évszakok váltakozására adott adaptív válaszként, így evolúciós előnyként tekint a szezonálisra (Davis és mtsai, 2005; Eagles, 2004).



1. ábra A szezonálisra való érzékenység kontinuumja Kasper (1988) és Eagles (2003) nyomán.

2.3 A betegség heterogén elméleti háttere

Visszaidézve a szezonális affektív zavar definícióját, az elsődleges fontosságú tényező az *évszakok* váltakozása okozta összetett hangulati és pszichovegetatív tüneteket okozó kórkép. Az évszakok váltakozása környezeti és szociális tényezők fluktuációját indítja be, ezekre a hatásokra a szervezet az adott biológiai, genetikai és pszichés struktúrájával reagál. A SAD kialakulásában kulcsszerepet játszó tényezők szakirodalmából összeállított összefoglalóját az 2. ábrán láthatjuk.



2. ábra A szezonális affektív zavar kialakulásának tényezői az irodalom alapján.

Mindössze két elmélet próbálja integrálni a sokrétű kutatási eredményeket valamilyen egységes magyarázó modellbe, az egyik ilyen a kettős érzékenység elmélet, a másik pedig az integratív kognitív-viselkedéses model (később tárgyaljuk). A szezonális affektív zavar patofiziológiájának heterogenitása vezetett a Young és munkatársai (1991) által leírt majd Lam és munkatársai által kiterjesztett (Lam és mtsai, 2001b) kettős érzékenység elméletéhez. A modell szerint a szezonális depresszió és a szezonális két különböző irányból indulhat: egyrészt az évszakokra (szezonális

faktor), másrészt a depresszióra (depresszió faktor) való érzékenységből. A különböző kiindulási alap mögött eltérő fiziológiai tényezők állnak. Például a szezonális faktor mögött a cirkadián ritmus eltérései találhatók, míg a depressziós faktor háttérében a monoamin rendszer diszregulációja vagy pszichés érzékenység (például emelkedett neuroticizmus) áll. A szezonális faktor dominanciája a depressziós faktor nélkül szubszindrómális SAD/szezonalitást okoz, míg a depressziós faktor a szezonális nélkül nem-szezonális depressziós epizódot adja.

A továbbiakban számba vesszük a különböző kutatási irányok eddigi eredményeit és hozzájárulásait a szezonális affektív zavar etiopatológiájának megértéséhez.

2.4 A környezeti változók szerepe

2.4.1 Szélességi fokok szerinti eloszlás

A SAD-ben szenvedő populáció vizsgálata összetett feladat, ugyanis a tünetek megjelenésének valószínűsége függ a vizsgált populáció földrajzi elhelyezkedésétől, vagyis lényeges, hogy a Föld mely szélességi fokán és milyen régóta él, azaz őslakos-e vagy bevándorló (Lurie és mtsai, 2006). A téli szezonális depressziót felmérő vizsgálatok rendkívül széles körűek és számosak. Nagyon fontos kiemelni, hogy a következőkben felsorolt vizsgálatokban a szezonális depressziót a Rosenthal által 1984-ben publikált SPAQ segítségével (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire) (Rosenthal és mtsai, 1984), és annak az adott országra standardizált változatával mérték. Így az összehasonlítások egységesnek és relevánsnak mondhatóak.

2.4.1.1 Nemzetközi felmérések

Amerikai felmérések szerint az átlag populáció 4-6%-a szenved téli depresszióban és további 10-20%-nak vannak szubszindrómális tünetei (Lurie és mtsai, 2006). Egy másik vizsgálat szerint a populáció 4-10%-a szenved szezonális affektív zavarban, míg 11-21%-a a zavar szubklinikus formájában (Miller, 2005). További vizsgálat szerint azonban a major depresszió szezonális ingadozásának prevalenciája csak 0.4% (Blazer és mtsai, 1998). Rosen és munkatársai az Egyesült Államok négy,

különböző szélességi övében fekvő államában végeztek kísérleteket és azt találták, hogy a szubszindrómális téli depressziósok és a téli depressziósok aránya észak felé haladva szignifikánsan növekedett. A „problémát okoz az évszakok váltakozása” kérdésre igennel feleltek aránya a legdélebbi Florida államban 17.6%, míg a legészakibb, New Hampshire államban 48.7% volt. A nyári depressziósok aránya azonban nem mutatott változást az övezetekkel (Rosen és mtsai, 1990).

A délebbi övezetektől származó, északibb övezetben fekvő New England-be költözött diákok között növekedett a SAD rizikója 25% (a helyi diákok között 13.6%-ot mértek), míg az S-SAD-ben 33.3% volt érintett (szemben a helyiek 22.7%-val) (Low és mtsai, 1998).

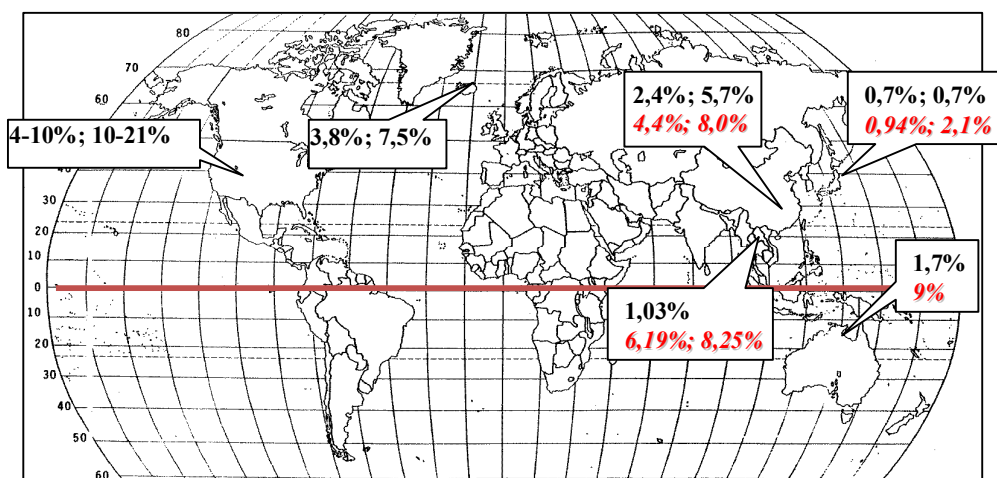
A washingtoni egyetem afroamerikai diákjainak felméréséből az derült ki, hogy a szezonális depresszióban szenvedők aránya megegyezett az ugyanezen szélességi fokon mért átlagpopuláció értékeivel (téli SAD: 5.4%, nyári SAD: 0.6%, téli SAD és S-SAD együtt: 14.9% végül nyári SAD és S-SAD együtt: 4.9%) (Agumadu és mtsai, 2004).

Egy híres és sokat idézett vizsgálat szerint az izlandi populációban a SAD (3.8%) és S-SAD-esek aránya (7.5%) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az ugyanazon a szélességi fokon élő amerikai lakosok között (Magnusson és mtsai, 1993). Ez a vizsgálat bizonyíték arra, hogy az adott égövön élő őslakosok jobban alkalmazkodtak az évszakok váltakozásához, mint a bevándorló lakosok.

A trópusi övezetben végzett felmérések eltérő eredményeket hoztak a nyári és téli kezdetű depressziók arányában. Az ausztráliai trópusi övezetben a nyári depresszió aránya magasabb (9%), mint a téli depresszióé (1.7%) (Morrissey és mtsai, 1996). Egy későbbi, thaiföldi vizsgálat szintén megerősítette a szezonális mintában való eltérést, nyári S-SAD gyakorisága 8.25% és nyári SAD-esek aránya 6.19%, míg téli SAD-del diagnosztizálhatók aránya 1.03% volt (Srisurapanont és mtsai, 1999).

A távol-keleti vizsgálatok eredményei némiképp ellent mondanak az amerikai méréseknek. Kínai orvosok vizsgálatában a nyári depresszió 3:2 arányban gyakrabban fordul elő, mint a téli depresszió a 35.4° szélességi fokon (körülbelül ugyanezen szélességi fokon Közép-USA-ban a téli depresszió dominál). A vizsgált populációban a nyári S-SAD 8.0%-ban, a nyári SAD 4.4%-ban, míg téli S-SAD 5.7%-ban, és a téli SAD 2.4%-ban fordult elő (Han és mtsai, 2000). Ettől északabbra,

Japánban dolgozók csoportját vizsgálva a téli depressziósok és a szubszindrómális téli depressziósok aránya egyaránt 0.86%, míg a nyári SAD és S-SAD-el diagnosztizálhatók aránya 0.94% és 2.12%. Összességében jóval kisebb volt a szezonális affektív zavarban szenvedők aránya, mint a nyugati területeken (Ozaki és mtsai, 1995). Ezeket a különbségeket leginkább a feltételezett genetikai, illetve esetleges életvitelbeli különbségekkel próbálják magyarázni, mindeddig nem született részletes összehasonlító vizsgálat a különbségek feltárására.



3. ábra A nemzetközi epidemiológiai adatok a szezonális affektív zavar előfordulására. (Jelmagyarázat: őszi-téli SAD; szubklinikus SAD, tavaszi-nyári SAD; szubklinikus SAD)

2.4.1.2 Európai felmérések

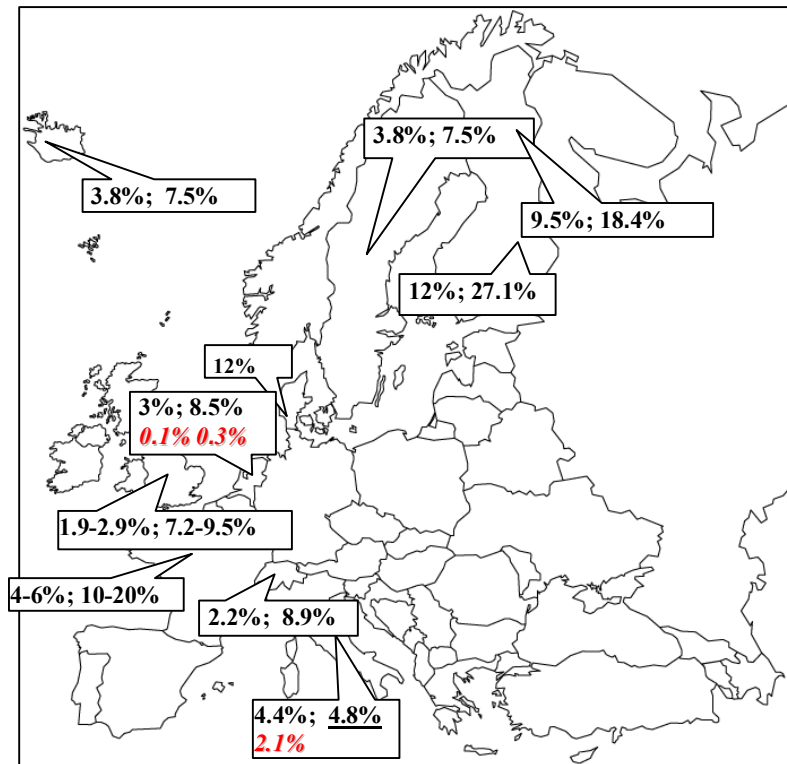
Az európai felmérések az északi országokban a téli depresszió jelentős jelenlétét mutatták ki, míg a nyári depresszió csak nagyon csekély mértékben van jelen az egész kontinensen (4. ábra).

A svédországi felmérésekben, a téli depresszióban szenvedők vannak többen, a téli SAD 2.5%-ban, míg téli S-SAD 5.7%-ban mutatható ki a lakosság körében (Chotai és mtsai, 2004). Egy finn és lapp populációt felmérő vizsgálatban a többi északi országhoz képest rendkívül nagy százalékban mutatták ki a téli SAD-esek és S-SAD-esek arányát: 12.0% és 27.1% (Saarijarvi és mtsai, 1999). Dániai vizsgálatokban a vizsgált csoport 12%-a szenved téli SAD-ben (Dam és mtsai, 1998).

Közép-Európában kisebb mértékű a SAD jelenléte, Hollandiában a lakosság 3%-a szenved téli, és mindösszesen 0.1%-a nyári depresszióban; és 8.5% esetében télen,

0.3% esetében pedig nyáron tapasztalhatunk szubszindrómális szezonális depressziós tüneteket (Mersch és mtsai, 1999). Svájcban a SAD esetében 2.2%, míg a S-SAD esetében 8.9% prevalenciát mértek (Wirz-Justice és mtsai, 2003).

Dél-európai adatok a következőképpen alakulnak: Olaszországban 4.4% a téli és 2.1% a nyári SAD; míg 4.8% az S-SAD aránya (Muscettola és mtsai, 1995).



4. ábra Az európai epidemiológiai adatok a szezonális affektív zavar előfordulására.

(Jelmagyarázat: őszi-téli SAD; szubklinikus SAD, tavaszi-nyári SAD; szubklinikus SAD; összes SAD)

Az irodalmi adatokból tehát két fontos dolgot szűrhető le. Az egyik, hogy minél közelebb vagyunk az Északi vagy Déli Sarkhoz, annál nagyobb a téli SAD aránya (kivételez alól a Távol-Kelet), míg minél közelebb az Egyenlítőhöz, annál inkább a nyári SAD-ben szenvedők száma nő. A második, hogy minél régebb óta él az adott közösség az adott szélességi övben, annál kevésbé jelent problémát számukra az évszakok változása. Kutatók az északon élők körében egyfajta genetikai adaptációt feltételeznek a téli, kis mennyiségű napfényhez (Magnusson és mtsai, 1993).

További vizsgálatokban nem találtak összefüggést a szezonális affektív zavar valamint a hőmérséklet, a páratartalom, a napsütéses órák száma, a felhőzet

mennyisége, valamint a hóesés között (Blazer és mtsai, 1998; Levitt és mtsai, 2002; Levitt és mtsai, 2000; Magnusson, 2000; Magnusson és mtsai, 1993; Michalak és mtsai, 2002).

2.4.2 A negatív életesemények és a szociális támogatottság szerepe

A negatív életesemények hatását a hangulatzavarok kialakulására már számos vizsgálat bizonyította. A szezonális affektív zavarral való összefüggését Michalak és munkatársai elemezték, akik a negatív életesemények számának növekedésével emelkedő szezonális pontszámot találtak. Azonban összehasonlítva eredményeiket a nem-szezonális depressziósokkal, a SAD-ek kevesebb negatív életeseményt éltek át az elmúlt 6 hónapban (a különbség trend szintű volt). Továbbá, a magas szezonális rendellezők, és a SAD-ek körében a szociális támogatottság gyengébb szintű volt az egészségesekhez képest (Michalak és mtsai, 2003).

Egy másik vizsgálatban a korábbi negatív életeseményeket a szezonális mintázatról nem szezonális depresszióba váltás előidézőjének találták (Sakamoto és mtsai, 1995).

2.5 A biológiai változók szerepe

A téli és nyári típusú depresszió biológiai hátterének feltárására irányuló vizsgálatok aszimmetrikus képet mutatnak: számtalan vizsgálat foglalkozik a téli típusúval, míg alig egy-két tanulmány született a nyári depresszióval kapcsolatban. De összefoglalónkban kitérünk arra a kevés vizsgálatra, ami a nyári depresszióval foglalkozik.

A téli szezonális depresszió kialakulásának hátterét vizsgáló kutatások több elmélet köré csoportosulnak, melyek középpontjában a melatonin, a fáziseltolódást, a monoaminerg neurotransmisszió eltérései (szerotonin, dopamin, noradrenalin), illetve a D₃ vitamin állnak. A szezonális affektív zavar kezelésében alkalmazott terápiák (fényterápiák, farmakoterápiák, melatonin, D₃ vitamin, testmozgás, a levegő negatív ionizálása) nagyrészt a fentebbi elméleteken alapulnak (Molnar és mtsai, 2010).

2.5.1 Nem és kor szerinti eloszlás

A SAD-ben szenvedők nemek szerinti eloszlása a világon mindenhol hasonlóan alakul, az eltérés mértéke változó, azonban egységesen több a szezonális depressziós nő, mint férfi. Svédországban másfélszer, míg az Egyesült Államokban négyszer (Saeed és mtsai, 1998) annyi nő, mint férfi szenved téli depresszióban. Chotai vizsgálata rámutatott, hogy az egyes tünetek évszakokkal való változása is mutat nemi jellegzetességeket. A tünetek közül a hangulat és az energiaszint változása mind nőknél, mind férfiaknál jelentős volt, azonban a testsúly változása inkább a nőket jellemezte (Chotai és mtsai, 2004).

A SAD kezdete átlagosan 23 éves korra tehető; a korrallal mindkét nem esetében csökken a hangulat szezonális ingadozása és a szezonális affektív zavar kialakulásának kockázata (Chotai és mtsai, 2004; Saeed és mtsai, 1998). A SAD prevalenciája a 9-19 éves korcsoportban 1.7-5.5% (Swedo és mtsai, 1995).

2.5.2 Cirkadián ritmus zavara

2.5.2.1 Melatonin elmélet

A téli típusú szezonális affektív zavar esetében a tüneti képet 65-85%-ban a DSM-IV szerinti atípusos depresszió tünetei: a megnövekedett alvás, illetve a fokozott szénhidrát bevitel miatti testsúlygyarapodás uralják. E tünetek nagyon hasonlóak a téli álmodó emlősök viselkedéséhez, ami egyes elképzelések szerint az embereknél, az evolúció során visszamaradt, az energia téli konzerválására irányuló kísérlet (Rosenthal és mtsai, 1987).

Emlősökben a melatonin közrejátszik a téli álom, az aktivitásszint és a reprodukciós ciklus szabályozásában. Az őszi és a téli időszakban egyre hosszabbra nyúlnak az éjszakák, az állatokban fokozódik a melatoninintermelés, míg tavasszal és nyáron a nappali órák hosszabbodásával csökken a melatoninelválasztás (Olney és mtsai, 1999).

A melatoninszekréció során a retinába belépő fényt a melanopszint tartalmazó ganglionsejtek érzékelik és a tractus retinohypothalamicuson keresztül a látóidegpályák kereszteződése fölött található hipotalamikusan suprachiasmaticus magokat (SCN) stimulálja. Az SCN közvetett úton jeleket továbbít a tobozmirigybe, ahol gátlódik a

serotonin melatoninná való átalakulása. Az éjszaka beálltával, a fény hiányával megszűnik a gátlás, a tobozmirigy elkezd a melatonin előállítását, úgy, hogy a serotonin először acetilálódik, majd metilálódva melatonin képződik. A vér melatoninszintje az éjszaka során éri el a csúcst, majd a következő órákban csökken, a nappali órákban pedig jellemzően alacsonyan marad. A melatoninszekréció kezdete és időtartama tehát a napok és éjszakák hosszával szorosan összefügg (Miller és mtsai, 1978). A melatonin szekréciójának kezdetét úgy állapítják meg, hogy gyenge fényben (~10 lux) monitorozzák a vérplazma melatonin szintjét. A félhomályban mért melatonintermelés kezdete (dim light melatonin onset – DLMO) 10 pg/ml plazmaszint elérésétől számítják a cirkadián hatásra beálló biológiai éjszakát (Lewy, 2002).

A téli depresszió melatoninelmélete szerint a betegeknek a téli hónapok során meghosszabbodik a melatoninszintézis periódusa, ebből következően nappali melatonin szintjük magasabb, mint a SAD-ben nem szenvedőké (Danilenko és mtsai, 1994; McClung, 2007; Wehr és mtsai, 2001). Wehr és munkatársai SAD-ben szenvedő nőket vizsgáltak, akik éjszakai melatonin szekréciójának ideje megnövekedett a nyári hónapokban tapasztalhatóhoz képest. Ezzel szemben a kontrollcsoportban a melatonin szekréciója nem mutatott ingadozást az évszakokkal (Wehr és mtsai, 2001). Más vizsgálatok azonban egészséges embereknél is kimutatták a melatonin évszakokhoz kötött ingadozását (Morera és mtsai, 2006), sőt olyanokat is találtak, akiknél a nyári időszakban mérték a magasabb melatonin szintet (Honma és mtsai, 1992). A melatonin 24 órás elválasztásának mintázata nem különbözött a szezonális affektív zavarban szenvedő és az egészséges emberek között (Checkley és mtsai, 1993), mitöbb, további vizsgálatokban nem találtak eltérést a SAD-ben szenvedők melatoninszintjében vagy a napi ritmusában (Srinivasan és mtsai, 2006). A vizsgálatok eltérő eredményeit okozhatja, hogy a kísérleteket a Föld különböző pontján végezték. Egy Antarktiszon végzett kutatásban, ahol a fény mennyisége szélsőségesen változik, a melatonin mennyiségének erőteljes szezonális ingadozását mutatták ki (Yoneyama és mtsai, 1999).

2.5.2.2 Cirkadián fáziseltolódás elmélet

Lewy és munkatársai elmélete szerint a lerövidült téli napok egyben a biológiai napot is lerövidítik, így folyamatos eltolódás veszi kezdetét a biológiai napokban (Lewy

és mtsai, 1987; Lewy és mtsai, 1980). A fáziseltolódás elmélet (Circadian Phase Shift Hypothesis) szerint a téli depresszió a szervezet 24 órás alvás-ébrenlét ciklusában bekövetkező zavar, mely során felborul a működés megszokott ritmusa (Lewy és mtsai, 1982). A késői hajnalodással és a rövidebb nappalal éppúgy megzavarodik a ciklus, mintha időzónákat repülne át az ember (jet-lag) (Lewy, 2002). Azonban míg a jet lag-nél néhány napon belül visszaáll a szervezet működése, és a napi ritmus megint szinkronba kerül a nappalokkal és az éjszakákkal, addig az évszakhoz kötött hangulatzavarok esetében az alkalmazkodás csaknem öt hónapot vesz igénybe.

Jat-lag kétféle módon alakulhat ki, ha keletről nyugatra repülünk (phase-advanced – előrehaladott fázis), illetve ha nyugatról keletre (phase-delayed – késleltetett fázis). Lewy szerint a téli depresszióban szenvedő betegek cirkadián ritmusa késleltetett fázisú (Lewy és mtsai, 1985; Lewy és mtsai, 1988), és ennek megfelelően vizsgálatuk szerint a reggeli fényterápiás kezelés sokkal eredményesebb az este alkalmazottnál (Lewy és mtsai, 1987), ugyanis a reggeli fény segít visszaállítani a szervezet melatoninintermelését a normális időintervallumba, míg az esti további eltolódást okoz a cirkadián ritmusban. A nap közepén végzett fényterápiás kezelés nem hat a cirkadián ritmusra és nincs terápiás hatása (Lewy és mtsai, 1987; Lewy és mtsai, 1985; Lewy és mtsai, 1988). A legtöbb vizsgálatban a reggel alkalmazott fényterápia hatékonyabb antidepresszív hatással bír, mint az esti (Eastman és mtsai, 1998; Lewy és mtsai, 1998; Terman és mtsai, 1998), és így alátámasztani látszik a fáziseltolódás elméletet. Azonban nem minden vizsgálat igazolta egyértelműen a fáziseltolódás elmélet alapján felállított kezelés protokollját (Murray és mtsai, 2006), ugyanis más vizsgálatokban az esti kezelés is antidepresszív hatással bírt (ahelyett, hogy a cirkadián ritmus további késleltetésével a depresszív tüneteket súlyosbítaná) (Lewy és mtsai, 1998), ráadásul további kutatásokban az esti fényterápia antidepresszív hatása megegyezett a reggel végzett kezelésével (Wirz-Justice és mtsai, 1993).

Azok a kutatások, melyek szigorúbb metodikával vizsgálják a cirkadián ritmust, nem találtak sem cirkadián diszregulációt, sem pedig a kortizol, a prolaktin, a thyrotropin és a testhőmérsékelt 24 órás ritmusának eltérését szezonális affektív zavarban szenvedő betegeknél (Checkley és mtsai, 1993; Eastman és mtsai, 1993; Lam és mtsai, 2000a; Oren és mtsai, 1996).

A fáziseltolódás jelenlétét azonban nehézkes megállapítani az olyan külső zeitgeberek, mint a fény mennyiség, alvási szokások és az aktivitás befolyásoló hatása miatt. A DLMO módszer segítségével vizsgált szezonális affektív zavarban szenvedő betegek cirkadián ritmusa (mely így relatíve mentes a külső zeitgeberektől) azonban nagyrészt késleltetett fázisú volt (Lewy, 2002; Lewy és mtsai, 1998). Terman és munkatársai (2001) vizsgálatában további bizonyítékokat találtak a fáziseltolódás hipotézis mellett, kutatásukban az eltolódás mértéke a DLMO és a fényvel szembeni expozíció (fényterápia) között eltelt idő függvénye. Méréseik alapján az antidepresszív hatás maximalizálása érdekében a reggeli fényterápiát 8.5 órával a DLMO-t követően érdemes elvégezni.

2.5.2.3 A szezonális affektív zavar cirkadián ritmus elméletein alapuló terápiák

Fényterápiás kezelés

A fényterápia a téli szezonális depresszió kezelésének aranystandardja, így a legtöbbet alkalmazott és kutatott, természetes terápiás eljárás. Naponta legalább 2-3 órán át tartó 2500 luxos, vagy napi fél órán át tartó 10 000 luxos, fehér, fluoreszcens megvilágítás szükséges a terápiás hatékonyság elérése érdekében (egy erősen megvilágított szoba 400-500 lux). A napfelkeltekor végzett kezelés hatékonyabb a nap többi részében végzethez képest, a terápiás válasz megjelenése 1-3 hét, és a kezelés elhagyását követően körülbelül ugyanennyi idő alatt térnek vissza a tünetek. A terápiát a tavaszi remissziós időszakig kell folytatni, azonban a tünetek konszolidálódását követően a napi adagot egyénileg mérlegelve 15-20 perces kezelésre lehet csökkenteni (Terman és mtsai, 2005; Westrin és mtsai, 2007). A remisszió után, a következő év kora őszi időszakában megkezdett fényterápiás kezelés kivédheti a súlyosabb tünetek megjelenését a következő téli időszakban (Partonen és mtsai, 1996a). A fényterápiának is lehetnek mellékhatásai, elsősorban fejfájás, émelygés, hányinger, homályos látás, a szemek megerőltetése és agitáció. A fényterápia alkalmazásának nincs abszolút ellenjavallata (rethinopathia esetén relatív az ellenjavallat), azonban bipoláris I zavarban (depresszió mániával) a fényterápiát javasolt hangulatstabilizálóval kombinálni (Terman és mtsai, 2005; Westrin és mtsai, 2007).

Fontos figyelembe venni, hogy a fényterápiás kezelés (mint monoterápia) nem mindenki számára megfelelő, Terman és munkatársai vizsgálatában a betegek 47%-nál

nem érte el a kívánt terápiás hatást, és mindössze 43%-uknál jelentkezett a teljes remisszió a kezelések végére (Terman és mtsai, 1989).

Hajnal szimulálása (Dawn simulation)

Ez a technika a nyári hajnalodást szimulálja egy lámpa segítségével a hálósobában, és azon a megfigyelésen alapszik, hogy a reggeli fény képes a cirkadián ritmust korábbra tolni, ezzel javítani a téli depresszió tüneteit. Az elektronikus szerkezet 90 perccel a tervezett ébredés előtt fokozatosan 250 luxig emeli a szobában a fény mennyiségét, így szimulálva a nyári pirkadatot. Egy APA (American Psychiatry Association) által készített szisztematikus összefoglaló tanulmány öt, a témában végzett kutatás eredményét vetette össze. A meta-analízissel vizsgált hajnal szimuláció hatásának mértéke 0.73 (effect size) volt placebóval szemben, azonban a vizsgálati csoportok mérete miatt további kutatásokra van szükség (Golden és mtsai, 2005).

Melatonin és agomelatin kezelés

A reggeli órákban bevett melatonin késlelteti, a délutáni vagy kora esti órákban bevett adag pedig sietteti a cirkadián ritmust. Lewy elképzelése szerint a jet lag kezelésére ajánlott mennyiségnél (5 mg) jóval kevesebb melatonin is elegendő lehet a késleltetett fázisú szezonális affektív zavarban szenvedő betegek kezelésére, vizsgálatai alapján már 0.5 mg este bevett melatonin korábbra hozta az elalvás idejét (Lewy, 2002). Nagyobb mennyiségű melatoninnak a járművezetést is befolyásoló, álmosító mellékhatása lehet. Ezt kivédendő, a nagyobb mennyiségű melatonint három-négy részletre elosztva, 0.75-1.25 mg-os dózisban az ébredést követő 7-8 órával, 2-3 óránként lehet adagolni (Lewy, 2002). Egy másik kutatás szerint azonban a reggel 7-kor vagy este 11-kor, 1 héten át alkalmazott 5 mg-os melatonin nem javította a depressziós tüneteket téli depressziósokban (Wirz-Justice 1990).

Az agomelatin alkalmazását is (MT₁ és MT₂ receptor agonista és szerotonin-2C receptor antagonist) vizsgálták téli szezonális depressziósok esetében. Egy 37 főt bevonó, tizennégy hetes nyílt vizsgálatban fix, 25 mg/nap dózisú este alkalmazott kezelés a második héttől szignifikánsan csökkentette a SAD tüneteit (Pjerk, 2007).

2.5.3 Neurotranszmitterek

A hangulatzavarok és a cirkadián ritmus biológiai hátterének összefüggései máig nem tisztázottak, de valószínűsíthető, hogy a molekuláris óra hatással van számos neurotranszmitter-rendszer funkciójára is. Napszaki ritmus mutatható ki a szerotonin, noradrenalin és dopamin szintjének változásában, illetve napszaki ritmust mutat az e neurotranszmitterek szintézisében szerepet játszó enzimek funkciója is (Barassin és mtsai, 2002; Castaneda és mtsai, 2004; Weber és mtsai, 2004; Weiner és mtsai, 1992).

Bár a dopamin és a noradrenalin szerepét is vizsgálják, elsősorban a szerotonin került a kutatások fókuszába. Szezonális ingadozást mutattak ki egészséges emberek központi és perifériális szerotonin szintjében és a szerotoninvisszavételben (Lambert és mtsai, 2002). Emellett télen alacsonyabb, nyáron pedig magasabb a hipotalamuszban található szerotonintranszporter mennyisége (Neumeister és mtsai, 2000). A hipotalamusz „evés-központjában” a szerotonin alacsony szintjét teszik felelőssé a SAD-esek körében a megnövekedett szénhidrátéhségért és bevitelért (Mischoulon és mtsai, 2010; Rosenthal és mtsai, 1989). Több vizsgálat kimutatta, hogy akár egy rövid ideig tartó triptofán depléció is képes megfordítani a fényterápia antidepresszív hatását, alátámasztva ezzel a szerotonin szerepét a SAD patomechanizmusában (Lam és mtsai, 1996b; Neumeister és mtsai, 1997). További vizsgálatok a katekolaminok szerepére világítottak rá a SAD patogenezisében. A retina fényérzékenysége, ami a retinában lévő dopamintól is függ, alacsonyabb a szezonális affektív zavarban szenvedők esetében, mint egészséges kontroll személyekben (Hebert és mtsai, 2004). Neumeister és munkatársai (1998) vizsgálatában fényterápiás kezelést követően remisszióba került SAD-es betegek esetében a triptofán- és katekolamin depléció egyaránt a tünetek relapszusát eredményezte, ami arra utal, hogy a fényterápia valószínűleg több neurotranszmitter-rendszer közvetítésével fejti ki hatását. A nyári remissziós fázisban vizsgált szezonális affektív zavarban szenvedő betegek szintén robusztus visszaesést produkáltak katekolamin depléciót követően, alátámasztva ezzel a dopamin és/vagy noradrenalin diszfunkció direkt szerepét a téli depresszióban (Lam és mtsai, 2001a). További vizsgálatokban a trombociták [3H]imipramin kötési sűrűségét (Bmax) vizsgálták szezonális affektív zavarban szenvedőknél, nem-szezonális depressziósoknál és egészséges alanyoknál fényterápiás kezelés előtt és után. A klinikai tünetek

javulásával párhuzamosan a Bmax is növekedett a szezonális affektív zavarban szenvedő betegeknél (Szadoczky és mtsai, 1989; Szadoczky és mtsai, 1991), viszont nem történt változás a Bmax-ban sem a nem-szezonális depressziósoknál, sem az egészséges csoportban.(Szadoczky és mtsai, 1991).

2.5.3.1 Farmakoterápiás kezelés

A szezonális affektív zavar kezelésében a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek a szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI). A fluoxetin (20 mg/nap) (Lam és mtsai, 1995) és a szertralin (50-200 mg/nap) (Moscovitch és mtsai, 2004) bizonyultak a leghatékonyabbnak, de a citalopramról (20-40 mg/nap) (Martiny és mtsai, 2004) is bebizonyosodott, hogy hatékonyabb a placebónál a fényterápiás kezelést követő relapszus kivédésében.

Escitaloprammal (10-20 mg/nap) végzett 8 hetes nyílt vizsgálat során szignifikánsan csökkentek a depresszív és az atípusos tünetek. Pjrek és munkatársai (2009) két, 6 hetes nyílt vizsgálat összevont elemzését (pooled analysis) végezte el escitaloprammal (SSRI, 10-20 mg/nap) és reboxetinnel (SNRI, 8 mg/nap). A reboxetin egy hét után, míg az escitalopram két hét után csökkentette a tüneteket, azonban a reboxetinnel több kellemetlen mellékhatása volt.

Mindössze egyetlen kutatás során vizsgálták, hogy a kora ősszel elkezdett antidepresszáns kezelés kivédi-e a tünetek megjelenését: a bupropion 300 mg/nap dózisban 15.7%-ra csökkentette a téli depressziós epizód visszatérésének valószínűségét. Azonban jelentős placebohatást mértek: a csoport mindössze 28%-ánál jelent meg téli depressziós epizód placebo kezelést követően (Modell és mtsai, 2005). Nyílt klinikai vizsgálatokban a reboxetin is hatékonynak bizonyult a szezonális affektív zavar kezelésében (Hilger és mtsai, 2001), míg a moclobemid csökkentette a depresszió atípusos tüneteit (Lingjaerde és mtsai, 1993).

Egy mindössze 8 szezonális depresszióst bevonó kutatásban vizsgálták a mirtazapine hatását. A négy hetes 30 mg/nap dózisú vizsgálat végén szignifikánsan csökkentek a szezonális depresszió tünetei, a szert jól tolerálhatónak tartották, bár jelentkeztek a szedatív és testsúlyt érintő mellékhatások (Hesselmann és mtsai, 1999).

Az egyik kritika a fényterápiás kezeléssel kapcsolatban, hogy szinte mindig az antidepresszánskezeléshez viszonyítva határozzák meg a fényterápia hatékonyságát.

Ezért Lam és munkatársai 96 beteggel végzett kettősvak vizsgálatban nyolc héten keresztül 10 000 lux fényterápiával és placeboval, illetve 100 lux fényterápiával és 20 mg/nap fluoxetinnel (2006) kezelték a betegeket. A depresszió pontszám mindkét csoportban csökkent, a válaszráta mindkét csoportban 67%, a remissziós ráta a fényterápiás csoportban 50%, a fluoxetin csoportban pedig 54% volt. A fényterápiás kezelést követően a tünetek már 1 hét után javulást mutattak, és kevesebb mellékhatást tapasztaltak a fluoxetinhez képest (agitáció, alvás zavarok és palpítáció), azonban az alkalmazott terápia mindkét csoportban jól tolerálható volt. A súlyosabb tüneteket produkáló betegeket külön vizsgálva szintén nem mutatkozott eltérés a kétféle kezelés hatékonyságában és válasz/remissziós rátában.

2.5.4 D₃ vitamin

A D₃ vitamin szerepét a szezonális affektív zavar etiológiájában először Stumpf és Privette vetette fel 1989-ben (Stumpf és mtsai, 1989). A 7-dehidrokoleszterin a bőrben ultraibolya-B sugárzás hatására D₃ vitaminná alakul, ami előbb a májban, majd a vesében alakul tovább 25-hidroxi-D-vitaminná (25(OH)D), majd tovább az aktív 1.25-dihidroxi-D-vitaminná (1.25(OH)₂D), mely elősegíti a kalcium és a foszfor felszívódását a bélből. Ez a biológiailag aktív metabolit ami bekötődik a D vitamin receptorokhoz (Bertone-Johnson, 2009). A Föld nagy részén a napsütéses hónapok során elegendő mennyiségű D vitamin termelődik már minimális fény hatására is. Holick és munkatársai (2005) mérése alapján a napközbeni, arcot, karokat és kezeket érő 5-15 perces fény (napsugárzás nélkül is) már elegendő a napi szükségletet fedező körülbelül 1000 NE D₃ vitamin termelődésére. A fénytől elzárt emberek esetében a 800-1000 NE/nap D₃ vitamin bevitel tűnik megfelelőnek az 25(OH)D optimális szintjének eléréséhez (30-40 ng/ml) (Holick, 2008). Ez a mennyiség még bőven a toxikus D vitamin szint alatt marad (≥ 150 ng/ml), ahhoz ugyanis hosszútávon 10 000 NE/nap feletti dózisban kellene bevinni (Holick, 2008).

A D₃ vitamin depresszió és a SAD kialakulásában betöltött szerepe eddig tisztázatlan. Feltételezések szerint a nyári időszakban a magasabb ultraviola-B sugárzás hatására szintetizálódó több D₃ vitamin enyhíti, illetve megszüntetheti a depressziós tüneteket, míg a téli időszakban a fény hiánya miatt nem termelődik elegendő

mennyiségű vitamin (Partonen, 1998). D₃ vitaminhiány esetén erősödik a mellékpajzsmirigy hormontermelése. Idős, nem szezonális depresszióban szenvedő páciensek esetében alacsony szérumszintű 25(OH)D és magas szérumszintű parathormon szintet tapasztaltak (Hoogendijk és mtsai, 2008).

Több randomizált-kontrollált kutatás során vizsgálták a kívülről bevitt D₃ vitamin szezonális affektív zavar tüneteinek csökkentő hatását, de az eredmények sokszor bizonytalanok, mert a vizsgálat vagy rövid ideig tartott (Lansdowne és mtsai, 1998) vagy nagyon kis elemszámú volt (Gloth és mtsai, 1999). Vieth és munkatársai (2004) 82 D₃ vitamin hiányos felnőttet kezeltek három hónapon keresztül két egymást követő télen. Az egyik csoport 4000 NE/nap, míg a másik 600 NE/nap D₃ vitamint kapott decembertől februárig. Enyhe javulást tapasztaltak a jóllétet (well-being) mérő skálán a magasabb dózist szedők esetében, de az eltérés nem volt szignifikáns. Egy másik 250 nővel végzett (43-72 év) randomizált vizsgálatban a résztvevőket 1 éven át 400 NE+377 mg kalcium/nap vs. csak kalcium kezelésbe vonták be, monitorozva a depresszív tüneteket és a vér 25(OH)D és 1.25(OH)₂D szérumszintjét, azonban a D₃ vitamin metabolitjainak szintje nem korrelált a depresszió pontszámokkal (Harris és mtsai, 1993). Egy ennél sokkal relevánsabb dózissal, 1621 70 év körüli nő bevonásával végzett randomizált vizsgálatban (800 NE D₃ vitamin és 1000 mg/nap kalcium) sem találtak javulást a mentális és fizikai jóllétben a téli időszak alatt (Dumville és mtsai, 2006).

Két kutatás során is vizsgálták a fényterápia D₃ vitamin metabolit szintre gyakorolt hatását, de nem találtak összefüggést, így valószínűtlen, hogy a fényterápia hatására bekövetkező javulás hátterében a D₃ vitamin közvetítő szerepet töltenek be (Oren és mtsai, 1994; Partonen és mtsai, 1996b).

2.6 A pszichés struktúrák szerepe

2.6.1 Személyiségdimenziók és személyiségzavarok

A hangulatzavarok nagymértékű komorbiditást mutatnak személyiségzavarokkal és/vagy személyiségdimenzió abnormalitásokkal. A depresszióval legtöbbször együtt járó személyiségzavar a C clusterhez tartozó elkerülő, függő, obszesszív-kompulzív és passzív-agresszív személyiségzavarok kategóriájába tartoznak. A személyiségzavarok

megjelenésének prevalenciája téli depresszióban magasabb, mint az átlag populációban, de alacsonyabb, mint a nem szezonális MD-ban. Schultz vizsgálatából kiderült, hogy a téli depressziósok közel egyharmadának van személyiségzavara (Kasper és mtsai, 1988).

Schultz és munkatársai az MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) személyiségteszttel vizsgáltak szezonális depressziósokat és azt találták, hogy az összes dimenzióban az értékek a normál övezetben mozogtak (40-70 T-ig), kivéve egy enyhe emelkedést a pszichopátia skálán (Pp). A MD csoporttal összehasonlítva az értékek alacsonyabbak maradtak az összes skálán. Azonban a kontrollokkal összehasonlítva a skálák átlagértékei magasabbak voltak a szezonális depressziós csoportban (Kasper és mtsai, 1988).

Lilie és munkatársai téli depressziósokkal vett fel MMPI és Millon Klinikai Multiaxiális Leltárt (Millon Clinical Multiaxial Inventory¹, MCMI) télen, az akut fázisban és nyáron a remisszióban. A téli időszakban 60%, a nyáriban csak 35%-os abnormalitást talált egyes személyiségdimenziókban (Lilie és mtsai, 1991).

Schuller (1993) és munkatársai 24 téli depresszióost és 17 nem szezonális depresszióost hasonlított össze az akut depresszív fázisukban egy depresszió kérdőívvel (Depressive Experience Questionnaire, DEQ) és az MCMI-vel. A téli depressziósok szignifikánsan alacsonyabb pontot értek el a DEQ önkritika és dependencia alskáláján mint a MD-s csoport. Az MCMI klinikai kérdőíven a téli depressziós csoport magasabb pontot kapott a nárcisztikusság skálán és alacsonyabb pontot a skizotípiá és az elkerülő személyiséget mérő skálákon. Schuller vizsgálatából kiderült, hogy a major depressziósokhoz képest a SAD-esek szociálisan kevésbé szorongóak, kisebb a szociális izolálódásuk, ezért szubjektíven is kevésbé érzik magukat egyedül. Ezen kívül megállapítható, hogy a major depressziósok érzékenyebbek az elutasításra és sokkal jobban törődnek mások véleményével, mint a szezonális depresszióban szenvedők. Ezeket a megállapításokat támasztja alá az alacsonyabb pontszám az elkerülő személyiséget mérő skálán (Schuller és mtsai, 1993).

¹ MCMI – Millon által 1985-ben közzétett klinikai kérdőív, mely 11 típusú személyiségzavart mérő skálát tartalmaz.

2.6.2 Személyiségvonások

A Big-5 (nagy ötök) elmélet öt személyiségvonás alapján jellemez: barátságosság, extroverzió, lelkiismeretesség, neuroticizmus és nyíltság. A vonásokat vizsgáló tesztek közül a legtöbbet alkalmazott a NEO-PI, NEO-PI-R és a NEO-FFI, a rövidített verzióból pedig a BFI-44 kérdőív.

Bagby és munkatársai 1996-ban hasonlítottak össze SAD és MD csoportot a NEO-PI-R segítségével az akut depresszív epizódjuk alatt. Eredményeikből kiderült, hogy a Nyíltság skálán a SAD-ben szenvedő betegek szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el, mint az akut MD-s csoport, valamint szignifikánsan magasabbat a normatív értékekhez képest is. A Nyíltság alskálák részletesebb elemzéséből kiderült, hogy az esztétikai érzék, a nyitottság az érzelmekre és a nyitottság a gondolatokra vagy ötletre alskálákon a SAD-es csoport magasabb pontszámot ért el, mint az MD csoport. Az akut szezonális depresszióban szenvedő személyek emocionálisabbnak, esztétikailag érzékenyebbnak, az új gondolatokra és ötletre nyitottabbnak, ezen kívül a boldogságot és a boldogtalanságot is intenzívebben megélik bizonyultak, mint az MD és a kontroll csoport (Bagby és mtsai, 1996).

Sachs és kutatócsoportja (1996) NEO-FFI kérdőívvel vizsgáltak 22 SAD-es páciens, fényterápia előtt és után. Fő célkitűzésük a szezonális depresszióban fellépő jellegzetes személyiségváltozások azonosítása volt. Eredményeik azt mutatták, hogy a fényterápiát követően a neuroticizmus skálán tendenciaszerű csökkenés tapasztalható, és szintén tendenciaszerű, de növekedést találtak az extroverzió és barátságosság skálákon. A neuroticizmus csökkenése szignifikánsan korrelált a Hamilton-féle Depresszió skála összpontszámában tapasztalt csökkenéssel (Sachs és mtsai, 1996).

Jain és munkatársai (1999) SAD-es és bipoláris depressziósokat hasonlított össze kezelés előtt és után NEO-PI-R-al. A már korábban Bagby-ék által közölt nyíltság skálán mérhető emelkedést Jain-ék is kimutatták. A SAD-es kísérleti csoport a kezelést követően magasabb extroverzió és szignifikánsan alacsonyabb neuroticizmus értékeket mutatott, mint a bipoláris csoport (Jain és mtsai, 1999)

Lingjaerde és csoportja (2001) norvég téli depressziósokat vizsgált a nyári, tünetmentes időszakban, a norvég populációra standardizált Big-5 kérdőívvel. Eredményeik szerint a téli depressziósok alacsonyabb emocionális stabilitást (magasabb neuroticizmust), alacsonyabb extroverziót, alacsonyabb barátságosságot és magasabb

lelkiismeretességet mutattak, mint az átlag populáció. A Bagby és Jain által talált emelkedett nyíltság értékeket nem sikerült reprodukálniuk (Lingjaerde és mtsai, 2001).

Enns és munkatársai kérdésfeltevése az volt, hogy a Lingjaerde-ék által talált eredmények vajon a kulturális különbségekből adódhattak-e, vagy esetleg más szempontok játszhattak szerepet az eltérő eredményekben. Kísérletükben kanadai szezonális depressziósokat vizsgáltak a nyári hónapokban, NEO-FFI és NEO-PI-R tesztet is felvettek. Az eredményeik alapján a következő megállapításokat tették: a SAD páciensek személyiségprofilja eltér, mind az MD-s, mind az átlag populációhoz képest. Továbbá a nyíltság skála emelkedettségét állandó, és egyedi jellemzőnek tekintik a SAD-ben (Enns és mtsai, 2006)

2.6.3 Temperamentumok

A szezonális depressziósok körében végzett eddigi temperamentum vizsgálatok a Cloninger-féle (1987) temperamentum felfogásból indultak ki. Cloninger szerint a temperamentum veleszületett, genetikailag determinált dimenzió, mely egy életen át jellemzi a személyt. Három dimenziót különböztet meg: újdonság keresés (novelty seeking, NS), ártalomkerülés (harm avoidance, HA) és jutalomfüggés (reward dependence, RD). Több vizsgálat is kimutatta, hogy a major depresszióban tapasztalható hangulatváltozások együtt járnak az ártalomkerülés skálával (Goel és mtsai, 2003). A szezonális depresszióban is kimutattak hasonló összefüggéseket.

Reichborn-Kjennerud és Lingjaerde (1996) vizsgálata a téli depressziósok fényterápiás kezelés kimenetelét befolyásoló személyiség jegyekre vonatkozott, elemezték a személyiségvonások és a temperamentumok befolyásoló hatását. Eredményeik azt bizonyították, hogy mennél magasabb volt a téli depresszióban szenvedők pontjai az ártalomkerülés (HA) skálán, annál eredménytelenebb volt a fényterápiás kezelésük (Reichborn-Kjennerud és mtsai, 1996).

Goel és munkatársai téli szezonális affektív zavarosokkal TCI kérdőívet vettek fel a depresszív fázisukban, fényterápia előtt, után és a remisszív, tavaszi időszakban. A fényterápiás kezelés előtt volt a legmagasabb a HA skála értéke, majd a kezelést követően szignifikánsan csökkent, végül a tavaszi időszakban további szignifikáns HA skála csökkenést találtak. A SAD-es csoportban voltak a fényterápiára reagálók és nem

reagálók, de Goelék nem találtak különbséget a két csoportban a TCI pontszámokban a felvétel egyik időpontjában sem (Goel és mtsai, 2003).

Egy japán kutatásban külön vizsgálták a nyári és téli depressziósok temperamentumprofilját. A téli SAD csoport magasabb pontszámot ért el az újdonság keresés és ártalomkerülés skálákon, míg a nyári SAD csoportban az ártalom keresés skála értékei voltak szignifikánsan magasabbak a normál populációhoz képest (Maeno és mtsai, 2005).

A szezonális depressziót a Cloninger-féle temperamentum felfogásból kiindulva vizsgálták, és nem végeztek még olyan kutatást, ami az Akiskal-féle affektív temperamentum elmélet keretében vizsgálta volna a szezonalitást és/vagy a szezonális depressziót. Akiskal (2005) öt temperamentum típust különít el: szorongó, ciklotím, irritábilis, hipertím és depresszív, melyek a személyiség stabil jellemzői és az affektív kórképekre való hajlamot hordozzák magukban, emellett azonban adaptív szerepet is betölthetnek. Valószínűnek tartja, hogy a temperamentumban elsőként manifesztálódó viselkedéssjegyek a hangulat szabályozásának zavarát jelenthetik, továbbá öröklött jellegűnként fogva mentesek a környezeti hatásoktól, ami az endofenotípusként való értelmezésüket is lehetővé teszi (Akiskal és mtsai, 1992; Gonda és mtsai, 2006; Whittle és mtsai, 2006).

A cloninger-i TCI és az akiskal-i TEMPS-A temperamentum kérdőívek összevetéséből kiderült, hogy az ártalomkerülés skála pozitív együttjárást mutatott a depresszív, és szorongó temperamentummal, negatív a hipertímmel. Az újdonság keresés skála pedig a ciklotím és irritábilis temperamentummal korrelált pozitívan (Rózsa és mtsai, 2006). A továbbiakban érdemes megvizsgálni a szezonális és a szezonális depresszió összefüggéseit az affektív temperamentumokkal.

2.6.4 Integratív kognitív-viselkedéses modell

Kognitív viselkedésterápiával foglalkozó kutatások rámutattak, hogy a jellegzetes információfeldolgozási és gondolkodási hibák, mint a negatív automatikus gondolatok, diszfunkcionális attitűdök és a negatív attribúciós stílus szezonális depresszióban is azonosíthatók (Hodges és mtsai, 1998; Levitan és mtsai, 1998b; Rohan és mtsai, 2004; Rohan és mtsai, 2003).

Szintén érdekes összefüggést találtak a téli depresszió és a válaszadási stílusok között. Az elmélet kétféle stílust feltételez, a ruminálót (tépelő, analizáló) és az elterelőt (aktív cselekvésesen kerüli el a depresszív hangulatot) (Nolen-Hoeksema és mtsai, 1999). A ruminációs válaszadási stílus emelkedett gyakoriságát írták le szezonális depresszióban. Két vizsgálat is kimutatta, hogy SAD esetében a kora őszi rumináció gyakorisága összefügg a téli depresszió súlyosságával (Rohan és mtsai, 2003; Young és mtsai, 2003a).

A téli szezonális depresszió integratív kognitív-viselkedéses modelljét Kelly J. Rohan és munkatársai dolgozták ki 2002-ben. Vizsgálataik alapján megkülönböztettek fiziológiai érzékenységet (környezeti ingerre, például a fotoperiódus vagy a cirkadián ritmus változására reagálók) és pszichológiai érzékenységet, ami tartalmazza a negatív kognitív faktorokat (ide tartoznak a negatív gondolati sémák, a rumináció és a maladaptív sémák) és a viselkedéses faktorokat (viselkedéses előhangoltság, klasszikusan kondicionált pszichofiziológiai feltételes reakciók, melyek az alacsony környezeti fényre jelennek meg) (Rohan, 2005b).

Az elmélet a SAD kialakulását két lehetséges irányból magyarázza. Az egyik út az olyan környezeti ingerekre kialakult válasz, mint a fény, az évszakok váltakozása, az időjárás, páratartalom, stb., ami a meglévő fiziológiai és a pszichológiai érzékenység együttes jelenlétét és aktiválódását feltételezi. Míg a másik út csak a pszichológiai érzékenység meglétére épít, és a tünetek megjelenését a pszichológiai elvárások, a tanult viselkedések és tapasztalatok már önmagukban is SAD-et aktiváló hatásával magyarázza. Az elmélet számol a fiziológiai háttérrel is, de azt állítja, hogy a tünetek „beindulása”, nemcsak a környezeti ingerek felől kezdődhet, hanem a pszichológiai elvárások irányából is. A modell szerint a páciens a téli időszakra eső ismétlődő major depressziós epizód következtében mintegy megelőlegezi, anticipálja a tüneteket a következő őszi folyamán, ezáltal aktivizálja a fiziológiai érzékenységét és megjelenik a szezonális ismétlődést mutató depresszió.

2.6.4.1 Kognitív-viselkedéses terápia

A szezonális affektív zavar kezelésében a Rohan által kidolgozott kognitív viselkedésterápia hatékony eljárásnak bizonyul (Rohan és mtsai, 2004), a vizsgálatban 26-an vettek részt. A 12 ülésből álló kezelés során hat héten át heti két 1-1.5 órás ülésre

kerül sor, mivel figyelembe kell venni, hogy a depressziós epizód korlátozott ideig (az évszak végéig) áll csak fenn (ha a terápia kitolódna a természetes remissziós időszakra, a hatást nem lehetne egyértelműen a terápiának tulajdonítani). A kognitív újrastrukturálás középpontjában a negatív automatikus gondolatok és sémák állnak a téli hónapokkal való megküzdés új elemként jelenik meg a depresszió kezelésében. A terápia során a főbb feladatok: a környezet, a kogníció és a viselkedés szerepének és hatásának tisztázása, tudatosítása a betegségben; a célok megfogalmazásánál a téli időszakokkal való megküzdés javítása; a „téli hibernált” állapotból való kijutás a tevékenységek növelésével, vagy újak keresésével, az alacsony fényvel, időjárással érkező negatív gondolatokkal való megküzdés (Rohan, 2005a).

2.7 A genetikai tényezők szerepe

A szezonális affektív zavar hátterében meghúzódó genetikai mechanizmusok feltárását célzó kutatások többféle megközelítést alkalmaznak, köztük családvizsgálatokat, ikerkutatásokat, kandidáns gén asszociációs vizsgálatokat és teljes genom asszociációs vizsgálatokat. Családvizsgálatokban kimutatták, hogy a SAD-ben szenvedők elsőfokú rokonai körében 25-67%-ban fordulnak elő olyan személy, aki szintén szezonális depresszióban szenved (Allen és mtsai, 1993; Sohn és mtsai, 2005; Thompson és mtsai, 1988; White és mtsai, 1990). Egy közel 4700 ikerpárból álló mintán végzett ausztráliai SAD vizsgálatban azt találták, hogy a genetikai faktorok a variancia 29%-ért felelősek (Madden és mtsai, 1996), míg egy Kanadában végzett felmérés eredményei szerint a genetikai tényezők a teljes variancia 45-69%-át magyarázzák (ezért a különbségért az ország északabbi kitettsége felelős) (Jang és mtsai, 1997; Rosenthal és mtsai, 1986).

Egyéb affektív zavarok hátterében betöltött jól ismert szerepük miatt a szezonális affektív zavarral kapcsolatos genetikai kutatások során kézenfekvő a monoamin rendszert kódoló gének vizsgálata, így a jelentősebb kandidáns gének a szerotonin transzporter (5HTTLPR), az 5HTR2A, az 5HTR2C (a szerotonerg rendszerrel később részletesen foglalkozunk) és a dopamin-4 receptor (DRD4) gének, ezeken kívül a G protein és a cirkadián óragének kerültek a kutatók fókuszába.

A dopamin D4 receptor gén 7R allélja közvetlenül nem mutatott együttjárást a szezonális affektív zavarral, de olyan SAD-esek esetében, akik gyerekkori ADHD-ben szenvedtek és magasabb testtömeg indexel rendelkeztek, gyakoribb volt a 7R jelenléte (Levitan és mtsai, 2004b). Levitan és munkatársai (2004a) egy másik vizsgálatában SAD-ben szenvedő, időszakos falási rohamoktól szenvedő nők körében szintén gyakoribb volt a 7R hordozás.

Nem-szezonális depresszióban már korábban vizsgálták a posztzinaptikus szignáltranszdukcióban szerepet játszó G-protein rendszer szerepét. A G β 3-alegység génjén található C825T polimorfizmus befolyásolja a G-protein kapcsolt ingerre adott intracelluláris választ (Siffert és mtsai, 1998). Avissar és munkatársai (1999) a G-protein diszfunkciójára mutattak rá szezonális affektív zavarban; a G β -alegység csökkenése tapasztalható a perifériális leukocitákban. Egy másik vizsgálatban a SAD-es betegek körében gyakoribb volt a G β 3-alegység gén 825 T alléljának előfordulása, míg a szezonálisra érzékenyebbek körében nem volt különbség a két allél frekvenciájában (Willeit és mtsai, 2003b). Más vizsgálat nem erősítette meg az összefüggést (Johansson és mtsai, 2004).

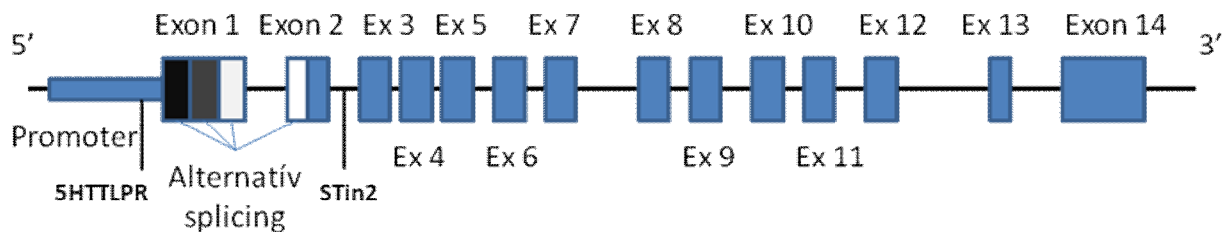
A cirkadián óra génekkel végzett kutatások során Johansson és munkatársai (2003) vizsgálták a clock, a period2, a period3 és a NPAS2 szerepét a SAD-ben és szezonálisban. Egyedül az NPAS2 471 Leu/Ser polimorfizmus esetében a Leu allél mutatott összefüggést a szezonális affektív zavarral.

2.7.1 A szerotonin transzporter gén és polimorfizmusa az 5HTTLPR

A szerotonin transzporter (SERT) szezonális affektív zavarban játszott szerepét valószínűsíti, hogy az SSRI és kifejezetten a triciklikus antidepresszívumok hatékonynak bizonyulnak a zavar kezelésében (Westrin és mtsai, 2007).

A szinaptikus résbe ürülő szerotonin visszavételéért a preszinaptikusan elhelyezkedő szerotonin transzporter 12 transzmembrán doménből álló, Na⁺/Cl⁻ grádiens által működtetett fehérjéje a felelős. A SER, a legnagyobb sűrűségben a raphe nucleusban és olyan, szerotonerg rostok által innervált területeken fordul elő, mint a cortex, az entorhinális cortex, hippocampus, amygdala, substantia nigra, putamen és hypothalamus (Hahn és mtsai, 2002; Lieben, 2004.).

A humán szerotonin transzporter gént az SLC6A géncsaládba tartozó SLC6A4 gén kódolja. A gén a 17. kromoszómán helyezkedik el (17q11.1-q12) 40 kb hosszúságú és 14 exonnal rendelkezik. Az alternatív promótereknek köszönhetően többféle mRNA termék íródik át a génről (Hahn és mtsai, 2002).



5. ábra Az SLC6A4 gén struktúrája, promóter, alternatív promóter régiói és exonjai. Ex= Exon

Az egyik első génvariáns, amit a génen leírtak a PstI RFLP volt a 3' UTR-ben (untranslated régió) (Gelernter és mtsai, 1994), de a továbbiakban két másik polimorfizmus került az intenzív kutatások központjába. A 3. intronban található a STin2 VNTR (variable number tandem repeat – változó számú tandemismétlődés) polimorfizmus, ami 17 bázispár 9, 10 és 12 ismétlődést tartalmazhatja. Az STin2 annak ellenére erős befolyást gyakorol a gén transzkripciójára, hogy nem kódoló és nem is promóter régióban helyezkedik el (Lesch és mtsai, 1995). A 10 ismétlődést tartalmazó allél gyakorisága a populációk között nagy változatosságot mutat, 2% a japánok, míg 47% az európai származású amerikaiak között (Gelernter és mtsai, 1999; Gelernter és mtsai, 1997). A 12 ismétlődést tartalmazó allélhoz nagyobb transzkripciós aktivitást kötnék, melyet összefüggésbe hoztak a depresszió kialakulásával. Azonban egy későbbi metaanalízis nem támasztotta alá a 3 VNTR érintettségét sem unipoláris, sem pedig bipoláris depresszióval (Furlong és mtsai, 1998).

A másik jelentős polimorfizmus, mely a kutatások középpontjába került a szerotonin transzporter gén promóter régiójában elhelyezkedő, Heils és munkatársai által leírt 5HTTLPR inzerció-delécións polimorfizmus (1996). A polimorfizmus két gyakori allélvariánsa az *S* (rövid) illetve az *L* (hosszú) allél, a rövidebb *S* allél esetén 44 bázispár delécións történik a -1212 és -1255 bázispár között, így a szekvencia *S* allél esetén 484 bp, míg hosszú *L* allél esetén 528 bp hosszú (Heils és mtsai, 1996). Kaukázusi populáción vizsgálva 0.61 az *L*, míg 0.39 az *S* allél gyakorisága (Delbruck és mtsai, 1997; Hahn és mtsai, 2002). További ritka allélvariánsokat is találtak, mely

polimorfizmusok 15, 19, 20 és 22 ismétlődést tartalmaznak (Delbruck és mtsai, 1997; Gelernter és mtsai, 1997; Michaelovsky és mtsai, 1999). Az *L* allél nagyságrendileg háromszoros transzkripció aktivitást jelent az *S* allélhoz képest (Heils és mtsai, 1997; Heils és mtsai, 1996; Lesch és mtsai, 1996), így az *S* allél jelenléte esetében a szerotonin transzporter kisebb számban áll rendelkezésre, ami a szerotonin visszavétele csökkenését eredményezi (Canli és mtsai, 2007; Heils és mtsai, 1996).

Az 5HTTLPR-t kiterjedten vizsgálták a pszichiátriai zavarok vonatkozásában, így felmerült az érintettsége hangulatzavarok (major depresszió, disztímia), szorongásos zavarok (generalizált szorongás, posztraumatikus stressz szindróma, pánik zavar, szeparációs szorongás, szociális fóbia, agorafóbia, obszesszív-kompulzív zavar, túlzott szorongásos zavar [overanxious disorder]), evés zavarok, viselkedés zavarok, antiszociális személyiségzavar, oppozíciós zavar, figyelemhiányos hiperaktivitás zavar és szerabúzus esetében is (Hahn és mtsai, 2002). Ellentmondásos eredményeket találtak az 5HTTLPR allél gyakoriság és a hangulatzavarok között.

A kutatások során felmerült, hogy a szerotonin transzporter közvetett úton, viselkedéses endofenotípusokon és/vagy pszichés struktúrákon keresztül növeli a morbiditást. Lesch és munkatársai 1996-os cikkükben összefüggést találtak a NEO-PI-R-al mért neuroticizmus és az *S* allélhordozás között, továbbá a TPQ által mért magasabb ártalomkerülés is asszociációt mutatott az *S* variánssal (Lesch és mtsai, 1996). Kutatócsoportunk vizsgálatában az *S* allélhordozás összefüggést mutatott a depresszióval, szorongással, és a depresszív komponenst is hordozó affektív temperamentumokkal (depresszív, ciklotím, szorongó, irritábilis). Az *S* variánst hordozók hajlamosabbak a fokozott szorongásra, a depresszióra, és nagyobb valószínűséggel tartoznak valamelyik, depresszív komponenst hordozó temperamentumcsoportba. Továbbá, ha csak a depresszió fizikai és vegetatív tüneteit vizsgáltuk, az összefüggés még erősebbnek mutatkozott (Gonda és mtsai, 2009a; Gonda és mtsai, 2009b).

Az *S* allél hordozás gyakoribb volt a szezonalitással és a szezonális affektív zavarral küzdők körében (Rosenthal és mtsai, 1998), valamint a DSM-IV atípusos depresszió esetében is (Willeit és mtsai, 2003a). Azonban más vizsgálatok ezeket az eredményeket nem tudták megerősíteni és nem találtak összefüggést az *S* allél hordozás és a SAD és/vagy szezonális affektív zavar között (Enoch és mtsai, 1999; Johansson és mtsai, 2001).

2.7.2 Szerotonin-2A receptor és génje

Az 5-HT₂ receptor család szezonális affektív zavar patológiájában betöltött szerepe mellett szól, hogy számos, az évszakok változásával is összefüggő neuroendokrin funkció szabályozásában is részt vesz és a SAD terápiájában hatékony SSRI kezelés hatására változik az 5-HT_{2A} receptorok száma (Bagdy, 1996; Bagdy, 1998; To és mtsai, 1999).

Az 5-HT_{2A} receptor a szervezetben szinte mindenütt megtalálható, így pl. az erek falában, a retinában, a vaszkuláris és gasztrointesztinális simaizomsejtekben. A központi idegrendszerben a cortexben (neocortex, entorhinalis és piriform cortex, claustrum), a basalis ganglionok (nucleus caudatus, nucleus accumbens, tuberculum olfactorium), a dorsal thalamus, hypothalamus, hippocampus (CA1, CA2 és CA3 régiók), amygdala, superior colliculus, substantia nigra pars reticulata, pedunculopontine nucleus és a laterodorsal tegmental nucleus területén fordul elő nagy sűrűségben (Leysen, 2004; Roth, 2011; Serretti és mtsai, 2007). In-situ hibridizációs és immunhisztokémiai adatok alapján az 5-HT_{2A} receptorok a cortexben posztszinaptikusan helyezkednek el. Legnagyobb számban a lokális GABA-erg interneuronokon található, ahol aktivációjuk GABA felszabaduláshoz, így gátló posztszinaptikus potenciál kialakulásához vezet a piramidális sejteken (Leysen, 2004; Roth, 2011). Az agykéregben a glutamaterg piramissejtek apikális dendritjein is megtalálható, ahol aktivációjuk glutamátfelszabadulást okoz, növelve az excitatorikus posztszinaptikus potenciálok frekvenciáját és amplitudóját. A dopaminerg sejtek terminálisán (cortexben) és sejttestén (a ventrális tegmentális áréában) található 5-HT_{2A} receptorok a dopaminfelszabadulás szabályozásában vesznek részt. A bazális előagyban és az agytörzsi magvak kolinerg neuronjain (lateral septal nucleus és a Meynert-féle magok) is megtalálható (Leysen, 2004; Roth, 2011; Serretti és mtsai, 2007).

Az 5-HT_{2A} receptor G-fehérje (G_{αq}) kapcsolt, aktiválásakor a foszfolipáz C (PLC) hidrolizálja a PIP₂ foszfolipidet, melynek következtében IP₃ és DAG másodlagos hírvivők keletkeznek. Az IP₃ a sima endoplazmatikus retikulumon található receptoraihoz kötődve az intracelluláris Ca²⁺ szint növekedését eredményezi. A kiáramló kalcium ionok protein kináz C-t aktivizálnak (Leysen, 2004; Roth, 2011;

Sanders-Bush és mtsai, 2003). A receptor stimulációjának hatására kialakuló biológiai kaszkád számos gén, köztük a BDNF megváltozott expresszáldásához vezet, ezzel befolyásolva az antidepresszívumok hatékonyságát (Taylor és mtsai, 2005).

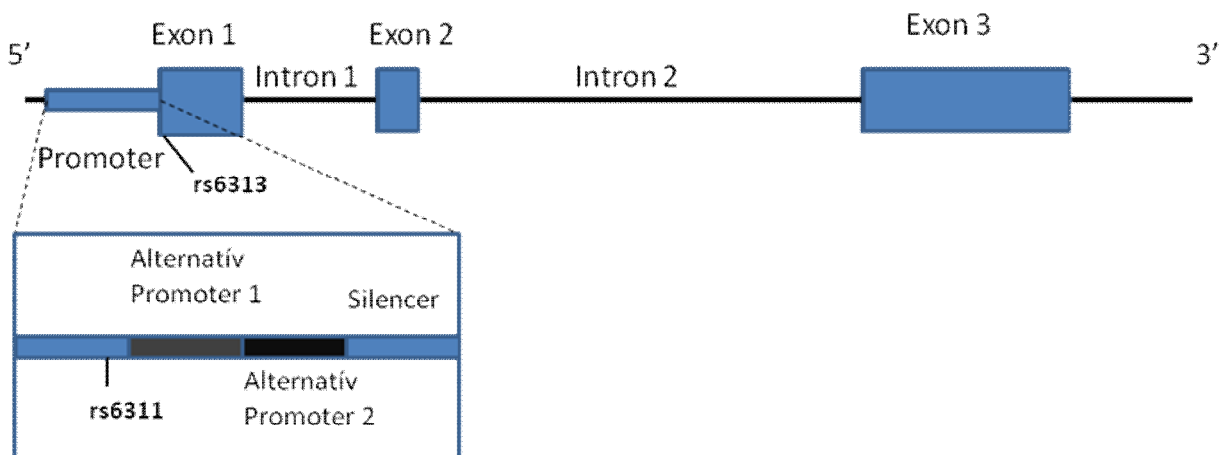
Az 5-HT_{2A} receptor agonistái hallucinációt és vasoconstriktiót okoznak. A legismertebb agonistája az LSD, ami feltételezhetően a cortex vagy a mezolimbikus dopaminerg transzmisszió befolyásolásával éri el hatását. A receptor antagonizálása segítségével csökkenthetők a skizofrénia negatív tünetei, továbbá javul az alvás minősége és növekedik a lassú hullámú aktivitást (slow wave sleep) (Leysen, 2004). Ez az alváshatás feltételezhetően a pedunculopontine-ben és a laterodorsális tegmenális nucleusban elhelyezkedő receptorokon keresztül valósul meg. Az 5-HT_{2A} receptor diszfunkcióját feltételezik számos további pszichiátriai megbetegedés hátterében, így a skizofrénian túl a depresszió, a szorongás, az OCD és az ADHD egyes tünetei mögött. Továbbá felmerült az 5-HT_{2A} érintettsége az anorexia nervosa, az aurás migrén és a perifériális fájdalom esetében is (Leysen, 2004; Raote és mtsai, 2007).

Depressziósok és öngyilkosok agyának post mortem vizsgálata során emelkedett 5-HT_{2A} receptor mennyiséget találtak (Arango és mtsai, 1990; Pandey és mtsai, 2002; Toth és mtsai, 1999; Turecki és mtsai, 1999). Ez összhangban van azokkal a PET vizsgálatokkal, melyekben az 5-HT_{2A} receptorsűrűség csökkenését találták antidepresszív kezelést követően (Meyer és mtsai, 2001; Yatham és mtsai, 1999). Gyógyszeresen nem kezelt major depressziósok PET vizsgálata során a frontális, parietális és occipitális cortex területén az 5-HT_{2A} receptor kötési potenciál emelkedését találták a kontroll csoporthoz képest (Bhagwagar és mtsai, 2006). A szerotonin-2A receptor agonisták jelentősen emelkedett BDNF² mRNS szintet eredményeztek bizonyos hippocampális és a neocortikális területeken. Azonban nem találtak növekedést 5-HT_{2A} antagonistá előkezelés esetében, ami rámutat a receptor stressz válasz közvetítésében játszott szerepére (Vaidya és mtsai, 1997).

² Az agyi neurotrofikus faktor (brain derived neurotrophic factor, BDNF) megnövekedett expressziója az idegsejtek neurogenézist serketni ezzel közrejátszva az antidepresszívumok terápiás hatékonyságában. A BDNF mRNS expressziója befolyással van a prefrontális cortex és a hippocampus neurogenézisére, csökkent szintje depresszív tünetek kialakulását eredményezheti (Raote és mtsai, 2007; Vaidya és mtsai, 1997).

A szerotonin-2A receptor gén (5HTR2A) a 13. kromoszóma hosszú karján (13q14-21 régió) helyezkedik el, 20 kb hosszúságú, 3 exonja 2 intront fog közre (6. ábra) (Chen és mtsai, 1992). Konzervatív génnek számít (egérben, hörcsögben, patkányban és emberben 90%-ban azonos), promóter régiója nem tartalmaz TATA szekvenciát és eddig négy lehetséges transzkripciós kiindulási helyet azonosítottak (Zhu és mtsai, 1995). Egy alternatív promóter régiója van, melytől downstream egy silencer elem található (Zhu és mtsai, 1995). A promóter régiótól upstream elhelyezkedő legtöbbet vizsgált SNP (single nucleotid polymorphism – egy pontos nukleotid polimorfizmus) az rs6311 (-1438 A/G vagy T/C). Ez egy aminosavcserét nem okozó variáns a promóter melletti regulációs régióban, szerepe többször is felmerült a szezonális és SAD kialakulásában. Szerepét vizsgálták más pszichiátriai zavarokban, úgymint a major depresszió, OCD, evés zavarok és skizofrénia kapcsán, azonban az eredmények ellentmondásosnak bizonyultak (Serretti és mtsai, 2007). Ennek oka lehet, hogy a más SNP-kkel kapcsoltságban álló rs6311 különböző módon befolyásolja a promóter régió aktivitását (Myers és mtsai, 2007).

Spurlock és mtsai (1998) rámutattak, hogy az rs6311 teljes kapcsoltságban (complete linkage disequilibrium, LD) van az első exonban elhelyezkedő rs6313 (102 T/C) SNP-vel. Az rs6313 T allélja együtt öröklődik az rs6311 A alléljával, mutációi nem okoznak változást az aminosav szekvenciában, mert mindegyik allél szerint kódol, de az rs6311 SNP promóter régióhoz való közelsége miatt a gén szabályozásának egy markere lehet. Befolyásolhatja a transzkriptum másodlagos struktúráját, stabilitását és a translációs aktivitást is, továbbá könnyen metilálódik, mely így megakadályozza a gén további expresszióját (Kouzmenko és mtsai, 1997).



6. ábra Az 5HTR2A gén felépítése Serretti alapján (2007).

Az 5HTR_{2A} gén 102 T/C (rs6313) C allélja (Arias és mtsai, 2001) és a -1438 A/G (rs6311) A allélja (Enoch és mtsai, 1999) gyakoribb volt SAD-esek körében. Gyermekkori ADHD-ban és felnőttkori SAD-ben szenvedők körében gyakoribb volt a 102C allél hordozása (Levitan és mtsai, 2002). Más kutatások nem tudták megismételni ezeket az eredményeket (Johansson és mtsai, 2001; Ozaki és mtsai, 1996) és további 5HTR_{2A} polimorfizmusokkal sem találtak összefüggést (Johansson és mtsai, 2001). Az 5HTR_{2C} gén és más szerotonerg gének polimorfizmusait vizsgálva nem találtak összefüggést sem a SAD-el, sem pedig a szezonalitással (Han és mtsai, 1999; Johansson és mtsai, 2001; Lenzinger és mtsai, 1999; Sher és mtsai, 1999).

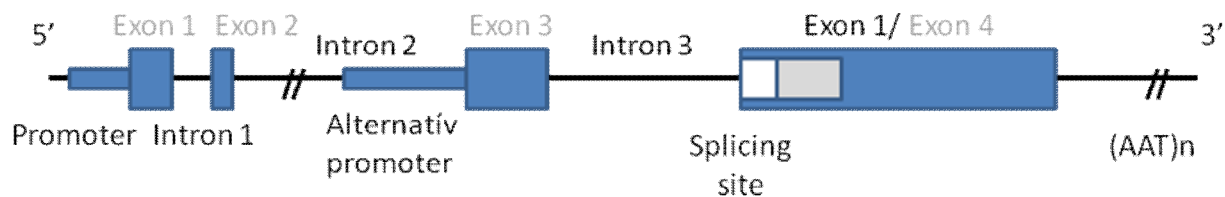
2.7.3 Kannabinoid-1 receptor és génje

Az endokannabinoid rendszer szerepét a szezonális affektív zavarban még nem vizsgálták. A szerotonerg rendszerrel való kapcsolata és receptoraival való kolokalizációja miatt azonban a szorongásos és hangulatzavarok kialakulásában valószínűsíthetően szerepet játszik (Lazary és mtsai, 2011; Lazary és mtsai, 2009).

Az endokannabinoid rendszer két receptorán keresztül fejti ki hatását: a központi idegrendszerben elhelyezkedő kannabinoid-1 receptoron (CB1) és a főként a periférián, leukocitában expresszálódó kannabinoid-2 receptoron (CB2) keresztül. A CB2 receptorokat már az agyban is azonosították idegsejteken és glia sejteken egyaránt (Onaivi, 2009). A központi idegrendszerben található CB1 receptor elhelyezkedése a jellegzetes kannabinoid tetrad (hypothermia, hypomotilitás, analgészia és katalépszia) alapján körvonalazható (Turu, 2008). A mozgáskontrollban szerepet játszó bazális ganglionok és cerebellum a mozgásos tüneteként felelős, míg a limbikus rendszerben, az amygdalában és a frontális kéregben igen nagy számban található receptorok felelősek az analgetikus és emocionális hatásokért (Howlett és mtsai, 2002; Turu, 2008). További, a fájdalomban érintett területek is tartalmazznak CB1 receptorokat, mint a periaqueductális terület és a gerincvelő hátsó szarva. A kognitív deficitért (rövid távú memória és figyelmi funkciók romlása) a hippocampus és bizonyos cortikális területek, mint a prefrontális kéreg CB1 receptorai is felelősek. A CB1 a legnagyobb számban

ezen a területen expresszálódik és főleg a GABA-erg interneuronokon található (Howlett és mtsai, 2002). Más szövetekben, területtől függően más-más neuronokon is lokalizálhatók, így megtalálhatók dopaminerg, adrenerg, glutamaterg, kolinerg és szerotonerg neuronokon is (Haring és mtsai, 2007; Howlett és mtsai, 2002). A CB1 preszinaptikus elhelyezkedésű metabotróp receptor, mely lokális retrográd modulátorként szabályozza az adott neurotranszmitter felszabadulását (Howlett és mtsai, 2002).

A CB1 receptor által mediált szignáltranszdukció során a posztzinaptikus neuron a receptor endogén ligandjai az anandamid (N-arachidonil-ethanolamin) és a 2AG (2-arachidonil-glicelrol) szintetizálódását eredményezi. A preszinaptikusan elhelyezkedő, hét-transzmembrán szerkezetű CB1 receptor G-protein kapcsolt és az adenilátcikláz aktivitásának gátlása révén csökkenti a sejt cAMP szintjét, blokkolja a Ca^{2+} csatornát melynek következtében csökken a neurotranszmitter felszabadulás (Haring és mtsai, 2007; Howlett és mtsai, 2002; Onaivi, 2009).



7. ábra A CNR1 gén, a promóter régió, az exonok és a vizsgált SNP-k.

A humán kannabinoid-1 receptor gén (CNR1) a 6. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (6q14-15), 4 exonnal és egy alternatív promóterrégióval rendelkezik (7. ábra) (Onaivi, 2009; Zhang és mtsai, 2004).

Ezt a kromoszóma szakaszt elsősorban skizofréniával hozták összefüggésbe, de az eredményeket nem tudták egyértelműen megerősíteni (Leroy és mtsai, 2001; Levinson és mtsai, 2000). Jelenleg a CNR1 gént inkább a skizofrénia specifikus tüneteinek és az antipszichotikumokra adott terápiarezisztenciában játszott szerepéért teszik felelőssé, mint magért a zavar kialakulásáért (Chavarria-Siles és mtsai, 2008; Hamdani és mtsai, 2008). A CNR1 gén szerepe felmerült szorongás (Domschke és mtsai, 2008), depresszió (Ashton és mtsai, 2011; Domschke és mtsai, 2008), bipoláris zavar, öngyilkosság (Ashton és mtsai, 2011), krónikus fájdalom (Ashton és mtsai,

2011), evészavarok (Gazzerro és mtsai, 2007; Siegfried és mtsai, 2004) és szerabúzus (Benyamina és mtsai, 2010) esetében. Szezonális affektív zavar vonatkozásában még nem vizsgálták a CNR1 gén funkcióját.

Feltételezésünk szerint azonban a kannabinoid-1 receptor szerepet játszhat a szezonális és a SAD kialakulásában, mert a szezonális olyan tünetei, mint a depresszív hangulat vagy a legfontosabb vegetatív tünetei, mint az étvágy, az alvás, a „hibernáltság” érzés, mind olyan központi mechanizmusokat érintenek, melyek a CB1 receptor neuromoduláló funkciójának hatása alá esnek.

A szezonális kialakulásának egyik sarokpontja a fény mennyiségének évszakokkal történő fluktuációja. A váltakozó mennyiségű fényhez való alkalmazkodás a cirkadián rendszer működésének megváltozásával jár. A szerotonerg rendszer cirkadián szabályozó funkciója közismert (Ciarleglio és mtsai, 2011), és az endokannabinoid jelátvitel cirkadián ritmust moduláló szerepe is egyre inkább bizonyított, mivel az endokannabinoidok cirkadiánspecifikus helyeken és folyamatokban vesznek részt, továbbá a közreműködnek a hibernált állapot kialakulásában is (Vaughn és mtsai, 2010). A CB1 receptor az SCN-ben közvetlenül képes modulálni a belépő fotikus információt, és hatással van SCN outputjára is (Sanford és mtsai, 2008; Wittmann és mtsai, 2007). CB1 receptor agonisták segítségével megakadályozható volt a sötétben tartott szíriai hörsögök fény impulzusokkal történő cirkadián fázisának eltolódása (phase shift) (Sanford és mtsai, 2008). Mint azt fentebb leírtuk, a szezonális depresszió kialakulásának egyik elmélete pont a cirkadián ritmus fázisának eltolódását teszi felelőssé a betegség kialakulásáért (Lewy, 2002; Lewy és mtsai, 1988), így az SCN-ben a CB1 receptorok számának csökkenése/diszregulációja megkönnyítheti a fáziseltolódás létrejöttét.

3 Célkitűzések

Kutatásunk fő célkitűzései voltak a szezonális affektív zavar előfordulásának felmérése magyar átlagpopuláción (1. vizsgálat), valamint örökletes faktorainak, közöttük konkrét génpolimorfizmusok szerepének vizsgálata (2. vizsgálat). Ezek között szerotonin transzporter gén, a szerotonin-2A receptor gén és a kannabinoid-1 receptor gén polimorfizmusainak hatását elemeztük.

1. vizsgálatunk során az alábbi kérdéseket tettük fel:

- milyen a Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) és a Seasonal Health Questionnaire (SHQ) szezonális affektív zavart mérő eszközök validitása (érvényessége) és reliabilitása (megbízhatósága) magyar átlagmintán?
- milyenek a SAD és a szezonális affektív zavar előfordulási arányai a magyar átlagpopulációban és a nemzetközi adatokhoz viszonyítva?
- hogyan függ össze a nemmel és az életkorral a szezonális affektív zavar és a SAD?
- hogyan jellemezhetjük a SAD alatt lezajló depressziós epizódok átlagos hosszát és lefutását?
- A szezonális affektív zavarban és SAD-ben érintett populációra milyen pszichiátriai zavarok komorbiditása jellemző?
- A szezonális affektív zavarban és SAD-ben érintett populációra milyen családi pszichiátriai zavarok komorbiditása jellemző?
- milyen mértékben és milyen prediktív erővel határozzák meg a személyiség független változói, úgymint az affektív temperamentumok és a személyiségvonások szezonális affektív zavar és SAD kialakulását?

2. vizsgálatunkban a következő kérdéseket fogalmaztuk meg:

- van-e összefüggés a szezonális affektív zavar és a szerotonin transzporter gén polimorfizmusa között (asszociációs vizsgálatok)?
- van-e összefüggés a szezonális affektív zavar és a szerotonin-2A receptor gén polimorfizmusai között (asszociációs és haplotípus vizsgálatok)?

- összefügg-e a kannabinoid-1 receptor gén a szezonális affektív zavar (asszociációs és haplotípus elemzés)?
- Mutatnak-e interakciós hatást az 5HTR2A, az 5-HTTLPR és a CNR1 és receptor gén polimorfizmusok a szezonálásra való érzékenységben (GxG modell)?

4 Módszerek

Kutatásunkba 18-60 év közötti önkéntes, magyar, kaukázusi alanyokat vontunk be, akiket nappali és levelezős felsőoktatási intézményekbe, felnőtt képzési központokban, a katonaságtól, tűzoltóságról és házi orvosi rendelőből kértük fel a közreműködésre. A vizsgálatban való részvétel nem függött az előzetes pszichiátriai és egyéb anamnézistól. A teszteket a 2005. szeptembertől 2007 májusáig terjedő időszakban gyűjtöttük, a résztvevők a 47.5° N szélességi fokon élnek. A vizsgálatban csak az vehetett részt, aki a mellékelt beleegyező nyilatkozatokat kitöltötte és aláírta. Részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást nyújtottunk a vizsgálat háttéréről, céljairól és az adatok kezeléséről, valamint a résztvevőknek írásban kellett rögzíteniük a kutatáshoz való hozzájárulásukat. Tekintettel arra, hogy vizsgálatunk genetikai tárgyú orvostudományi kutatásnak minősül, munkánkat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) engedélyével végeztük (engedély száma: ad.225/KO/2005.; ad.323-60/2005-1018EKU).

4.1 A kutatásban alkalmazott kérdőívek

A visszaküldött és jól kitöltött kérdőívek adatait egy Microsoft Office Access alapú adatbázis-kezelő software segítségével rögzítettük, melyet a még pontosabb adatbevitel érdekében úgy alakítottuk ki, hogy minden kérdőívet kétszer, két külön személynek kellett bevinnie, az eltérő adatokat a program szűrte, és korrigálásra kerültek. A software a bevitt kérdőív adatokat az előre megadott protokoll alapján feldolgozta. Az eredményeket ezután Excel táblázatokba mentettük ki és rendeztük át a statisztikai próbákhoz. Minden résztvevő kitöltötte a háttér kérdőívet, a Seasonal Pattern Assessment Questionnaire-t (SPAQ) és a Seasonal Health Questionnaire-t (SHQ), a Zung-féle Önértékelő Depresszió Skála (Zung-ÖDS), STAI, TEMPS-A és BFI-44 Big-5 alapú személyiség kérdőíveket.

4.1.1 Háttérkérdőív

A háttérkérdőívet a Manchesteri Egyetem Epidemiológiai tanszékének kérdőívéből állítottuk össze, fejlesztettük tovább vizsgálatainkhoz. Összesen 22 kérdés

alapján vizsgálja a nemet, az életkort, a családi állapotot, gyermekek számát, a végzettséget, a lakáskörülményeket, az anyagi állapotot. Majd további kérdések a pszichiátriai kórtörténetet rögzítik, úgymint az élet során jelentkező pszichiátriai zavarokat, azok kezelési típusait, illetve rákérdez a családi pszichiátriai anamnézisre is.

4.1.2 Szezonális Mintázat Becslő Skála (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire, SPAQ)

Rosenthal és munkatársai a szezonális depresszió leírását követően nemcsak a terápiás kezelésre tettek javaslatot, hanem kifejlesztettek egy, a tünetek változását jól mérő kérdőívet is, a Szezonális Mintázat Becslő Skálát³ (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire-t, SPAQ) (Rosenthal és mtsai, 1984). Ez a legismertebb, legtöbbször használt kérdőív, melyet a szezonális depresszió felmérésére és szűrésére használnak (Thompson és mtsai, 2001). A kérdőív annyira népszerűvé vált, hogy a benne szereplő kritériumokat csak „rosenthali kritériumoknak” nevezi a szakirodalom. A teszt két részből áll, az elsőben egy ötfokú Likert skálán kell eldönteni, hogy milyen mértékű ingadozást mutat az évszakokkal (nem változik – 0, kevéssé – 1, enyhén – 2, jelentősen – 3 és szélsőségesen – 4) az alvás mennyisége, társas aktivitás, a hangulat, súly, étvágy és az energia szint. Az ebből a részből összeadódó pontszámot Rosenthal Globális Szezonális Skálának (Global Seasonality Score – GSS, 0 – 24 pont) nevezi.

A SPAQ kérdőíven az a személy számít SAD-nek, aki a kasper-i kritériumoknak megfelel (Kasper és mtsai, 1989), azaz 11 vagy több pontot ér el a GSS-en, és legalább jelentős (3-as) mértékű problémát okoznak számára a tünetek. Analíziseinkben ezeket a személyeket neveztük *erős szezonalitással* rendelkezőknek. A szubklinikus szezonális depresszió kritériumai, hogy a Globális Szezonális Skála 11 vagy több pontot mutasson, a probléma értékelés nem nagyobb mint enyhe (0) vagy kevés (1), vagy a GSS skálán 9 vagy 10 pont, a probléma skálán pedig 1 vagy 2 értéket jelölt be (Agumadu és mtsai, 2004; Kasper és mtsai, 1989). Vizsgálatainkban őket neveztük *enyhe szezonalitással* rendelkezőknek. A fenti kategóriába nem sorolható személyek a *nincs szezonális* csoportba kerültek (a kérdőívet lásd. a Függelékbe).

³ Bár javaslatot teszünk a teszt nevének magyarosítására, a dolgozatban mégis az eredeti rövidítést használjuk.

4.1.3 Szezonális Egészség Kérdőív (Seasonal Health Questionnaire, SHQ)

Az SHQ⁴, a szezonális egészség skála kifejlesztésére azért volt szükség, mert bár a SPAQ-ot széles körben alkalmazták, pszichometriai mutatói gyengék voltak (Thompson és mtsai, 2001). Rosenthal a saját szezonális definíciójára alapozva állította össze kérdőívét, Thompson és munkatársai azonban egy olyan vizsgálóeszközt fejlesztettek ki, ami figyelembe veszi a DSM-III-R (APA, 1987), a DSM-IV (APA, 1994), a BNO-10 (WHO, 1992) és a rosenthali (Rosenthal és mtsai, 1984) SAD definíciókat is.

A kérdőív felépítése lépcsőzetes, nemcsak a szezonálisitást, hanem a major depressziós epizódokat is méri a DSM és BNO kritériumok alapján. A kérdőív 6 részből áll. Mindegyik rész végén a teszt kritériumokat támaszt a folytatásra: ha bizonyos számú igen választ jelölt a vizsgálati személy, akkor folytatja, ellenkező esetben abbahagyja a kitöltést. Az első három rész (A, B és C) az elmúlt 10 évben tapasztalható depressziós epizódokat körvonalazza a teszt, így a legjellemzőbb depressziós évszakot, az elmúlt 10 és az előző 2 év szezonális epizódjainak számát. Továbbá rögzíti a két és/vagy három egymást követő évben történt évszakra jellemző depressziós epizódot. Utána az epizód kezdetére és végére külön-külön is rákérdez. Az utolsó rész (F) a szezonon kívül is előforduló MD epizódokat térképezi fel, ha a vizsgálati személynek három vagy több szezonon kívül eső epizódja volt, akkor rapid ciklusos depresszió diagnózisát kapja (a kérdőívet lásd. Függelékben).

4.1.4 További alkalmazott kérdőívek

4.1.4.1 Rövidített személyiségvonás kérdőív (Big Five Inventory, BFI-44)

A BFI-44 egy Big-5 alapú kérdőív, melyet Oliver P. John 1991-ben tett közzé (John és mtsai, 1991). A kérdőív 44 tételének ötfokú skáláján kell eldönteni, hogy magára vonatkozóan az adott állítással mennyire ért egyet. A teszt által mért öt

⁴ Bár javaslatot teszünk a teszt nevének magyarosítására, a dolgozatban mégis az eredeti rövidítést használjuk.

alapvető vonás a Barátságosság, az Extroverzió, a Lelkiismeretesség, a Neuroticizmus és a Nyíltság.

A Barátságosság olyan tulajdonságokat tartalmaz, mint az altruizmus, gondoskodás, érzelmi támogatás, szemben az ellenségességgel, mások iránti közömbösséggel, önközpontúsággal, rosszindulattal és féltékenységgel. Az Extroverzió faktorba tartozik az egyén társas interakciók iránti érdeklődése, lelkes, aktív hozzáállás az élethez, és a személyközi kapcsolatokhoz. A Lelkiismeretesség (vagy Akarat) a rend, rendszeresség, módszeresség szeretetét, de a teljesítményre való törekvést is jelenti. Ebben a dimenzióban található az önkontroll, impulzus kontroll, kíváncsiság, és a társakhoz való igazodás. A Neuroticizmus (más kérdőívekben Érzelmi stabilitás, ami ugyanezen skála másik pólusát képviseli) megfelel az Eysenck-modell neuroticizmus dimenziójának. Az érzelmi labilitást vizsgálja, azaz a negatív érzelmi állapotok intenzitását és gyakoriságát méri fel. A Nyíltság faktor kapcsolatban áll az intellektussal, nyílt gondolkodással és a dogmatizmus hiányával, de magába foglalja a tapasztalatok szükségletét is.

4.1.4.2 Affektív temperamentum kérdőív (TEMPS-A)

Kraepelin és Kretschmer temperamentum elképzelései nyomán Akiskal a temperamentumokat olyan diszpozícióknak tekinti, amelyek az affektív zavarok szubklinikus formáinak feleltethetőek meg, és már serdülőkorban felfedezhetők, valamint a személyiség tartós jellemzői maradnak életünk során (Akiskal és mtsai, 1998).

A kraepeleni típusokat, a temperamentum és az affektív zavarok közti folytonossági hipotézisével ötvözve Akiskal és munkacsoportja az 1970-es években fejlesztette ki az affektív temperamentumok mérésére alkalmas interjút, majd a kérdőíves formát (Rózsa és mtsai, 2006).

Az első körben összeállított félig strukturált interjú eredeti neve Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego (TEMPS-I) (Akiskal és mtsai, 1998), később pedig a 110 tételes önjellemző kérdőív a TEMPS-A nevet kapta (Akiskal és mtsai, 2005). Akiskalék öt különböző affektív temperamentumot különböztetnek meg: Depresszív, Ciklotím, Hipertím, Irritábilis és Szorongó temperamentumot.

A kérdőív férfiak számára 109, nők számára 110 tételt tartalmaz, ezek a vizsgálati személy „életének nagyobb részére” vonatkoznak, és *Igaz – Nem igaz*

relációban kell eldöntenie az állítások helyességét. Az egyes alskálák különböző tételismertetői miatt, az adott skálán elért pontszámokat összesítjük, majd leosztjuk a tételismertetői számával, és a továbbiakban súlyozott átlagokkal dolgozunk (Rózsa és mtsai, 2006).

4.1.4.3 Zung-féle Önértékelő Depresszió Skála (Zung-ÖDS)

William Zung depressziósskálával készített interjúkat vett alapul az általa kidolgozott 20 tételismertető skálához. A kérdőív a depresszióra leginkább jellemző pszichés és vegetatív tüneteket foglalja magába. A fizikai-vegetatív tüneteket mérő 8 tétel (2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) adja a Zung-Fizikai alskálát, ami a depresszió, az alvás, az étvágy, a közérzet, a libidó és a gasztrointesztinális szimptomáit vizsgálja (Gonda és mtsai, 2005). Az állapotot egy négyfokozatú skála méri, ahol az 1 a soha, nagyon ritkán; 2, néha, többnyire; 3, többnyire, gyakran; míg a 4-es a mindig, állandóan fennálló tüneteket jelöli (Zung, 1965). A magyar mintára való standardizálás követően 48 pont feletti érték esetén nem zárható ki, 53 pont felett pedig valószínű a depresszió megléte (Simon, 1998).

4.1.4.4 Spielberger-féle Vonás - és Állapotszorongás kérdőív (STAI)

A Charles Spielberger-féle szorongás modellben két szorongás konstrukció létezik, az egyik a személyiség egy állandó vonása, amit a szorongásra való általános hajlamnak, vagy vonás szorongásnak (trait anxiety, STAI-T) nevezünk. A másik kategória az állapot szorongásként (state anxiety, STAI-T) leírt konstrukció, amit az aktuálisan feldolgozott ingerek eredője határoz meg és a pillanatnyi szorongás mértékeként definiálunk. A kéttípusú szorongást két független, 20-20 tételismertetőből álló önértékelő skála méri négyfokú skálán.

Több kutatás bizonyította, hogy a magas szorongásra való hajlammal rendelkező személyek az önbecsüléssel kapcsolatos, veszélyt feltételező szituációkra, illetve interperszonális kapcsolatok realizálása közben a pillanatnyi szorongás jelentős fokozódásával reagálnak (Spielberger, 1966; Spielberger és mtsai, 1966). A szorongásos tünetek nagyfokú jelenléte önállóan is betegség kategória (szorongásos zavarok), de más betegségekkel együtt az adott kórképet súlyosbítja. Például a depressziós epizód súlyosságának is a jelzője lehet, rendszerint kifejezettebb a pszichomotoros érintettség és nagyobb a valószínűsége az öngyilkosságnak.

Szorongásos tünetek, aggodalmaskodás, pszichés és szomatikus tünetek mérsékelt formában depressziós betegek 42-72%-nál észlelhetők az epizód alatt (Fawcett és mtsai, 1997).

4.1.4.5 Rövid Tünetleltár (Brief Symptom inventory, BSI)

A Rövid tünetleltárt a 90 tételes SCL-90-R változatból fejlesztette ki Derogatis és mtsai 1983-ben. Az általunk is alkalmazott 26 tételes verzió egy önértékelő pszichiátriai mérőeszköz, mely használható pszichiátriai, vagy egyéb klinikai mintán, illetve nem-klinikai alanyokon is különböző pszichológiai szimptomák becsléséhez. A BSI méri az obszesszív-kompulzív, a depressziós és a szorongásos tüneteket, az interperszonális érzékenységet, illetve egy ötödik alszállalával egyéb, általános tüneteket mérhetünk fel (Derogatis és mtsai, 1983). A tételek 0-tól (egyáltalán nem) 4-ig (teljesen) terjedő skálán mérik, hogy az elmúlt egy hétben az adott állítás mennyire volt jellemző a vizsgálati személyre. A skálák így az aktuális pszichés állapotról adnak képet. Vizsgálatainkhoz a depressziót mérő alszállalát alkalmaztuk.

4.2 Az 1. vizsgálat módszerei

A vizsgálatban 923 fő, 641 nő (69.45%) és 282 férfi (30.55%) vett részt, az átlag életkoruk 31.27 ± 10.65 év volt. A minta szocio-demográfiai mutatóit a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat Az első vizsgálatban szereplők szocio-demográfiai mutatói

Szocio-demográfiai mutatók	N = 923	%
16 év alatti gyermek		
Nincs	673	73.6
1 vagy 2	217	23.7
3 vagy több	24	2.7
Családi állapot		
Egyedülálló	419	45.6
Házast/Férjhezett	324	35.3
Élettársi kapcsolat	105	11.4
Elvált/különváltan él	62	6.7
Özvegy	9	1.0
Iskolai végzettség		
Nincs végzettsége	6	0.7
Szaktanácsadó képző	79	8.6
Érettségi	663	71.8
Egyetem-Főiskola	295	32.0

4.2.1 A kérdőívek fordítása, nyelvi adaptálása

A teszteket két, angolul jól tudó pszichológus fordította, majd a fordítások összevetése után a kérdőíveket egy angol szakos tanár ellenőrizte. Ezt követően egy független angol fordító készítette el a visszafordítást, ami tartalmában és értelmében nem mutatott eltérést az eredeti szövegtől. A próbatesztelések alatt sem merült fel érdemi kritikai észrevétel a teszt nyelvezetével, érthetőségével kapcsolatban.

4.2.2 A kérdőívek megbízhatóságának és szakmai validitásának tesztelése és statisztikai módszerei

Az SHQ és SPAQ tesztek megbízhatóságát a belső konzisztenciájuk (internal consistency) vizsgálatával, homogenitásuk meghatározásával végeztük, ez a mutató jelzi, hogy a skálán belüli itemek ugyanazt a tulajdonságot mérik-e; mutatója a Cronbach- α -koefficiens. Khi-négyzet próbával ellenőriztük, hogy a teszt kitöltésének évszaka befolyásolja-e a teszt eredményét. A szakmai validitás (construct validity) mérése a konvergenca validitás meghatározásával történt, viszonyítási alapként a Zung-féle Önbecslő Depresszió Skálát és a STAI magyar nyelvre adaptált változatát választottuk. A tesztek együttjárását Pearson-féle korreláció számításával vizsgáltuk.

A SPAQ skálát két részletben vizsgáltuk, először a GSS skála egyes tételeinek validitását, belső konzisztenciát, item totál korrelációját elemeztük, majd analizáltuk az eloszlás, csúcsosság (Kurtosis), ferdeség (skewness), nem és kor szerinti eloszlás tekintetében is. A GSS egyes itemeinek együttjárását Pearson-féle korrelációval vizsgáltuk. ANOVA segítségével elemeztük a nem hatását a GSS összpontszámára és az egyes tételekre is. Továbbá a rosenthali és kasperri kritériumok alapján meghatároztuk a szezonális előfordulását a populációnkon belül.

Az SHQ skálát is két részletben elemeztük, először a depressziót mérő A és B rész belső konzisztenciáját, item-totál korrelációját és az egyes itemek validitását vizsgáltuk. Majd a szezonális affektív zavart körülíró C, D, E és F részt leíró jelleggel analizáltuk.

Az alkalmazott statisztikai próbákat a Statistica 7 (StatSoft, Tulsa, USA) és az SPSS 15.0 statisztikai szoftverek segítségével végeztük el.

4.2.3 Populáció jellemzése és statisztikai módszerei

Leírtuk a populációban a szezonális affektív zavart és annak szubklinikus előfordulási arányait. Vizsgáltuk a szezonális epizódok mintázatát, meghatároztuk évszakok szerint az indulásukat és befejeződésüket. Összehasonlítottuk az SHQ és a SPAQ alapján körvonalazott csoportokat, és vizsgáltuk a két minta együttjárását (Pearson-féle korreláció) és differenciáló képességét.

Majd a kérdőívek alapján meghatározott szezonális és SAD-es csoportokat elemeztük nem, életkor, komorbid pszichiátriai zavarok és családi pszichiátriai anamnézis alapján. Kétmintás t-próba segítségével vizsgáltuk a nem hatását, míg lineáris regresszióval az életkor befolyását a mért tünetekre.

A komorbid pszichiátriai zavarok esetében az SPAQ skálán a populációt három csoportba osztottuk a kasperri kritériumok alapján (0 – nincs, 1 – enyhe és 2 – erős szezonális), az SHQ 0 (nincs SAD) és 1 (SAD) kódolással szerepeltek. Az anamnézis adatokat dichotóm változóként adtuk meg (0 – nincs zavar, 1 – fennállt a zavar), majd χ^2 próbát végeztünk, ahol az adatok aránytalanok és fenn állt a másodfokú hiba veszélye, ott Fisher egzakt teszttel számoltunk.

A háttérkérdőív segítségével rögzítettük a pszichiátriai zavar miatti terápiás beavatkozásokat (gyógyszeres, tanácsadás/pszichoterápia, alternatív gyógymódok). Ezek a terápiák befolyásolhatják a depressziópontszámok alakulását, ezért a háttérkérdőív vonatkozó kérdéseiből (12. kérdés: anamnézisben depresszió, bipoláris zavar, 13. kérdés: szaksegítség depresszió miatt, 15. kérdés: depresszió az élete során) és a Zung-ÖDS 48 feletti pontszámmal rendelkezőkből kialakítottunk az összevont depressziós dichotóm változót (SzumDep: 0 – nincs élete során és/vagy jelenleg depressziója; 1 – volt élete során és/vagy jelenleg is van depressziója).

A személyiségvonások (az öt vonás), az affektív temperamentumok (az öt temperamentum) és a vonás szorongás skálák prediktív erejét a szezonális és szezonális affektív zavar kialakulására stepwise regressziós módszerrel vizsgáltuk. A stepwise módszer lépésről-lépésre építi fel a függő változót leginkább magyarázó független változókat. Az iterációkat addig végzi a program, míg sikerül maximalizálnia a modell magyarázó erejét. Vizsgálatunkban lineáris regresszió stepwise módszerét

alkalmaztunk a GSS (folytonos változó) és a SPAQ skálák (három osztású skála 0 – nincs szezonális, 1 – enyhe szezonális és 2 – erős szezonális) esetén. Logisztikus regresszió, forward stepwise módszerének likelihood ratio (valószínűségi arány) metodikáját alkalmaztuk az SHQ esetében, ahol bináris (dummy) változóként vittük be a teszt eredményét (nincs SAD – 0, SAD – 1).

Két modellt építettünk a függőváltozókra, első körben TEMPS-A, a BFI-44 és a STAI-T skálák által mért alap személyiség struktúrák szezonális affektív zavart bejósoló képességét vizsgáltuk. A második mérésorozatban pedig kiegészítettük ezeket a skálákat a nemmel és az életkorral, illetve további depressziót és szorongást mérő kérdőívekkel, mint a BSI, Zung-ÖDS, Zung-Fizikai, STAI-S és az összevont depressziós változóval.

4.3 A 2. vizsgálat módszerei

A második vizsgálatban két szubpopulációval dolgoztunk, egy 643 főssel (515 nő és 122 férfi, átlag életkoruk 30.0 ± 10.34 év) és egy 700 fős (473 nő és 227 férfi, átlag életkoruk 31.44 ± 10.87) mintával. A csoportok szocio-demográfiai mutatói a 3. táblázatban olvashatók.

3. táblázat A második vizsgálatban szereplő alcsoportok szocio-demográfiai mutatói.

Szocio-demográfiai mutatók	N = 643	%	N = 700	%
16 év alatti gyermek				
Nincs	482	74.6	518	75.0
1 vagy 2	141	21.3	156	22.5
3 vagy több	20	2.5	17	2.5
Családi állapot				
Egyedülálló	344	50.1	318	45.8
Házast/Férjhezett	217	31.6	234	33.6
Élettársi kapcsolat	70	10.2	83	11.9
Elvált/különváltan él	46	6.7	53	7.6
Özvegy	4	0.6	8	1.1
Iskolai végzettség				
Nincs végzettsége	4	0.6	5	0.7
Szaktanácskás képző	50	7.3	57	8.1
Érettségi	520	75.8	485	69.3
Egyetem-Főiskola	183	26.7	247	35.3

4.3.1 A genetikai minták genotipizálásának módszere

A genetikai vizsgálatokhoz szükséges genomiális DNS-t szájnyálkahártyából nyertük steril vattás pálcikával, majd a feltárásig 2ml puffer oldattal (11,5 mg NaCl, 2,4 mg Tris, 0,58 mg EDTA, 0,4 mg ProtK, 10 mg SDS, 100 ml víz) töltött csőben tároltuk. Az anonimizált, kódszámmal ellátott minták - Magyarországon történő összegyűjtése után - Angliában, a manchesteri partner laboratóriumban kerültek feldolgozásra (Centre for Integrated Genomic Medical Research, University of Manchester). Az előkezelés során a mintát centrifugáltuk, majd 65 °C-on inkubáltuk a Proteináz K aktiválása céljából. Második lépésben deproteinizáltuk a DNS-t autogen Bioclear Yeast Reagens 3-mal, majd a DNS mosása és precipitálása következett alkohol segítségével. Az alkohol eltávolítása után reszuszpendáltuk a DNS-t 100 µl pufferben (10mM Tris-HCl, 1mM EDTA, pH 8,0). A DNS mennyiségét és minőségét NanoDrop B-100 spektrofotometeres módszerrel ellenőriztük. A DNS koncentrációt 20 ng/µl-ra állítottuk be.

A szerotonin-2A és kannabinoid-1 receptorgének polimorfizmusait Sequenom[®] MassARRAY technológia segítségével szekvenáltuk (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA). A post-PCR alapú single base primer extenziós iPLEX[™] assay elvégzése a gyártó által előírt útmutató szerint történt. A forward, reverse és extension primereket (3. és 4. táblázat) az Assay Design 3.0 szoftver of Sequenom[®] segítségével terveztük. Az iPLEX[™] reakció termékeit egy 384-lyukú SpectroChip-re (Sequenom Inc.) dipendáltuk, melyet a Compact Mass Spectrometer by MassARRAY Workstation 3.3 szoftver (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA) segítségével feldolgoztunk és értékeltünk.

Az 5-HTTLPR polimorfizmus genotipizálásához a DNS-szekvencia amplifikálását végeztük 6-FAM jelzett forward primerrel (3. táblázat). A polimeráz lánc reakció (PCR) során a végső volumen (10 µl) 0,25 µM primert (Metabion GmbH, Martinsried, Germany), 1x NH4 puffert, 1,5 mM MgCl₂-t, 0,2 mM dNTP-t, 0,2 U Taq DNA polimerázt (Bioline Ltd, London, UK) és 20 ng DNS-t tartalmazott. A PCR paraméterei a következők voltak: iniciális denaturáció 15 percig 95°C-on, majd 30 ciklus (94°C 20 mp, 64°C 30 mp és 72°C 30 mp); és a végső extenzió 10 percig 72°C-on. A PCR termékek (366 bp az 'L' és 322 bp az 'S' allél esetében) azonosítása

ABI3100 Genetic Analyzer és GeneScan analysis szoftver segítségével történt (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

4.3.2 Statisztikai módszerek

A genotipizálásra szánt szerotonin-2A rs731779, rs985934 és rs6311 tag polimorfizmusokat az International HapMap Project segítségével választottuk ki. Az rs6311 a promóter régióban található, míg az rs731779 és az rs985934 a 2. intronban, közel a promóter régióhoz helyezkednek el. Az SNP-k a kaukázusi populációban a meghatározott összes polimorf lókuszt $r^2 > 0.8$ valószínűséggel fedik le, azaz taggelik. A polimorfizmusokat 90% feletti sikerességi rátával genotipizáltuk, az SNP-k jellemzőit a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat Az 5HTR2A gén genotipizált SNP-inek sikerességi száma és aránya (N; %). A genotipizálás során használt forward (f), reverse (r) and extension (e) primerek.

SNP	N	%	Pozíció	Régió	Allélok	Primerek
5HTTLPR	681	100	17:25588244- 25588593	Promóter SLC6A4	L/S	f: 5-GCCAGCACCTAACCCTAAT -3 r: 5-GTAGGGTGCAAGGAGAATGC -3
rs731779	638	99.2	13:46350039	Intron 2 5-HTR2A	G/T	f: 5-GTCATGTCATTTCACTCCCAC-3 r: 5-AAAGTAGAAGGCAGCTAGGC-3 e: 5- ATGTCATTTCACTCCCACACTTTCA-3
rs985934	631	98.1	13:46353726	Intron 2 5-HTR2A	C/T	f: 5-GACTTCCACTTCTGGGAGATC-3 r: 5-AAACCAAAGGAGACTTGGAC-3 e: 5- CCGGTAGCATCTACCAGAATACAAA-3
rs6311	598	93.0	13:46369479	Promóter 5-HTR2A	C/T	f: 5-TGGGCTAGAAAACAGTATGTCC-3 r: 5-TGGACACAAACTGTTGGC-3 e: 5-GAGTGCTGTGAGTGTC-3

A genotipizálásra szánt kannabinoid-1 receptor gén polimorfizmusokat az International HapMap Project segítségével választottuk ki. Az rs2180619 a konvencionális promóter régióban helyezkedik el és 2 kbp hosszú régiót taggel. Az rs806379, az rs1535255 és az rs2023239 SNP-k a második intronban foglalnak helyet, amit Zhang és mtsai (2004) alternatív promóter régióként írtak le. Az rs806369 intronális, míg az rs1049353, az rs4707436, az rs12720071 és az rs806368 az első

exonban helyezkedik el. Az rs1049353 polimorfizmus szinoním allélt kódol, így nem okoz aminosav cserét (treonin ACA/ACG).

Az SNP-k a kaukázusi populációban a meghatározott összes polimorf lókuszt $r^2 > 0.8$ valószínűséggel fedte le, azaz taggelte. A vizsgálatba bekerült polimorfizmusok hiánytalanok voltak, az SNP-k jellemzőit az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat A CNRI gén genotipizált SNP-inek sikerességi száma és aránya (N; %). A genotipizálás során használt forward (f), reverse (r) and extension (e) primerek.

SNP	N	%	Pozíció	Régió	Allélok	Primerek
rs2180619	700	100	6:88934671	Upstream konvencionális promóter	A/G	f: 5-ACAGGCATTTTTAGCCCACC-3 r: 5-AAGCAACAGATGTTGAAGCC-3 e: 5-GGCAGCGCAAGATTCAAA-3
rs806379	700	100	6:88917986	intron 2 Alternatív promóter	A/T	f: 5-CCTAAATCGCAGAAGTACTGATC-3 r: 5-GACTTACTTTTTGTGTCAGGC-3 e: 5-CAGAACTGATCTGAAATTAGATGA-3
rs1535255	700	100	6:88917927	intron 2 Alternatív promóter	T/G	f: 5-GATCAGTTCTGCGATTTAGG-3 r: 5-GATGGTACTTGGGCAATCAG-3 e: 5-CATCATCCTCATCCCC-3
rs2023239	700	100	6:88917201	intron 2 Alternatív promóter	T/G	f: 5-GGGACACAGAAGACAGTCAC-3 r: 5-GGGAGTTGAAAGGCCAAAAGC-3 e: 5-TTTATATATGAGAGAGCTGTTCCCTTAC-3
rs806369	700	100	6:88913050	Intron 3	C/T	f: 5-CTGAGCTTTTTTCACAGCAGG-3 r: 5-ACACTTGTGTCACCAACCTG-3 e: 5-TCGGCCTCCTGATAGTCCCC-3
rs1049353	700	100	6:88910354	Exon 4 Thr453Thr	G/A	f: 5-ACAGACATGGTTACCTTGGC-3 r: 5-AACACGCAAACAATGCAGCC-3 e: 5-GTTACCTTGGCAATCTTGAC-3
rs4707436	700	100	6:88908470	Exon 4	G/A	f: 5-TGCTTTCTTCTTACACCCCG-3 r: 5-TCCTTACTGGAAAAAGGCC-3 e: 5-CCCGGTCTCATGCTCCTTAATGG-3
rs12720071	700	100	6:88907900	Exon 4	A/G	f: 5-ACAGCTATGAAGAGCTAGAG-3 r: 5-ACACTGCATACGCACAAATG-3 e: 5-GTTATGGTAGAAAAATTTACAG-3
rs806368	700	100	6:88906819	Exon 4	T/C	f: 5-GATGCCACGGCAATGTAAAG-3 r: 5-ATGTTTGTAGCAGTGGCCTAC-3 e: 5-CAATGTAAAGAACTCTCCCA-3
rs806366	700	100	6:88904388	Downstream	C/T	f: 5-AAGTGAGCACACACTTCTAC-3 r: 5-ACACTGGAGGAGGAATTACC-3 e: 5-CTACATTTCCGCTACAAG-3
rs7766029	700	100	6:88904154	Downstream	T/C	F: 5-ACTTTACATTGTTGTAGCC-3 R: 5-ATAGCAGTAACATCAGATGG-3 E: 5-CCGTAGCCTTTTGCAGGT-3

A Hardy-Weinberg egyensúlyt, a ritkább allél gyakoriságot (MAF) és a kapcsoltsági fokot (LD) a polimorfizmusok genotípusa között a Haploview 4.1 szoftver segítségével számoltuk ki. (Barrett és mtsai, 2005; Wigginton és mtsai, 2005) A leíró ANOVA statisztikák elkészítéséhez SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) szoftvert használtuk. A single marker asszociációs vizsgálatokban az R statisztikai program SNPassoc szoftvercsomagjával dolgoztunk (elérhető a <http://cran.r-project.org> honlapon). Három gyakori genetikai modellt (kodomináns, domináns és recesszív) alkalmaztunk a fenotípusokkal történő összevetéshez. Generalizált lineáris modellt (GLM) használtunk a SPAQ-GSS skála és a genetikai modellek összevetésére, az eredmények tárgyalásakor átlagot és szórást (SD) tüntettük fel.

Bináris logisztikus regressziót (enter method) alkalmaztunk az SHQ és a genetikai modellek között fennálló összefüggések feltárására, úgy, hogy először a téli és nyári depressziósokat vontuk egy csoportba (1) és hasonlítottuk össze a nem-szezonális depressziósokkal (0). A második számolásnál csak a téli depressziósokból alkottunk csoportot (1) és hasonlítottuk össze a nem-szezonális depressziós csoporttal (0) esélyhányadost (OR) és konfidencia intervallumot (CI 95%) számolva. Mindegyik modellt nemre és életkorra korrigáltuk. Az α -szintet szignifikánsnak fogadtuk el, ha a p-érték kisebb volt, mint 0.05. A vizsgálat statisztikai erejének kiszámítása Quanto 1.2.3 segítségével történt (<http://hydra.usc.edu/gxe/>).

A szerotonin-2A receptor gén haplotípus analízisébe csak azokat az alanyokat vontuk be, akiknek a 3 SNP-ből legalább két, teljesen genotipizált polimorfizmusa volt, így 609 fő adatain végeztük el a számításokat. A kannabinoid-1 receptor gén esetében 700 főt vizsgáltunk hiánytalan genetikai és fenotípus adatokkal. Az R statisztika program HaploStats 1.4.0. szoftvercsomag (elérhető a <http://cran.r-project.org> honlapon) segítségével végeztük el a haplotípus analízist. Score-statisztika segítségével határoztuk meg az egyes haplotípusok és a szezonális fenotípusának kapcsolatát (az SHQ esetében a haplotípusanalízishen nem volt elegendő az elemszám). A haplotípusok egyedi hatását regressziós modellben a szoftverbe épített „haplo.score” módszerrel határoztuk meg. A score-statisztika permutált p-értéket számít a globális összefüggés és az egyes haplotípusok szerepének jellemzésére. A szignifikancia meghatározásához az empirikus p-értéket 1000 random permutációnak vetettük alá, az így kapott permutációs p-érték akkor tekintettük szignifikánsnak, ha 0.05 alatti értéket vett fel.

A géninterakciós vizsgálatokhoz is az SNPassoc szoftvert alkalmaztuk, ami log-likelihood ratio tesztet (LRT) számol, melynek eredményét grafikus formában jeleníti meg. Az ábrázolt interakciós p-értékeket a fals pozitív eredmények elkerülése érdekében FDR (False Discovery Rate) korrekciónak vetettük alá és a kapott q-értékek közül a 0.05 alattiakat tekintettük szignifikánsnak. A kapott szignifikáns interakciókat generalizált lineáris modell alkalmazásával vizsgáltuk részletesen, a csoportok közötti eltéréseket $p < 0.01$ esetén fogadtuk el szignifikánsnak.

5 Eredmények

5.1 1. vizsgálat – A SPAQ és az SHQ pszichometriai mutatói

5.1.1 Az SPAQ skála pszichometriai tesztelése

A SPAQ-ot két részletben vizsgáltuk, először a GSS-t, mint a szezonális mértékét vizsgáló skálát elemeztük. A teszt belső konzisztenciáját vizsgálva a GSS skála Cronbach α értéke 0.816, az átlagos inter-ítem korreláció 0.432. Minden tételt korreláltattunk a skála egészével (ítem-totál korreláció), a skálaösszeggel, illetve az adott tétel kihagyásával képzett skálaösszeggel (ítem maradék korreláció) (6. táblázat).

6. táblázat A GSS skála ítem alanízise.

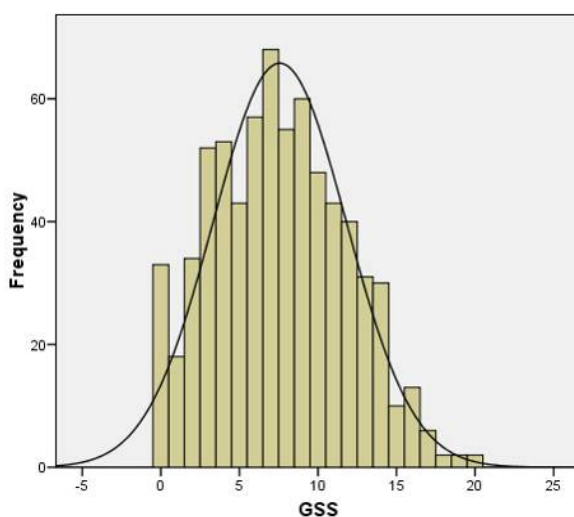
GSS	Átlag, ha a tétel hiányzik	Variancia, ha a tétel hiányzik	Szórás, ha a tétel hiányzik	Ítem totál korreláció	R ²	α érték ha a tétel hiányzik
Alvás mennyisége	6.341	13.810	3.716	0.500	0.254	0.803
Társas aktivitás	6.317	13.071	3.615	0.554	0.374	0.792
Hangulat	5.842	12.588	3.547	0.649	0.498	0.770
Súly	6.539	14.071	3.751	0.516	0.410	0.799
Étvág	6.691	13.578	3.684	0.572	0.462	0.788
Energia szint	5.955	12.372	3.517	0.683	0.506	0.762

Az egyes tételek korrelációja a 7. táblázatban látható, ahol a társas aktivitás a hangulattal és az energiával mutatott közepes mértékű korrelációt, míg az étvág a súly szezonális váltakozásával jár közepes mértékben együtt.

7. táblázat A GSS tételeinek korrelációja, félkövérrel az $r > 0.5$ együttjárások.

GSS	Alvás	Társ akt.	Hangulat	Súly	Étvág	Energia
Alvás	-	0.394	0.401	0.305	0.359	0.405
Társ aktivitás		-	0.564	0.264	0.300	0.504
Hangulat			-	0.349	0.367	0.639
Súly				-	0.624	0.406
Étvág					-	0.482
Energia						-

A teszt eloszlását vizsgálva a GSS hisztogramja (sűrűségfüggvény) enyhén balra ferdül ($\text{skewness}=0.243\pm 0.080$ SE). A csúcsosság tekintetében az azonos középértékű és szórású normális eloszlásnál jobban tömörülnek az értékek (enyhe csúcsosság) ($\text{Kurtosis} = -0.422\pm 0.161$ SD) (8. ábra).



8. ábra A Globális Szezonális Pontszám (Global Seasonality Score – GSS) eloszlása a mintánkban (N=923).

Konstruktum validitás szempontjából vizsgáltuk a tesztet, a GSS skála konvergens validitását vizsgáltuk, és közepes erősségű korrelációt tapasztaltunk a Zung-ÖDS-el ($r= 0.373$, $p<0.001$), a Zung-Fizikai ($r= 0.360$; $p<0.001$) a STAI-S-el ($r= 0.370$; $p<0.01$) és alacsony korrelációt ($r= 0.265$; $p<0.001$) a STAI-T-vel.

A teljes SPAQ teszt is közepes ($r= 0.386$; $p<0.001$) szinten korrelált a Zung-ÖDS és a STAI-S teszttel ($r= 0.405$; $p<0.01$), míg a STAI-T-vel alacsony mértékben ($r= 0.293$; $p<0.001$) korrelált a teljes kérdőív.

5.1.2 Populáció leírása SPAQ-kal

Az általunk vizsgált 923 ember átlag pontszáma a GSS skálán 7.538 ± 4.292 volt. A nők szignifikánsan magasabb pontszámot értek el, mint a férfiak ($\text{Átlag}_{\text{férfi}}=6.46\pm 3.96$; $\text{Átlag}_{\text{nő}}=8.20\pm 4.08$; $F=0.047$; $p< 0.001$). Az egyes tételeket külön

vizsgálva szignifikáns különbséget találtunk nők és férfiak között az étvágy, trendszintű eltérést a társas aktivitás és a súly évszakos ingadozásában (8. táblázat).

8. táblázat A GSS skála egyes tételeinek átlag (\pm SD) pontszáma a teljes mintán, illetve a külön vizsgálva a nők és férfiak átlagpontszámait. A nemek pontszámait közti ANOVA-val végzett összehasonlítás p-értéke feltüntetve. *szignifikáns eltérést, dőlt betű a trend szintű eltérést mutatja.

GSS	N Teljes	Átlag Teljes	SD	N Nő	Átlag nő	SD	N Férfi	Átlag Férfi	SD	<i>p</i>
Alvás	923	1.196	0.978	641	1.266	0.974	282	1.024	0.970	0.955
Társ aktivitás	923	1.220	1.052	639	1.300	1.075	281	1.046	0.975	0.058
Hangulat	923	1.694	1.031	639	1.796	1.030	281	1.462	0.992	0.469
Súly	923	0.997	0.906	641	1.081	0.921	282	0.804	0.844	0.088
Étvágy	923	0.846	0.936	641	0.964	0.950	282	0.567	0.837	0.014*
Energia	923	1.582	1.032	641	1.706	1.026	282	1.304	0.987	0.444

A GSS skála és az életkor között negatív korreláció áll fent ($r = -0.140$; $p < 0.01$), azonban ha a teljes tesztre végezzük el a számítást a kapcsolat iránya megfordul ($r = 0.103$; $p < 0.01$).

A SPAQ második részében a teszt súlyozza a tüneteket a probléma (2A) és annak mértéke (2B) alapján. A minta 71%-nak a tünetek ingadozása nem, a fennmaradó 28.17%-nak valamilyen mértékű problémát jelentett az évszakok fluktuációja. A 9. táblázatban található a kasper-kritérium alapján a minta szezonális szerinti megoszlása.

9. táblázat Kasper (1989) kritériumok alapján a minta megoszlása

SPAQ	N	%
Nincs szezonális	663	71.83
Enyhe szezonális	210	22.75
Erős szezonális	50	5.42
Szumma	923	100.00

5.1.3 Az SHQ skála pszichometriai tesztelése

Az SHQ A és B részére számolt Cronbach- α -koefficiens 0.911, a skála átlaga 5.110 \pm 4.453 és az átlagos inter-item korreláció 0.407 volt (10. táblázat).

10. táblázat Az SHQ skála A és B részének item analízise.

N=923	Átlag	Variancia	SD	Item-total korreláció	R ²	α érték ha a tétel hiányzik
A1	4.502	17.372	4.168	0.540	0.387	0.908
A2	4.674	17.136	4.140	0.591	0.510	0.906
A3	4.362	17.379	4.169	0.523	0.437	0.909
A4	4.451	17.710	4.209	0.470	0.463	0.910
A5	4.379	17.942	4.236	0.444	0.450	0.911
B6	4.823	16.841	4.104	0.744	0.626	0.901
B7	4.985	18.301	4.278	0.493	0.317	0.909
B8	4.857	17.054	4.130	0.714	0.624	0.902
B9	4.914	17.480	4.181	0.654	0.529	0.904
B10	4.871	17.246	4.152	0.672	0.529	0.903
B11	4.943	17.810	4.220	0.592	0.403	0.906
B12	4.946	17.663	4.203	0.644	0.633	0.904
B13	4.938	17.710	4.208	0.616	0.598	0.905
B14	4.931	17.722	4.209	0.599	0.466	0.906
B15	4.924	17.554	4.190	0.644	0.506	0.904
B16	4.887	17.279	4.157	0.681	0.552	0.903

Vizsgáltuk a teszt konvergens validitását, az SHQ A és B része közepes mértékben korrelált a Zung-ÖDS-sel ($r=0.5$; $p<0.001$). A B részt is kitöltő 346 fő populáció átlagpontszáma a Zung-ÖDS-en 40.805 \pm 6.003 volt. A STAI-T teszttel $r=0.4$ ($p<0.01$), a STAI-S-el pedig $r=0.55$ ($p<0.01$) erősséggel korrelált a kérdőív A és B része.

Az SHQ által adott szezonális affektív zavar diagnózis független volt a teszt kitöltésének évszakától ($\chi^2=8.726$; $p=0.463$).

5.1.4 Populáció leírása SHQ-val

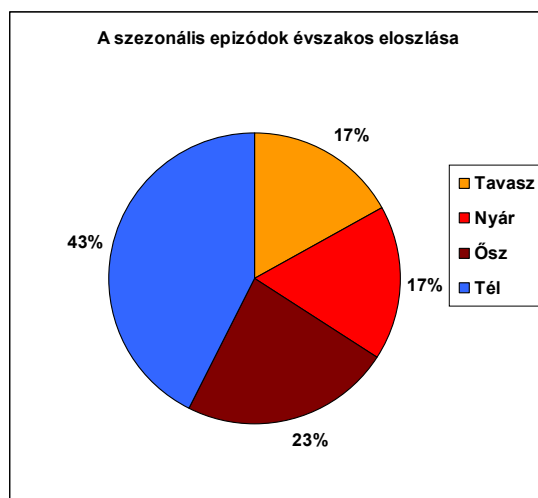
Az A, B és C rész kitöltésével a DSM-IV szerinti depresszió kritériumok teljesülnek, mintánkban 263 főnek, azaz 28.49%-nak volt az elmúlt 10 évben legalább 1 depressziós epizódja. A 263-ból 52 fő jelölte meg a tüneti évszakhhoz kötött ingadozását (D rész), ez a teljes minta 5.63%-ka és a depressziós minta 19.77%-ka.

Az F rész szűri a rapid ciklusos depresszióban szenvedőket, mintánkban háromnál több szezonon kívüli depressziós epizódja 5 személynek volt, ez a teljes minta 0.54%, míg a depressziós minta 1.90%-át teszi ki.

Végeredményben a 923 fős mintából 47 személynél teljesültek a szezonális affektív zavar kritériumai, ami a teljes mintán 5.09%-os, míg depressziósok körében 17.87%-os előfordulást jelent.

Az elmúlt 10 évben a válaszadók átlag 3.03 szezonális epizódot éltek át (E2). Az elmúlt 10 évben a depressziós epizódjaik 76.53%-ka esett következetesen azonos évszakba (átlag E2/átlag C). A minta 14.89%-ának az elmúlt két évnél régebbi időszakban történtek a szezonális epizódjai, míg 48.94%-nak az elmúlt 2 évben egyszer, 36.17%-nak kétszer fordult elő szezonális epizód (E3). Továbbá a minta 48.94%-ának két, míg 25.53%-ának három egymást követő évben is volt szezonális epizódja (E4-5).

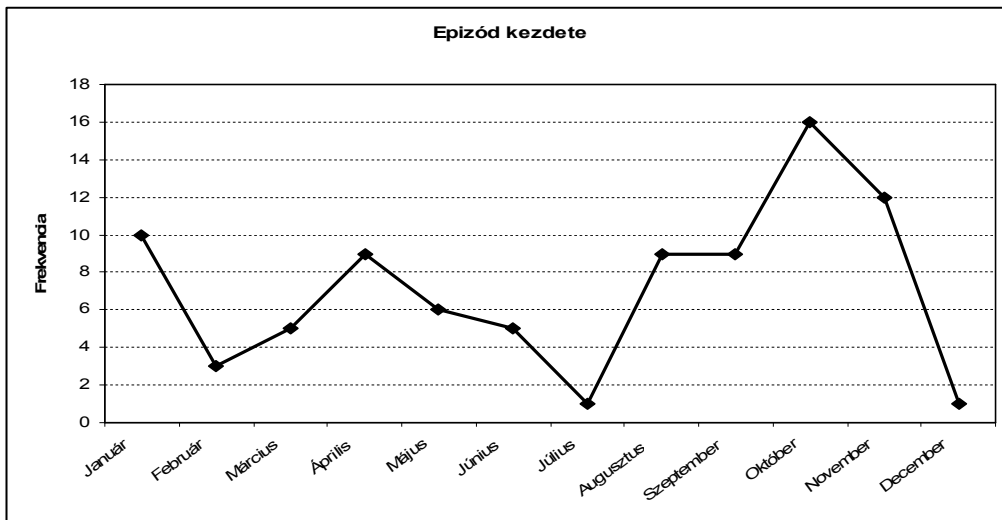
A szezonális epizódok évszaki százalékos megoszlása a 9. ábrán látható, míg a teljes mintán belül a tavaszi és nyári egyaránt 0.87%-ban, az őszi 1.19%-ban, míg a téli típusú depresszió 2.17%-ban van jelen (E1). Így magyar mintán az őszi-téli típusú szezonális affektív zavar prevalenciája 3.36%, míg a tavaszi-nyári típusúé 1.73%.



9. ábra A Szezonális Affektív Zavarban szenvedők évszakok szerinti megoszlása az SHQ teszt E1 kérdése alapján.

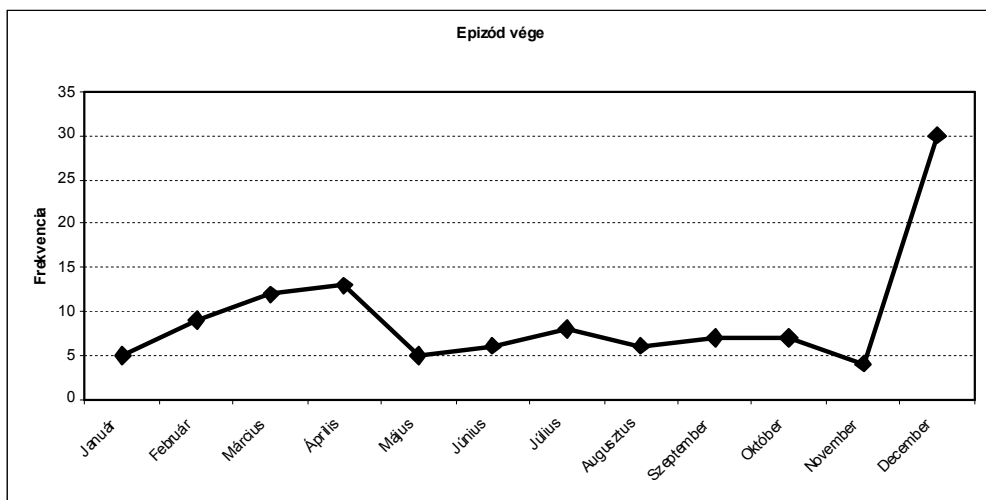
Részletesebben, hónapokra lebontva vizsgáltuk az epizódok kezdetét és végét is. A kérdőívben a kitöltők több hónapot is megjelölhettek a szezonális epizódjaik kezdete/végéért (E7-8). A legtöbb szezonális epizód döntően az októberi (19.15%) novemberi (14.89%) és januári (11.70%) hónapokban kezdődik. Tavasszal az áprilisi

(9.57%) epizódkezdet emelkedik ki. A legkevesebb depressziós epizód júliusban (1.06%) indul (10. ábra).

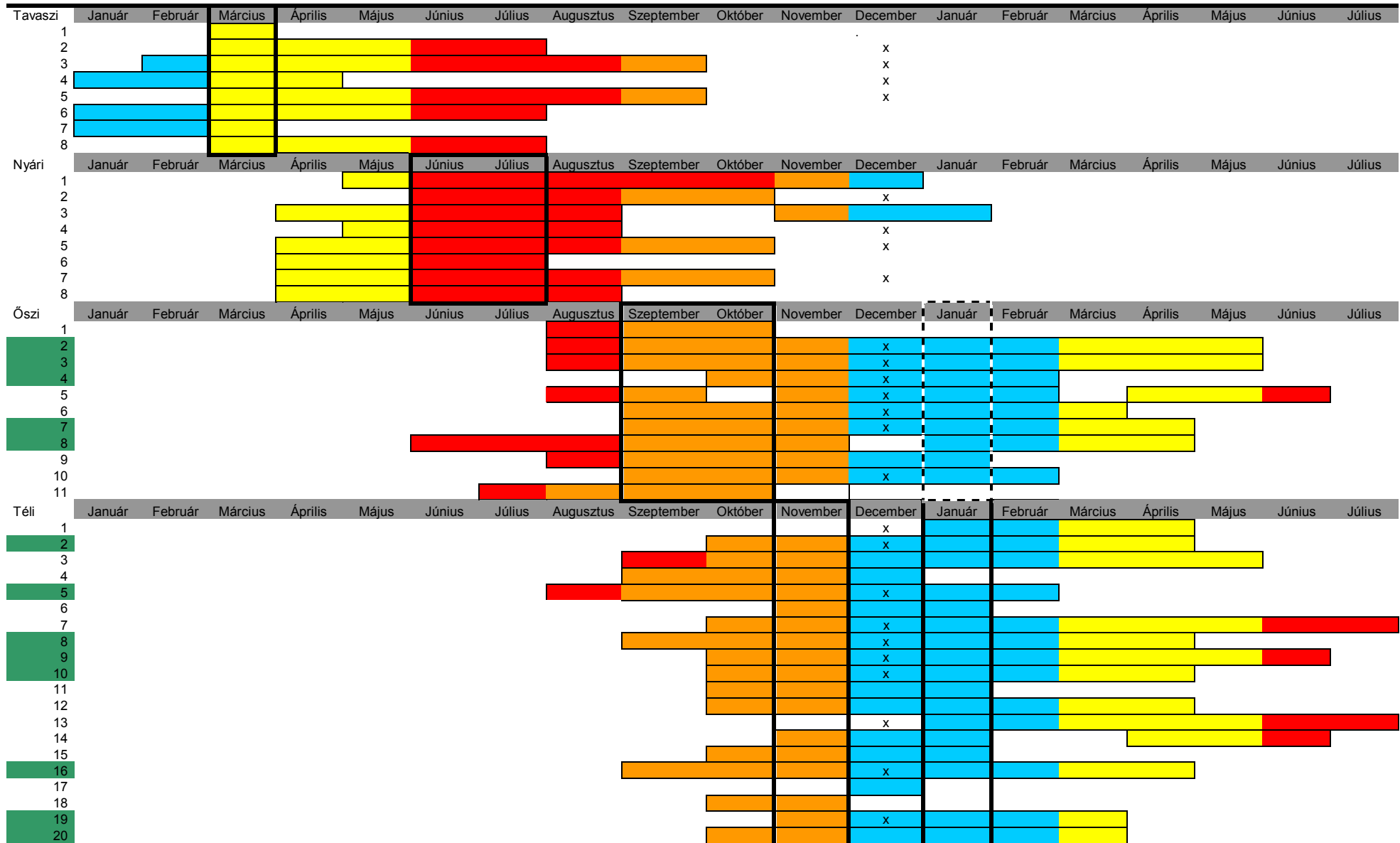


10. ábra A Szezonális Affektív Zavarban szenvedők depressziós epizódjaik kezdete havi lebontásban az SHQ teszt E6 kérdése alapján.

A szezonális depressziós epizódok befejeződése kiemelkedően nagy arányban decemberben történik (26.79%). Emelkedő tendenciát mutat a januártól áprilisig terjedő időszak (4.46%, 8.04%, 10.71% és 11.61%), ami aztán viszonylagos állandóságot mutat a késő tavaszi időszaktól egészen novemberig, ahol az éves mélypont (3.57%) következik be (11. ábra). A 47 fős mintából 30-an (63.83%) jelölték be decembert epizód befejező hónapként.



11. ábra A Szezonális Affektív Zavarban szenvedők depressziós epizódjainak vége havi lebontásban az SHQ teszt E7 kérdése alapján.



11. táblázat A SAD csoport depressziós epizódjainak évszakok szerinti bontása. További jelmagyarázatot lásd a szövegben.

Tovább elemezve ezeket az adatokat, a 11. táblázatban ábrázoltuk a szezonális epizódokat évszakok szerinti bontásban. Egy sor egy fő depressziós epizódját mutatja, mivel több hónapot is meg lehetett jelölni, a fenti táblázat a leghosszabb epizódokat ábrázolja. Különböző színekkel jelöltük a depressziós évszakokat, a tavaszi hónapokat sárgával, a nyáriakat pirossal, az ősziakat narancssárgával, míg a téli hónapokat kék színnel. Egy szezonális depressziós epizód átlagosan 4.28 ± 2.48 hónapig tart (figyelembe véve az egyének legrövidebb és leghosszabb epizódjait is), az egyes évszakok között nincs eltérés az átlag epizódhosszban.

Egy „x” jellel jelöltük meg a decemberi hónapot abban az esetben, ha a vizsgálati személy „szezón véget” jelölt be, de az vagy epizód közepén vagy epizód-függetlenül állt. Ezek után zölddel jelöltük meg az őszi és téli mintázatúak között azokat a személyeket, akik a depressziós epizódjuk közben „x” jelet kaptak, mert esetükben az így kialakuló epizód mintázata bifázisos jelleget öltött.

Fekete kerettel jelöltük meg azokat a hónapokat, melyek az adott évszak mintázatának móduszát adják (tavasz: március, nyár: június-július, őszi: szeptember-október és tél: november, január). A téli depressziósok esetében a bifázisos jelleget erősíti a módusz mintázata, az őszi depressziósok esetében is felfedezhető ez a jelleg, itt azonban a januári hónapban csak a második leggyakoribb értéktömörülés található, ezért csak szaggatott kerettel jelöltük.

A bifázisos lefutás tesztelésére célzottan kerestünk meg szezonális affektív zavarban szenvedőket a Soproni Erzsébet Kórház Pszichiátriai Szakrendelésén keresztül. Öt téli SAD-ben szenvedő beteg vállalta a vizsgálatot (átlag életkor: 41.4 ± 18.22 ; 3 nő és 2 férfi) kitöltöttük velük a SPAQ (GSS= 18.6 ± 2.52 , minden esetben erős szezonális volt mérhető) és az SHQ (mindenki téli depressziósnek bizonyult) kérdőíveket, majd egy interjú keretében újra végigmentünk a kérdéseken, külön rákérdezve a decemberi időszakra. Az interjú során előfordult, hogy már spontán említették a karácsonyi, decemberi időszakot, mely során a tüneteikben javulás tapasztalható. Az alábbi megfogalmazásokat alkalmazták: „még az emberek is elviselhetőbbek”, „akkor mindig vasárnap van”, „[ünnepek alatt] ha nem is szólok, csak had üljek itt [családi körben], jobb lesz”; „az lenne a jó, ha karácsony után rögtön március jönne”.

A szezonális affektív zavarosok között 22 főnél (46.80%) történt valamilyen típusú gyógyszeres, pszichoterápiás vagy alternatív gyógyászati mód/eszköz monoterápiás vagy kombinált alkalmazása: 13 esetben antidepresszívum, 8 esetben hangulatstabilizáló, 10 esetben nyugtató/szorongásoldó, 5 esetben altató, 10 esetben tanácsadás/pszichoterápia és 2 esetben alternatív gyógymódok alkalmazása történt (a csoportból antipszichotikumot senki sem szedett). A SAD csoportban 11 fő (23.40%) nem jelölt meg pszichiátriai zavart az anamnézisében (11-16. kérdések a háttérkérdőívben), de a teszt SAD-esnek diagnosztizálta.

A SAD-ben szenvedők átlagéletkora 37.03 ± 13.12 év ellenben a teszt által nem szezonális depressziósnak sorolt mintával, ahol az átlagéletkor 31.12 ± 13.155 (Mann-Whitney U teszt: $p=0.003$) volt. Háromszor annyi nő, mint férfi érintett SAD-ben a mintánk alapján (74.47% nő, 25.53% férfi). Az őszi-téli depresszió 2.83% a férfiak és 3.59% a nők körében. A tavaszi-nyári depresszió előfordulása 1.06% a férfiak és 2.03% nők körében.

5.1.5 Az SHQ és a SPAQ együttjárása

A két teszt hasonló arányban mérte a szezonalitás és a szezonális affektív zavar előfordulását a populációban (SPAQ 5.42%, míg az SHQ 5.09%-os prevalenciát), azonban a korrelációjuk alacsony szintet mutat, az SHQ a SPAQ teszttel $r= 0.228$; ($p<0.01$). Az SHQ által mért SAD-es csoport 87%-nak a populáció átlagnál magasabb GSS pontszáma volt (12. táblázat).

12. táblázat Az SHQ SAD csoportjának együttjárása a SPAQ kasperii kritériumok szerinti és populáció átlaga alapján felosztva.

N=923	SHQ-SAD
SPAQ szezonalitás	
Nincs	15 (31.9%)
Enyhe	18 (38.3%)
Erős	14 (29.8%)
GSS	
<7 pont	6 (12.8%)
>7 pont	41 (87.2%)

5.1.6 A szezonális és a SAD-del komorbid pszichiátriai zavarok

A háttérkérdőívvel rögzítettük a komorbid pszichiátriai zavarok jelenlétét (0 – nincs és 1 – van zavar) és a családi anamnézisben előforduló pszichiátriai zavarokat (0 – nincs és 1 – van zavar) is. Majd khi-négyzet próba segítségével összehasonlítottuk a SPAQ (0 – nincs, 1 – enyhe és 2 – erős szezonális ingadozás) skálával és az SHQ (0 – nincs SAD, 1 – SAD) skálákkal egyaránt. A 12. és 13. táblázatokban csak a vonatkozó zavar százalékos előfordulási arányát tüntettük fel az adott SPAQ/SHQ csoporton belül.

A szezonális komorbid a depresszió ($\chi^2= 48.512$; $p<0.001$), az öngyilkossági kísérlet ($\chi^2= 25.557$; $p<0.001$), a mániás epizód vagy bipoláris zavar (Fisher egzakt teszt $p<0.01$), a szorongásos zavarok ($\chi^2= 38.642$; $p<0.001$) és a táplálkozási zavar ($\chi^2= 26.907$; $p<0.001$) (13. táblázat).

Az SHQ SAD-es csoportjában a depresszió ($\chi^2= 14.419$; $p<0.001$), az öngyilkossági kísérlet (Fisher egzakt teszt $p=0.02$), a szorongásos zavarok ($\chi^2= 5.822$; $p=0.015$) és a táplálkozási zavar (Fisher egzakt teszt $p<0.001$) mutatott szignifikáns komorbiditást.

13. táblázat A Háttérkérdőív alapján az anamnézisben előforduló pszichiátriai zavarok. A táblázatban az adott csoporton belüli zavar százalékos előfordulása található. * $p<0.01$ szignifikancia a χ^2 illetve Fisher egzakt teszten.

	Nincs	enyhe	erős	nincs	SAD
	Szezonális			SAD	SAD
Depresszió	16.4%	25.7%	56.0%*	19.5%	42.6%*
Öngyilkossági kísérlet	3.8%	5.7%	20.0%*	4.7%	12.8%*
Mániás epizód/depresszió	0.9%	2.4%	8.0%*	1.6%	2.1%
Bipoláris zavar					
Szorongás, pánik, fóbia	15.2%	31.4%	40.0%*	19.5%	34.0%*
Kényszerbetegség	2.1%	1.9%	4.0%	2.1%	4.3%
Pszichotikus epizód, Skizofrénia	0.8%	0%	2.0%	0.6%	2.1%
Táplálkozási zavar	4.4%	11.4%	20.0%*	5.8%	25.5%*
Drog vagy alkoholprobléma	2.0%	0.7%	0.2%	2.28%	2.13%

A BSI által aktuálisan mért depresszió pontszám az SHQ-val közepes ($r= 0.5$; $p<0.01$), míg a SPAQ-kal gyenge ($r= 0.288$; $p<0.001$) mértékű korrelációt mutatott. Az SHQ A és B része a háttérkérdőív egy éven belül jelentkező depressziós epizód kérdésével $r= 0.49$ ($p<0.01$), illetve az összevont depressziós változóval (ami összegzi

az aktuális és élet során eddig előfordult depressziós epizódokat: SzumDep) $r = 0.51$ ($p < 0.01$) mértékben korrelált.

Az SHQ által kiszűrt SAD-esek körében a depresszió előfordulása (SzumDep) szignifikáns különbséget mutatott a nem SAD-es csoporttal szemben ($\chi^2 = 54.038$, $p < 0.001$, Wald = 38.178, $p < 0.001$). A szezonális affektív zavarban szenvedők körében a nem-szezonális depresszió előfordulására tizenegyszeres (OR = 11.487) az esély.

A családban előforduló pszichiátriai zavarok közül a depresszió ($\chi^2 = 16.094$; $p < 0.001$), az öngyilkossági kísérlet ($\chi^2 = 20.617$; $p < 0.001$), a szorongásos zavarok ($\chi^2 = 9.920$; $p = 0.007$) és a táplálkozási zavar (Fisher egzakt teszt $p = 0.016$) mutatott szignifikáns különbséget a szezonálisra különböző módon érzékenyek között.

Az SHQ esetében a SAD-esek a depresszió ($\chi^2 = 9.888$; $p = 0.002$) és a táplálkozási zavar (Fisher egzakt teszt $p < 0.001$) esetében tértek el családi pszichiátriai anamnézisében a nem SAD-es populációtól (14. táblázat).

14. táblázat A Háttérkérdőív alapján a családi anamnézisben előforduló pszichiátriai zavarok. A táblázatban az adott csoporton belüli zavar százalékos előfordulása található. * $p < 0.01$ szignifikancia a χ^2 illetve Fisher egzakt teszten.

	nincs	enyhe szezonális	erős	nincs SAD	SAD
Depresszió	11.8%	18.1%	30.0%*	13.4%	29.8%*
Öngyilkossági kísérlet	4.7%	5.2%	20.0%*	5.3%	12.8%
Mániás epizód/depresszió Bipoláris zavar	2.1%	2.4%	2.0%	2.1%	4.3%
Szorongás, pánik, fóbia	6.2%	7.1%	18.0%*	6.7%	12.8%
Kényszerbetegség	0.9%	1.4%	0%	0.9%	2.1%
Pszichotikus epizód, Skizofrénia	2.4%	3.3%	2.0%	2.3%	8.5%
Táplálkozási zavar	1.2%	3.3%	6.0%*	1.4%	12.8%*
Drog vagy alkoholprobléma	6.8%	9.5%	8.0%	7.5%	6.4%

5.1.7 A szezonális affektív zavar pszichés konstrukciói

Annak a megállapítására, hogy mely független változók prediktív ereje a legnagyobb a szezonális affektív zavarra való érzékenység, illetve a szezonális affektív zavar bejósolására, adatainkat stepwise regressziós eljárásnak vetettük alá. Az első modellbe az

öröklődő pszichés struktúrákat mérő TEMPS-A (5 alszála), BFI-44 (5 alszála) és a STAI-T skálákat vontuk be.

Az elemzés során a program három iterációt követően ($F_{3,919} = 63.911$, $p < 0.001$) a TEMPS-A Ciklotím és Szorongó, továbbá a STAI-T (vonásszorongás) skálákon szerzett magas pontszámot találta az erős szezonális bejósolásra a legalkalmasabbnak. A modell 17%-os valószínűséggel és 0.52 pontos hibával (std. error of the estimate) sorolja be a vizsgálati személyeket a három kategóriába (15. táblázat).

A program négy iterációját követően ($F_{4,918} = 45.974$, $p < 0.001$) a TEMPS-A Ciklotímia és Szorongó, a STAI-T és a Neuroticizmus skálákat 16% valószínűséggel és 3.916 pontos hibával találta a legalkalmasabbnak a magas GSS pontszám bejósolásra (15. táblázat).

15. táblázat A szezonálisra való érzékenységet magyarázó független változók hatásának stepwise regressziós elemzése.

Modell		Adj R ²	B	Std. Error	Beta	t	Sig.
SPAQ	(Constant)	0.170	-0.211	0.062		3.4542	0.001
	TEMPS Ciklotím		0.032	0.005	0.226	6.234	<0.001*
	TEMPS Szorongó		0.017	0.004	0.159	4.084	<0.001
	STAI-T		0.006	0.002	0.122	3.454	0.001*
GSS	(Constant)	0.163	3.114	0.595		5.236	<0.001
	TEMPS Ciklotím		0.222	0.040	0.210	5.548	<0.001*
	TEMPS Szorongó		0.100	0.035	0.126	2.889	0.004*
	STAI-T		0.030	0.014	0.076	2.101	0.036*
	Neuroticizmus		0.058	0.028	0.089	2.091	0.037*

Az SHQ skálára épített modellben a magyarázott variancia 15%, a modell illeszkedése megfelelő (Hosmer-Lemeshow teszt: $\chi^2 = 3.926$, $p = 0.864$), a magas Ciklotímia pontszám 12%-kal, míg a magas GSS pontszám 18%-kal (ExpB) javítja a szezonális affektív zavarban szenvedők kiszűrésének esélyét (16. táblázat).

16. táblázat A szezonális affektív zavar bináris logisztikus regressziós (stepwise módszer) elemzése.

Modell		Nagelkerke R ²	B	Std. Error	Wald	Sig.	Exp(B)
SHQ	(Constant)	0.153	-5.399	0.474	129.928	<0.001	0.005
	TEMPS Ciklotím		0.127	0.037	11.695	0.001	1.135
	GSS		0.168	0.039	18.340	<0.001	1.183

A második esetben további, pszichés státuszt mérő skálákkal egészítettük ki a független változók listáját (depressziót mérő skálák: Zung-ÖDS, BSI, SzumDep, állapot szorongás skála: STAI-S) és beépítettük a nemet és az életkort is a modellekbe.

Az öt lépésből iteráltatott modellben ($F_{5;917} = 52.874$, $p < 0.001$) a STAI-S, a TEMPS-A Ciklotímia, a SzumDep változó, a Zung-Fizikai alskála és a Nem (nők) 22%-os valószínűséggel jósolja be a SPAQ teszten a magasabb kategóriákba sorolódást (16. táblázat).

A nyolc lépésben felépített modellben a magas GSS pontszámot ($F_{6;916} = 46.016$, $p < 0.001$) a TEMPS-A Ciklotím, a Nem (nők), az Életkor (fiatal kor), a STAI-S, a Zung-Fizikai és SzumDep változók beépítése, 23%-os magyarázott varianciával jósolja be (17. táblázat).

17. táblázat A szezonálásra való érzékenységet magyarázó független változók hatásának többszörös lineáris regressziós (stepwise módszer) elemzése.

Model		Adj R ²	B	Std. Error	Beta	t	Sig.
SPAQ	(Constant)	0.220	-0.725	0.099		-7.284	<0.001
	STAI-S		0.010	0.002	0.175	4.155	<0.001
	TEMPS Ciklotím		0.022	0.005	0.155	4.284	<0.001
	SzumDep		0.156	0.041	0.127	3.810	<0.001
	Zung-Fizikai		0.023	0.008	0.119	2.997	0.003
	Nem		0.102	0.037	0.081	2.722	0.007
GSS	(Constant)	0.227	1.063	0.824		1.290	0.198
	TEMPS Ciklotím		0.153	0.039	0.145	3.887	<0.001
	Nem		1.124	0.279	0.121	4.031	<0.001
	Életkor		-0.059	0.012	-0.147	-4.861	<0.001
	STAI-S		0.063	0.017	0.152	3.590	<0.001
	Zung-Fizikai		0.198	0.058	0.135	3.415	0.001
	SzumDep		0.902	0.305	0.99	2.961	0.003

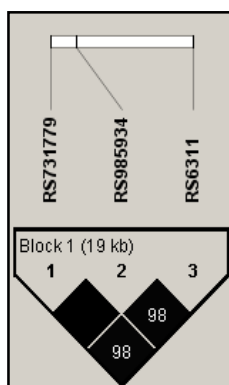
Az SHQ esetében 27% magyarázott varianciát eredményezett a TEMPS-A Ciklotím, a SzumDep, az Életkor és a GSS skálák. A modell illeszkedése elfogadható volt (Hosmer és Lemeshow test: $\chi^2 = 6.949$, $p = 0.542$). Az élet során/akutan fennálló depresszió több mint ötszörös hajlamosító tényezőnek bizonyul, míg a Ciklotím temperamentum, a növekvő életkor és a szezonáltság tovább javították a modell prediktív erejét SAD kialakulásának bejósolásában (18. táblázat).

18. táblázat A szezonális affektív zavar bináris logisztikus regressziós (stepwise módszer) elemzése.

Modell		Nagelkerke R ²	B	Std. Error	Wald	Sig.	Exp(B)
SHQ	(Constant)	0.272	-5.725	0.727	104.692	<0.001	0.001
	TEMPS Ciklotím		0.079	0.040	4.021	0.045	1.083
	SzumDep		1.708	0.433	15.578	<0.001	5.520
	Életkor		0.050	0.013	14.120	<0.001	1.052
	GSS		0.039	0.039	12.071	0.001	1.146

5.2 2. vizsgálat eredményei

5.2.1 A szerotonin transzporter gén, a szerotonin-2A receptor gén összefüggései a szezonálitás és a szezonális affektív zavarral.



12. ábra Az 5HTTLP gén vizsgált SNP-inek elhelyezkedése és kapcsoltsági viszonyuk.

A vizsgálatba bekerült egyik SNP sem tért el szignifikánsan a Hardy-Weinberg egyensúlytól és a ritkább allél gyakoriság 5% felett volt minden esetben (19. táblázat). A kapcsoltsági paraméterek (12. ábra) megfelelnek a Nemzetközi HapMap projekt (<http://www.hapmap.org>) CEU alanyainál mért adatoknak.

19. táblázat Az 5HTTLP génen vizsgált SNP-k genotípus frekvenciái, (N, %), az allél frekvenciái (N, %), és a Hardy-Weinberg egyensúly (HWE).

SNP	Genotípusok	Frekvencia	%	Allél	Frekvencia	%	HWE
5HTTLP	L/L	220	32.30%	L	561	54.89%	0.866
	L/S	341	50.07%	S	461	45.11%	
	S/S	120	17.63%				
rs731779	T/T	432	67.72%	T	1050	82.28%	1
	G/T	186	29.15%	G	226	17.72%	
	G/G	20	3.13%				
rs985934	T/T	266	42.16%	T	815	64.59%	0.663
	C/T	283	44.85%	C	447	35.41%	
	C/C	82	12.99%				
rs6311	C/C	214	35.78%	C	706	59.034%	0.352
	C/T	278	46.49%	T	490	40.96%	
	T/T	106	17.73%				

Az 5HTTLPR polimorfizmusai nem mutattak szignifikáns összefüggést a GSS skálával mért szezonalitással egyik genetikai modellben sem (20. táblázat).

Az asszociációs tesztekben kodomináns, domináns és recesszív modellben vizsgáltuk az SNP-eket. Recesszív modellben, az rs731779 polimorfizmus GG homozigóta genotípust hordozók szignifikánsan magasabb pontszámot értek el a GSS skálán, mint a T allélt hordozók ($p=0.0184$; 20. táblázat). Az SHQ skálán, a GG homozigóta genotípust hordozók hatszor nagyobb eséllyel lettek nyári vagy téli típusú szezonális depressziósok, mint a GT vagy TT genotípust hordozók (OR=6.47, CI=1.94-21.57; 22. táblázat). Csak a téli típusú depressziót vizsgálva a GG homozigóta genotípus még magasabb, majdnem kilencszeres esélyt jelentett a betegség manifesztálódására (OR=8.7 CI=2.53-29.74; 22. táblázat). Az rs985934 és rs6311 nem mutatott szignifikáns összefüggést sem a GSS, sem pedig az SHQ skálán, egyik genetikai modellben sem.

20. táblázat Az 5HTTLPR és az 5HTR2A gén polimorfizmusainak asszociációs vizsgálata GLM módszerrel a GSS skálán kodomináns, domináns és recesszív modellben. Az eredmények korra és nemre korrigáltak. * szignifikáns eltérés.

SNP	Genotípus modellek	N	Átlag±SEM	p-érték
5HTTLPR	Kodomináns			
	L/L	220	7.73±0.29	0.459
	L/S	341	7.63±0.22	
	S/S	120	6.97±0.42	
	Domináns			
	L/L	220	7.73±0.29	0.430
	L/S-S/S	461	7.46±0.20	
	Recesszív			
	L/L-L/S	561	7.67±0.17	0.308
S/S	120	6.97±0.42		
rs731779	Kodomináns			
	T/T	406	7.77±0.20	0.035*
	G/T	179	8.09±0.31	
	G/G	19	9.68±0.90	
	Domináns			
	T/T	406	7.77±0.20	0.104
	G/T-G/G	198	8.24±0.29	
	Recesszív			
	T/T-G/T	585	7.87±0.17	0.018*
G/G	19	9.68±0.90		

rs985934	Kodomináns				
	T/T	247	8.02±0.27	0.871	
	C/T	269	7.79±0.24		
	C/C	81	7.93±0.47		
	Domináns				
	T/T	247	8.02±0.27	0.704	
	C/T-C/C	350	7.82±0.22		
	Recesszív				
	T/T-C/T	516	7.90±0.18	0.828	
C/C	81	7.93±0.47			
rs6311	Kodomináns				
	C/C	205	7.91±0.30	0.340	
	C/T	265	7.79±0.24		
	T/T	97	8.58±0.41		
	Domináns				
	C/C	205	7.91±0.30	0.990	
	C/T-T/T	362	8.00±0.21		
	Recesszív				
	C/C-C/T	470	7.85±0.19	0.168	
T/T	97	8.59±0.42			

Az SHQ által mért szezonális affektív zavarban szenvedők körében az 5HTTLPR nem mutatott szignifikáns összefüggést egyik genetikai modellben sem (21. táblázat).

21. táblázat Az 5HTTLPR logisztikus regressziós (OR és 95% CI) vizsgálata SAD-es csoportban, kodomináns, domináns és recesszív genetikai modellben. Az eredmények korra és nemre korrigáltak.

SNP	Genotípus modell	Nem SAD	SAD					
			SAD		OR	CI 95%		p-érték
			N	%		Alsó	Felső	
5HTTLPR	Kodomináns							
	L/L	204	31.6	16	44.4	1.00		
	L/S	324	50.2	17	47.2	0.60	0.29	1.23
	S/S	117	18.1	3	8.3	0.32	0.09	1.12
	Domináns							
	L/L	204	31.6	16	44.4	1.00		0.073
	L/S-S/S	441	68.4	20	55.6	0.53	0.26	1.05
	Recesszív							
	L/L-L/S	528	81.9	33	91.7	1.00		0.120
S/S	117	18.1	3	8.3	0.42	0.13	1.42	

SNP	Genotípus modell	Téli és nyári SAD							Téli SAD									
		Nem SAD		SAD		OR	CI 95%		p-value	Nem SAD		SAD		OR	CI 95%		p-érték	
		N	%	N	%		Alsó	Felső		N	%	N	%		Alsó	Felső		
rs731779	Kodomináns																	
	T/T	385	67.5%	18	64.3%	1.00				385	67.5%	12	54.5%	1.00				
	G/T	171	30.0%	6	21.4%	0.79	0.31	2.05	0.028*	171	30.0%	6	27.3%	1.2	0.44	3.30	0.013*	
	G/G	14	2.5%	4	14.3%	6.06	1.78	20.72		14	2.5%	4	18.2%	9.2	2.56	33.13		
	Domináns																	
	T/T	385	67.5%	18	64.3%	1.00				385	67.5%	12	54.4%	1.00				
	G/T-G/G	185	32.5%	10	35.7%	1.21	0.54	2.70	0.639	185	32.5%	10	45.5%	1.9	0.78	4.40	0.172	
	Recesszív																	
	T/T-G/T	556	97.5%	24	85.7%	1.00				556	97.5%	18	81.8%	1.00				
G/G	14	2.5%	4	14.3%	6.47	1.94	21.57	0.008**	14	2.5%	4	18.2%	8.7	2.53	29.74	0.003**		
rs985934	Kodomináns																	
	T/T	235	41.7%	11	40.7%	1.00				235	41.7%	7	33.3%	1.00				
	C/T	255	45.2%	10	37.0%	0.86	0.36	2.08	0.410	255	45.2%	8	38.1%	1.1	0.39	3.11	0.175	
	C/C	74	13.1%	6	22.2%	1.8	0.64	5.07		74	13.1%	6	28.6%	2.88	0.93	8.94		
	Domináns																	
	T/T	235	41.7%	11	40.7%	1.00				235	41.7%	7	33.3%	1.00				
	C/T-C/C	329	58.3%	16	59.3%	1.07	0.49	2.37	0.863	329	58.3%	14	66.7%	1.50	0.59	3.80	0.387	
	Recesszív																	
	T/T-C/T	490	86.9%	21	77.8%	1.00				490	86.9%	15	71.4%	1.00				
C/C	74	13.1%	6	22.2%	1.93	0.75	4.98	0.195	74	13.1%	6	28.6%	2.7	1.02	7.34	0.063		
rs6311	Kodomináns																	
	C/C	193	35.9%	11	45.8%	1.00				193	35.9%	9	45.0%	1.00				
	C/T	251	46.7%	9	37.5%	0.65	0.26	1.60	0.628	251	46.7%	8	40.0%	0.7	0.27	1.88	0.736	
	T/T	93	17.3%	4	16.7%	0.72	0.22	2.36		93	17.3%	3	15.0%	0.7	0.17	2.56		
	Domináns																	
	C/C	193	35.9%	11	45.8%	1.00				193	35.9%	9	45.0%	1.00				
	C/T-T/T	344	64.1%	13	54.2%	0.67	0.29	1.53	0.343	344	64.1%	11	55.0%	0.70	0.28	1.72	0.437	
	Recesszív																	
	C/C-C/T	444	83.7%	20	83.3%	1.00				444	82.7%	17	85.0%	1.00				
T/T	93	17.3%	4	16.7%	0.90	0.30	2.73	0.851	93	17.3%	3	15.0%	0.80	0.23	2.82	0.72		

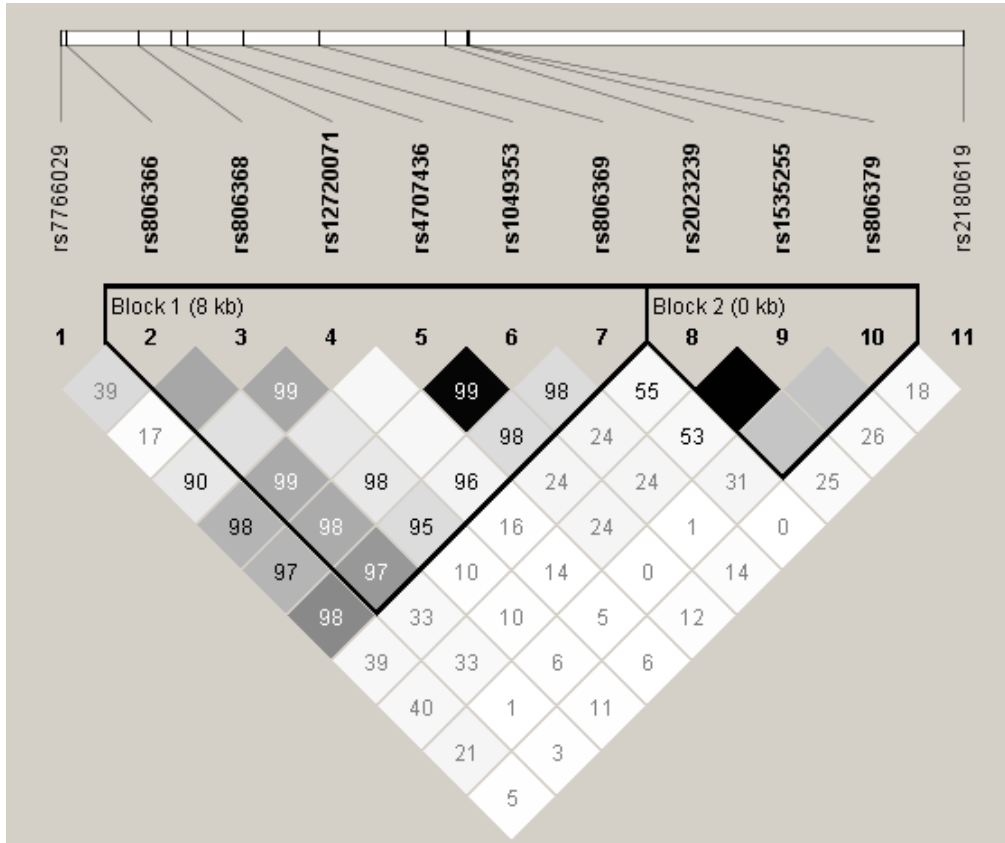
22. táblázat Az 5HTR2A gén SNP-k logisztikus regressziós (OR és 95% CI) vizsgálata Nyári és Téli, illetve csak Téli SAD-es csoportban, kodomináns, domináns és recesszív genetikai modellben. Az eredmények korra és nemre korrigáltak. * szignifikáns eltérés.

A haplotípus analízist 609 személy bevonásával végeztük, négy haplotípust építettünk, melyek frekvenciája 10% felett volt. Két haplotípus mutatott szignifikáns egyéni hatást, a 'GCC' és a 'TCC'. Az rs731779 polimorfizmus G alléljának hordozása magasabb, míg a T allél jelenléte alacsony GSS pontszámot eredményezett a haplotípusokkal vizsgálva is (23. táblázat).

23. táblázat A táblázat felső sorában 5HTR2A gén polimorfizmusából számolt globális statisztika és globális permutált p-értéke található. Az SNP-ekből (sorrendben: rs731779, rs985934 és rs6311) épített haplotípusok, azok százalékos előfordulása (%), a program által generált score statisztikai érték és a hozzájuk tartozó egyéni permutált p-érték látható. * jelölve a szignifikáns hatás.

N	Globális statisztika	df	Globális permutált p-érték
609	10.019	4	0.038*
Haplotípusok	%	Hap-Score	p-érték
TCC	18.2%	-2.389	0.013*
TTC	21.1%	-0.622	0.544
TTT	40.6%	0.716	0.481
GCC	17.9%	2.049	0.040*

5.2.2 Kannabinoid-1 receptorgén és a szerotonin-2A gén interakciója a szezonális tekintetében



13. ábra A CNR1 génen vizsgált SNP-k, azok elhelyezkedései és kapcsoltsági viszonyuk, mely alapján két haploblokk különíthető el. Az rs7766029 csak részlegesen az első blokkal, míg az rs2180619 nem öröklődik kapcsolatosan a második blokkal.

A vizsgálatba bekerült egyik SNP sem tért el szignifikánsan a Hardy-Weinberg egyensúlytól és a ritkább allél gyakoriság 5% felett volt minden esetben (24. táblázat). A kapcsoltsági paraméterek (13. ábra) megfelelnek a Nemzetközi HapMap projekt (<http://www.hapmap.org>) CEU alanyainál mért adatoknak.

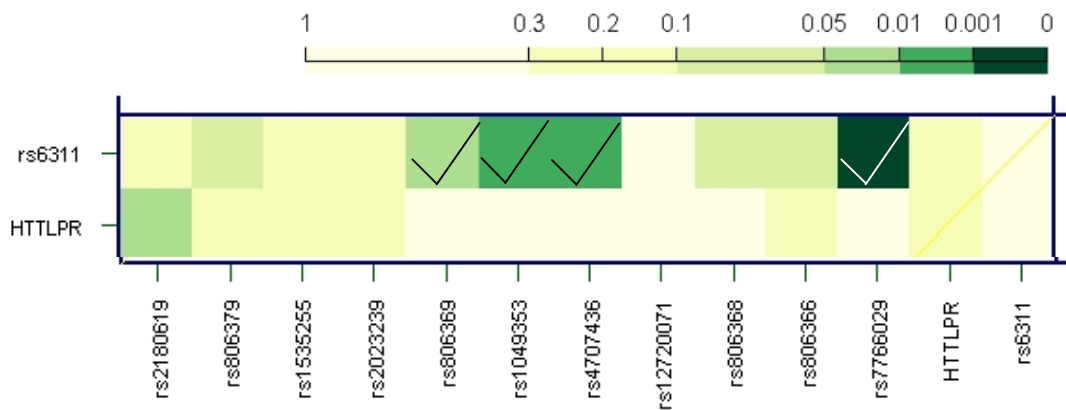
Vizsgáltuk a kannabinoid-1 receptor gén polimorfizmusainak asszociációját a GSS és az SHQ skálával kodomináns, domináns és recesszív modellben is. Azonban egyik SNP sem mutatott szignifikáns összefüggést a skálákkal (27. táblázat a Függelékben). Továbbá vizsgáltuk a két haploblokk asszociációját (haploblokk 1 kiegészítve az rs7766027 illetve a haploblokk 2 kiegészítve az rs2180619 SNP-vel) a

GSS skálával, de egyik haploblokkban található haplotípus sem mutatott szignifikáns asszociációt a szezonalitással (28. és 29. táblázat a Függelékben).

24. táblázat A CNR1 génen vizsgált SNP-k genotípus frekvenciái, (N, %), az allél frekvenciái (N, %) és a Hardy-Weinberg egyensúly (HWE).

SNP	Genotípus	N	%	Allél	N	%	HWE
rs2180619	A/A	241	34.4	A	815	58.2	0.586
	A/G	333	47.6	G	585	41.8	
	G/G	126	18.0				
rs806379	A/A	213	30.4	A	767	54.8	0.647
	A/T	341	48.7	T	633	45.2	
	T/T	146	20.9				
rs1535255	T/T	495	70.7	T	1180	84.3	0.571
	G/T	190	27.2	G	220	15.7	
	G/G	15	2.1				
rs2023239	T/T	494	70.6	T	1179	84.2	0.570
	T/C	191	27.3	C	221	15.8	
	C/C	15	2.1				
rs806369	C/C	321	45.8	C	938	67.0	0.266
	C/T	296	42.3	T	462	33.0	
	T/T	83	11.9				
rs1049353	G/G	404	57.7	G	1065	76.1	0.917
	G/A	257	36.7	A	335	23.9	
	A/A	39	5.6				
rs4707436	G/G	404	57.7	G	1063	75.9	0.918
	G/A	255	36.4	A	337	24.1	
	A/A	41	5.9				
rs12720071	A/A	580	82.9	A	1271	90.8	0.172
	A/G	111	15.8	G	129	9.2	
	G/G	9	1.3				
rs806368	T/T	430	61.4	T	1089	77.8	0.156
	C/T	229	32.7	C	311	22.2	
	C/C	41	5.9				
rs806366	C/C	205	29.3	C	746	53.3	0.362
	C/T	336	48.0	T	654	46.7	
	T/T	159	22.7				
rs7766029	T/T	168	24.0	T	699	50.1	0.289
	C/T	365	52.1	C	701	49.9	
	C/C	167	23.9				

Következő lépésben a kannabionoid-1 receptor gén, az 5HTTLPR és a szerotonin-2A receptor genetikai interakciós vizsgálatát (GxG modell) végeztük el, melynek vizualizált p-értékeit az 14. ábrán láthatók. A p-értékek FDR korrekcióját követően négy SNP interakciója maradt szignifikáns (q-értékek: rs806369=0.0415, rs1049353=0.02058, rs4707436=0.01295 és rs7766029=0.0014).



14. ábra A GSS skálán a CNR1 gén és az 5-HTTLP gén rs6311 polimorfizmusai és az 5HTTLP közötti vizualizált gén-gén interakciós p-értékek likelihood ratio teszt alkalmazásával. ✓ jelöltük az FDR korrekció utáni szignifikáns q-értékeket.

A GSS skálán vizsgálva a szerotonin gén rs6311 polimorfizmus szignifikáns interakciót mutatott a kannabinoid-1 receptor gén rs7766029 ($F_{4;691} = 5.833$; $p < 0.001$), rs4707436 ($F_{4;691} = 4.169$; $p < 0.001$), rs1049353 ($F_{4;691} = 3.713$; $p < 0.001$) és rs806369 ($F_{4;691} = 3.956$; $p = 0.003$) SNP-ivel.

Az rs7766029 és az rs6311 polimorfizmusok interakciója esetén szignifikáns csoportosíthatást mértünk az rs6311 TT genotípushordozók körében ($F_{2;126} = 7.898$; $p < 0.01$) és trend szintű eltérést CT hordozók körében ($F_{2;325} = 2.916$; $p = 0.055$), a CC hordozók esetében azonban nem volt szignifikáns csoportosíthatás ($F_{2;240} = 2.144$; $p = 0.119$). Post hoc teszt eredményének összehasonlításában az rs6311 TT genotípushordozók között az rs7766029 TT genotípus hordozás szignifikánsan alacsonyabb GSS pontszámot eredményezett mind a CT ($p_{\text{post hoc}} = 0.01$) és a CC ($p_{\text{post hoc}} < 0.001$) hordozás (15/a ábra).

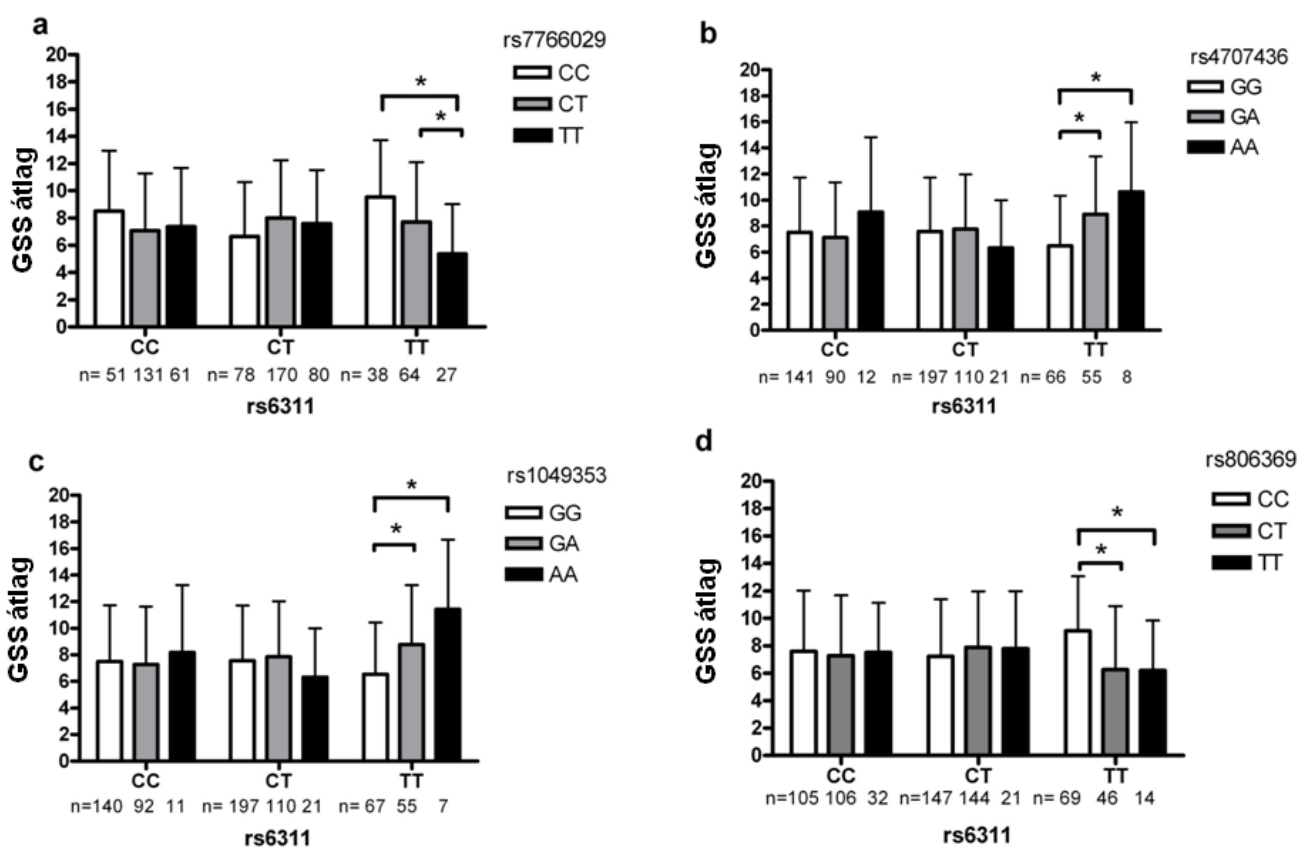
Az rs4707436 és az rs6311 SNP-k kölcsönhatása esetében szignifikáns csoportosíthatás találtunk az rs6311 TT genotípus hordozók csoportjában ($F_{2;126} = 7.002$; $p = 0.001$), míg a CC ($F_{2;240} = 1.140$; $p = 0.322$) és a CT ($F_{2;325} = 1.085$; $p = 0.339$) csoportokban nem volt eltérés a GSS skála pontszámaiban. Az rs6311 TT homozigóta genotípus hordozás esetében az rs4707436 GG homozigóta genotípusúak szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el a GA ($p_{\text{post hoc}} = 0.002$) és az AA ($p_{\text{post hoc}} = 0.009$) hordozókhoz képest (15/b ábra).

Az rs1049353 és az rs6311 SNP-k esetében szintén a rs6311 TT genotípus hordozóknál mértünk szignifikáns csoportosíthatást ($F_{2;126} = 7.039$; $p = 0.001$), míg a többi

csoportban nem regisztráltunk eltérést a GSS skála pontszámaiban (CC: $F_{2;240}=0.248$; $p=0.781$, illetve CT: $F_{2;325}=1.200$; $p=0.303$). A TT genotípusú csoportban a GG genotípus hordozás szignifikáns csökkentést jelentett a GA ($p_{\text{post hoc}}=0.004$) és az AA ($p_{\text{post hoc}}=0.004$) genotípus hordozáshoz képest (15/c ábra).

Az rs806369 és az rs6311 SNP genotípusainak interakciója esetén szignifikáns csoportosíthatást mértünk az rs6311 TT hordozók körében ($F_{2;126}=7.322$; $p<0.001$), a CT ($F_{2;325}=1.009$; $p=0.366$) és a CC ($F_{2;240}=0.162$; $p=0.851$) hordozók esetében azonban nem volt szignifikáns csoportosíthatás. Az rs6311 TT genotípus hordozás szignifikánsan magasabb GSS pontszámot eredményezett az rs806369 SNP CC genotípusa esetében a CT ($p_{\text{post hoc}}<0.001$) és a TT ($p_{\text{post hoc}}=0.020$) genotípusokhoz képest (15/d. ábra).

Az 5HTTLPR nem mutatott szignifikáns összefüggést sem az rs6311, sem pedig a kannabinoid-1 receptor génpolimorfizmusokkal (14. ábra).



15. ábra A GSS skálán mért átlag pontszámok (\pm SD) alakulása gén-gén interakciók szerint.

* $p < 0.01$ post hoc.

Nem találtunk szignifikáns összefüggést az 5HTTLPR, a szerotonin-2A és a kannabinoid-1 receptor gén polimorfizmusok között az SHQ skálán (15. ábra, Függelék), sem pedig külön vizsgálva a téli és a nyári típusú depressziót (adatok nincsenek vizualizálva).

Ezek után leszűrtük a mintánkat az rs6311 polimorfizmus TT genotípus hordozása alapján és az így keletkezett 129 fős mintán a GSS skálát és a CNR1 gént vizsgáltuk haplotípus elemzéssel. Először az 1. haploblokkot vizsgáltuk az rs7766029-es SNP kiegészítésével. A 'TGGATCT' protektív, míg a 'CAAATTC' haplotípus hajlamosító haplotípusnak bizonyult a GSS skálán (25. táblázat).

25. táblázat A táblázat felső sorában a CNR1 gén polimorfizmusából számolt globális statisztika és globális permutált p-értéke található. Az SNP-ekből (sorrendben: rs806369, rs1049353, rs4707436, rs12720071, rs806368, rs806366 és rs7766029) épített haplotípusok, azok százalékos előfordulása (%), a program által generált score statisztikai érték és a hozzájuk tartozó egyéni permutált p-érték látható. * jelölve a szignifikáns hatás.

GSS				
global-stat= 15.822				
df= 6; p= 0.002*				
N=129	Haplotípus frekvencia	Hap- score	p-érték	
	TGGATCT	28.68	-2.578	0.01*
	CAAATTC	26.74	3.579	<0.001*
	CGGATCC	18.22	-0.141	0.897
	CGGACTT	14.34	-0.977	0.332
	CGGGCTC	7.75	0.494	0.617

A második haploblokkot, ami az alternatív promóter régió SNP-it tartalmazza, kiegészítettük a promóter régió rs2180619 SNP-jével, így a 'GTGC' haplotípust, mint a szezonálisra (GSS) nézve szignifikáns hajlamosító haplotípust azonosítottuk a CNR1 génen (26. táblázat).

26. táblázat A táblázat felső sorában a CNR1 gén polimorfizmusaihoz számolt globális statisztika és globális permutált p-értéke található. Az SNP-ekből (sorrendben: rs2180619, rs806379, rs1535255 és rs2023239) épített haplotípusok, azok százalékos előfordulása (%), a program által generált score statisztikai érték és a hozzájuk tartozó egyéni permutált p-érték látható. * jelölve a szignifikáns hatás.

GSS			
Global-stat= 17.807			
df=5; p= 0.015*			
Haplotípus			
N=129	frekvencia	Hap-score	p-érték
GATT	29.19	-1.12354	0.259
AATT	27.01	-0.44684	0.655
ATTT	19.87	-0.50664	0.611
GTGC	10.45	3.08926	0.003*
ATGC	8.16	-1.21135	0.213
GTTT	8.16	1.39717	0.167

6 Megbeszélés

Kutatásunk két vizsgálat köré csoportosult, az elsőben két, a szezonalitást (SPAQ) és szezonális affektív zavart (SHQ) mérő kérdőívet vizsgáltuk pszichometriai szempontból, majd jellemeztük az általuk körvonalazott csoportokat a gyakoriság, a lefutás és pszichés konstruktumok tekintetében. A második vizsgálatban, a szezonalitás (SPAQ által mérve) és a SAD (SHQ által mérve) kialakulásában feltételezhetően szerepet játszó genetikai faktorokat analizáltuk. Az általunk választott genetikai markerek az 5HTTLPR, a szerotonin-2A és a kannabinoid-1 receptor gének inszerciós/deléción, illetve egy pontos nukleotid polimorfizmusai (SNP) voltak.

6.1 A SPAQ és az SHQ teszt validitása és reliabilitása

Vizsgáltuk a SPAQ teszt reliabilitását és validitását, és az ismertett eredményekből levonható, hogy a SPAQ teszt pszichometriai mutatói magyar mintán megfelelőek. A GSS skála tételelemzése alapján valamennyi tétel magas itemtotál korrelációt mutatott (0.500-0.683 közötti értéket vettek fel), így a skála változtatás nélkül elfogadható. A SPAQ belső konzisztencia mutató Cronbach- α értéke esetünkben 0.816 volt, más országokban végzett vizsgálatokban ez az érték 0.74-0.85 között változott (Goikolea és mtsai, 2003; Magnusson és mtsai, 1997; Rohan és mtsai, 2000; Young és mtsai, 2003b). A teszt egyes tételei önállóan nem változtatják jelentősen a teljes teszt átlagpontszámát (átlag, ha a tétel hiányzik). Az itemek közül az energia szint esetében tapasztalható a legnagyobb szezonális ingadozás, míg az étvágy pontszámváltozása okozta a legkisebb változást. Magnusson és munkatársai (1997) vizsgálatában az egyes tételek közötti korrelációk az energia és a hangulat tétel között (0.65, a mi vizsgálatunkban 0.639), az étvágy és a súly esetében (0.63, nálunk 0.624) továbbá a társas aktivitás és a hangulat között (0.56, nálunk 0.564) voltak a legerősebbek. Ugyanebben a vizsgálatban a legmagasabb tételátlagokat az energia, az alvás és a hangulat itemeken mérték, esetünkben a hangulat, az energia és az alvás volt a sorrend a tételátlagok tekintetében. Az egyes itemek közötti rendkívül hasonló

korrelációs mintázat is a teszt megbízhatóságát, és az általa mért konstruktum érvényességét támasztja alá.

A GSS skálapontszámok a magyar populáció esetében normáeloszlást mutattak, az enyhe pozitív ferdeség mértéke megegyezik az irodalomban közöltekkel (Young (2003b) vizsgálata: 0.299, míg az általunk mért ferdeség 0.243 volt). A GSS eloszlása enyhén csúcsosabb a normáeloszláshoz képest, de a kurtosis értékhez tartozó standard hiba nem haladja meg a határérték tartományt, így nem kell elvetnünk a skála normalitását.

A magyar mintán validált Zung-ÖDS és STAI tesztek segítségével vizsgáltuk a SPAQ és ezen belül a GSS konstruktív validitását. A kérdőívek együtt járásának mértéke a diszkriminációs érvényesség mellett szól, tehát a SPAQ teszt és a GSS alskálája, különböző, a vizsgált tesztekkel közepes mértékben átfedő konstruktumot mér.

Az SHQ kérdőív speciális tulajdonságai miatt az A és B részre végeztük el a megbízhatósági számításokat, mely alapján a teszt pszichometriai mutatói a magyar mintán messzemenően megfelelőek (Cronbach- α : 0.911). Az A és B részen végzett tételelemzésének alapján elmondható, hogy mindegyik tétel magas item-totál korrelációt mutatott (0.444-0.744 közötti értéket vettek fel), tehát a skála tételei közül mindegyik változtatás nélkül elfogadható.

Az SHQ első két részének mérése alapján mintánk 28.49%-nak volt legalább egy depressziós epizódja az elmúlt 10 évben. A major depresszió magyarországi 15.1%-os és teljes affektív zavar spektrumon mért 24.2%-os élettartam-prevalenciájával (Szadoczky és mtsai, 1998) összehasonlítva az SHQ túlméri a depressziósok arányát. Korábbi, más országokban végzett vizsgálatok során a teszt átlagosan 27.3-29.4%-ra becsülte a depressziós epizódok populációban való 10 éves előfordulását, ami szintén arra utalhat, hogy a teszt túldiagnosztizál (Thompson és mtsai, 2004). Az SHQ továbbá szűri a rapid depressziós ciklussal rendelkezőket, ezek arányát 0.54%-ra teszi a teljes mintán és 1.9% a depressziós csoporton belül. Magyar vizsgálatok eddig nem születtek a rapid ciklusú affektív zavar becslésére. Csupán arra van pontos adatunk, hogy a teljes magyar populációban az összes típusú bipoláris zavar előfordulása 5.1%, és ha elfogadjuk a nemzetközi becsléseket, miszerint a rapid ciklusú depresszió a bipoláris zavarok 10-16.3%-ban van jelen (Dunner és mtsai, 1977; Kupka és mtsai, 2003), akkor

a teljes populációra vetítve ez nagyjából 0.51-0.83%-os előfordulást jelenthet. Vizsgálatunkban a rapid ciklust mutatók aránya az SHQ alapján 0.54%, tehát elmondhatjuk, hogy bár ez egy nagyon durva becslés, arányaiban egyeznek, így elfogadhatjuk a teszt rapid ciklus-szűrő képességét.

Az SHQ konstruktív validitását szintén a magyar mintán validált Zung-ÖDS és STAI tesztekkel vizsgáltuk. A kérdőívek közötti együttjárások mértéke a diszkriminációs érvényesség mellett szól, így elmondható, hogy az SHQ különböző, de a vizsgált tesztekkel közepes mértékben átfedő konstruktumot mér. A vizsgálati személyek tesztkitöltésének évszaka független volt a SAD diagnózis évszakától.

6.2 Az SHQ és a SPAQ összevetése

A SPAQ tesztet Rosenthal munkatársai a szezonális affektív zavar mérésére fejlesztették. A SPAQ hat tünet évszakokkal való ingadozását vizsgálja, továbbá méri az ezen ingadozás által okozott szenvedésnyomást (rosenthali kritériumok). Fontos kiemelni, hogy a kérdőív nem kérdez rá további depresszióval kapcsolatos tünetekre. A teszttel kapcsolatban az évek során több kritika merült fel, vizsgálták szenzitivitását, specificitását, pozitív és negatív prediktív értékét, és szenzitívnek, de kevésbé specifikusnak találták a SAD mérésére (Thompson és mtsai, 2004). Ennek oka elsősorban a teszt nem túl szigorú a kritériumrendszerében, másrészt pedig a tényleges depresszió mérésének hiányában keresendő. Ennek következtében az irodalomban manapság már nem a szezonális affektív zavar mérésének eszközeként, hanem inkább a szezonaritást becsülő skálaként tekintenek a SPAQ-ra (Murray, 2003) (bár számos korábbi cikkben a SPAQ által körvonalazott csoportot szezonális affektív zavarban szenvedőként kezelik!). Vizsgálatunkban a SPAQ által differenciált kategóriákat kezdettől fogva szezonaritásnak és nem szezonális affektív zavarnak tekintettük.

Az SHQ skálát megalkotó Thompson és munkatársai (2001) olyan szezonális affektív zavart diagnosztizáló eszközt fejlesztettek ki, ami nem dimenzionális, hanem kategorikus eredményt nyújt. Elsőszámú célkitűzésük egy nagyobb specificitású kérdőív fejlesztése volt, ezért ötvözték az eddigi SAD diagnózisokat, így a teszt tartalmazza a rosenthal-i, a DSM-III, a DSM-IV és a BNO-10 kritériumait is. A SAD

szűrésére alkotott SHQ nagyobb specificitást, pozitív és negatív prediktív értéket mutatott a SPAQ-hoz képest (SCID interjú eredménye alapján). A tesztek szenzitivitása eltért annak függvényében, hogy gyakorlott pszichiáterek diagnózisához (SPAQ a jobb) vagy a SCID interjúkéhoz (SHQ a jobb) viszonyítva vizsgálták őket (Thompson és mtsai, 2004).

Vizsgálatunkban a két teszt egyforma mértékben differenciál szezonális szempontjából (SPAQ: 5.42% versus SHQ: 5.09%), azonban a csoportok között talált átfedés alacsonynak, a közöttük levő korreláció kicsinek mutatkozott. A SPAQ hármass felosztása alapján felállított diagnózis és az SHQ SAD csoportja között 30%-os az átfedés. Amennyiben a GSS skálát a mért átlagnál (7 pont) kettéosztjuk, az SHQ SAD csoportjának 87.2%-a kapott magas GSS pontot. Ebből két következtetést vonhatunk le, az egyik, hogy a tesztek közötti szenzitivitási és specificitási különbségeknek a mi vizsgálatunkban is jelentkeztek, melynek oka részben a tesztek eltérő struktúrájára vezethető vissza. Másrészt az adatok alapján levonhatjuk a következtetést, hogy a két teszt csak részben méri ugyanazt a konstruktumot. Ez az eredményünk összhangban van az irodalomban leírtakkal, ahol a SAD-es betegek 65-85%-ban találtak erps pszichovegetatív tüneti képet (Lurie és mtsai, 2006; Rosenthal és mtsai, 1984; Saeed és mtsai, 1998).

6.3 A szezonális és a SAD előfordulása, jellemzői magyar mintán

A SPAQ skála alapján mintánkban 210 (22.75%) enyhe, míg 50 (5.42%) erős szezonális ingadozást mutató ember található. Az SHQ skálán 47 fő (5.09%) bizonyult szezonális affektív zavarban szenvedőnek. Magyarországon elsőként mértük a SAD előfordulását az átlagpopulációban, az így kapott 5% körüli összprevalencia megfelel a hasonló földrajzi szélességen mért nemzetközi (Agumadu et al. 2003; Mersch et al. 1999) és európai (Wirz-Justice et al. 2003) rátáknak. Az őszi-téli depresszió 3.36%-ban, míg a tavaszi-nyári 1.73%-ban van jelen. A nyári típusú depresszió gyakorisága inkább közelít a mediterrániumban mértékhez (Olaszország: 2.1%), míg a téli depresszió előfordulása az angliai, holland, francia és svájci prevalenciákhoz (2.9-4%) hasonlatos (Mersch és mtsai, 1999; Wirz-Justice és mtsai, 2003).

A nők szignifikánsan magasabb pontszáma a GSS skálán megegyezik az irodalomban tapasztaltakkal (Chotai és mtsai, 2004; Dam és mtsai, 1998; Kasper és mtsai, 1989; Magnusson és mtsai, 1993; Muscettola és mtsai, 1995; Rosen és mtsai, 1990). Mintánkban háromszoros volt a nők aránya a SAD-esek között, ami hasonlatos a nemzetközi adatok 1.5-4x mutatóihoz (Chotai és mtsai, 2004; Muscettola és mtsai, 1995; Saeed és mtsai, 1998). A GSS skála tételeit külön vizsgálva a szignifikáns különbségért nagyrészt az étvágy, míg kisebb mértékben a társas aktivitás és a súly fluktuációjának nemek közötti eltérése a felelős.

A tünetek súlyossága a GSS skálán az életkorral enyhe csökkenést mutat, amit az irodalmi adatok is alátámasztanak (Chotai és mtsai, 2004; Winkler és mtsai, 2002). Azonban mintánkban az összefüggés iránya a teljes SPAQ skálán megfordul. A szezonális tünetek fluktuációja fiatal korban erősebb, a korral csökken az intenzitásuk, ellenben az általuk okozott szenvedésnyomás fokozódik (2A, 2B kérdések). Az SHQ-val mért SAD csoport átlagéletkora magasabb, mint a SAD-ben nem szenvedő csoporté. A tesztekéből adódó különbség egyik oka lehet, hogy önállóan a szezonális fiatakorban erősebb, míg a hangulati komponens és a tünetek okozta szenvedésnyomás az életkorral nő.

Egy másik jelentős összefüggés az életkor és a SAD között, hogy az első tünetek/epizód kialakulását 21-32 éves kor közé teszik, azonban a helyes diagnózis megszületésére akár 10-18 évet várnak a SAD-es betegek a nemzetközi felmérések adatai alapján (Winkler és mtsai, 2002). Az általunk vizsgált populáció átlagéletkora 31.27 ± 10.65 év volt, így nem meglepő, hogy az SHQ által kiszűrt csoportból 11 fő (23.4%) nem jelölt meg a háttérkérdőívben semmilyen pszichiátriai betegséget, nem részesült korábban vagy aktuálisan gyógyszeres vagy más terápiában, és nem kereste fel orvosát depressziós tünetek miatt, tehát vélhetőleg nem tud róla, hogy depressziós, arról pedig különösen nem, hogy szezonális affektív zavara lenne. Pedig az említett 11 fő mindegyike esetében az átlagnál magasabb Zung-ÖDS pontszámot, esetenként a BSI kérdőívben (aktuális depressziós tünetek) is magas pontszámot mértünk.

A SAD-es csoport tagjai az elmúlt 10 évben átlagosan 3 szezonális depressziós epizódot éltek át, ez kevesebb a Rosenthal és munkatársai által mért 9-13 átlagos epizód számnál (Rosenthal, 2005; Rosenthal és mtsai, 1984). Ez a különbség egyrészt a vizsgált populációk életkorából is ered, másrészt pedig a számszerű különbség a

tesztek által alkalmazott definíciók közötti különbséget is jól tükrözi. Rosenthalék ugyanis a SPAQ-ban leírt tünetek évszakos ingadozásán túl csak egy, DSM-IV szerinti depressziós epizód meglétét követelték meg az általuk felvett anamnézisben, így egy olyan szezonális epizód is SAD-nek számít, aminél nem teljesülnek teljes mértékben a DSM-IV szerinti major depresszió kritériumai (Rosenthal, 2005). Az SHQ esetében sem annyira szigorúak a kritériumok, mint a DSM-IV-nél (nem kell minimum 5 meghatározott tünetnek fennállnia), de a teszt alapvetően a diszfóriás hangulat, az örömképtelenség és az anergia tüneteiből indul ki, nem pedig vegetatív tünetek (alvás, étvágy, súlyingadozás) irányából közelít, mint a SPAQ.

Mintánkban a szezonális depressziós epizódok átlagos hossza 4.28 ± 2.48 hónap, hasonlatosan az irodalomban mért átlag 3.6 ± 1.4 - 4.9 ± 1.4 hónaphoz (Rosenthal, 2005; Rosenthal és mtsai, 1984; Winkler és mtsai, 2002). A tavaszi-típusúak körében a március, a nyári-típusú depressziósok körében a június-július volt a tünetek jelenléte szempontjából a legérintettebb hónap (epizódok módusza). Az őszi-típusú depressziósok körében a szeptember-október jelentette a tünetek fennállása szempontjából kiemelkedő időszakot, míg a téli-típusú depressziósok esetében két különálló hónapban, novemberben és januárban szenvedtek a legtöbb depressziós tünetektől. Az irodalomban a téli-típusú epizódok lefolyását analizálták részletesebben, az eltérő minták kisebb különbségeket mutattak: Terman és munkatársai new yorki vizsgálatában a január és a februári hónapok során, míg Winklerék (2002) kutatásában a november-decemberi hónapok alatt voltak a legsúlyosabbak a tünetek (Winkler és mtsai, 2002). További jellegzetességet nem írtak le e kutatásokban. Vizsgálatunkban azonban, az őszi és a téli depressziósok epizódjai az esetek 42%-ban bifázisos jelleget mutattak, melyet a decemberi tünetjavulás/epizódvég okozott. A teljes SAD-es csoportunk 53%-ában megfigyelhető, hogy decemberi epizódvéget jelöltek, függetlenül depressziójuk évszakától. Ezért ezekre az esetekre úgy tekintünk, mint az általános hangulatban bekövetkező szubjektív javulásokra. Az év többi hónapjában nem tapasztalható erős, moduláló hatások jelenléte, de a decemberi hónapban a tüneteket jelentősen befolyásoló tényezők kaphatnak szerepet. A depresszió és az öngyilkosság erőteljes kapcsolata köztudott, továbbá az is ismert, hogy a befejezett öngyilkosságok szezonális mintázatot mutatnak: a tavaszi-kora nyári csúcsot a téli esetszám esés követi (Sebestyen és mtsai, 2010). Részletesebben vizsgálva az öngyilkosságok számának

csökkenése figyelhető meg az adventi és karácsonyi időszakban, ahogy ezt svájci és magyar vizsgálatok is kimutatták (Ajdacic-Gross és mtsai, 2008; Zonda és mtsai, 2008). A karácsonyi ünnepek követő, nagyrészt az év végére (karácsony utáni napok) és az újévre eső öngyilkossági és szándékos önsértésből eredő esetszámok emelkedése az adventi-karácsonyi időszak jelentős hatását bizonyítja (Cullum és mtsai, 1993). A karácsonyt megelőző héten a sürgős pszichiátriai felvételek számának csökkenését találták, amit aztán az ünnepek végeztével egy ugyanekkora mértékű növekedés követett (Hillard és mtsai, 1981). A szezonális affektív zavar tüneteinek ünnepekkel összefüggő változásáról eddig nem született vizsgálat, tény azonban, hogy a hangulatzavarok nagy családjának heterogén oki tényezői vannak (eltérő genetikai, biokémiai, pszichoszociális háttér), melyek közül a szezonális affektív zavar az egyik leginkább érzékeny a külső körülmények és tényezők változására. A nem-szezonális hangulatzavarokkal összehasonlítva a külső körülmények, szabadságok (holiday blues) és nagyobb ünnepek okozta változás, a SAD esetében más irányba befolyásolhatják a tünetek alakulását. Feltevésünk szerint a karácsonyi ünnepek alatt tapasztalható általános pozitív légkör, a társas interakciók megnövekedett száma, a szociális kapcsolatok átmeneti erősödése a tünetek enyhülését/megszűnését vonja maga után a szezonális affektív zavarban szenvedők, de különösen az őszi-téli típusúak körében, akiknél ez a külső környezeti/kulturális hatás az epizód bifázisos lefutását eredményezi. Ennek kontrollálására célzottan kerestünk meg szezonális affektív zavarban szenvedőket (Soproni Erzsébet Kórház Pszichiátriai Szakrendelésén keresztül), és beszámolóik alátámasztották a bifázisos epizódlefutást, a karácsonyi ünnepek tüneti enyhülést/javulást hozó hatását.

Az irodalmi összefoglaló részben áttekintettük a SAD-del komorbid pszichiátriai megbetegedéseket (Lam és mtsai, 1996b; Levitt és mtsai, 1993; Ohtani és mtsai, 2006; Rosenthal és mtsai, 1984). Vizsgálatunkban a hangulatzavarokon belül a major depresszióval és a bipoláris zavarral való kapcsolatot vizsgáltuk. Továbbá mértük a szorongásos, obszesszív-kompulzív és táplálkozási zavarokkal, öngyilkossági kísérlettel, skizofréniával és a drog vagy alkoholproblémákkal való együttjárások mértékét. Vizsgálatunk igazolta a korábban kimutatott komorbiditást a depresszióval, az öngyilkossági kísérletekkel, a bipolaritás és mániás epizódokkal, a szorongásos és táplálkozási zavarokkal mind a szezonális, mind pedig a SAD esetében.

A téli típusú szezonális depresszióban a tavaszi hipománia előfordulása igen magas. Rosenthalék vizsgálatában az esetek 34-76%-ban bipoláris II, míg 5-17%-ban bipoláris I hangulatzavart találtak a SAD keresztmetszetében (Rosenthal, 2005; Rosenthal és mtsai, 1984). Vizsgálatunkban a bipolaritás és mániás epizódok az esetek 12.8%-ban fordultak elő, de ha részletesen elemezzük a SAD csoport által szedett gyógyszerek típusát, a vizsgált személyek 17%-a hangulatstabilizálók használatát tüntette fel. A bipoláris zavarokon belül előforduló szezonális mintázat az I-es típus 40%-ában, míg a II-es típus 63%-ában mutatható ki (Baek és mtsai, 2010).

A SAD-ben előforduló öngyilkossági kísérletek aránya összességében a nem-szezonális hangulatzavarokhoz képest alacsonyabb (Partonen és mtsai, 1998; Pendse és mtsai, 1999), melynek oka, hogy az alkalmazott kezelésekre alapvetően jobban reagálnak, ebből következően kisebb mértékű kognitív deficitet feltételeznek SAD-ben (Lam és mtsai, 2000b), továbbá a betegek, tapasztalataik alapján, tisztában vannak vele, hogy depressziójuk belátható időn belül meg fog szűnni. Azonban a SAD-esek depressziós tünetei súlyosabbnak bizonyultak nem-szezonális, öngyilkosságot megkísérelt major depressziósokhoz képest (Pendse és mtsai, 2004). Vizsgálatunkban az erős szezonalitással rendelkezők 20%-a (10 fő), míg a SAD-es csoport 12.8%-a (6 fő) kísérelt meg öngyilkosságot⁵. Az irodalmi adatok alapján a bipoláris zavarban szenvedők közel felének volt öngyilkossági kísérlete, és körülbelül 15% a befejezett öngyilkosságok aránya (Tondo és mtsai, 2003; Tondo és mtsai, 2007). Major depresszió esetében a befejezett 5% körüli, míg nagyjából 13% a megkísérelt öngyilkosságok aránya (Tondo és mtsai, 2007).

A szezonális affektív zavar komorbiditást mutat szorongásos zavarokkal (Levitt és mtsai, 1993) és pánikzavarral (Ohtani és mtsai, 2006) is. Továbbá, egy 11054 fő bevonásával készült norvég vizsgálat a szezonális és a szorongásos tünetek koincidenciáját mutatta ki, megállapítva, hogy a szezonális egy önálló vonásdimenzió, mely nagyszámú szorongásos tünettől együtt jelenik meg (Oyane és mtsai, 2008). Vizsgálatunkban a depresszió mellett a szorongásos zavarok jelenléte volt kimutatható a legnagyobb arányban, így az erős szezonálisok körében 40%, míg a SAD-esek esetében 34%-os komorbiditást találtunk.

⁵ Feltételezhető, hogy a társadalmi kívánatosság miatt az öngyilkossági kísérletek számát alulmértük.

A szezonális ingadozásaival kapcsolatos szimptomák. Továbbá a SAD komorbiditást mutat az evészavarok, köztük is legerősebben a bulimia nervosával. A bulimiások tünetei télen rosszabbodnak, hasonlatosan a téli depressziósokhoz (Blouin és mtsai, 1992; Brewerton és mtsai, 1994; Lam és mtsai, 1991). Esetünkben az erős szezonalitást mutatók 20%-a, míg a SAD-esek 25.5%-ának volt az anamnézisében táplálkozási zavar feltüntetve.

Vizsgáltuk a közvetlen vérrokonok (szülő, testvér és gyerek) pszichiátriai megbetegedését. A SAD-esek 40.4%-ának, míg az erős szezonalitásosok körében 50%-nak a családjában fordult elő valamilyen pszichiátriai megbetegedés. Irodalmi adatok alapján 40-67%-osra tehető a család érintettsége az elsőfokú rokonok körében (Kasper és mtsai, 1990; Thompson és mtsai, 1988; White és mtsai, 1990; Winkler és mtsai, 2002; Wirz-Justice és mtsai, 1986). Vizsgálatunkban mind a szezonális affektív zavar esetében is szignifikánsan gyakoribb a depresszió és a táplálkozási zavar a családi pszichiátriai anamnézisben. A szezonális affektív zavar esetében még az öngyilkossági kísérletek és a szorongásos zavarok is mutatnak családi halmozódást. Német nyelvterületen végzett felmérések alapján az első fokú rokonok körében 40%-os, míg vizsgálatunkban 30% körüli volt a depresszió előfordulása (Winkler és mtsai, 2002). A szezonális affektív zavar és a SAD-esek családjában tapasztalható pszichiátriai betegségek halmozódása is rámutat a SAD háttérében jelenlévő genetikai tényezők szerepére.

6.4 Szezonális affektív zavar konstrukciói

Vizsgálni szeretnénk volna a szezonális affektív zavar kapcsolatát, hogy a személyiség milyen változóival van együttjárásuk, melyek jósolják be leginkább a skálákon szerzett magas pontszámokat. Azt már megállapítottuk a két teszt összevetésekor, hogy nem teljesen ugyanazt a populációt szűrik, ezért elemeztük az eltérés lehetséges okait.

A pszichés struktúrák, úgymint a Big-5 teszt alapján mért személyiségvonások, az affektív temperamentumok, illetve a vonás szorongás együttes elemzése során a szezonális affektív zavar és a SAD markánsan és stabilan meghatározó eleme a Ciklotím temperamentum volt. A ciklotím temperamentumú ember hangulata, aktivitása,

érdeklődése és önértékelése hirtelen és nagy szélsőségek között ingadozik, a felgyorsultság és a meglassultság érzése váltogatja egymást. Alvásigénye a párórától a kilenc órát meghaladóig ingadozik. A ciklotím ember magas érzelmi labilitással és a történések emocionális túlreagálásával válaszol, melyre jellemzők a szélsőséges impulzív-agresszív cselekedetek és túlságosan érzékeny viszonyulás. Mindegyik modelünkben jelen lévő Ciklotím temperamentum endofenotípusként markánsan meghatározza a szezonális és SAD-re való hajlamot.

A szorongás jelentős komponense a szezonálisnak, mind a TEMPS Szorongó temperamentum, mind a STAI vonásszorongás skálák beépülése mutatja, hogy az aggodásra, a csüggedtségre, a fáradékonyságra, az idegességre, az irracionális félelemre, a túlzott óvatosságra és az ezzel járó gasztrointesztinális tünetekre hajlamos emberek körében nő az évszakok változására való szélsőséges reagálás esélye. A GSS skálán továbbá megjelent a modellben a Neuroticizmus, tehát az érzelmi instabilitás prediktív hatása, a nyíltság skálával való kapcsolatot az általunk végzett mérések nem tudták megerősíteni. A Neuroticizmus vonás érintettségét a szezonálisban már a korábbi kutatások is vizsgálták (Bagby és mtsai, 1996; Jain és mtsai, 1999; Lingjaerde és mtsai, 2001; Sachs és mtsai, 1996). A ciklotím temperamentum nagyobb mértékű emocionális reaktibilitást, érzékeny viszonyulást takar. A magas neuroticizmus szintén az érzelmi instabilitásról, sodorhatóságról, a külső emocionális behatásokkal szembeni védtelenségről árulkodik. Visszaidézve a fentebb tárgyalt decemberi tünetjavulást is ennek a külső ingerekkel szembeni túlzott labilitásnak is tulajdoníthatjuk.

A második körben épített modellekbe belevettük depressziót mérő skáláink mellett az állapot szorongást, a nemet és az életkort is. A SPAQ és a GSS skálák esetében a kapott modellek közös metszéspontját az állapot szorongás, a ciklotímia, a SzumDep változó és a nem (nő) alkották. Továbbá a Zung-Fizikai alskála, mely szintén megjelent mind a két modellben, ahol is mind a két esetben kiejtette a Zung-ÖDS összpontszám mutatóját, mert általa jobbnak bizonyult a modell magyarázóereje. A szezonális tehát nem annyira a hangulati, önértékelési problémák vagy a negatív gondolatok határozzák meg, hanem azok az étvágytalanság, a gasztrointesztinális tünetekkel, szívdobogással, az alvással, libidóval és fáradtsággal kapcsolatos szimptomák, amiket összességében fizikai-vegetatív tüneteknek nevezünk.

Az SHQ esetében a TEMPS Ciklotímia skála kivételével további személyiségvonások nem tudták magyarázni a SAD csoportba kerülést, a magyarázott variancia mindig nagyon alacsonyan maradt (5% körüli), a GSS skála beépítése azonban jelentős javulást hozott a modell magyarázó erejében. A második modelben meghatározó tényezőként lépetek be a depressziós állapotokat összegző SzumDep változó és az életkor.

A szezonalitást és a SAD csoportokat a ciklotímián kívül jórészt más-más skálák jósolták be, a szezonális esetben a hangulati komponens bár jelen van, másodlagos szerepet kap. A SAD csoport esetében a depressziós állapotok a legmeghatározóbbak, a GSS által mért pszichovegetatív tünetek másodlagos, de meghatározó tényezői a szezonális affektív zavarnak. Így igazolódni látszik, hogy a szezonálisra, mint vonásdimenzióra tekinthetünk, mely a szezonális affektív zavar egyik komponense, de különálló konstruktum is. Ezen eredményeink nagyban alátámasztják a Young és munkatársai (1991) által leírt majd Lam és munkatársai által kiterjesztett (Lam és mtsai, 2001b) fentebb leírt kettős érzékenység elméletet, ahol a szezonális affektív zavarra úgy tekintenek, mint a hangulat zavarának és a szezonálisnak valamilyen arányú metszetére.

6.5 A szerotonerg és a kannabinoid rendszer összefüggései a szezonális és szezonális affektív zavarral

Egy korábbi kutatás rámutatott, hogy a SAD esetében az öröklött hajlamosító genetikai háttér a variancia 29%-ért felelős (Madden és mtsai, 1996). Genetikai vizsgálatainkban azon a biológiai rendszerek szerepét elemeztük, amelyek felelősek lehetnek a szezonális és a szezonális affektív zavar kialakulásában, ezért vizsgáltuk a szerotonin rendszer két prominens génjének, a szerotonin transzporter gén (SLC6A4), a szerotonin-2A receptor gén (5-HTR2A) továbbá a kannabinoid receptor gén (CNR1) polimorfizmusainak a szezonális és a SAD kialakulásában játszott szerepét.

Az 5HTTLPR polimorfizmusai nem mutattak összefüggést sem a SPAQ, sem pedig az SHQ által mért fenotípussal (asszociációs elemzések). Korábbi vizsgálatok is

inkább ellentmondásos összefüggéseket találtak az S allélhordozás, a szezonalitás és a SAD vonatkozásában (Johansson és mtsai, 2001; Rosenthal és mtsai, 1998). Az 5HTTLPR és kannabinoid-1 receptor gén polimorfizmusok között nem találtunk interakciót sem a szezonalitás, sem pedig a SAD pontszámok esetében. Vizsgálataink alapján az 5HTTLPR polimorfizmusából adódó megváltozott szerotonin-visszavétel nem hozható közvetlen kapcsolatba a szezonalitás és SAD fenotípus megjelenésével.

Az 5-HTR2A gén rs731779 polimorfizmus GG homozigóta genotípus hordozók esetében megnövekedett érzékenység mutatkozott a szezonalitásra és SAD-re, kifejezetten a téli típusú depresszióban. A homozigóta GG genotípus hordozás hatszorosára emelte a szezonális affektív zavar előfordulásának esélyét, míg csak a téli depressziósokat vizsgálva az esély nyolcszorosra nőtt a GT és a TT genotípus hordozással szemben. Ez a nyári és téli depressziós csoport között talált különbség tovább erősíti a két típusú depresszió között lévő tünetprofil különbségek biológiai eredetének elméletét. A csoport alacsony elemszáma miatt (n=6 fő) azonban nem vonhatunk le következtetéseket a nyári depressziósokra. Mind a szezonalitás, mind pedig a SAD szignifikáns genetikai kapcsolatot mutat az 5-HTR2A génnel, ami mutatja a két mért fenotípus közös biológiai alapját. Az rs731779 azonban nem funkcionális SNP, viszont kapcsolatban van az rs6311 és feltételezhetően további funkcionális variánsokkal, így tovább elemeztük az 5-HTR2A receptorgén mutációit.

Vizsgálatunkban az rs6311 T alléja⁶ önmagában nem mutatott összefüggést sem a szezonalitással, sem a SAD-del. Az rs6311 (-1438 A/G) a promóter régiótól upstream elhelyezkedő SNP, mely befolyásolja a gén transzkripcióját. Nemcsak a szezonális depresszió, hanem más típusú hangulatzavarok (major depresszió, bipoláris zavar), öngyilkosság és szorongásos zavarok esetében is vizsgálták az rs6311-et, de ellentmondásos eredmények születtek (Serretti és mtsai, 2007). Ennek egyik lehetséges oka az epiztatikus interakciókban kereshető, amik következtében a gén transzkripciója jelentősen módosulhat. Depresszióban az 5-HT2A receptor sűrűségének növekedését találták a cortex területén, ami antidepresszáns kezelés hatására csökkenést mutatott (Bhagwagar és mtsai, 2006; Meyer és mtsai, 2001; Yatham és mtsai, 1999). Az rs6311

⁶ Kutatásunkban a T/C bázisokat tartalmazó szálakat genotipizáltuk, ami ekvivalens a máshol idézett A/G variánsokkal.

A allél SV40 enhancer jelenlétében a promóter aktivitás növekedését mutatták ki (Parsons és mtsai, 2004). Amennyiben -1438 pozícióban elhelyezkedő G allélt C (-1439) követi, a kialakult dinukleotid (CpG sziget) citozinjának metilációja következtében csökken a gén expressziója, mely a gén működésének módosulását, továbbá epigenetikai változásokat generálhat (Petronis, 2000). A -1438 pozícióban lévő A allél konszenzusos kötőhelyet képes kialakítani a Th1/E47 enhancer transzkripció faktorának, ennek eredményeképp a -1439 metilációja nem megy végbe és fokozódik a gén átíródása (Falkenberg és mtsai, 2011). A gén transzkripciójának sebességét további, a promóter régióban és exonálisan is elhelyezkedő mutációk transzkripció faktorok kötésképesége jelentősen befolyásolja (Falkenberg és mtsai, 2011). A legismertebb és legtöbbet vizsgált 5-HTR2A átíródását befolyásoló SNP, az rs6313 (102 T/C), ami teljes kapcsoltsággal öröklődik az rs6311-el. Normál populáción végzett vizsgálatban, a 102 C allél-specifikus (-1438 G allél) metiláció következtében, a temporális cortex 5-HT2A expressziójának csökkent szintjét mutatták ki, továbbá a metiláció mértéke korrelált a DNMT1 metiláz expressziójával (Polesskaya és mtsai, 2006). Más vizsgálatokban a promóter régió belüli polimorfizmusok is megváltozott transzkripció okoztak. Myers és munkatársai eredményei alapján az rs6311 G allél hordozás a gén transzkripciójának csökkenését vonja maga után, de csak az rs6312 G alléljának jelenlétében.

Korábbi kutatásokban önállóan vizsgálták az rs6311 polimorfizmus alléljainak szezonális betöltött szerepét, Enoch és mtsai (1999) szignifikáns kapcsolatot találtak az A allélhordozás és a SAD között, de a szezonális nem. Lee és mtsai (2006) ugyanezen A allél hordozása és a téli típusú szezonális között írt le kapcsolatot, Johansson és mtsai pedig nem találtak szignifikáns különbséget a SAD-es és kontrollcsoport között az allélhordozás tekintetében (Johansson és mtsai, 2001). Az ellentmondásos eredmények mögött valószínűsíthetően az SNP, a gén más régióival és/vagy további génekkel való interakciója állhat, ezért komplexebb vizsgálatnak vetettük alá az 5-HTR2A gént. Kutatásunkban először alkalmaztunk haplotípus elemzést a szerotonin-2A gén és a szezonális fenotípus kapcsolatának vizsgálatára. A 'GCC' (sorrendben: rs731779, rs985934 és rs6311) haplotípus hajlamosító, míg a 'TCC' protektív haplotípusnak bizonyult a szezonális tekintetében. Ezt a szignifikáns összefüggést a GSS pontszámában az rs731779 polimorfizmus allélhordozása idézte

elő, továbbá feltételezhetjük egy olyan más funkcionális variáció szerepét a fenotípus kialakulásában, amit a GCC/TCC allélvariánsok taggelnek. Ezek alapján az eredmények alapján elmondhatjuk, hogy az 5-HTR2A gén szerepet játszik mind a szezonálisra való érzékenységben, mind a téli típusú depresszió kialakulásában. A gén kimutatott érintettsége a vizsgált fenotípusok esetében erősíti a szezonális spektrum természetét.

A CB1 receptor szorongásban és major depresszióban játszott szerepét már régóta kutatják, azonban a szezonális és SAD-del való direkt vagy közvetett kapcsolatát ismeretünk szerint még nem vizsgálták. Kutatásunkban a kannabinoid receptor 11 SNP-jének egyenkénti asszociációs vizsgálata során nem találtunk direkt szignifikáns összefüggést sem a szezonálissal (GSS), sem pedig az SAD-el (SHQ), továbbiakban a különböző haploblokkokkal végzett haplotípus elemzések sem mutattak ki kapcsolatot az elemzett fenotípusokkal.

6.5.1 Gén-gén interakció

A szakirodalomban eddig nem vizsgálták a szerotonin és az endokannabinoid rendszer (EKR) interakciójának a szezonálisban betöltött szerepét, azonban már régóta ismert és kísérleti adatokkal bizonyított a rendszerek kapcsolata. Az EKR a szinaptikus neurotranszmisszió erőteljes retrográd jelátvitel szabályozója, a CB1 receptor a preszinaptikus terminálon helyezkedik el és gátlón hat az adott neurotranszmitter felszabadulására. A CB1 receptort lokalizálták glutamát, kolinerg, noradrenerg és szerotonerg axon vagy axonterminálisokon, és GABA-erg interneuronokon egyaránt (Haring és mtsai, 2007). *In vivo* és *in vitro* adatok támasztják alá, hogy a CB1 receptoraktiváció következtében csökken a szerotonin-felszabadulás a hippocampus és a prefrontális kéreg területén, míg a receptor blokkolása (SR141716A) növeli a szerotonin effluxot patkányok és cickányok előagyában (Darmani és mtsai, 2003; Tzavara és mtsai, 2003). A hangulati és az érzelmi élet szabályozásában is részt vevő szerotonerg és kannabinoid rendszerek receptorai (Hill és mtsai, 2009) együttesen fordulnak elő olyan agyterületeken, melyek felelősek a hangulatzavarok kialakulásáért: frontális cortex, hippocampus, amygdala, dorsalis raphe, ahol a kapcsolatukat nemcsak a GABA-erg

interneuronokon keresztül, hanem a két rendszer direkt interakcióján keresztül is kimutatták (Haring és mtsai, 2007).

Kutatásainkban először írtuk le az 5-HTR2A gén és a CNR1 gén interakciós hatását a szezonális vonatkozásában. A szerotonin-2A gén rs6311 TT genotípusa és a kannabinoid receptor génen elhelyezkedő rs806369, rs1049353, rs4707436 és rs7766029 SNP-k genotípusai közötti interakció szignifikáns eltérést hozott a szezonalitást mérő GSS skála pontszámaiban. Az rs1049353 G/A és az rs4707436 G/A SNP-k a CNR1 gén 4-es exonjában találhatóak és 99%-os kapcsoltsággal öröklődnek. Az rs1049353 az 1359-es nukleotid pozícióban elhelyezkedő, csendes mutációja (435-Thr) nem okoz aminosavcserét. Az A allél gyakoribb volt alkohol függőknél (Schmidt és mtsai, 2002), de ezt további vizsgálatok nem erősítették meg (Preuss és mtsai, 2003; Zuo és mtsai, 2007), ahogy a szerhasználók körében sem találtak összefüggést az rs1049353 alléljaival (Hartman és mtsai, 2009; Heller és mtsai, 2001). Az rs806369 az exontól upstream, a 3. intronban helyezkedik el, esetleges obezításban játszott szerepe nem bizonyított (Schleinitz és mtsai, 2010). A géntől downstream, flanking régióban elhelyezkedő rs7766029 genotípusait vizsgálták marihuána használó skizofrének körében, ahol szignifikáns összefüggést találtak CC genotípus hordozás, a fronto-temporális fehérállomány csökkent mérete és a szerhasználat között (Ho és mtsai, 2011). A T allél hordozása negatív életesemények függvényében magasabb depressziópontszámot eredményezett (Juhász és mtsai, 2009).

Tovább vizsgálva a szezonális összefüggését az 5-HTR2A gén és a CNR1 gén vonatkozásában, csak az rs6311 TT hordozók körében szignifikáns protektív és hajlamosító haplotípusokat azonosítottunk a kannabinoid génen. Vizsgálatunk rávilágít, hogy abban az esetben kapnak a CB1 receptorok variánsai jelentős szerepet a fenotípus alakításában, amikor az aktívabb T allél változat miatt, nagyobb számú 5-HT_{2A} receptor áll rendelkezésre. Ez az interakció magyarázhatja miért nem találtunk szignifikáns főhatást az rs6311 variánsaira.

A CNR1 második haploblokkjának 'GTGC' haplotípusa, az 5-HTR2A rs6311 TT genotípus hordozás mellett, szignifikáns együttjárást mutatott a magas szezonális pontszámmal. Az rs2180619, rs806379, rs1535255 és az rs2023239 SNP-kből álló, a konvencionális és az alternatív promóter régiót lefedő haplotípus egy korábbi vizsgálatunkban az 5HTTLPR S hordozással együtt szorongó fenotípust eredményezett

(Lazary és mtsai, 2009). Az rs2180619 G allélja *'in silico'* elemzés alapján több transzkripciós faktort képes kötni, mint az A allél, és a bekötődő faktorok a gén transzkripciójára negatívan hatnak (Lazary és mtsai, 2009; Zhang és mtsai, 2004). Az alternatív promóter 'TGC' haplotípusát pedig csökkent CNR1 mRNS expresszióval hozták összefüggésbe (Lazary és mtsai, 2009; Zhang és mtsai, 2004), így ezen haplotípus hordozók esetében feltételezhetően csökkent CB1 receptorszámot találunk (Lazary és mtsai, 2009).

A CNR1 első haploblokkját vizsgálva a 'CAAATTC' (sorrendben: rs806369, rs10493553, rs4707436, rs12720071, rs806368, rs806366 és rs7766029) haplotípus erős hajlamosítónak, míg a 'TGGATCT' protektívnek bizonyult a szezonálitásra. Egy független mintán végzett korábbi kutatás, ugyanezekben a CNR1 SNP-ken végzett vizsgálatában a 'CAAATTC' haplotípus összefüggést mutatott a BFI-44 személyiségvonás teszten mért magas neuroticizmussal, alacsony barátságossággal és magas depresszió pontszámmal (BSI-vel mérve), míg a 'TGGATCT' haplotípus az alacsony neuroticizmus és alacsony depressziós pontszámmal mutatott szignifikáns összefüggést. A vizsgált haploblokk által lefedett régió tartalmazza magát a CB1 receptort kódoló 4. exont. Az általunk azonosított haplotípusok más fenotípusokkal való együttjárása két dologra is rámutat. Az első, hogy ezek a mutációk funkcionális változásokat képesek okozni a keletkező receptorfehérjékben (pl. a transzkriptum másodlagos szerkezetében, vagy a translációs aktivitásában). A második következtetésünk pedig, hogy a 'CAAATTC' haplotípus – mely mind a neuroticizmusban (Juhász és mtsai, 2009), mind pedig a szezonálitásban hajlamosító tényezőként van jelen – az endokannabinoid jelátvitel általánosabban vett megváltozott működését, ezáltal a szervezet vulnerabilitását mutatja a hangulati instabilitás irányába. Fentebbi méréseinkben a szezonálitásra való hajlam egy prediktoraként azonosítottuk a magas neuroticizmust. A fenotípusok átfedése és kapcsolatuk a CNR1 mutációkkal inkább az endokannabinoid rendszer nonspecifikus hatása felé mutat az érzelmi élet szabályozásában és alátámasztja mind a személyiségvonások, mind pedig ezen személyiségvonások talaján kialakuló betegségek biológiai/genetikai meghatározottságát.

6.5.2 A gén-gén interakció lehetséges élettani hatása

A vizsgált receptorgének allélvariánsai okozta funkcionális változásokra leginkább elméleti feltevéseket tudunk tenni az eddigi kutatások és a saját eredményeink alapján.

A nem specifikus szerotonin agonista mCPP-re az akut depressziós epizódban lévő szezonális affektív zavarosok megnövekedett aktivációval vagy eufóriával reagáltak, míg a kontrollcsoportban nem tapasztaltak hasonló tüneteket (Levitan és mtsai, 1998a; Schwartz és mtsai, 1997). Az mCPP euforizáló hatását valószínűleg az 5-HT_{2A} receptoron keresztül és nem a 2C altípuson fejt ki. A SAD-es csoport tünetei fényterápiás kezeléssel megszüntethetők voltak és nyáron nem sikerült kiváltani ezt a reakciót (Schwartz *et al.*, 1997). Ez a fajta egyedi reaktivitást a téli depressziósok jellemzője volt, nem szezonális depressziósoknál nem volt kimérhető ez a válasz (Anand és mtsai, 1994). Érdekes megjegyezni, hogy a bulimia nervosára – mely erősen komorbid a SAD-del – szintén a szerotonin agonistákra, mint például az mCPP-re, adott eltérő válasz a jellemző, mely háttérében feltételezhetően a szerotonin receptorok megváltozott funkciója állhat (Sher, 2000).

A CB1 receptor szerepért az 5-HT_{2A} receptor mediálta válaszmechanizmusban eddig csak állatkísérletes körülmények között kutatták. Egerekben és patkányokban vizsgálva a kannabinoid agonisták elősegítették és/vagy csökkentették az 5-HT_{2A}/C receptor agonista DOI hatását (Cheer és mtsai, 1999; Gorzalka és mtsai, 2005). CB1 KO egerek számos agyterületét vizsgálva nem találtak az 5-HT_{2A}/C receptorok számában változást, azonban a fronto-parietális cortexben csökkent a receptorok DOI által stimulált [³⁵S]GTPγS kötése, ami a receptorok nem számbeli, hanem funkcionális deficitjére utal a CB1 receptorhiány esetén (Mato és mtsai, 2007). Vizsgálatunkban ezt a helyzetet modellezi az azonosított 'GTGC' haploblokk hordozás CNR1 transzkripcióját csökkentő hatása következtében hipotetizált alacsonyabb CB1 receptor mennyiség (Lazary és mtsai, 2009).

Az agy szerotonin szintjének erős évszakos fluktuációja van, a téli hónapokban jellemzően lecsökken az agyi szerotonin szint (Brewerton, 1989; Carlsson és mtsai, 1980), melyet az erős szezonalitással küzdőknél a CB1 receptor hiányában a GABA-erg gátlás még tovább erősít a szerotonerg neuronok tüzelési frekvenciájának gátlásával a raphe magvak területén. A téli alacsonyabb szintet követően a tavasszal megnövekedő

szerootonin mennyiségre a funkciójukban eltérően működő 5-HT_{2A} receptorok – ahogy az mCPP esetében is – hipománia/mániába csapással, azaz eufóriával, fokozódó aktivitással reagálnak le. Ezzel párhuzamosan a tavasszal fokozódó szerootonin felszabadulást a frontális cortexben, a csökkent mennyiségű preszinaptikusan elhelyezkedő CB₁ receptorok nem tudják legátolni, így kialakul a szezonalitással küzdők oly jellemző tavaszi hipomán/mániás állapota.

7 Következtetések

Kutatásunkban a szezonális affektív zavarra való fogékonyságot mértük két vizsgálat keretében. Az első kutatásban a szezonális affektív zavar mérő SPAQ (Seasonal Pattern Assessment Questionnaire) és a szezonális depressziót szűrő SHQ (Seasonal Health Questionnaire) pszichometriai mutatóit vizsgáltuk magyar átlagpopulációban. A második kutatásban a szezonális affektív zavar (SPAQ-val mérve) és a SAD (SHQ-val mérve) kialakulásában feltételezhetően szerepet játszó genetikai faktorokat analizáltuk. Az általunk választott genetikai markerek az SLC6A4 5HTTLPR inszerciós/deléciós polimorfizmus, a szerotonin-2A és a kannabinoid-1 receptor gének egy pontos nukleotid-polimorfizmusai (SNP) voltak.

Az alábbi megállapításokat tehetjük:

1. Mind az SPAQ, mind az SHQ tesztek pszichometriai mutatói magyar mintán megfelelőnek bizonyultak. Érvényes és megbízható eredménnyel mérik a szezonális affektív zavart.
2. A SAD magyar mintán végzett élettartam prevalencia mérései megfeleltek az azonos földrajzi területeken mért értékekkel (a populáció körülbelül 4-6%-át érinti), kivéve, hogy a hazai mintán a tavaszi-nyári (1.73%) depresszió előfordulása földrajzi szélességünkhöz képest magasabb, adataink inkább a mediterrán övezetben találtakhoz voltak hasonlatosak (~2%).
3. A két kérdőív bár hasonló mértékben szűri a populációt, eltérő koncepció alapján differenciálnak. Az SHQ a depresszió hangulati komponense mentén, míg a SPAQ a pszichovegetatív tünetek alapján kategorizál.
4. Mind a szezonális affektív zavar, mind a szezonális affektív zavar a nőket nagyobb számban és erősebb tünetingadozással érinti. A korrallal csökken a tünetek súlyossága, de a szubjektív megítélésük erősödik.
5. Hazánkban az október-november és januári hónapok a legérintettebbek, a vizsgált populációban jellegzetes bifázisos epizódlefutást találtunk, ami a tünetek decemberi konszolidálásában mutatkozik.

6. A vizsgált populációban mind a szezonális depresszió, mind a SAD komorbiditást mutatott a depresszióval, bipoláris zavarokkal, öngyilkossági kísérlettel, szorongásos zavarokkal és a táplálkozási zavarokkal.
7. Hazai mintán vizsgálva, az erős szezonális depresszióval rendelkezők családi anamnézisben gyakoribb volt a depresszió, az öngyilkossági kísérlet, a szorongásos zavarok és a táplálkozási zavarok. A SAD csoportban a depresszió és a táplálkozási zavarok fordultak elő nagyobb számban.
8. Mind a szezonális depresszió, mind pedig a szezonális depresszió esetében erős hajlamot találtunk az affektív labilitásra. A szezonális depresszió esetében ez a ciklotím temperamentum, a szorongás, a neuroticizmus, a depresszió fizikai-vegetatív tüneteire való hajlamban mutatkozott meg leginkább. Vizsgálataink erősítették a szezonális depresszió mint önálló konstruktum létjogosultságát.
9. Vizsgálataink alapján a szerotonin transzporter gén polimorfizmus 5HTTLPR nem játszik közvetlen szerepet sem a szezonális depresszió, sem pedig a SAD fenotípusok kialakulásában.
10. A szerotonin-2A receptorgén (5HTR2A) polimorfizmusok közül az rs731779 GG genotípushordozás hajlamosít mind a szezonális depresszió, mind a SAD kialakulására. Az összefüggés még erősebbnek bizonyult a téli depressziósok esetében, ami tovább erősíti a nyári és téli depresszió biológiai hátterének különbözőségét.
11. Az 5HTR2A gén polimorfizmusainak vizsgálatával mind a szezonális depresszióra hajlamosító, mind protektív haplotípusokat azonosítottunk. Ezen SNP-k kapcsolata nem csak a SAD-del, hanem a normál populációban mérhető szezonális depresszióval, erősíti a vizsgált fenotípusok spektrum koncepcióját.
12. A kannabinoid-1 receptor gén (CNR1) polimorfizmusai az asszociációs és haplotípus vizsgálatok alapján nem mutatnak direkt összefüggést sem a szezonális depresszióval, sem pedig a szezonális affektív zavarral.
13. Az 5HTTLPR allélhordozás és a vizsgált CNR1 mutációk allélvariánsainak hordozása a géninterakciós vizsgálatokban nem befolyásolta a szezonális depresszióra való érzékenységet.
14. Az 5HTR2A és a CNR1 interakciója szignifikánsan befolyásolja a szezonális depresszió fenotípusát. Az általunk vizsgált genetikai variánsok befolyásolhatják a CB1 és

az 5-HT_{2A} receptorok számát és/vagy a receptor fehérjék szerkezetét, ami hatással lehet a szinaptikus szerotonin transzmisszióra. Az elemzett genotípusok és haplotípusok meghatározóak lehetnek a szezonálisra való érzékenység kialakulásának hátterében. Ezen vizsgálataink további eredményekkel támasztják alá a szezonális és a szezonális affektív zavar biológiai/genetikai meghatározottságát.

8 Összefoglalás

A környezeti miliő szervezetünkre gyakorolt hatása közismert. A hangulat és bizonyos fizikai-vegetatív tünetek évszakok változásaival összefüggő periodicitása, azaz a szezonális affektív zavar (SAD) előfordulásának felmérése azonban még nem történt meg a magyar átlagpopulációban.

Első célkitűzésünk az volt, hogy két a külföldi gyakorlatban jól bevált, szezonális affektív zavar mérő kérdőívet a Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) és a Seasonal Health Questionnaire (SHQ) reliabilitását és szakmai validitását megvizsgáljuk, hogy megfelelő vizsgálóeszköz legyen a kezünkben. Ezt követően meghatároztuk a magyar populációban a SAD élettartam prevalenciáját. Az SPAQ a minta 5.42%-ban mutatott erős szezonális affektív zavart, míg az SHQ alapján a populáció 5.09%-a érintett SAD-ben, melyből 3.36% az őszi-téli típus, míg 1.73% a tavaszi-nyári típus prevalenciája. A depressziós epizódok részletes elemzése során az őszi-téli időszakot lefedő epizódokban a tünetek átmeneti konszolidálódását találtuk a decemberi hónap során, mely a karácsonyi időszakban tapasztalható erős kulturális/szociális impulzusok hatását jelzi.

A szezonális affektív zavar manifesztálódását leginkább bejósoló pszichés konstrukciók közé tartozik a Ciklotím és Szorongó temperamentum, a Neuroticizmus, és Fizikai-vegetatív tüneteink, melyek mind a szervezet, mind a psziché egyfajta érzelmi instabilitását, a külső környezeti ingerekre adott nagyfokú reaktibilitást mutatják. A szezonális affektív zavar fő komponensei pedig a szezonális affektív zavar, a ciklotím temperamentum és a depresszív állapotok voltak.

Mind a szezonális affektív zavar, mind a szezonális depressziósok esetében kimutatott komorbid és családi halmozódást mutató pszichiátriai zavarok rávilágítanak a háttérben lévő jelentős genetikai tényezőkre. A szerotonin transzporter gén a legtöbbet vizsgált kandidáns gén a hangulatzavarhoz vezető környezeti hatások közvetítésében. Megvizsgáltuk a gén funkcionális promóter polimorfizmusának, az 5HTTLPR *S* és *L* alléljának a szezonális affektív zavarral való összefüggését, de nem találtunk szignifikáns asszociációt a vizsgált fenotípusokkal. A szerotonin-2A receptorgén (5HTR2A) polimorfizmusának vizsgálata során szignifikáns asszociációt

találtunk a szezonális és SAD fenotípusa és az rs731779 GG homozigóta genotípus hordozása között. Az azonosított haplotípusok a génszakasz további érintettsége mellett szólnak a szezonálisra való érzékenység kialakulásában. A kannabinoid-1 receptor gén (CNR1) egész gént lefedő tagSNP-k asszociációs vizsgálata nem mutatott szignifikáns kapcsolatot sem a szezonális, sem pedig a SAD esetében. Azonban elsőként mutattunk ki gén-gén interakciós hatást az 5HTR2A rs6311 polimorfizmusa, és a CNR1 rs806369, rs1049353, rs4707436 és az rs7766029 SNP-k között a szezonális fenotípusának hátterében. Az rs6311 TT genotípushordozók körében hajlamosító és protektív CNR1 haplotípusokat azonosítottunk a szezonálisra való hajlamra. Munkámat összefoglalva tehát elmondható, hogy a szezonális és a szezonális affektív zavar Magyarországon a földrajzi elhelyezkedésnek megfelelő gyakoriságú, legfőbb rizikófaktorai az érzelmi instabilitást jelző személyiségmutatók, valamint a szerotonerg és endokannabinoid rendszerekhez tartozó azon genetikai variánsok, melyek az idegsejtek fokozott reaktibilitását eredményezhetik.

9 Summary

The impact of rhythmical changes of environmental milieu on the human body is well known. Seasonality characterized by periodic changes in mood and physical-vegetative symptoms that can manifest in various degree in the normal population. The extreme end of this continuum is the seasonal affective disorder (SAD) but screening tools and epidemiological data among Hungarians are not available for this phenotype.

Our aims were to validate the widely used Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) and the Seasonal Health Questionnaire (SHQ). Reliability and construct validity of these questionnaires were tested, and then lifetime prevalence of SAD was estimated. 5.42% of the population has severe seasonality measured by SPAQ while measures with SHQ resulted in 5.09% prevalence of SAD. From these 3.36% were fall-winter type and 1.73% were spring-summer type depressives among the Hungarian general population. Detailed analysis of the fall-winter depressive episodes resulted in atypical changes of symptoms in December. We have found temporary improvement during the Christmas period which might derives from the strong influence of socio-cultural impulses.

Cyclothymic-, anxious temperaments, neuroticism and the physical-vegetative symptoms can predict the manifestation of seasonality, factors that previously have been associated with general emotional instability and intense reactivity to environmental cues. Main components of seasonal affective disorder were the seasonality itself, cyclothymic temperaments and the depressive states.

Seasonality and seasonal depression, respectively, have shown comorbidity and familial aggregation with several psychiatric disorders which highlights the significance of genetic background in these phenomena. Serotonin transporter gene is the most investigated candidate gene in the mediation of environmental impacts in the development of mood disorders. We investigated the connection between the *S* and *L* alleles of 5HTTLPR with seasonality and SAD, but no significant association have been found. The serotonin-2A (5HTR2A) receptor polymorphisms rs731779 GG homozygous genotype has shown significant association with seasonality and SAD, respectively. The identified haplotypes on this gene fragment further emphasize the role of this receptor in the development of seasonality.

The tagSNPs that covers the whole cannabinoid-1 receptor gene (CNR1) have not shown any association either with seasonality or with SAD. However, this is the first investigation to demonstrate a significant gene-gene interaction between the 5HTR2A rs6311 polymorphism and the CNR1 rs806369, rs1049353, rs4707436 and rs7766029 SNPs on the background of seasonality. Among the rs6311 TT genotype carrier susceptible and protective CNR1 haplotypes were identified for seasonality. In conclusion my research demonstrated that the prevalence of seasonality and SAD in the Hungarian general population was similar to other countries at the same latitude, and the main risk factors for these phenotypes were personality factors related to emotional instability and serotonergic and endocannabinoid genetic variants associated with increased neuronal excitability.

10 Irodalomjegyzék

Agumadu, CO, Yousufi, SM, Malik, IS, Nguyen, MC, Jackson, MA, Soleymani, K, Thrower, CM, Peterman, MJ, Walters, GW, Niemtsoff, MJ, Bartko, JJ, Postolache, TT (2004) Seasonal variation in mood in African American college students in the Washington, D.C., metropolitan area. *Am J Psychiatry* **161**(6): 1084-1089.

Ajdacic-Gross, V, Lauber, C, Bopp, M, Eich, D, Gostynski, M, Gutzwiller, F, Burns, T, Rossler, W (2008) Reduction in the suicide rate during Advent--a time series analysis. *Psychiatry Res* **157**(1-3): 139-146.

Akiskal, HS, Akiskal, KK (1992) Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. In: *Annual Reviews*, Tasman, A, Riba, MB (eds). Washington, DC.: American Psychiatric Press.

Akiskal, HS, Mendlowicz, MV, Jean-Louis, G, Rapaport, MH, Kelsoe, JR, Gillin, JC, Smith, TL (2005) TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J Affect Disord* **85**(1-2): 45-52.

Akiskal, HS, Placidi, GF, Maremmani, I, Signoretta, S, Liguori, A, Gervasi, R, Mallya, G, Puzantian, VR (1998) TEMPS-I: delineating the most discriminant traits of the cyclothymic, depressive, hyperthymic and irritable temperaments in a nonpatient population. *J Affect Disord* **51**(1): 7-19.

Allen, JM, Lam, RW, Remick, RA, Sadovnick, AD (1993) Depressive symptoms and family history in seasonal and nonseasonal mood disorders. *Am J Psychiatry* **150**(3): 443-448.

Amons, PJ, Kooij, JJ, Haffmans, PM, Hoffman, TO, Hoencamp, E (2006) Seasonality of mood disorders in adults with lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Affect Disord* **91**(2-3): 251-255.

Anand, A, Charney, DS, Delgado, PL, McDougale, CJ, Heninger, GR, Price, LH (1994) Neuroendocrine and behavioral responses to intravenous m-chlorophenylpiperazine (mCPP) in depressed patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* **151**(11): 1626-1630.

APA (1987). In: *3rd Edition revised. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*: American Psychiatric Association, Washington DC.

APA (1994). In: *4th Edition. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington DC.

Arango, V, Ernsberger, P, Marzuk, PM, Chen, JS, Tierney, H, Stanley, M, Reis, DJ, Mann, JJ (1990) Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT₂ and

beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* **47**(11): 1038-1047.

Arias, B, Gutierrez, B, Pintor, L, Gasto, C, Fananas, L (2001) Variability in the 5-HT(2A) receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. *Mol Psychiatry* **6**(2): 239-242.

Ashton, CH, Moore, PB (2011) Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr Scand* **124**(4): 250-261.

Avissar, S, Schreiber, G, Nechamkin, Y, Neuhaus, I, Lam, GK, Schwartz, P, Turner, E, Matthews, J, Naim, S, Rosenthal, NE (1999) The effects of seasons and light therapy on G protein levels in mononuclear leukocytes of patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* **56**(2): 178-183.

Baek, JH, Park, DY, Choi, J, Kim, JS, Choi, JS, Ha, K, Kwon, JS, Lee, D, Hong, KS (2010) Differences between bipolar I and bipolar II disorders in clinical features, comorbidity, and family history. *J Affect Disord* **131**(1-3): 59-67.

Bagby, RM, Schuller, DR, Levitt, AJ, Joffe, RT, Harkness, KL (1996) Seasonal and non-seasonal depression and the five-factor model of personality. *J Affect Disord* **38**(2-3): 89-95.

Bagdy, G (1996) Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in 5-HT1A, 5-HT2A and 5-HT2C receptor-mediated oxytocin, prolactin and ACTH/corticosterone responses. *Behav Brain Res* **73**(1-2): 277-280.

Bagdy, G (1998) Serotonin, anxiety, and stress hormones. Focus on 5-HT receptor subtypes, species and gender differences. *Ann N Y Acad Sci* **851**: 357-363.

Barassin, S, Raison, S, Saboureau, M, Bienvenu, C, Maitre, M, Malan, A, Pevet, P (2002) Circadian tryptophan hydroxylase levels and serotonin release in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Eur J Neurosci* **15**(5): 833-840.

Barrett, JC, Fry, B, Maller, J, Daly, MJ (2005) Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* **21**(2): 263-265.

Bauer, MS, Dunner, DL (1993) Validity of seasonal pattern as a modifier for recurrent mood disorders for DSM-IV. *Compr Psychiatry* **34**(3): 159-170.

Benyamina, A, Kebir, O, Blecha, L, Reynaud, M, Krebs, MO (2010) CNR1 gene polymorphisms in addictive disorders: a systematic review and a meta-analysis. *Addict Biol* **16**(1): 1-6.

Bertone-Johnson, ER (2009) Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev* **67**(8): 481-492.

Bhagwagar, Z, Hinz, R, Taylor, M, Fancy, S, Cowen, P, Grasby, P (2006) Increased 5-HT(2A) receptor binding in euthymic, medication-free patients recovered from depression: a positron emission study with [(11)C]MDL 100,907. *Am J Psychiatry* **163**(9): 1580-1587.

Birtwistle, J, Martin, N (1999) Seasonal affective disorder: its recognition and treatment. *Br J Nurs* **8**(15): 1004-1009.

Blazer, DG, Kessler, RC, Swartz, MS (1998) Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonal pattern. The National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* **172**: 164-167.

Blouin, A, Blouin, J, Aubin, P, Carter, J, Goldstein, C, Boyer, H, Perez, E (1992) Seasonal patterns of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* **149**(1): 73-81.

Brewerton, T (1989) Seasonal variation of serotonin function in humans: Research and clinical implications. *Ann Clin Psychiatry* **Vol 1**(3), **Sep**: 153-164.

Brewerton, TD, Krahn, DD, Hardin, TA, Wehr, TA, Rosenthal, NE (1994) Findings from the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire in patients with eating disorders and control subjects: effects of diagnosis and location. *Psychiatry Res* **52**(1): 71-84.

Canli, T, Lesch, KP (2007) Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* **10**(9): 1103-1109.

Carlsson, A, Svennerholm, L, Winblad, B (1980) Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. *Acta Psychiatr Scand Suppl* **280**: 75-85.

Castaneda, TR, de Prado, BM, Prieto, D, Mora, F (2004) Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light. *J Pineal Res* **36**(3): 177-185.

Chavarria-Siles, I, Contreras-Rojas, J, Hare, E, Walss-Bass, C, Quezada, P, Dassori, A, Contreras, S, Medina, R, Ramirez, M, Salazar, R, Raventos, H, Escamilla, MA (2008) Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **147**(3): 279-284.

Checkley, SA, Murphy, DG, Abbas, M, Marks, M, Winton, F, Palazidou, E, Murphy, DM, Franey, C, Arendt, J (1993) Melatonin rhythms in seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry* **163**: 332-337.

Cheer, JF, Cadogan, AK, Marsden, CA, Fone, KC, Kendall, DA (1999) Modification of 5-HT2 receptor mediated behaviour in the rat by oleamide and the role of cannabinoid receptors. *Neuropharmacology* **38**(4): 533-541.

Chen, K, Yang, W, Grimsby, J, Shih, JC (1992) The human 5-HT2 receptor is encoded by a multiple intron-exon gene. *Brain Res Mol Brain Res* **14**(1-2): 20-26.

Chotai, J, Smedh, K, Johansson, C, Nilsson, LG, Adolfsson, R (2004) An epidemiological study on gender differences in self-reported seasonal changes in mood and behaviour in a general population of northern Sweden. *Nord J Psychiatry* **58**(6): 429-437.

Ciarleglio, CM, Resuehr, HE, McMahon, DG (2011) Interactions of the serotonin and circadian systems: nature and nurture in rhythms and blues. *Neuroscience* **197**: 8-16.

Cullum, SJ, Catalan, J, Berelowitz, K, O'Brien, S, Millington, HT, Preston, D (1993) Deliberate self-harm and public holidays: is there a link? *Crisis* **14**(1): 39-42.

Dam, H, Jakobsen, K, Mellerup, E (1998) Prevalence of winter depression in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* **97**(1): 1-4.

Danilenko, KV, Putilov, AA, Russkikh, GS, Duffy, LK, Ebbesson, SO (1994) Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder. *Arctic Med Res* **53**(3): 137-145.

Darmani, NA, Janoyan, JJ, Kumar, N, Crim, JL (2003) Behaviorally active doses of the CB1 receptor antagonist SR 141716A increase brain serotonin and dopamine levels and turnover. *Pharmacol Biochem Behav* **75**(4): 777-787.

Davis, C, Levitan, RD (2005) Seasonality and seasonal affective disorder (SAD): an evolutionary viewpoint tied to energy conservation and reproductive cycles. *J Affect Disord* **87**(1): 3-10.

Delbruck, SJ, Wendel, B, Grunewald, I, Sander, T, Morris-Rosendahl, D, Crocq, MA, Berrettini, WH, Hoehe, MR (1997) A novel allelic variant of the human serotonin transporter gene regulatory polymorphism. *Cytogenet Cell Genet* **79**(3-4): 214-220.

Derogatis, LR, Melisaratos, N (1983) The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med* **13**(3): 595-605.

Domschke, K, Dannlowski, U, Ohrmann, P, Lawford, B, Bauer, J, Kugel, H, Heindel, W, Young, R, Morris, P, Arolt, V, Deckert, J, Suslow, T, Baune, BT (2008) Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* **18**(10): 751-759.

Dumville, JC, Miles, JN, Porthouse, J, Cockayne, S, Saxon, L, King, C (2006) Can vitamin D supplementation prevent winter-time blues? A randomised trial among older women. *J Nutr Health Aging* **10**(2): 151-153.

Dunner, DL, Patrick, V, Fieve, RR (1977) Rapid cycling manic depressive patients. *Compr Psychiatry* **18**(6): 561-566.

Eagles, JM (2003) Seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry* **182**: 174-176.

Eagles, JM (2004) Seasonal affective disorder: a vestigial evolutionary advantage? *Med Hypotheses* **63**(5): 767-772.

Eastman, CI, Gallo, LC, Lahmeyer, HW, Fogg, LF (1993) The circadian rhythm of temperature during light treatment for winter depression. *Biol Psychiatry* **34**(4): 210-220.

Eastman, CI, Young, MA, Fogg, LF, Liu, L, Meaden, PM (1998) Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* **55**(10): 883-889.

Enns, MW, Cox, BJ, Levitt, AJ, Levitan, RD, Morehouse, R, Michalak, EE, Lam, RW (2006) Personality and seasonal affective disorder: results from the CAN-SAD study. *J Affect Disord* **93**(1-3): 35-42.

Enoch, MA, Goldman, D, Barnett, R, Sher, L, Mazzanti, CM, Rosenthal, NE (1999) Association between seasonal affective disorder and the 5-HT2A promoter polymorphism, -1438G/A. *Mol Psychiatry* **4**(1): 89-92.

Falkenberg, VR, Gurbaxani, BM, Unger, ER, Rajeevan, MS (2011) Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association. *Neuromolecular Med* **13**(1): 66-76.

Fawcett, J, Busch, KA, Jacobs, D, Kravitz, HM, Fogg, L (1997) Suicide: a four-pathway clinical-biochemical model. *Ann N Y Acad Sci* **836**: 288-301.

Furlong, RA, Ho, L, Walsh, C, Rubinsztein, JS, Jain, S, Paykel, ES, Easton, DF, Rubinsztein, DC (1998) Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* **81**(1): 58-63.

Gaspar-Barba, E, Calati, R, Cruz-Fuentes, CS, Ontiveros-Uribe, MP, Natale, V, De Ronchi, D, Serretti, A (2009) Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *J Affect Disord* **119**(1-3): 100-106.

Gazzerro, P, Caruso, MG, Notarnicola, M, Misciagna, G, Guerra, V, Laezza, C, Bifulco, M (2007) Association between cannabinoid type-1 receptor polymorphism and body mass index in a southern Italian population. *Int J Obes (Lond)* **31**(6): 908-912.

Gelernter, J, Cubells, JF, Kidd, JR, Pakstis, AJ, Kidd, KK (1999) Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. *Am J Med Genet* **88**(1): 61-66.

Gelernter, J, Freimer, M (1994) PstI RFLP at the SERT locus. *Hum Mol Genet* **3**(2): 383.

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**(2): 243-246.

Gloth, FM, 3rd, Alam, W, Hollis, B (1999) Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* **3**(1): 5-7.

Goel, N, Terman, M, Terman, JS (2003) Dimensions of temperament and bright light response in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* **119**(1-2): 89-97.

Goikolea, JM, Miralles, G, Bulbena Cabre, A, Vieta, E, Bulbena, A (2003) [Spanish adaptation of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) in the adult and children-adolescent versions]. *Actas Esp Psiquiatr* **31**(4): 192-198.

Golden, RN, Gaynes, BN, Ekstrom, RD, Hamer, RM, Jacobsen, FM, Suppes, T, Wisner, KL, Nemeroff, CB (2005) The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* **162**(4): 656-662.

Gonda, X, Fountoulakis, KN, Juhasz, G, Rihmer, Z, Lazary, J, Laszik, A, Akiskal, HS, Bagdy, G (2009a) Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **259**(2): 106-113.

Gonda, X, Fountoulakis, KN, Rihmer, Z, Lazary, J, Laszik, A, Akiskal, KK, Akiskal, HS, Bagdy, G (2009b) Towards a genetically validated new affective temperament scale: a delineation of the temperament phenotype of 5-HTTLPR using the TEMPS-A. *J Affect Disord* **112**(1-3): 19-29.

Gonda, X, Juhasz, 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**(2-3): 291-297.

Gonda, X, Rihmer, Z, Zsombok, T, Bagdy, G, Akiskal, KK, Akiskal, HS (2006) The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* **91**(2-3): 125-131.

Gorzalka, BB, Hill, MN, Sun, JC (2005) Functional role of the endocannabinoid system and AMPA/kainate receptors in 5-HT_{2A} receptor-mediated wet dog shakes. *Eur J Pharmacol* **516**(1): 28-33.

Grimaldi, S, Partonen, T, Haukka, J, Aromaa, A, Lonnqvist, J (2009) Seasonal vegetative and affective symptoms in the Finnish general population: testing the dual vulnerability and latitude effect hypotheses. *Nord J Psychiatry* **63**(5): 397-404.

Hahn, MK, Blakely, RD (2002) Monoamine transporter gene structure and polymorphisms in relation to psychiatric and other complex disorders. *Pharmacogenomics J* **2**(4): 217-235.

Hamdani, N, Tabeze, JP, Ramoz, N, Ades, J, Hamon, M, Sarfati, Y, Boni, C, Gorwood, P (2008) The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* **18**(1): 34-40.

Han, L, Nielsen, DA, Rosenthal, NE, Jefferson, K, Kaye, W, Murphy, D, Altemus, M, Humphries, J, Cassano, G, Rotondo, A, Virkkunen, M, Linnoila, M, Goldman, D (1999) No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biol Psychiatry* **45**(5): 615-619.

Han, L, Wang, K, Du, Z, Cheng, Y, Simons, JS, Rosenthal, NE (2000) Seasonal variations in mood and behavior among Chinese medical students. *Am J Psychiatry* **157**(1): 133-135.

Hardin, TA, Wehr, TA, Brewerton, T, Kasper, S, Berrettini, W, Rabkin, J, Rosenthal, NE (1991) Evaluation of seasonality in six clinical populations and two normal populations. *J Psychiatr Res* **25**(3): 75-87.

Haring, M, Marsicano, G, Lutz, B, Monory, K (2007) Identification of the cannabinoid receptor type 1 in serotonergic cells of raphe nuclei in mice. *Neuroscience* **146**(3): 1212-1219.

Harris, S, Dawson-Hughes, B (1993) Seasonal mood changes in 250 normal women. *Psychiatry Res* **49**(1): 77-87.

Hartman, CA, Hopfer, CJ, Haberstick, B, Rhee, SH, Crowley, TJ, Corley, RP, Hewitt, JK, Ehringer, MA (2009) The association between cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and cannabis dependence symptoms in adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend* **104**(1-2): 11-16.

Hebert, M, Beattie, CW, Tam, EM, Yatham, LN, Lam, RW (2004) Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* **127**(1-2): 27-34.

Heils, A, Mossner, R, Lesch, KP (1997) The human serotonin transporter gene polymorphism--basic research and clinical implications. *J Neural Transm* **104**(10): 1005-1014.

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**(6): 2621-2624.

Heller, D, Schneider, U, Seifert, J, Cimander, KF, Stuhmann, M (2001) The cannabinoid receptor gene (CNR1) is not affected in German i.v. drug users. *Addict Biol* **6**(2): 183-187.

Hesselmann, B, Habeler, A, Praschak-Rieder, N, Willeit, M, Neumeister, A, Kasper, S (1999) Mirtazapine in Seasonal Affective Disorder (SAD): A Preliminary Report. *Hum Psychopharmacol. Clin. Exp.* **14**: 59-62.

- Hilger, E, Willeit, M, Praschak-Rieder, N, Stastny, J, Neumeister, A, Kasper, S (2001) Reboxetine in seasonal affective disorder: an open trial. *Eur Neuropsychopharmacol* **11**(1): 1-5.
- Hill, MN, Hillard, CJ, Bambico, FR, Patel, S, Gorzalka, BB, Gobbi, G (2009) The therapeutic potential of the endocannabinoid system for the development of a novel class of antidepressants. *Trends Pharmacol Sci* **30**(9): 484-493.
- Hillard, JR, Holland, JM, Ramm, D (1981) Christmas and psychopathology. Data from a psychiatric emergency room population. *Arch Gen Psychiatry* **38**(12): 1377-1381.
- Ho, BC, Wassink, TH, Ziebell, S, Andreasen, NC (2011) Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* **128**(1-3): 66-75.
- Hodges, S, Marks, M (1998) Cognitive characteristics of seasonal affective disorder: a preliminary investigation. *J Affect Disord* **50**(1): 59-64.
- Holick, MF (2005) The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* **135**(11): 2739S-2748S.
- Holick, MF (2008) Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* **66**(10 Suppl 2): S182-194.
- Honma, K, Honma, S, Kohsaka, M, Fukuda, N (1992) Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am J Physiol* **262**(5 Pt 2): R885-891.
- Hoogendijk, WJ, Lips, P, Dik, MG, Deeg, DJ, Beekman, AT, Penninx, BW (2008) Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* **65**(5): 508-512.
- Howlett, AC, Barth, F, Bonner, TI, Cabral, G, Casellas, P, Devane, WA, Felder, CC, Herkenham, M, Mackie, K, Martin, BR, Mechoulam, R, Pertwee, RG (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* **54**(2): 161-202.
- Jain, U, Blais, MA, Otto, MW, Hirshfeld, DR, Sachs, GS (1999) Five-factor personality traits in patients with seasonal depression: treatment effects and comparisons with bipolar patients. *J Affect Disord* **55**(1): 51-54.
- Jang, KL, Lam, RW, Livesley, WJ, Vernon, PA (1997) Gender differences in the heritability of seasonal mood change. *Psychiatry Res* **70**(3): 145-154.
- Jason, LA, Taylor, RR, Carrico, AW (2001) A community-based study of seasonal variation in the onset of chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue. *Chronobiol Int* **18**(2): 315-319.

Johansson, C, Smedh, C, Partonen, T, Pekkarinen, P, Paunio, T, Ekholm, J, Peltonen, L, Lichtermann, D, Palmgren, J, Adolfsson, R, Schalling, M (2001) Seasonal affective disorder and serotonin-related polymorphisms. *Neurobiol Dis* **8**(2): 351-357.

Johansson, C, Willeit, M, Aron, L, Smedh, C, Ekholm, J, Paunio, T, Kieseppa, T, Lichtermann, D, Praschak-Rieder, N, Neumeister, A, Kasper, S, Peltonen, L, Adolfsson, R, Partonen, T, Schalling, M (2004) Seasonal affective disorder and the G-protein beta-3-subunit C825T polymorphism. *Biol Psychiatry* **55**(3): 317-319.

Johansson, C, Willeit, M, Smedh, C, Ekholm, J, Paunio, T, Kieseppa, T, Lichtermann, D, Praschak-Rieder, N, Neumeister, A, Nilsson, LG, Kasper, S, Peltonen, L, Adolfsson, R, Schalling, M, Partonen, T (2003) Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology* **28**(4): 734-739.

John, OP, Donahue, EM, Kentle, RL (1991) *The "Big Five" Inventory-Versions 4a and 54*. Berkeley: University of California: Berkeley, Institute of Personality and Social Research.

Juhász, G, Chase, D, Pegg, E, Downey, D, Toth, ZG, Stones, K, Platt, H, Mekli, K, Payton, A, Elliott, R, Anderson, IM, Deakin, JF (2009) CNR1 gene is associated with high neuroticism and low agreeableness and interacts with recent negative life events to predict current depressive symptoms. *Neuropsychopharmacology* **34**(8): 2019-2027.

Kasper, S, Hesselmann, B, Neumeister, A, Rieder, N (1996) Epidemiology of sad and its subsyndromal form. *European Psychiatry* **Volume 11**(Supplement 4): 164s-165s(162).

Kasper, S, Kamo, T (1990) Seasonality in major depressed inpatients. *J Affect Disord* **19**(4): 243-248.

Kasper, S, Rogers, SL, Yancey, AL, Schulz, PM, Skwerer, RG, Rosenthal, NE (1988) Phototherapy in subsyndromal seasonal affective disorder (S-SAD) and "diagnosed" controls. *Pharmacopsychiatry* **21**(6): 428-429.

Kasper, S, Wehr, TA, Bartko, JJ, Gaist, PA, Rosenthal, NE (1989) Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry* **46**(9): 823-833.

Kouzmenko, AP, Hayes, WL, Pereira, AM, Dean, B, Burnet, PW, Harrison, PJ (1997) 5-HT_{2A} receptor polymorphism and steady state receptor expression in schizophrenia. *Lancet* **349**(9068): 1815.

Kupka, RW, Luckenbaugh, DA, Post, RM, Leverich, GS, Nolen, WA (2003) Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* **64**(12): 1483-1494.

Lam, RW, Goldner, EM, Grewal, A (1996a) Seasonality of symptoms in anorexia and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* **19**(1): 35-44.

Lam, RW, Gorman, CP, Michalon, M, Steiner, M, Levitt, AJ, Corral, MR, Watson, GD, Morehouse, RL, Tam, W, Joffe, RT (1995) Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* **152**(12): 1765-1770.

Lam, RW, Levitan, RD (2000a) Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* **25**(5): 469-480.

Lam, RW, Levitt, AJ, Levitan, RD, Enns, MW, Morehouse, R, Michalak, EE, Tam, EM (2006) The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* **163**(5): 805-812.

Lam, RW, Solyom, L, Tompkins, A (1991) Seasonal mood symptoms in bulimia nervosa and seasonal affective disorder. *Compr Psychiatry* **32**(6): 552-558.

Lam, RW, Tam, EM, Grewal, A, Yatham, LN (2001a) Effects of alpha-methyl-para-tyrosine-induced catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in summer remission. *Neuropsychopharmacology* **25**(5 Suppl): S97-101.

Lam, RW, Tam, EM, Shiah, IS, Yatham, LN, Zis, AP (2000b) Effects of light therapy on suicidal ideation in patients with winter depression. *J Clin Psychiatry* **61**(1): 30-32.

Lam, RW, Tam, EM, Yatham, LN, Shiah, IS, Zis, AP (2001b) Seasonal depression: the dual vulnerability hypothesis revisited. *J Affect Disord* **63**(1-3): 123-132.

Lam, RW, Zis, AP, Grewal, A, Delgado, PL, Charney, DS, Krystal, JH (1996b) Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Arch Gen Psychiatry* **53**(1): 41-44.

Lambert, GW, Reid, C, Kaye, DM, Jennings, GL, Esler, MD (2002) Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* **360**(9348): 1840-1842.

Lansdowne, AT, Provost, SC (1998) Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)* **135**(4): 319-323.

Lazary, J, Juhasz, G, Hunyady, L, Bagdy, G (2011) Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB(1) receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* **32**(5): 270-280.

Lazary, J, Lazary, A, Gonda, X, Benko, A, Molnar, E, Hunyady, L, Juhasz, G, Bagdy, G (2009) Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **150B**(8): 1118-1127.

Lee, HJ, Sung, SM, Lim, SW, Paik, JW, Leen, K (2006) Seasonality associated with the serotonin 2A receptor -1438 A/G polymorphism. *J Affect Disord* **95**(1-3): 145-148.

Lenzinger, E, Neumeister, A, Praschak-Rieder, N, Fuchs, K, Gerhard, E, Willeit, M, Sieghart, W, Kasper, SF, Hornik, K, Aschauer, HN (1999) Behavioral effects of tryptophan depletion in seasonal affective disorder associated with the serotonin transporter gene? *Psychiatry Res* **85**(3): 241-246.

Leroy, S, Griffon, N, Bourdel, MC, Olie, JP, Poirier, MF, Krebs, MO (2001) Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet* **105**(8): 749-752.

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**(5292): 1527-1531.

Lesch, KP, Gross, J, Franzek, E, Wolozin, BL, Riederer, P, Murphy, DL (1995) Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* **37**(4): 215-223.

Levinson, DF, Holmans, P, Straub, RE, Owen, MJ, Wildenauer, DB, Gejman, PV, Pulver, AE, Laurent, C, Kendler, KS, Walsh, D, Norton, N, Williams, NM, Schwab, SG, Lerer, B, Mowry, BJ, Sanders, AR, Antonarakis, SE, Blouin, JL, DeLeuze, JF, Mallet, J (2000) Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p, and 13q: schizophrenia linkage collaborative group III. *Am J Hum Genet* **67**(3): 652-663.

Levitan, RD, Kaplan, AS, Brown, GM, Vaccarino, FJ, Kennedy, SH, Levitt, AJ, Joffe, RT (1998a) Hormonal and subjective responses to intravenous m-chlorophenylpiperazine in women with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* **55**(3): 244-249.

Levitan, RD, Masellis, M, Basile, VS, Lam, RW, Jain, U, Kaplan, AS, Kennedy, SH, Siegel, G, Walker, ML, Vaccarino, FJ, Kennedy, JL (2002) Polymorphism of the serotonin-2A receptor gene (HTR2A) associated with childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adult women with seasonal affective disorder. *J Affect Disord* **71**(1-3): 229-233.

Levitan, RD, Masellis, M, Basile, VS, Lam, RW, Kaplan, AS, Davis, C, Muglia, P, Mackenzie, B, Tharmalingam, S, Kennedy, SH, Macciardi, F, Kennedy, JL (2004a) The dopamine-4 receptor gene associated with binge eating and weight gain in women with seasonal affective disorder: an evolutionary perspective. *Biol Psychiatry* **56**(9): 665-669.

Levitan, RD, Masellis, M, Lam, RW, Muglia, P, Basile, VS, Jain, U, Kaplan, AS, Tharmalingam, S, Kennedy, SH, Kennedy, JL (2004b) Childhood inattention and dysphoria and adult obesity associated with the dopamine D4 receptor gene in

overeating women with seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology* **29**(1): 179-186.

Levitan, RD, Rector, NA, Bagby, RM (1998b) Negative attributional style in seasonal and nonseasonal depression. *Am J Psychiatry* **155**(3): 428-430.

Levitt, AJ, Boyle, MH (2002) The impact of latitude on the prevalence of seasonal depression. *Can J Psychiatry* **47**(4): 361-367.

Levitt, AJ, Boyle, MH, Joffe, RT, Bauml, Z (2000) Estimated prevalence of the seasonal subtype of major depression in a Canadian community sample. *Can J Psychiatry* **45**(7): 650-654.

Levitt, AJ, Joffe, RT, Brecher, D, MacDonald, C (1993) Anxiety disorders and anxiety symptoms in a clinic sample of seasonal and non-seasonal depressives. *J Affect Disord* **28**(1): 51-56.

Lewy, AJ (2002) Circadian phase sleep and mood disorders. In: *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, Davis, KL, Charney, D, Coyle, JT, Nemeroff, C (eds), pp 1879-1894. Nashville: American Collage of Neuropsychopharamcology.

Lewy, AJ, Bauer, VK, Cutler, NL, Sack, RL, Ahmed, S, Thomas, KH, Blood, ML, Jackson, JM (1998) Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* **55**(10): 890-896.

Lewy, AJ, Kern, HA, Rosenthal, NE, Wehr, TA (1982) Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *Am J Psychiatry* **139**(11): 1496-1498.

Lewy, AJ, Sack, RL, Miller, LS, Hoban, TM (1987) Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* **235**(4786): 352-354.

Lewy, AJ, Sack, RL, Singer, CM (1985) Treating phase typed chronobiologic sleep and mood disorders using appropriately timed bright artificial light. *Psychopharmacol Bull* **21**(3): 368-372.

Lewy, AJ, Sack, RL, Singer, CM, White, DM, Hoban, TM (1988) Winter depression and the phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic effects: history, theory, and experimental evidence. *J Biol Rhythms* **3**(2): 121-134.

Lewy, AJ, Wehr, TA, Goodwin, FK, Newsome, DA, Markey, SP (1980) Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* **210**(4475): 1267-1269.

Leysen, JE (2004) 5-HT₂ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* **3**(1): 11-26.

(2004.) Serotonin and behavior: animal studies applying the method of acute tryptophan depletion. *Maastricht*, . Maastricht, .

Lilie, JK, Lahmeyer, HW, Watel, LG, Eastman, CI (1991) The relation of personality to clinical outcome in SAD. In: *The Complete Works. Society for Light Treatment and Biological Rhythms*, Terman, M (ed), p 213. Wilsonville: SLTBR 1988-May

Lingjaerde, O, Foreland, AR, Engvik, H (2001) Personality structure in patients with winter depression, assessed in a depression-free state according to the five-factor model of personality. *J Affect Disord* **62**(3): 165-174.

Lingjaerde, O, Reichborn-Kjennerud, T, Haggag, A, Gartner, I, Narud, K, Berg, EM (1993) Treatment of winter depression in Norway. II. A comparison of the selective monoamine oxidase A inhibitor moclobemide and placebo. *Acta Psychiatr Scand* **88**(5): 372-380.

Low, KG, Feissner, JM (1998) Seasonal affective disorder in college students: prevalence and latitude. *J Am Coll Health* **47**(3): 135-137.

Lurie, SJ, Gawinski, B, Pierce, D, Rousseau, SJ (2006) Seasonal affective disorder. *Am Fam Physician* **74**(9): 1521-1524.

Madden, PA, Heath, AC, Rosenthal, NE, Martin, NG (1996) Seasonal changes in mood and behavior. The role of genetic factors. *Arch Gen Psychiatry* **53**(1): 47-55.

Maeno, N, Kusunoki, K, Kitajima, T, Iwata, N, Ono, Y, Hashimoto, S, Imai, M, Li, L, Kayukawa, Y, Ohta, T, Ozaki, N (2005) Personality of seasonal affective disorder analyzed by Tri-dimensional Personality Questionnaire. *J Affect Disord* **85**(3): 267-273.

Magnusson, A (2000) An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* **101**(3): 176-184.

Magnusson, A, Friis, S, Opjordsmoen, S (1997) Internal consistency of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). *J Affect Disord* **42**(2-3): 113-116.

Magnusson, A, Stefansson, JG (1993) Prevalence of seasonal affective disorder in Iceland. *Arch Gen Psychiatry* **50**(12): 941-946.

Martiny, K, Lunde, M, Simonsen, C, Clemmensen, L, Poulsen, DL, Solstad, K, Bech, P (2004) Relapse prevention by citalopram in SAD patients responding to 1 week of light therapy. A placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* **109**(3): 230-234.

Mato, S, Aso, E, Castro, E, Martin, M, Valverde, O, Maldonado, R, Pazos, A (2007) CB1 knockout mice display impaired functionality of 5-HT1A and 5-HT2A/C receptors. *J Neurochem* **103**(5): 2111-2120.

McClung, CA (2007) Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* **114**(2): 222-232.

Mersch, PP, Middendorp, HM, Bouhuys, AL, Beersma, DG, van den Hoofdakker, RH (1999) The prevalence of seasonal affective disorder in The Netherlands: a prospective and retrospective study of seasonal mood variation in the general population. *Biol Psychiatry* **45**(8): 1013-1022.

Meyer, JH, Kapur, S, Eisfeld, B, Brown, GM, Houle, S, DaSilva, J, Wilson, AA, Rafi-Tari, S, Mayberg, HS, Kennedy, SH (2001) The effect of paroxetine on 5-HT_{2A} receptors in depression: an [(18)F]setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry* **158**(1): 78-85.

Michaelovsky, E, Frisch, A, Rockah, R, Peleg, L, Magal, N, Shohat, M, Weizman, R (1999) A novel allele in the promoter region of the human serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* **4**(1): 97-99.

Michalak, EE, Lam, RW (2002) Seasonal affective disorder: the latitude hypothesis revisited. *Can J Psychiatry* **47**(8): 787-788.

Michalak, EE, Wilkinson, C, Hood, K, Dowrick, C, Wilkinson, G (2003) Seasonality, negative life events and social support in a community sample. *Br J Psychiatry* **182**: 434-438.

Miller, AL (2005) Epidemiology, etiology, and natural treatment of seasonal affective disorder. *Altern Med Rev* **10**(1): 5-13.

Miller, ME, Adesso, VJ, Fleming, JP, Gino, A, Lauerman, R (1978) Effects of alcohol on the storage and retrieval processes of heavy social drinkers. *J Exp Psychol Hum Learn* **4**(3): 246-255.

Mischoulon, D, Pedrelli, P, Wurtman, J, Vangel, M, Wurtman, R (2010) Report of two double-blind randomized placebo-controlled pilot studies of a carbohydrate-rich nutrient mixture for treatment of seasonal affective disorder (SAD). *CNS Neurosci Ther* **16**(1): 13-24.

Modell, JG, Rosenthal, NE, Harriett, AE, Krishen, A, Asgharian, A, Foster, VJ, Metz, A, Rockett, CB, Wightman, DS (2005) Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry* **58**(8): 658-667.

Molnar, E, Gonda, X, Rihmer, Z, Bagdy, G (2010) [Etiopathology and therapy of seasonal affective disorder]. *Neuropsychopharmacol Hung* **12**(4): 483-494.

Morera, AL, Abreu, P (2006) Seasonality of psychopathology and circannual melatonin rhythm. *J Pineal Res* **41**(3): 279-283.

Morrissey, SA, Raggatt, PT, James, B, Rogers, J (1996) Seasonal affective disorder: some epidemiological findings from a tropical climate. *Aust N Z J Psychiatry* **30**(5): 579-586.

Moscovitch, A, Blashko, CA, Eagles, JM, Darcourt, G, Thompson, C, Kasper, S, Lane, RM (2004) A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)* **171**(4): 390-397.

Murray, G (2003) The Seasonal Pattern Assessment Questionnaire as a measure of mood seasonality: a prospective validation study. *Psychiatry Res* **120**(1): 53-59.

Murray, G, Allen, NB, Trinder, J (2003) Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards Eveningness. *J Affect Disord* **76**(1-3): 15-22.

Murray, G, Michalak, EE, Levitt, AJ, Levitan, RD, Enns, MW, Morehouse, R, Lam, RW (2006) O sweet spot where art thou? Light treatment of Seasonal Affective Disorder and the circadian time of sleep. *J Affect Disord* **90**(2-3): 227-231.

Muscettola, G, Barbato, G, Ficca, G, Beatrice, M, Puca, M, Aguglia, E, Amati, A (1995) Seasonality of mood in Italy: role of latitude and sociocultural factors. *J Affect Disord* **33**(2): 135-139.

Myers, RL, Airey, DC, Manier, DH, Shelton, RC, Sanders-Bush, E (2007) Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT_{2A} receptor gene (HTR2A) influence gene expression. *Biol Psychiatry* **61**(2): 167-173.

Natale, V, Adan, A, Scapellato, P (2005) Are seasonality of mood and eveningness closely associated? *Psychiatry Res* **136**(1): 51-60.

Neumeister, A, Pirker, W, Willeit, M, Praschak-Rieder, N, Asenbaum, S, Brucke, T, Kasper, S (2000) Seasonal variation of availability of serotonin transporter binding sites in healthy female subjects as measured by [¹²³I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* **47**(2): 158-160.

Neumeister, A, Praschak-Rieder, N, Besselmann, B, Rao, ML, Gluck, J, Kasper, S (1997) Effects of tryptophan depletion on drug-free patients with seasonal affective disorder during a stable response to bright light therapy. *Arch Gen Psychiatry* **54**(2): 133-138.

Neumeister, A, Turner, EH, Matthews, JR, Postolache, TT, Barnett, RL, Rauh, M, Veticad, RG, Kasper, S, Rosenthal, NE (1998) Effects of tryptophan depletion vs catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* **55**(6): 524-530.

Nolen-Hoeksema, S, Larson, J, Grayson, C (1999) Explaining the gender difference in depressive symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology* **77**(5): 1061-1072.

Ohtani, T, Kaiya, H, Utsumi, T, Inoue, K, Kato, N, Sasaki, T (2006) Sensitivity to seasonal changes in panic disorder patients. *Psychiatry Clin Neurosci* **60**(3): 379-383.

Olney, JW, Newcomer, JW, Farber, NB (1999) NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* **33**(6): 523-533.

Onaivi, ES (2009) Cannabinoid receptors in brain: pharmacogenetics, neuropharmacology, neurotoxicology, and potential therapeutic applications. *Int Rev Neurobiol* **88**: 335-369.

Oren, DA, Levendosky, AA, Kasper, S, Duncan, CC, Rosenthal, NE (1996) Circadian profiles of cortisol, prolactin, and thyrotropin in seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry* **39**(3): 157-170.

Oren, DA, Schulkin, J, Rosenthal, NE (1994) 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ levels in seasonal affective disorder: effects of light. *Psychopharmacology (Berl)* **116**(4): 515-516.

Oyane, NM, Bjelland, I, Pallesen, S, Holsten, F, Bjorvatn, B (2008) Seasonality is associated with anxiety and depression: the Hordaland health study. *J Affect Disord* **105**(1-3): 147-155.

Ozaki, N, Ono, Y, Ito, A, Rosenthal, NE (1995) Prevalence of seasonal difficulties in mood and behavior among Japanese civil servants. *Am J Psychiatry* **152**(8): 1225-1227.

Ozaki, N, Rosenthal, NE, Pesonen, U, Lappalainen, J, Feldman-Naim, S, Schwartz, PJ, Turner, EH, Goldman, D (1996) Two naturally occurring amino acid substitutions of the 5-HT_{2A} receptor: similar prevalence in patients with seasonal affective disorder and controls. *Biol Psychiatry* **40**(12): 1267-1272.

Pandey, GN, Dwivedi, Y, Rizavi, HS, Ren, X, Pandey, SC, Pesold, C, Roberts, RC, Conley, RR, Tamminga, CA (2002) Higher expression of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry* **159**(3): 419-429.

Parsons, MJ, D'Souza, UM, Arranz, MJ, Kerwin, RW, Makoff, AJ (2004) The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry* **56**(6): 406-410.

Partonen, T (1998) Vitamin D and serotonin in winter. *Med Hypotheses* **51**(3): 267-268.

Partonen, T, Lonnqvist, J (1996a) Prevention of winter seasonal affective disorder by bright-light treatment. *Psychol Med* **26**(5): 1075-1080.

Partonen, T, Lonnqvist, J (1998) Seasonal Affective Disorder. A Guide to Diagnosis and Management. *CNS Drugs* **Mar**; (9 (3):): 203-212.

Partonen, T, Vakkuri, O, Lamberg-Allardt, C, Lonnqvist, J (1996b) Effects of bright light on sleepiness, melatonin, and 25-hydroxyvitamin D(3) in winter seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry* **39**(10): 865-872.

Pendse, B, Westrin, A, Engstrom, G (1999) Temperament traits in seasonal affective disorder, suicide attempters with non-seasonal major depression and healthy controls. *J Affect Disord* **54**(1-2): 55-65.

Pendse, BP, Engstrom, G, Traskman-Bendz, L (2004) Psychopathology of seasonal affective disorder patients in comparison with major depression patients who have attempted suicide. *J Clin Psychiatry* **65**(3): 322-327; quiz 452-323.

Petronis, A (2000) The genes for major psychosis: aberrant sequence or regulation? *Neuropsychopharmacology* **23**(1): 1-12.

Pjrek, E, Konstantinidis, A, Assem-Hilger, E, Praschak-Rieder, N, Willeit, M, Kasper, S, Winkler, D (2009) Therapeutic effects of escitalopram and reboxetine in seasonal affective disorder: a pooled analysis. *J Psychiatr Res* **43**(8): 792-797.

Polesskaya, OO, Aston, C, Sokolov, BP (2006) Allele C-specific methylation of the 5-HT_{2A} receptor gene: evidence for correlation with its expression and expression of DNA methylase DNMT1. *J Neurosci Res* **83**(3): 362-373.

Praschak-Rieder, N, Willeit, M, Neumeister, A, Hilger, E, Stastny, J, Thierry, N, Lenzinger, E, Kasper, S (2001) Prevalence of premenstrual dysphoric disorder in female patients with seasonal affective disorder. *J Affect Disord* **63**(1-3): 239-242.

Preuss, UW, Koller, G, Zill, P, Bondy, B, Soyka, M (2003) Alcoholism-related phenotypes and genetic variants of the CB1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **253**(6): 275-280.

Raote, I, Bhattacharya, A, Panicker, MM (2007) Serotonin 2A (5-HT_{2A}) Receptor Function: Ligand-Dependent Mechanisms and Pathways. In: *Serotonin Receptors in Neurobiology*, Chattopadhyay, A (ed): Boca Raton (FL): CRC Press.

Reichborn-Kjennerud, T, Lingjaerde, O (1996) Response to light therapy in seasonal affective disorder: personality disorders and temperament as predictors of outcome. *J Affect Disord* **41**(2): 101-110.

Rohan, KJ (2005a) Cognitive-Behavioral Therapy for Seasonal Affective Disorder Vol. May, 2005 May edn, p 23 Slides: Medscape.

Rohan, KJ (2005b) Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Improvement Results. In: *Seasonal Affective Disorder: Diagnosis And Treatment Update* Vol. May, 08/12/2005 edn: Medscape.

Rohan, KJ, Lindsey, KT, Roecklein, KA, Lacy, TJ (2004) Cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination in treating seasonal affective disorder. *J Affect Disord* **80**(2-3): 273-283.

Rohan, KJ, Sigmon, ST (2000) Seasonal mood patterns in a northeastern college sample. *J Affect Disord* **59**(2): 85-96.

Rohan, KJ, Sigmon, ST, Dorhofer, DM (2003) Cognitive-behavioral factors in seasonal affective disorder. *J Consult Clin Psychol* **71**(1): 22-30.

Rosen, LN, Targum, SD, Terman, M, Bryant, MJ, Hoffman, H, Kasper, SF, Hamovit, JR, Docherty, JP, Welch, B, Rosenthal, NE (1990) Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* **31**(2): 131-144.

Rosenthal, NE (2005) Epidemiology and Clinical Overview - Identification of a New Disorder Vol. May, 2005 May edn, p 23 slides: Medscape.

Rosenthal, NE, Carpenter, CJ, James, SP, Parry, BL, Rogers, SL, Wehr, TA (1986) Seasonal affective disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* **143**(3): 356-358.

Rosenthal, NE, Genhart, M, Jacobsen, FM, Skwerer, RG, Wehr, TA (1987) Disturbances of appetite and weight regulation in seasonal affective disorder. *Ann N Y Acad Sci* **499**: 216-230.

Rosenthal, NE, Genhart, MJ, Caballero, B, Jacobsen, FM, Skwerer, RG, Coursey, RD, Rogers, S, Spring, BJ (1989) Psychobiological effects of carbohydrate- and protein-rich meals in patients with seasonal affective disorder and normal controls. *Biol Psychiatry* **25**(8): 1029-1040.

Rosenthal, NE, Mazzanti, CM, Barnett, RL, Hardin, TA, Turner, EH, Lam, GK, Ozaki, N, Goldman, D (1998) Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* **3**(2): 175-177.

Rosenthal, NE, Sack, DA, Gillin, JC, Lewy, AJ, Goodwin, FK, Davenport, Y, Mueller, PS, Newsome, DA, Wehr, TA (1984) Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* **41**(1): 72-80.

Roth, BL (2011) Irving Page Lecture: 5-HT(2A) serotonin receptor biology: interacting proteins, kinases and paradoxical regulation. *Neuropharmacology* **61**(3): 348-354.

Rózsa, S, Rihmer, A, Kő, N, Gonda, X, Szili, I, Szádóczy, E, Pestality, P, Rihmer, Z (2006) Az affektív temperamentum: a TEMPS-A kérdőívvel szerzett hazai tapasztalatok. *Psychiatria Hungarica* **21**(2): 149-160.

Saarijarvi, S, Lauerma, H, Helenius, H, Saarilehto, S (1999) Seasonal affective disorders among rural Finns and Lapps. *Acta Psychiatr Scand* **99**(2): 95-101.

Sachs, GS, Jain, U, Truman, CJ, Blais, MA, Otto, MW, Hirshfeld, D (1996) Seasonal Affective Disorder and personality characteristics: Assessing personality traits of pretreatment and post-treatment phases of seasonal depression. *Soc. for Light Treatment and Biological Rhythms Abstracts* **8**(36).

Saeed, SA, Bruce, TJ (1998) Seasonal affective disorders. *Am Fam Physician* **57**(6): 1340-1346, 1351-1342.

Sakamoto, K, Nakadaira, S, Kamo, K, Kamo, T, Takahashi, K (1995) A longitudinal follow-up study of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* **152**(6): 862-868.

Sanders-Bush, E, Fentress, H, Hazelwood, L (2003) Serotonin 5-ht2 receptors: molecular and genomic diversity. *Mol Interv* **3**(6): 319-330.

Sanford, AE, Castillo, E, Gannon, RL (2008) Cannabinoids and hamster circadian activity rhythms. *Brain Res* **1222**: 141-148.

Schleinitz, D, Carmienke, S, Bottcher, Y, Tonjes, A, Berndt, J, Kloting, N, Enigk, B, Muller, I, Dietrich, K, Breitfeld, J, Scholz, GH, Engeli, S, Stumvoll, M, Bluher, M, Kovacs, P (2010) Role of genetic variation in the cannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) in the pathophysiology of human obesity. *Pharmacogenomics* **11**(5): 693-702.

Schmidt, LG, Samochowiec, J, Finckh, U, Fiszer-Piosik, E, Horodnicki, J, Wendel, B, Rommelspacher, H, Hoehe, MR (2002) Association of a CB1 cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* **65**(3): 221-224.

Schuller, DR, Bagby, RM, Levitt, AJ, Joffe, RT (1993) A comparison of personality characteristics of seasonal and nonseasonal major depression. *Compr Psychiatry* **34**(5): 360-362.

Schwartz, PJ, Murphy, DL, Wehr, TA, Garcia-Borreguero, D, Oren, DA, Moul, DE, Ozaki, N, Snelbaker, AJ, Rosenthal, NE (1997) Effects of meta-chlorophenylpiperazine infusions in patients with seasonal affective disorder and healthy control subjects. Diurnal responses and nocturnal regulatory mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* **54**(4): 375-385.

Sebestyen, B, Rihmer, Z, Balint, L, Szokontor, N, Gonda, X, Gyarmati, B, Bodecs, T, Sandor, J (2010) Gender differences in antidepressant use-related seasonality change in suicide mortality in Hungary, 1998-2006. *World J Biol Psychiatry* **11**(3): 579-585.

Serretti, A, Drago, A, De Ronchi, D (2007) HTR2A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Curr Med Chem* **14**(19): 2053-2069.

Sher, L (2000) The role of genetic factors in the etiology of seasonality and seasonal affective disorder: an evolutionary approach. *Med Hypotheses* **54**(5): 704-707.

Sher, L, Goldman, D, Ozaki, N, Rosenthal, NE (1999) The role of genetic factors in the etiology of seasonal affective disorder and seasonality. *J Affect Disord* **53**(3): 203-210.

Siegfried, Z, Kanyas, K, Latzer, Y, Karni, O, Bloch, M, Lerer, B, Berry, EM (2004) Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and anorexia nervosa: differences between restricting and bingeing/purging subtypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **125B**(1): 126-130.

Siffert, W, Roskopf, D, Siffert, G, Busch, S, Moritz, A, Erbel, R, Sharma, AM, Ritz, E, Wichmann, HE, Jakobs, KH, Horsthemke, B (1998) Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* **18**(1): 45-48.

Simon, A (1998) *A Zung - féle depresszió skála. In: (Mérei F, Szakács F, szerk.) Pszichodiagnosztikai Vademecum.* Nemzeti Tankönyvkiadó: Budapest.

Sohn, CH, Lam, RW (2005) Update on the biology of seasonal affective disorder. *CNS Spectr* **10**(8): 635-646; quiz 631-614.

Spielberger, C (1966) *Theory and research on anxiety In: (CD Spielberger, szerk.) Anxiety and behavior* Academic Press: New York.

Spielberger, CD, Smith, LH (1966) Anxiety (drive), stress, and serial-position effects in serial-verbal learning. *J Exp Psychol* **72**(4): 589-595.

Spoont, MR, Depue, RA, Krauss, SS (1991) Dimensional measurement of seasonal variation in mood and behavior. *Psychiatry Res* **39**(3): 269-284.

Spurlock, G, Heils, A, Holmans, P, Williams, J, D'Souza, UM, Cardno, A, Murphy, KC, Jones, L, Buckland, PR, McGuffin, P, Lesch, KP, Owen, MJ (1998) A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Mol Psychiatry* **3**(1): 42-49.

Srinivasan, V, Smits, M, Spence, W, Lowe, AD, Kayumov, L, Pandi-Perumal, SR, Parry, B, Cardinali, DP (2006) Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* **7**(3): 138-151.

Srisurapanont, M, Intaprasert, S (1999) Seasonal variations in mood and behaviour: epidemiological findings in the north tropics. *J Affect Disord* **54**(1-2): 97-99.

Stumpf, WE, Privette, TH (1989) Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D3 (soltriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. *Psychopharmacology (Berl)* **97**(3): 285-294.

Swedo, SE, Pleeter, JD, Richter, DM, Hoffman, CL, Allen, AJ, Hamburger, SD, Turner, EH, Yamada, EM, Rosenthal, NE (1995) Rates of seasonal affective disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* **152**(7): 1016-1019.

Szadoczky, E, Falus, A, Arato, M, Nemeth, A, Teszeri, G, Moussong-Kovacs, E (1989) Phototherapy increases platelet 3H-imipramine binding in patients with winter depression. *J Affect Disord* **16**(2-3): 121-125.

Szadoczky, E, Falus, A, Nemeth, A, Teszeri, G, Moussong-Kovacs, E (1991) Effect of phototherapy on 3H-imipramine binding sites in patients with SAD, non-SAD and in healthy controls. *J Affect Disord* **22**(4): 179-184.

Szadoczky, E, Papp, Z, Vitrai, J, Rihmer, Z, Furedi, J (1998) The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* **50**(2-3): 153-162.

Tam, EM, Lam, RW, Robertson, HA, Stewart, JN, Yatham, LN, Zis, AP (1997) Atypical depressive symptoms in seasonal and non-seasonal mood disorders. *J Affect Disord* **44**(1): 39-44.

Taylor, C, Fricker, AD, Devi, LA, Gomes, I (2005) Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cell Signal* **17**(5): 549-557.

Terman, JS, Terman, M, Lo, ES, Cooper, TB (2001) Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* **58**(1): 69-75.

Terman, M, Amira, L, Terman, JS, Ross, DC (1996) Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *Am J Psychiatry* **153**(11): 1423-1429.

Terman, M, Terman, JS (2005) Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr* **10**(8): 647-663; quiz 672.

Terman, M, Terman, JS, Quitkin, FM, McGrath, PJ, Stewart, JW, Rafferty, B (1989) Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* **2**(1): 1-22.

Terman, M, Terman, JS, Ross, DC (1998) A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* **55**(10): 875-882.

Thompson, C, Cowan, A (2001) The Seasonal Health Questionnaire: a preliminary validation of a new instrument to screen for seasonal affective disorder. *J Affect Disord* **64**(1): 89-98.

Thompson, C, Isaacs, G (1988) Seasonal affective disorder--a British sample. Symptomatology in relation to mode of referral and diagnostic subtype. *J Affect Disord* **14**(1): 1-11.

Thompson, C, Thompson, S, Smith, R (2004) Prevalence of seasonal affective disorder in primary care; a comparison of the seasonal health questionnaire and the seasonal pattern assessment questionnaire. *J Affect Disord* **78**(3): 219-226.

To, CT, Bagdy, G (1999) Anxiogenic effect of central CCK administration is attenuated by chronic fluoxetine or ipsapirone treatment. *Neuropharmacology* **38**(2): 279-282.

Tondo, L, Isacson, G, Baldessarini, R (2003) Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* **17**(7): 491-511.

Tondo, L, Lepri, B, Baldessarini, RJ (2007) Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* **116**(6): 419-428.

Toth, M, Benjamin, D (1999) Regulation of 5-HT_{2A} Receptor at the Molecular Level. In: *Serotonergic Neurons and 5-HT REceptors in the CNS*, Baumgarten, H, Göthert, M (eds), 2nd Edition edn, pp 395-407. Berlin: Springer.

Turecki, G, Briere, R, Dewar, K, Antonetti, T, Lesage, AD, Seguin, M, Chawky, N, Vanier, C, Alda, M, Joober, R, Benkelfat, C, Rouleau, GA (1999) Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry* **156**(9): 1456-1458.

Turu, G Az AT₁ angiotenzin és más Gq-fehérjéhez kapcsolt receptorok hatása a CB₁ kannabinoid receptor működésére., Semmelweis Egyetem, Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest, 2008.

Tzavara, ET, Davis, RJ, Perry, KW, Li, X, Salhoff, C, Bymaster, FP, Witkin, JM, Nomikos, GG (2003) The CB₁ receptor antagonist SR141716A selectively increases monoaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex: implications for therapeutic actions. *Br J Pharmacol* **138**(4): 544-553.

Vaidya, VA, Marek, GJ, Aghajanian, GK, Duman, RS (1997) 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci* **17**(8): 2785-2795.

Vaughn, LK, Denning, G, Stuhr, KL, de Wit, H, Hill, MN, Hillard, CJ (2010) Endocannabinoid signalling: has it got rhythm? *Br J Pharmacol* **160**(3): 530-543.

Vieth, R, Kimball, S, Hu, A, Walfish, PG (2004) Randomized comparison of the effects of the vitamin D₃ adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J* **3**: 8.

Weber, M, Lauterburg, T, Tobler, I, Burgunder, JM (2004) Circadian patterns of neurotransmitter related gene expression in motor regions of the rat brain. *Neurosci Lett* **358**(1): 17-20.

Wehr, TA, Duncan, WC, Jr., Sher, L, Aeschbach, D, Schwartz, PJ, Turner, EH, Postolache, TT, Rosenthal, NE (2001) A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* **58**(12): 1108-1114.

Wehr, TA, Giesen, HA, Schulz, PM, Anderson, JL, Joseph-Vanderpool, JR, Kelly, K, Kasper, S, Rosenthal, NE (1991) Contrasts between symptoms of summer depression and winter depression. *J Affect Disord* **23**(4): 173-183.

Weiner, N, Clement, HW, Gemsa, D, Wesemann, W (1992) Circadian and seasonal rhythms of 5-HT receptor subtypes, membrane anisotropy and 5-HT release in hippocampus and cortex of the rat. *Neurochem Int* **21**(1): 7-14.

Westrin, A, Lam, RW (2007) Seasonal affective disorder: a clinical update. *Ann Clin Psychiatry* **19**(4): 239-246.

White, DM, Lewy, AJ, Sack, RL, Blood, ML, Wesche, DL (1990) Is winter depression a bipolar disorder? *Compr Psychiatry* **31**(3): 196-204.

Whittle, S, Allen, NB, Lubman, DI, Yucel, M (2006) The neurobiological basis of temperament: towards a better understanding of psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* **30**(4): 511-525.

WHO (1992) International Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. *World Health Organisation*. **ICD-10**.

Wigginton, JE, Cutler, DJ, Abecasis, GR (2005) A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet* **76**(5): 887-893.

Willeit, M, Praschak-Rieder, N, Neumeister, A, Zill, P, Leisch, F, Stastny, J, Hilger, E, Thierry, N, Konstantinidis, A, Winkler, D, Fuchs, K, Sieghart, W, Aschauer, H, Ackenheil, M, Bondy, B, Kasper, S (2003a) A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* **8**(11): 942-946.

Willeit, M, Praschak-Rieder, N, Zill, P, Neumeister, A, Ackenheil, M, Kasper, S, Bondy, B (2003b) C825T polymorphism in the G protein beta3-subunit gene is associated with seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry* **54**(7): 682-686.

Winkler, D, Willeit, M, Praschak-Rieder, N, Lucht, MJ, Hilger, E, Konstantinidis, A, Stastny, J, Thierry, N, Pjrek, E, Neumeister, A, Moller, HJ, Kasper, S (2002) Changes of clinical pattern in seasonal affective disorder (SAD) over time in a German-speaking sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **252**(2): 54-62.

Wirz-Justice, A, Bucheli, C, Graw, P, Kielholz, P, Fisch, HU, Woggon, B (1986) Light treatment of seasonal affective disorder in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand* **74**(2): 193-204.

Wirz-Justice, A, Graw, P, Krauchi, K, Gisin, B, Jochum, A, Arendt, J, Fisch, HU, Buddeberg, C, Poldinger, W (1993) Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* **50**(12): 929-937.

Wirz-Justice, A, Graw, P, Krauchi, K, Wacker, HR (2003) Seasonality in affective disorders in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(418): 92-95.

Wittmann, G, Deli, L, Kallo, I, Hrabovszky, E, Watanabe, M, Liposits, Z, Fekete, C (2007) Distribution of type 1 cannabinoid receptor (CB1)-immunoreactive axons in the mouse hypothalamus. *J Comp Neurol* **503**(2): 270-279.

Yatham, LN, Liddle, PF, Dennie, J, Shiah, IS, Adam, MJ, Lane, CJ, Lam, RW, Ruth, TJ (1999) Decrease in brain serotonin 2 receptor binding in patients with major depression following desipramine treatment: a positron emission tomography study with fluorine-18-labeled setoperone. *Arch Gen Psychiatry* **56**(8): 705-711.

Yoneyama, S, Hashimoto, S, Honma, K (1999) Seasonal changes of human circadian rhythms in Antarctica. *Am J Physiol* **277**(4 Pt 2): R1091-1097.

Young, MA, Azam, OA (2003a) Ruminative Response Style and Severty of Seasonal Affective Disorder. *Cognitive Therapy and Research* **27**(No. 2., April): 223-232.

Young, MA, Blodgett, C, Reardon, A (2003b) Measuring seasonality: psychometric properties of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire and the Inventory for Seasonal Variation. *Psychiatry Res* **117**(1): 75-83.

Young, MA, Watel, LG, Lahmeyer, HW, Eastman, CI (1991) The temporal onset of individual symptoms in winter depression: differentiating underlying mechanisms. *J Affect Disord* **22**(4): 191-197.

Zhang, PW, Ishiguro, H, Ohtsuki, T, Hess, J, Carillo, F, Walther, D, Onaivi, ES, Arinami, T, Uhl, GR (2004) Human cannabinoid receptor 1: 5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Mol Psychiatry* **9**(10): 916-931.

Zhu, QS, Chen, K, Shih, JC (1995) Characterization of the human 5-HT_{2A} receptor gene promoter. *J Neurosci* **15**(7 Pt 1): 4885-4895.

Zonda, T, Bozsonyi, K, Veres, E, Lester, D, Frank, M (2008) The impact of holidays on suicide in Hungary. *Omega (Westport)* **58**(2): 153-162.

Zung, WW (1965) A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry* **12**: 63-70.

Zuo, L, Kranzler, HR, Luo, X, Covault, J, Gelernter, J (2007) CNR1 variation modulates risk for drug and alcohol dependence. *Biol Psychiatry* **62**(6): 616-626.

11 Saját publikációk jegyzéke

11.1 Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Molnar E, Lazary J, Benko A, Gonda X, Pap D, Mekli K, Juhasz G, Kovacs G, Kurimay T, Rihmer Z, Bagdy G (2010) Seasonality and winter-type seasonal depression are associated with the rs731779 polymorphism of the serotonin-2A receptor gene. *Eur Neuropsychopharm* 20:(9) pp. 655-662.
IF: 4.201

Molnar E, Gonda X, Rihmer Z, Bagdy G (2010) A szezonális depresszió etiopatológiája és terápiás lehetőségei. *Neuropsychopharmacol Hung* 12:(4) pp. 483-494.

Molnar E, Gonda X, Rihmer Z, Bagdy G (2010) [Diagnostic characteristics epidemiology and pathophysiology of seasonal affective disorder.]. *Psychiatr Hung* 25:(5) pp. 407-416.

Lazary J, Lazary A, Gonda X, Benko A, Molnar E, Hunyady L, Juhasz G, Bagdy G (2009) Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype. *Am J Med Gene Part B* 150B:(8) pp. 1118-1127.
IF: 3.481

Lazary J, Lazary A, Gonda X, Benko A, Molnar E, Juhasz G, Bagdy G (2008) New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. *Biol Psychiat* 64:(6) pp. 498-504.
IF: 8.672

11.2 Független közlemények

Pap D, Gonda X, Molnar E, Lazary J, Benko A, Downey D, Thomas E, Chase D, Toth ZG, Mekli K, Platt H, Payton A, Elliott R, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G, Juhasz G. (2012) Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: Relevance for major depression. *Am J Med Gene Part B* 159B(8):928-40. doi: 10.1002/ajmg.b.32098. Epub 2012 Sep 24.

Gonda X, Fountoulakis KN, Csukly G, Dome P, Sarchiapone M, Laszik A, Bedi K, Juhasz G, Siamouli M, Rudisch T, Molnar E, Pap D, Bagdy G, Rihmer Z (2012) Star-crossed? The association of the 5-HTTLPR s allele with season of birth in a healthy female population, and possible consequences for temperament, depression and suicide. *J Affec Disorders* 143:(1-3) pp. 75-83.
IF: 3.517

Gonda X, Fountoulakis K N, Csukly G, Bagdy G, Pap D, Molnár E, Laszik A, Lazary J, Sarosi A, Faludi G, Sasvari-Szekely M, Szekely A, Rihmer Z (2011) Interaction of 5-HTTLPR genotype and unipolar major depression in the emergence of aggressive/hostile traits *J Affec Disorders* 132:(3) pp. 432-437.

IF: 3.517

Benko A, Lazary J, Molnar E, Gonda X, Tothfalusi L, Pap D, Mirnics Z, Kurimay T, Chase D, Juhasz G, Anderson IM, Deakin JFW, Bagdy G (2010) Significant Association Between the C(-1019)G Functional Polymorphism of the HTR1A Gene and Impulsivity. *Am J Med Gene Part B* 153B:(2) pp. 592-599.

IF: 4.156

Kitka T, Adori C, Katai Z, Vas S, Molnar E, Papp RS, Toth ZE, Bagdy G (2011) Association between the activation of MCH and orexin immunoreactive neurons and REM sleep architecture during REM rebound after a three day long REM deprivation. *Neurochem Int* 59:(5) pp. 686-694.

IF: 2.857

Kitka T, Katai Z, Pap D, Molnar E, Adori C, Bagdy G (2009) Small platform sleep deprivation selectively increases the average duration of rapid eye movement sleep episodes during sleep rebound. *Behav Brain Res* 205:(2) pp. 482-487.

IF: 3.220

Kirilly E, Molnar E, Balogh B, Kantor S, Hansson SR, Palkovits M, Bagdy G (2008) Decrease in REM latency and changes in sleep quality parallel serotonergic damage and recovery after MDMA: a longitudinal study over 180 days. *Int J Neuropsychop* 11:(6) pp. 795-809.

IF: 4.378

Gyongyosi N, Balogh B, Katai Z, Molnar E, Laufer R, Tekes K, Bagdy G (2010) Activation of 5-HT₃ receptors leads to altered responses 6 months after MDMA treatment. *J Neural Transm* 117:(3) pp. 285-292.

IF: 2.597

Ando RD, Adori C, Kirilly E, Molnar E, Kovacs GG, Ferrington L, Kelly PAT, Bagdy G (2010) Acute SSRI-induced anxiogenic and brain metabolic effects are attenuated 6 months after initial MDMA-induced depletion. *Behav Brain Res* 207:(2) pp. 280-289.

IF: 3.393

Kantor S, Jakus R, Molnar E, Gyongyosi N, Toth A, Detari L, Bagdy G (2005) Despite similar anxiolytic potential, the 5-hydroxytryptamine 2C receptor antagonist SB-242084 [6-chloro-5-methyl-1-[2-(2-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-5-yl carbamoyl] indoline] and chlordiazepoxide produced differential effects on electroencephalogram power spectra. *J Pharmacol Exp Ther* 315:(2) pp. 921-930.

IF: 4.098

Balogh B, Molnar E, Jakus R, Quate L, Olverman HJ, Kelly PAT, Kantor S, Bagdy G (2004) Effects of a single dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on circadian patterns, motor activity and sleep in drug-naive rats and rats previously exposed to MDMA. *Psychopharmacology* 173:(3-4) pp. 296-309.
IF: 3.146

12 Köszönetnyilvánítás

A kutatássorozat az Európai Unió 6. keretprogram támogatásával létrehozott nemzetközi konzorcium, a NewMood projekt keretében valósult meg (LSHM-CT-2004-503474, HRF T03298/2000). Munkánkat a Semmelweis Egyetem PhD ösztöndíjas programja, a TAMOP-4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001 és az ETT 318/041/2009 programok segítették.

Elsősorban köszönettel tartozom Prof. Dr. Bagdy György témavezetőmnek szakmai irányításáért, megértéséért és köszönöm a lehetőséget, hogy az elmúlt 10 évben a laboratóriumában végezhettem kutatásaimat.

Szeretnék köszönet mondani Gonda Xéniának a hosszú évek alatt nyújtott felmérhetetlen mennyiségű szakmai és emberi támogatásáért.

Ez a kutatás nem valósulhatott volna meg a munkacsoport régi és újabb tagjai nélkül, akik rövidebb-hosszabb ideig együttműködve, együttgondolkodva segítették munkámat.

Köszönöm a szűkebb csoport: Juhász Gabriella, Pap Dorottya, Benkő Anita, Lazáry Judit és a tágabb csoport: Kítka Tamás, Kátai Zita, Kostyalik Diána, Petschener Péter, Vas Szilvia, Anhauer Egonné, Módosné Ányok Edit és Kántor Sándor tagjainak együttműködő segítségüket.

Köszönöm, a Soproni Erzsébet Kórház Pszichiátriai Osztályán dolgozó jelenlegi munkatársaimnak megértő támogatásukat, szakmai kérdésekben nyújtott segítségüket.

Köszönettel tartozom Szüleimnek, Családomnak a rengeteg erőért, motiválásért és az út mutatásáért. Kislányomnak, Emmának az „együttműködésért”.

Utoljára is hálával és kimondhatatlan köszönettel tartozom Tamásnak, aki a lelegejétől támogatva, noszogatva, kifogyhatatlan türelemmel és kitartással követi munkám alakulását.

13 Függelék

Szezonális Mintázat Becslő Slála Seasonal Pattern Assessment Questionnaire

1. Minden kérdésnél csak egy választ jelöljön!

Milyen mértékű változások tapasztal, az évszakok váltakozásával, az alább felsoroltak közül?

	Nem változik	Kevésbé változik	Enyhén változik	Jelentősen változik	Szélsőségesen változik
A. alvás mennyisége					
B. társas aktivitása					
C. hangulata (általában a közérzete)					
D. súlya					
E. étvágya					
F. energia szintje					

2/A

Az első kérdés alapján: ha tapasztal változásokat az évszakokkal összefüggően, ezek jelentenek önnek problémát?

Igen Nem

2/B

Ha igen, akkor ez **mekkora** problémát jelentenek?

Enyhe Kevés Jelentős Komoly Lebénító

Szezonális Egészség Kérdőív Seasonal Health Questionnaire

Kérjük az elmúlt tíz évvel kapcsolatos emlékei és tapasztalatai alapján töltsse ki a kérdőívet. **Kérjük, addig válaszoljon a kérdésekre, amíg az instrukciók nem jelzik, hogy álljon meg, ez utóbbi esetben hagyja abba a kitöltést!**

A. az elmúlt 10 évben volt olyan időszak, amelyben a következőket tapasztalta?

	Igen	Nem
1. Érzett napokon át tartó szomorú, komor, sötét hangulatot?		
2. Képtelenné vált olyan dolgokban örömet találni, amikben előtte igen?		
3. Elvesztette az érdeklődését olyan dolgok iránt, amelyeket máskor érdekesnek talált?		

4. Fáradtnak és nyüzötnak érezte magát pedig nemis dolgozott sokat?		
5. Kevesebb energiája volt, mint máskor?		

Ha mindegyik válasza NEM, akkor fejezze be a kitöltést!

Ha csak egy IGEN válasza is van, akkor ez(ek) az epizódok tovább tartott(ak) két hétnél?

Igen Nem

Ha NEM, akkor fejezze be a kitöltést!

Ha IGEN, folytassa....

B. abban az időben, amikor ezek a problémák jelentkeztek, az alábbiak közül melyiket tapasztalta? (Mindegyik kérdésre válaszoljon!)

	Igen	Nem
6. Vesztett a magabiztosságából és önbecsüléséből?		
7. Bűnösnek vagy szégyenkezve érezte magát?		
8. Képtelen volt koncentrálni?		
9. Képtelen volt döntéseket hozni vagy tisztán gondolkozni?		
10. Görcsösnek, sértődöttnek, vagy türelmetlennek érezte magát?		
11. Mozdulatait meglassultnak érezte?		
12. Úgy érezte nem érdemes élni?		
13. Gondolt a halálra?		
14. Jelentősen megváltozott az étvágya?		
15. Jelentősen megváltoztak az alvási szokásai?		
16. Legalább 3 kg-mal nőtt vagy csökkent a testsúlya?		

Ha mindegyik válasza NEM, akkor fejezze be a kitöltést!

Ha volt IGEN válasza, folytassa....

C. Az elmúlt 10 évben, hányra becsüli a fentiekhez hasonló epizódok számát?

1 2 3 4 5 több mint 5

Ha 1 volt a válasza, hagyja abba a kitöltést!

Ha 2 vagy több folytassa...

D. Azok az epizódok, amiket az előbb bemutatunk, inkább az év egy bizonyos évszakában jelentkeznek? (csak az egyik választ jelölje!)

Igen Nem

Ha NEM, akkor fejezze be a kitöltést!

Ha IGEN, folytassa...

E. Kérjük, válaszoljon a következő kérdésekre, hogy kiderüljön, hogy az elmúlt 10 évben milyen kapcsolatban álltak az ön epizódjai az évszakokkal!

1. A tünetek melyik évszakokban voltak a legjellemzőbbek? (Kérjük, csak EGY választ jelöljön!)

Tavasz Nyár Ősz Tél

2. Az elmúlt 10 év során összesen, hány évszakra jellemző epizódot tapasztalt? (Kérjük, csak EGY választ jelöljön!)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Közülük hány fordult elő az elmúlt 2 évben? (Kérjük, csak EGY választ jelöljön!)

0 1 2

4. Fordult már elő, hogy egy évszakra jellemző epizód 2 egymást követő évben jelentkezett?

igen nem

5. Fordult már elő, hogy egy évszakra jellemző epizód, 3 egymást követő évben jelentkezett?

igen nem

6. Meg tudja határozni azt/azokat a hónapokat, amikor az epizódok kezdődnek? (Itt több választ is jelölhet!)

január február március április május június
 július augusztus szeptember október november december

7. Meg tudja határozni azt/azokat a hónapokat, amikor az epizódok befejeződnek?

január február március április május június
 július augusztus szeptember október november december

F. Ha az E. részben egy évszakra jellemző epizód rajzolódott ki, akkor azon kívül előfordult-e az elmúlt 10 évben, hogy másik évszakban is jelentkezett ilyen epizód (még akkor is, ha érthető, külső okokból történt is?) Kérjük, csak EGY választ jelöljön!

igen nem

Ha NEM, akkor fejezze be a kitöltést!

Ha IGEN, folytassa...

1. Hány másik olyan epizódja volt, amely kívül esett a szokásos évszakon? Kérjük, csak EGY választ jelöljön!

0 1 2 3 4 5 több mint 5

2. Ezek közül jelentkezett-e valamelyik az elmúlt 2 évben?

igen nem

CNR1 gén SNP-k	GSS			SHQ		
	kodom	dom	rec	kodom	dom	rec
rs2180619	0.861	0.641	0.658	0.080	0.035	0.936
rs806379	0.443	0.857	0.211	0.501	0.459	0.270
rs1535255	0.913	0.732	0.867	0.231	0.197	0.183
rs2023239	0.934	0.777	0.867	0.226	0.190	0.183
rs806369	0.550	0.347	0.836	0.272	0.749	0.158
rs1049353	0.207	0.084	0.928	0.338	0.387	0.345
rs4707436	0.242	0.092	0.649	0.590	0.390	0.763
rs12720071	0.660	0.744	0.365	0.908	0.783	0.682
rs806368	0.359	0.750	0.220	0.563	0.284	0.723
rs806366	0.113	0.600	0.038	0.332	0.139	0.527
rs7766029	0.377	0.192	0.375	0.783	0.496	0.963

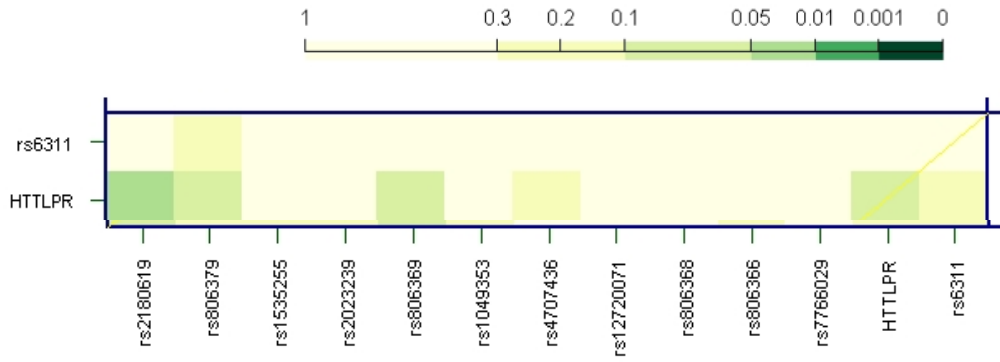
27. táblázat A CNR1 gén SNP-inek asszociációs vizsgálata a GSS és az SHQ skálákon három (kodomináns, domináns és recesszív) genetikai modellben. Csak a vonatkozó *p* értékeket tüntettük fel.

GSS			
global-stat =			
4.5566			
p-val = 0.616			
Haplotypes	Hap-Freq	Hap-score	sim p-val
AATT	27.622	0.7135	0.456
GATT	27.163	0.26013	0.804
ATTT	23.724	-0.64509	0.529
GTGC	8.849	0.89176	0.354
ATGC	6.865	-1.40781	0.175
GTTT	5.704	-0.43361	0.67

28. táblázat A CNR1 haplotípuselemzés a Globális Szezonális Skála (GSS) pontszámaira.

GSS			
global-stat =			
6.22443			
p-val = 0.524			
Haplotypes	Hap-Freq	Hap-score	sim p-val
TGGATCT	32.403	-0.71708	0.48
CAAATTC	23.615	1.38076	0.178
CGGATCC	16.863	-0.36586	0.717
CGGACTT	12.730	-0.29748	0.788
CGGGCTC	8.772	0.42959	0.655
CGGATCT	3.824	-1.53617	0.128

29. táblázat A CNR1 haplotípuselemzés a Globális Szezonális Skála (GSS) pontszámaira.



16. ábra Az SHQ csoportok gén-gén interakciós elemzése a CNR1 gén polimorfizmusok és az 5HTR2A rs6311 polimorfizmus között.