

MTA Doktori Értekezés

Tézisei

**Az endokannabinoid rendszer szerepe a  
pszichés zavarokban: molekuláris biológiai és  
klinikai vizsgálatok**



Dr. Lazáry Judit

Országos Mentális, Ideggyógyászati és  
Idegsebészeti Intézet

Budapest

2021

## Tartalomjegyzék

	Rövidítések listája	3
<b>1.</b>	<b>Bevezetés</b>	5
<b>2.</b>	<b>Célkitűzések</b>	6
<b>3.</b>	<b>Módszerek</b>	8
3.1.	Vizsgálati alanyok	8
3.1.1.	A genetikai asszociációs vizsgálatok alanyai	8
3.1.2.	A klinikai vizsgálati minták alanyai	8
3.3.	Genetikai vizsgáló módszerek	9
3.4.	A kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavar klinikai vizsgálatának protokollja	11
3.5.	Az rTMS kezeléssel kapcsolatos vizsgálat protokollja	11
3.6.	A szérum endokannabinoidok szintjének mérése	12
3.7.	Statisztikai módszerek	12
3.7.1.	A genetikai asszociációs vizsgálatok statisztikai módszerei	12
3.7.2.	A kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavarral kapcsolatos vizsgálat statisztikai módszerei	13
3.7.3.	Az rTMS kezeléssel kapcsolatos vizsgálatban alkalmazott statisztikai módszerek	13
<b>4.</b>	<b>Eredmények és Megbeszélés</b>	14
4.1.	A CNR1 gén promóter és az 5-HTT promóter variánsainak és a szorongásra való hajlam összefüggése	15
4.2.	A FAAH és CNR2 gén és a gyermekkori trauma hatása az affektív fenotípusra	16
4.3.	Az eCB jelátviteli útvonal genetikai elemzése a szorongásos és depressziós fenotípussal összefüggésben	19
4.4.	A kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavar klinikai vizsgálata	20
4.5.	Az rTMS kezelés hatása a terápia rezisztens depresszió tüneteire és a szérum endokannabinoidik koncentrációjára	22
5.	Új megállapítások	24
6.	Az értekezés alapjául szolgáló publikációk jegyzéke	25
7.	Köszönetnyilvánítás	26
8.	Tudományometriai táblázat	28

## Rövidítések listája

2-AG	2-arachinoidoil-glicerol
5-HT	szerotonin
5-HTT	szerotonin transzporter
5-HTTLPR	szerotonin transzporter polimorf régiója
ACC	anterior cingulate cortex
AEA	anandamide
ANOVA	analysis of variance
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	brain-Derived Neurotrophic Factor
BSI	Brief Symptom Inventory
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
CB1R	1-es típusú kannabinoid receptor
CB2R	2-es típusú kannabinoid receptor
CBD	kannabidiol
CGI-I	clinical global impression-improvement
CGI-S	clinical global impression-severity
CHA	gyermekkori traumák száma
CHQ	Childhood Adversity Questionnaire
CMP	cannabis for medical purpose
Cnbs <sub>0</sub>	kannabiszt nem használó betegcsoport
Cnbs <sub>1</sub>	kannabiszt használó betegcsoport
CREB	cAMP kapcsolt régióhoz kötött fehérje
DALY	disability-adjusted life year
DBS	deep brain stimulation
DNS	Dezoxiribonukleinsav
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
eCB	endokannabinoid
ECT	electroconvulsive therapy
FAAH	fatty acid amid hydrolase
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
GABA	gamma aminobutyric acid
GxE	gén-környezet interakció
GxG	gén-gén interakció
GxGxE	gén-gén-környezet interakció
GIRK	G-protein gated inwardly rectifying K <sup>+</sup> channel
GLM	Generalized Linear Model
GPCR	G-protein-coupled receptor
GWAS	genome-wide association study
HA	Harm Avoidance
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal axis
HPLC	High-performance liquid chromatography
ISI	Insomnia Severity Index
KCNJ6	subunit 6 of J family of inwardly rectifying K <sup>+</sup> channel gene
KCNJ3	subunit 3 of J family of inwardly rectifying K <sup>+</sup> channel gene
LTCC	feszültségfüggő kalcium csatorna
MAGL	monoacilglicerol lipáz
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAF	minor allele frequency
MAPK	mitogén-aktivált protein kináz
MDD	major depressive disorder

mOFC	medial orbitofrontal cortex
NEA	N-aciletanolamin
NEO-PI-R	NEO Personality Inventory
NS	Novelty Seeking
OR	odds ratio
RD	Reward Dependency
RRS	Ruminative Response Scale
RSQ	Response Style Questionnaire
SCID-II	Structured clinical interview for DSM-V Axis II disorders
SCL-90-R	Symptom Checklist-90-Revised
SCWT	Stroop Color-Word Test
SHAPS	Snaith-Hamilton Pleasure Scale
SNP	single nucleotide polymorphism
SNRI	selective norepinephrine reuptake inhibitor
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
STAI-S	állapot szorongás alskála
STAI-T	vonás szorongás
TCA	tricyclic antidepressant
THC	$\Delta$ -9-tetra-hidrokanabinol
TMS	transzkraniális mágneses stimuláció
TMT-A	Trail making test-A
TMT-B	Trail making test-B
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire
VNS	vagus nerve stimulation
WHO	World Health Organization
ZSDS	Zung Self-Rating Depression Scale

## 1. Bevezetés

A XX. század orvostudományi felfedezéseknek köszönhetően jelentősen javult a népesség várható élettartama, ugyanakkor a nyugati társadalmakban a kényelmesebb életmód, az emelkedő életszínvonal a pozitív hatások mellett negatív következményekkel is járt az egészségi állapotot illetően. Ezért új kockázati tényezők, úgy mint a túlzásba vitt táplálkozás, pszichológiai stressz, az alvási mintázat megváltozása, melyek emelik az obezitás, a szorongásos és depressziós zavarok és a diabetes mellitus kockázatát. Mindezeknek a kórállapotoknak a kialakulásában jelentős szerepet játszik az endokannabinoid (eCB) rendszer, ezért a kutatások széles skálájának fókuszában az eCB rendszer áll.

Az eCB rendszerre ható, évezredek óta használatos kannabisz annak ellenére, hogy a szkizofrénia kockázatát emelő hatását támasztják alá jelentős adatok, napjainkban egyre több országban legálissá vált. A kannabidiol (CBD) számos orvosi indikációban gyógyszerhatóanyagként jelent meg, valamint gyógyhatású készítményként szabadon hozzáférhető többek között szorongás, depresszió és alvászavar enyhítésének ígéretével, miközben a CBD klinikai vizsgálatai jelentős anxiolitikus vagy antidepresszív hatását nem sikerült igazolni RCT körülmények között. Ugyanakkor a CB1 receptor antagonistá rimonabant, mely hatékony fogyasztszerként került piacra, szuicid rizikót növelő mellékhatása miatt visszavonásra került és a központi idegrendszeri (CNS) gyógyszerfejlesztés során előtérbe kerülő zsírsav amid hidroláz (fatty acid hidroláz, FAAH) inhibitorok anxiolitikumként való fejlesztése a tesztelése során bekövetkezett haláleset miatt végleg leállt. A preklinikai, klinikai és naturalisztikus beszámolók tehát továbbra is ellentmondásosak. Kutatásaink során azt vizsgáltuk, hogy vajon genetikai és környezeti (stressz) hatások különbségei magyarázhatják-e ezeket az ellentmondásokat az eCB rendszer affektív regulációban betöltött szerepén keresztül.

Kutatásainkban a gyermekkori trauma, mint korai életkorban ható stressz moduláló hatását vizsgáltuk az eCB kandidáns génjeinek (CB1R, CB2R, FAAH) funkcionális polimorfizmusaival interakcióban átlagos populációs mintában, valamint az eCB jelátviteli útvonal genetikai markereinek, mintegy 19 000 SNP-nek a hatásait a szorongásos, valamint depressziós fenotípusra nézve.

Klinikai kutatásainkban elemeztük a kannabiszt használó és nem használó szkizofréniaspektrumzavarban szenvedő betegek közötti klinikai és pszichofarmakológiai különbségeket. Továbbá a terápiarezisztens depresszióban szenvedő betegek tüneti javulását és a szérumban eCB (2-AG, valamint AEA) szint változását mértük rTMS kezelés hatására.

## 2. Célkitűzések

A vizsgálataink célja az eCB rendszer és a pszichés tünetek összefüggéseinek feltárása volt.

I. A vizsgálatok első csoportjában genetikai asszociációs elemzéseket végeztünk átlagos populációs mintában és azt analizáltuk, hogy van-e szignifikáns kapcsolat az eCB rendszer genetikai variánsai, a gyermekkori trauma, mint stresszkeltő környezeti hatás és az affektív vulnerabilitás között. A kutatásban célul tűztem ki, hogy feltárjam, van-e összefüggés

1. a CB1R gén promóter polimorfizmusainak hatása és a szorongásos fenotípus variáciája között;
2. a CB1R gén promóter és a szerotonin transzporter gén promóter polimorfizmusainak (5-HTTLPR) interakciós hatása és a szorongásos fenotípus variáciája között;
3. a FAAH gén enzimaktivitást befolyásoló funkcionális polimorfizmus és a szorongásos fenotípus és/vagy depressziós fenotípus variáciája között;
4. a FAAH gén enzimaktivitást befolyásoló funkcionális polimorfizmus hatását módosító gyermekkori trauma és szorongásos, depressziós fenotípus variáciája között;
5. a CB2R genetikai variánsa és az affektív fenotípus variánsok között;
6. a CNR2 genetikai variánsai, a gyermekkori trauma és az affektív variánsok között;
7. a CNR2 és a FAAH genetikai variánsai, a gyermekkori trauma és az affektív variánsok között;
8. az eCB jelátviteli útvonal genetikai markereinek hatása és a szorongásos, depressziós fenotípus variáciája között 2 független mintában;
9. az eCB jelátviteli útvonal genetikai markereinek a gyermekkori traumával interakcióban és a szorongásos, depressziós fenotípus variáciája között 2 független mintában;
10. a KCNJ6 és a CREB1 gének önálló és interakciós hatása a ruminatív válaszadási stílus (RRS pontszám) variáciája között.

II. A vizsgálatok második felében szkizofréniaspektrumzavarban szenvedő klinikai mintán belül azt elemeztük, hogy a kannabiszt használó és kannabiszt nem használó alcsoportok között. A vizsgálatban a következő kérdésekre kerestünk válaszokat: feltárható-e jelentős klinikai különbség a kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavar (Cnbs<sub>1</sub>) és a kannabiszt nem használó szkizofréniaspektrumzavarban szenvedő (Cnbs<sub>0</sub>) csoportok között

11. nem és életkor
12. familiáris anamnézis
13. szuicidalis anamnézis
14. hospitalizáció időtartama
15. tüneti profil

16. alkalmazott gyógyszerek típusa
17. alkalmazott gyógyszerek dózisa
18. globális klinikai állapot felvételkor (CGI-S) és távozáskor (CGI-I) vonatkozásában?

III. A klinikai vizsgálatok másik csoportjában a major depresszív zavarban szenvedő pácienseknél mértük a klinikai változását részletes fenotípus mérő eszközökkel és a szérumban endokannabinoidok (AEA és 2-AG) koncentrációját rTMS kezelése előtt és után közvetlenül (vizit<sub>1</sub>-től vizit<sub>2</sub>-ig) és a kezelés után 2 héttel (vizit<sub>3</sub>). A vizsgálatban célul tűztük ki, hogy megállapítsuk, van-e összefüggés az rTMS kezelés hatása és

19. az általános depressziós tünetek (MADRS, BDI)
20. a szorongásos tünetek (BAI)
21. az alvászavar (ISI)
22. az anhedónia (SHAPS)
23. a neurokognitív funkciók (TMT-A és TMT-B) változása között?

Megvizsgáltuk, hogy hogyan változik a szérumban 2-AG és AEA koncentráció átlagértéke a kiindulópontban mért adatokhoz képest az rTMS kezelés

24. után közvetlenül (vizit<sub>2</sub>) mért időpontban
25. a kezelést követő 2 hét után (vizit<sub>3</sub>)?

Továbbá kíváncsiak voltunk, vajon van-e korreláció a szérumban 2-AG és az AEA koncentráció változásának és az általános depressziós tünetek, a szorongásos tünetek, az alvászavar, az anhedónia és a neurokognitív tünetek változásának mértéke között

26. a kezelés előtt (V1) és a kezelés után közvetlenül mért időpontra (V2) vonatkozóan és
27. a kezelés előtt (V1) és a kezelés utáni 2. hét végén mért időpontra (V3) vonatkozóan.

### 3. Módszerek

#### 3.1. Vizsgálati alanyok

##### 3.1.1. A genetikai asszociációs vizsgálatok alanyai

A genetikai asszociációs vizsgálatok során az átlag populációt reprezentáló, 1000 önkéntes, magyar felnőtt személyt vontunk be.

Az eCB jelátviteli útvonal genetikai asszociációs vizsgálata során a magyar minta mellett feldolgoztuk a manchesteri konzorciumi partnerünk által gyűjtött adatokat is, mely mintegy 1200 személyből áll. A rumináció genetikai asszociációs vizsgálatában a würzburgi konzorcialis partnerünk mintája is szerepel az elemzésben, mely további 565 személyiségzavarral küzdő járó- és fekvőbeteg intézményben kezelt páciens szerepelt. A személyiségzavart a DSM-IV kritérium rendszer alapján és a SCID-II alkalmazásával állapították meg.

##### 3.1.2. A klinikai vizsgálati minták alanyai

A kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavarral kapcsolatos vizsgálatba 85 szkizofréniaspektrumzavar miatt hospitalizált pácienszt vontunk be a Nyírő Gyula Kórház 1. Pszichiátriai Osztályáról és a Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztályáról.

Az rTMS kezeléssel kapcsolatos klinikai vizsgálatba összesen 18 felnőtt személyt vontunk be a Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb Klinikai és Mentálhigiénés Osztályáról (5 férfi és 23 nő; életkor:  $47,7 \pm 12,1$  év), akik terápia rezisztens major depresszív zavarban szenvedtek legalább 1 éve.

#### 3.2. Fenotípus kérdőívek

A genetikai asszociációs vizsgálatokban alkalmazott kérdőívek vizsgálatokban alkalmazott kérdőíveket az 1. táblázat foglalja össze.

**1. táblázat** A genetikai asszociációs vizsgálatokban alkalmazott kérdőívek

Magyar név	Eredeti név	Rövidítés	Mit mér?	Tételek száma, alskálák
Háttér kérdőív	Background questionnaire	BQ	egyéni és családi anamnézis, tanulmányok, szocioökonómiai körülmények	22 tétel
Rövid	Brief Symptom Inventory	BSI	depressziós,	26 tétel



tünetleltár				szorongásos, obszesszív-kompulzív tünetek (tünetbecslés)	BSI-DEP BSI-ANX
Állapot-Vonás Szorongás kérdőív	State-Trait Inventory	Anxiety	STAI	állapot és vonás szorongás (tünetbecslés)	40 tétel STAI-S STAI-T
Zung Depresszió Skála	Zung Depression Scale	Self-rating	ZSDS	depressziós tünetek (tünetbecslés)	20 tétel
Affektív Temperamentu m Skála	Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris and San Diego- Autoquestionnaire		TEMPS-A	affektív temperamentumok (pszichometriai kérdőív)	110 tétel depresszív, szorongásos, ciklotím, irritábilis, hipertím
Gyerekkori Trauma kérdőív	Childhood Questionnaire	Adversity	CHA	gyerekkori trauma (retrospektív)	5 tétel
Válaszadási Stílus Skála,	Response Questionnaire,	Style	RSQ; RRS	Ruminatív válaszadási stílus	10 tétel
Ruminatív Válaszadási Stílus alskála	Ruminative Scale	Response			

Az rTMS kezeléssel kapcsolatos vizsgálatban mindegyik tesztet elvégeztek a kezelés előtt (vizit<sub>1</sub>; V1); közvetlenül a kezelés után (vizit<sub>2</sub>; V2) és 2 héttel a kezelést követően (vizit<sub>3</sub>; V3).

A depresszió súlyosságát a MADRS skála és a Beck Depresszió Kérdőív (Beck Depression Inventory, BDI) segítségével mértük és monitoroztuk. A szorongásos tüneteket a Beck-féle Szorongás Leltárral, az anhedóniát a SHAPS segítségével, az alvászavart az Insomnia Severity Index (ISI) alkalmazásával mértük. A figyelem, a munkamemória és a feldolgozási sebesség vizsgálatára a Trail Making Teszt (TMT-A és TMT-B) (Partington, 1949), valamint a Stroop teszt (Stroop Color-Word Test, SCWT) Golden-féle verzióját alkalmaztuk (Golden, 1975).

### 3.3. Genetikai vizsgáló módszerek

A genetikai elemzéshez a vizsgálati alanyok szájnyálkahártya mintát szolgáltatottak, melyből Freeman és mtsai által leírt módszer alapján történt a DNS izoláció (Freeman *et al.*, 2003). A DNS mintákat a feldolgozásig -80 fokos hűtőben tároltuk. A DNS kvalitatív és kvantitatív meghatározása NanoDrop B-100 spektrofotométerrel történt és a minták hígítása

egységesen 20ng/μl koncentrációra történt. Az SNP azonosítására a Sequenom MassArray technológia (Sequenom Inc., CA, USA) alkalmazásával a Manchesteri Egyetemen Centre for Integrated Genomic Medical Research laborjában került sor. A post-PCR egybázis primer extenziója iPLEX™ assay segítségével történt a gyártó előírása szerint. A genotípezálás a fenotípusra nézve vakon történt. Minden laboratóriumi munkafolyamat az ISO 9001:2000 minősítésnek megfelelően került kivitelezésre. A vizsgálatban szereplő SNP-k jellemzőit a 2.táblázat mutatja be.

**2.táblázat** A genetikai asszociációs vizsgálatokban szereplő polimorfizmusok fontosabb paraméterei

	Pozíció	Gén régió	Funkció	MAF
<b>CNR1</b>				
rs2180619	chr6:88168233	5' régió	konvencionális promóter	41,2% (G)
rs806379	chr6:88151548	intron 2	alternatív promóter	45,4% (T)
rs1535255	chr6:88151489	intron 2	alternatív promóter	15,4% (G)
rs2023239	chr6:88150763	intron 2	alternatív promóter	15,1% (C)
<b>CNR2</b>				
R63Q (rs1573462811)	chr2:73902421	exon 2	AS csere (Arg63Gln)	47,5%(Q)
<b>FAAH</b>				
C385A (rs324420)	chr1:46405089	exon 3	AS csere (Pro129Thr)	21% (A)
<b>KCNJ6</b>				
rs2070995	chr21:37714662	Exon 3	Pro165Pro	22,6% (T)
<b>CREB1</b>				
rs2253206	chr2:207527254	5' régió	promóter	48,7% (G)

Az eCB jelátviteli útvonal genetikai elemzéséhez a teljes genom asszociációs vizsgálatunk adatait használtuk fel. A genotípezálás Illumina CoreExom PsychChip (Illumina, SanDiego, CA, USA) alkalmazásával történt, melynek során 573 141 variáns azonosítása került sorra. A genomikai pozíciók meghatározása a GRCh37/hg19 ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF\\_000001405.13/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000001405.13/)) alapján történt. A kvalitatív kontroll és az imputációs procedúra Coleman és mtsai által javasolt módszerrel történt

(Coleman *et al.*, 2016). A teljes genom asszociációs vizsgálat részleteit illetően utalok korábban publikált közleményünkre (Eszlari *et al.*, 2019).

Az elemzéshez 18897 SNP-t választottunk ki az eCB szignalizációhoz tartozó receptorokat, metabolikus enzimeket, valamint transzport fehérjéket kódoló 119 gén területéről a Kyoto Encyclopedia of Genes and Genoms (KEGG) adatbázis alapján (<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>). A gének kiválasztásához a map04723-at választottuk, amely 119 gén szelekcióját eredményezte (last update: 4/17/2017, Kaneshia Laboratories). Miután ellenőriztük a KEGG gének listáját és az ezekhez a genetikai lókuszokhoz tartozó genotípezált, annotált SNP-inket, meghatároztuk azt az SNP készletet, amely az analízisre alkalmas. A szelektált gének és a tőlük  $\pm 10\text{kb}$ -nyira található régióból kiválasztottuk a gének promóter régióiban elhelyezkedő SNP-eket. A szelekciós kritériumok a következők voltak: call rate > 99%; MAF > 1%; HWE  $p > 1 \times 10^{-5}$ . A gének pozíciói a hg19 RefGene adatbázis alapján kerültek azonosításra (<http://grass.cgs.hku.hk/limx/kgg/index.html>).

### 3.4. A kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavar klinikai vizsgálatának protokollja

A vizsgálati protokoll szerint a 35 évnél idősebb és korábbi hospitalizáció kizárási kritérium volt. A diagnózis és az anamnézis alapján két csoportot képeztünk: a Cnbs<sub>0</sub> csoportba azok a betegek kerültek, akiknél az anamnézisében nem szerepelt kannabisz használat (n=43), míg azok a pszichotikus tüneteket produkáló páciensek, akik legalább 1 évig kannabisz fogyasztásáról számoltak be, a Cnbs<sub>1</sub> csoportba kerültek (n=42). Az utóbbi csoportba tartozók napi 0,5-1g kannabisz használatáról számoltak be. Az aktuális kannabisz fogyasztást standard vizelet gyorstesztel igazoltuk a felvétel során. A szkizofréniaspektrumzavar diagnózisát pszichiáter szakorvos állapította meg a DSM-IV diagnosztikai kritériumok alapján. Az egyéni és családi anamnéziséből, a pszichés státuszról és a kezeléssel kapcsolatos klinikai adatokat az elektronikai orvosi adatbázisból nyertük. A felvételnél és az emissziókor jellemző általános klinikai állapot súlyosságát a Globális Klinikai Skála (Clinical Global Impression Scale, CGI-S) és az Általános Klinikai Javulás Skála (Clinical Global Improvement Scale, CGI-I) segítségével értékeltük (Guy, 2000).

### 3.5. Az rTMS kezeléssel kapcsolatos vizsgálat protokollja

Az rTMS kezeléshez Magstim Rapid 2 terápiás rendszert használtunk 70mm-es léghűtéses nyolcas formájú tekerccsel. Bilaterális stimulációs technikát alkalmaztunk a két oldalon különböző beállításokkal. A stimuláció lokalizációját a Beam szerinti módszerrel (Beam *et al.*, 2009) határoztuk meg a motoros küszöb azonosítását követően. A pácienseknél 2x5 napon át alkalmaztuk a kezelést (14 nap alatt összesen 10 alkalommal). A baloldali DLPFC felett 10Hz-es intenzitású impulzust alkalmaztunk, az impulzus intervallum 4 szekundum, az intertrain intervallum 23 szekundum volt (kortikális neuron stimuláció kiváltása). Az egy ülés során leadott összipulzus szám 2000, a kezelés ideje átlagosan 22,5 perc volt a bal oldalon. A jobb oldalon folyamatos, 1Hz-es impulzust alkalmaztunk szünet

nélkül (inhibitoros hatás kiváltása). Az összipulzus szám ezen az oldalon 990 volt és átlagosan 16,5 percig tartott.

### 3.6. A szérum endokannabinoidok szintjének mérése

A vérmintákat a klinikai rutin vérvétellel megegyező módon végeztük mindhárom vizit alkalmával és mindig éhgyomorral, azonos időpontban és körülmények között. A mintákat 3000 x g paraméterrel beállított készülékkel centrifugáltuk és a szérumot -80 C-on tároltuk a feldolgozásig. 100 µl plazmamintához 300 µl kicsapószeret adtunk, ami 80 % metanol, 20% izopropanol volt, és tartalmazta a deuterált belső standardokat (100 ng/ml 2-AG-d<sub>5</sub> és 1 ng/ml AEA-d<sub>4</sub>). A mintákat ezután 18000 rpm fordulatszámmal 15 °C-on lecentrifugáltuk, a felülúszóból 10 µl-t injektáltunk a kromatográfiás rendszerbe. A kromatográfiás elválasztást egy Phenomenex Kinetex C18 kolonnán (50mm x 2,1 mm, 2.6 µm, 100 Å) végeztük gardiens elúciós módszerrel egy Perkin Elmer Series 200 típusú HPLC-s berendezéssel. A detektálást egy Sciex 4000 QTrap tömegspektrométerrel végeztük MRM módban. A mennyiségi meghatározást belső standard módszer biztosította.

### 3.7. Statisztikai módszerek

#### 3.7.1. A genetikai asszociációs vizsgálatok statisztikai módszerei

A vizsgált SNP-k egyedi hatásait a fenotípus variabilitással összefüggésben lineáris regresszió módszerrel (Generalized Linear Model, GLM) teszteltük a rizikó allél hordozást figyelembe véve additív, domináns és recesszív modellben, majd az egyes genotípus csoportok összehasonlításához post hoc tesztet végeztünk (Tukey's post hoc test). A gyermekkori trauma interakciós hatását a genetikai hatással együtt a fenotípus variabilitással összefüggésben szintén lineáris modellben vizsgáltuk. A többszörös tesztelést figyelembe véve a Bonferroni-féle kritérium szerint a p-értéket akkor tekintettük szignifikánsnak, amikor a 0,05 és a tesztek számának hányadosánál kisebb érték szerepelt. A statisztikai számításokhoz a PLINK v1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>), az SPSS 20.0 és az R 2.0 ('SNP assoc' package') (R Foundation for Statistical Computing, Austria) szoftvereket alkalmaztuk. A ritkább allél frekvencia (MAF) és a Hardy-Weinberg ekvilíbrio (HWE) számításához a HaploView 4.2. szoftvert használtuk. A vizsgálatok statisztikai erejének becslését a Quanto 1.2. szoftverrel végeztük.

Az endokannabinoid jelátviteli útvonal genetikai markerek és a fenotípus variabilitás összefüggéseit szintén az R 2.0 szoftverrel, azon belül a GWAST programban regressziós modell segítségével vizsgáltuk (Gogarten *et al.*, 2012). A tesztek eredményeinek p-értékét Wald teszt segítségével számolta a program és a p-értékek korrigálása Benjamini & Hochberg metodika szerint történt (Benjamini, 1995). A program az első 100 p-érték listáját adja meg, amelyek a legerősebb szignifikanciára utalnak. Ezeket a listákat grafikus ábrázolással, míg a top 10 p-értékkel bíró SNP-k listáját táblázatban mutatjuk be.

### 3.7.2 .A kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavarral kapcsolatos vizsgálat statisztikai módszerei

A kategórikus változók összehasonlítását khi négyzet próbával számoltuk és az esélyhányadost (odds ratio, OR) logisztikus regressziós próbával végeztük. A folytonos változók összehasonlítását a két csoport között t-teszttel és ANOVA tesztekkel végeztük, utóbbi esetben nemre és életkorra korrigált változókat használtunk. Az eredmények  $p$ -értékeit szignifikánsnak fogadtuk el 0,05 alatti és trendszintűnek 0,05 és 0,08 közötti érték esetén. A statisztikai elemzéseket az SPSS 23.0 szoftver alkalmazásával végeztük.

### 3.7.3. Az rTMS kezeléssel kapcsolatos vizsgálatban alkalmazott statisztikai módszerek

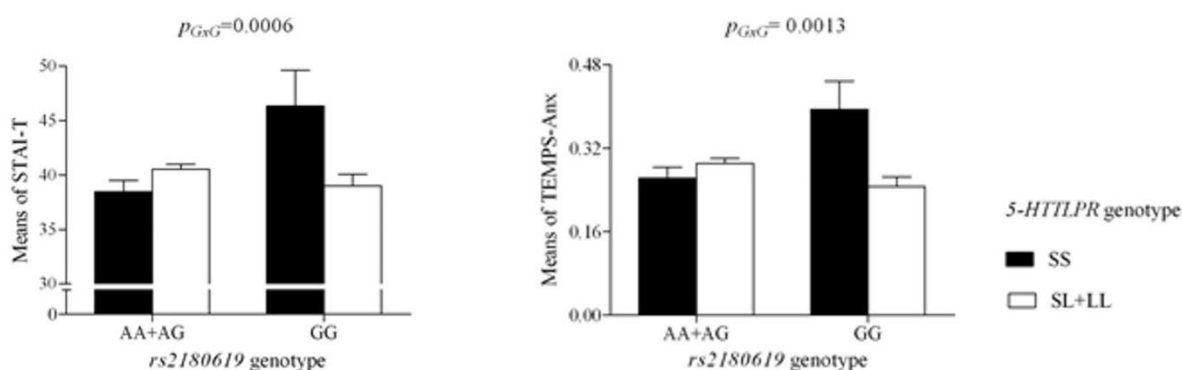
A kezelés előtti és kezelés utáni kérdőív pontszámokat hasonlítottuk össze a terápiás hatás mérése céljából. A változások korrelációjának tesztelése céljából a V1-nél mért értékekből kivontuk a V2-nél mért értékeket és a különbségek összefüggéseit vizsgáltuk. Ugyanígy tettünk a V1 és V3 időpontjában mért értékekkel. A korreláció kimutatására a Pearson-féle korrelációs próbát alkalmaztuk. Az életkor és a nem hatásait generalizált regressziós modellben vizsgáltuk. A különböző vizit időpontokban kiszámolt átlag értékek összehasonlításait páros t-próbával végeztük SPSS 24.0. szoftver segítségével. A  $p$ -értéket 0,05 alatti érték esetén fogadtuk el szignifikánsnak.

## 4. Eredmények és Megbeszélés

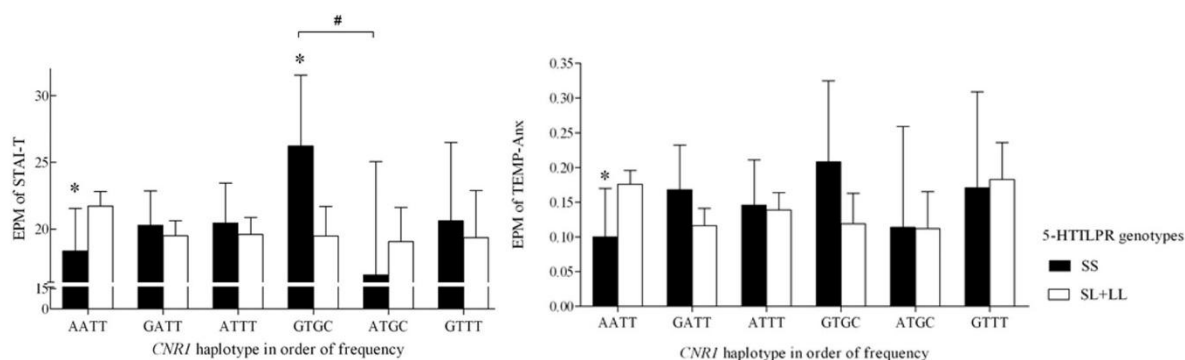
### 4.1. A CNR1 gén promóter és az 5-HTT promóter variánsainak és a szorongásra való hajlam összefüggése

A CNR1 gén polimorfizmusainak (rs2180619, rs806379, rs1535255 és rs2023239) egyedi hatásai nem bizonyultak szignifikánsnak a szorongásos fenotípus variációjára nézve. A CNR1 promóter polimorfizmus (rs2180619) és az 5-HTTLPR interakciós hatása szignifikánsnak bizonyult a BSI-ANX, a STAI-T és a TEMPS-Anx skála pontszámok variációjára (1.ábra). A CNR1 SNP-kből generált haplotípusok és az 5-HTTLPR interakciós hatása szintén szignifikáns összefüggést mutatott a STAI-T és a TEMPS-Anx becsült fenotípus átlagértékeivel (2.ábra).

**1.ábra** Az rs2180619 és az 5-HTLPR interakciója a szorongásos fenotípusra



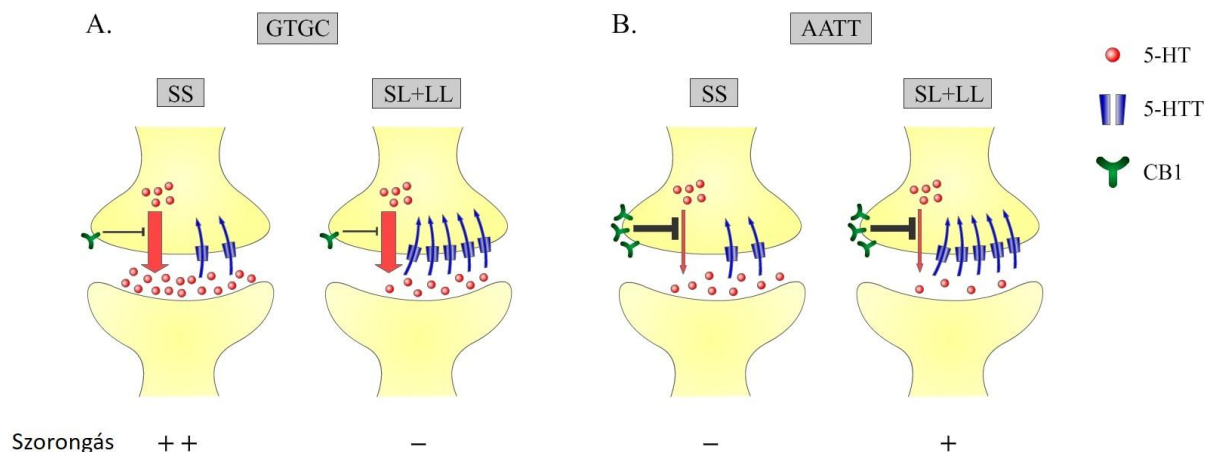
**2.ábra** A különböző CNR1 haplotípusok és az 5-HTTLPR genotípusok együttes hordozása eltérő szorongásos pontszámmal társul



A CNR1 vizsgált SNP-éhez tartozó transzkripciós faktor kötődési mintázat elemzése alapján a CNR1 gén expressziója, valamint irodalmi adatok alapján a szinaptikus 5-HT koncentrációt befolyásoló CB1R és 5-HTT funkció alapján a szorongásra való hajlam különböző fenotípusát a genetikai interakciónak a különböző szinaptikus 5-HT koncentrációt eredményező

hatásával magyarázzuk (3.ábra), melynek elsősorban az idegrendszeri fejlődés során lehet szerepe.

**3.ábra** A különböző haplotípusokkal együtt járó 5-HTTLPR allélhordozás eltérő szinaptikus 5-HT koncentrációt eredményezve határozza meg a szorongás szintjét



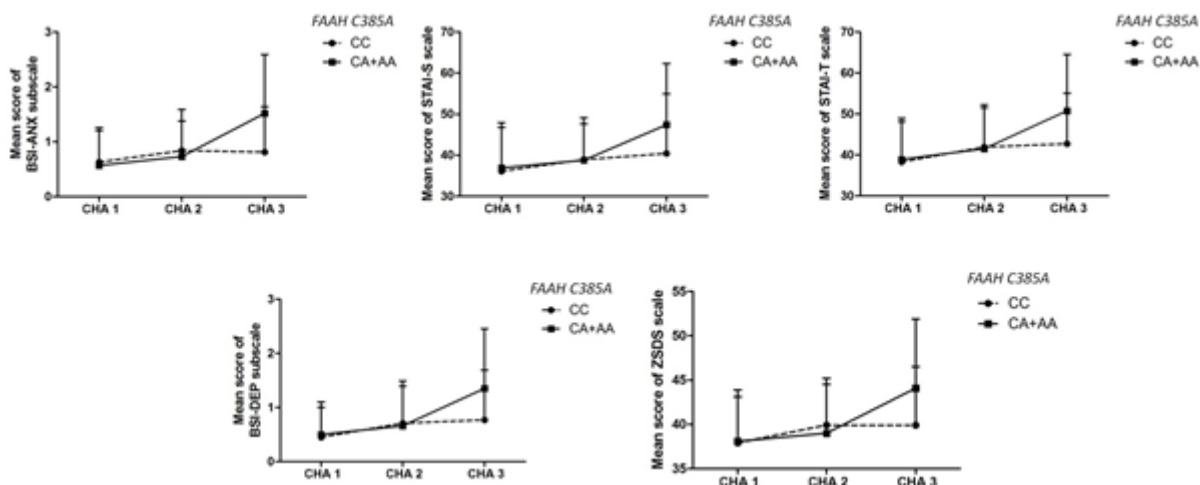
Eredményeink alapján a GTGC haplotípus és az SS genotípus által meghatározott extrém magas szinaptikus 5-HT koncentrációhoz tartozik a legmagasabb szorongás pontszám (A), ugyanakkor az AATT haplotípus és az L allél hordozása együtt a legalacsonyabb koncentrációt határozza meg, mely szintén magas szorongáspontszámmal jár együtt (B). A közepes koncentráció (GTGC+L allél és AATT+SS) átlagos pontszámot eredményez.

Az SS genotípus a CNR1 haplotípustól függően magas és alacsony szorongásos pontszámmal egyaránt járhat, ami az 5-HTTLPR-rel kapcsolatos ellentmondásos adatokat magyarázhatja.

#### 4.2. A FAAH és CNR2 gén és a gyermekkori trauma hatása az affektív fenotípusra

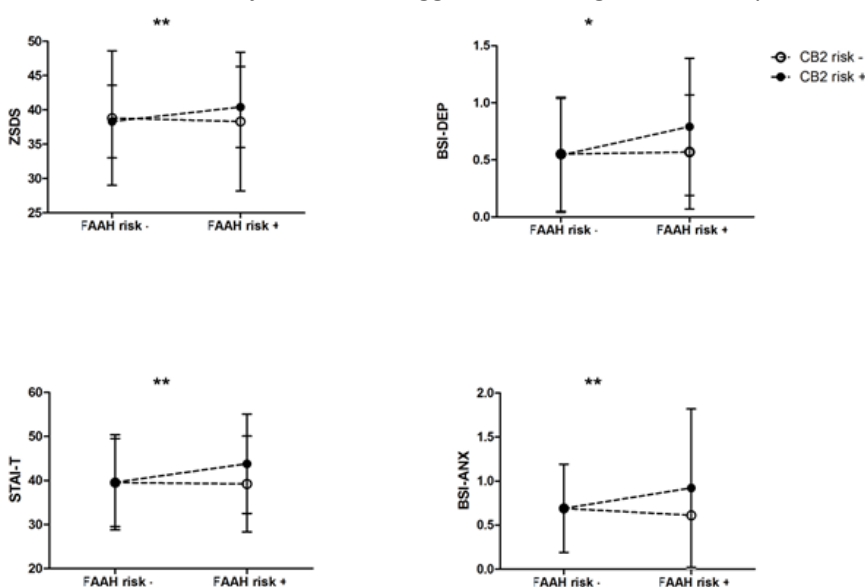
A FAAH C385A funkcionális polimorfizmus, mely az enzim aktivitását befolyásolja, egyedi hatása nem volt szignifikáns a fenotípus skála pontszámokra regressziós modellben. Az A allél hordozása több, mint kétszeres esélyt jelentett a klinikai súlyosságú depresszióra (OR=2,053). A gyermekkori traumával interakcióban azonban szignifikáns összefüggést találtunk az A (csökkent enzim aktivitással járó) allél hordozása és a BSI-ANX, STAI-T, BSI-DEP és ZSDS pontszámok között a többszörös traumának kitett személyek esetén (4.ábra).

**4.ábra** A FAAH és a gyermekkori trauma interakciós hatása szorongásos és depressziós fenotípusra



A CNR2 R63Q funkcionális polimorfizmus estén az RR genotípust hordozók magasabb ZSDS, STAI-T és BSI-ANX pontszámot értek el, de a többszörös tesztelés után csak a ZSDS maradt szignifikáns. Az interakciós elemzés szerint az RR hordozók jelentősen magasabb pontszámot értek el a ZSDS, STAI-T és a BSI-ANX skálákon többszörös korai trauma esetén. A GxG interakciós elemzés a CNR2xFAAH esetén a rizikó allélok (FAAH A allél- és CNR2 R allél) hordozása a legmagasabb ZSDS, STAI-T és BSI-ANX pontszámokkal járt együtt (5. ábra).

**5.ábra** A CNR2 és a FAAH rizikóalléljainak összefüggése a szorongással és a depressziós tünetekkel

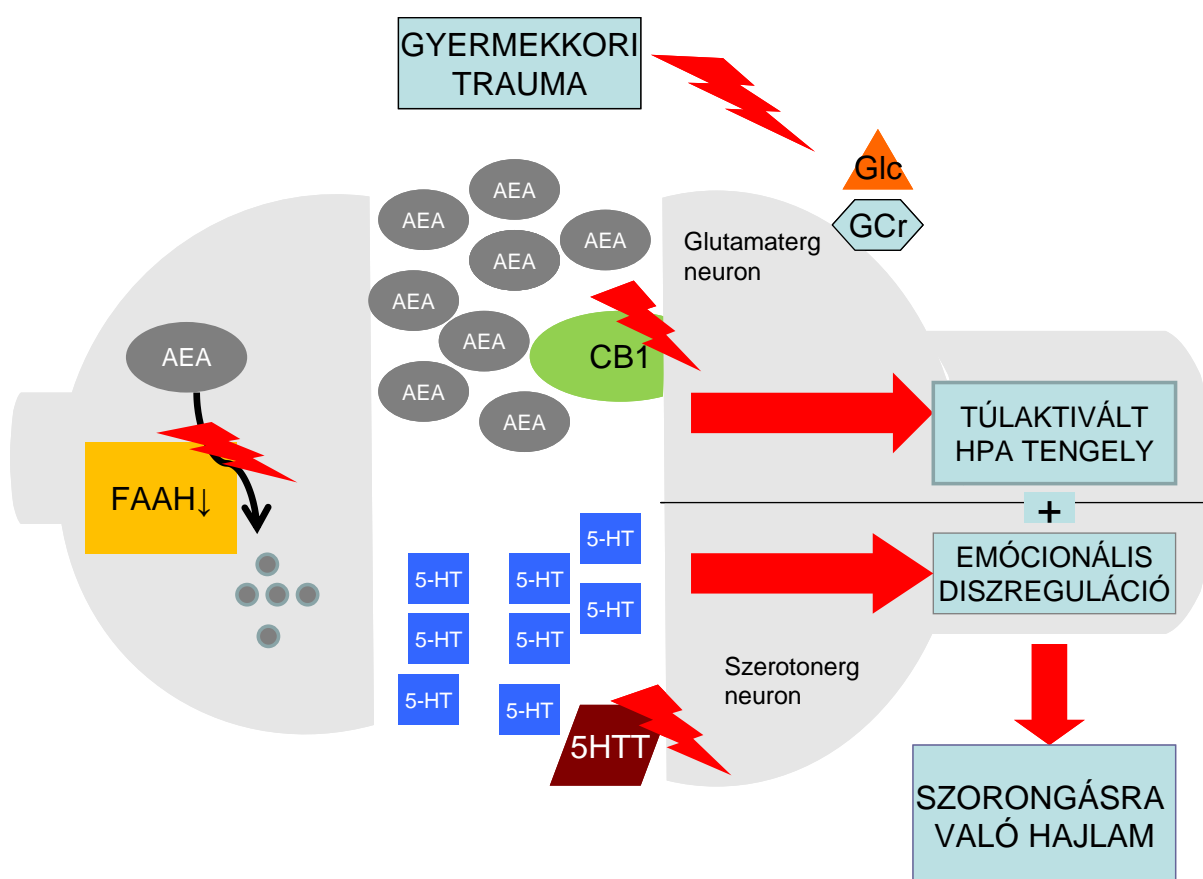


A gyermekkori traumával együtt elemzett GxGxE elemzés a FAAHxCNR2XCHA modellben találtuk a legmagasabb fenotípus pontszámokat a többszörös traumával jellemezhető alcsoportban.



A preklinikai adatok alapján igazolódott, hogy a CB1R és a FAAH az eCB szignalizáción keresztül kulcsszerepet játszik a HPA tengely inaktivációjában, ezáltal az ép stresszválasz intakt eCB rendszerhez kötött. A CB1R neurogenézisre gyakorolt hatása az idegrendszer fejlődése során szintén bizonyított. A CB2R vizsgálatai megerősítették, hogy az agyi inflammációs folyamatok regulációjában játszik szerepet. Eredményeink a szorongásos és depresszív fenotípust befolyásoló CB1R, FAAH és CB2R gének hatásait erősítették meg, mely hatásokat a gyermekkori traumák modulálják (6. ábra). Humán vonatkozású adataink a preklinikai eredményeket árnyalják és az eCB rendszer összekötő szerepére utal a depresszió stresszelmélete és a gyulladásos teória között.

**6.ábra** A CB1R, a CB2R, a FAAH és az 5-HTT genetikai variánsainak, valamint a gyermekkori traumának a hatása a diszregulált HPA tengely, emocionális szabályozás és inflammációs rendszeren keresztül emeli a szorongásra való hajlam kockázatát.

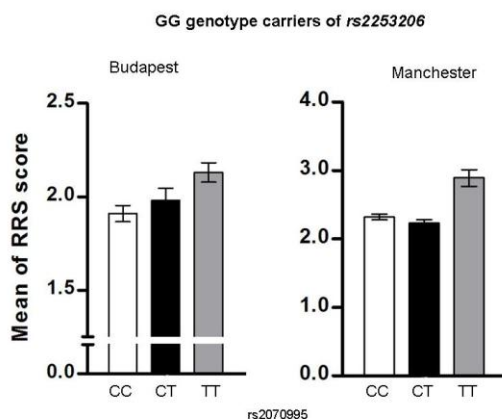


#### 4.3. Az eCB jelátviteli útvonal genetikai elemzése a szorongásos és depressziós fenotípussal összefüggésben

Az eCB jelátviteli útvonal genetikai elemzéséhez 18897 SNP hatását elemeztük 2 független európai mintában (BP és a MN). Az asszociációs elemzések szerint a legmarkánsabb hatása a CACNA1C génnek volt a GxE interakciós modellben mindkét minta esetén a depressziós fenotípusra nézve. Emellett a BP mintában a befelé egyenirányító K+ csatorna alegységét kódoló KCNJ3 gén egyedi és GxE hatása volt a legerősebb a depressziós fenotípusra és a GNG12 gén SNP-i szerepeltek a legfontosabb szorongást befolyásoló markerek között. A MN mintában összességében gyengébb szignifikancia szintű összefüggéseket találtunk. A depressziós fenotípus esetén a PRKCB egyedi és GxE interakciós hatásai, a szorongás esetén az ADCY2 és a CACNA1B gének SNP-éi bizonyultak markánsnak. A szorongással a HTR2A gén polimorfizmusai is összefüggést mutattak, ami egyedül képviselte a klasszikus kandidáns gének körét. Az eCB kandidáns gének közül a CNR2 génben található UTR 3' SNP mutatott összefüggést a szorongással a MN minta férfi alcsoportjában.

A befelé egyenirányító K+ csatorna másik alegységét kódoló gén (KCNJ6) és a CREB1 gén interakciója a ruminatív válaszadási stílust határozta meg jelentős mértékben szintén a 2 független európai mintában (7.ábra). Egy harmadik, wüzburgi mintában, mely személyiségzavarban szenvedő páciensekből állt, a KCNJ6 és a CREB1 gének interakciója a C-típusú személyiség klaszterrel mutatott összefüggést, amely klaszter szorongással, aggodalmaskodással és negatív emócionálitással jellemezhető.

**7.ábra** Az rs2253206 és az rs2070995 interakciójának hatása a ruminatív válaszadási stílusra



Az eredményeink alapján szignifikáns hatással bíró CACNA1C gén több, nagyelemszámú GWAS eredményeivel összhangban áll, mely a CACNA1C affektív fenotípus variációt meghatározó szerepét támasztja alá. Saját adataink a korábbi GWAS eredményeket a gyermekkori traumával való interakciós hatással és az affektív fenotípus spektrumként való vizsgálatával egészíti ki. A K+ csatornák alegységeit kódoló gének szerepét szintén korábban is felvetették a depresszióval és a bipoláris zavarral összefüggésben is. A ruminációra való

hajlammal kapcsolatban azonban elsőként közöltük potenciális molekuláris biológiai szerepét.

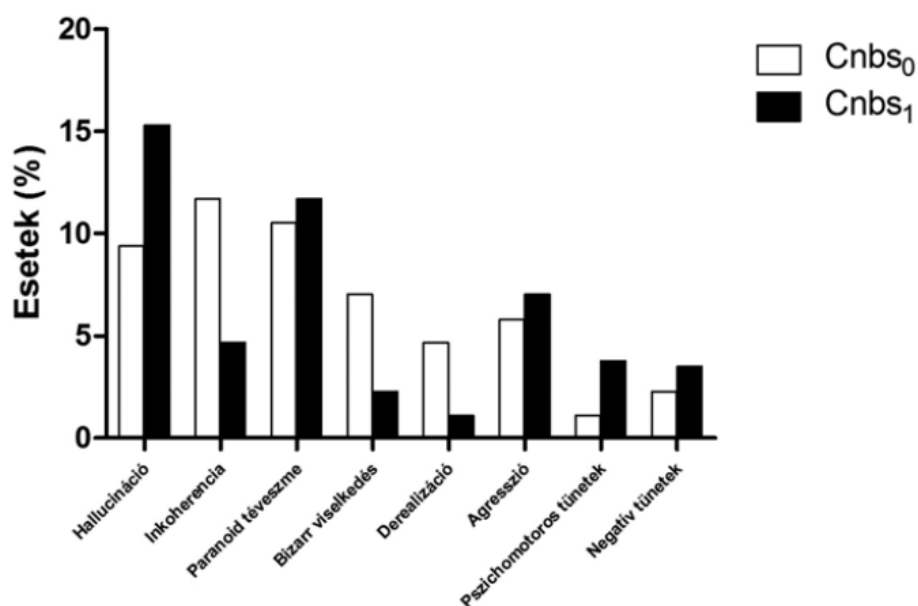
#### 4.4. A kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavar klinikai vizsgálata

A klinikai vizsgálat során krónikus kannabisz használatával jellemezhető (Cnbs<sub>1</sub>) és kannabiszt nem használó (Cnbs<sub>0</sub>) szkizofréniaspektrum zavarban szenvedő betegek retrospektív adatait hasonlítottuk össze. Eredményeink szerint a két csoport szignifikáns különbséget mutatott az átlag életkor, a nemi arányok, a szuicidális előzmények, a dohányzási szokások, a hospitalizációs idő és a farmakoterápia szempontjából (3.táblázat).

**3.táblázat** Szociodemográfiai és anamnesztikus adatok eloszlása a kannabiszt használó (Cnbs<sub>1</sub>) és nem használó (Cnbs<sub>0</sub>) klinikai mintában

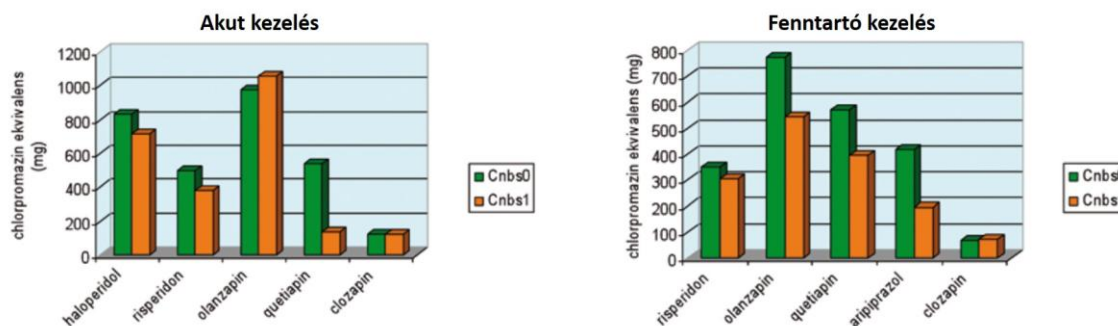
	<b>Cnbs<sub>0</sub></b> (n=43)	<b>Cnbs<sub>1</sub></b> (n=42)	<b>p-value</b> (OR; 95%C.I.)
<b>Életkor (átlag±S.D.)</b>	31,3±3	24,45±4,4	<b>0,0001</b>
<b>Nem (n)</b>			
Férfiak	22 (51%)	33 (78%)	<b>0,007</b> (2,28; 1,18-4,38)
Nők	21 (48%)	9 (21%)	
<b>pozitív pszichiátriai familiáris anamnézis (n)</b>	10 (23%)	7 (17%)	ns
<b>Szülők korai halála (n)</b>	10 (23%)	4 (0,9%)	ns
<b>Szuicidális kísérlet (n)</b>	11 (26%)	6 (14%)	ns
<i>férfiakban</i>	7 (0,9%)	2 (0,03%)	<b>0,016</b> (5,25;1,20-22,97)
<b>Dohányzás (n)</b>	23 (53%)	19 (45%)	<b>0,047</b> (1,36; 0,98-1,89)
<b>Alkohol fogyasztás (n)</b>	12 (28%)	13 (31%)	ns

A tüneti profilt és a klinikai állapotot tekintve, jelentős különbség nem volt kimutatható a két csoport között (8.ábra)

8.ábra A Cnbs<sub>0</sub> és Cnbs<sub>1</sub> csoportok tünetei profilja

Az életkori különbséget illetően korábbi adatok arra utaltak, hogy a kannabisz használók korábban manifesztálódó pszichotikus epizódot produkálnak, mint a kannabiszt nem használók. Ezzel egyezően saját vizsgálatunkban szintén fiatalabb volt az első hospitalizáció idején a Cnbs<sub>1</sub> csoport a Cnbs<sub>0</sub>-hoz képest. A szakirodalommal egyezően a saját mintánkban magasabb volt a férfiak aránya a Cnbs<sub>1</sub> csoportban, azonban az öngyilkossági előzmény az irodalmi előzményekkel ellentétben alacsonyabb volt a Cnbs<sub>1</sub> mintában, mint a Cnbs<sub>0</sub>-ban. A gyógyszeres kezelést áttekintve azzal kapcsolatban találtunk különbséget vizsgálatunkban, hogy átlagosan alacsonyabb dózisú antipszichotikum adása volt jellemző a Cnbs<sub>1</sub> csoportban (9.ábra). A CGI-S és CGI-I pontszámok hasonlósága alapján megállapítható, hogy a két csoport klinikai állapota között jelentős különbség nem volt. A pozitív és negatív tünetek előfordulása, valamint az agresszív magatartás szintén hasonló volt a két csoportban. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a kannabisz használata egyrészt korábbi kórházi ellátást igénylő szkizofreniform epizódot provokálhat, ugyanakkor megerősíti a kannabisznak, mint öngyógyító eszköznek a szerepét. A kórállapot hosszmetzeti vizsgálata azonban árnyalhatja ezt a képet. A fiatal (adoleszcens) életkorban rendszeresen kannabiszt fogyasztó betegeknél a szkizofrenia tüneteinek korai manifesztációja a dopaminerg rendszert súlyosan érintő vulnerabilitásra utal.

**9.ábra** A gyógyszerek alkalmazási dózisének különbségei az akut és a fenntartó terápia során a Cnbs<sub>0</sub> és a Cnbs<sub>1</sub> csoportokban



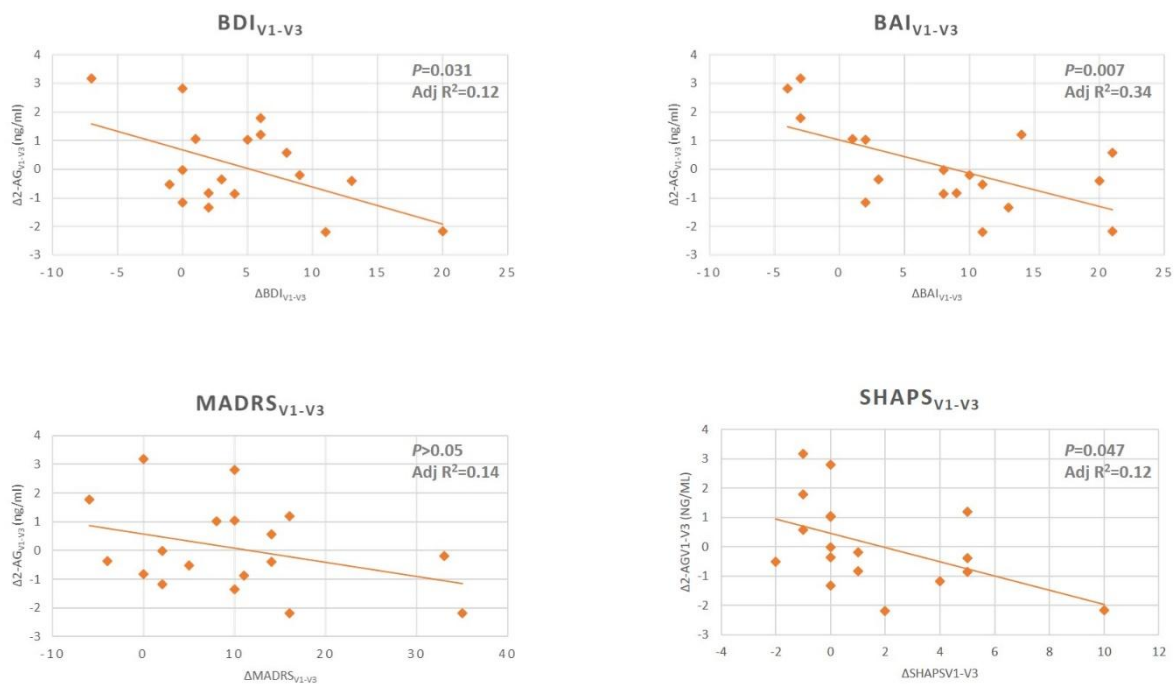
#### 4.5. Az rTMS kezelés hatása a terápia rezisztens depresszió tüneteire és a szérumban az endokannabinoid koncentrációjára

Az rTMS kezelés hatása szignifikánsan csökkentette az általános depressziós és szorongásos tüneteket, az alvászavar tüneteit, az anhedóniát és a neurokognitív funkciókat bizonyos fokban javította. A szérumban a 2-AG koncentráció a kezelés során jelentősen nem változott, míg a szérumban az AEA koncentráció a kezelés után közvetlenül mért időpontban csökkenést mutatott átmenetileg, majd a vizit3 idejére visszatért az eredeti szintre.

A vizit1 és vizit2 közötti szérumban a 2-AG koncentráció változás korrelációt mutatott a BDI és BAI skála pontszámok delta értékével. A kiinduláskor és a 3.viziten mért 2-AG koncentrációk különbsége a BDI, a BAI és a SHAPS skála (10.ábra), valamint a SCWT-CW pontszámok delta értékeivel szignifikáns korrelációt mutatott. A szorongás pontszám változás esetén a megmagyarázott hányad több, mint 30% volt. Az asszociációk iránya arra utalt, hogy a 2-AG minél nagyobb emelkedése a tüneti pontszámok annál kifejezettebb csökkenésével jár együtt.

Eredményeinkkel elsőként igazoltuk az eCB rendszer szerepét az rTMS kezelés antidepresszív hatásának közvetítésében, melyre állatkísérletes adatok korábban már utaltak. Vizsgálataink alapján a szérumban a 2-AG-t biomarkerként való alkalmazását javasoltuk a depresszió rTMS kezelésére adott válasz kutatásaiban.

**10.ábra** A szérumban 2-AG és a BDI, BAI, MADRS és a SHAPS vizit<sub>1</sub> és vizit<sub>3</sub> közötti változás (v1-v3) mértékének korrelációi



A MADRS skálát kivéve mind a BDI, a BAI és a SHAPS skálák pontszámainak delta értéke korrelált a 2-AG delta értékével.

## 5. Új megállapítások

I. Kimutattuk a CB1R gén és az 5-HTT gén promóter variánsainak szorongásra való hajlamot befolyásoló interakciós hatását.

II. Igazoltuk a FAAH gén és a gyermekkori trauma gén-interakciós hatását a szorongásos fenotípus varianciával összefüggésben.

III. Mind a szorongásos, mind a depressziós fenotípusra gyakorolt jelentős gén-gén-környezet interakciós hatását igazoltuk a CB2R gén, a FAAH gén és gyermekkori trauma tekintetében.

IV. Az endokannabinoid jelátviteli útvonal genetikai elemzése alapján a KCNJ3 és a CACNA1C gének variánsainak hatását egyedi és gyermekkori traumával való interakcióban szignifikánsnak találtuk a szorongásos és depressziós fenotípusra nézve 2 független európai mintában.

V. A KCNJ6 és a CREB1 gének interakciós hatása és a ruminációs válaszadási stílus közötti összefüggést 2 független európai mintában igazoltuk. Ezt az összefüggést erősítettük meg egy harmadik európai mintában, mely a C-típusú személyiségklszter, valamint a KCNJ6 és CREB1 interakció közötti összefüggést támasztotta alá.

VI. A kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavarban szenvedő betegeknél a kannabiszt nem használó szkizofréniaspektrumzavarban szenvedő betegekhez képest korábbi hospitalizációját, a férfiak nagyobb számban való érintettségét, a hospitalizációt megelőzően ritkább szuicidális kísérletet, rövidebb hospitalizációs időt és az alkalmazott antipszichotikumok alacsonyabb dózisének alkalmazását igazoltuk.

VII. A terápiarezisztens major depresszív zavarban szenvedő betegek rTMS kezelésének hatására szignifikáns javulást igazoltunk az általános depressziós tünetek, a szorongásos tünetek, az alvászavar, az anhedónia és a neurokognitív tünetek egy részében.

VIII. A szérumban 2-AG koncentráció változásának mértéke az általános depressziós, a szorongásos, az anhedónia és neurokognitív tünetek változásának mértékével korrelált az rTMS kezelés hatásának következtében.

## 6. Az értekezés alapjául szolgáló publikációk jegyzéke

Lazary, J. ; Elemery, M. ; Dome, P. ; Kiss, S. ; Gonda, X. ; Tombor, L. ; Pogany, L. ; Becskereki, G. ; Toth, B.; Faludi, G. Peripheral endocannabinoid serum level in association with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in patients with major depressive disorder SCIENTIFIC REPORTS 11 : 1 Paper: 8867 , 11 p. (2021)

Lazary, Judit ; Eszlari, Nora ; Kriko, Eszter ; Tozser, Dora ; Dome, Peter ; Deakin, J. F. William ; Juhasz, Gabriella ; Bagdy, Gyorgy Genetic analyses of the endocannabinoid pathway in association with affective phenotypic variants NEUROSCIENCE LETTERS 744 Paper: 135600 , 9 p. (2021)

Lazary, Judit ; Miezah, Daniel ; Moustafa, Ahmed A. ; Kéri, Szabolcs Peripheral biomarkers in major depressive disorders In: Moustafa, Ahmed A. (szerk.) The Nature of Depression : An Updated Review London, Egyesült Királyság / Anglia : Academic Press (2020) pp. 3-16. , 14 p.

Elemery, Monika ; Kiss, Szilvia ; Dome, Peter ; Tombor, Laszlo ; Faludi, Gabor ; Lazary, Judit Bilaterális repetitív transzkranialis mágneses stimuláció (rTMS) akut hatásának vizsgálata terápia rezisztens major depresszióban szenvedők körében NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 21 : 4 pp. 179-186. , 8 p. (2019)

Lazary, Judit ; Eszlari, Nora ; Juhasz, Gabriella ; Bagdy, Gyorgy A functional variant of CB2 receptor gene interacts with childhood trauma and FAAH gene on anxious and depressive phenotypes. JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS 257 pp. 716-722. , 7 p. (2019)

Lazary, Judit Perifériás biomarkerek depressziós zavarokban: fókuszban a HPA-tengely, az inflammációs rendszer és a neurotrofikus faktorok NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 20 : 4 pp. 125-130. , 6 p. (2018)

Lazary, J ; Eszlari, N ; Juhasz, G ; Bagdy, G Az endokannabinoid rendszer genetikai asszociációs vizsgálatai szorongással összefüggésben [Genetic association analyses of the endocannabinoid system on anxious phenotype] NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 19 : 4 pp. 177-182. , 6 p. (2017)

Lazary, Judit ; Eszlari, Nora ; Juhasz, Gabriella ; Bagdy, Gyorgy Genetically reduced FAAH activity may be a risk for the development of anxiety and depression in persons with repetitive childhood trauma EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 26 : 6 pp. 1020-1028. , 9 p. (2016)

Lazary, J Psychopharmacological boundaries of schizophrenia with comorbid cannabis use disorder: a critical review. CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN 18 : 32 pp. 4890-4896. , 7 p. (2012)

Lazary, J ; Juhasz, G ; Anderson, I M ; Jacob, C P ; Nguyen, T T ; Lesch, K -P ; Reif, A ; Deakin, J F W ; Bagdy, G Epistatic interaction of CREB1 and KCNJ6 on rumination and negative emotionality EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 21 : 1 pp. 63-70. , 8 p. (2011)

Lazary, J ; Juhasz, G ; Hunyady, L ; Bagdy, G Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB(1) receptor antagonists. TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES 32 : 5 pp. 270-280. , 11 p. (2011)



Makkos, Z ; Fejes, L ; Inczedy-Farkas, G ; Kassai-Farkas, A ; Faludi, G ; Lazary, J Kannabiszhasználat mellett kialakuló szkizofréniáspektrumzavar klinikai jellegzetességeinek vizsgálata [Clinical characteristics of cannabis-induced schizophrenia spectrum disorder]  
NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 13 : 3 pp. 127-138. , 12 p. (2011)

Makkos, Z ; Fejes, L ; Inczedy-Farkas, G ; Kassai-Farkas, A ; Faludi, G ; Lazary, J Psychopharmacological comparison of schizophrenia spectrum disorder with and without cannabis dependency.  
PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY 35 : 1 pp. 212-217. , 6 p. (2011)

## **7. Köszönetnyilvánítás**

Kutatómunkám során jelentős és értékes támogatást kaptam mentoraimtól, kollégáimtól, PhD hallgatóimtól és a családomtól, melyért őszinte hálámat szeretném kifejezni.

Szeretném megköszönni a kutatói pályán való elindításomat, a kutatói pálya iránti elkötelezettségem megalapozását és támogatást egykori PhD témavezetőmnek, Prof. Dr. Bagdy Györgynek, akitől meghatározó kutatói szemléletet, munkamorált, kérlelhetetlen precizitást és a professzionális tudományos munka alapvetéseit tanulhattam többek között.

Köszönöm szakmai és emberi támogatását klinikai mentoromnak, Prof. Dr. Faludi Gábornak, akitől a klinikusi és a tudományos igényesség elválaszthatatlan egységének szemléletét sajátíthattam el. Közös munkáink nem csak a klinikumot érintik, hanem tudományos téren is támogatást nyújtott, szakmai fejlődésemhez hozzájárult.

Köszönöm továbbá biztatását és támogatását Dr. Németh Attilának, a Nyíró Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet korábbi igazgatójának, aki főorvosi kinevezéssel bizalmat szavazott számomra és tudományos munkásságomat messzemenően támogatta.

Köszönöm a támogatását, biztatását jelenlegi főnökeimnek, Dr. Med.Habil. Erőss Loránd főigazgató úrnak, és Prof. Dr. Kéri Szabolcsnak.

Prof. Dr. Bereczki Dánielnek köszönöm, hogy PhD témavezetőként befogadott a Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola munkaközösségébe és mindenkor támogatást nyújtott.

Továbbá köszönettel tartozom közös munkáink során nyújtott támogatásáért Prof. Dr. Rihmer Zoltánnak, Prof. Dr. Sasvári-Székely Máriának, Prof. Dr. Prohászka Zoltánnak, Dr. Gonda Xéniának, Dr. Döme Péternek, Dr. Juhász Gabriellának, Dr. Tóth Blankának, Dr. Solymosi Norbertnek, Dr. Eszlári Nórának, Dr. Makkos Zoltánnak, Dr. Halmai Zsuzsának, Dr. Mátyus Máriának, Dr. Fent Jánosnak és azoknak a munkatársaimnak, akik a Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Laboratóriumban és a Kútvölgyi Klinikai Tömb Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztályon segítették munkámat.

Külföldi kollaborációs partnereink közül köszönöm segítségét Prof. Dr. Bill Deakinnek, Prof. Dr. Klaus-Peter Leschnek, Prof. Dr. Andreas Reifnek, Prof. Dr. Ian Andersonnak, Dr. Diana Chasenek és Dr. Carlos De Las Cuevasnak.

Köszönöm kitartó és lelkes munkáját a PhD hallgatóimnak, Dr. Csala Irénnek, Dr. Eleméry Mónikának, Dr. Kiss Szilviának és nagyrabecsült kollégámnak, egyéni fokozatszerzőmnek Dr. Pogány Lászlónak, valamint TDK hallgatóimnak.

Kollaborációs partnerintézményeinknek, úgy mint a Semmelweis Egyetemnek, a Budapesti Műszaki Egyetemnek, a Manchesteri Egyetemnek, a Würzburgi Egyetemnek, a Helsink

Egyetemnek, az Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézetnek, a Budapesti Állatorvosi Egyetemnek, valamint a Magyar Honvédkórháznak közreműködését szintén köszönöm.

Köszönöm az önkéntes vizsgálati alanyok kutatásaimban való részvételét, közreműködését.

Nem utolsó sorban köszönöm az MTA ösztöndíj program többes támogatását (MTA Bolyai János kutatói ösztöndíj, MTA Bolyai Plusz ösztöndíj és Kisgyermeket nevelő kutatónők ösztöndíja). Köszönöm az MTA doktori eljárás során közreműködő bírálók, bizottsági tagok, adminisztratív munkatársak munkáját.

A kutatások finanszírozását számos pályázati forrás tette lehetővé, úgy mint az EU 6. keretprogram New Molecules in Mood Disorders (NewMood project, LSHM-CT-2004-503474), az NKFIH FK OTKA 131315 pályázat, a Norvég Alap HU0125 pályázata, a Nemzeti Agykutatói Program (NAP : 2017-1.2.1-NKP-2017-00002 KTIA\_13\_NAPA-II/14 KTIA\_NAP\_13-2-2015-0001), és az EMMI Új Nemzeti Kiválósági Program Program (TAMOP-4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001), valamint a Semmelweis Egyetem PhD doktori program.

Lazáry Judit tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása  
MTA V. Orvostudományi Osztály (2021.08.06)

Tudományos és oktatási közlemények	Szama		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	56	---	---	---
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	28	616	779
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	2	5	7
szakcikk, magyar nyelvű	---	16	8	13
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	9	223	260
rövid közlemény	---	1	1	1
<b>II. Könyv</b>	1	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	1	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	1	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
<b>III. Könyvrészlet</b>	10	---	---	---
idegen nyelvű	---	1	0	0
magyar nyelvű	---	7	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	2	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa.bb-III.cc)	---	2	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	65	853	1060
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	67	---	853	1060

<b>V. További tudományos művek</b>	20	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkek és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkek is	---	20	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	0	0	0
Oltalmak, szabadalmak	---	0	0	0

<b>VI. Hivatkozott absztraktok<sup>6</sup></b>	2	---	3	3
Összes hivatkozás <sup>1</sup>	---	---	856	1063
Hirsch index <sup>8</sup>	18	---	---	---
g index <sup>8</sup>	33	---	---	---

Speciális tudánymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	20	346
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	17	65
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2010) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	41	365
Az utolsó 10 év (2011 - 2021) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	41	365
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	151	14,21%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	98
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	1	32