

**OTKA FK 131315 „Biomarker és fenotípus profil vizsgálata a terápiás válasszal összefüggésben major depressziós zavarban szenvedők körében” című pályázat**

záró beszámoló

**Bevezető**

Kutatásunkban a depresszióban szenvedő betegek kezelésére adott klinikai és biológiai válasz vizsgálatát tűztük ki célul. Amint azt a kutatási tervben kifejtettük, a depresszió kezelése hazánkban jelentős problémát jelent, melynek legkifejezőbb jelzőszáma az EU országok átlagánál magasabb öngyilkossági gyakoriság. Bár az elmúlt évtizedekben javuló tendencia volt jellemző, a kutatás ideje alatt sajnálatos módon a pandémiának köszönhetően ismét romlott ez az adat és 2021-ben emelkedett a befejezett szuicidumok száma [1]. Egy másik jelentős társadalmi terhet a munkaképes korú felnőttek betegállományban töltött idő jelenti, mely saját áttekintő tanulmányunk szerint az összes krónikus betegség közül a depresszió esetén a leghosszabb [2]. A kezelési idő hosszát az effektív kezelési forma kiválasztása rövidíthetné. A perifériás vérből mérhető biomarkerek mérése a terápiás válasz predikciója, valamint a klinikai válasz monitorozása révén a precízebben tervezhető kezelés, rövidebb kezelési idő, valamint a gyógyszerfejlesztésekhez szükséges klinikai vizsgálatok szempontjából úttörő jelentőségű lehet tekintettel arra, hogy a depresszív zavarok diagnosztikája jelenleg kizárólag klinikai interjú és becslőskála segítségével történik, objektív mérőmódszer nem áll rendelkezésre.

A depresszió kezelési formáihoz elsősorban a pszichoterápiák és a farmakológiai kezelés tartozik. További lehetőség a terápiarezisztens esetek kezelésére a transzkraniális mágneses stimuláció (TMS) és az elektrokonvulzív terápia (ECT). Az utóbbi évtizedben a TMS kezelés jelentős fejlődésen ment keresztül, antidepresszívummal kombinált formája világszerte bekerült a guideline-okba, így 2021-ben a magyar szakmai ajánlásban a harmadvonalban választható kezelések közé is (megjegyzendő, hogy utóbbi két terápiás inetrvenciót a magyar biztosítási rendszer nem finanszírozza, betegeink a kezelésben a kutatási projektnek köszönhetően részesültek). A TMS kezelés hatékony, biztonságos és a betegek jól tolerálják, szövődmény gyakorlatilag nem fordul elő, ezért szakmai érdeklődésünk központjában áll. Vizsgálatsorozatunkba elsősorban gyógyszerrel kombinált TMS kezelés alatt álló pácienseket vontunk be, emellett összehasonlítottuk a csak gyógyszerrel és a gyógyszerrel kombinált TMS kezelés hatását is. Az eredeti terveinket kibővítve a klasszikus biomarkerek mellett lehetőségünk volt lemérni a perifériás endokannabinoidok szérum szintjét is, amely vizsgálatról elsőként számoltunk be a világon.

Kutatási projektünkbe további kiegészítő vizsgálatot végeztünk, amely a gyógyszeres kezeléssel szembeni attitűdre fókuszált. A vizsgálat úgy kapcsolódott a projekthez, hogy a depressziós betegek gyógyszereszedéssel kapcsolatos ellenállása jelentős szerepet játszik a kezelés ineffektivitása és a terápiarezisztens esetek egy részében, a háttérben álló pszichobiológiai folyamatokról azonban keveset tudunk. Így a depresszió kezelésének problematikáját komplexebb módon tudtuk feltárni.

A kutatás lendületét sajnos több váratlan esemény is megtörte. Az előkészítő fázisban intézményváltás (2017) nehezítette a munkát, emiatt a beszerzések jóval később valósultak meg, mint terveztük. Később a COVID-19 pandémia állított rendkívüli kihívás elé (2020-2021). A mintagyűjtés átmenetileg lehetetlenné vált, a klinikai munka a szokásostól eltérő rendre tért át, a kórházban csak sürgősségi ellátást végeztünk, az ambuláns ellátás leállt, a belső COVID fertőzések miatt többször le kellett zárni az osztályt, illetve a munkacsoport tagjai is betegek voltak. Igyekeztünk

ezt az időszakot a kiegészítő vizsgálattal, elemzési munkákkal, publikációval áthidalni. A projekt utolsó 2 évében néhány kongresszus elmaradt, majd csak virtuális formában rendezték meg, ezért a konferenciára tervezett költségeket átcsoportosítottuk további mérésekhez szükséges reagensek és laboreszközök számára. 2021-ben az intézményt összevonták az Országos Idegtudományi Intézettel, mely újabb izgalmat jelentett a munkacsoport számára a várakozás időszakában, azonban a fúziót követően nagyobb zökkenőt nem jelentett a projekt számára.

Úgy gondoljuk, a nehéz körülmények ellenére sikeresen tudjuk lezárni a projektet, eredményeink jelentősen hozzájárulnak a depresszió kezelésével összefüggésben álló biomarker kutatások bővítéséhez és további innovatív fejlesztések kiindulópontja lehet.

## **Módszerek**

A kutatásba összesen 295 felnőtt beteget vontunk be a Semmelweis Egyetem egykori Kútvölgyi Klinikai Tömbjének Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztályáról és az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet (korábban Nyírő Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet) osztályairól. A betegek szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesültek, a vizsgálathoz írásos beleegyezésüket adták. A vizsgálatot az ETT-TUKEB és az OGYÉI engedélyével végeztük. A klinikai tünetek változását a Montgomery-Asberg Depresszió Skálával (MADRS), a Beck Depressziós Skálával; BDI, a Beck-féle Szorongás Leltárral; BAI, a Snaith-Hamilton-féle Anhedónia Skálával; SHAPS és az Alvászavar Kérdőívvel; ISI mértük. A neurokognitív funkciókat a Trail Making Test (TMT) és a Stroop (SCWT) teszttel mértük.

A vizsgálatok egy részében rTMS kezelést alkalmaztunk (minden esetben gyógyszeres kezeléssel kombinálva a nemzetközi és a hazai szakmai ajánlásoknak megfelelően), a kezelés részleteit illetően utalunk a vonatkozó publikációkra. (A továbbiakban az rTMS kezelési csoport alatt a gyógyszeres terápiával kombinált rTMS kezelést értjük). A TMS kezelést egyetlen beteg sem szakította meg, szövődmény senkinél nem alakult ki. Az rTMS kezelés előtt (V1), közvetlenül a 2 hetes kezelést követően (V2) és 4 héttel a kiindulási vizit után (V3) vettünk vérmintát, melyet centrifugálás után -80 C-os fagyaszóban tároltunk a feldolgozásig. A felolvasztott mintákból HPLC módszerrel endokannabinoidok (anadamide; AEA és 2-arachidoinol glicerol; 2-AG), ELISA módszerrel BDNF, VEGF, TNF $\alpha$ , interleukin-6 (IL-6) és interleukin-11 (IL-11) szintet mértünk.

A pályázat lezárásáig összesen 112 mintát gyűjtöttünk és 53 beteg vérmintájából végeztük el a biomarker méréseket (a 3 viziten gyűjtött mintával számolva összesen 159 mérés). A különböző elemzésekben a megfelelő kérdésfeltevéshez illeszkedő betegcsoportok adataival végeztünk statisztikai számításokat. Megjegyzendő, hogy a mintagyűjtést a pandémia idején fel kellett függesztenünk, csak a gyógyszereszedési attitűddel kapcsolatos vizsgálatot tudtuk végezni.

A pályázati forrásból beszerzésre került egy Arctico típusú -80 C-os mélyfagyasztót a vérminták tárolásához, egy Biotek800TS molekuláris biológiai olvasót a minták biomarker koncentráció méréséhez, egy Hermie Z206 asztali centrifugát tartozékokkal a szérum kinyeréséhez. Ezen kívül a biomarkerek méréséhez szükséges reagenseket és további, kisebb értékű digitális eszközt, labor eszközöket, irodai felszerelést vettünk, ezek segítségével a betegbevonás, a skálák felvétele, az adatok rögzítése, elemzése, az eredmények publikálása történt.

Az előkészítő fázisban elsősorban a beszerzéseket végeztük, illetve a Biomarker kutatólabor berendezését végeztük. Emellett benyújtottuk az etikai engedély kérelmét az ETT-TUKEB-hez, valamint kidolgoztuk a részletes vizsgálati protokollokat.

Az előkészítő munkálatok további fontos része volt a témához kapcsolódó áttekintő tanulmányok publikálása [3-5]; összefoglaló előadások prezentálása volt [6-9].

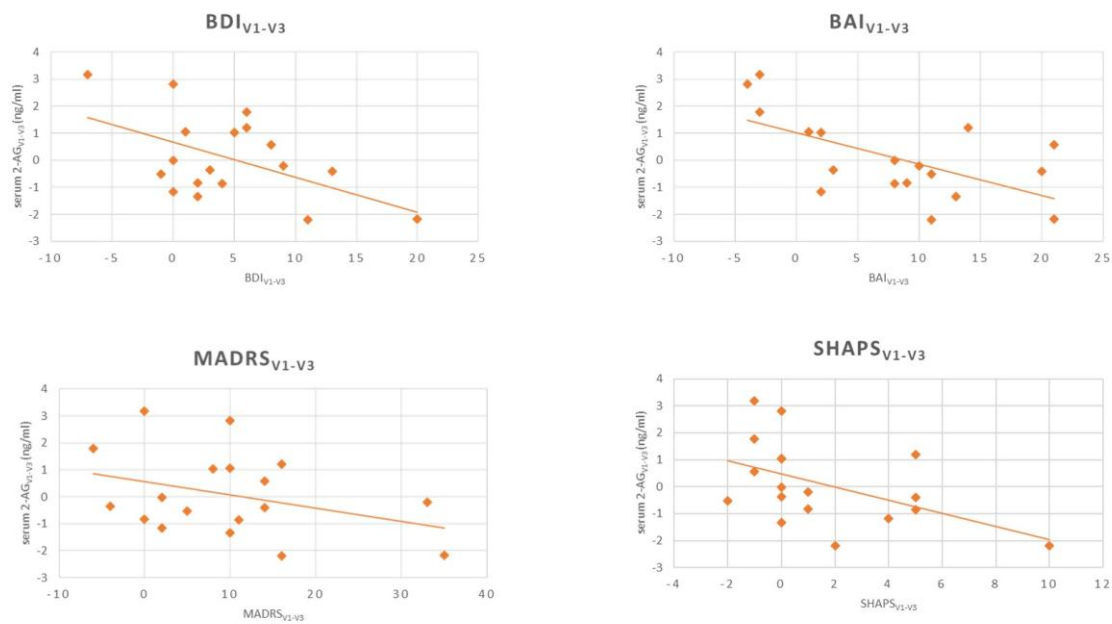
## Eredmények

### 1. Perifériás endokannabinoid szérumszint változása depressziós betegek rTMS kezelésére adott klinikai válasszal összefüggésben

A perifériás endokannabinoidok (AEA, 2-AG) szérumszintjét elsőként vizsgáltuk rTMS kezelés hatásával összefüggésben depressziós betegek körében [10]. A 2-AG szérumszintjének változása és az rTMS kezelés hatására mérhető klinikai tünetek változása között szignifikáns összefüggéseket találtunk. Eredményeink szerint a kezelés hatására a depressziós (MADRS, BDI), a szorongásos (BAI), az anhedónia (SHAPS) és az alvászavar (ISI) tünetei a 2. hétre nem változott, de szignifikáns mértékben csökkentek a 4. hét végére. A TMT és a Stroop tesztek alapján a neurokognitív teljesítmény nem romlott, egyes részeredmények mérsékelt javulást mutattak [10].

A 2-AG szérumszint változása és a tünetek változása közötti korrelációt szignifikánsnak találtuk a BDI, a BAI és a SHAPS skálák esetén a kiindulási és a 4. heti vizit közötti különbséget nézve, míg a MADRS pontszámok esetén ez az összefüggés nem volt szignifikáns (1. ábra). A 2-AG szintjének emelkedése és az SCWT teszten észlelt hibák számának csökkenése szintén összefüggést mutatott [10].

**1. ábra** A szérumszint 2-AG V1-V3 különbsége és a különböző skála pontszámok V1-V3 különbsége közötti korrelációk (N=18) [10]

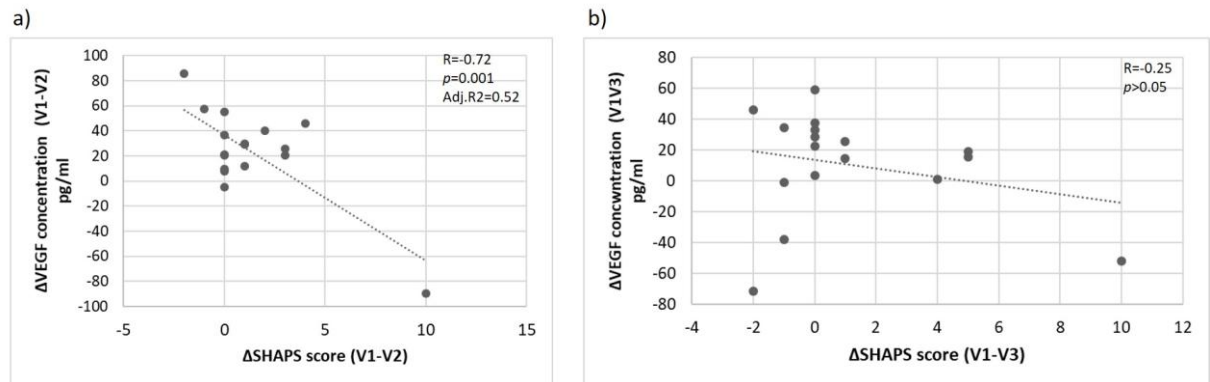


### 2. A vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (vascular endothelial growth factor; VEGF) és az agyi neurotrófikus faktor (Brain derived neurotrophic factor; BDNF) szérumszint emelkedése az anhedónia javulásával jár együtt az rTMS kezelés hatására

A szérumszint VEGF változása és az rTMS kezelés hatására észlelt anhedónia csökkenése közötti összefüggést elsőként írtuk le a szakirodalomban [11]. A vizsgálatban az előzőekben leírt kérdőíveket

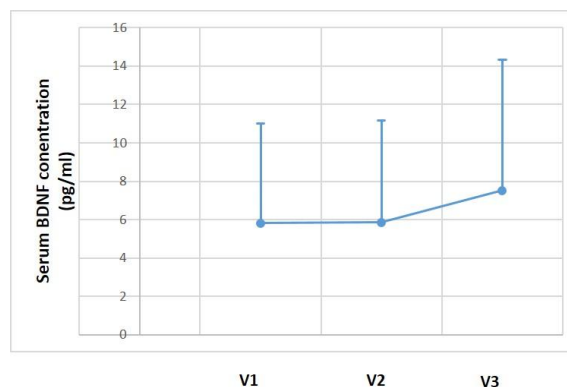
alkalmaztuk, a szérumban VEGF szintet ELISA módszerrel mértük. Eredményeink szerint az általános depressziós tünetek csökkenése és a VEGF, illetve a BDNF szint változása között nem találtunk szignifikáns korrelációt. Ugyanakkor a szérumban VEGF szint változása és a SHAPS pontszám változása között szignifikáns összefüggést találtunk az első és a második vizit vonatkozásában, míg a 4. hét végére ez a változás eltűnt (2.ábra)[11].

**2.ábra** A szérumban VEGF szint V1-V2 közötti különbség és a V1-V3 közötti különbség, valamint az anhedónia pontszámok különbsége közötti korrelációk (N=17) [11]



A szérumban BDNF szint a 3 vizit során emelkedett de nem szignifikáns mértékben (3. ábra). A BDNF koncentráció változása a Stroop teszt 2. feladatának hibaszám változásával (V1-V2) mutatott szignifikáns összefüggést (p=0,04). Mivel a többi tesztfeladatban sem a feladathoz szükséges időnek, sem a hibák számának a változásával nem találtunk szignifikáns összefüggést, ezt az eredményt fenntartással szükséges kezelni, további vizsgálattal kell megerősíteni.

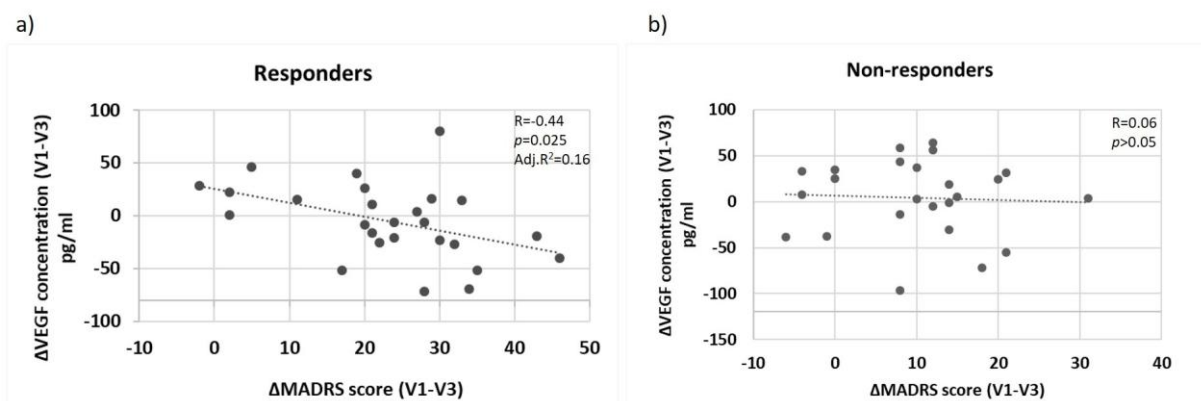
**3.ábra** A szérumban BDNF szint változása a 3 viziten mért időpontban



**3. A magas szérumban VEGF szint a terápiarezisztencia predikciós markere az antidepressívummal kezelt és az rTMS-sel kezelt csoportok esetén is**

A gyógyszeres és az rTMS kezelés eredményének alapján kialakítottunk reagáló és terápia rezisztens betegcsoportokat, majd a kiindulási biomarkerszintekkel korrelációs próbát végeztünk [11]. Eredményeink szerint a magas kiindulási szérumban VEGF szint predikciós faktornak tekinthető a terápiarezisztenciára nézve mind a gyógyszeres, mind az agyi stimulációs kezelés esetében (4. ábra).

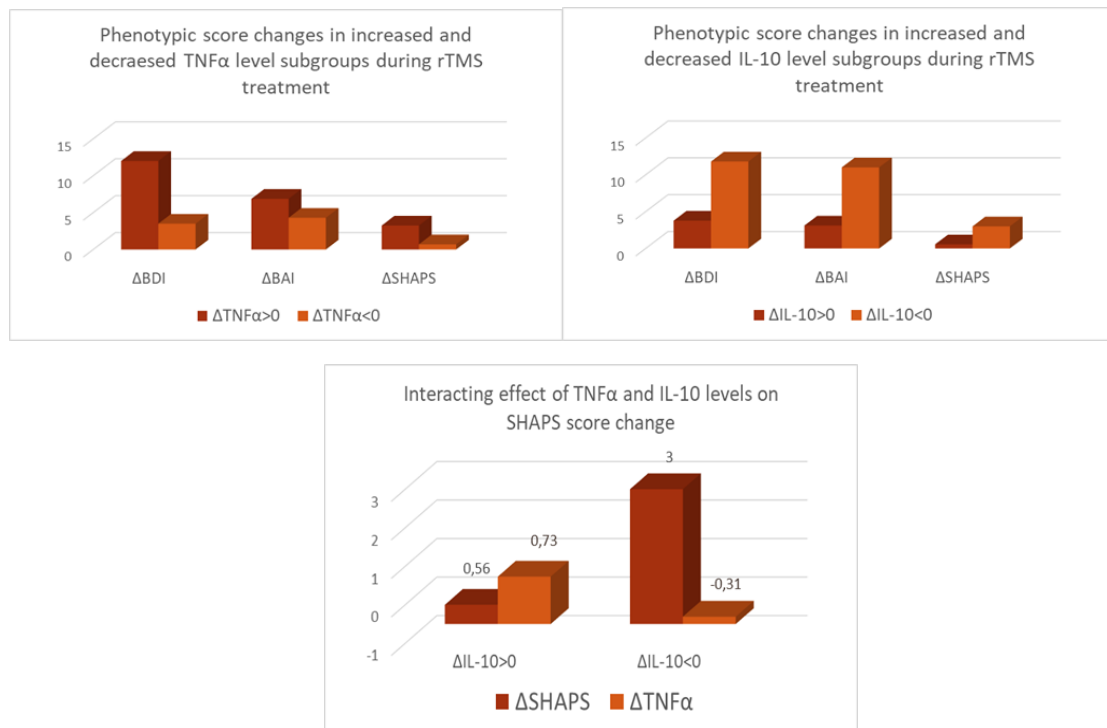
**4.ábra** A MADRS pontszámok V1-V3 különbsége és a szérumban VEGF V1-V3 közötti különbség korrelációja kezelésre reagáló (a) és nem reagáló (b) csoportban (N=50)



#### 4. A szérumban a citokinek változása és a depressziós tünetek javulása rTMS kezeléssel összefüggésben

A perifériás citokinek szintjét több vizsgálatban is mérték depressziós betegek körében, azonban tünetprofilra vonatkoztatva, részletes elemzés nem készült [12]. Vizsgálatunkban a fent részletezett tünetek specifikus vizsgálatával analizáltuk a szérumban tumor nekrozis-alfa (TNF $\alpha$ ), az IL-6 és az IL-11 citokinek koncentráció változását rTMS kezelés során. A citokinek szintjének méréséhez ELISA módszert alkalmaztunk. Eredményeink szerint a V1 és V2 közötti TNF $\alpha$  koncentráció csökkenés, valamint a BDI és BAI skála pontszám csökkenés között szignifikáns kapcsolatot detektáltunk a kezelés végére (V2) (5.ábra). Az anhedónia javulása az IL-6 szintjétől és a TNF $\alpha$ -IL-10 interakciótól függött [12].

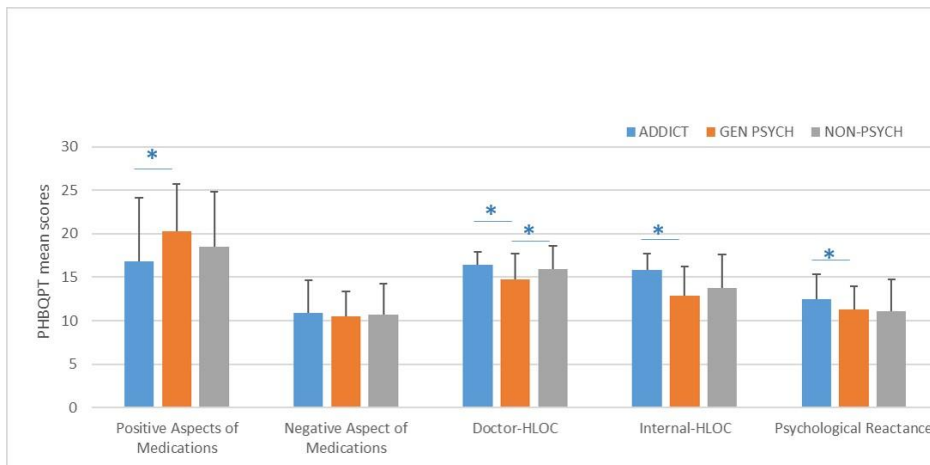
**5.ábra** A szérumban citokinek szintjei alapján felosztott csoportokban a különböző tünetek változása (N=18)



#### 5. A gyógyszereszedési attitűd és az egészségkontrollhit szerepe a depresszió gyógyszeres kezelésében

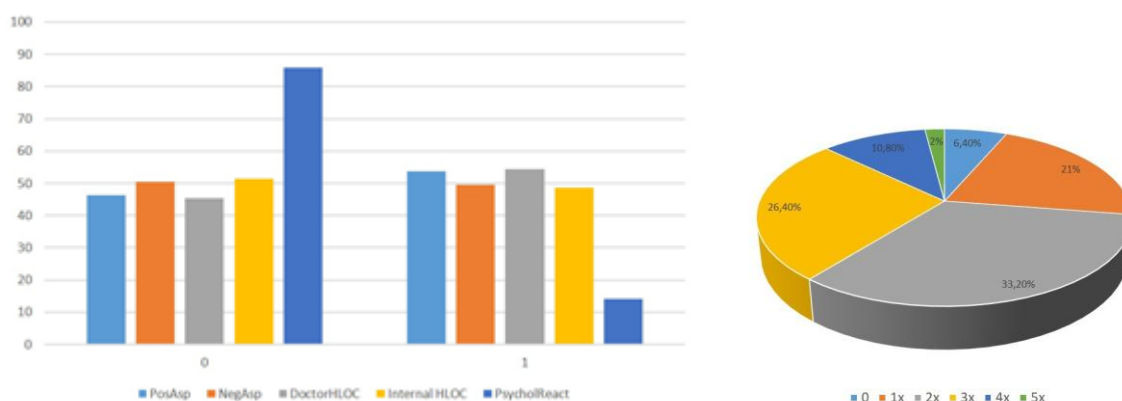
A pszichés zavarok, így a depresszió esetén is jelentős kihívást okoz a betegek kezeléssel szembeni negatív attitűdje. A szakirodalomban az ezzel kapcsolatos vizsgálatok kevés számban jelennek meg, annak ellenére, hogy a negatív attitűd professzionális módosításához fontos lenne ismerni az attitűdöt meghatározó tényezőket. Vizsgálatunkban 295 beteg bevonásával végeztünk felmérést a gyógyszereszedési attitűdöt, az egészségkontrollhitet és a pszichológiai reaktanciát magába foglaló kérdőív (Patient's Health Belief Questionnaire on Psychiatric Treatment, PHBQPT) segítségével. A kutatásban a 2019-ben publikált skála magyar validációját [13], majd a kérdőívet több különböző betegcsoportban alkalmaztuk más mérőeszközökkel együtt. Eredményeink szerint a gyógyszerrel kapcsolatos elutasító magatartás a pszichiátriai és nem pszichiátriai populáció között nem különbözött számottevően, míg az orvosba vetett hit kisebb volt a pszichiátriai betegek körében [14] (6. ábra). Az addiktológiai betegcsoport markánsabban különbözött az általános pszichiátriai, valamint a szomatikus betegcsoportokhoz képest, mint az általános pszichiátriai a szomatikus csoporttól (6. ábra).

**6.ábra** Az általános pszichiátriai, az addiktológiai és a szomatikus betegcsoportok PHBQPT alskála pontszámok átlagai (N=195) [14]



A kutatásunkban további vizsgálatot végeztünk a Viselkedéses Gátló Rendszer és a Viselkedéses Aktiváló Rendszer Skálák (Behavioral Inhibition/Activation System Scale, BIS/BAS scale) és a szorongásos, depressziós tüneteket mérő skála (Hospital Anxiety Depression Scale, HADS) segítségével [15]. Meghatároztuk az ún. domináns kezelési attitűdöt, illetve ezek kombinációnak előfordulási arányát (7. ábra), hogy árnyaltabb képet kapjunk a betegek attitűdjének háttérében álló pszichobiológiai folyamatokról. A depressziós tünetek ellen védőhatásúnak bizonyult az erős orvosba és saját erőbe vetett hit. A magas pszichológiai reaktancia érdekes módon védő hatású volt a depresszióval szemben, a szorongást ugyanakkor potenciózta. A szorongás magas BIS pontszámmal korrelált és alacsony BAS alskála pontszámokkal, kivéve a Jutalmazási Válaszkészség alskálát (Reward Responsiveness). A diagnosztikus csoportok közötti összehasonlítás arra utalt, hogy a pszichotikus betegeknél szignifikánsan gyengébb az orvosba vetett hit (és nem a gyógyszerek iránti bizalmatlanság!), mint az affektív csoportban. Az affektív csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az örömkérés, mint a személyiségzavarban szenvedőknél [15]. A leggyakoribb domináns kezelési attitűd (Dominant Treatment Attitude) előfordulási arányát a 6. ábra szemlélteti.

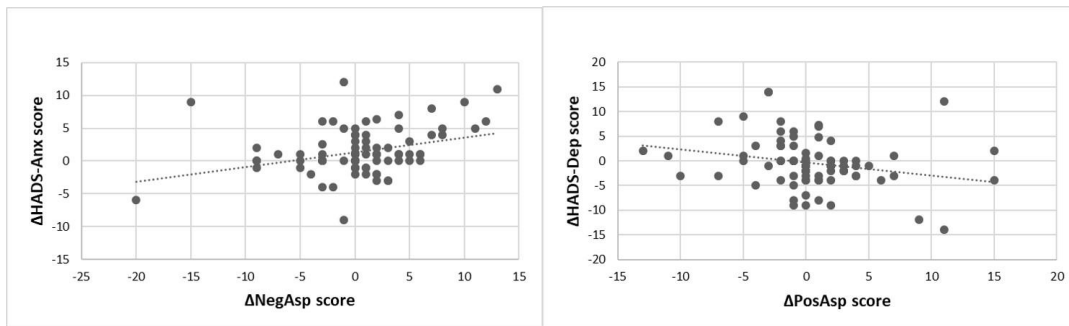
**7.ábra** A domináns kezelési attitűd (DTA) és többszöröseinek eloszlása a mintában (N=295) [15]



A kezelés elfogadása és a depressziós tünetek közötti kapcsolatot is leírtuk bármely diagnózis esetén. A vizsgálatunkban a depressziós tünetek (HADS skála) mellett a PHBQPT kérdőívet, valamint a TMT és Stroop tesztekét használtuk. Eredményeink szerint a gyógyszeres kezelés mellett tapasztalt

neurokognitív teljesítmény javulásától független volt a kezelés iránti pozitív attitűd megjelenése, míg a depressziós tünetek javulása a negatív attitűd csökkenéséhez, a szorongásos tünetek javulása a pozitív attitűd erősödéséhez járult hozzá, diagnózistól függetlenül (8.ábra) [16]. Adataink alapján fontos következtetést tudunk levonni általánosságban is a kezelés elfogadására vonatkozóan, így a COVID vakcina elfogadására vonatkozóan is ajánlható a depressziós tünetek kiszűrése és kezelése a vakcina és más kezelések elfogadása érdekében [16].

**8.ábra** A negatív és a pozitív gyógyszeresedési attitűd változása kezelés előtt és után pszichiátriai betegek csoportjában (N=85) [16]

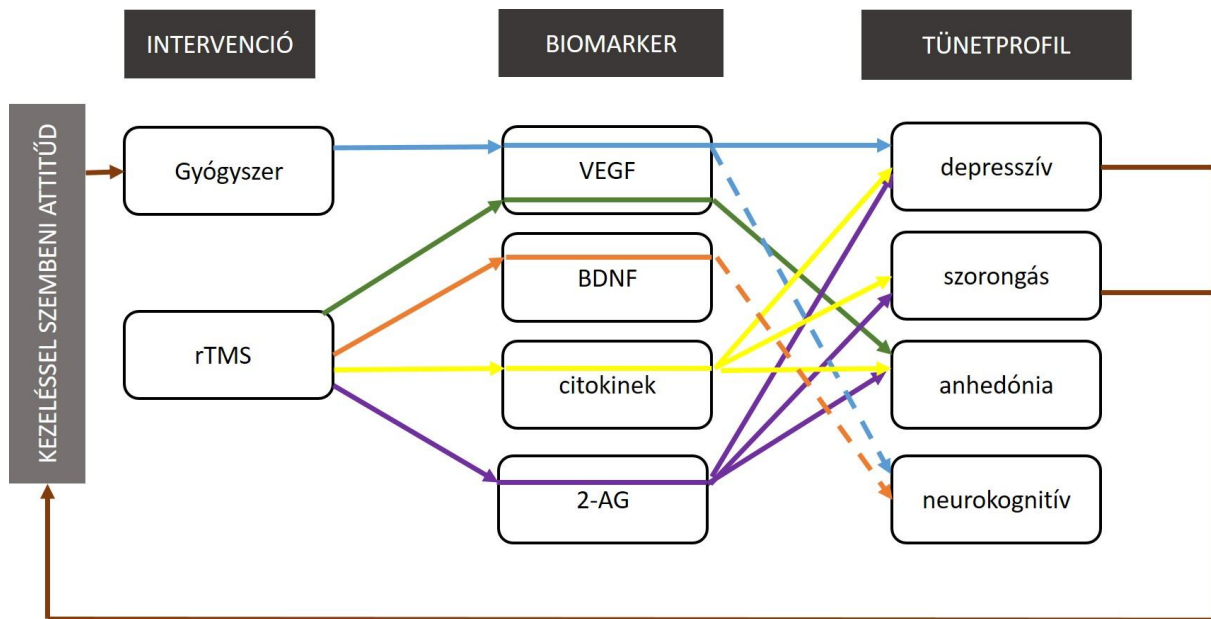


## Összefoglalás

Összefoglalva az eredményeinket megállapítható, hogy az rTMS kezelés hatására mérhető perifériás biomarkerek változása specifikus tünetek javulásával szignifikáns összefüggést mutatott a 4. hét végére, míg a szérumban VEGF szint változása mind a gyógyszeres, mind az rTMS kezelés során az anhedónia gyors (2. hét végére), de átmeneti javulásával korrelált. A terápiareszisztenciát a magas kiindulási VEGF szint jelezte előre mindkét kezelési csoportban. Az rTMS kezelés hatására az anhedónia javulásában mind a 2-AG, mind pedig a VEGF változását bizonyítani tudtuk, de a 2-AG esetén ez csak a 4. hét végén volt igazolható, a VEGF esetében a 2. hét végére, majd ez az összefüggés a 4. hét végére letűnt. Ez alapján megállapítható, hogy a markáns anhedóniával jellemezhető betegek esetén különösen hatékony lehet az rTMS, ilyen esetekben megfontolandó elsővonásban ezt a terápiás intervenciót alkalmazni. Eredményeink arra utalnak, hogy a BDNF a neurokognitív tünetek javulásában játszhat szerepet, ezt az összefüggést azonban csak részeredménnyel tudtuk alátámasztani, további vizsgálatok szükségesek. A kezeléssel szembeni attitűd vizsgálatunk arra világítanak rá, hogy bár a gyógyszeres kezelés az rTMS-sel ellentétben jelentősen javította a neurokognitív teljesítményt, ez a javulás nem befolyásolta a kezeléssel szembeni attitűdöt, míg a depressziós és szorongásos tünetek javulása a kezeléssel szembeni attitűd erősödéséhez vezet.



**9.ábra** A kutatás eredményei alapján feltárt összefüggések a különböző kezelések, a perifériás biomarkerek, a tünetprofil, valamint a kezeléssel szembeni attitűd között



Eredményeink alapján megállapítható, hogy az rTMS és a farmakológiai kezelés kombinált alkalmazása depresszió esetén az alábbi szempontok alapján tervezhető meg:

1. rTMS kezeléssel a szorongásos és depressziós tünetek markáns javulását érhetjük el alacsony VEGF, BDNF, 2-AG és antiinflammatorikus-, valamint magas proinflammatorikus citokinnel szinttel rendelkező betegeknél.
2. Ha a vezető tüneteket neurokognitív funkcióromlás dominálja, az rTMS kezelés nem preferálható, mivel számottevően nem javítja azokat. A gyógyszeres kezeléssel ugyanakkor szignifikáns tünetcsökkenést erősítettünk meg.
3. A VEGF szint emelkedésével viszonylag gyorsan, 2 héttel a kezelés indítása után jelentős javulást lehet elérni az anhedónia tekintetében, azonban ez a hatás átmenetinek bizonyul. Ugyanakkor a 2-AG emelkedése a 4. hét végére szintén az anhedónia javulását segíti elő, tehát a tünetek javulásának folytonosságát különböző biológiai folyamatok biztosítják.

3. A depressziós és szorongásos tünetek javulása javítja a gyógyszeres kezeléssel szembeni attitűdöt.
4. A gyógyszeres kezelés javítja a depressziós-, és a neurokognitív tüneteket (valószínűleg a VEGF és BDNF emelkedésén keresztül) hosszútávon.
5. A magas VEGF szint az rTMS és a gyógyszeres kezeléssel szembeni rezisztenciára egyaránt jellemző, tehát a terápiarezisztens depresszió biomarkerének tekinthető.

Eredményeink alapján további fejlesztések javasolhatók, melyek a klinikum számára értékes eszközzel szolgálhatnak:

1. Gyógyszerfejlesztés: olyan hatóanyag fejlesztése, mely a 2-AG, a VEGF, a BDNF, és a proinflammatorikus rendszert potenciózza.

2. Anhedónia skála felvétele depresszió kezelésének megtervezése előtt. Magas anhedónia pontszám esetén rTMS-sel kombinált gyógyszeres kezelés indikálása.
3. A VEGF, BDNF, 2-AG és a TNF $\alpha$  mérése kezelés előtt és közben a hatás monitorozása céljából.
4. A kezelés előtti magas VEGF terápiarezisztenciára utal, ezért hosszabb kezelés tervezése, a beteg felkészítése kombinált gyógyszeres, hosszabb rTMS kezelésre. Az rTMS kezelést több üléssel, intenzifikált protokollal való tervezése.
5. Negatív gyógyszereszedési attitűd esetén bevezetésként ajánlható az rTMS kezelés, amely oldja a szorongásos és depressziós tüneteket, valamint javítja a gyógyszeres kezeléssel szembeni attitűdöt, ezt követően a fenntartó gyógyszeres terápia bevezetése, a beteg tartós terápiában tartása sikerebb lesz.

### **A vizsgálatok folytatása, jövőbeli terveink**

A projekt lezárást követően folytatjuk a vérminták biomarker méréseit, az új adatokkal bővült nagyobb adatbázis átfogó elemzését tervezzük a kezelési protokollok részletesebb összehasonlításával. További speciális elemzéseket tervezünk az rTMS kezelésben részesült betegek nemi és életkori különbségek, a dohányzás, az anamnézisben szereplő adatok feldolgozásával. Újabb projekt keretében a kutatást szeretnénk kibővíteni a vizsgálatban részt vett betegek további követésével, illetve agyi képalkotó és EEG vizsgálattal. További betegcsoportokat szeretnénk bevonni a kutatásba különös tekintettel a depresszióban szenvedő serdülőkorúak, idősek és várandós nők populációjára.

A vizsgálatban szereplő rTMS kezeléssel nagyon pozitív tapasztalataink voltak, a továbbiakban dolgozni fogunk a kezelés finanszírozásának befogadásán. Eredményeink alapján javasolni fogjuk a kezelés választhatóságát elsővonalban is bizonyos kritériumok esetén.

### **Graduális és posztgraduális képzés**

A kutatómunka részfeladataiba a Semmelweis Egyetem TDK hallgatói is becsatlakoztak, 2 hallgató szakdolgozatot írt a témából (Szűcs Zsuzsanna: „Az rTMS kezelés hatása depresszióhoz társuló neurokognitív tünetek intenzitására” és Szeiber Ivett: „Szorongásos és depressziós tünetek változása rTMS kezelés hatására major depressziós zavarban szenvedő betegek körében”, témavezető: Dr. Lazáry Judit).

Dr. Pogány László a „Drug attitude and health control beliefs in psychiatric patients” című disszertációját sikeresen megvédte, PhD fokozatot szerzett 2022-ben a Semmelweis Egyetem Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskolában (témavezető: Dr. Lazáry Judit). Ugyanebben a doktori iskolában további két PhD hallgató végezte kutatómunkáját. Dr. Eleméry Mónika fokozatszerző a „Vaszkuláris endotheliális növekedési faktor szerepe a depresszió kezelésére adott válaszában” című disszertációt megírta, jelenleg a házi védelemre készülünk (témavezető: dr. Lazáry Judit). Dr. Kiss Szilvia a „Az inflammatórikus citokinek vizsgálata depresszióban szenvedő körében” c. PhD munkája során sikeres PhD komplex vizsgát tett (témavezető: dr. Lazáry Judit). Dr. Lazáry Judit vezetőkutató 2021-ben benyújtotta az MTA doktori pályázatát (disszertáció címe: Az endokannabinoid rendszer szerepe a pszichés zavarokban: molekuláris biológiai és klinikai vizsgálatok”), melyet az Akadémia orvosi bizottsága eljárásra bocsájtott, jelenleg a 3. bírálat van folyamatban.

## **Tudományos publikációk**

A pályázati projekt időszakában 9 impakt faktorra rendelkező külföldi folyóiratban közzétettük eredményeinket [2, 10, 14, 16-21] (összesen 33,633 impakt faktor, ebből 16,574 impakt faktort tesz ki a pályázatból megvalósuló kutatási eredményt bemutató publikáció). A pályázatból megvalósuló kutatási eredményeket 9 magyar folyóiratban megjelenő közleményben publikáltuk ([3, 5, 13, 15, 22-26])

Eredményeinket 4 nemzetközi konferencián [12, 25, 27, 28] és 4 hazai kongresszuson prezentáltuk [6-9].

A témával kapcsolatban 4 könyvfejezet készült [4, 29-31].

## **Köszönetnyilvánítás**

A projekt során sikeres szakmai együttműködések tudunk kialakítani, támogató segítségét ezúton is köszönjük szakmai partnereinknek. A perifériás endokannabinoidok szintjének méréséhez a Budapesti Műszaki Egyetem Szervetlen és Analitikai Tanszék munkatársával, Dr. Tóth Blanka egyetemi adjunktussal és munkatársaival alakítottunk kollaborációt. A gyógyszereszedési attitűddel kapcsolatos munkáinkhoz a PHBQPT kérdőív kidolgozójával, Prof. Dr. Carlos de las Cuevással, az Universidad de La Laguna Idegtudományi Intézet munkatársával dolgoztunk együtt. A fagyasztó beszerzéséig 2 centrum is segítségünkre volt a minták ideiglenes hűtésében. Prof. Dr. Prohászka Zoltán az egykori Kútvölgyi Klinikai Tömb Molekuláris Biológiai Laboratórium vezetője (jelenleg Semmelweis Egyetem I.sz. Belgyógyászati Klinika egyetemi tanára), valamint a Magyar Honvéd Kórház kutatólaboratóriumának vezetője, Dr. Mátyus Mária főorvos és munkatársa, Dr. Fent János tudományos munkatárs működött közre. Köszönjük támogatását Prof. Dr. Réthelyi Jánosnak, Prof. Dr. Bagdy Györgynek, Dr. Németh Attilának, Prof. Dr. Kéri Szabolcsnak, Dr. Eröss Lorándnak és Prof. Dr. Ulbert Istvánnak. Köszönjük a projekt megvalósításának lehetőségét a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatalnak, a Hivatal munkatársainak és a szakmai zsűri támogatását.

## **Irodalomjegyzék**

- [1]. Nemeth A, Dome P, Drotos G, and Rihmer Z. (2021) Statistics on completed suicides committed in Hungary in the period between 2000 and 2019. *Orv Hetil* 162: 1283-1296.
- [2]. Volz H P, Bartecku E, Bartova L, Bessa J, De Berardis D, Dragasek J, Kozhuharov H, Ladea M, Lazary J, Roca M, Usov G, Wichniak A, Godman B, and Kasper S. (2022) Sick leave duration as a potential marker of functionality and disease severity in depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*: 1-11.
- [3]. Lazary J. (2018) [Highlights of peripheral biomarkers in major depressive disorder: focus on HPA-axis, inflammation and neurotrophic factors]. *Neuropsychopharmacol Hung* 20: 125-130.
- [4]. Lazary J, Miezah, D., Moustafa, A., Keri, S. (2020) Peripheral biomarkers in major depressive disorders. In: *The Nature of Depression: An updated Review* London, Egyesült Királyság: Academic Press: 3-16.

- [5]. Pogany L and Lazary J. (2020) [Health control beliefs and chronic illness:how do they relate?]. *Neuropsychopharmacol Hung* 22: 48-55.
- [6]. Lazary J, Eszlari, N., Juhasz, G., Bagdy, G. (2018) Stressz, trauma and inflammation: an integrative role of the endocannabinoid pathway. *European Psychiatry* 48: S112.
- [7]. Lazary J, Eszlari, N., Juhasz, G., Bagdy, G. (2018) A korai trauma, a stressztengely és az inflammáció rejtélyes kapcsolata: az endokannabinoidok integratív szerepe az affektív zavaró kialakulásában. *Psychiatria Hungarica* 33: 80.
- [8]. Lazary J. (2019) Terápiás biomarkerek a depresszió kezelése során. Magyar Pszichofarmakológusok XVI. Kongresszusa Tihany, 2019. okt. 10-12.
- [9]. Pogany L, Lazary, J. (2020) Gyógyszereszedési attitűd és placebóhatással kapcsolatos vélekedés vizsgálata pszichiátriai és nem pszichiátriai betegek körében. *Psychiatria Hungarica suppl*: 113.
- [10]. Lazary J, Elemery M, Dome P, Kiss S, Gonda X, Tombor L, Pogany L, Becskereki G, Toth B, and Faludi G. (2021) Peripheral endocannabinoid serum level in association with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in patients with major depressive disorder. *Sci Rep* 11: 8867.
- [11]. Elemery M, Kiss S, Dome P, Pogany L, Faludi G, and Lazary J. (2022) Change of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor Level and Reduction of Anhedonia Are Associated in Patients With Major Depressive Disorder Treated With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Psychiatry* 13: 806731.
- [12]. Lazary J, Elemery, M., Kiss, S., Dome, P., Faludi, G. (2021) Symptom improvement is associated with serum cytokine level change during rTMS treatment in patients with treatment resistant depression. *European Psychiatry* 64: S492.
- [13]. Pogany L, De Las Cuevas C, and Lazary J. (2021) [Validation and analysis of the Patient's Health Belief Questionnaire on Psychiatric Treatment in a sample of Hungarian psychiatric patients]. *Neuropsychopharmacol Hung* 23: 221-231.
- [14]. Pogany L and Lazary J. (2021) Health Control Beliefs and Attitude Toward Treatment in Psychiatric and Non-Psychiatric Clinical Samples. *Front Psychiatry* 12: 537309.
- [15]. Pogany L, De las Cuevas C, and Lazary J. (2021) What is the dominant treatment attitude of psychiatric patients? *Neuropsychopharmacol Hung* 23: 308-318.
- [16]. Pogany L, Horvath A A, and Lazary J. (2022) [Can we influence the negative drug attitude? Interpretation of the rejection of COVID-19 vaccine in the light of results of a pilot study]. *Ideggyogy Sz* 75: 111-116.
- [17]. De Las Cuevas C, Motuca M, Baptista T, Villasante-Tezanos G A, Lazary J, Pogany L, and De Leon J. (2021) Poor Adherence to Oral Psychiatric Medication in Adults with Depression: Psychological Reactance May Have Specific Effects in Depression. *Neuropsychopharmacol Hung* 23: 374-387.
- [18]. Lazary J, Eszlari N, Kriko E, Tozser D, Dome P, Deakin J F W, Juhasz G, and Bagdy G. (2021) Genetic analyses of the endocannabinoid pathway in association with affective phenotypic variants. *Neurosci Lett* 744: 135600.
- [19]. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith R L, Molden E, Solismaa A, Seppala N, Kopecek M, Svancer P, Olmos I, Ricciardi C, Iglesias-Garcia C, Iglesias-Alonso A, Spina E, Ruan C J, Wang C Y, Wang G, Tang Y L, Lin S K, Lane H Y, Kim Y S, Kim S H, Rajkumar A P, Gonzalez-Esquivel D F, Jung-Cook H, Baptista T, Rohde C, Nielsen J, Verdoux H, Quiles C, Sanz E J, De Las Cuevas C, Cohen D, Schulte P F J, Ertugrul A, Anil Yagcioglu A E, Chopra N, McCollum B, Shelton C, Cotes R O, Kaithi A R, Kane J M, Farooq S, Ng C H, Bilbily J, Hiemke C, Lopez-Jaramillo C, McGrane I, Lana F, Eap C B, Arrojo-Romero M, Radulescu F S, Seifritz E, Every-Palmer S, Bousman C A, Bebawi E, Bhattacharya R, Kelly D L, Otsuka Y, Lazary J, Torres R,

- Yecora A, Motuca M, Chan S K W, Zolezzi M, Ouanes S, De Berardis D, Grover S, Procyshyn R M, Adebayo R A, Kirilochev O O, Soloviev A, Fountoulakis K N, Wilkowska A, Cubala W J, Ayub M, Silva A, Bonelli R M, Villagran-Moreno J M, Crespo-Facorro B, Temmingh H, Decloedt E, Pedro M R, Takeuchi H, Tsukahara M, Grunder G, Sagud M, Celofiga A, Ignjatovic Ristic D, Ortiz B B, Elkis H, Pacheco Palha A J, A L L, Fernandez-Egea E, Siskind D, Weizman A, Masmoudi R, Mohd Saffian S, Leung J G, Buckley P F, Marder S R, Citrome L, Freudenreich O, Correll C U and Muller D J. (2022) An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry* 55: 73-86.
- [20]. Lazary J, Eszlari N, Juhasz G, and Bagdy G. (2019) A functional variant of CB2 receptor gene interacts with childhood trauma and FAAH gene on anxious and depressive phenotypes. *J Affect Disord* 257: 716-722.
- [21]. Dome P, Tombor L, Lazary J, Gonda X, and Rihmer Z. (2019) Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a review. *Brain Res Bull* 146: 51-78.
- [22]. Elemery M, Kiss S, Dome P, Tombor L, Faludi G, and Lazary J. (2019) [Investigation of the acute effect of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in therapy resistant major depression patients]. *Neuropsychopharmacol Hung* 21: 179-186.
- [23]. Lazary J. (2020) [Acute effects of the first period of COVID-19 pandemic on mental state]. *Neuropsychopharmacol Hung* 22: 172-177.
- [24]. Lazary J, Pogany L, De Las Cuevas C, Villasante-Tezanos G A, and De Leon J. (2021) Adherence to psychiatric medications: Comparing patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Neuropsychopharmacol Hung* 23: 363-373.
- [25]. Pogany L, Lazary, J. (2020) Health locus control and drug attitude: differences between psychiatric and non-psychiatric samples. 33rd Congress of the European College of Neuropsychopharmacology 12-15 September 2020, Virtual Congress.
- [26]. Pogany L, Horvath A A, Slezak A, Rozsavolgyi E, and Lazary J. (2020) [The first lockdown due to COVID-19 pandemic from the psychiatric patients' perspective: an ambulatory care client experience survey]. *Neuropsychopharmacol Hung* 22: 144-153.
- [27]. Lazary J, Elemery, M., Kiss, S., Pogany, L., Faludi, G. (2022) What is the link between the antidepressants, the transcranial magnetic stimulation and the vascular endothelial growth factor? *European Psychiatry* 65: S260.
- [28]. Lazary J, Elemery, M., Dome, P., Pogany, L., Faludi, G. (2022) Treatment response is associated with baseline VEGF level in depressed patients treated with rTMS and antidepressants. 35th European College of Neuropsychiatry Congress, 15-18 October 2022, Vienna, Austria.
- [29]. Faludi G L, J. (2021) Transzkranialis mágneses stimuláció (TMS). A pszichiátria magyar kézikönyve Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt.: 963-969.
- [30]. Lazary J, Németh, A., Bánki M., Cs. (2021) Klasszifikációs rendszerek. A pszichiátria magyar kézikönyve Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt.: 201-209.
- [31]. Lazary J, Pogany, L., Bánki M., Cs. (2021) Elektrokonzulzív terápia (ECT). A pszichiátria magyar kézikönyve Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt.: 544-548.