

„A gyermekkori depresszió rizikótényezői” kutatás – múlt, jelen, jövő

46

Kapornai Krisztina¹, Baji Ildikó^{1,2}, Benák István¹, Dochnal Roberta^{1,3}, Dósa Edit⁴, Kiss Enikő¹, Merkely Béla⁴, Prohászka Zoltán⁵, Szabados Eszter⁶, Varga Albert⁷, Vetró Ágnes¹, Kovács Mária⁸

¹ Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Osztály, Szeged

² Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Alkalmazott Pszichológiai Tanszék, Budapest

³ Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szeged

⁴ Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

⁵ Semmelweis Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁶ Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Prevenációs és Rehabilitációs Tanszék, Pécs

⁷ Szegedi Tudományegyetem, Családorvosi Intézet, Szeged

⁸ Pittsburgh Egyetem, Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Pittsburgh

Összefoglalás: A szerzők a Szegedi Tudományegyetem és a Pittsburgh Egyetem együttműködésével zajló, a gyermekkori kezdetű major depressziót vizsgáló utánkövetéses vizsgálatosorozat elmúlt 10 évét foglalják össze. Előzményként röviden ismertetik a „Gyermekkori depresszió rizikótényezői” kutatást, mely során a jelenlegi vizsgálatok beteganyagának – egy, a gyermekpszichiátria területén nemzetközi szinten is kiemelkedően nagy mintának – a gyűjtése történt. A betegség lefolyásának követésére irányuló felmérések mellett a korai kezdetű depresszió megismerését célzó kutatások két további irányba indultak. A kutatások egyrészt a major depresszió kialakulásában szerepet játszó viselkedésbiológiai rugalmatlanság markereit vizsgálják két tanulmányban („Viselkedésbiológiai rugalmatlanság mint a fiatalkori depresszió rizikótényezője” és „Viselkedésbiológiai rugalmatlanság mint a fiatalkori depresszió rizikótényezője – utánkövetés”), másrészt a major depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolatát szeretnék jobban megismerni („Gyermekkori kezdetű depresszió és következményes kardiológiai rizikótényezők: hosszmetzeti vizsgálat”). A közleményben bemutatjuk a három kutatás legfontosabb célkitűzéseit és azt, hogy a már meglévő kutatásszervezési tapasztalatok, valamint új partnerek és szakemberek bevonása mentén hogyan történt a kutatások előkészítése, szervezése. **Kulcsszavak:** gyermekkori depresszió; célkitűzések; kutatásszervezés; utánkövetés

Summary: The authors summarize the last 10 years of an ongoing collaborative study between the Universities of Szeged and Pittsburgh on early onset major depression. First, the „Risk factors of childhood depression” grant is presented briefly as an initial research study in which the subjects of the current studies were recruited. This is a prominently large clinical sample in the field of child psychiatry even on an international level. In addition to the follow-up of the prognosis of the disorder, recent studies continue to explore the early onset depression in two directions. On the one hand, two studies investigate the role of biobehavioral inflexibility markers in the development of major depression („Biobehavioral inflexibility and risk for juvenile-onset depression” and „Biobehavioral inflexibility and risk for juvenile-onset depression – renewal grant”). On the other hand, the authors would like to have a better understanding of the possible relationship between the major depression and cardiovascular diseases („Pediatric depression and subsequent cardiac risk factors: a longitudinal study”). The most significant aims of the three studies will be demonstrated, as well as how the studies were prepared and organized along with the already existing experience concerning research management and involvement of new collaborating partners and experts.

Keywords: childhood-onset depression; aims; research organization; follow-up

Bevezetés

A major depresszió (MDD) az egész világon komoly egészségügyi problémát jelentő kórkép (1, 2). A betegség jelentős funkcióromláshoz vezet a családi és társas kapcsolatokban, illetve teljesítményromláshoz az iskolában. Megfelelő kezelés nélkül krónikussá válhat, kiemelkedően nagy terhet róva ezzel a gyermekekre és családi, társadalmi/gazdasági környezetére (3). Tudományos vizsgálatok igazolják, hogy a felnőttkori depresszív zavarok egy jelentős része már gyermekkorban kezdődött, valamint a gyermek-, serdülőkorban kezdődő hangulatzavar hajlamos a visszatérésre és folytatódhat a felnőtt korban is (4, 5). Emiatt is rendkívül sürgető, hogy a depressziót felismerjük már gyermek- és serdülőkorban, és minél előbb megkezdődjék a kezelése (6). A gyermekkorban fellépő MDD rizikótényezőinek és lefolyásának multidimenzionális vizsgálata vélhetően hozzájárul a depresszió fejlődésének megértéséhez, illetve kialakulásának vagy relapszusainak, valamint egyéb következményeinek megelőzéséhez. A „Gyermekekori depresszió rizikótényezői” című kutatási projekt („Risk factors in Childhood onset depression” – COD kutatás) vizsgálatait és a projekt utánkövetési vizsgálatait végző kutatócsoport több mint 20 éve törekszik erre. A kutatási együttműködés a Pittsburgh Egyetem és a Szegedi Tudományegyetem között (PISZE kutatás) 1999. október 1-én indult az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet (NIH) támogatásával *Prof. Kovács Mária* és *Dr. Vetró Ágnes* vezetése mellett (7). A kutatáshoz 2015-ben csatlakozott a Semmelweis Egyetem is, vezető kutatóként *Prof. Dr. Merkely Béla*. A nemzetközi szinten is egyedülállóan nagy klinikai minta hosszútávú követése lehetőséget nyújt arra, hogy ennek a súlyos, a tanulási és munkaképességet jelentősen csökkentő betegségnek a felnőttkori kimenetelét és egyéb betegségekkel (pszichiátriai kórképek, szív-érrendszeri betegségek) való összefüggését jobban megismerhessük. Kutatóműhelyünk célkitűzése, hogy a kutatási alanyokkal való folyamatos kapcsolattartás és a nekik nyújtott segítség mellett megteremthessük annak feltételeit, hogy a major depresszív zavar

megértéséhez szükséges szakmai adatgyűjtés és a tudományos elemzések minél tovább folytatódhassanak.

A COD kutatás sikeres lefolytatását követően – *Kovács Mária* nyertes pályázata révén – a PISZE kutatás elmúlt 10 évében további 3 pályázati vizsgálat indult Magyarországon. Az első 2009-ben kezdődött „Viselkedésbiológiai rugalmatlanság mint a fiatalkori depresszió rizikótényezője” címmel (1. Tanulmány). A 2014-ben zárult VAGUS kutatás folytatását ismét támogatta az NIH, így a „Viselkedésbiológiai rugalmatlanság mint a fiatalkori depresszió rizikótényezője – utánkövetés” (2. Tanulmány) 2016-ban indult és jelenleg is tart. Időközben kutatócsoportunk a major depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolatának vizsgálatára is pályázott támogatást a „Gyermekekori kezdetű depresszió és következményes kardiológiai rizikótényezők: hosszmetzeti vizsgálat” címmel (3. Tanulmány). A pályázat 2015-ben nyerte el az NHI-NHLBI támogatását, jelenleg az ötödik, költség nélküli évben tartunk. Közleményünk célja, a fenti kutatások háttérének, legfontosabb célkitűzéseinek, továbbá a COD kutatás során felépített kutatási szervezet adaptációjával kapcsolatos kutatásszervezési tapasztalatoknak a bemutatása.

„A gyermekkori depresszió rizikótényezői” – COD kutatás

A PISZE kutatás tehát a „Gyermekekori depresszió rizikótényezői” tanulmánnyal indult és Magyarország 23 gyermekpszichiátriai intézetében folyt 1999. október 1-től 5 éven át, keresve a major depresszióban szenvedő 7–14 éves gyermekeket. A kutatás tervezésével és lebonyolításával, adminisztrációjával, valamint módszertanával kapcsolatos részletek publikálása már korábban megtörtént (7). 2004-ben az NIH további három évre meghosszabbította a pályázatot abból a célból, hogy a mintába bekerült betegek rendszeres utánkövetése és további betegek bevonása megtörténhessen. Végül 1999. november 1. és 2005. július 1. között az ország 23 kutatóhelyén (gyermek- és ifjúságpszichiátriai

ellátóhelyeken) 723, korai kezdetű depresszióban szenvedő gyermeket (proband) és családot vontunk be a vizsgálatba. A kutatás elsődleges célja a korai kezdetű major depresszív zavar genetikai és pszichoszociális kockázati tényezőinek vizsgálata volt, így a genetikai vizsgálatokra tekintettel a bekerült gyermekek mindegyikének volt legalább 1 édestestvére (testvér). Ennek megfelelően a COD kutatás végén kutatócsoportunk 723 depressziós probanddal és ezen probandok 1170 (6–20 éves) testvérével és szüleikkel állt kapcsolatban. Ez a további vizsgálatok szempontjából igen jelentős, hiszen a testvérek az MDD tekintetében rizikó populációnak tekinthetők, így a depresszió kialakulásában szerepet játszó tényezők az ő esetükben prospektív módon vizsgálhatók. Továbbá lehetőségünk nyílt arra, hogy a probandok és a nem depressziós testvérek összehasonlításával az MDD kialakulását és prognózisát még részletesebben vizsgáljuk. Ennek érdekében *Kovács Mária* ismét pályázatot nyújtott be az NIH-hez. A cél a fiatalkori depresszió és az érzelemszabályozás, nevezetesen a hangulatjavító képesség rugalmassága, valamint a paraszimpatikus idegrendszeri szabályozás, nevezetesen a kardiális vagus kontroll közötti kapcsolat vizsgálata volt. A pályázatban javasolt kérdések vizsgálatára a magyarországi mintát és a jól működő kutatási apparátust az NIH alkalmasnak tartotta, és 2009-ben odaítélte a támogatást a vizsgálat lefolytatásához.

„Viselkedésbiológiai rugalmatlanság mint a fiatalkori depresszió rizikótényezője” – 1. Tanulmány

A gyermekkori kezdetű major depresszió hátterének biológiai/genetikai és pszichoszociális tényezőinek a vizsgálatát (a COD tanulmányt) követően a rugalmatlan érzelmi és fiziológiai viselkedésszabályozás került a kutatás középpontjába, mint az MDD kialakulásában szerepet játszó rizikótényező.

Az 1. Tanulmány célkitűzései

Az érzelmi élet kutatásával foglalkozó vizsgálatok alátámasztják, hogy a depresszió kialakulásában szerepet játszhat a csökkent/rugalmatlan érzelemszabályozás, melynek adaptív dimenziója a hangulatjavító képesség (mood repair: MR). Az MR a diszfóriás hangulatot hatékonyan csökkentő, viselkedés-szintű önszabályozási képesség (8, 9). Ismert, hogy a hatékony hangulatstabilizálási stratégiák feltételezhetően megtaníthatók, így a hangulatstabilizálási nehézségek feltérképezése a terápia hatékonyságának javítását segítheti elő. Ennek megfelelően az 1. Tanulmány kísérletei során, egyrészt adaptív stratégiák (figyelemelterelés, pozitív emlék felidézés) rugalmas alkalmazási képességét, másrészt a paraszimpatikus idegrendszernek, mint az érzelmi és kognitív folyamatok működésében szerepet játszó fiziológiai szabályozó rendszernek (10–12) a működését vizsgáltuk stressz-, illetve teljesítményhelyzetben, laboratóriumi körülmények között. A paraszimpatikus idegrendszer működésének általunk vizsgált mutatója a kardiális vagus kontroll (KVK), nem invazív módszerrel mérhető jellemzői a vagus mediálta szívfrekvencia variabilitás (HRV) és a respiratórikus sinus aritmia (RSA). A KVK működési zavara összefüggést mutat számos pszichopatológiai zavarral, köztük a gyermekkori (13) és a felnőttkori major depresszióval, illetve annak kimenetelével (14).

A fentiek alapján az 1. Tanulmány azt feltételezte, hogy e két viselkedésbiológiai rendszer: a hangulatstabilizálási képesség és a kardiális vagus kontroll rugalmatlansága szerepet játszik az MDD kialakulásában és/vagy fenntartásában. Emellett természetesen a kutatás interjúkészítői segítségével tovább követtük az alanyok pszichiátriai felmérését az MDD és a lehetséges komorbiditások tekintetében, valamint tovább követtük a feltételezett pszichoszociális rizikótényezők (negatív életesemények, életmódbeli szokások, családi tényezők) szerepét az MDD kialakulásában és lefolyásában. A pályázatban 200 proband, 200 nem depressziós testvér és 100 egészséges kontroll vizsgálatát vállaltuk. A VAGUS kutatás éveitől kezdve során végül 224 proband,

279 testvér és 199, a vizsgálatok alapján egészséges, mentális problémával nem érintett kontrollszemély került a kutatásba. (1. táblázat). A teljes minta 702 fő: 11–19 év közötti serdülő (átlagéletkor = 16,5±1,6 év). A probandok átlagosan 17,0 (SD=1,4), a testvérek 15,9 (SD=2,1), és a controlok 16,2 (SD=2,1) évesek voltak a mintába kerüléskor. Az 1. Tanulmányban a probandokat és testvéreket évente hívtuk vissza. Az utánkövetés során pszichiátriai felmérés történt, elsősorban az MDD epizódok alakulásának követése céljából. A controloknál nem volt utánkövetés. A vizsgálatok az amerikai, és a magyarországi etikai bizottságok engedélyével (ETT TUKEB: 444-0/2010-1018EKU), a résztvevők beleegyezése mellett történtek.

Az 1. Tanulmány előkészítése és kivitelezése

Elsőként a laboratóriumban végzett kísérleti protokoll pilot vizsgálatát kellett elvégeznünk. A protokoll ismertetése meghaladja a jelen közlemény terjedelmét; részletes leírása korábbi közleményeinkben már megtörtént (15, 16). A pilot során nagy feladatot jelentett a hangulati és fizikális stresszt indukáló feladatok tesztelése, amelyet a PISZE magyarországi kutatócsoportja végzett a Pittsburgh és – az akkoriban a kutatáshoz csatlakozó – a Florida Egyetem munkatársainak irányításával. Magyarországi általános és középiskolákban teszteltük például, hogy az irodalmi adatok alapján kiválasztott különböző vidám és szomorú filmrészletek valóban alkalmasak-e a megfelelő hangulati reakciók kiváltására. A protokoll további részleteinek, majd egészének tesztelését a Szegedi Tudományegyetem Gyermekpszichiátriai Osztályán végeztük önkéntes fiatalok bevonásával. Ezt követően a pályázatban megjelölt kutatóhelyek felállítása, a helyszíni kubatúra és kutatási apparátus felállítása történt. A megfelelő helyi munkacsoport (vezető pszichológus, laboratóriumi asszisztens, kutatási adminisztrátor) kiválasztása és tréningje hosszú hónapokat vett igénybe. A kutatás ekkor az ország három kutatóhelyére összpontosult (Szeged, Budapest, Pécs), továbbra is a Szegedi Tudományegyetem

Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Osztályán működő PISZE Központi Iroda irányításával. A kutatóhelyek kiválasztása a COD kutatásba bekevert probandok és családjaik lakóhelyei szerint leginkább megközelíthető és a potenciális résztvevőknek a három kutatóhely közötti egyenlő arányú elosztását biztosító paraméterek szerint történt. Végül az alanyok 32,7%-a budapesti, 39,8%-a szegedi, és 27,5%-a a pécsi kutatóhelyre került. Ugyancsak biztosítani kellett, hogy a kutatási alanyok gyermekpszichiátriai felméréséhez a korábban kiképzett interjúkészítők ismét rendelkezésre álljanak, továbbá új interjúkészítőket is képeztünk. Ezek a kollégák azóta is rendszeres szupervízió mellett dolgoznak, állandó továbbképzéseket tartunk és reliabilitás méréseket végzünk a pszichiátriai diagnosztika minőségbiztosítása érdekében. A rigorózus diagnosztikus folyamat részleteit illetően utalunk korábbi közleményeinkre (17, 18).

A célkitűzéseknek megfelelően a probandok és a nem depressziós testvérek csoportjait egészséges kontroll fiatalokkal terveztük összehasonlítani. Ehhez megfelelő kontrollcsoportot kellett gyűjteni. A kutatóhelyek vezetőinek bevonásával a kutatóhelyen és annak környékén működő általános és középiskolákban történt a toborzás etikai engedély és az iskolaigazgatók engedélye mellett. Az iskolák szülői értekezleteire jelentkeztünk be, ahol a szülőknek a szóbeli tájékoztatás után egy írásos tájékoztatót adtunk, mely tartalmazta a kutatás részletes leírását és a helyi munkatársak elérhetőségét, majd a szülők a kapott tesztek visszaküldésével jelezheték részvételi szándékukat. A VAGUS kutatás szervezése során talán ez bizonyult az egyik legnagyobb és leginkább körültekintést igénylő feladatnak.

Kiemelendő, hogy az utánkövetés vizsgálatokhoz tartozó adminisztratív költségek egy részét 2012-től az Országos Tudományos Kutási Alapprogramok (OTKA), jelenleg Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal kiegészítő támogatásával tudtuk biztosítani. Mindösszesen 1519 diagnosztikus interjút, továbbá a probandok és a testvérek esetében összesen 405 első, és 358 második „follow-up” interjút vettek fel a kollégák. A kutatás adatai-

nak elemzése jelenleg is zajlik, a tudományos eredmények közzétevése folyamatos (15, 16, 19–25).

„Viselkedésbiológiai rugalmatlanság mint a fiatalkori depresszió rizikótényezője – utánkövetés” –

2. Tanulmány

Az 1. Tanulmány eredményei alapján *Kovács Mária* a folytatásban két pályázatot is benyújtott az Amerikai Egészségügyi Szervezethez. Egy kérelmet az NIH Nemzeti Szív, Tüdő és Érendszer Intézethez (National Heart, Lung and Blood Institute) „Gyermekkori kezdetű depresszió és következményes kardiológiai rizikótényezők: hosszmetzeti vizsgálat” (bemutatását lásd a „Gyermekkori kezdetű depresszió és következményes kardiológiai rizikótényezők: hosszmetzeti vizsgálat” – 3. Tanulmány fejezetben), a másikat pedig nem sokkal később az NIH-hoz a VAGUS kutatás folytatására.

A 2. Tanulmány 2016-ban 5 évre kapott támogatást. Kiemelendő, hogy az előbbiekben említett „Gyermekkori kezdetű depresszió és következményes kardiológiai rizikótényezők: hosszmetzeti vizsgálat” már 2015-ben támogatást nyert, így 2016. július 1. óta munkacsoportunk két kutatási pályázat szervezését és lebonyolítását végzi párhuzamosan.

A 2. Tanulmány célkitűzései

A tanulmány több alvizsgálatból és az azokban elvégzett pszichiátriai felmérésből (diagnosztikus interjú, önkítöltős tesztek, egyéb, az életeseményekre és demográfiai adatokra vonatkozó interjúk és kérdőívek), pszichofiziológiai laboratóriumban és a való életben elvégzett kísérleti protokollokból áll. Többek között arra vagyunk kíváncsiak, hogy az RSA és HRV, mint az érzelmszabályozásban szerepet játszó paraszimpatikus idegrendszeri működés biomarkerei összefüggést mutatnak-e az újonnan kialakuló vagy visszatérő depressziós epizódokkal. Feltételezésünk szerint ez lehetséges, hiszen ezek a biomarkerek – az 1. Tanulmány során mért

eredmények szerint – indirekt módon, specifikusan a maladaptív hangulatjavító stratégiák gyakoribb használatán keresztül – a probandoknál prediktív értékűnek bizonyultak a visszatérő MDD epizódok tekintetében (20, 21). A 2. Tanulmányban tehát azt vizsgáljuk, hogy 175 depresszióra veszélyeztetett testvér és 175 kontrollszeméllynél a VAGUS kutatás során gyűjtött KVK-t jellemző paraméterek hogyan függenek össze a két vizsgálat között eltelt időszakban esetlegesen kialakuló depressziós tünetekkel/epizódokkal. Ugyancsak korábbi eredményekre hivatkozva (22, 24) azt is szeretnénk megtudni, hogy vajon a csökkent pozitív affektivitás és az öröm átélésére való kapacitásnak a csökkenése, mely jellemezte a probandok csoportját az 1. Tanulmányban, összefüggést mutat-e a major depresszió kialakulásával ugyancsak a depresszióra veszélyeztetett testvérek és a kontrollok között.

A 2. Tanulmány során módosított laboratóriumi kísérletben ismét vizsgáljuk a különböző viselkedésbiológiai és fiziológiai paramétereket mindhárom mintánkban (100 proband, 100 testvér és 100 kontrollszemély mérését tervezzük) azért, hogy a depresszióval való összefüggéseiket, valamint a depresszió prognózisában játszott szerepüket/interakcióikat jobban megérthessük. Ehhez egy, a VAGUS vizsgálatban használt pszichofiziológiai protokollhoz hasonló kísérleti protokollt állítottunk össze, mely szomorúság/diszfória indukciós próbák és hangulatjavítási stratégiák alkalmazását felkínáló feladatok sorozatából áll; a részletes protokoll ismertetése meghaladja a jelen közlemény fókuszát. A 2. Tanulmány újdonsága, hogy az érzelmi reguláció rugalmasságát, az adaptív és a maladaptív hangulatjavító stratégiák egyénre jellemző használatát a mindennapi életben is szeretnénk megfigyelni. Ehhez ökológiai pillanatfelvétel vizsgálatot (EMA) végzünk (26), a kiindulási pályázati tervek szerint ugyanazon 100 probandnál, 100 depresszióra veszélyeztetett testvérnél és 100 kontrollszeméllynél. A vizsgálat röviden összefoglalva abból áll, hogy egy előre egyeztetett 7 napos időszak alatt, naponta öt, számítógép által generált tetszőleges pillanatban, sms üzenet formájában arra kérjük meg a

vizsgálati alanyokat, saját okostelefonjukkal egy védett web oldalra csatlakozva, töltsék ki az általunk összeállított kérőívet. Arra kérjük, hogy az adott pillanatban jegyezze fel az aktuális hangulatát, a viselkedését, a szociális környezetét, valamint kapcsolódó reakcióit. A teszt kitöltése nagyjából 5 percet vesz igénybe. Az EMA vizsgálat mellett, hogy *in vivo* körülmények között igyekszik feltérképezni az érzelmi működéseket, lehetőséget teremt arra, hogy lássuk a laboratóriumi körülmények között nyert adatok mennyire általánosíthatók a való életre ebben a populációban.

Ahogy korábban említettük, a paraszimpatikus idegrendszer működése (kutatásainkban a *nervus vagus* által mediált szívfrekvencia variabilitás [HRV] és respiratórikus sinus aritmia [RSA] paraméterekkel jellemezve) összefüggést mutat az érzelemszabályozási (10, 11) és az egyéb olyan kognitív funkciókkal, mint a figyelemi működések (12, 27, 28). A figyelem áthelyezése/elterelése a depressziós hangulatról (kellemes aktivitás keresése) adaptív stratégiának tűnik a diszfória csökkentésében (29) és a depresszió javulásához vezethet (30, 31). Úgy tűnik továbbá, hogy a depressziós egyének vagy nem képesek ennek az alkalmazására (32), vagy csak terápiás vezetéssel tudják azt elsajátítani (33). Kutatások igazolják, hogy a figyelem-áthelyezés képessége tanítható, javítható (34–36), ugyanakkor a depressziós tünetekre gyakorolt hatása még további vizsgálatokat igényel (37, 38).

A 2. Tanulmány során a kutatás a figyelem-át-helyezés (disztrakció) depresszióban játszott szerepét egy specifikus figyelemi funkció működésének vizsgálatán keresztül igyekszik megismerni. Ez az úgynevezett orientációs válasz vagy orientációs reflex, mely az egyén külső ingerekre adott azonnali, fiziológiai paraméterekben (RSA, HRV) is megnyilvánuló pillanatnyi válasza. Kutatásunknak részét képezi a probandok figyelmének vizsgálatával és figyelmük tréningjével kapcsolatos kísérleti protokoll (Figyelem tréning protokoll: FT) is. Ennek során a probandok randomizációt követően három alkalommal részesülnek a tréningben (39), majd a korábbihoz hasonló fiziológiai protokoll során teszteljük a hangulatjavító képesség és a

paraszimpatikus idegrendszer mutatóinak változását, valamint „Eye-tracker” segítségével a figyelemi funkciók változását is. Ahhoz, hogy a tréning hatását mérjük, randomizációt követően a probandok egy része valódi, másik részük pedig ál-tréninget kap. Összesen 160 proband részvételét terveztük a 2. Tanulmány ezen utolsó fázisában. A 2. Tanulmány mind az amerikai, mind a magyarországi megfelelő etikai bizottságok engedélyével (ETT TUKEB: 44352-3/2016 EKV), a résztvevők beleegyezése mellett történik. Bár a tervezett betegszámokat mára megközelítettük vagy már túl is léptük (1. táblázat), a minél informatívabb elemzésekhez és a minél nagyobb esetszám utánkövetéséhez a betegek szervezése még folyamatban van.

A 2. Tanulmány – a kutatás előkészítése és kivitelezése

A kutatás az ország három kutatóhelyén folyik (Szeged, Budapest, Pécs), továbbra is a szegedi Központi Iroda irányításával. A pszichofiziológiai kísérleti protokoll (az 1. Tanulmányban használt protokollhoz hasonló feladatsorozat új, az alanyok számára ismeretlen stresszt/diszfóriát indukáló feladatokkal, az új kutatási kérdésekhez adaptálva) összeállítása és pilot tesztelése a 2. Tanulmány előkészítése során is az egyik legnagyobb feladat volt. A pittsburghi munkacsoport irányítása mellett a protokoll véglegesítésével párhuzamosan a vizsgálatvezetők képzése és a protokoll alanyokon történő elvégzéséhez szükséges kvalifikációs mérések is megtörténtek. Minden kutatóhelyen két pszichológust képeztünk ki, akik az alanyok behívásán, a vizsgálatok szervezésén túl az alvizsgálatokhoz kapcsolódó protokollok lefolytatását végzik.

A COD kutatás során kiépített informatikai és adatbázis-rendszer folyamatos fejlesztése, korszerűsítése és működtetése elengedhetetlen a megfelelő adattárolás és az adatok biztonságos továbbítása, feldolgozása érdekében. Emellett jelentős informatikai feladat volt – a pittsburghi és a szegedi informatikusok összehangolt együttműködését igényelve – az EMA vizsgálat informatikai hátterének megteremtése.

Az interjúkészítők szinten tartó képzései továbbra is folyamatosak. Emellett a szenior kolégák a pszichiátriai felmérések során alkalmazott interjúkat utánkövetéses változatban is (Interview Schedule for Young Adults – Diagnostic Follow-up Version, ISYA-FU) a felnőtt életkoruknak és a DSM-5 kritériumoknak megfelelően adaptálták (40). Az adatgyűjtés és a probandok behívása jelenleg is zajlik, az eddig bekerült alanyok számát az 1. táblázat mutatja.

„Gyermekkori kezdetű depresszió és következményes kardiológiai rizikótényezők: hosszmetzeti vizsgálat” – 3. Tanulmány

A 3. Tanulmány célkitűzései

A depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek (KVB) hamarosan a fejlett országok két legnagyobb betegségterhet jelentő állapota lesz (1, 3, 41). Arra vagyunk kíváncsiak, hogy az élet során bármikor kialakuló depresszió, illetve annak megjelenése a korai életkorban összefügg-e a későbbi koronária-betegség olyan rizikótényezőinek elfordulásával, amelyek már fiatal felnőttekben azonosíthatóak. Továbbá arra, hogy vajon ezek a rizikófaktorok milyen korán detekálhatóak, és a KVB ismert rizikótényezőivel milyen kölcsönhatások révén növelik a későbbi KVB kockázatát. Azt gondoljuk, hogy ilyen irányú vizsgálatok eredményei segíthetnek olyan egészségügyi programok kidolgozásában, amelyek a koronária betegség rizikótényezőinek csökkentését célozzák, megelőzve ezáltal a szívbetegségek kialakulását és csökkentik az ezzel kapcsolatos egészségügyi problémák kifejlődését a fiatalok körében. Az eredmények fontosak lehetnek ennek a súlyos egészségügyi és társadalmi/gazdasági problémát jelentő kórkép felnőttkorra történő átmenetének a megelőzése szempontjából is.

A két betegség gyakran együtt jár idősebb emberekben (42) és a legtöbb tanulmány a már kialakult szívbetegség mellett vagy azt követően kialakult depresszió hatását nézi. Egy átfogó tanulmány (43) viszont kimutatta, hogy azoknál,

akiknél nem volt szívbetegség a vizsgálat kezdetekor, a depresszió előre jelezte a szívkoszorúér betegség kialakulását és az ezzel kapcsolatos halálozás gyakoriságát. Mindazonáltal továbbra is kérdőjelek vannak a depresszió szívbetegségek kialakulásában játszott etiológiai szerepével kapcsolatban. Vannak közös rizikótényezők, mint a dohányzás (44) és az elhízás (45), illetve a serdülőkor végére a depresszió és a dohányzás közötti kapcsolat kétoldalú (46); ennek megfelelően felnőtteknél nehéz az okozati kapcsolat szétválasztása. A szerzők itt szeretnék megemlíteni a VAGUS pályázatnak egy kardiovaszkuláris vonatkozású eredményét, mely a szülők által kitöltött teszt alapján azt mutatta, hogy a depressziós probandok szüleinél (akiknek az átlagéletkora a tesztfelvétel idején 50 év alatt volt) jóval gyakoribbak a kardiovaszkuláris problémák (magasvérnyomás, angina, szívinfarktus, keringési betegség miatti hospitalizáció) a kontrollcsoport szüleivel összehasonlítva (19).

Mindazonáltal, annak eldöntésére, hogy a depresszió oki tényező-e a szívkoszorúér betegség kialakulásában, fiatalok mintá propektív vizsgálatára van szükség, akiknél a depresszió, a hagyományos szívbetegségek rizikótényezői és a küszöbszint alatti tünetek vizsgálata folyamatában lehetséges. A 3. Tanulmány lehetőséget ad erre, és a fentiek alapján ebben a tanulmányban azt feltételezzük, hogy (1) a gyermekkori kezdetű depresszióban szenvedő fiatal felnőttekben magasabb arányban lesznek jelen a csökkent artériás stiffness (rugalmasság), a gyulladásra utaló kóros laboratóriumi paraméterek, és a metabolikus szindróma, mint nem depressziós testvéreikben és egészséges felnőttekben; (2) káros magatartásformák (például a dohányzás, a kevés mozgás), mely a serdülőkorban kezdődik és a fiatal felnőtteknél is jelen van, részben mediálja a depresszió és a vaszkuláris, gyulladáshoz és a metabolikus szindrómára utaló eltérések kapcsolatát; és (3) a korai kezdetű depressziós egyének depresszióban eltöltött ideje lesz a legmarkánsabb előjelzője a KVB általunk vizsgált preklinikai jeleinek.

A vaszkuláris diszfunkció felméréséhez a pulzus hullám sebesség (Pulse Wave Velocity [PW])

meghatározását, a gyulladáshoz jelek és a metabolikus szindróma felméréshez pedig a megfelelő vérkémi és antropometriai vizsgálatokat (C-reaktív protein, interleukin-6, triglicerid, HDL-koleszterin, éhgyomri vércukor, vérnyomás, testsúly, testmagasság, testtömeg index, has- és csípőkörfog) végeztünk. A vizsgálat részletes protokolljainak ismertetésére a jelen közlemény nem tér ki.

A 3. Tanulmány manifeszt kardiovaszkuláris betegségben nem szenvedő, depressziót átélő fiatalok, nem depressziós testvéreik (depresszióra magas rizikójú csoport) és egészséges kontroll fiatalok csoportjain vizsgálja a major depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolatát. Kiemelendő, hogy a vizsgált minta nagy esetszáma mellett az ugyanabból a családból származó nem depressziós testvérek vizsgálatba kerülése lehetőséget ad arra, hogy az MDD-t mint hajlamosító tényezőt vizsgáljuk. A vizsgálatok az alanyok önkéntes beleegyezése mellett, az amerikai, és a magyarországi megfelelő etikai bizottságok engedélyével (ETT TUKEB: IF-11395-23/2015), történnek. A vizsgálati adatok feldolgozása még folyamatban van.

A 3. Tanulmány előkészítése és kivitelezése

A pályázathoz csatlakozott a Semmelweis Egyetem is, így a kardiológiai és a laboratóriumi mérések az SE vezetésével történtek. A pulzushullám mérések szakmai koordinátora (aki a PWV tréninget a Pittsburgh Egyetemen végezte el) képezte ki a három kutatóhelyen dolgozó kardiológus kollégákat a pulzushullám mérés elvégzésére. A kardiológusok önálló méréseket követő megfelelő minőségű reliabilitás mérések elvégzése után kezdhették az alanyok PWV vizsgálatát. A laboratóriumi vizsgálatok az SE III. sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratóriumában történtek *Prof. Dr. Prohászka Zoltán* szakmai vezetésével.

A vizsgálatok szervezése és lebonyolítása, valamint adminisztrációja a kutatóhelyi asszisztensek feladata volt. A 3. Tanulmány indulásakor egyik kutatóhelyünk sem működött egy ideje aktívan, így a kutatóhelyek bérlése, ismét

telt felszerelése és az adminisztrátorok felvétele, betanítása, valamint a szegedi központi iroda aktiválása volt a magyarországi vezető team fontos feladata. A kutatástervezésnek megfelelően 325 (18–28 éves) depressziót átélő probandot és 325 saját nem depressziós testvérét (18–32 éves), valamint 155 egészséges kontrollt terveztünk behívni. A testvéreket depresszió szempontjából előszűrtük – tekintettel a személyzeti és anyagi erőforrás kapacitásainkra. A vizsgálati protokollok szervezése során törekedtünk arra, hogy minden vizsgálat (vérvétel, PWV mérés, pszichiátriai felmérés, önkitöltős tesztek) egy napon történjen meg, így a résztvevőknek csak egy alkalommal kellett a kutatóhelyre jönniük. A kutatástervezésnek megfelelően itt egy családból származó testvérpárokat kellett keresnünk és a vizsgálatban való részvételhez a beleegyezésüket kértük. Ezt nehezítette természetesen az a tény, hogy olyan testvérpárokat kellett találni, ahol a testvér nem élt át depressziós epizódot. Az évek során egyre nehezebb és nehezebb feladatot jelentett a COD kutatásba bekerüléskor 7–14 éves gyermekek és 6–20 éves testvéreik elérése és behívása, hiszen felnőve már az ország, akár a világ különböző helyén élnek, dolgoznak. Ennek ellenére sikerült a pályázatban megjelölt cél (325 testvérpár) 90%-át teljesíteni. Ezen párok közül azokat, akiknél a testvérnél depresszió igazolódott, az elemzések egy részéből kizártuk. A bekerült alanyok számát az 1. táblázat mutatja.

A gyűjtött adatok tisztítása és statisztikai elemzése, a publikációk előkészítése folyamatban van.

A szerzők ismét hangsúlyozzák, hogy a fenti pályázati kutatások rendelkeznek a humán vizsgálatokért felelős amerikai és magyarországi országos és helyi etikai bizottságok engedélyével, valamint a protokollok összeállítása és elvégzése, a vizsgálatok lefolytatása minden esetben összhangban állt/áll a Helsinki Nyilatkozattal. Az alanyok és hozzátartozóik minden esetben részletes tájékoztatást követően önkéntes beleegyezésüket adták a kutatásban való részvételükhöz. A projekt eddigi ideje alatt a betegetől vagy a kutatóhelyektől panasz vagy etikai kifogás nem érkezett.

Eredeti közlemények

1. táblázat

A gyermekkori depresszió rizikótényezőit vizsgáló tanulmányok fő célkitűzése, módszertana és a kutatásba bekerülők száma (2019. március 1.)

54

	1. Tanulmány 2009–2014	2. Tanulmány 2016–2021		3. Tanulmány 2015–2020	
		Fiziológiai protokoll	EMA protokoll	Figyelem-tréning	
Célkitűzés	A hangulat-stabilizálási képesség és a kardiális vagus kontroll major depresszió kialakulásában és lefolyásában játszott szerepének komplex vizsgálata	A hangulat-stabilizálási képesség, a kardiális vagus kontroll, valamint a csökkent pozitív affektivitás és a major depresszió lefolyása közötti összefüggések vizsgálata	Az adaptív és maladaptív hangulatjavító stratégiák egyénre jellemző in vivo használatának és a major depresszióval való kapcsolatának vizsgálata	A figyelem-áthelyezési képesség terápiás tréningjének hangulatjavító képességre gyakorolt pozitív hatásának vizsgálata – elméletet igazoló tanulmány	A major depresszív zavar korai életkorban történő megjelenésének és a kardiovaszkuláris betegség preklinikai jeleinek fiatalkori elfordulása közötti összefüggések, és a kardiovaszkuláris betegségek tradicionális rizikótényezőinek, mint mediáló és/vagy moderáló tényezőknél a vizsgálata
Módszertan	Keresztmetszeti összehasonlító vizsgálat depressziót átélt, depresszióra veszélyeztetett és egészséges fiatalokban, a klinikai kórlefolyás utánkövetése mellett	Keresztmetszeti összehasonlító vizsgálat depressziót átélt, depresszióra veszélyeztetett és egészséges fiatalokban, a klinikai kórlefolyás utánkövetése mellett	Keresztmetszeti összehasonlító vizsgálat depressziót átélt, depresszióra veszélyeztetett és egészséges fiatalokban	Randomizált esetkontroll vizsgálat	Keresztmetszeti összehasonlító vizsgálat depressziót átélt, depresszióra veszélyeztetett és egészséges fiatalokban
Proband					
N (fiú %)	224 (65%)	303 (53%)	183 (52%)	164 (54%)	299 (53%)
Átlagéletkor év (szórás)	17,0 (1,4)	26,4 (2,6)	25,9 (2,5)	26,8 (2,6)	25,5 (2,6)
Nem depressziós testvér					
N (fiú %)	214 (46%)	200 (50%)	146 (51%)		275 (46%)
Átlagéletkor év (szórás)	15,9 (2,2)	25,8 (5,4)	25,5 (5,5)		25,0 (5,0)
Depressziós testvér				n.a.	
N (fiú %)	65 (42%)	29 (55%)	20 (55%)		44 (50%)
Átlagéletkor év (szórás)	16,3 (1,9)	26,3 (5,2)	27,1 (5,8)		26,9 (4,7)
Kontroll					
N (fiú %)	199 (62%)	160 (62%)	122 (57%)		171 (61%)
Átlagéletkor év (szórás)	16,2 (2,1)	22,9 (1,7)	22,8 (1,7)	n.a.	21,7 (1,5)

1. Tanulmány: „Viselkedésbiológiai rugalmatlanság mint a fiatalkori depresszió rizikótényezője”

2. Tanulmány: „Viselkedésbiológiai rugalmatlanság mint a fiatalkori depresszió rizikótényezője – utánkövetés”

3. Tanulmány: „Gyermekkori kezdetű depresszió és következményes kardiológiai rizikótényezők: hosszmetzeti vizsgálat”

EMA: Ecological Momentary Assessment (Ökológiai pillanatfelvétel)

Múlt, jelen, jövő – a relevanciák és limitációk fényében

Összefoglalásként elmondhatjuk, a PISZE kutatás immár közel 23 éves múltra tekint vissza. Az első magyarországi pilot-vizsgálat ugyanis 1996 októberében kezdődött (7). Kutatásunk egyik legnagyobb jelentősége a major depressziós probandok és testvéreik, nemzetközi szinten is egyedülállóan nagy klinikai mintájának gyűjtése a COD vizsgálat során, és ezen minta folyamatos utánkövetése. A jelenben a már fiatal felnőtt probandok és a testvérek alcsoportjain, valamint az időközben toborzott egészséges kontroll fiatalokon végezzük a major depresszió jobb megértéséhez kapcsolódó multidimenziós vizsgálatokat. A major depresszió az egész világon komoly népegészségügyi problémát jelentő kórkép, és egyes előrejelzések szerint 2030-ra ez a betegség és a következményes öngyilkosság lehet a világon a teljes egészségben megélhető életévek elvesztésének vezető oka (47). A súlyos kórkép, valamint következményeinek megelőzése és adekvát kezelése társadalmi érdek. Kutatásaink jelentősége ennek megfelelően sokrétű lehet. Az 1. és 2. Tanulmányok, többek között olyan non-invazívan mérhető biomarkerek szerepét vizsgálják (CVC, hangulatjavító képesség), amelyek eltérései terápiásan változtathatók (biofeedback tréning, problémamegoldó készségfejlesztő tréning, pszichoterápia). A prevenció szempontjából különösen jelentős lehet azoknak a biomarkereknek az azonosítása, melyek a visszatérő MDD epizód, vagy a rizikópopulációban (veszélyezett testvérek) újonnan megjelenő MDD prediktálói. A 2. Tanulmány egyik legfontosabb előrelépése, hogy a kutatás az egyénre jellemző hangulatjavító készséget a mindennapi életben is feltérképezi, lehetőséget nyújtva arra is, hogy az eredményeket a laboratóriumi körülmények között kapott adatokkal vessük össze. A depresszióban szenvedő emberek a hétköznapi életben alkalmazott hangulatjavító stratégiáinak (adaptív: szomorúságot/diszfóriát csökkentő vs maladaptív: szomorúságot/diszfóriát kiváltó/fenntartó) megismerése további adatokat szolgáltathat prevenció és terápiás beavatkozások

kutatásához. Amennyiben vizsgálataink igazolják, hogy a figyelem negatív stimulusról történő áthelyezése (disztrakció) figyelem-tréning alkalmazásával javulást idéz elő a depressziót átélt egyének csökkent hangulatjavító képességében, eredményeink szintén hozzájárulhatnak a major depresszióban alkalmazott terápiák hatékonyságának növeléséhez. Kiemelendő, hogy a 3. Tanulmányban testvérpárokat (közös genetikai és pszichoszociális háttérrel) vizsgálunk, ahol major depressziót átélt probandokat és a betegségre veszélyeztetett, de korábban major depresszióban nem szenvedő testvéreiket hasonlítjuk össze a kardiovaszkuláris betegségek korai jeleit illetően. Tisztább képet kaphatunk így a depresszió esetleges oki szerepéről a KVB kialakulásában és/vagy rosszabb kimenetelében. Eredményeink a depressziós egyének célzottabb prevenciója szempontjából is nagy jelentőségűek, amennyiben jobban megvilágíthatják a vizsgált kockázati tényezők és a major depresszió kölcsönhatásainak szerepét a kardiovaszkuláris betegségekben.

A fent leírt kutatási projektek számos korláttal is rendelkező vizsgálatok. A 3. Tanulmány tervezése során például a PWV mérés mellett a carotis intima-media vastagságának mérése jelentősen hozzájárulhatna célkitűzéseink megvalósításához, ugyanakkor a pályázat költségvetését ennek kivitelezése maghaladta. Ugyancsak jelentős, részben költségvetésből adódó limitáció, hogy bizonyos vizsgálatok (pl. kardiovaszkuláris betegségek preklinikai jeleinek vizsgálata) jelen pillanatban keresztmetszeti vizsgálatban történik, ugyanakkor további következtetések csak hosszmetzeti elrendezésben lennének levonhatóak. Mindhárom pályázatban jelentős erőfeszítésre van szükség az adott vizsgálatba kerülési kritériumoknak megfelelő alanyok eléréséhez – legyen az proband, testvér vagy kontrollszemély. Ahogy korábban is említettük, a fiatal felnőttkorba érve leggyakrabban a földrajzi távolság, de van, hogy a munkahelyi sajátosságok nehezítik meg a fiatalok együttműködését. Ennek megfelelően vizsgálataink limitációjaként megemlítendő, hogy bár a COD vizsgálat során gyűjtött teljes minta a magyarországi két vagy több gyermeket nevelő család-

dokra nézve reprezentatívnak mondható, a jelen közleményben bemutatott vizsgálatokba bevont alanyok az eredeti populációnak csak részmintái.

A COD kutatás megvalósulásáról szóló publikációban korábban *Vetró és mtsai* (7) a COD kutatás jelentőségét hangsúlyozzák mind volumenét, mind komplexitását tekintve. A szerzők jelen közleményükben szintén hangsúlyozni szeretnék, hogy a most bemutatott három pályázati kutatás a korai kezdetű major dep-

resszió zavar kialakulásának és prognózisának jobb megismerése szempontjából továbbra is egyedülállónak mondható; eredményeink hozzájárulhatnak a betegség és következményeinek megértéséhez, azok megelőzéséhez.

A PISZE kutatás nem áll meg, munkacsoporthoz további pályázati forrásokat keres azért, hogy a major depresszív zavar tudományos kutatásához szükséges szakmai adatgyűjtés és az elemzések minél hosszabb távon folytatódhassanak.

56

Köszönetnyilvánítás

Megköszönjük a kutatóhelyi vezetőket, munkatársakat és interjúkészítőket, a szegedi Központi Irodában dolgozó kollégákat, továbbá minden résztvevő együttműködését, ami hozzásegített bennünket a gyermekkori kezdetű major depresszió és következményeinek megismeréséhez szükséges adatok gyűjtéséhez.

Támogatások

National Institute of Mental Health (NIMH, USA): PO1 MH56193; National Institute of Mental Health (NIMH, USA): 1 R01 MH084938-01; Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (korábban Országos Tudományos Kutatási Alapok): OTKA85285; National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI, USA): 1 R01 HL122648-01A1; National Institute of Health (NIH, USA): 2 R01 MH084938-06A1.

A kutatás célkitűzéseinek bemutatása a vezető kutató: Prof. Kovács Mária által összeállított pályázatok alapján történt.

Irodalom

- VOS T, FLAXMAN AD, NAGHAVI M, LOZANO R, MICHAUD C ET AL: Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012; 380: 2163–2196.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Depression. WHO 2018; <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- WHITEFORD HA, DEGENHARDT L, REHM J, BAXTER AJ, FERRARI AJ, ERSKINE HE ET AL: Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013; 382 (9904): 1575–1586.
- KESSLER RC, AVENEVOLI S, MERIKANGAS KR: Mood disorders in children and adolescents: An epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry*, 2001; 49: 1002–1014.
- KESSLER RC & BROMET EJ: The epidemiology of depression across cultures. *Annu. Rev. Public Health*, 2013; 34:119–138.
- KAPORNAI K, VETRÓ Á: Hangulatzavarok. In: Balázs Judit, Miklósi Mónika (szerk.): A gyermek- és ifjúkor pszichés zavarainak tankönyve. Budapest, Semmelweis Kiadó, 2015; 91–101.
- VETRÓ Á, BAJI I, BENÁK I, BESNYÓ M, CSORBA J, DARÓCZI G ÉS MTSAI: A „gyermekkori depresszió rizikótenyezői” kutatás megtervezése, implementációja, lefolyása: 13 év története: pályázat-előkészítés, -írás és kutatásszervezés tapasztalatai egy amerikai NIMH kutatási pályázat kapcsán. *Psychiatr Hung*, 2009; 24:6–16.
- ISEN AM: Asymmetry of happiness and sadness in effects on memory in normal college students: Comment on Hasher, Rose, Sacks, Sanft, and Doren. *J Exp Psychol Gen*, 1985; 114:388–391.
- JOSEPHSON BR, SINGER JA, SALOVEY P: Mood regulation and memory: Repairing sad moods with happy memories. *Cogn Emot*, 1996; 10: 437–444.
- PORGES SW: Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. *Psychophysiology*, 1995; 32: 301–318.
- PORGES SW: Emotion: An evolutionary by-product of the neural regulation of the autonomic nervous system. *Ann N Y Acad Sci*, 1997; 807: 62–77.
- THAYER JF & LANE RD: A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*, 2000; 61(3): 201–216.
- FORBES EE, MILLERA, COHN JF, FOX NA, KOVACS M: Affect-modulated startle in adults with childhood-onset depression: Relations to bipolar course and number of lifetime depressive episodes. *Psychiatry Res*, 2005; 134: 11–25.
- ROTTENBERG J: Cardiac vagal control in depression: A critical analysis. *Biol Psychol*, 2007; 74: 200–211.
- KOVACS M, YAROSLAVSKY I, ROTTENBERG J, GEORGE CJ, BAJI I, BENÁK I ET AL: Mood repair via attention refocusing or recall of positive autobiographical memories by adolescents with pediatric-onset major depression. *J Child Psychol Psychiatry*, 2015; 56(10): 1108–1117.
- BYLSMA LM, YAROSLAVSKY I, ROTTENBERG J, JENNINGS JR, GEORGE CJ, KISS E, KAPORNAI K ET AL: Juvenile onset depression alters cardiac autonomic balance in response to psychological and physical challenges. *Biol Psychol*, 2015; (110): 167–174.
- KISS E, GENTZLER AM, GEORGE C, KAPORNAI K, TAMÁS Z, KOVACS M ET AL: Factors influencing mother-child reports of depressive symptoms and agreement among clinically referred depressed youngsters in Hungary. *J Affect Disord*, 2007; 100(1–3):143–151.

18. KAPORNAI K, GENTZLER AL, TEPPER P, KISS E, MAYER L, TAMÁS Z ET AL: International Consortium for Childhood-Onset Mood Disorders: Early developmental characteristics and features of major depressive disorder among child psychiatric patients in Hungary. *J Affect Disord*, 2007; 100(1–3):91–101.
19. ROTTENBERG J, YAROSLAVSKY I, CARNEY RM, FREDLAND KE, GEORGE CJ, BAJI I ET AL: The association between major depressive disorder in childhood and risk factors for cardiovascular disease in adolescence. *Psychosom Med*, 2014; 76(2): 122–127.
20. KOVÁCS M, YAROSLAVSKY I, ROTTENBERG J, GEORGE C, KISS E, HALAS K ET AL: Maladaptive mood repair, atypical respiratory sinus arrhythmia, and risk of a recurrent major depressive episode among adolescents with prior major depression. *Psychol Med*, 2016; 46(10): 2109–2119.
21. YAROSLAVSKY I, ROTTENBERG J, BYLSMA LM, JENNINGS JR, GEORGE C, BAJI I ET AL: Parasympathetic nervous system activity predicts mood repair use and its effectiveness among adolescents with and without histories of major depression. *J Abnorm Psychol*, 2016; 25(3): 323–336.
22. KOVACS M, BYLSMA LM, YAROSLAVSKY I, ROTTENBERG J, GEORGE CJ, KISS E ET AL: Positive affectivity is dampened in youths with histories of major depression and their never-depressed adolescent siblings. *Clin Psychol Sci*, 2016; 4(4): 661–674.
23. DACHES S, KOVACS M, GEORGE CJ, YAROSLAVSKY I, KISS E, VETRÓ Á ET AL: Childhood adversity predicts reduced physiological flexibility during the processing of negative affect among adolescents with major depression histories. *Int J Psychophysiol*, 2017; 121:22–28.
24. BEGOVIC E, PANAITÉ V, BYLSMA LM, GEORGE C, KOVÁCS M, YAROSLAVSKY I, NAGYNÉ BAJI I, BENÁK I, DOCHNAL R, KISS E, VETRÓ Á, KAPORNAI K, ROTTENBERG J: Positive autobiographical memory deficits in youth with depression histories and their never-depressed siblings. *Br J Clin Psychol*, 2017; (56) 3: 329–346.
25. PANAITÉ V, BYLSMA LM, KOVACS M, O'LEARY K, GEORGE CJ, BAJI I, BENÁK I, DOCHNAL R, KISS E, VETRÓ Á, KAPORNAI K, ROTTENBERG J: Dysregulated behavioral responses to hedonic probes among youth with depression histories and their high-risk siblings. *Emotion*, 2019; 19 (1): 171–177.
26. AAN HET ROT M, HOGENELST K, SCHOEVEERS RA: Mood disorders in everyday life: A systematic review of experience sampling and ecological momentary assessment studies. *Clin Psychol Rev*, 2012; 32(6): 510–523.
27. PORGES SW: The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, 2007; 74 (2), 116–143.
28. THAYER JF, HANSEN AL, SAUS-ROSE E & JOHNSEN BH: Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: The neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med*, 2009; 37(2): 141–153.
29. JOORMANN J, SIEMER M, GOTLIB IH: Mood regulation in depression: Differential efforts of distraction and recall or happy memories on sad mood. *J Abnorm Psychol*, 2007; 116: 484–490.
30. FENNEL M J & TEASDALE JD: Effects of distraction on thinking and affect in depressed patients. *Br J Clin Psychol*, 1984; 23:65–66.
31. PARK RJ, GOODYER IM, TEASDALE JD: Categorical overgeneral autobiographical memory in adolescents with major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 2002; 32 (2): 267–276.
32. LYUBOMIRSKY S & NOLEN-HOEKSEMA S: Self-perpetuating properties of dysphoric rumination. *J Pers Soc Psychol*, 1993; 65: 339–349.
33. PAPAGEORGIOU C & WELLS A: Treatment of recurrent major depression with attention training. *Cogn Behav Pract*, 2000; 7(4): 407–413.
34. BESHAI S, PRENTICE JL, DOBSON KS, NICPON K: Gender and attention in depression: Examining the role of modified attention in shifting mood and cognitions. *Cognit Ther Res*, 2014; 38(6): 621–633.
35. BROWNING M, HOLMES EA, CHARLES M, COWEN PJ, HARMER CJ: Using attentional bias modification as a cognitive vaccine against depression. *Biol Psychiatry*, 2012; 72 (7), 572–579.
36. WADLINGER HA & ISAACOWITZ DM: Fixing our focus: Training attention to regulate emotion. *Pers Soc Psychol Rev*, 2011; (1):75–102.
37. MOGOASE C, DAVID D, KOSTER EH: Clinical efficacy of attentional bias modification procedures: An updated meta-analysis. *J Clin Psychol*, 2014; 70(12): 1133–1157.
38. BEEVERS CG, CLASEN PC, ENOCK PM, SCHNYER DM: Attention Bias modification for major depressive disorder: Effects on attention bias, resting state connectivity and symptom change. *J Abnorm Psychol*, 2015; 124(3): 463–475.
39. WELLS TT & BEEVERS CG: Biased attention and dysphoria: Manipulating selective attention reduces subsequent depressive symptoms. *Cogn Emot*, 2010; 24(4):719–728.
40. SHERRILL JT & KOVACS M: Interview Schedule for Children and Adolescents (ISCA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000; 39:67–75.
41. MURRAY CJ, LOPEZ AD: Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997; 349 (9063):1436–1442.
42. CARNEY RM, FREDLAND KE: Depression in patients with coronary heart disease. *Am J Med*, 2008; 121(11 Suppl 2): S20–27.
43. FRASURE-SMITH N, LESPÉRANCE F: Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Postgrad Med J*, 2010; 86(1014):193–196.
44. COVEY LS, GLASSMAN AH, STETNER F: Cigarette smoking and major depression. *J Addict Dis*, 1998; 17(1): 35–46.
45. LIEM ET, SAUER PJ, OLDEHINKEL AJ, STOLK RP: Association between depressive symptoms in childhood and adolescence and overweight in later life: review of the recent literature. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008; 162(10):981–988.
46. BROWN RA, LEWINSOHN PM, SEELEY JR, WAGNER EF: Cigarette smoking, major depression, and other psychiatric disorders among adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996; 35 (12): 1602–1610.
47. MÖLLER HJ, BITTER I, BOBES J, FOUNTOULAKIS K, HÖSCHL C, KASPER S: Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry*, 2012; 27:114–128.