

Neurokognitív endofenotípusok a pszichiátriai genetikában

KOTYUK ESZTER^{1,2}, SASVÁRI-SZÉKELY MÁRIA³ ÉS SZÉKELY ANNA¹

¹ Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Budapest

² Department of Psychology, Washington University in St. Louis, USA

³ Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Budapest

A pszichiátriai genetika célja a komplex öröklésmentű pszichiátriai rendellenességek genetikai faktorainak feltérképezése. A leggyakrabban használt kategorikus fenotípus az adott rendellenesség megléte vagy hiánya (eset-kontroll modell). A különböző diagnosztikai kategóriák háttérben azonban sokszor átfedő biológiai mechanizmusok vannak. Így a genetikai asszociációvizsgálatok során célravezetőbbnek tűnhet a specifikus biológiai mechanizmusokra épülő endofenotípusok használata. Egyes eredményekből úgy tűnik, hogy a kategoriális változók mint fenotípusok statisztikai szempontból nem olyan érzékenyek a valós genetikai asszociációk feltérképezéséhez, mint a jól megválasztott endofenotípusok. Kurrens szakirodalmi adatok alapján a dimenzionális neurokognitív endofenotípusok vizsgálata egyre nagyobb jelentőséget kap mind a genetikai asszociációvizsgálatokban, mind pedig a biológiai alapú diagnosztikai rendszerek kialakításában.

(Neuropsychopharmacol Hung 2014; 16(2): 85–90)

Kulcsszavak: pszichiátriai genetika, genetikai asszociáció, neurokognitív endofenotípus

FENOTÍPUS, ENDOFENOTÍPUS

A pszichiátriai rendellenességeket általában komplex öröklésment jellemzi, azaz kialakulásukat és lefolyásukat egyenként kicsi, összeadó hatású genetikai variációk okozzák, melyek működési mechanizmusát a környezeti tényezők is befolyásolják. A pszichiátriai genetika célja a komplex öröklésmentű pszichiátriai rendellenességek genetikai faktorainak feltérképezése genetikai asszociációvizsgálatok által. A genetikai asszociációvizsgálatok során a genotípusok és a pszichológiai, pszichiátriai módszerekkel mért endofenotípusok közötti lehetséges összefüggések feltárása és genetikai rizikó-, és védőfaktorok azonosítása a cél.

Az asszociációelemzések során a komplex fenotípus (pl. kórkép) olyan alkotóelemeit (endofenotípusok) vizsgálják, amelyek szintén tartalmazznak öröklött elemeket, de feltételezhetően kevésbé összetett a genetikai háttér. A fenotípus kifejezés magában foglal bármilyen jelet, betegséget, amit genetikai faktorokkal kapcsolatban vizsgálunk. Az endofenotípus kifejezés kvantitatív mérőszámmal jellemzett fenotípusos paramétert jelöl (Freimer and Sabatti, 2003; Flint and Munafo, 2007). Az endofenotípus tehát olyan humán jellemző, amely genetikai meghatározottságot mutat és standardizált, objektív módszerekkel jól mérhető.

A pszichiátriai rendellenességek esetében gyakran nehéz az egyes betegségek meglétének kategorikus felállítása, mert jellemző a komorbiditás, azaz a különböző betegségek együttráta. Ezért több szerző is igyekezett olyan fenotípus-kategóriákat felállítani, melyek pontosabban jellemzik a biológiai egyensúlyzavart. Így került bevezetésre az endofenotípus fogalma, melyet először a következő jellemzőkkel definiáltak (Gottesman and Gould, 2003; Gershon and Goldin, 1986):

1. valamilyen betegséghez kapcsolódik
2. genetikai meghatározottságot mutat
3. státusz-független, azaz a betegségnek nemcsak az aktív, hanem a passzív szakaszaiban is megnyilvánul
4. családon belül a betegség és az endofenotípus együtt adódik át
5. további szempont lehet még, hogy az adott betegséget hordozó családtagok jellemző endofenotípusa gyakrabban jelenik meg ugyan ezen család betegséget nem hordozó tagjainál, mint az átlag populációban (Leboyer et al., 1998).

A későbbiekben a pszichiátriai genetikai kutatásokban egyre jobban terjedt az a vélemény, miszerint egy-egy endofenotípus nem feltétlenül feleltethető meg egyetlen betegségnek, hanem jellemzően több

betegségcsoportban is megtalálható, sőt esetenként egészséges populációban is mérhető (Berrettini, 2005). Ugyanis a pszichiátriai betegségek diagnosztikai rendszere legtöbbször nem olyan biológiai háttérmechanizmuson alapszik, melyek egymástól jól elkülöníthetőek lennének, sőt igen jellemzőek az átfedések. Így, a biológiai mechanizmusokra épülő endofenotípusnak sem kell feltétlenül betegség-specifikusnak lennie.

NEUROKOGNITÍV FENOTÍPUSOK

Trevor Robbins, a Cambridge-i Egyetem professzora szerint a pszichiátriai genetika neurokognitív fenotípusai nemcsak a pszichiátriai genetika sikeressége szempontjából lennének fontosak, de a jól definiált biológiai, neurális markerekhez köthető endofenotípusok segíthetnék a betegségek diagnosztikai besorolását is (Anderson-Schmidt et al., 2013). A neurokognitív endofenotípusok általában olyan neurális körökhöz kapcsolódnak, amelyek bizonyos betegségek esetében diszfunkcionálisan működnek. Épp ezért a kandidáns génvizsgálatok során ezen betegségek mögött meghúzódó, közös neurális működési zavarok genetikai hátterét kellene vizsgálni (Robbins et al., 2012).

Vegyük például az impulzivitást, mint lehetséges endofenotípust. Az impulzivitás összefügg többek között a mezolimbikus dopaminrendszerrel, és ennek a jutalmazási mechanizmusban betöltött szerepével. PET és fMRI vizsgálatokkal kimutatták, hogy a jutalmazási mechanizmusban szerepet játszó dopamin rendszer neurokémiai és neurofiziológiai hiperreaktivitásának, túlérzékenységének szerepe lehet az impulzivitás neurológiai hátterében (Buckholtz et al., 2010). Vizsgálataik alapján az impulzív antiszocialitás faktor erősen befolyásolta az amfetamin által indukált dopaminkibocsátást a nucleus accumbensben. Állatvizsgálatok kimutatták továbbá, hogy az impulzivitás előjelzi a magas kokain önadagolást, illetve azt, hogy az impulzívabb patkányoknál a dopamin rendszer módosult működése már a drog bevitele előtt is megfigyelhető volt (Dalley et al., 2007). Egyes állatvizsgálatok szerint az impulzivitás összefügg a dopamin D2 és a D3 receptorok alacsony sűrűségével a nucleus accumbensben, ami viszont a magas kokain önadagolás és a drogfüggőség kialakulásának egyik lehetséges neurokémiai oka (Everitt et al., 2008). Ezeknek az eredményeknek fontos klinikai relevanciája az, hogy az impulzivitás a stimuláns szerhasználat egy lehetséges endofenotípusa. Ennek feltehető oka az, hogy mind az impulzivitás, mind pedig a szerhasználat hátterében részben azonos neurális

rendszer, azaz a mezolimbikus dopaminrendszer játszik fontos szerepet.

Hasonló a helyzet a kognitív rugalmatlanságot is magába foglaló kompulzivitással. A rituálék, a megrogzott viselkedés, azaz a kompulzivitás a kényszerbetegségek egy lehetséges endofenotípusa. A megrögzöttséget neurokognitív vizsgálatok során a kognitív flexibilitás, a kognitív rugalmasság és a gátló folyamatok tesztelésével lehet mérni. A kognitív rugalmasság mérőeszköze például a Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (Robbins et al., 1998; Robbins et al., 1994), vagy a Wisconsin kártyaszortírozási teszt (Berg, 1948). Az állatvizsgálatok szerint a prefrontális régiók kulcsfontosságúak a gátló folyamatokban. Egy léziós vizsgálat alapján a prefrontális kéreg különböző területeinek léziója egyes viselkedési sémák gátló folyamatainak hiányához vezetett (Dias et al., 1996). A vizsgálat során két dimenzió, jellemző mentén variáló geometriai formákat mutattak a majmoknak, és a geometriai formák diszkriminációját mögött meghúzódó stratégia olykor változott. A prefrontális agykéreg laterális és orbitális léziói után szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a majmok a stratégiaváltások követésében: figyelmüket nem tudták átirányítani a korábban fontos perceptuális dimenzióról a korábban irreleváns dimenziókra, holott a diszkriminációs szabályok változásai alapján az irreleváns dimenzió vált relevánssá. A vizsgálat alapján a léziók után a korábbi viselkedési sémák gátlása nem jött létre.

Humán fMRI vizsgálatok is alátámasztották az eredményeket, miszerint egyes prefrontális területek jelentős szerepet játszanak a szabályok, illetve a célinger változásainak követésében (Hampshire and Owen, 2006). Célingerváltozásokra adott reakciókat mérő tesztek során kimutatták, hogy a kényszerbetegséggel (obszesszív-kompulzív zavarral, OCD) diagnosztizáltak csökkent aktivitást mutatnak az orbitofrontális területeken (Remijne et al., 2006). Kényszeres betegséggel diagnosztizáltak, elsődök rokonaik, és kontroll személyek vizsgálata alapján kimutatták, hogy a kognitív válasz gátlás feladatokban rosszabbul teljesítettek az OCD-vel diagnosztizáltak, és elsődök rokonaik a kontroll csoporthoz képest (Menzies et al., 2007). A teljesítménybeli különbség hátterében a kutatócsoport MRI vizsgálata alapján a betegeknél és rokonaiknál az orbitofrontális, és a frontális területeken kimutatott alacsonyabb szürkeállomány áll. A vizsgálat jelentősége, hogy betegeket, elsődök rokonaikat és kontroll személyeket is bevontak az mintába. Így kimutatták, hogy az OCD-re jellemző kognitív változások és az e mögött meghúzódó

agyi strukturális változások családi szinten jellemzők. Mindez összhangban van az endofenotípus azon jellemzőjével, miszerint egy adott betegséget hordozó családtagot jellemző endofenotípus gyakrabban jelenik meg ugyanezen család betegséget nem hordozó tagjainál, mint az átlagpopulációban (Leboyer et al., 1998). Mindez azt mutatja, hogy a kompulzivitás, ami a kognitív folyamatok rugalmatlanságával is együtt jár, a kényszeres betegségek jó endofenotípusa lehet (Chamberlain et al., 2006).

ENDOFENOTÍPUSOK A DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁBAN

Az endofenotípusok nem szükségszerűen betegség-specifikusak, viszont fontos, hogy egy adott endofenotípus ne jelenjen meg minden betegség esetében, mert csak ekkor segítheti a differenciáldiagnosztikát. Az impulzivitás-kompulzivitás dimenzió például egyesek szerint a függőségek, az OCD, a figyelemhiányos hiperaktivitási zavar (ADHD), és bizonyos evészavarok lehetséges endofenotípusa (Robbins et al., 2012). A kompulzivitás endofenotípus például nem jellemző a szkizofréniára, annak ellenére, hogy kognitív gyengülés bizonyos formái szkizofrénia esetében is megfigyelhetők (Pantelis et al., 1997). A szkizofréniában jellemző kognitív deficitek neurokognitív endofenotípusaként a prefrontális kéreg működésére épülő munkamemória deficitet tartják számon (Meyer-Lindenberg and Weinberger, 2006). A bipoláris depresszióban jellemző kognitív sajátosságok lehetséges neurokognitív endofenotípus mérőeszköze a Digit Symbol Coding teszt, az Object Delayed Response teszt (3 absztrakt forma bemutatása után, késleltetést követően ki kell találniuk, hogy a bemutatott 4 forma közül melyik az új, eddig még nem látott forma), és a rövidtávú arcmemória tesztelése (Glahn et al., 2010). Egy magyar munkacsoport kimutatta, hogy a major depresszióval diagnosztizáltak és a kontroll személyek számos kognitív tesztben szignifikánsan eltérő profilt mutattak, arra utalván, hogy az egyes alkalmazott mérőeszközök (pl. Stroop teszt, Trail Making, Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt, Rey-Osterreith teszt) által mért jellemzők (pl. figyelem, kognitív interferencia vagy inhibitoros kontroll, végrehajtó funkció) a major depresszió lehetséges neurokognitív endofenotípusai (Domotor et al., 2007). Egy másik hazai kutatás szintén azt mutatta ki, hogy depresszióban a neurokognitív funkciók többsége deficitese (Sárosi et al., 2007). Eredményeik alapján egyes funkcióromlások (pl. szelektív figyelem, vizuális és verbális memória) a depresszió vulnerabilitási mar-

kerei lehetnek. Sőt, egyes vizsgálatok szerint azon felül, hogy a major depressziósok minden neurokognitív tesztben a kontroll értékek alatt teljesítettek, nemi különbségek is tapasztalhatók a depresszióval diagnosztizáltak neurokognitív jellemzőiben: a depressziós csoportban a nők szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a vizuospatialis felidézést (ROFT), valamint a kognitív interferenciaküszöböt vizsgáló feladatokban (Sárosi et al., 2008).

KATEGORIÁLIS VS DIMENZIONÁLIS ENDOFENOTÍPUSOK

A genetikai asszociációelemzések során a genotípusokat jellemzően kategoriális változóként kezelik sőt, a hosszúságpolimorfizmusokat is valamely allél jelenléte/hiánya szerint csoportosítják úgy, hogy kategoriális változóként legyen kezelhető. A vizsgált endofenotípus kategoriális és dimenzionális változó is lehet. Kategoriális változó jellemzően egy adott betegség megléte vagy hiánya, a kvantitatíven jellemezhető dimenzionális változó esetében pedig egy kérdőív vagy skála kérdései mentén létrehozott pontszámok rendelhetők a személyekhez. A kategoriális jellemzőn alapuló eset-kontroll elemzésekben a vizsgálati kérdés az, hogy vajon gyakrabban fordul-e elő a feltételezett rizikó allél vagy genotípus a beteg csoportban a kontrollhoz képest. A dimenzionális elemzések során az egyes allélok vagy genotípusok mellett jellemző fenotípusos átlagpontszámok közötti különbségek vizsgálhatók.

Egyesek szerint a pszichiátriai genetikában a betegségkategóriák és betegségek DSM szerinti osztályba sorolása helyett a dimenzionális endofenotípusok használata a célravezetőbb (Anderson-Schmidt et al., 2013). Ezt munkacsoportunk több vizsgálata is alátámasztotta. A dohányzási szokások és a dopamin rendszer kandidáns polimorfizmusainak (DRD4 VNTR, DRD4 -521 CT, DRD4 -616 CG, DAT VNTR, COMT Val/Met) major depressziós mintán végzett vizsgálata során nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a genotípusok gyakoriságában az egyes dohányzási kategóriák mentén (Kotyuk et al., 2009). Viszont a Nikotindependencia Tünet Kérdőívvel (Urbán et al., 2004) mért nikotinfüggőség mértékének dimenzionális fenotípusa mentén szignifikáns különbséget mutattak a DRD4 -521 C allélt hordozók és a C allélt nem hordozók.

A hangulati jellemzők és a GDNF gén egyes polimorfizmusainak (rs3812047, rs3096140) vizsgálata során hasonló eredményeket kaptunk (Kotyuk et al., 2013). A major vagy bipoláris depresszióval diagnosztizáltak

tizált személyekből álló klinikai minta és a kontroll minta nem esetében nem különbözött szignifikánsan az egyes polimorfizmusok genotípusainak előfordulása. Ellenben a Hospital Anxiety and Depression Scale-lel (Muszbek et al., 2006; Zigmond and Snaith, 1983) mért szorongás és depresszió mértéke mentén szignifikáns összefüggéseket tártunk fel mind az egészséges mind a klinikai minta esetében.

Mindezek alapján tehát úgy tűnik, hogy a dimenzionális elemzések gyakran célravezetőbbek lehetnek a kategorikus modellekhez képest. Úgy tűnik, hogy a kategoriális vizsgálatok módszertanilag, statisztikailag nem elég érzékenyek a genetikai asszociációk feltárásához. Ez valószínűleg módszertani nehézségből adódik: a kategoriális genetikai változó és a kategoriális fenotípus túl sok alcsoportot hoz létre, így a minta elaprózódik, és az esetleges genetikai hatások detektálása sokkal nehezebb. A hangulati jellemzők és a GDNF egyes polimorfizmusainak eset-kontroll elemzése során a polimorfizmusok 3 alcsoportot képeztek (pl. rs3812047: AA, AG, GG), a betegség szerint pedig két csoportot vizsgáltunk (eset, kontroll). Így a minta végül 3x2, azaz 6 alcsoportra oszlott. A dohányzás és a dopamin rendszer kandidáns géneinek vizsgálatokor 3x4 (pl. DRD4 -521 CC, CT, TT genotípusai, és a 4 dohányzási kategória), azaz 12 alcsoportra bomlott a minta.

Összefoglalva, mivel a genetikai asszociációvizsgálatokban a kis egyedi hatások azonosításához nagy elemszámú minták szükségesek, ha a kategoriális változók miatt a mintát további alcsoportokra kell bontani, akkor az asszociációelemzés ereje csökken, így célravezetőbb lehet a dimenzionális fenotípusok alkalmazása.

Megjegyzendő, hogy az eset-kontroll és a dimenzionális elemzések fókusza eltérő. Míg az eset-kontroll elemzések során egy betegség meglétének vagy hiányának genetikai rizikófaktorai azonosíthatók, addig a dimenzionális elemzésekkor a mért endofenotípus mértékének, súlyosságának genetikai háttértényezőit keressük. Fontos megjegyezni, hogy a dimenzionális endofenotípusok mentén is kialakítható egy felső küszöbérték, ami az adott jellemző patológiás megjelenését valószínűsíti. Így az érzékenyebb dimenzionális elemzésekkel is vizsgálható az adott betegség rizikója.

Sajnos a dimenzionális endofenotípus alkalmazása sem garancia a szignifikáns asszociációk kimutatására. A kognitív jellemzők egy széles tárházát vizsgáló metaanalízissel a közelmúltban azt a negatív eredményt kapták, hogy a munkamemóriához és a figyelemhez köthető 6 dimenzionális endofenotípus (verbális szóterjedelem, a verbális fluencia, az IQ

pontszám, a Trail Making, a Wisconsin kártyaválogatási feladat, illetve az „N-et vissza” memória feladatok teljesítménye) és a COMT Val/Met polimorfizmus nem mutat szignifikáns összefüggést (Barnett et al., 2008).

KONKLÚZIÓ

A genetikai asszociációvizsgálatok egyik legfontosabb kérdése az elemzett endofenotípus pontos definiálása. A megfelelő, jól definiált, standardizált mérőeszközökkel mérhető endofenotípusok a genetikai rizikófaktorok hatékonyabb vizsgálatán túl elősegíthetik az asszociációvizsgálatok reprodukálhatóságát is.

A neurokognitív endofenotípusok egyik nehézsége az adatfelvétel, ugyanis a gyorsan és csoportosan is kitölthető kérdőívekkel – mintaszám szempontjából – nehezen veszi fel a versenyt az egyénenkénti, gyakran számítógépet is igénylő neurokognitív tesztek alkalmazása. A Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) elnevezésű kutatási együttműködés ebből a szempontból úttörő munka, melyben olyan neuropszichológiai tesztcsomagot állítottak össze, amivel a szkizofrén betegek neurokognitív deficitjeinek számos aspektusa jól mérhető (Kömlösi et al., 2007).

A neurokognitív endofenotípusokon kívül az olyan pszichológiai-pszichiátriai mérőeszközök, mint például a Depresszió Profil kérdőív (Faludi et al., 2010), melyek az adott betegség jellemzőinek széles spektrumát lefedik, szintén ígéretes mérőeszközei lehetnek bizonyos endofenotípusoknak. A Depresszió Profil kérdőív a depresszió különböző neurotranszmissziós és neuroanatómiai rendszereket érintő kilenc tünetcsoportja (pl. pszichovegetatív változások, erőtlenység, pszichomotoros változások, stb.) mentén méri fel, hogy pontosan milyen depresszió profil jellemzi az adott beteget.

Meg kell említeni azonban, hogy egy metaanalízis (Flint and Munafo, 2007), ami az endofenotípusokat és a betegség kategóriákat összevető vizsgálatok hatásméreteit hasonlította össze, az endofenotípusokon alapuló vizsgálatok esetében nem talált nagyobb hatásméretet, mint a betegség kategóriákat vizsgáló elemzések esetében. A szerzők szerint az endofenotípusok genetikai asszociációelemzése talán megbízhatóbbak, de a mögöttük meghúzódó genetikai háttérmechanizmusok ugyanannyira nehezen azonosíthatók, mint a betegség kategóriák biológiai háttere.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás támogatója: OTKA K100845.

Rövidítések

| | |
|--------------|--|
| ADHD | figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>) |
| COMT Val/Met | a COMT gén polimorfizmusa (SNP), ahol az 1947-es helyen G lehet vagy A, melynek eredményeképp a fehérje egy adott helyén valin (Val) vagy metionin (Met) van |
| DAT VNTR | a dopamin transzporter gén (DAT 1) 3' UTR régiójában található hosszúság-polimorfizmus (VNTR) |
| DRD4 VNTR | a DRD4 gén III. exonjában előforduló hosszúság-polimorfizmus (VNTR) |
| DRD4 -521 CT | a DRD4 gén promoterében előforduló polimorfizmus (SNP), melynél a -521-es pozícióban C vagy T lehet |
| DRD4 -616 CG | a DRD4 gén promoterében előforduló polimorfizmus (SNP), melynél a -616-os pozícióban C vagy G lehet |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual |
| fMRI | funkcionális mágneses magrezonancia képalkotó eljárás (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>) |
| GDNF | glia-eredetű növekedési faktor (<i>Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor</i>) |
| MATRICES | Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia |
| MRI | mágneses magrezonancia képalkotó eljárás (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>) |
| OCD | obszesszív-kompulzív zavar |
| PET | pozitronemissziós tomográfia |
| SNP | egy pontos nukleotid polimorfizmus (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>) |
| VNTR | hosszúság-polimorfizmus |

Levezető szerző: Kotyuk Eszter, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológiai Intézet, Affektív Pszichológia Tanszék, 1064 Budapest, Izabella u. 46. I. emelet 112. Tel.: 461-2600/5690 vagy 461-2691
E-mail: kotyeszter@gmail.com

IRODALOM

- Anderson-Schmidt, H., Beltcheva, O., Brandon, M. D., Byrne, E. M., Diehl, E. J., Duncan, L., Gonzalez, S. D., Hannon, E., Kantojarvi, K., Karagiannidis, I., Kos, M. Z., Kotyuk, E., Laufer, B. I., Mantha, K., McGregor, N. W., Meier, S., Nieratschker, V., Spiers, H., Squassina, A., Thakur, G. A., Tiwari, Y., Viswanath, B., Way, M. J., Wong, C. C., O'Shea, A., DeLisi, L. E. (2013) Selected rapporteur summaries from the XX World Congress of Psychiatric Genetics, Hamburg, Germany, October 14-18, 2012. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 162B:96-121.
- Barnett, J. H., Scoriels, L., Munafo, M. R. (2008) Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biol Psychiatry*, 64:137-44.
- Berg, E. A. (1948) A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*, 39:15-22.
- Berrettini, W. H. (2005) Genetic bases for endophenotypes in psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 7:95-101.
- Buckholtz, J. W., Treadway, M. T., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Benning, S. D., Li, R., Ansari, M. S., Baldwin, R. M., Schwartzman, A. N., Shelby, E. S., Smith, C. E., Cole, D., Kessler, R. M., Zald, D. H. (2010) Mesolimbic dopamine reward system hypersensitivity in individuals with psychopathic traits. *Nat Neurosci*, 13:419-21.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., Sahakian, B. J. (2006) Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry*, 163:1282-4.
- Dalley, J. W., Fryer, T. D., Brichard, L., Robinson, E. S., Theobald, D. E., Laane, K., Pena, Y., Murphy, E. R., Shah, Y., Probst, K., Abakumova, I., Aigbirhio, F. I., Richards, H. K., Hong, Y., Baron, J. C., Everitt, B. J., Robbins, T. W. (2007) Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*, 315:1267-70.
- Dias, R., Robbins, T. W., Roberts, A. C. (1996) Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380:69-72.
- Domotor, E., Sarosi, A., Balogh, G., Szekely, A., Hejjas, K., Sasvari-Szekely, M., Faludi, G. (2007) [Association of neurocognitive endophenotype and STin2 polymorphism in major depressive disorder]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 9:53-62.
- Everitt, B. J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J. W., Robbins, T. W. (2008) Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363:3125-35.
- Faludi, G., Gonda, X., Kliment, E., Bekes, V., Meszaros, V., Olah, A. (2010) Development of Depression Profile: a new psychometric instrument to selectively evaluate depressive symptoms based on the neurocircuitry theory. *Neuropsychopharmacol Hung*, 12:337-45.
- Flint, J., Munafo, M. R. (2007) The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med*, 37:163-80.
- Freimer, N., Sabatti, C. (2003) The human genome project. *Nat Genet*, 34:15-21.
- Gershon, E. S., Goldin, L. R. (1986) Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatr Scand*, 74:113-8.
- Glahn, D. C., Almasy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J. M., Kent, J. W., Jr., Dassori, A., Contreras, J., Pacheco, A., Lanza-gorta, N., Nicolini, H., Raventos, H., Escamilla, M. A. (2010) Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch Gen Psychiatry*, 67:168-77.
- Gottesman, II, Gould, T. D. (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160:636-45.
- Hampshire, A., Owen, A. M. (2006) Fractionating attentional control using event-related fMRI. *Cereb Cortex*, 16:1679-89.
- Komlósi, S., Czobor, P., Bitter, I. (2007) [Measuring the cognitive deficit associated with schizophrenia: presentation of the MATRICS neuropsychological test battery]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 9:143-150.
- Kotyuk, E., Kovacs-Nagy, R., Faludi, G., Urban, R., Ronai, Z., Sasvari-Szekely, M., Szekely, A. (2009) [Association between nicotine dependence and the -521 promoter polymorphism of the dopamine D4 receptor in patients with major depression]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 11:59-67.
- Kotyuk, E., Nemeth, N., Halmay, Z., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M., Szekely, A. (2013) [Association between mood characteristics and polymorphisms of glial cell line-derived neurotrophic

- factor (GNDF) in patients with depression]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 15:63-72.
21. Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., Jouvent, R., Pauls, D., Mallet, J. (1998) Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci*, 21:102-5.
 22. Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H., del Campo, N., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Bullmore, E. (2007) Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, 130:3223-36.
 23. Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R. (2006) Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 7:818-27.
 24. Muszbek, K., Székely, A., Balogh, E. M., Molnar, M., Rohanzky, M., Ruzsa, A., Varga, K., Szollosi, M., Vadasz, P. (2006) Validation of the Hungarian translation of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Qual Life Res*, 15:761-6.
 25. Pantelis, C., Barnes, T. R., Nelson, H. E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A. M., Robbins, T. W. (1997) Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120 (Pt 10):1823-43.
 26. Remijne, P. L., Nielen, M. M., van Balkom, A. J., Cath, D. C., van Oppen, P., Uylings, H. B., Veltman, D. J. (2006) Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63:1225-36.
 27. Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., de Wit, S., Ersche, K. D. (2012) Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci*, 16:81-91.
 28. Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Lawrence, A. D., McInnes, L., Rabbitt, P. M. (1998) A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. J Int Neuropsychol Soc*, 4:474-90.
 29. Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L., Rabbitt, P. (1994) Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*, 5:266-81.
 30. Sarosi, A., Balogh, G., Székely, A., Sasvári, M., Faludi, G. (2007) [Markers of cognitive vulnerability in major depression]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 9:183-8.
 31. Sarosi, A., Gonda, X., Balogh, G., Székely, A., Sasvári, M., Faludi, G. (2008) [Gender differences in the neurocognitive components of depression]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 10:191-9.
 32. Urbán, R., Kugler, G., Szilágyi, Z. (2004) [A nikotindependencia mérése és korrelátumai magyar felnőtt mintában]. *Addiktológia*, 3:331-356.
 33. Zigmond, A. S., Snaith, R. P. (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67:361-70.

Neurocognitive endophenotypes in psychiatric genetics

Psychiatric genetics aims to map genetic factors of psychiatric disorders with complex inheritance. The most commonly used phenotype is the categorical variable of the presence or absence of a disease (case-control model). However, the biological background of various psychiatric disease categories often overlaps. Thus, the use of endophenotypes based on specific biological mechanisms seems to be a more efficient approach in genetic association studies. Results confirm that categorical variables as phenotypes are statistically not so sensitive in identification of a genetic association as well-chosen endophenotypes. Current literature advocates a growing significance of analyzing dimensional neurocognitive endophenotypes in genetic association studies, as well as in developing diagnostic category systems with biological backgrounds.

Keywords: psychiatric genetics, genetic association studies, neurocognitive endophenotype