



بد رفتاری دوران کودکی و تأثیر بار ژنتیکی بر چاقی

اکرم السادات ساروی پور زینل

پزشک عمومی، دانشکاه علوم پزشکی گلستان، کد نظام ۹۶۳۴۳

چکیده

چاقی یک بیماری همراه بالینی مرتبط و بسیار شایع اختلال افسردگی اساسی (MDD) است. استعداد ژنتیکی و سابقه ترومای دوران کودکی هر دو به طور مستقل به عنوان عوامل خطر برای چاقی عمل می‌کنند و با تغییرات در ساختار و عملکرد مغز با پاداش مرتبط هستند. بنابراین هدف ما بررسی تأثیر بد رفتاری دوران کودکی و خطر ژنتیکی چاقی بر روی همبستگی‌های تصویربرداری ساختاری و عملکردی مرتبط با پردازش پاداش در افسردگی اساسی است. ۱۶۱ بیمار افسردگی اساسی تحت MRI ساختاری و عملکردی بستری شده در بیمارستان رسول اکرم در طول الگوی حدس زدن کارت مورد استفاده قرار گرفتند. اثرات اصلی و متقابل امتیاز خطر چند ژنی برای چاقی (PRS) و تجارب بد رفتاری دوران کودکی که با استفاده از پرسشنامه ترومای دوران کودکی (CTQ) ارزیابی شد، مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه این پژوهش باید بیان کرد که تجربیات بد رفتاری و خطر چند ژنی چاقی به طور قابل توجهی بر روی شاخص توده بدنی شاخص توده بدنی و حجم ماده خاکستری قشر اوربیتوفرونتال و همچنین روی پاسخ BOLD در اینسولای سمت راست در طول پردازش پاداش تأثیر متقابل دارند. در حالی که خطر چند ژنی چاقی با افزایش شاخص توده بدنی و همچنین با کاهش ماده خاکستری قشر اوربیتوفرونتال و افزایش پاسخ BOLD جزیره ای در بیمارانی که بد رفتاری نشده بودند مرتبط بود، این ارتباط در بیماران با سابقه ترومای دوران کودکی وجود نداشت. هیچ اثر اصلی قابل توجهی از خطر چند ژنی برای چاقی یا بد رفتاری بر ماده خاکستری یا پاسخ BOLD در آستانه‌های اعمال شده قابل تشخیص نیست. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که بد رفتاری در دوران کودکی تأثیر بار ژنتیکی چاقی را بر شاخص توده بدنی و همچنین بر ساختار و عملکرد مغز تغییر یافته در مدارهای مغزی مرتبط با پاداش در افسردگی اساسی تعدیل می‌کند.

واژگان کلیدی: بد رفتاری، کودکی، ژنتیکی، چاقی

مقدمه

چاقی یک بیماری بسیار شایع از اختلالات عاطفی است که نشان داده شده است پیامدهای نامطلوب را در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی (MDD) پیش بینی می‌کند (دویت و همکاران، ۲۰۱۰؛ کلویبر و همکاران، ۲۰۰۷؛ لیبینو و همکاران، ۲۰۱۰؛ اوپل و همکاران، ۲۰۱۵؛ سازمان بهداشت جهانی، ۲۰۱۴). به نوبه خود، یافته‌هایی که نشان می‌دهند هم افسردگی مادر و هم سابقه خانوادگی چاقی ممکن است خطر عدم پاسخ به مداخلات تنظیم وزن را افزایش دهند و مفهوم ارتباط متقابل بین چاقی و افسردگی را بیشتر تأیید می‌کنند و به ارتباط عوامل ژنتیکی مشترک در علت شناسی هر دو بیماری افسردگی و چاقی را بیان می‌دارند (اپستین و همکاران، ۱۹۹۴؛ پوت و همکاران، ۲۰۰۹). علاوه بر این، عوامل خطر محیطی مانند بد رفتاری در دوران کودکی و وضعیت اجتماعی-اقتصادی برای تأثیرگذاری بر ارتباط بین چاقی و افسردگی پیشنهاد شده است (دانیز و تان، ۲۰۱۴؛ مولینو و همکاران، ۲۰۱۶؛ سیمون و همکاران، ۲۰۰۶). به طور دقیق تر باید گفت تحقیقات قبلی به طور مستقل استعداد ژنتیکی و همچنین شرایط محیطی نامطلوب مانند بد رفتاری در دوران کودکی را به عنوان عوامل خطر مهم در ایجاد چاقی در افراد سالم شناسایی کرده است



(دانیز و تان، ۲۰۱۴؛ هیوز و همکاران، ۲۰۱۷؛ لاک و همکاران، ۲۰۱۵). با این حال، تا کنون اطلاعات کمی در مورد زیربنای بیولوژیکی که زمینه ساز افزایش وزن بیش از حد در افسردگی شدید است، وجود دارد. به طور خاص، تا به امروز هیچ مطالعه‌ای در دسترس نیست که تأثیر خطر ژنتیکی و بد رفتاری دوران کودکی را بر شاخص توده بدنی در افسردگی اساسی نشان دهد. با توجه به روابط مکانیکی بالقوه‌ای که ممکن است باعث افزایش وزن بیش از حد شود، چندین گزارش قبلی به اهمیت تغییر ساختار و عملکرد نواحی مغز مرتبط با پاداش در چاقی اشاره کرده‌اند (باترینک و همکاران، ۲۰۱۰؛ اوپل و همکاران، ۲۰۱۵b؛ راجی و همکاران، ۲۰۱۰). به طور خاص، چاقی مکرراً با تغییرات ساختاری و عملکردی در قشر اوربیتوفرونتال (OFC)، جسم مخطط شکمی و قشر کمر بندی و همچنین مناطق حسی از جمله اینسولا مرتبط بوده است (برگر و استیس، ۲۰۱۴؛ اسمیت و رابینز، ۲۰۱۳؛ استیس و همکاران، ۲۰۱۱). اهمیت ویژه کاهش ماده خاکستری پیش پیشانی در چاقی که نشان داد که کاهش حجم ماده خاکستری قشر اوربیتوفرونتال با شاخص توده بدنی در افراد سالم و افسرده مرتبط است، (اوپل و همکاران، ۲۰۱۵) بیشتر تایید می‌شود بار پلی ژنیک برای چاقی با کاهش حجم ساختاری مغز در قشر اوربیتوفرونتال در افراد سالم مرتبط است که نشان می‌دهد تغییرات پیش پیشانی می‌تواند تأثیر ژنتیکی بر شاخص توده بدنی را واسطه کند (اوپل و همکاران، ۲۰۱۷). جالب است، شواهد مستقل از تحقیقات تصویربرداری عصبی عملکردی و ساختاری همچنین به ارتباط بین بد رفتاری در دوران کودکی و همچنین اختلال افسردگی اساسی و پردازش پاداش تغییر یافته اشاره کرده است که تغییرات ساختاری مغز را در نواحی تا حدی مشابه در قشر اوربیتوفرونتال (OFC) در بد رفتاری دوران کودکی نشان می‌دهد (دانلوفسکی و همکاران، ۲۰۱۲؛ لیم و همکاران، ۲۰۱۴؛ نمراف، ۲۰۱۶) و اختلال افسردگی اساسیبا توجه به نقش کلیدی قشر اوربیتوفرونتال در حوزه‌های عصبی شناختی مانند تنظیم احساسات، پردازش پاداش و کنترل تکانه، به نظر می‌رسد فرض قشر اوربیتوفرونتال و نواحی مرتبط با پاداش مرتبط با آن در مرکز یک زمینه عصبی مشترک که ممکن است زمینه ساز ارتباط بالینی بین باشد، بسیار پیشنهاد کننده است. (دریتس، ۲۰۰۷؛ فیلیپس و همکاران، ۲۰۰۳؛ پرایس و دروتس، ۲۰۱۲؛ ریو و همکاران، ۲۰۱۳). خطر ژنتیکی برای چاقی، بد رفتاری و افزایش وزن در اختلال افسردگی اساسی دیده می‌شود. در مجموع، به نظر می‌رسد قابل قبول است که فرض کنیم عوامل خطر ژنتیکی و محیطی اولیه بر ساختار و عملکرد مغز مربوط به پاداش تأثیر می‌گذارد که می‌تواند منجر به افزایش استعداد ابتلا به چاقی در اختلال افسردگی اساسی شود. با این حال، تا به حال تأثیر بار ژنتیکی و تجربیات بد رفتاری بر وزن بدن و همچنین بر تغییرات ساختاری و عملکردی مغز در اختلال افسردگی اساسی نامشخص است. با مطالعه حاضر، ما به دنبال بررسی نقش خطر ژنتیکی و تجربیات بد رفتاری بر شاخص توده بدنی و همچنین بر ساختار و عملکرد مغز مرتبط با چاقی در اختلال افسردگی اساسی بودیم. با توجه به شواهدی مبنی بر نقش تعاملات محیطی ژن × بر روی فنوتیپ‌های بالینی (بیرد و مانوک، ۲۰۱۴) و همچنین بر ساختار و عملکرد مغز در افراد بد رفتار (دانلوفسکی و همکاران، ۲۰۱۶) از سایر زمینه‌های تحقیقاتی، هدف ما آزمایش بود. اثرات اصلی و متقابل احتمالی بار پلی ژنیک برای چاقی و بد رفتاری دوران کودکی بر شاخص توده بدنی و همبستگی تصویربرداری مغز مرتبط با پاداش. با توجه به شواهد ذکر شده از ادبیات (اوپل و همکاران، ۲۰۱۷؛ اوپل و همکاران، ۲۰۱۵)، ما فرض کردیم که بار پلی ژنیک برای تجارب چاقی و بد رفتاری با شاخص توده بدنی مرتبط است. با تغییرات ساختاری و عملکردی در نواحی مغز مربوط به پردازش پاداش، در درجه اول در قشر اوربیتوفرونتال است.

مواد و روش‌ها

شرکت کنندگان

نمونه مطالعه اولیه ما شامل ۱۶۱ بیمار اختلال افسردگی اساسی بود که در بخش روان پزشکی در بیمارستان رسول اکرم به عنوان بخشی از کوهورت تصویر عصبی مونستر (MNC) استخدام شدند (جدول ۱ را برای ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی ببینید). همه بیماران اختلال افسردگی اساسی شامل در مطالعه حاضر تحت درمان بستری فعلی در بیمارستان رسول اکرم بودند. همه شرکت

کنندگان به جز ۱۰ نفر در زمان مطالعه داروهای ضد افسردگی دریافت کردند. همه بیماران درمان روان درمانی را به عنوان بخشی از روال معمول مراقبت های بستری دریافت کردند. هیچ یک از شرکت کنندگان شامل درمان تشنج الکتریکی (ECT) در زمان شرکت در مطالعه و تنها دو شرکت کننده درمان تشنج الکتریکی در طول درمان های قبلی دریافت کرده بودند. اطلاعات مربوط به وزن و قد بر اساس گزارش های خود از هر شرکت کننده بود. برای همه آزمودنی ها، معیارهای خروج، هرگونه سابقه بیماری های عصبی (مانند ضربه مغزی، سکته مغزی، تومور، بیماری های التهابی عصبیو پزشکی (مانند سرطان، بیماری های التهابی مزمن یا خود ایمنی، بیماری های قلبی، دیابت شیرین، عفونت ها) بود. همه آزمودنی ها بینایی طبیعی یا اصلاح شده به نرمال داشتند و دانش کافی از توانایی های شناختی داشتند (IQ کلامی < ۸۰؛ آزمون هوش واژگان چند گزینه ای MWT-B (لهرل، ۲۰۰۵)). همه شرکت کنندگان غرامت مالی دریافت کردند. این مطالعه توسط IRB محلی تایید شد و رضایت آگاهانه کتبی از همه شرکت کنندگان قبل از شرکت در مطالعه اخذ شد. تشخیص های بالینی در همه بیماران افسرده با استفاده از مصاحبه بالینی ساختاریافته DSM-IV (SCID-I) به دست آمد (ویتچن و همکاران، ۱۹۹۷). برای ارزیابی سطح فعلی علائم افسردگی، مقیاس رتبه بندی همیلتون برای افسردگی (Hamilton) (HAM-D) (۱۹۶۰) و پرسشنامه افسردگی بک (BDI) (بک و هدایت، ۱۹۸۷) اجرا شد.

ارزیابی بار دارویی

برای ارزیابی تأثیر درمان روان داروسازی در نمونه اختلال افسردگی اساسی، نوع و دوز درمان روان دارویی برای محاسبه شاخص دارویی با استفاده از استراتژی توصیف شده در کار قبلی ما ثبت شد (ردلیچ و همکاران، ۲۰۱۴). هر داروی روانگردان به صورت غایب = ۰، کم = ۱ (متوسط دوز برابر یا کمتر)، یا زیاد = ۲ (بیشتر از دوز متوسط)، نسبت به نقطه میانی محدوده دوز روزانه توصیه شده توسط میز-مرجع پزشک کدگذاری شد. یک اندازه گیری ترکیبی از بار کل دارو برای هر فرد محاسبه شد، که منعکس کننده دوز و تنوع داروهای مختلف مصرف شده، با جمع کردن تمام داروهای فردی است.

ارزیابی تجارب بدرفتاری

حضور و سطح بدرفتاری در دوران کودکی با استفاده از پرسشنامه ترومای دوران کودکی (CTQ) ارزیابی شد که ۵ نوع تجربه نامطلوب در اوایل زندگی را با استفاده از یک پرسشنامه ۲۵ سوالی گذشته نگر خود گزارشی ارزیابی می کند (برنشتاین و همکاران، ۱۹۹۴). نمرات برش دوگانه پرسشنامه ترومای دوران کودکی برای متمایز کردن افرادی که اشکال قابل توجهی از سوء استفاده و بی توجهی را تجربه کردند (+CM) از افراد بدرفتار نشده (-CM) که توسط واکر و همکاران پیشنهاد شده است، اعمال شد. (واکر و همکاران، ۱۹۹۹). به دنبال این رویکرد، در صورتی که فرد به یک نمره از پیش تعریف شده برای حداقل یکی از پنج خرده مقیاس پرسشنامه ترومای دوران کودکی (نمرات برش برای هر خرده مقیاس: آزار جسمی < ۸، سوء استفاده جنسی، به نمره از پیش تعریف شده برسد، یک آزمودنی به عنوان تجربه ای از اشکال قابل توجه سوء استفاده یا غفلت در دوران کودکی طبقه بندی شد. < ۸، غفلت فیزیکی < ۸، آزار عاطفی < ۱۰، غفلت عاطفی < ۱۵) (واکر و همکاران، ۱۹۹۹). نمرات برش اعمال شده قبلاً با مقایسه مستقیم با ارزیابی ترومای دوران کودکی از طریق مصاحبه های ساختاریافته تأیید شده است و برای شناسایی تجربیات بدرفتاری قبلی با حساسیت و نرخ های ویژگی < ۰.۸۵، برای هر خرده مقیاس نشان داده شده است (والکر و همکاران، ۱۹۹۹).

روش های sMRI

تهیه تصویر

تصاویر تشریحی با وضوح بالا با وزن ۱T (Gyroscan Intera ۳T, Philips Medical Systems, NL, Best) با استفاده از یک توالی اکو گرادبان سریع سه بعدی (اکوی میدان توربو)، با زمان تکرار ۷.۴ میلی ثانیه، زمان اکو = ۴.۳ میلی ثانیه به دست آمد.

زاویه چرخش ۹ درجه، دو میانگین سیگنال، پیش پالس وارونگی هر ۸۱۴،۵ میلی ثانیه، به دست آمده در یک میدان نمای ۲۵۶ (پاسر) × ۲۰۴ (قدامی-خلفی) × ۱۶۰ (راست-چپ) میلی متر، رمزگذاری فاز در جهت AP و RL، بازسازی شده به وکسل های ۰،۵ میلی متر ۰،۵X میلی متر ۰،۵X میلی متر است.

جدول ۱

ویژگی های اجتماعی و جمعیت شناختی و بالینی نمونه مطالعه ما شامل ۱۶۱ بیمار افسردگی اساسی بیمارستان رسول اکرم، که به یک نمونه فرعی از ۱۰۸ نفر با (+CM) و ۵۳ نفر بدون تجربه بدرفتاری دوران کودکی (-CM) تقسیم شدند. میانگین، انحراف معیار (± انحراف معیار) و تفاوت های گروهی بین آزمودنی های +CM و -CM (همانطور که با آزمون های t یا آزمون های کای اندازه گیری می شوند).

	کل نمونه (n = 161)		CM+ (n = 108)		CM- (n = 53)		مقدار p
	مقدار	+ SD	مقدار	+ SD	مقدار	± SD	
سن	37.38	11.81	38.03	12.03	35.98	11.36	.301
جنسیت (m/f)	71/90		44/64		27/26		.220
BMI	25.77	4.87	25.74	4.87	25.83	4.92	.917
HAMD	22.91	4.98	23.35	5.06	22.02	4.75	.113
BDI	27.76	9.11	28.98	9.37	25.28	8.07	0.015
IQ	110.35	13.68	109.86	14	111.78	13.01	.358
کل CTQ	48.29	17.1	53.72	18.15	31.15	3.75	<0.001
بار ناروی	2.29	1.44	2.22	1.47	2.43	1.41	.383
نوع دارو:							
SNRI	73		47		26		.507
SSRI	40		27		15		.948
NaSSAs	36		25		11		.729
های سه حلقه ای AD	6		4		2		.982
تئین کننده خلق و خو	11		7		4		.801
داروهای ضد روان پریشی	59		35		24		.111

VBM

جعبه ابزار CAT ۱۲ (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat>). کیفیت تصویر با بازرسی بصری و همچنین با استفاده از بررسی تابع همگنی اجرا شده در جعبه ابزار CAT ۱۲ ارزیابی شد. ۵ نفر به دلیل کیفیت تصویر ضعیف (میانگین همبستگی > ۲ SD) یا مصنوعات آناتومیک حذف شدند و در مجموع ۱۵۶ نفر برای همه آنالیزهای SMRI باقی ماندند.

روش های fMRI

مواد محرک و روش

ما از پارادایم حدس زنی کارت اصلاح شده و مکرر استفاده کردیم (دلگادو و همکاران، ۲۰۰۵؛ فوربس و همکاران، ۲۰۰۹). برای تشخیص فعالیت مغز مرتبط با پاداش در حال پردازش است. به همه شرکت کنندگان گفته شد که مقدار نهایی پاداش پولی آنها به عملکرد آنها در بازی کارت بستگی دارد و بنابراین از نتیجه واقعی (یک میلیون تومان) بی اطلاع بودند. پارادایم طراحی بلوک شبه تصادفی مورد استفاده شامل ۹ بلوک بود: ۳ بلوک "برد" (بلوک ۱، ۴، ۷)، ۳ بلوک "بازنده" (بلوک ۲، ۵، ۸) و ۳ بلوک کنترل (بلوک ۳، ۶، ۹). هر بلوک شامل ۵ آزمایش است. در طول هر کار آزمایی، آزمودنی ها ۳ ثانیه داشتند تا حدس بزنند که آیا ارزش کارت ارائه شده به صورت بصری کمتر یا بیشتر از ۵ است. پس از انتخاب، مقدار عددی کارت به مدت ۰/۵ ثانیه ارائه شد و پس از آن بازخورد مناسب ارائه شد. (فلش قرمز به سمت پایین برای بازخورد منفی، فلش سبز رو به بالا برای بازخورد مثبت) برای ۰/۵ ثانیه اضافی است. از آزمودنی ها خواسته شد تا هر زمان که بازخورد مثبت داده می شود، با فشار دادن دکمه، افزایش را تأیید کنند. در نهایت،

یک خط متقاطع برای مدت زمان متناوب ۱/۵ ثانیه برای محرک های متوالی با اعداد فرد در کل پارادایم (یعنی برای محرک های اول، سوم، پنجم و غیره) یا ۲/۵ ثانیه برای محرک های متوالی با اعداد زوج در کل پارادایم ارائه شد. یعنی برای محرک های دوم، چهارم، ششم و غیره)، که منجر به طول آزمایشی کل به ترتیب ۵/۵ و ۶/۵ ثانیه می شود.

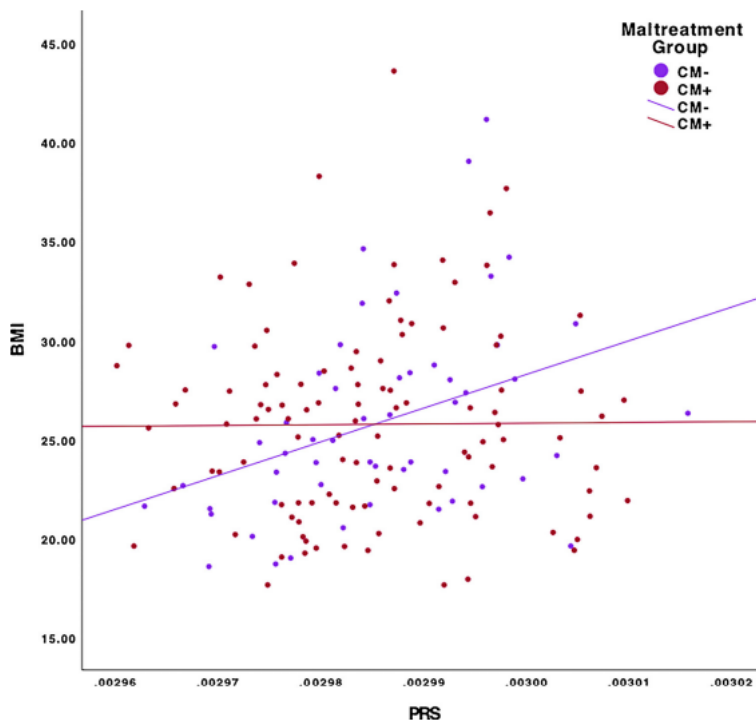
در طول سه بلوک "برنده"، بازخورد عمدتاً مثبت (چهار آزمایش، ۸۰٪ درست) داده شد در حالی که در طول سه بلوک "بازنده" بازخورد عمدتاً منفی (چهار آزمایش، ۸۰٪ نادرست) داده شد. برای هر بازخورد مثبت مبلغ داستانی ۱ یورو در نظر گرفته شد در حالی که برای هر بازخورد منفی مبلغ خیالی ۵۰ سنت تخفیف داده شد. بلوک های "برد" و "باخت" با سه بلوک کنترل در هم آمیخته شدند. در طول بلوک های کنترل، از آزمودنی ها خواسته شد تا یک دکمه را به طور تصادفی در حین ارائه «۳X ثانیه»، به دنبال آن یک ستاره (۰/۵ ثانیه)، یک دایره زرد (۰/۵ ثانیه) و یک ضربدر (دوباره ۱/۵ ثانیه برای) فشار دهند. محرک های فرد، ۲/۵ ثانیه برای محرک های زوج). قبل از همه بلوک ها یک دستورالعمل (۳ ثانیه) به طول کل بلوک ۳۲/۵ ثانیه برای بلوک های فرد و ۳۳/۵ ثانیه برای بلوک های زوج با طول کل کار ۲۹۶/۵ ثانیه رسید.

جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده های fMRI

داده های عملکردی ۲T* با استفاده از همان اسکنر و یک توالی اکوپلاناژ تک شات، با پارامترهایی انتخاب شده اند تا اعوجاج در ناحیه مورد نظر مرکزی را به حداقل برسانند، در حالی که نسبت سیگنال به نویز کافی (S/N) و حساسیت ۲T* را حفظ می کنند. حجم های متشکل از ۳۴ برش به دست آمد (ماتریس ۶۴ × ۶۴، وضوح ۳،۶ میلی متر ۳/۶X میلی متر ۳/۶X میلی متر؛ TR = ۲/۱ ثانیه، TE = ۳۰ میلی ثانیه، FA = ۹۰ درجه). برش ها ۲۵ درجه از خط AC/PC کج شدند تا آثار ریزش در ناحیه مدیوتمپورال و اوربیتوفرونال به حداقل برسد. داده ها با استفاده از نرم افزار نقشه برداری پارامتریک آماری (SPM12، بخش خوش آمدید عصب شناختی؛ <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) تجزیه و تحلیل شد.

پیش پردازش داده های عملکردی ما شامل تراز مجدد، باز کردن و نرمال سازی فضایی به فضای MNI و همچنین صاف کردن با یک هسته گاوسی با عرض کامل ۶ میلی متر در نیمه حداکثر (FWHM) است.

برای جداسازی پاسخ عصبی در طول بلوک های مختلف (کنترل، برد، باخت)، شروع و مدت زمان شرایط تجربی مربوطه با استفاده از یک تابع پاسخ همودینامیک متعارف مدل سازی شد. این در چارچوب مدل خطی عمومی (GLM) از جمله اصلاحات برای همبستگی های سریال و استفاده از یک فیلتر بالا گذر ۱۲۸ ثانیه برای حذف نویز فرکانس پایین برای هر موضوع، تجزیه و تحلیل های سطح ۱ انجام شد که یک کنتراست را به دست آورد. تصویر برای "برد < کنترل" که برای تمام تحلیل های سطح دوم بعدی استفاده شد. عدم دریافت داده های fMRI، مصنوعات مرتبط با fMRI، یا حرکت بیش از حد سر (معیار حذف < ۳ میلی متر و/یا ۳ درجه) منجر به حذف اضافی ۱۸ نفر شد و در مجموع ۱۳۸ مجموعه داده کامل برای همه تجزیه و تحلیل های fMRI باقی ماند. اثرات اصلی کنتراست fMRI اعمال شده (win < کنترل) در نمونه نهایی ارزیابی شد و در شکل تکمیلی ۱ نشان داده شده است.



6

شکل ۱. تعامل خطر چند ژنی و بد رفتاری بر شاخص توده بدنی : نموداری که ارتباط بین خطر چند ژنی و شاخص توده بدنی را در گروه‌های CM- و CM+ نشان می‌دهد. اختصارات: شاخص توده بدنی ، شاخص توده بدن، CM-، افراد بد رفتار نشده، CM+ افراد بد رفتار، خطر چند ژنی، امتیاز خطر چند ژنی.

روش های ژنتیکی

امتیاز ریسک چند ژنی

ژنوتیپ در همه افراد با استفاده از پروتکل‌های منتشر شده قبلی انجام شد (به روش‌های تکمیلی مراجعه کنید) (دانلوفسکی و همکاران، ۲۰۱۵؛ اوپل و همکاران، ۲۰۱۷). یک امتیاز خطر چند ژنی (PRS) برای چاقی که قبلاً نشان داده شده بود با شاخص توده بدنی و ماده خاکستری پیش‌پیشانی در افراد سالم مرتبط است (اوپل و همکاران، ۲۰۱۷). با استفاده از همه SNP های موجود (آستانه p-value در ۱،۰) ایجاد شد. از داده‌های پایه GWAS (لاک و همکاران، ۲۰۱۵). برنامه "PRSice" (ایسدن و همکاران، ۲۰۱۵) که از PLINK-۱،۹ (چانگ و همکاران، ۲۰۱۵) در پس زمینه برای هرس عدم تعادل پیوندی استفاده می‌کند برای این تحلیل استفاده شد. تأثیر امتیاز ریسک چند ژنی بر شاخص توده بدنی با استفاده از تحلیل‌های رگرسیون خطی ارزیابی شد: ابتدا یک مدل پایه شامل سن و جنس به عنوان متغیرهای مستقل و شاخص توده بدنی به عنوان متغیر وابسته ایجاد شد که ۹ درصد از واریانس شاخص توده بدنی را تشکیل می‌دهد ($2r=0.09$)، ($p=7.85$, $f=0.001$) گنجاندن امتیاز ریسک چند ژنی در مدل منجر به یک واریانس توضیح داده شده اضافی ۳،۷٪ ($2R=0.127$)، $F(3, 160) = 7.58$ ، $P < 0.01$) به دست آمده از طریق یک ارتباط مثبت معنادار بین خطر چند ژنی و شاخص توده بدنی ($\beta = 0.197$ ، $p = 0.012$).

تحلیل های آماری

برای تمامی تجزیه و تحلیل های آماری به غیر از IBM (SPSS) نسخه ۲۵ استفاده شد



آنالیزهای تصویربرداری که با استفاده از SPM ۱۲ (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)، به منظور پرداختن به فرضیه‌های ما، مراحل تحلیل زیر انجام شد:

متغیرهای بالینی

برای بررسی اثرات اصلی و متقابل احتمالی خطر پلی ژنیک برای چاقی و بدرفتاری بر شاخص توده بدنی، از تجزیه و تحلیل کوواریانس (ANCOVA) شامل خطر چند ژنی و گروه بدرفتاری (CM+/CM-) و همچنین عبارت تعامل خطر چند ژنی X بدرفتاری به عنوان متغیرهای مستقل استفاده شد. سن و جنس به عنوان رگرسیون مزاحم و شاخص توده بدنی به عنوان متغیر وابسته.

تجزیه و تحلیل sMRI

تجزیه و تحلیل VBM با یک طرح مربوطه با استفاده از یک مدل فاکتوریل کامل شامل گروه بدرفتاری (CM+/CM-) به عنوان عامل بین آزمودنی‌ها، امتیازات خطر چند ژنی به عنوان متغیر کمکی، مدت تعامل گروه بدرفتاری X خطر چند ژنی، و همچنین سن، جنس انجام شد. و حجم کل داخل جمجمه (TIV) به عنوان پسرقت کننده مزاحمت.

تجزیه و تحلیل fMRI

تجزیه و تحلیل‌های fMRI با طراحی مربوطه با استفاده از یک مدل فاکتوریل کامل شامل گروه بدرفتاری (CM+/CM-) به عنوان عامل بین آزمودنی‌ها، امتیازات خطر چند ژنی به عنوان متغیر کمکی، مدت تعامل گروه بدرفتاری X خطر چند ژنی، و همچنین سن و جنس انجام شد. به عنوان واپس گرای مزاحم پس از فرضیه‌های ما، تجزیه و تحلیل‌های VBM و fMRI (الف) ابتدا به عنوان تجزیه و تحلیل ROI با استفاده از ماسکی از کل قشر اوربیتوفرونتال با یک تصحیح دقیق خطای خانوادگی (FWE) در سطح و کسل در $p < 0.05$ انجام شد. ماسک قشر اوربیتوفرونتال با استفاده از (Maldjian et al., 2003) WFU PickAtlas با گنجاندن ماسک دو طرفه قسمت‌های مداری شکنج فرونتال داخلی، میانی، فوقانی و تحتانی مطابق با (AAL-Atlas (Tzourio ایجاد شد. ب) علاوه بر این، تجزیه و تحلیل کل مغز با آستانه معنی‌داری تصحیح شده خطای خانوادگی در سطح خوشه برای آزمایش‌های چندگانه در $p < 0.05$ انجام شد. برچسب گذاری آناتومیک با استفاده از جعبه ابزار AAL انجام شد.

نتایج

نتایج بالینی

اثر متقابل معنی دار خطر چند ژنی برای چاقی و بدرفتاری بر شاخص توده بدنی

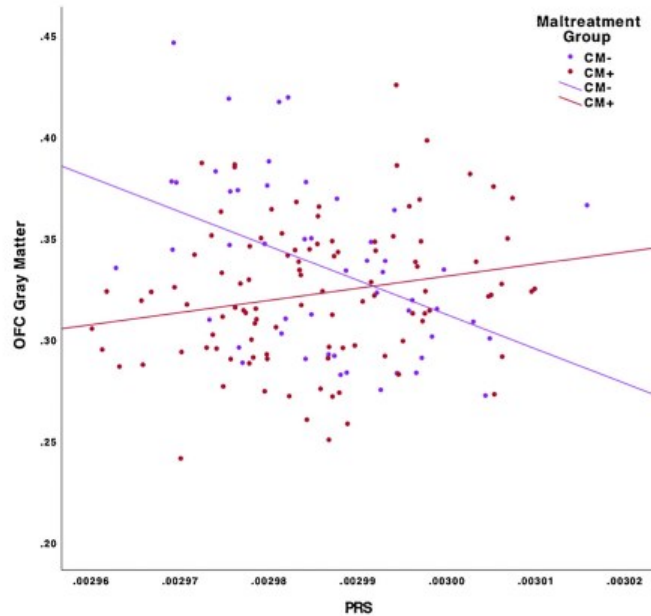
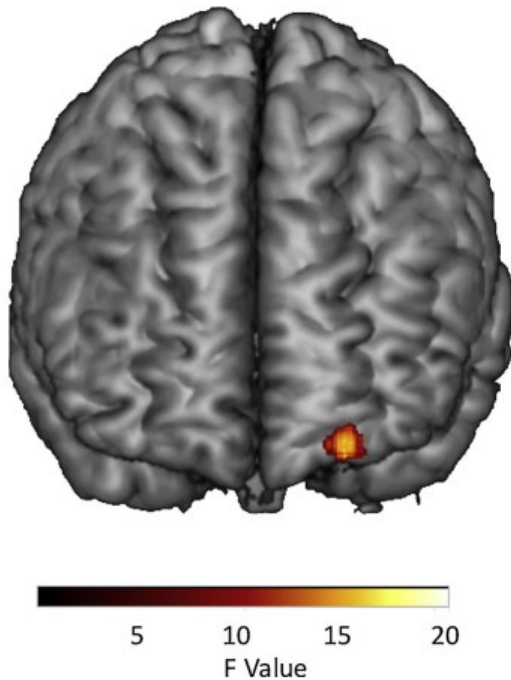
رخ داد $F(2, 160) = 3.32, p = 0.039, \eta^2 = 0.041$ که توسط یک ارتباط مثبت قوی بین PRS و شاخص توده بدنی در افراد CM- هدایت شد ($r = 0.382, CM-r = 0.005, p = 0.009, CM$). (شکل ۱ را ببینید). علاوه بر این، ما یک اثر اصلی مهم بدرفتاری را بر شاخص توده بدنی مشاهده کردیم ($F(1, 116) = 5.30, p = 0.023, \eta^2 = 0.033$). هیچ اثر اصلی قابل توجهی از خطر چند ژنی را نمی‌توان در این تجزیه و تحلیل تشخیص داد.

نتایج sMRI

(۱) تجزیه و تحلیل VBM ROI اثر متقابل قابل توجهی از خطر چند ژنی و بدرفتاری بر ماده خاکستری در قشر اوربیتوفرونتال را نشان داد ($F(24, 24) = 1.149, p = 0.002$). اثر متقابل توسط یک همبستگی منفی قوی بین ماده خاکستری خطر چند ژنی و قشر اوربیتوفرونتال در افراد CM- و یک همبستگی مثبت در افراد CM+ هدایت شد ($r = 0.44, CM-r = -0.20, p = 0.002, CM+r = 0.24, p = 0.002$). (شکل ۲ را ببینید). هیچ اثر اصلی قابل

توجهی از بدرفتاری یا خطر چند ژنی بر ماده خاکستری قشر اوربیتوفرونتال در این تجزیه و تحلیل قابل تشخیص نیست. برای کنترل تأثیر بالقوه داروهای روانگردان بر یافته‌های SMRI مشاهده شده، آنالیزها با گنجاندن بار دارویی به‌عنوان رگرسیون مزاحم اضافی تکرار شدند که نتایج بسیار مشابهی را با اثر متقابل قابل توجه خطر چند ژنی و بدرفتاری بر روی ماده خاکستری قشر اوربیتوفرونتال به دست آورد ($F = 1.148 (z = -2.4, y = 27, x = -24)$ ، خطای خانوادگی برابر با $p = 0.022$ می‌باشد) آنالیزهای اعتبار سنجی اضافی با استفاده از ضخامت قشر و اندازه گیری سطح قشر اوربیتوفرونتال مشتق از Freesurfer انجام شد که اثر متقابل قابل توجهی از خطر چند ژنی و بدرفتاری را بر روی سطح قشر اوربیتوفرونتال جانبی سمت راست در حالی که هیچ اثر متقابل یا اثر اصلی بر ضخامت قشر مغز قابل تشخیص نیست. (۲) هیچ خوشه فوق آستانه دیگری را نمی‌توان در آنالیزهای اضافی کل مغز VBM برای تعامل یا اثرات اصلی خطر چند ژنی و بدرفتاری شناسایی کرد.

8

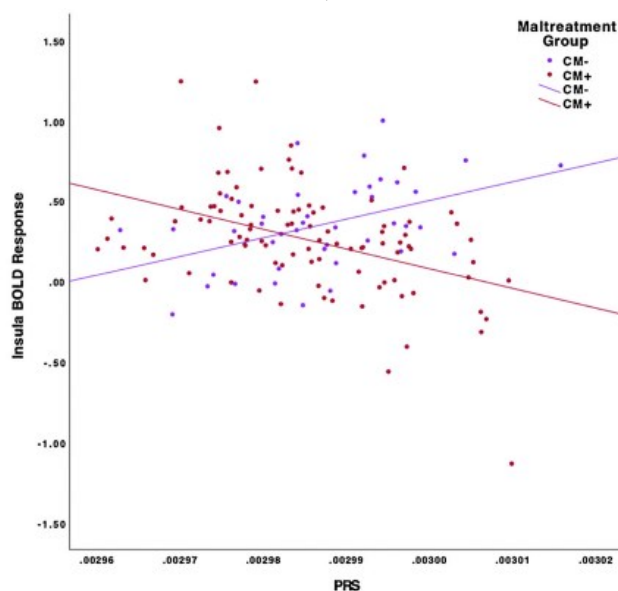


شکل ۲. تعامل بدرفتاری دوران کودکی و خطر چند ژنی بر روی ماده خاکستری قشر اوربیتوفرونتال (میانگین مقدار ماده خاکستری در مختصات $x = -24, y = 27, z = -24$) (به دلایل نمایشی مقادیر در آستانه $p = 0.001, k = 10$ است). اختصارات: MNI، موسسه عصبی مونترال، خطر چند ژنی، Polygenic Risk Score، قشر اوربیتوفرونتال، Orbitofrontal Cortex.

نتایج fMRI

(۱) هیچ اثر متقابل مهم یا اثرات اصلی خطر چند ژنی برای چاقی و بدرفتاری را نمی‌توان در تجزیه و تحلیل ROI پاسخ قشر اوربیتوفرونتال BOLD در طول پردازش پاداش در آستانه‌های اعمال شده شناسایی کرد. تجزیه و تحلیل کل مغز، تعامل قابل توجهی از خطر چند ژنی برای چاقی و بدرفتاری را در پاسخ BOLD در قسمت راست نشان داد ($x = 34, y = 16, z = -6$) ($F = 25.17, k = 0.17, p_{FWE} = 0.01$) همبستگی منفی قوی بین پاسخ PRS و BOLD در افراد CM+ و یک ارتباط مثبت در افراد CM- ($r = -0.43, CM+ r = 0.45$ در $x = 34, y = 16, z = -6$) (شکل ۳ را ببینید). هیچ خوشه فوق آستانه دیگری را نمی‌توان در تجزیه و تحلیل کل مغز fMRI برای اثرات اصلی خطر چند ژنی یا بدرفتاری تشخیص داد. (۲) مجدداً، با گنجاندن بار دارو به‌عنوان واپس‌گر مزاحم، تأثیر داروهای روان‌گردان را کنترل کردیم. با این حال، یک تعامل بسیار مهم

از خطر چند ژنی و بدرفتاری بر روی پاسخ BOLD در جزیره سمت راست ($F = ۱,۱۳۱$ ($Z = -6$, $y = ۱۶$, $x = ۳۴$) $k = ۲۷/۵۴$)
پدیدار شد. ($p = ۰/۰۰۵$, $FWE = ۰/۱۹۳$)



9

شکل ۳. تعامل بدرفتاری دوران کودکی و خطر چند ژنی بر روی پاسخ BOLD در اینسولا سمت راست (میانگین مقدار کنتراست fMRI در مختصات $MNI x = ۳۴$, $y = ۱۶$, $z = -6$) (به دلایل نمایشی، مقادیر در آستانه $p = ۰,۰۰۱$, $k = ۱۰۰$). اختصارات: MNI، موسسه عصبی مونترال، Polygenic Risk Score, PRS، قشر اوربیتوفرونتال، قشر اوربیتوفرونتال.

تجزیه و تحلیل ارتباط بالقوه بین نتایج fMRI و sMRI در نهایت، هدف ما بررسی ارتباط بالقوه بین یافته‌های ساختاری و عملکردی مشاهده شده بود. برای این منظور، ما ارزیابی کردیم که آیا ماده خاکستری قشر اوربیتوفرونتال ممکن است با پاسخ BOLD در طول پردازش پاداش مرتبط باشد یا خیر. میانگین مقادیر ماده خاکستری اثر متقابل خطر چند ژنی و بدرفتاری از یک کره ۵ میلی متری در اطراف پیک و کسل قشر اوربیتوفرونتال ($x = -24$, $y = 24$, $z = 27$) تجزیه و تحلیل VBM مرحله ۳,۲,۱ استخراج شد. مقادیر میانگین ماده خاکستری استخراج شده متعاقباً به عنوان متغیر مستقل در مدل رگرسیون چندگانه سطح ۲ fMRI جدید شامل سن و جنس به عنوان رگرسیون مزاحم وارد شد. این مدل هیچ ارتباط مثبت یا منفی قابل توجهی را بین ماده خاکستری قشر اوربیتوفرونتال و پاسخ BOLD کل مغز در طول پردازش پاداش نشان نداد. حتی در آستانه اکتشافی $p = ۰/۰۰۲$, $k = ۲۰$ هیچ خوشه فوق آستانه ای قابل تشخیص نیست.

بحث

با این مطالعه ما شواهدی برای تعامل بدرفتاری دوران کودکی و بار پلی ژنیک برای چاقی بر شاخص توده بدنی و همچنین بر ساختار مغز و عملکرد مدارهای مغزی مرتبط با پاداش در افسردگی اساسی ارائه می‌کنیم. این یافته‌ها خطر ژنتیکی چاقی و بدرفتاری را با ایجاد افزایش وزن بیش از حد در افسردگی اساسی در سطح بالینی و عصبی بیولوژیکی مرتبط می‌کند. مطالعه ما نشان می‌دهد که تأثیر خطر چند ژنی چاقی بر شاخص توده بدنی توسط تجربیات بدرفتاری در بیماران افسردگی اساسی تعدیل می‌شود. در حالی که خطر پلی ژنیک برای چاقی، شاخص توده بدنی بالا را در بیمارانی که بدرفتاری نکرده بودند، پیش‌بینی می‌کرد، این ارتباط در بیماران با سابقه ترومای دوران کودکی وجود نداشت که نشان دهنده تأثیر همزمان هر دو عامل خطر بر



افزایش وزن در افسردگی اساسی بود. بنابراین به نظر می‌رسد که وجود بدرفتاری به عنوان یک عامل خطر زیست محیطی تعیین کننده، تأثیر خطر ژنتیکی بر شاخص توده بدنی را از بین می‌برد. این یافته از کاهش تأثیر خطر چند ژنی چاقی بر شاخص توده بدنی در حضور تجربیات بدرفتاری، با برجسته کردن اهمیت در نظر گرفتن عوامل خطر ژنتیکی و محیطی در ایجاد چاقی، بینش‌هایی را در زمینه زیربنای بیولوژیکی چاقی اضافه می‌کند. با توجه به توضیحات بالقوه برای مشاهدات ما، به نظر می‌رسد قابل قبول است که عوامل خطر محیطی و ژنتیکی برای چاقی ممکن است تأثیر خود را بر ساختار و عملکرد مغز از طریق مسیرهای عصبی زیستی متفاوت و همزمان تحمیل کنند. استرس اولیه زندگی مکرراً بر ساختار و عملکرد مغز، فعال شدن سیستم ایمنی و پاسخ استرس اعصاب غدد تأثیر می‌گذارد و بنابراین تصور می‌شود که تأثیر قوی بر فرآیندهای رشد عصبی فیزیولوژیکی دارد. به دنبال این تصور، بدرفتاری در دوران کودکی ممکن است با همبستگی‌های بیولوژیکی تعیین شده ژنتیکی چاقی تداخل داشته باشد. در این رابطه، به نظر می‌رسد مهم است که تأکید کنیم که کار ما به وضوح بر ارتباط دو عامل خطر که سال‌ها قبل از شروع افزایش وزن در چاقی است، تأکید می‌کند. نکته مهم، نتایج تصویربرداری ما علاوه بر این، یک همبستگی مکانیکی بالقوه را ارائه می‌کند که ممکن است با نشان دادن اثرات متقابل مشابه بدرفتاری و خطر چند ژنی چاقی بر روی همبستگی‌های تصویربرداری ساختاری و عملکردی چاقی در نواحی مغز مرتبط با پاداش، زمینه‌ساز تعامل ژن X محیطی مشاهده شده بر شاخص توده بدنی باشد. مطابق با مشاهدات بالینی ما، آنالیزهای تصویربرداری ارائه شده نشان داد که اثرات خطر پلی ژنیک برای چاقی بر کاهش ماده خاکستری قشر اوربیتوفرونتال و افزایش پاسخ BOLD در طول پردازش پاداش مجدداً به زیر گروه افراد بد رفتار محدود شده است. ارتباط این تصاویر مرتبط با چاقی توسط مطالعات مختلف قبلی تأیید شده است که نشان می‌دهد کاهش ماده خاکستری قشر اوربیتوفرونتال و همچنین پردازش پاداش تغییر یافته از شایع‌ترین یافته‌های گزارش شده در تحقیقات تصویربرداری عصبی در مورد چاقی است. تجزیه و تحلیل‌های اضافی با استفاده از تقسیم بندی‌های مبتنی بر Freesurfer اثر متقابل مشابهی از بد رفتاری و خطر چند ژنی را بر سطح سطح قشر اوربیتوفرونتال جانبی سمت راست نشان داد، در حالی که هیچ اثر متقابل قابل توجهی بر ضخامت قشر اوربیتوفرونتال قابل تشخیص نیست. بنابراین نتیجه می‌گیریم که یافته‌های ساختاری ارائه شده ممکن است عمده‌تاً توسط تغییرات سطح قشر مغز به جای تغییر ضخامت قشر مغز هدایت شود. بینش‌های بیشتر در زمینه زیربنای عصبی زیست‌شناختی رابطه بین خطر ژنتیکی برای چاقی و بد رفتاری در افسردگی اساسی توسط نتایج fMRI ارائه شده ارائه شده است که برهم کنش خطر چند ژنی چاقی و بد رفتاری را بر پاسخ BOLD ناحیه سمت راست در طول پردازش پاداش نشان می‌دهد. این یافته مجدداً مطابق با شواهد اخیر از تحقیقات fMRI است که نشان می‌دهد بیش فعالی در قشر منزوی به عنوان یک همبستگی عملکردی چاقی (بترنیک و همکاران، ۲۰۱۰؛ اوپل و همکاران، ۲۰۱۵). با این حال به نظر می‌رسد مهم است که اذعان کنیم که هیچ اثر اصلی یا متقابلی را نمی‌توان برای پاسخ BOLD قشر اوربیتوفرونتال در مطالعه حاضر تشخیص داد. بنابراین، در حالی که یافته‌های ما نشان می‌دهد که بد رفتاری و خطر ژنتیکی برای چاقی با همبستگی‌های ساختاری و عملکردی چاقی در مدارهای مغز مرتبط با پاداش مرتبط است، به نظر می‌رسد که این تغییرات ساختاری و عملکردی مستقیماً با هم تداخل ندارند، بلکه به ساختارهای آناتومیکی متفاوت نشان داده می‌شوند. عدم ارتباط مشاهده شده بین ساختار مغز پیشانی و پاسخ BOLD در طول پردازش پاداش در مطالعه حاضر با یافته‌های قبلی که از همان پارادایم fMRI و کنتراست استفاده می‌کردند مطابقت دارد (اوپل و همکاران، ۲۰۱۵) و ممکن است نشان دهد که همبستگی ساختاری و عملکردی مورد بررسی وجود دارد. چاقی ممکن است به طور مستقل ایجاد شود. یکی دیگر از نقاط قوت مطالعه حاضر به استفاده از یک رویکرد تصویربرداری چندوجهی متکی است که به ما امکان می‌دهد مستقیماً ارتباط پردازش پاداش تغییر یافته در چاقی و بد رفتاری را در سطح مورفومتریکی و عملکردی تأیید کنیم.



نتیجه گیری

برای نتیجه گیری، مطالعه حاضر شواهدی مبنی بر ارتباط تروما در اوایل زندگی و خطر پلی ژنیک برای چاقی بر شاخص توده بدنی و همچنین تغییرات ساختاری و عملکردی مغز که با پاداش مرتبط است ارائه می کند. پردازش در افسردگی اساسی یافته‌های ما نشان می‌دهد که تأثیر بار ژنتیکی بر شاخص توده بدنی و همچنین بر همبستگی‌های عصبی بیولوژیکی چاقی در افسردگی اساسی توسط تجربیات بد رفتاری دوران کودکی تعدیل می‌شود. اقدامات پیشگیرانه برای هدف قرار دادن افزایش وزن بیش از حد در بیماران افسردگی اساسی باید مشخصات خطر فردی از جمله استعداد ژنتیکی و همچنین اطلاعات مربوط به استرس محیطی اولیه را در نظر بگیرد. علاوه بر این، مطالعات آینده باید تأثیر بالقوه و تأثیر متقابل عوامل خطر ژنتیکی و محیطی را در هنگام بررسی زمینه‌های عصبی-بیولوژیکی چاقی در نظر بگیرند.

منابع

- Batterink, L., Yokum, S., Stice, E., 2010. Body mass correlates inversely with inhibitory control in response to food among adolescent girls: an fMRI study. *Neuroimage* 52, 1696–1703. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.059>.
- Bernstein, D.P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E., Ruggiero, J., 1994. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am. J. Psychiatry* 151, 1132–1136.
- Burger, K.S., Berner, L.A., 2014. A functional neuroimaging review of obesity, appetitive hormones and ingestive behavior. *Physiol. Behav.* <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.025>.
- Burger, K.S., Stice, E., 2014. Greater striatopallidal adaptive coding during cue-reward learning and food reward habituation predict future weight gain. *Neuroimage* 99, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.066>.
- Byrd, A.L., Manuck, S.B., 2014. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol. Psychiatry* 75, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.004>.
- Chang, C.C., Chow, C.C., Tellier, L.C., Vattikuti, S., Purcell, S.M., Lee, J.J., 2015. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience* 4, 7. <https://doi.org/10.1186/s13742-015-0047-8>.
- Danese, a, Tan, M., 2014. Childhood maltreatment and obesity: systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 19, 544–554. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.54>.
- Danese, A., Moffitt, T.E., Pariante, C.M., Ambler, A., Poulton, R., Caspi, A., 2008. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 409–415. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.409>.
- Dannlowski, U., Grabe, H.J., Wittfeld, K., Klaus, J., Konrad, C., Grotegerd, D., Redlich, R., Suslow, T., Opel, N., Ohrmann, P., Bauer, J., Zwanzger, P., Laeger, I., Hohoff, C., Arolt, V., Heindel, W., Deppe, M., Domschke, K., Hegenscheid, K., Völzke, H., Stacey, D., Zu Meyer, Schwabedissen, H., Kugel, H., Baune, B.T., 2015. Multimodal imaging of a tescalin (TESC)-regulating polymorphism (rs7294919)-specific effects on hippocampal gray matter structure. *Mol. Psychiatry* 20, 398–404. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.39>.
- Dannlowski, U., Kugel, H., Grotegerd, D., Redlich, R., Opel, N., Dohm, K., Zaremba, D., Grögler, A., Schwieren, J., Suslow, T., Ohrmann, P., Bauer, J., Krug, A., Kircher, T., Jansen, A., Domschke, K., Hohoff, C., Zwitzerlood, P., Heinrichs, M., Arolt, V., Heindel, W., Baune, B.T.,



2016. Disadvantage of social sensitivity: interaction of oxytocin receptor genotype and child maltreatment on brain structure. *Biol. Psychiatry* 80, 398–405.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.010>.

Dannlowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann, V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Domschke, K., Hohoff, C., Ohrmann, P., Bauer, J., Lindner, C., Postert, C., Konrad, C., Arolt, V., Heindel, W., Suslow, T., Kugel, H., 2012. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry* 71, 286–293. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.021>.

de Wit, L., Luppino, F., van Straten, A., Penninx, B., Zitman, F., Cuijpers, P., 2010. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res.* 178, 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.015>.

Delgado, M.R., Miller, M.M., Inati, S., Phelps, E.A., 2005. An fMRI study of reward-related probability learning. *Neuroimage* 24, 862–873. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.002>.

Donges, U.-S., Kugel, H., Stuhrmann, A., Grotegerd, D., Redlich, R., Lichev, V., Rosenberg, N., Ihme, K., Suslow, T., Dannlowski, U., 2012. Adult attachment anxiety is associated with enhanced automatic neural response to positive facial expression. *Neuroscience* 220, 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.036>.

Drevets, W.C., 2007. Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1121, 499–527. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.029>.

Engelmann, J.B., Berns, G.S., Dunlop, B.W., 2017. Hyper-responsivity to losses in the anterior insula during economic choice scales with depression severity. *Psychol. Med.* 47, 2879–2891. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001428>.

Epstein, L.H., Wisniewski, L., Weng, R., 1994. Child and parent psychological problems influence child weight control. *Obes. Res.* 2, 509–515.

Euesden, J., Lewis, C.M., O'Reilly, P.F., 2015. PRSice: polygenic risk score software. *Bioinformatics* 31, 1466–1468. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu848>.

Forbes, E.E., Brown, S.M., Kimak, M., Ferrell, R.E., Manuck, S.B., Hariri, A.R., 2009. Genetic variation in components of dopamine neurotransmission impacts ventral striatal reactivity associated with impulsivity. *Mol. Psychiatry* 14, 60–70. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002086>.

Frodl, T., Janowitz, D., Schmaal, L., Tozzi, L., Dobrowolny, H., Stein, D.J., Veltman, D.J., Wittfeld, K., van Erp, T.G.M., Jahanshad, N., Block, A., Hegenscheid, K., Völzke, H., Lagopoulos, J., Hatton, S.N., Hickie, I.B., Frey, E.M., Carballedo, A., Brooks, S.J., Vuletic, D., Uhlmann, A., Veer, I.M., Walter, H., Schnell, K., Grotegerd, D., Arolt, V., Kugel, H., Schramm, E., Konrad, C., Zurovski, B., Baune, B.T., van der Wee, N.J.A., van Tol, M.-J., Penninx, B.W.J.H., Thompson, P.M., Hibar, D.P., Dannlowski, U., Grabe, H.J., 2017. Childhood adversity impacts on brain subcortical structures relevant to depression. *J. Psychiatr. Res.* 86, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.11.010>.

Frodl, T., O'Keane, V., 2013. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol. Dis.* 52, 24–37. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.012>.

Gelfand, A., Katon, W.J., Koss, M.P., Von Korff, M., Bernstein, D., Russo, J., 1999. Adult health status of women with histories of childhood abuse and neglect. *Am. J. Med.* 107, 332–339.



Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H., Nemeroff, C.B., 2008. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33, 693–710. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.008>.

Hughes, K., Bellis, M.A., Hardcastle, K.A., Sethi, D., Butchart, A., Mikton, C., Jones, L., Dunne, M.P., 2017. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Heal* 2, e356–e366. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30118-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30118-4).

Janowitz, D., Wittfeld, K., Terock, J., Freyberger, H.J., Hegenscheid, K., Völzke, H., Habes, M., Hosten, N., Friedrich, N., Nauck, M., Domanska, G., Grabe, H.J., 2015. Association between waist circumference and gray matter volume in 2344 individuals from two adult community-based samples. *Neuroimage* 122, 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.086>.

Kloiber, S., Ising, M., Reppermund, S., Horstmann, S., Dose, T., Majer, M., Zihl, J., Pfister, H., Unschuld, P.G., Holsboer, F., Lucae, S., 2007. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry* 62, 321–326. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.001>.

Kupfer, D.J., Frank, E., Phillips, M.L., 2012. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 379, 1045–1055. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60602-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60602-8).

Lehrl, S., 2005. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Spitta Verlag, Balingen. Lim, L., Radua, J., Rubia, K., 2014. Gray matter abnormalities in childhood maltreatment: a voxel-wise meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 171, 854–863. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13101427>.

Locke, A.E., Kahali, B., Berndt, S.I., Justice, A.E., Pers, T.H., Day, F.R., et al., 2015. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 518, 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>.

Luppino, F., de Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B., Zitman, F.G., 2010. Overweight, obesity, and depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 220–229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>.

Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A., Burdette, J.H., 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19, 1233–1239.

Milaneschi, Y., Lamers, F., Peyrot, W.J., Baune, B.T., Breen, G., Dehghan, A., Forstner, A.J., Grabe, H.J., Homuth, G., Kan, C., Lewis, C., Mullins, N., Nauck, M., Pistis, G., Preisig, M., Rivera, M., Rietschel, M., Streit, F., Strohmaier, J., Teumer, A., Van Der Auwera, S., Wray, N.R., Boomsma, D.I., Penninx, B.W.J.H., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E.M., Abdellaoui, A., Adams, M.J., Agerbo, E., Air, T.M., Andlauer, T.F.M., Bacanu, S.A., Bakvad-Hansen, M., Beekman, A.T.F., Bigdeli, T.B., Binder, E.B., Blackwood, D.H.R., Bryois, J., Buttenschon, H.N., Bybjerg-Grauholm, J., Cai, N., Castelo, E., Christensen, J.H., Clarke, T.K., Coleman, J.R.I., Colodro-Conde, L., Couvy-Duchesne, B., Craddock, N., Crawford, G.E., Davies, G., Deary, I.J., Degenhardt, F., Derks, E.M., Direk, N., Dolan, C.V., Dunn, E.C., Eley, T.C., EscottPrice, V., Kiadeh, F.F.H., Finucane, H.K., Frank, J., Gaspar, H.A., Gill, M., Goes, F.S., Gordon, S.D., Grove, J., Hall, L.S., Hansen, C.S., Hansen, T.F., Herms, S., Hickie, I.B., Hoffmann, P., Horn, C., Hottenga, J.J., Hougaard, D.M., Ising, M., Jansen, R., Jorgenson, E., Knowles, J.A., Kohane, I.S., Kraft, J., Kretschmar, W.W., Krogh, J., Kutalik, Z., Li, Y., Lind, P.A., MacIntyre, D.J., MacKinnon, D.F., Maier, R.M., Maier, W., Marchini, J., Mbarek, H.,



McGrath, P., McGuffin, P., Medland, S.E., Mehta, D., Middeldorp, C.M., Mihailov, E., Milani, L., Mondimore, F.M., Montgomery, G.W., Mostafavi, S., Ng, B., Nivard, M.G., Nyholt, D.R., O'Reilly, P.F., Oskarsson, H., Owen, M.J., Painter, J.N., Pedersen, C.B., Pedersen, M.G., Peterson, R.E., Pettersson, E., Posthuma, D., Quiroz, J.A., Qvist, P., Rice, J.P., Riley, B.P., Mirza, S.S., Schoevers, R., Schulte, E.C., Shen, L., Shi, J., Shyn, S.I., Sigurdsson, E., Sinnamon, G.C.B., Smit, J.H., Smith, D.J., Stefansson, H., Steinberg, S., Tansey, K.E., Teismann, H., Thompson, W., Thomson, P.A., Thorgeirsson, T.E., Traylor, M., Treutlein, J., Trubetskoy, V., Uitterlinden, A.G., Umbricht, D., Van Hemert, A.M., Viktorin, A., Visscher, P.M., Wang, Y., Webb, B.T., Weinsheimer, S.M., Wellmann, J., Willemsen, G., Witt, S.H., Wu, Y., Xi, H.S., Yang, J., Zhang, F., Arolt, V., Berger, K., Cichon, S., Dannlowski, U., De Geus, E.J.C., DePaulo, J.R., Domenici, E., Domschke, K., Esko, T., Hamilton, S.P., Hayward, C., Heath, A.C., Kendler, K.S., Kloiber, S., Lewis, G., Li, Q.S., Lucae, S., Madden, P.A.F., Magnusson, P.K., Martin, N.G., McIntosh, A.M., Metspalu, A., Mors, O., Mortensen, P.B., Muller-Myhsok, B., Nordentoft, M., Nothen, M.M., O'Donovan, M.C., Paciga, S.A., Pedersen, N.L., Perlis, R.H., Porteous, D.J., Potash, J.B., Schaefer, C., Schulze, T.G., Smoller, J.W., Stefansson, K., Tiemeier, H., Uher, R., Volzke, H., Weissman, M.M., Werge, T., Levinson, D.F., Borglum, A.D., Sullivan, P.F., 2017. Genetic association of major depression with a typical features and obesity-related immunometabolic dysregulations. *JAMA Psychiatry* 74, 1214–1225. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3016>.

Molyneaux, E., Pasupathy, D., Kenny, L.C., McCowan, L.M.E., North, R.A., Dekker, G.A., Walker, J.J., Baker, P.N., Poston, L., Howard, L.M., SCOPE consortium, on behalf of the S, 2016. Socio-economic status influences the relationship between obesity and antenatal depression: data from a prospective cohort study. *J. Affect. Disord.* 202, 124–127. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.061>.

Nemeroff, C.B., 2016. Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. *Neuron* 89, 892–909. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.019>.

Opel N, Redlich R, Repple J, Kaehler C, Grotegerd D, Dohm K, Zaremba D, Goltermann J, Steinmann LM, Krughöfer R, Lehr EJ, Böhnlein J, Förster K, Bürger C, Meinert S, Enneking V, Emden D, Leenings R, Winter N, Heindel W, Kugel H, Thalamuthu A, Hahn T, Arolt V, Baune BT, Dannlowski U. Childhood maltreatment moderates the influence of genetic load for obesity on reward related brain structure and function in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Feb;100:18-26. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.027. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30268003.

Opel, N., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Hauptenthal, C., Heindel, W., Kugel, H., Arolt, V., Dannlowski, U., 2015a. Enhanced neural responsiveness to reward associated with obesity in the absence of food-related stimuli. *Hum. Brain Mapp.* 36, 2330–2337. <https://doi.org/10.1002/hbm.22773>.

Opel, N., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Heindel, W., Kugel, H., Arolt, V., Dannlowski, U., 2015b. Obesity and major depression: body-mass index (شاخص توده بدنی) is associated with a severe course of disease and specific neurostructural alterations. *Psychoneuroendocrinology* 51, 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.001>.

Opel, N., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Zaremba, D., Meinert, S., Bürger, C., Plümpe, L., Alferink, J., Heindel, W., Kugel, H., Zwanzger, P., Arolt, V., Dannlowski, U., 2017a. Prefrontal brain responsiveness to negative stimuli distinguishes familial risk for major depression from acute disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 42, 343–352.



- Opel, N., Redlich, R., Kaehler, C., Grotegerd, D., Dohm, K., Heindel, W., Kugel, H., Thalamuthu, A., Koutsouleris, N., Arolt, V., Teuber, A., Wersching, H., Baune, B.T., Berger, K., Dannlowski, U., 2017b. Prefrontal gray matter volume mediates genetic risks for obesity. *Mol. Psychiatry* 22, 703–710. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.51>.
- Opel, N., Redlich, R., Zwanzger, P., Grotegerd, D., Arolt, V., Heindel, W., Konrad, C., Kugel, H., Dannlowski, U., 2014. Hippocampal atrophy in major depression: a function of childhood maltreatment rather than diagnosis? *Neuropsychopharmacology* 39, 2723–2731. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.145>.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R., 2003. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry* 54, 504–514. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00168-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00168-9).
- Pott, W., Albayrak, Ö., Hebebrand, J., Pauli-Pott, U., 2009. Treating childhood obesity: family background variables and the child's success in a weight-control intervention. *Int. J. Eat. Disord.* 42, 284–289. <https://doi.org/10.1002/eat.20655>.
- Price, J.L., Drevets, W.C., 2012. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn. Sci.* 16, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.011>.
- Raji, C.A., Ho, A.J., Parikshak, N.N., Becker, J.T., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Hua, X., Leow, A.D., Toga, A.W., Thompson, P.M., 2010. Brain structure and obesity. *Hum. Brain Mapp.* 31, 353–364. <https://doi.org/10.1002/hbm.20870>.
- Redlich, R., Almeida, J.J.R., Grotegerd, D., Opel, N., Kugel, H., Heindel, W., Arolt, V., Phillips, M.L., Dannlowski, U., 2014. Brain morphometric biomarkers distinguishing unipolar and bipolar depression: a voxel-based morphometry-pattern classification approach. *JAMA Psychiatry* 71 (1222). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1100>.
- Redlich, R., Dohm, K., Grotegerd, D., Opel, N., Zwitserlood, P., Heindel, W., Arolt, V., Kugel, H., Dannlowski, U., 2015. Reward processing in unipolar and bipolar depression: a functional MRI study. *Neuropsychopharmacology* 40, 2623–2631. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.110>.
- Rive, M.M., van Rooijen, G., Veltman, D.J., Phillips, M.L., Schene, A.H., Ruhé, H.G., 2013. Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2529–2553. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.018>.
- Sacks, R.M., Takemoto, E., Andrea, S., Dieckmann, N.F., Bauer, K.W., Boone-Heinonen, J., 2017. Childhood maltreatment and trajectory of adulthood obesity: the mediating role of depression. *Am. J. Prev. Med.* 53, 625–633. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.07.007>.
- Schmaal, L., Hibar, D.P., Sämann, P.G., Hall, G.B., Baune, B.T., Jahanshad, N., Cheung, J.W., Van Erp, T.G.M., Bos, D., Ikram, M.A., Vernooij, M.W., Niessen, W.J., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H.J., Janowitz, D., Bülow, R., Selonke, M., Völzke, H., Grotegerd, D., Dannlowski, U., Arolt, V., Opel, N., Heindel, W., Kugel, H., Hoehn, D., Czisch, M., Couvy-Duchesne, B., Rentería, M.E., Strike, L.T., Wright, M.J., Mills, N.T., De Zubicaray, G.I., McMahon, K.L., Medland, S.E., Martin, N.G., Gillespie, N.A., Goya-Maldonado, R., Gruber, O., Krämer, B., Hatton, S.N., Lagopoulos, J., Hickie, I.B., Frodl, T., Carballedo, A., Frey, E.M., Van Velzen, L.S., Penninx, B.W.J.H., Van Tol, M.J., Van der Wee, N.J., Davey, C.G., Harrison, B.J., Mwangi, B., Cao, B., Soares, J.C., Veer, I.M., Walter, H., Schoepf, D., Zurowski, B., Konrad, C., Schramm, E., Normann, C., Schnell, K., Sacchet, M.D., Gotlib, I.H., MacQueen, G.M., Godlewska, B.R., Nickson, T., McIntosh, A.M., Papmeyer, M., Whalley, H.C., Hall, J., Sussmann,



- J.E., Li, M., Walter, M., Aftanas, L., Brack, I., Bokhan, N.A., Thompson, P.M., Veltman, D.J., 2017. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol. Psychiatry* 22, 900–909. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.60>.
- Scott, K.M., McLaughlin, K.A., Smith, D., Ellis, P.M., 2012. Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective findings. *Br. J. Psychiatry* 200, 469–475. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.103267>.
- Shott, M.E., Cornier, M.-A., Mittal, V.A., Pryor, T.L., Orr, J.M., Brown, M.S., Frank, G.K.W., 2014. Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *Int. J. Obes. (Lond.)* 39, 214–221. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.121>.
- Simon, G.E., Von Korff, M., Saunders, K., Miglioretti, D.L., Crane, P.K., van Belle, G., Kessler, R.C., 2006. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 824. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.824>.
- Smith, D.G., Robbins, T.W., 2013. The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: a rationale for adopting the food addiction model. *Biol. Psychiatry* 73, 804–810. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.08.026>.
- Stein, D.J., Naudé, P.J., Berk, M., 2018. Stress, depression, and inflammation: molecular and microglial mechanisms. *Biol. Psychiatry* 83, 5–6. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2017.10.025>.
- Stice, E., Yokum, S., Burger, K.S., Epstein, L.H., Small, D.M., 2011. Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. *J. Neurosci.* 31, 4360–4366. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6604-10.2011>.
- Teicher, M.H., Anderson, C.M., Polcari, A., 2012. Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, E563–572. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115396109>.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15, 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>.
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., Zaudig, M., 1997. SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Hogrefe.
- World Health Organization, 2014. Obesity and Overweight.
- Yokum, S., Ng, J., Stice, E., 2012. Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study. *Int. J. Obes. (Lond.)* 36, 656–664. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.175>.