

A COMT gén hatása az impulzivitás és rumináció kialakulására, szerepük a depresszió megjelenésében.

Doktori értekezés

Pap Dorottya

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető:	Dr. Bagdy György egyetemi tanár, MTA doktora Dr. Juhász Gabriella egyetemi docens, Ph.D.
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Túry Ferenc egyetemi tanár, MTA doktora
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Szondy Máté egyetemi adjunktus, Ph.D. Dr. Unoka Zsolt egyetemi adjunktus, Ph.D.
Hivatalos bírálók:	Dr. Réthelyi János egyetemi docens, Ph.D. Dr. Kökönyei Gyöngyi egyetemi adjunktus, Ph.D.

Budapest, 2014

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS	8
1.1. A DEPRESSZIÓ	8
1.2. A DEPRESSZIÓ KIALAKULÁSÁNAK PSZICHOLÓGIAI HÁTTERE	10
1.3. A DEPRESSZIÓ KIALAKULÁSÁNAK BIOLÓGIAI HÁTTERE	12
1.3.1. <i>A depresszió neuroanatómiai alapjai</i>	12
1.3.2. <i>A depresszió neuropszichológiai vonatkozásai</i>	14
1.3.2.1. Kognitív funkciók és memória	14
1.3.2.2. Környezeti hatások, negatív életesemények	15
1.3.2.3. Genetikai háttér	16
1.3.3. <i>Intermedier fenotípusok jelentősége</i>	17
1.3.4. <i>A depresszió neurobiológiája</i>	19
1.3.4.1. Neuroendokrin modellek	19
1.3.4.2. A monoaminerg rendszer	20
1.4. A DOPAMINERG RENDSZER	22
1.4.1. <i>A DA szerepe a mentális állapot szabályozásában</i>	23
1.5. COMT	24
1.5.1. <i>A COMT gén genetikája</i>	25
1.5.2. <i>A COMT szerepe a PFC DA szintjére és a kognícióra</i>	27
1.5.3. <i>A PFC DA szintjének hatása a kognícióra, az ezt leíró modellek</i>	28
1.5.4. <i>A COMT gén szerepe a pszichiátriai zavarokban</i>	31
1.6. IMPULZIVITÁS	32
1.6.1. <i>Fogalma</i>	32
1.6.2. <i>Az impulzivitás neurobiológiai háttere</i>	34
1.6.3. <i>Az impulzivitás genetikai háttere</i>	35
1.6.4. <i>Az impulzivitás szerepe a depresszióban és egyéb pszichiátriai kórképekben</i>	36
1.7. RUMINÁCIÓ	38
1.7.1. <i>Fogalma</i>	38
1.7.2. <i>A rumináció neurobiológiai háttere</i>	39
1.7.3. <i>Az rumináció genetikai háttere</i>	40
1.7.4. <i>A rumináció szerepe a depresszióban és egyéb pszichiátriai kórképekben.</i>	41

2. CÉLKITŰZÉSEK	43
3. MÓDSZEREK	45
3.1. ÁLTALÁNOS MÓDSZEREK.....	45
3.1.1. Vizsgálati alanyok	45
3.1.2. A vizsgálatok során használt kérdőívek.....	46
3.1.3. Genotipizálási módszerek.....	51
3.1.4. Statisztikai módszerek.....	52
3.2. AZ EGYES VIZSGÁLATOKRA VONATKOZÓ MÓDSZERTANI LEÍRÁSOK	52
3.2.1. Az 1. vizsgálatban alkalmazott módszerek (COMT-impulzivitás).....	52
3.2.2. A 2. vizsgálatban alkalmazott módszerek (COMT-rumináció)	56
3.2.3. A 3. vizsgálatban alkalmazott módszerek (impulzivitás, rumináció)	58
4. EREDMÉNYEK	61
4.1. AZ 1. VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI: A COMT GÉN SZEREPE AZ IMPULZIVITÁSBAN ÉS KAPCSOLATUK A DEPRESSZIÓ KIALAKULÁSÁHOZ	61
4.1.1. Populációs asszociációs vizsgálatok	61
4.1.2. Impulzivitás, COMT, depresszió.....	65
4.1.3. COMT haplotípusok és a kognitív teszt közötti kapcsolat	65
4.1.4. Végrehajtó funkciók, impulzivitás, depresszió.....	67
4.2. A 2. VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI: A COMT GÉN SZEREPE A RUMINÁCIÓ KIALAKULÁSÁBAN, KAPCSOLATUK A DEPRESSZIÓ KIALAKULÁSÁHOZ	71
4.2.1. Haplotípus asszociációs vizsgálat eredményei.....	71
4.2.2. A teljes haplotípus asszociáció ruminációval.....	71
4.2.3. Egészséges és depressziós személyek vizsgálata	73
4.3. A 3. VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI: AZ IMPULZIVITÁS ÉS RUMINÁCIÓ SZEREPE A DEPRESSZIÓ KIALAKULÁSÁBAN.	74
4.3.1. A rumináció és impulzivitás összefüggése a gyermekkori- és negatív életeseményekkel, szorongással, neuroticizmussal, valamint a depresszióval.....	74
4.3.2. Az alacsony, illetve magas impulzivitás-rumináció pontszámokkal jellemozhető csoportok összehasonlítása.....	75
4.3.3. A vizsgált fenotípusok kapcsolata SEM modellezéssel	80
5. MEGBESZÉLÉS	82

5.1. A COMT GÉN ÉS AZ IMPULZIVITÁS SZEREPE A DEPRESSZIÓRA VALÓ HAJLAMRA KÉT KÜLÖNBÖZŐ POPULÁCIÓBAN	82
5.2. A COMT GÉN ÉS A RUMINÁCIÓ SZEREPE A DEPRESSZIÓRA VALÓ HAJLAMRA	86
5.3. AZ IMPULZIVITÁS ÉS RUMINÁCIÓ, MINT INTERMEDIER FENOTÍPUSOK ÖSSZEFÜGGÉSE ÉS SZEREPE A DEPRESSZIÓRA VALÓ HAJLAMRA.....	89
6. KÖVETKEZTETÉSEK.....	97
7. ÖSSZEFOGLALÁS	99
8. SUMMARY	100
9. IRODALOMJEGYZÉK	101
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	115
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	118
12. ÁBRÁK, TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE.....	119

Rövidítések jegyzéke

5-HT = szerotonin

5-HTT = szerotonin transzporter

5-HTTLPR = 5-HT transporter gene-linked polymorphic region

ACC = Anterior Cingulate Cortex

ACTH = Adrenocorticotrop Hormon

AIDS = Aquired Immun Deficiency Syndrome (Szerzett Immunhiányos Szindróma)

BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor

BFI = Big Five Inventory

BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása

BSI = Brief Symptom Inventory (Rövid Tünet Skála)

cAMP = ciklikus Adenozin-monofoszfát

CEU = Utah residents with ancestry from northern and western Europe

CFI = Comparative Fix Index

CMIN/DF = relatív chi négyzet

COMT = catechol-O-methyl transferase

CRH = Central Hypothalamic Releasing Hormone

CTQ = Childhood Trauma Questionnaire (Gyermekkori Súlyos Életesemények Skála)

Df = Degree of freedom (szabadsági fokok száma)

D₁ = 1-es típusú dopamin receptor

D₂ = 2-es típusú dopamin receptor

D₃ = 3-as típusú dopamin receptor

D₄ = 4-es típusú dopamin receptor

D₅ = 5-ös típusú dopamin receptor

DA = Dopamin

DAT = Dopamin Transzporter

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EPQ = Eysenck Personality Questionnaire (Eysenck-féle Személyiség Kérdőív)

HIV = Human Immunodeficiency Virus

HPA= Hipathalamo-hypophysealis-adrenerg tengely
HVA= Homovanillic Acid (homovanilin sav)
HWE = Hardy-Weinberg egyensúly
IVE = Eysenck Impulsivity Questionnaire
LD = Linkage Disequilibrium (kapcsolódási egyensúly hiánya)
L-DOPA= L-dihidroxifenilalanin
LTP = Long Term Potentiation (hosszú távú potenciáció)
MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MAO = Monoamin-oxidáz
MB-COMT = Membrane-bound COMT (COMT fehérje membránkötött változata)
MDD = Major Depressive Disorder (major depressziós zavar)
mRNS = messenger Ribonukleotidsav
NA = Noradrenalin
nACC = nucleus Accumbens
NEO-PI-R = NEO-PI-R személyiség kérdőív
OCD = Obsessive-Compulsive Disorder (kényszerbetegség)
PFC = Prefrontal Cortex
PMAT = Plazmamembrán Monoamin Transzporter
RMSEA = Root Mean Square Error of Approximation
RRS = Ruminative Response Scale (Ruminációs Válaszadás Skála)
S-COMT = Soluble COMT (COMT fehérje szolubilis változata)
SD= Standard Deviation
SEM = Structural Equation Modelling
SN = Substantia Nigra
SNP = Single Nucleotide Polymorphism (egy pontos nukleotid polimorfizmus)
SOC = Stocking Of Cambridge
SOC% = Stocking Of Cambridge feladat jól megoldott feladatok aránya
SOC-ITT = Stocking Of Cambridge Initial Thinking Time
SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TLE = Threatening Life Events (Súlyos Életesemények)
VTa = Ventral Tegmental Area

VCSF = velocardiofaciális szindróma

WHO = World Health Organization (Egészségügyi Világ Szervezet)

1. Bevezetés

1.1. A depresszió

A depressziót sokszor elkerülhetetlen élettapasztalatnak tekintik, amit sokan átélnek életük során. Az átmeneti, veszteséggel kapcsolatos normális lehangoltságot azonban el kell különíteni a klinikai depressziótól, amely súlyos, a hangulati élet tartós, negatív irányú megváltozásával járó betegség.

A depresszió az egész világon körülbelül 350 millió embert érint. Általában a 20. életév környékén kezdődik és jellemzően nőknél nagyobb arányban fordul elő (Holden 2000; WHO 2012). Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation, WHO) legutóbbi felmérése alapján a depresszió világviszonylatban a harmadik vezető betegség, a közepesen fejlett és fejlett országokban azonban már az első helyen szerepel. A depresszió nemcsak a betegeknek okoz komoly szenvedést, hanem családjuknak, környezetüknek is, ezen kívül komoly gazdasági következményekkel is jár, hiszen vezető okként szerepel a munkaképtelenség kialakulásában (Adler et al 2006; Rytsala et al 2005). A depressziós egyének teljesítménye, munkaképessége jelentősen csökken, lényegesen több betegszabadságot vesznek ki (Bender and Farvolden 2008), továbbá olyan komorbid betegségekből kifolyólag, mint a kardiovaszkuláris megbetegedések, alkoholizmus, illetve az öngyilkosság magas előfordulása, halálozási arányuk is magasabb (Cuijpers and Smit 2002). Egy amerikai kutatás szerint az USA-ban ez a betegség jár a legnagyobb egészségügyi kiadással (Watkins et al 2009).

A depresszió az emberiség kezdete óta ismert betegség, a történelem során sokan és sokféle módon próbálták megfoghatóvá, összehasonlíthatóvá tenni, így napjainkra két klasszifikációs rendszer, a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO-10) és a Diagnostical and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV) alakult ki. Több évtizedes intenzív kutatás, valamint nemzetközi szakértői konszenzus alapján a major depresszió diagnózisához az alábbi kilenc tünet közül legalább ötnek minimum két héten keresztül fenn kell állnia: 1. indokolatlanul szomorú hangulat, 2. az érdeklődés/örömkészség elvesztése, 3. jelentős testsúlyváltozás (fogyás vagy hízás), 4. alvási nehézségek (inszomnia vagy hiperszomnia), 5. motoros nyugtalanság vagy gátoltság, 6. fáradtság, anergia, 7. értéktelenség érzése, önvád, bűntudat, 8. csökkent gondolkodási, döntési és koncentrációs képesség, 9. öngyilkossági gondolatok. A major

depresszió mellett a depresszió egyéb formái is ismertek. Az osztályozási rendszerek alapján a hangulatzavarokhoz tartoznak a depresszív zavarok, melyekhez az egyszeri, vagy visszatérő depressziós zavar, illetve a disztímia tartozik, melyet a depresszió hosszabb lefolyású, ám kevésbé súlyos formájaként szoktak leírni. További hangulatzavar az unipoláris depresszió, a bipoláris depresszió, illetve egyéb hangulatzavarok. A legsúlyosabb esetben a depresszió okozhat öngyilkosságot is, a felmérések alapján minden évben körülbelül 1 millió esetben (WHO 2012). Sajnálatos módon Magyarországon ez az arány kifejezett (Rihmer and Gonda 2012).

A tünetek súlyossága és száma alapján a depressziós epizód enyhe, közepes és súlyos kategóriába sorolható. Enyhe formájában gyógyszerek nélküli kezelés (szupportív pszichoterápia, pszichoedukáció, specifikus pszichoterápiák, fizikai aktivitás) is eredményes lehet, azonban közepes vagy súlyos depresszió esetén mindenképpen szükség van gyógyszeres és pszichiátriai kezelésre is. A megfelelő gyógymód kiválasztását és így a sikeres kezelést azonban számos tényező nehezíti, melyek közül az egyik leggyakoribb a félrediagnosticsztizálás. Ennek oka, hogy a depresszió rendkívül heterogén kórkép, amelynek klinikai képét a pszichológiai, kognitív, vegetatív ill. szomatikus tünetek esetenként igen változatos kombinációja alkotja. Így a klasszikus tünetekkel rendelkező major depresszió mellett számos, egymástól eltérő tünettannal, valamint bio-pszicho-szociális-környezeti háttérrel és kezelhetőséggel rendelkező megjelenési formát is számon tartanak (Harald and Gordon 2012).

A depresszió kialakulásának szempontjából léteznek úgynevezett vulnerabilitást, azaz sérülékenységet növelő geno-, illetve fenotípusok, melyek kedvezőtlen környezeti hatások megjelenésekor jelentősen növelhetik a depresszió kialakulásának valószínűségét. Így stresszteli életesemény hatására azok a személyek, akik a szerotonin transzporter gén promótere szempontjából homo-, vagy heterozigóták a rövid allélra nézve, több és súlyosabb depresszióról számolnak be, mint a homozigóta hosszú alléllal rendelkezők (Caspi et al 2003). Vulnerábilis fenotípusként tartunk számon különböző kognitív és személyiség jegyeket is, így például a ruminatív kognitív stílust és a neuroticizmust számos kutatás hozta összefüggésbe a depresszió kialakulásával (Bagdy et al 2012; Lo et al 2008), míg a neuroticizmussal szorosan összefüggő impulzivitás

szerepét ez idáig inkább különféle addiktív betegségekkel és személyiségzavarokkal összefüggésben vizsgálták (Congdon and Canli 2005).

1.2. A depresszió kialakulásának pszichológiai háttere

Freud fogalmazta meg először a depresszió pszichoanalitikus elméletét párhuzamot vonva a gyász és a depresszió között, megfigyelései szerint ugyanis mindkét jelenség hasonló tünetekkel jár (pl.: folyamatos sírás, az étvágy elvesztése, alvási nehézségek, életöröm hiánya, általános visszahúzódás). Bevezette a szimbolikus veszteség fogalmát, a későbbi iskolák ezt az elméletet alakították tovább. A tárgykapcsolati iskola szerint depresszió akkor lép föl, ha emberi kapcsolataink bizonytalanság és elhagyatottság érzését váltják ki belőlünk. Számos kísérlet azt igazolja, hogy azok a személyek, akik kora gyermekkorukban elvesztették egyik, esetleg mindkét szülőjüket, vagy a szülők nem elégítették ki megfelelően igényeiket, nagyobb arányban lettek depressziósok felnőtt korban (Heim et al 2010).

A behaviorista elmélet szerint a pozitív viselkedést megerősítő jutalmak ritkulása esetén az érintett személy egyre kevesebb pozitív viselkedést fog mutatni, így lassan depressziós attitűdöt vesz fel. Csökkenő aktivitásuk a későbbiekben még kevesebb pozitív megerősítéssel fog járni, és egy ördögi körbe kerülve a beteg előbb utóbb depresszióba fog zuhanni. Vizsgálataiban Lewinsohn azt találta, hogy a személyhez érkező pozitív visszajelzések megléte, illetve hiánya szorosan összefügg a depresszió megjelenésével, hangsúlyozva ezzel a szociális megerősítés jelentőségét (Comer 2003).

A kognitív elmélet Beck nevéhez fűződik, mely elmélet szerint a depressziót a gondolkodás megváltozása okozza. Beck betegeinél azt figyelte meg, hogy gondolkodásukat annyira elfoglalják az önmagukkal, jövőjükkel kapcsolatos negatív gondolatok, hogy azok már életük minden területén akadályozzák őket. Szerinte a maladaptív attitűdök, a kognitív triád, gondolkodási hibák és az automatikus gondolatok okozzák a problémákat.

- *maladaptív attitűdök*: az ember világ iránti attitűdje a korai gyermekkorban a családi kapcsolatait, környezetéből felé irányuló visszajelzések, vélemények hatására alakul ki. Amennyiben ezek a visszajelzések számára inkább negatívak,

a gyermek negatív sémákba merevítheti megfigyeléseit, amit a felnőtt életben is használni fog.

- *kognitív triád*: Beck szerint a negatív gondolkodás háromféle formában jelenik meg, azaz negatívan gondolkodhatunk élményeinkről, önmagunkról, jövőnkéről.
- *gondolkodás hibái*: a depressziósok gondolkodása sokszor torzult, egyik ilyen jelenség az önkényes következtetés, azaz semmitmondó, semleges történéseket negatívan magyaráz a beteg. A negatív eseményeket felnagyítják, míg a pozitívokat sokszor észre sem veszik, vagy meggyőzik magukat az ellenkezőjéről. Gyakori kognitív jelenség még a szelektív absztrakció, a túláltalánosítás és a perszonalizáció, mely során saját magukat okolják minden rosszért.
- *automatikus gondolatok, rumináció*: a kellemetlen, gyötrő gondolatok megállíthatatlanul jelen vannak a depressziósok mindennapjaiban, nem tudnak szabadulni tőlük. Sokszor ezek az automatikus, ruminatív (rágódó) gondolatok akadályozzák meg őket (Comer 2003) abban, hogy tegyenek a negatív élethelyzet ellen még akkor is, amikor lehetőségük lenne rá.

A kognitív-behaviorista elmélet vezette be a tanult tehetetlenség fogalmát. A modell szerint a tanult tehetetlenség a kontrollhiány ismételt megtapasztalása nyomán alakul ki. Az ebből fakadó reménytelenségérzés gátolhatja a személy arra irányuló erőfeszítéseit, hogy kontrollálni próbálja a vele történő dolgokat. A folyamat következtében a kognitív kontroll elveszik, a személy nem képes segítő kognitív folyamatok generálására, végeredményben depresszió alakulhat ki. Ehhez az úgynevezett attribúciós stílusok is hozzájárulnak. Az attribúció lehet belső, vagy külső, ezen belül pedig stabil, vagy instabil, valamint globális, vagy specifikus. Abban az esetben, amikor egy személy negatív életeseményt él át és attribúciós stílusa belső, stabil és globális, úgy értékeli a vele történt helyzetet, hogy azt ő maga idézte elő, az ok tartós, nem képes változtatni rajta és további negatív élethelyzeteket fog teremteni. Az elmélet szerint tehát a fent említett attribúciós stílussal rendelkező személy abban az esetben válik nagy valószínűséggel depresszióssá, amennyiben negatív életesemény következik be.

A szociokulturális magyarázat abból indul ki, hogy a depresszió világszerte előforduló jelenség, megjelenési formái azonban kultúránként eltérhetnek. Nem nyugati

társadalmakban például a depresszió elsősorban fizikai tünetekben nyilvánul meg (Comer 2003). A depresszió szinte minden országban elsősorban a nőket érinti, valószínűleg erre predesztinálja őket a társadalomban elfoglalt helyük, tanult viselkedésminták, megküzdési stratégiák, stb.

1.3. A depresszió kialakulásának biológiai háttere

1.3.1. A depresszió neuroanatómiai alapjai

A depresszió összetett betegség, többféle variációja ismert, melyek nem csak tünettanukban, lefolyásukban, hanem anatómiai hátterükben is különböznek. Ebből kifolyólag a depresszió kialakításában számos agyterület vesz részt. Képzőanyagok, illetve posztmortem szövettani elemzések alapján a prefrontalis cortex (PFC), a hippocampus, a striatum, az amygdala és a hypothalamus vesz részt a depresszió kialakításában. Ezen agyterületek a depresszió tünettanának más-más megjelenési formáiért felelősek (amint Rot et al 2009). A felsorolt agyterületeket és a hozzájuk tartozó tünetcsoportokat az 1. Ábra szemlélteti.

Érzelmi élet zavarai: a depresszióra leginkább jellemző tünetcsoport, ide tartozik a szorongás és az anhedónia. Az érzelmek szabályozásában részt vevő fontos agyterületek a PFC, a cingularis cortex, a hippocampus és az amygdala. A PFC felelős a végrehajtó funkciók szervezéséért, a cselekvések kivitelezéséért, az információk összehangolásáért. A hippocampus a memóriefolyamatok fontos központja, míg az amygdala az érzelmi élet, az érzelmi információk feldolgozásában játszik szerepet. A cingularis cortex az érzelmi és figyelmi információkat integrálja.

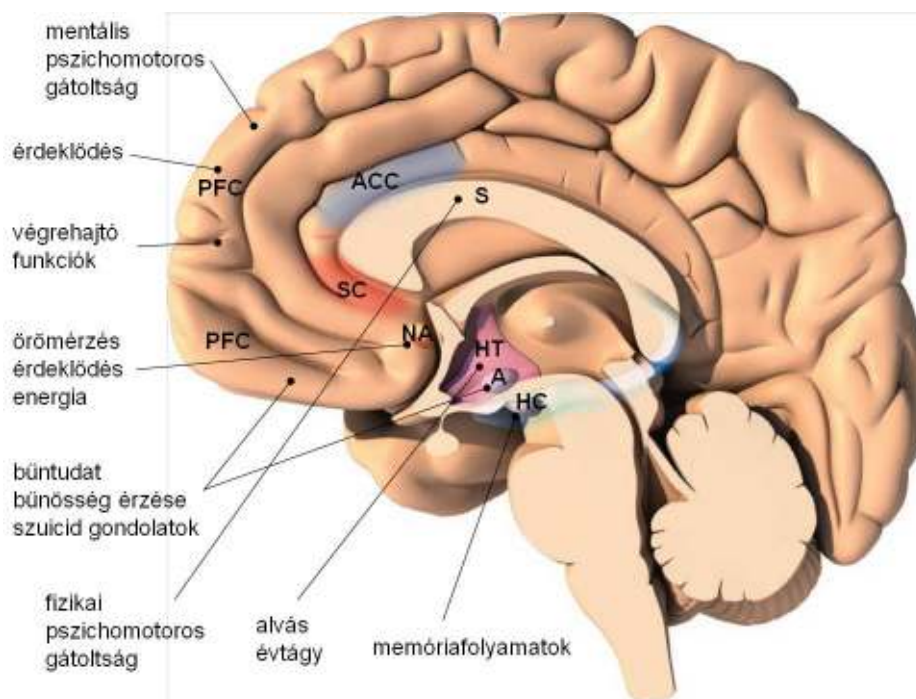
Kognitív tünetek: a depresszió kognitív tünetei közé tartozik a bűnösség érzés, az öngyilkossági gondolatok, a csökkent koncentráció képesség, a problémamegoldó készség csökkenése, illetve a jellegzetes kognitív triád. Ezen tünetek kialakításában jellemzően az információ feldolgozó régiók, így a PFC és a hippocampus megváltozott működése játszik szerepet.

Motiváció hiánya: a depressziós személyek további jellegzetessége a motiváció hiánya, mely tünetek kialakításában az agyi jutalmazó rendszer vesz részt. Ide tartozik a PFC, a thalamus, a hypothalamus és a nucleus accumbens.

Pszihomotoros retardáció: depressziós személyeknél jellemző a mozgás lelassulása, súlyos esetben a teljes stupor. Ezen tünetek kialakításában a thalamus, basalis ganglionok és a striatum játszik szerepet.

Neurovegetatív tünetek: a hipofízis-mellékvesekéreg (HPA) tengelyen belül történt változásokat összefüggésbe hozták a depresszióban fellépő alvás-, évtágy-, illetve szexuális zavarokkal, melyek kialakításában a hyphothalamus játszik szerepet.

1. Ábra: *A depresszió kialakításában részt vevő agyi területek és a hozzájuk tartozó funkciók*



A depresszió kialakításában szerepet játszó agyi régiók sematikus ábrája aan het Rot alapján (aan het Rot et al 2009).

A: amygdala, ACC: anterior cingularis cortex, HC: hyppocampus, HT: hypothalamus, NA: nucelus accumbens, PFC: prefrontal cortex, S: striatum, SC: subgenual cingulata

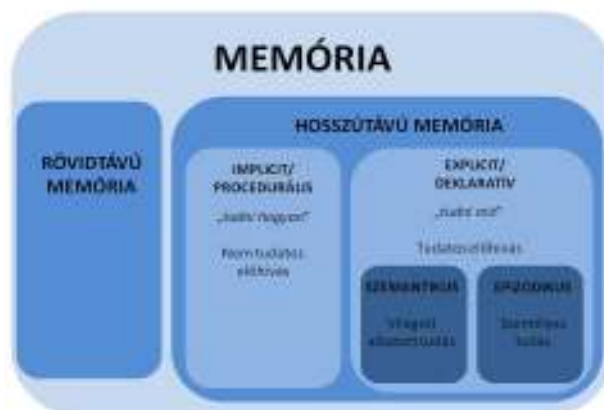
1.3.2. A depresszió neuropszichológiai vonatkozásai

1.3.2.1. Kognitív funkciók és memória

Először 1952-ben írták le a pszeudodemenciát, mint a depresszió egyik neuropszichológiai deficittünetét, mely jelentős kognitív teljesítményromlással jellemezhető. Legfontosabb tünetei között a memória, a figyelem, valamint a végrehajtó funkciók hanyatlása szerepel (Cassens et al 1990; Madden et al 1952).

A depresszióban általában az explicit memória érintett, mely a hosszútávú memória azon része, melynek tartalma szándékos előhívás során válik hozzáférhetővé és a szemantikus memóriát (bennünket körülvevő világról alkotott tudás), valamint az epizodikus memóriát (egyedi eseményekre való emlékezés) tartalmazza (2. Ábra). Depresszióban jellemzően ez utóbbi károsodik. A memóriefolyamatokban szerepet játszó agyi régiók a hippocampus, valamint a prefrontalis cortex, melyek károsodása megváltoztatja a pszichomotorium sebességét (Sobin and Sackeim 1997), a munkamemóriát (Burt et al 1995; Golinkoff and Sweeney 1989), a szelektív figyelmet, a kognitív flexibilitást (Cornblatt et al 1989), a végrehajtó funkciókat, valamint a komplex problémamegoldást (Merriam et al 1999; Sweeney et al 1998) is. Depresszióban azonban nem csak a figyelem romlik jelentősen, hanem az emlékezési folyamat egyéb lépései, így például a kódolás, előhívás és a felismerés is károsodik (Ottowitz et al 2002).

2. Ábra: A memória felépítése



Az ábra a szerző munkája

1.3.2.2. Környezeti hatások, negatív életesemények

A pszichoneurobiológiai modell szerint a pszichológiai, neurológiai és biológiai történések a fejlődési történetbe ágyazva együttesen határozzák meg a mentális egészséget, azaz a fizikai egészséget, a személyiségfejlődést és a későbbi személyiségfunkciókat is (Demetrovics et al 2007). Az agyi fejlődés már magzati korban elkezdődik, a neurogenesis és a szinaptogenesis első két szakasza már az anyaméhben megtörténik (Csépe 2005). Perry összefoglalása szerint az idegfejlődésre négy alapelv igaz : genetikai és környezeti hatások interakciója, szekvenciális fejlődés, aktivitás-függő idegfejlődés, valamint a lehetőségek és sérülékenységek időablakai. Perry értelmezésében az időablakok azokat a „hot zone”-okat jelentik, amikor az adott rendszer éppen organizáció alatt áll, tehát a legérzékenyebb mind az optimális, mind a káros ingerekre (Perry 2002). Az alacsonyabb rendű élettani funkciókért felelős agytörzsi régiók kritikus periódusa a prenatális időpontra tehető, míg a neocortex érzékeny periódus az egész kisgyermekkoron keresztül a felnőttkorig tart. A fejlődési folyamat tehát a genetikai állomány és az adott szociális környezet interakciójaként, vagy még inkább tranzakciójaként jön létre, azaz az aktív, változó, erő organizmus (az agy) egy aktív és változó környezettel áll folyamatos, reciprok kölcsönhatásban.

A korai tapasztalatok rögzítésében és szervezésében a hippocampus, az amygdala, a limbikus területek (emocionális emlékezet), a motoros cortex (viselkedési memória), a basalis ganglionok, valamint a perceptuális cortex (perceptuális emlékezet) vesznek részt. A közreműködésükkel kialakuló mentális modellek, amelyek a jövő anticipálását teszik lehetővé, a szociális tanulást segítik elő. A tapasztalatok azonban nem csak a belépő információkat alakítják át, hanem az agy információ feldolgozó képességét is befolyásolják. A gyermekkor korai éveiben az előbb említett agyi régiók közötti kölcsönhatás, valamint a felszálló formatio reticularis-szal és a jobb féltekével való kapcsolatok alakulnak intenzíven és dinamikusán. Ezen területek játszanak szerepet a külvilágból jövő exteroceptív ingerek és a belső környezetből (önmagunkból) jövő interoceptív ingerek közötti kapcsolatok között. Az érzelmek korai szabályozásában főleg a limbikus rendszer játszik szerepet, mely a jobb félteke segítségével rendszerezi az új információkat, és alkalmazkodik a gyorsan, állandóan változó környezethez is. A megfelelő kötődés, és a megfelelő korai tapasztalatok a hatékony limbikus körök és a jobb félteke megfelelő működését kialakítva járulnak

hozzá a mentális egészséghez. Ezzel összhangban a nem megfelelő környezet a limbikus rendszer és a jobb félteke normális érését megzavarva segíti elő a mentális zavarok kialakulását, valamint növeli a vulnerabilitást.

Az agy legkésőbb, általában 20 éves kor körül érő területe a prefrontalis cortex (PFC). Fontos szerepe van a személyiség kialakításában, a subcorticalis területekről érkező információk összehangolásában, a végrehajtó funkciók, valamint a hangulat szabályozásában. Fejlődését nagymértékben befolyásolhatja a striatum és a hippocampus korai károsodása. A PFC érésének szekvencialitása miatt az itt keletkezett korai patológiák egészen a serdülő korig rejtve maradnak, amikor is a PFC veszi át a kontrollt a serdülőkorig túlnyomórészt amygdala-irányított érzelmi élet szabályozás felett (Andersen and Teicher 2008).

1.3.2.3. Genetikai háttér

A depresszió kialakulásának genetikai hátterét leginkább az ikervizsgálatok, családvizsgálatok és örökbefogadási vizsgálatok eredményei bizonyítják. Ezen vizsgálatok során a depresszióban szenvedő személy közvetlen hozzátartozóit vizsgálják meg, arra keresve bizonyítékot, hogy a betegség nagyobb arányban fordul elő a személy családjában, mint egészséges személyeknél. A vizsgálatok eredményei genetikai háttérre utalnak, ugyanis depressziós személyek rokonai között 20%-ban fordul elő a depresszió, míg egypetéjű ikrek depressziós iker esetében a másik iker 43%-ban lesz beteg (Szádóczky and Rihmer 2001). Az elmúlt húsz évben intenzíven kezdték vizsgálni a hangulatzavarok, így a depresszió hátterében álló gének szerepét. A populációs vizsgálatok eredményei után ugyanis biokémiai útvonalak elemzésével egyre több bizonyítékot találtak arra, hogy a depresszió kialakításában szerepet játszó enzimeket, illetve receptormolekulákat kódoló génekben olyan polimorfizmusok találhatók, melyek befolyásolják a kódolt fehérje génexpresszióját, így az általa irányított folyamatokat is.

1.3.3. Intermedier fenotípusok jelentősége

A depresszió kutatásában eddig számos genetikai vizsgálatot végeztek, az eredmények azonban sok esetben egymásnak ellentmondóak. Ennek egyik oka a depresszióhoz kapcsolódó fenotípusok komplexitása (Dunlop and Nemeroff 2007; Haefl et al 2012). A depresszió mind etiológiájában, mind komplex megjelenésében is általában eltér még két ugyan olyan diagnózist kapott betegnél is. Megoldást jelent, hogy a komplex fenotípust olyan rész-fenotípusokra bontjuk, melyek kapcsolatot képeznek a depresszió és a gének között. Ezek általában olyan emberi sajátságok, mint például a kongitív kontroll, vagy vonásszorongás. Kevésbé összetettek, mint a mentális megbetegedések, ezért genetikai vizsgálatok szempontjából sokkal kezelhetőbbek. Ezeket a fenotípusokat intermedier, vagy más néven endofenotípusoknak hívjuk.

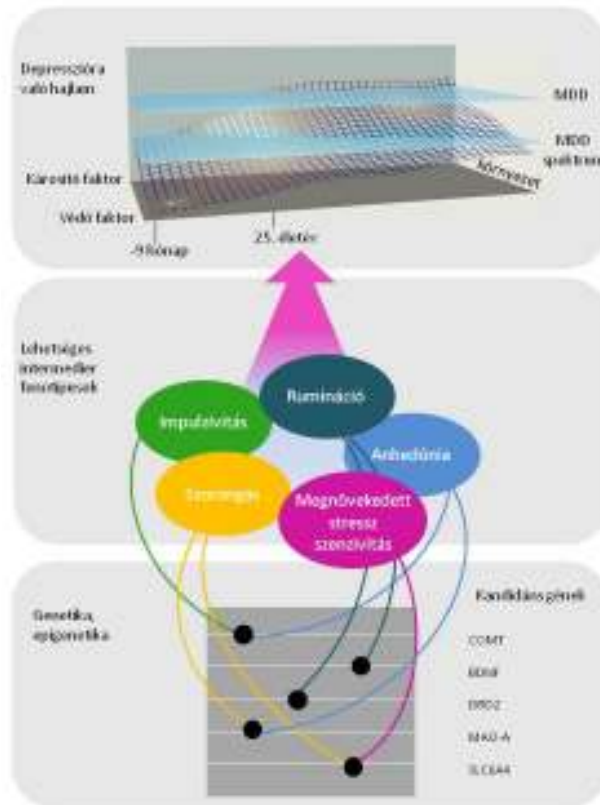
Gottesman és Shields használta először az endofenotípus fogalmát, mely segítségével áthidalhatóvá vált a gének és a komplex, multifaktoriális pszichiátriai betegségek folyamatai között lévő, addig számos nehézséges okozó rés. Az elmélet abból indul ki, hogy amennyiben egy multifaktoriális fenotípus (például az MDD) speciálisan kapcsolódik a betegséghez, és további elemi fenotípusokra bontható (szorongás, kognitív vulnerabilitás), akkor ezen elemi fenotípusok genetikai hátterét az azokat alakító gének variációinak alacsonyabb száma miatt könnyebb vizsgálni, így konzekvensebb eredmények kaphatók.

Egy biomarker akkor nevezhető endofenotípusnak, ha kapcsolódik a betegséghez, van örökölhető komponense, állapotfüggetlen (remisszióban is észlelhető), családi halmozódást mutat, illetve tünetmentes családtagok között is nagyobb arányban fordul elő, mint az egészséges populációban (Gottesman and Gould 2003).

A szakirodalomban számos esetben az intermedier fenotípus, a biológiai marker, a szubklinikus vonás, vagy vulnerabilitási marker kifejezések az endofenotípus szinonimájaként szerepelnek, mely számos fogalmi félreértést okoz, mivel ezen fogalmak nem egyenértékűek. Az endofenotípus a definíció szerint egy megfoghatóbb, erősebb genetikai háttérrel rendelkező fenotípust jelent (Gottesman and Gould 2003), melynek kritériumai általában nem teljesülnek, ezért vezették be az intermedier fenotípust, mely megengedőbb fogalom (Walters and Owen 2007). Ebből kifolyólag a kutatások az intermedier fenotípusokat vizsgálják. Vizsgálataink szempontjából

releváns intermedier fenotípusok, az ezeket kódoló gének és az MDD kapcsolatát a 3. Ábra mutatja be.

3. Ábra: *Az intermedier fenotípusok elhelyezkedése a depresszió kialakulásában*



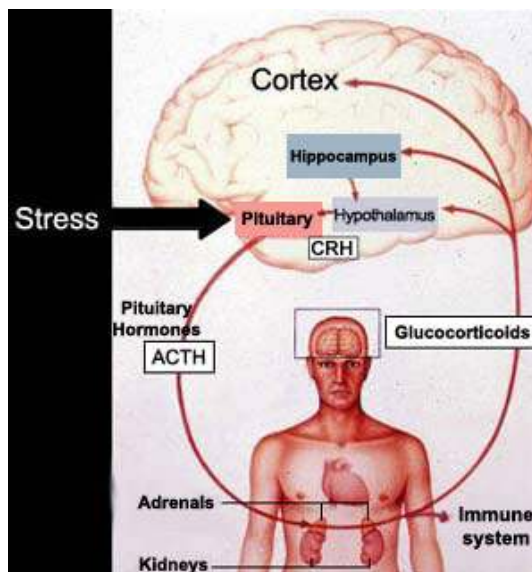
Az ábrán látható intermedier fenotípusok szerepet játszhatnak a depresszióra való hajlam kialakításában. Az ábra erősen egyszerűsített, a teljesség igénye nélkül, kiragadott példákkal kívánja bemutatni az intermedier fenotípusok szerepét, valamint elhelyezkedését a kandidáns gének és a depresszió, mint kimeneti fenotípus között. Az ábra Gottesman cikke alapján készült (Gottesman and Gould 2003; Hasler et al 2004; Hasler and Northoff 2011).

1.3.4. A depresszió neurobiológiája

1.3.4.1. Neuroendokrin modellek

A depresszió egyik állandó velejárója a mellékvesekéreg-hormonok (pl. kortizol) folyamatos túltermelése. A centrális hipotalamikus releasing-hormon (CRH) a stresszválasz fő hypothalamikus koordinátora, amely mind az endokrin mind pedig a viselkedési válaszokért felelős. Ezek az adatok egybevágóan klinikusok megfigyeléseivel, miszerint a depressziós epizódokat gyakran váltják ki stresszes életesemények. Állatkísérletek bebizonyították, hogy ha fiatal állatokat tartósan stressznek tesznek ki, agyukban a CRH neuronok tartósan túlérzékenyvé válhatnak, aminek következménye lehet a fokozott CRH elválasztás, valamint kortizol túlprodukció és ezeknek végeredményeként védekezéséppen megváltozik a CRH receptorok szenzitivitása (Raison and Miller 2003). Embereknél is megfigyelhető, hogy a korai negatív életesemények a CRH hipofízis-mellékvesekéreg rendszert tartósan túlérzékenyvé tehetik, és ezzel hajlamosíthatnak depressziós zavarokra (4. Ábra). Ezt írja le a Stressz-diatezis depresszió modell, mely szerint a korai traumák maradandó CRH és noradrenerg hiperaktivitást okozhatnak. Ez maradandóan károsíthatja a hypothalamus sejteket, így csökkenti a visszacsatolás kontroll lehetőségét, átalakítva ezáltal a hypothalamus-hipofízis-adrenokortikális (HPA) válaszkészséget. Így gyenge, vagy minor stresszorok is maximális/elhúzódozó CRH, adenokortikotrop hormon (adenocorticotrop hormone, ACTH, mellékvesekéreg hormontermelését szabályozó hormon, mely az agyalapi mirigyben termelődik) és kortizol válaszokat provokálhatnak. Ez ismételt expozíciókkal egyre kifejezettebb lesz, idővel pedig a noradrenerg (NA) és szerotonerg (5HT) receptorok száma megváltozik és megjelennek a szorongásos/depressziós tünetek (Comer 2003; Szádóczky and Rihmer 2001).

4. Ábra: *A depresszió neuroendokrin modellje*



Stresszkelteő életeseemény hatására a glükokortikoid szint megemelkedik a vérben, melynek következtében a hippocampus aktiváló hatására a hypothalamus növekedett corticotropin-releasing hormon (CRH) szekréciónal válaszol. A CRH serkenti az agyalapi mirigy adenocorticotrop hormon (ACTH) elválasztását, mely a véráramba jutva a mellékvesekéreg kortizol elválasztásának fokozódását eredményezi. A kortizol szint növekedése negatív visszacsatolásként csökkenti a CRH elválasztást a hypothalamusban. Tartós stressz, illetve derpresszió hatására a negatív visszacsatolás nem működik, mely következtében állandósult magas koritzol szint figyelhető meg a vérben. (Kép: http://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a_08/a_08_m/a_08_m_dep/a_08_m_dep.html).

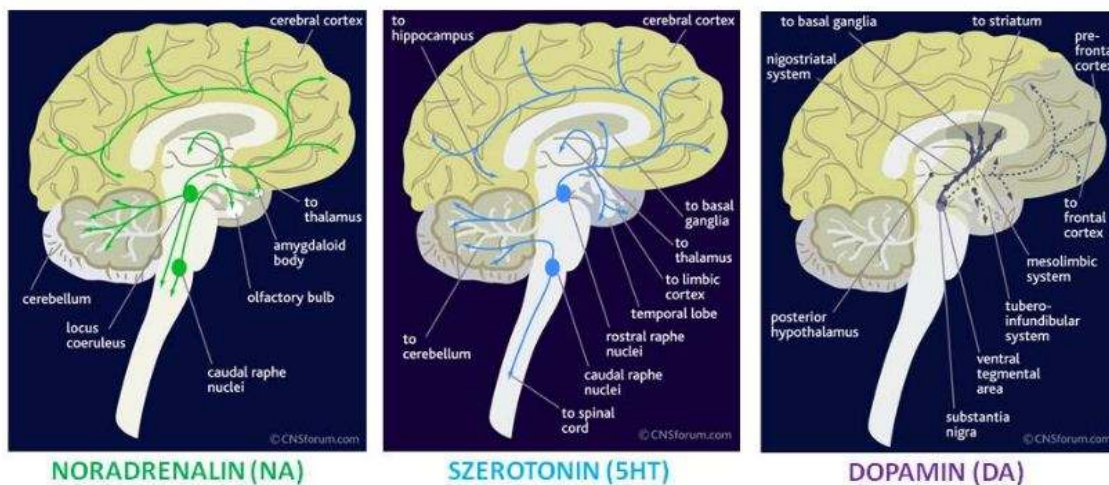
1.3.4.2. A monoaminerg rendszer

A depresszió kialakulásának korai magyarázata a monoaminerg hipotézis volt, mely szerint a neurotranszmitterek szintjének megváltozása okozza a depresszió tüneteit. A monoaminerg rendszerhez tartozó noradrenerg (NA) és szerotonerg (5HT) rendszert annak ellenére, hogy a depresszió kialakításában nagy szerepe van, terjedelmi okok miatt csak röviden tárgyaljuk. A dolgozat szempontjából releváns dopaminerg rendszerről külön alfejezetben, az előbb említett két rendszerrel részletesebben lesz szó.

1960-as években fogalmazták meg azt az elméletet, mely szerint depressziós tünetek alakulhatnak ki az agyi noradrenalin tényleges, vagy funkcionális hiánya miatt. Későbbi vizsgálatok azonban kimutatták, hogy a betegek legnagyobb részében a NA szint megfelelő és metabolizmusa is zavartalan. A legújabb vizsgálatok szerint feltételezhető, hogy egyes emberekben a NA szintézis és/vagy felszabadulás elégtelen, ami fokozott igénybevétel esetén funkcionális hiányhoz vezet, és ez idéz elő depressziós tüneteket.

Az agytörzsi raphe magvakban lévő kisszámú szerotonerg neuron axonja az agy legtöbb régiójába eljut és modulátor funkciót tölt be. A szerotonin és a depresszió kapcsolatát sokan vizsgálták, így például depressziós öngyilkosok agyában post mortem csökkent szerotonin-transzporter aktivitást és fokozott poszt-szinaptikus szerotonin-receptor aktivitást mutattak ki. (Comer 2003; Szádóczky and Rihmer 2001). Major depresszióban a szerotonin visszavételének károsodását és a poszt-szinaptikus 5-HT receptorok nem megfelelő működését számos esetben leírták. Eddigi vizsgálatok alapján mind az 5-HT₁, mind pedig az 5-HT₂ receptorok fontos szerepet játszanak a depresszió kialakulásában. Egy vizsgálat öngyilkosok hippocampusában az 5-HT₁ gén csökkent expresszióját találta (Lopez et al 1998). Bizonyos vizsgálatokban gyógyszer-naív depressziósok hippocampusában alacsonyabb 5-HT₁ receptor sűrűséget találtak, míg amygdalájukban az 5-HT kötési képesség volt szignifikánsan alacsonyabb, mint egészséges személyekben. Az eredmények arra utalnak tehát, hogy depressziós öngyilkosok kortexében megnövekedik az 5-HT₁ receptor sűrűség, míg a hippocampusban és az amygdalában csökken a denzitásuk (Maes and Meltzer 1995). Az 5-HT₂ receptor esetében szintén találtak összefüggést a depresszióval kapcsolatban, azonban az eredmények esetenként ellentmondóak. A vizsgálatok egy része krónikus antidepresszáns kezelés hatására csökkent 5-HT₂ receptor sűrűséget talált a PFC területén, míg más vizsgálatok emelkedett 5-HT₂ szintet mutattak ki öngyilkosok és természetes halált halt depressziós személyek PFC-jében (Lopez et al 1998). A szerotonin elmélet mellett szól több, a szerotonin szelektív visszavételén (SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) alapuló antidepresszáns szer hatásossága is (5. Ábra).

5. Ábra: A monoaminerg rendszer



(Kép: http://www.cnsforum.com/imagebank/section/Normal_brain/default.aspx)

1.4. A dopaminerg rendszer

A dopamint (DA) 1910-ben szintetizálták először, de 1958-ig csupán az adrenalin és a noradrenalin előanyagaként tartották számon. Ekkor azonban Arvid Carlsson felfedezte, hogy a DA önmagában is neurotranszmitter tulajdonságokkal bír, ezért a felfedezésért 2000-ben Nobel díjat kapott.

A DA a katekolaminok családjába tartozó monoaminerg neurotranszmitter, mely dopaminreceptorokon keresztül fejt ki hatását. A dopaminreceptoroknak két családja van, a D1 (D1, D5 receptor) és D2 típusú receptorok (D2, D3, és a D4-es receptorok). A G-fehérjéhez kötött DA receptorok legfontosabb feladata, hogy az adenilát cikláz aktiválásán, illetve gátlásán keresztül befolyásolják a posztoszínaptikus sejt cAMP, foszfolipáz-C, valamint proteinkináz-C szintjét, ezáltal serkentve, illetve gátolva a posztoszínaptikus sejt aktivitását. A D1 típusú receptorok emelik a cAMP szintjét, így serkentő receptorokként működnek. Ezzel szemben a D2 típusú receptorok az adenilát cikláz gátlásán keresztül csökkentik a cAMP szintjét, így ezek gátló receptorokként működnek. Az agyban a leginkább elterjedt és leginkább vizsgált receptor a D1.

A DA a substantia nigrában (SN) és a ventralis tegmentalis areában (VTA) található preszinaptikus sejtek citoplazmájában szintetizálódik, prekursora az L-DOPA, az L-Tirozin és az L-Fenilalanin (Dunlop and Nemeroff 2007). A szinapszisba akciós potenciál hatására exocitózissal ürül, ahol vagy a posztoszínaptikus receptorokhoz, vagy

a preszinaptikus DA autoreceptorhoz köt. A preszinaptikus sejtbe a DA transzporter (DAT), illetve a plazmamembrán monoamin transzporter (PMAT) segítségével kerül vissza. A preszinaptikus sejtbe vissza nem vett DA degradációját homovanillin savvá (HVA) a PFC területén a catechol-O-metiltranszferáz (COMT), míg szubkortikális régiókban, így a striatum és a basalis ganglionok területén a monoamin-oxidáz (MAO) enzim végzi (Dunlop and Nemeroff 2007).

1.4.1. A DA szerepe a mentális állapot szabályozásában

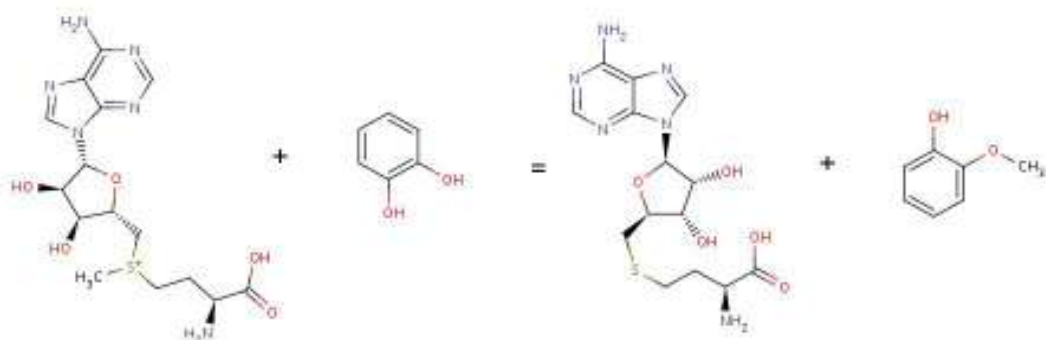
A dopamin fontos szerepet játszik a hangulatszabályozásban, az érzelmi élet és a viselkedés kialakításában, valamint a kognícióban is. Napjainkban egyre intenzívebben vizsgálják szerepét különféle viselkedészavarok, mint például figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), illetve hangulatzavarok, így az MDD patofiziológiájában is. A motiváció, a pszichomotoros gyorsaság, a koncentrációs készség, valamint az öröme való képesség dopaminerg szabályozás alatt áll és jól ismert, hogy e képességek depresszióban zavart szenvednek (Dunlop and Nemeroff 2007). A dopaminerg sejteket tartalmazó mezolimbikus rendszer a VTA-ban és a nucleus accumbensbe (nACC) projektál. Ezen agyterületek fontos szerepet játszanak a jutalmazási folyamatokban, mely folyamatot eddig leginkább az addikciók, illetve természetes jutalmazásokkal, így az étkezési szokásokkal, szexuális motivációval és szociális kapcsolatokkal összefüggésben vizsgáltak (Nestler and Carlezon 2006). A nACC számos agyterületről kap beidegzést, így a cortex, a hipotalamus, az amygdala felől is. Az amygdala által észlelt környezeti hatások megnövelik a PFC és a ventralis striatum DA szintjét, azonban helyi gátló visszacsatolások biztosítják a homeosztázis visszaállítását. Stresszorok hatására az agyi neurotrofikus faktor (brain derived neurotrophic factor, BDNF) szint megváltozhat a striatumban, melynek következtében a striatalis DA feedback abnormálissá válik. Depresszióban megfigyelhető a DA neurotranszmisszió csökkenése a striatum és az amygdala, valamint a nACC területén (Dunlop and Nemeroff 2007). A fent felsorolt elváltozások alakíthatják ki az energia-, a libidó-, az étvágy csökkenése/növekedése, az anhedónia, a szociális visszahúzódás és a pszichomotoros lassultság tüneteket (Davey et al 2008; Nestler and Carlezon 2006). Ezen kívül számos vizsgálat kimutatta a DA szint

megváltozását a PFC-ben, valamint a kognitív funkcióromlás kapcsolatát pszichiátriai zavarokban, így például a kognitív tünetek hátterében a dopaminerg rendszer diszregulációja áll szkizofréniában, Parkinson kórban, normál öregedésben, valamint depresszióban is. Kialakulásukban szerepet játszik, hogy a DA szint striatális csökkenése hatással van a PFC DA szintjére és működésére is (Sawaguchi 2000). Nem megfelelő PFC működés következtében kortikális kognitív kontroll-gyengülés következik be, mely hatására a subcorticalis régiók túlműködnek. Abban az esetben, amikor a kognitív kontrollfolyamatok csökkennek, megjelenhetnek a hangulatzavarok. Depresszió esetén a végrehajtó funkciók károsodásában azok a kognitív képességek romlanak, melyek kontrolálják és integrálják a stratégia választásban, tervezésben és teljesítmény értékelésben szerepet játszó neuronköröket. A válaszadás sebessége úgy tűnik, hogy nem függ a depressziós állapottól, ugyanis a lassultság gyógyult depressziósokban is megmarad, azaz állapotfüggetlen, továbbá azon információfeldolgozás, amely nem igényel motoros választ, a depressziósoknál lassabb, mint a kontroll személyeknél (Hasler et al 2004).

Annak ellenére, hogy az MDD dopamin-zavar elméletét vizsgáló elemzések sok esetben egymásnak ellentmondóak, a kapcsolat a vizsgált jelenségek között létezik (Dunlop and Nemeroff 2007). A dopamin rendszer részletesebb megismerése segíthet a depresszióra való vulnerabilitás, valamint a környezeti faktorok közötti további összefüggések feltárásában (aahat Rot et al 2009).

1.5. COMT

A catechol-O-methyltransferase (COMT) enzim katalizálja az S-adenosyl-L-methionin metilcsoportjának cseréjét a szubsztrát egyik fenolcsoportjával Mg^{2+} jelenlétében (6. Ábra). A COMT szubsztrátjai katekolaminok, ezek hidroxilált metabolitja, az L-DOPA, valamint katekoösztrogének (Ball and Knuppen 1980; Mannisto and Kaakkola 1999). A COMT ezen kívül olyan katekol-szerű vegyületeket is inaktívál, mint az L-DOPA. A COMT az asztrocita sejtek közelében elhelyezkedő szinapszisokban, kapilláris falakban és a posztszinaptikus dendritekben található, míg preszinaptikus neuronokban nincs COMT aktivitás (Huotari et al 2002).

6. Ábra: A Catechol O-methyltransferase által katalizált reakció

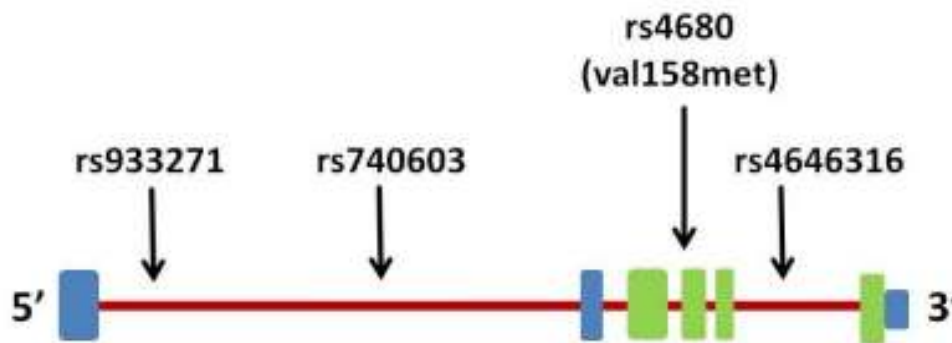
(Kép alapjául szolgáló ábra: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/mat/farma/vk/lautala/fig.gif>)

1.5.1. A COMT gén genetikája

A COMT gént először 1957-ben Julius Axelrod biokémikus írta le. A COMT gén a 22. kromoszóma hosszú karjának 11.2 régiójában helyezkedik el (22q11.2) (Mier et al 2010), a 19.929.262 bázispártól a 19.957.497 bázispárig, azaz 28.235 bázispár hosszúságban (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/COMT>).

A fehérjét meghatározó 4. exon a gén közepén helyezkedik el, az átírás szabályozásában szerepet játszó promóter régiók az '5 végen vannak (7. Ábra). A COMT génről kétféle fehérjetermék íródik át, egyik a citoplazmában oldott, szolubilis forma (solubile, S-COMT), mely leginkább a májban, vérben és a vesékben fordul elő. A hosszabb, membránkötött változat (membrane-bound, MB-COMT) ezzel szemben csak az agyban van jelen (Craddock et al 2006). A hosszabb mRNS átírását, azaz az MB-COMT megjelenését a P2 promóter irányítja, míg a P1 az S-COMT átírásáért felelős (Chen et al 2004).

7. Ábra: A COMT gén sematikus ábrája és a vizsgált SNP-k elhelyezkedése



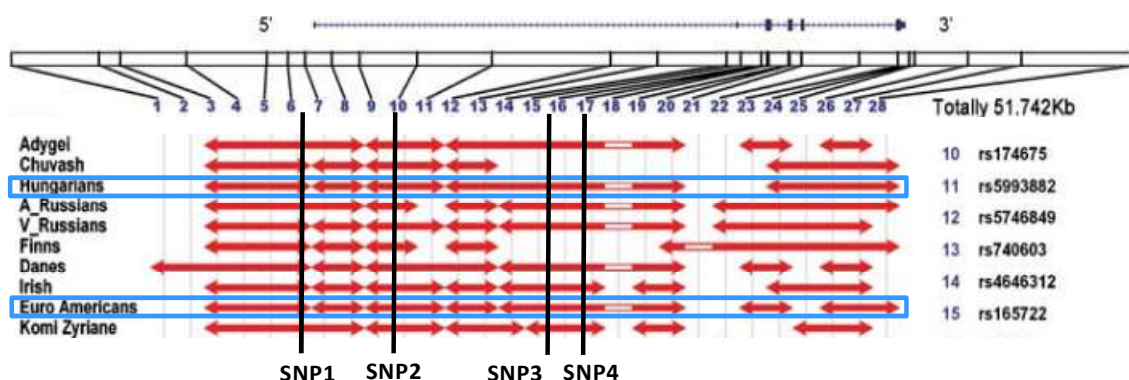
Piros vonal: intronok, zöld négyzet: exonok; kék négyzetek: promóterek és a 3' vég. Az ábra az University of California at Santa Cruz Browser alapján készült (<http://genome.ucsc.edu/>).

A génen belül leginkább vizsgált polimorfizmus egy Valin-Metionin szubsztitúció, melyet egy Guanin (Valin) Adenin (Metionin) csere okoz, az S-COMT esetében a 108-as, míg az MB-COMT esetében a 158-as kodonon. Ez a funkcionális polimorfizmus (rs4680), a fehérjetermék termostabilitását befolyásolja, a felszínen kötött hidrofób aminosav számon keresztül. A Valin hordozók esetében több hidrofób aminosav kötődik a fehérje felszínén, ami nagyobb stabilitást eredményez, így a Valin-tartalmú fehérje 37-56 °C-on stabilabb, aminek köszönhetően 3-4-szer hatékonyabban bontja a DA-t, mint a Metionin tartalmú fehérjetermék (Chen et al 2004; Mier et al 2010).

Chen és munkatársai humán posztmortem agyban vizsgálták a már bemutatott funkcionális polimorfizmust (rs4680), valamint az 5' régióban lévő SNP-t, (rs2097603), mely a P2 régiót is magába foglalja, továbbá úgynevezett cisz elemeket, melyek a szabályozott génnel egy kromoszómán foglalnak helyet és annak ellenére, hogy nem kódolnak sem fehérjét, sem RNS-t, aktív szereplőként szabályozzák az átírást. A vizsgálat eredményei alapján a Val/Met szubsztitúciót kódoló SNP a domináns genetikai faktor, mely emberben determinálja a COMT aktivitását a prefrontális kortexben (PFC) és ezáltal befolyásolja a prefrontális DA szignalizációt, azonban a P2 régióban elhelyezkedő SNP is hatással volt a COMT expresszióra, azaz nem állíthatjuk, hogy a Val/Met önmagában lenne felelős a kódolt enzim működéséért, aktivitásáért (Chen et al 2004).

Mivel a COMT génen belüli polimorfizmusok és haplotípusok frekvenciája a különböző populációkon belül nagymértékben változik, ezért genetikai kutatások esetében a vizsgált populációk eredete fontos a megbízhatóság és összehasonlíthatóság szempontjából. Egy kutatás szerint a Val variáns gyakorisága 0,99 és 0,48 között változhat (Palmatier et al 1999). Koreában és Japánban egy másik magas aktivitású polimorfizmus is létezik (rs6267), melyben az alacsony aktivitású Alanin cserélhető föl a magas aktivitású Szerinnel. Ez a variáció a kaukázusi és afro-amerikai populációban nem figyelhető meg, ezek a populációk (amennyire jelenleg ismeretes) az Alanin allélt hordozzák (Lee et al 2005). Mukherjee és munkatársai metaanalízissel feltérképezték a COMT mintázatát különféle populációkban. Az eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy az általunk vizsgált két populációban (magyar, angol) a COMT kapcsolatsági mintázata nagyon hasonló (Mukherjee et al 2008) (8. Ábra).

8. Ábra: A COMT gén kapcsoltsági mintázata és a vizsgált SNP-k elhelyezkedése



A piros nyilak a magas LD helyeket jelzik, míg a nyíl nélküli szakaszok nem-informatív helyeket jelölnek. Az ábra Mukherjee cikke alapján készült (Mukherjee et al 2008).

1.5.2. A COMT hatása a PFC DA szintjére és a kognícióra

Annak ellenére, hogy a COMT az emlős agy szinte egész területén expresszálódik, a PFC területén kívül a DAT és a MAO-A szabályozza a szinapszisok DA szintjét. A PFC területén azonban a DAT és a MAO-A nem jellemző, így a mezokortikális és mezotalamikus pályák dopaminerg szinapszisaiban, valamint ezen pályák által szabályozott agyterületeken a COMT vesz részt a szinaptikus DA szint szabályozásában, eliminálásában. A COMT jelentőségét tovább bizonyítják azok a

vizsgálatok, amelyek COMT KO (knock out) egereken vizsgálták a génkiütés hatását a PFC DA szintjére (Yavich et al 2007).

A COMT polimorfizmusa három aktivitás szinttel rendelkezik (alacsony, közepes, magas) attól függően, hogy milyen kombinációban tartalmaz Valint és Metionint (Weinshilboum and Raymond 1977). Feltételezik, hogy ebből kifolyólag homozigóta Valin hordozók esetében a COMT aktivitás magas, így relatív DA hiány jellemzi a PFC-t, homozigóta Metionin hordozás esetében a COMT alacsonyabb aktivitása magasabb DA szintet eredményez a PFC-ben, míg heterozigotizmus esetén a DA szint az eddigiek között helyezkedik el (Tunbridge et al 2006).

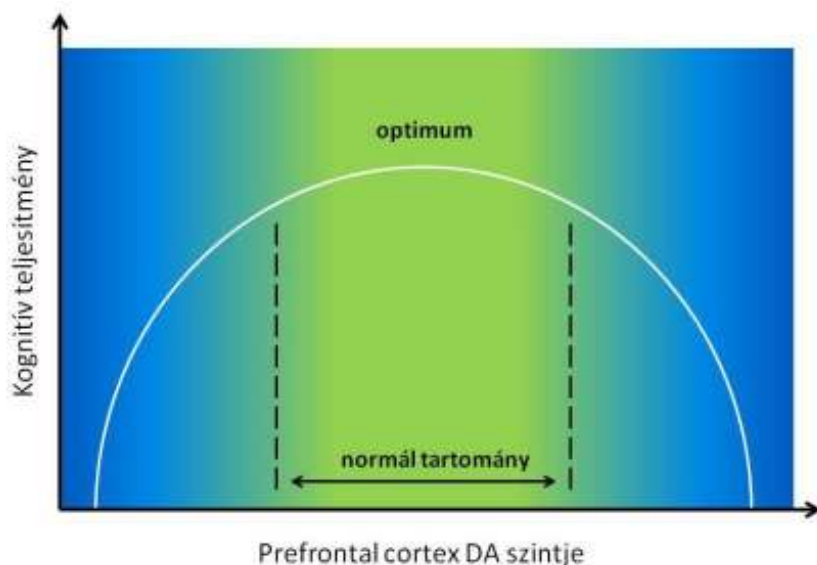
1.5.3. A PFC DA szintjének hatása a kognícióra, az ezt leíró modellek

A PFC az a terület, amely koherens egészszé szervezi össze és koordinálja az agy különböző régiói közötti információkat. Ez a régió játszik fontos szerepet többek között a személyiség, a tervezés, a viselkedéses gátlás, az absztrakt gondolkodás, az érzelmek és a munkamemória kialakításában. A fent felsoroltakon kívül a PFC fontos szerepet tölt be a kognitív funkciók szabályozásában is. A megfelelő kogníciónak két fontos összetevője van, a flexibilitás és a rigiditás. Az adaptív gondolkodáshoz mindkét típusú kognitív stílusra szükség van, ugyanis a kognitív flexibilitás biztosítja a kogníció állandó, folyamatos frissülését, mellyel az állandóan változó környezethez tudunk alkalmazkodni, míg a rigiditás segítségével vagyunk képesek mérlegelni az adott élethelyzeteket és összegezni élettapasztalatainkat.

Abból kifolyólag, hogy a PFC-ben lévő DA szintet a COMT gén változata határozza meg, a COMT gén indirekt módon, a PFC által irányított kognitív képességekre is hatással van. A DA szint által szabályozott funkciók mechanizmusát a „fordított U-görbe modell” (inverted U-shape model) szemlélteti (Goldman-Rakic et al 2000; Tunbridge et al 2006). A modell szerint a PFC DA szintje kétféle módon hat a kognícióra. Az elmélet szerint a DA szintnek van egy optimális tartománya a PFC-ben, mely esetében a kognitív funkciók megfelelően működnek. Amennyiben a DA szint elmozdul az optimálistól, azaz túl alacsony, vagy túl magas lesz, a kognitív képességek romlanak. Túl alacsony PFC DA szint esetében a kogníció túl rigid lesz, túl magas DA

szint esetében azonban állandó, kontrollálatlan váltások, „switch”-ek fogják jellemezni a kognitív stílust (9. Ábra).

9. Ábra: A PFC DA szintjének hatása a kognitív teljesítményre (fordított U-görbe elmélet)



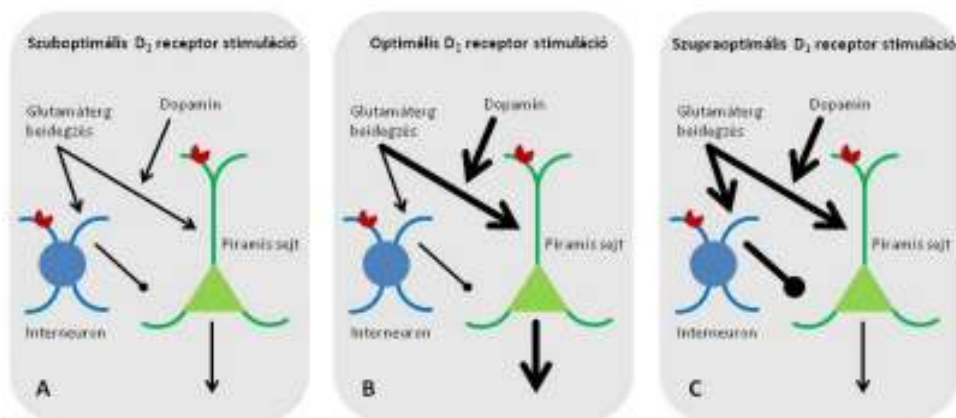
A PFC DA szintje csak optimális tartományban segíti a kognitív teljesítményt. Szuboptimális DA szint esetében a PFC működésében a jel-zaj arány a zaj irányába tolódik el, extrém flexibilitást eredményezve, míg superoptimális DA szintnél a jel aránya növekszik, növelve a rigiditást. Goldman-Rakic 2000 alapján (Goldman-Rakic et al 2000).

A PFC olyan szubkortikális régiókat szabályoz, mint pl. az amygdala, striatum, hippocampus, amely területek feedback módon mediálják a PFC működését. A tónusos-fázisos DA hipotézis szerint a DA szint kettős hatású a kognícióra (Tunbridge et al 2006). A tónusos DA egy konstans, alacsony szintű, háttér DA szint, mely a kognitív stabilitásért felelős, meggátolja a kontrollálatlan, spontán kapcsolásokat („switch”-eket), így a jel-zaj arányt növeli, elősegítve a stabilabb gondolkodást. A fázisos DA szint egy átmeneti DA szintet jelent, ami segít frissíteni, felismerni és „beöltetni” a releváns új információkat azáltal, hogy a jel-zaj arányt a zaj felé billenti el. A megfelelő kognitív képességekhez mindkét típusú DA szintre szükség van, azonban, amikor egyik irányban eltolódik az arány, a gondolkodás sérül. Amennyiben a zaj nagyobb arányú lesz, mint a jel, azaz a fázisos DA szint aránya növekszik meg, már nem csak a releváns

információk kerülnek be a rendszerbe, hanem a gondolkodást megzavaró, félrevívő irreleváns információk is. Ellenkező esetben a tónusos DA szint irányába tolódik el az arány, ekkor a gondolkodás túlzottan rigid lesz és a releváns új információk hiányában csökken a kognitív teljesítmény.

A kogníció kivitelezéséért komplex anatómiai rendszer felelős, melyben a PFC és a vele összeköttetésben lévő szubkortikális régiók, így a striatum is részt vesz. A PFC DA szintje D1 receptorokon keresztül növeli a glutamáterg inputot a piramidális sejtekben és az interneuronokban. Szuboptimális PFC DA szint esetén a kibocsájtás túl alacsony ahhoz, hogy a piramis sejteket, vagy az interneuronokat stimulálni tudja. Optimális DA szint esetén a glutamáterg input stimulálja a piramis sejteket, ezáltal elősegítve a munkamemória megfelelő működését. Abban az esetben azonban, amikor a PFC DA szintje túl magas, a megnövekedett DA input mind a piramis sejteket, mind az interneuronokat aktiválja, aminek következtében az aktivált interneuronok visszacsatoló (feed forward) gátlással gátolják a piramis sejtek aktiválódását, ezáltal előidézve az első esetet, mely csökkent munkamemóriát és végrehajtó funkciókat eredményez (10. Ábra).

10. Ábra: A dopamin szint szerepe



(A) A D1 receptor aktiválása serkenti az excitátoros bemenetet a piramis sejtekben és az interneuronokban egyaránt, de a piramis sejtekben jobban. (B) A DA minél jobban stimulálja a D1 receptort, annál inkább tüzelnek a piramis sejtek, így a munkamemória javul. (C) Egy idő után platót ér el a DA-szint, mely fölött a DA-szint emelkedés már nincs hatással a piramis sejtekre, csak az interneuronokra, amelyek aktiválódása viszont gátolja a piramissejtek működését, így a munkamemória romlani kezd. Goldman-Rakic 2000 alapján (Goldman-Rakic et al 2000).

1.5.4. A COMT gén szerepe a pszichiátriai zavarokban

A COMT enzim az elmúlt években két okból került a figyelem középpontjába a mentális betegségek kutatásakor. Egyrészt ismert tény, hogy számos mentális betegség kialakításában szerepet játszanak a katekolaminok, melyek anyagcseréjét a PFC-ben a COMT irányítja. Másik ok, hogy a COMT abban a 22q11 kromoszómális régióban helyezkedik el, melyet számos pszichiátriai betegséggel kapcsolatba hoztak (Huotari et al 2002; Karayiorgou et al 1995).

A 22q11.2 deléziós szindróma, vagy velokardiofaciális szindróma (VCFS) esetében a 22. kromoszóma kis szakaszán deléció történik, tipikusan azon a szakaszon, amely a COMT gént is tartalmazza 30-40 másik génnel együtt. A deléció eredményeként az ilyen szindrómában szenvedő személyek esetében az általános két kópia helyett csak egy másolat létezik a COMT génből. Ez a COMT enzim szintjének abnormális szabályozását eredményezi az agyban, amely viselkedéses problémákat, mentális betegségeket okoz. Az ilyen szindrómában szenvedő személyek esetében nagyobb valószínűséggel alakul ki skizofrénia, depresszió, szorongás és bipoláris zavar (Fabbro et al 2012).

A COMT gén variációi a 22q11.2 szindróma jelenléte nélküli is szerepet játszhatnak mentális zavarok kialakításában. A kutatások leginkább a pszichózisok, azon belül is a skizofrénia és a COMT gén kapcsolatát vizsgálják, leginkább a funkcionális Val/Met polimorfizmus vonatkozásában. Az eredmények azonban egymással ellentmondásosak. Míg bizonyos kutatások nem találtak összefüggést a polimorfizmus és a skizofrénia kialakulása között, más vizsgálatok a Valin hordozást rizikótényezőként azonosították (Sagud et al 2010). Ezekben a vizsgálatokban a Valin hordozás a gondolkodási folyamatok megváltozását, így például a munkamemória romlását, a viselkedéses gátlás hiányosságát és a figyelem megváltozását tapasztalták. A kutatók ez alapján azt feltételezik, hogy a COMT génen belüli variációk megnövelik a skizofrénia és hasonló betegségek rizikóját más genetikai és környezeti faktorokkal együtt (Sagud et al 2010).

A funkcionális Val/Met polimorfizmust összefüggésbe hozták olyan további betegségekkel is, melyek a kognitív képességeket és ezáltal az érzelmekeket érintik. Ezekben a betegségekben a COMT gén a PFC funkciójának elégtelenségén és így az információ feldolgozás károsodásán keresztül fejt ki hatását. Ilyen összefüggést találtak

például az ADHD, az OCD, különféle addikciók, az antiszociális viselkedés, agresszió, öngyilkosság, szorongás és hangulatzavarok esetében (Baud et al 2007; Baune et al 2008; Craddock et al 2006; Fallgatter and Lesch 2007; Funke et al 2005; Illi et al ; Massat et al 2005; Rujescu et al 2003). A kezdetben kizárólagosan vizsgált, funkcionális polimorfizmusnak tartott rs4680 nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, ugyanis a vele történő vizsgálatok több ízben egymásnak ellentmondó eredményeket adtak (Serretti et al 2006; Wray et al 2008; Zalsman et al 2008). Emiatt a további vizsgálatokban újabb SNP-eket vontak be az elemzésekbe.

1.6 Impulzivitás

1.6.1. Fogalma

Amennyire könnyű példákat mondani az impulzív viselkedésre a mindennapi életből, olyan nehéz precíz megfogalmazást adni róla. Sokan sokféleképpen igyekeztek definiálni ezt az összetett jelenséget, azonban az impulzivitásnak mai napig nem született egységes meghatározása. Az általánosan legelfogadottabbnak tekinthető definíció szerint az impulzív személy a pillanat hevében cselekszik a következmények figyelembe vétele nélkül (Whiteside 2001). A fogalom bemutatásának elején fontos elkülöníteni az impulzivitást azoktól a viselkedésektől, amelyeket az impulzivitás befolyásol, így például az agresszivitástól és a függőségtől. A következőkben bemutatott felosztásokkal szeretném szemléltetni a fogalom összetettségét és meghatározásának nehézségeit.

A meghatározást nehezíti, hogy az impulzivitás megjelenésében sem tekinthető egységesnek. Egy elmélet szerint két dimenziója közül az egyik a gátlás képtelenség (vagyis az impulzív cselekvés), a másik pedig az impulzív döntéshozás (Congdon and Canli 2008). Dickman elkülönít diszfunkcionális és funkcionális impulzivitást (Eysenck 1978). Meghatározása szerint a diszfunkcionális impulzivitás olyan viselkedéseket foglal magába, mely során a személy nem fontolja meg cselekvésének következményeit, mely következtében önmagát veszélybe sodorhatja, azaz meggondolás nélkül cselekszik. A funkcionális impulzivitás ezzel szemben azt jelenti, hogy a személy optimális helyzetben nem sokat gondolkodik a megoldáson, azaz könnyen előnyt követel egy olyan váratlan helyzetből, amelyekben azonnal kell cselekedni, különben a lehetőség

elveszik. Az impulzivitás e kétféle minősége egymástól független és fontos felismerés, hogy nem mindegyik impulzivitás káros. Dickman a továbbiakban a diszfunkcionális impulzivitáson belül elkülönítette a figyelmi-, a válasz- és a dizinhibíciós impulzivitást (Eysenck 1978).

Eysenck a neuroticitás, az extraverzió és a pszichoticizmus személyiségjegyekkel való összefüggése alapján vizsgálta az impulzivitást. Személyiség kérdőívében (Eysenck féle személyiség kérdőív, EPQ) azok az itemek, amelyek az impulzív viselkedésre kérdeznek rá, leginkább az extroverzió- és pszichoticizmus személyiségvonással korreláltak. Eysenck elkülönítette egymástól az impulzivitást és a kockázatvállalást. A két fogalom közötti különbséget úgy magyarázta, hogy míg a kockázatvállaló sofőr tisztában van azzal, hogy forgalommal szemben haladni veszélyes, addig az impulzív sofőr föl sem fogja cselekedetének kockázatát és ő lepődik meg leginkább, mikor a várható baleset bekövetkezik. Összefoglalva tehát a két jelenség között különbség az, hogy a kockázatvállalás a rizikóviselkedés tudatos aspektusa, míg az impulzivitás nem. Eysenck úgy gondolta, hogy az impulzivitást az alacsony kortikális arousal okozza (Eysenck 1978).

Az impulzivitás összetettsége azt eredményezte, hogy a mérésére készített kérdőívek mindig kicsit más aspektusát ragadták meg kérdéseik során. Ennek következtében a különböző impulzivitás kérdőívekkel fölvetett vizsgálatok nehezen összehasonlíthatóvá váltak és sok fals eredményhez vezettek. Emiatt Whiteside és kollégái a leginkább használt impulzivitás kérdőíveket faktoranalízissel megvizsgálták (Whiteside 2001) és a vizsgálat során négy faktort azonosítottak az impulzivitáson belül:

- a meggondolás hiánya (lack of premeditation)
- a türelmetlenség (urgency)
- a szenzációkeresés (sensation seeking)
- a kitartás hiánya (lack of perseverance).

A dolgozat szempontjából fontos két faktor a türelmetlenség és meggondolás hiánya. A türelmetlenségre jellemző, hogy a személy erős impulzusokat él át, leggyakrabban negatív érzelmek mellett. Ezeknél a személyeknél tehát a negatív érzelmek mozdítják elő az impulzív viselkedést. Azok a személyek, akik magas

pontszámot érnek el a türelmetlenségi skálán valószínűbben fognak impulzívan viselkedni annak érdekében, hogy enyhítsék negatív érzelmeiket annak ellenére, hogy ez a viselkedés hosszútávon káros következményekkel járhat (Whiteside 2001). A türelmetlenség faktor a NEO-PI-R személyiségdimenziói közül a neuroticizmussal mutat korrelációt (Whiteside 2001).

A meggondolás hiánya írja le talán leginkább, amit a közvélemény az impulzivitásról gondol. Az ezen a faktoron magas pontszámot elért személy cselekvés előtt nem gondolja végig tettének következményeit, melynek okai között szerepel a kognitív funkciók károsodása. A NEO-PI-R személyiségdimenziói közül a lelkiismeretesség személyiségdimenzióval mutat negatív korrelációt (Whiteside 2001).

1.6.2. Az impulzivitás neurobiológiai háttere

Az impulzivitás komplexitását okozhatja, hogy a viselkedés hátterében eltérő biológiai folyamatok állnak (Eysenck 1978). Az impulzivitás lényege, hogy a személy képtelen egy már megindult cselekvés gátlására, továbbá képtelen tervezésre és a következmények figyelembevételére, azaz alapvetően igaz, hogy az impulzív viselkedés hátterében a gátlás kontrolljának elégtelensége áll.

A végrehajtó folyamatokat, így a gátlás kontrollját is a prefrontalis cortex (PFC) szabályozza (Niendam et al 2012). Ezen agyterület feladata többek között a komplex kognitív viselkedés tervezése, valamint a döntéshozás, azaz a gondolatok és cselekvések célokkal való összehangolása. A PFC által szabályozott végrehajtó funkciók inputot kapnak minden szenzoros modalitás felől. A PFC ezeket az információkat felhasználva a munkamemóriát a memóriával integrálja, így hangolja össze az információkat és hajtja végre a cselekvéseket az elérni kívánt cél érdekében. A személy viselkedését meghatározzák a környezeti faktorok és a kitűzött célok. A figyelem és impulzus gátlás meg tudja akadályozni az éppen induló mozdulat végrehajtását, vagy gondolatsor végiggondolását. Az impulzív viselkedés azonban reflexió nélküli gyors válaszhoz vezet. Az impulzivitás oka lehet gyenge gátlás kontrol, alacsony figyelem, vagy rossz döntések sorozata (Crews and Boettiger 2009).

A gátlás kontrollját végrehajtó folyamatok esetében olyan felülről lefele (top-down) szerveződő folyamatok alkotják, mint a kognitív kontrol és a viselkedéses gátlás. A büntetésre és újdonságra való válasz ettől eltérő, lentől felfele (bottom-up) tartó gátló

mechanizmus (Congdon and Canli 2008). Összefüggést találtak emelkedett impulzivitás pontszámok, illetve a fehérállományban található axonok és mielinhüvelyek integritáscsökkenése között egészséges személyekben (Hoptman et al 2004). Ugyan ezt vizsgálva a szürkeállományban azt találták, hogy az emelkedett impulzivitás pontszámok a redukált szürkeállomány denzitással korreláltak, az egyéni különbségek esetében pedig a szürkeállomány mennyisége a viselkedéses impulzivitással mutatott korrelációt (Congdon and Canli 2008).

1.6.3. Az impulzivitás genetikai háttere

Különböző kutatások bizonyítják, hogy az impulzivitásnak van örökölhető komponense, tehát érdemes kandidáns géneket keresni a háttérben (Congdon and Canli 2008). Egy kutatás alapján ikervizsgálattal kimutatták, hogy az impulzivitás becsült örökölhetősége 0,45 (Pedersen et al 1988). Az impulzivitás kialakításában a dopaminerg szabályozásnak fontos szerepe van, a dopaminerg rendszer szempontjából leginkább a D4 receptor génjét, DAT génjét, valamint a COMT gént vizsgálják az impulzivitással kapcsolatban.

Ahogy az már az 1.3.-as fejezetben kifejtésre került, a COMT esetében a Valin hordozás az alacsony szinaptikus DA szintért, míg a Metionin hordozás a magas szinaptikus DA szintért felelős. A tónusos-fázisos DA, valamint a fordított U görbe elmélet szerint a COMT polimorfizmusai direkt hatást gyakorolnak a kognitív funkciókra azáltal, hogy befolyásolják a PFC-ben és rajta keresztül a szubkortikális régiókban az aktuális DA szintet. Az elmélet szerint a Valin hordozás elősegíti az állapotok közötti váltásokat, így a kognitív flexibilitást. Ez a folyamat zavarhatja a viselkedéses gátlást és elősegítheti az impulzivitást. A Metionin hordozás az elmélet szerint a kortikális zajt csökkenti és ezáltal növeli a stabilitást, így fokozva a gátlás kontrollját, azaz a ruminációt (Bildler et al 2004).

Összefoglalva tehát a dopaminerg rendszer szervezésében résztvevő gének variációi mind strukturálisan mind funkcionálisan megváltoztathatják a frontostriatalis pálya működését, egyéni különbségeket okozva ezzel a viselkedéses gátlásban.

1.6.4. Az impulzivitás szerepe a depresszióban és egyéb pszichiátriai kórképekben

Annak ellenére, hogy az impulzivitás nem képvisel külön kategóriát a DSM-IV-ben, az osztályozási rendszer sok diagnosztikus kritériumában mégis helyet kap. Intenzív kutatását pszichiátriai kórképekben gyakori jelenléte teszi indokolttá. A felnőttkori pszichiátriai kórképek közül leginkább a mániával, szerfüggőséggel, személyiségzavarokkal, ADHD-val és hangulatzavarokkal (Eysenck 1978; Pattij and Vanderschuren 2008; Swann et al 2008) mutat kapcsolatot.

Cloninger féle személyiség elméletben a három féle neurotranszmitter pálya három féle személyiségtényezővel áll kapcsolatban. Az elmélet szerint a szerotonerg rendszer az ártalomkerüléssel, a noradrenerg a jutalomfüggéssel, míg a dopaminerg az újdonságkereséssel függ össze. Fontos hangsúlyozni azonban, hogy a Cloninger-féle személyiség modellben nincs külön faktor az impulzivitásra, ez inkább úgy fogható föl, mint egy személyiségdimenziókon átívelő tulajdonság. Az ártalomkerüléssel kapcsolatban úgy jellemezhető, hogy a személy gondolkodás nélkül cselekszik, extravagáns helyzetekbe is belemegy. Az alacsony ártalomkerülésnél a nemtörődömség jellemző olyan helyzetekben, amikor figyelni kéne. Az alacsony jutalomfüggőségénél pedig gyakran azelőtt hagyja abba a cselekvést, mielőtt az eredmény látszana, vagy inkább az azonnali, de kisebb jutalmat választja a későbbi, de nagyobb jutalom helyett. Ezek alapján nem szerencsés tehát az impulzivitást csak az egyik dimenzióval összekötni. Például antiszociális viselkedésre a magas újdonságkeresés, az alacsony jutalomfüggőség és ártalomkerülés jellemző, azaz mindhárom összetevő tartalmaz az impulzivitásra jellemző tulajdonságokat.

Az impulzivitás hatását nem vizsgálták intenzíven depresszióban annak ellenére, hogy pszichológiai, biológiai és anatómiai hasonlóságok sora tenné ezt indokolttá. Magas impulzivitás pontszámokkal jellemezhető személyek nagyobb valószínűséggel reagálnak negatív érzelmeikre impulzív viselkedéssel. Annak ellenére teszik ezt, hogy az impulzív viselkedés hosszútávon káros következményeket okozhat számukra (Whiteside 2001). Az impulzivitás egyik faktorát, a türelmetlenséget pedig összefüggésbe hozták a neuroticizmussal, amely ismert rizikófaktor a depresszió kialakulásának szempontjából (Whiteside 2001).

Ismert tény, hogy depresszióban a PFC, az anterior cinguláris kortex (ACC), az amygdala és a hippocampus működése károsodik. Ezen területek közül a PFC és az

ACC játszik szerepet a végrehajtó funkciók kialakításában (Davidson et al 2002; Ottowitz et al 2002; Schermuly et al), a viselkedés gátlásában (Eagle et al 2008) és az impulzív viselkedés kialakításában is (Crunelle et al 2012). A végrehajtó funkciók romlása MDD-ben a frontoszubkortikális hálózat, így a PFC romlásával jár együtt, hiszen ez az agyterület hangolja össze a célirányos cselekvéseket, kognitív és érzelmi információkat (Brody et al., 2001), továbbá az impulzív viselkedés negatív érzelmekkel járhat együtt, amely jellemző a depresszióra is. A depresszióban és az impulzivitásban tehát közös a PFC, vagyis a kognitív kontrol károsodása (Whiteside 2001).

1.7. Rumináció

1.7.1. Fogalma

Az önmagunkra való figyelés, önmagunk elemzése általános emberi vonás. Ennek maladaptív formáját nevezzük ruminációnak, mely egy olyan kognitív stílus, ami leginkább azzal jellemezhető, hogy a személy ismételten és passzívan az őt körülvevő, vele történő negatív eseményekre, különféle distresszekre és ezek lehetséges következményeire figyel, és ez a figyelmi fókusz jellemzően negatív (Nolen-Hoeksema et al 2008). A rumináció megértése szempontjából fontos kiemelni a negatív gondolatok ismétlődését és a passzivitást, tehát annak ellenére, hogy a személy újra és újra átgondolja az őt ért, vagy az őt fenyegető eseményeket, nem sikerül megoldást találnia, mivel passzívan, konklúzió nélkül „futtatja” a gondolatsort.

Az emberek negatív érzelmi állapotukra eltérő választ adhatnak. A ruminatív személyre jellemző a megszállottság, aggodás, valamint a neuroticizmus (Smith and Alloy 2009). Kognitív stílusukban az inflexibilitás, a túlzott rigiditás, a negatív automatikus gondolatok, negatív tónusú önfigyelem, valamint ismétlődő, intruzív gondolatok vannak túlsúlyban, a végrehajtó funkciók ilyen irányú torzulása pedig depresszió kialakulásához vezethet (Nolen-Hoeksema 2000). A végrehajtó funkciók három összetevője a gátlás, a feladatok közötti váltás (switching) és a munkamemória frissítése (Miyake et al 2000). Egy vizsgálat szerint a magas ruminációs stílussal jellemezhető személyeknél a feladatok közötti váltás nehézségét találták (Whitmer and Gotlib 2012b). A PFC szerepe a megfelelő végrehajtó funkciókban jelentős (Teffner and Semendeferi 2012), ugyanis a frontoszubkortikális területek, így PFC funkcióinak romlása elégtelen végrehajtó funkciókat eredményez. A rumináció szempontjából a PFC szerepe az újraértékelésben fontos, azaz hozzájárul alternatív gondolkodási útvonalak kialakításához érzelmileg jelentős eseményekben (Ray et al 2005).

A rumináció vizsgálata során faktoranalízissel két különálló faktort különítettek el egymástól. A „reflection” (válaszkeresés) nevű faktorba tartoznak azok a stratégiák, melyek hatékonyan monitorozzák az adott helyzetet, aktívan törekedve a problémamegoldásra. A „brooding” (önemésztés) elnevezésű faktor ezzel szemben olyan maladaptív stratégiákat tartalmaz, melyek során a személy a disztresszel szemben passzív, és önmagát kritikusan szemléli. A két ruminációs stílus közül ez utóbbi az, amely állandósulva depresszióhoz vezethet.

A figyelmi kontroll nagyon fontos ahhoz, hogy a nem a feladathoz kapcsolódó információkat figyelmen kívül tudjuk hagyni és egy feladatra tudjunk koncentrálni. Az információ feldolgozása a figyelemhez és a végrehajtó funkciókhoz kapcsolódik, így a munkamemóriához is. A csökkent elengedés hipotézis szerint a stresszor negatív önreflektív gondolatokat válthat ki (Koster et al 2011). Magas figyelmi kontrollal rendelkező személyek sikeresen terelik el figyelmüket, így javítják hangulatukat és hatékonyabban tudnak a problémára fókuszálni. Alacsony figyelmi kontrollal rendelkező személyeknél azonban a stresszor által kiváltott negatív önreflektáló gondolatok befelé figyelést, rumináló gondolkodást indukálnak, mely eredményeként csökkent problémamegoldó képesség és negatív hangulat alakul ki, mely depressziós epizód kialakulásához és a negatív önreflektáló gondolatok állandósulásához vezethet. A rumináló személyek jellemzően túl sok (negatív) gondolatot „pazarolnak” magukra, így a problémamegoldásra már nem „jut elég”. Depressziónál a figyelmi kontroll csökken, egy úgynevezett érzelmi determináltság (attentional bias) lesz jellemző a negatív eseményekre, mely leginkább a szelf-releváns információkra igaz. Ennek hátterében azon agyterületek csökkent konnektivitása áll, melyek a konfliktus figyelés és a figyelmi kontroll kialakításában vesznek részt (Koster et al 2011).

1.7.2. A rumináció neurobiológiai háttere

Anatómiai háttere még nem teljesen ismert, de sok kutatás eredménye arra utal, hogy kialakulásában a PFC, az anterior cingularis cortex (ACC) és az amygdala vesz részt. Depresszióban a kortikális területek aktivációja hiányt szenved, így jellemzően a figyelem és az érzelem regulációs folyamatok csökkennek, míg az amygdala túlműködik. A PFC és limbikus területek összeköttetése gyengül, azaz a PFC moduláló szerepének gyengülése miatt a limbikus területek „uralják” az érzelmi életet. Az amygdala és a PFC között az ACC közvetít. Szerepe, hogy a szubkortikális régiók és a kognitív kontroll között megteremtse az összeköttetést, elősegítve a konfliktus monitoringot és a megfelelő viselkedés kiválasztását. Megfelelő összeköttetésnél a PFC gátolja az amygdalát, az orbitofrontális cortexen keresztül, megakadályozva a túlzott mértékű szorongást. Depresszióban azonban az ACC és PFC közötti kapcsolat gyengül (Koster et al 2011) így a hibák monitorozásának eredménye nem jut el a PFC-be, amely

a konnektivitások gyengülése következtében nem gátolja megfelelően az amygdalát, mely ennek köszönhetően túlműködik, megzavarva az érzelmi élet harmóniáját.

A cingularis cortexet, a PFC-t és a parietális cortexet magába foglaló úgynevezett „default-mode-network” önmagunkra figyelő gondolatokat generál, mely egészséges esetben csak az agy nyugalmi állapotában aktív, míg feladatmegoldás közben nem. Ruminációnál ez a hálózat feladatmegoldás közben is aktív, rontva ezzel a kognitív teljesítményt (Koster et al 2011).

Megfigyelték, hogy a depresszió sokszor stresszre aktiválódik, azonban a válasz személyenként eltér. Erre ad magyarázatot a „heg hipotézis”, mely szerint a depresszióra való vulnerabilitás, mely látens endogén és stresszre reaktív vonás szintű tulajdonság. A depressziós epizód egy „heg”-et hagy maga után, mely következtében egy következő depressziós epizódra már sérülékenyebb lesz a személy. A ruminációnak tehát biológiai és kognitív komponense is van. Biológiai háttere a PFC kontrolljának csökkenése, mely amygdala hiperaktivitást okoz, amely csökkent figyelmi kontroll mellett a szorongás, valamint negatív érzelmek fokozódását eredményezi (Koster et al 2011). Kognitív összetevője, hogy stressz hatására a negatív sémák aktiválódnak, ami a csökkent figyelmi kontroll miatt állandósul és ez a negatív érzelmi túlsúllyal kialakítja a ruminációt, és később a depressziót (De Raedt and Koster 2010).

1.7.3. Az rumináció genetikai háttere

A rumináció a depressziós tünetektől független, stabil vonás, így vélhetően genetikai háttérrel rendelkezik, ennek ellenére eddig kevés ilyen irányú kutatás született (Smith and Alloy 2009). A rumináció kialakulását eddig leginkább a környezeti hatások, ezen belül is a coping stratégiák szemszögéből vizsgálták, míg a lehetséges genetikai háttérre kevés kutatások irányult. A genetikai hátteret vizsgáló kutatások leginkább a szerotonerg rendszer génjeivel, valamint a BDNF gén funkcionális polimorfizmusával kerestek összefüggéseket (Beevers et al 2009; Clasen et al 2011; Lazary et al 2011; Whitmer and Gotlib 2012a). A vizsgálatok egymásnak ellentmondók. Bizonyos esetekben azok a személyek, akik az 5HTTLPR polimorfizmus esetében homozigóta és heterozigóta S allél hordozók, illetve a BDNF gén szempontjából homozigóta Met allél hordozók, stresszteli életesemény hatására nagyobb arányban hajlamosak rumináló kognitív stílusra (Clasen et al 2011). Más vizsgálatok szerint a BDNF gén

szempontjából homozigóta Valin hodozók, valamint a CREB gén A allélját hordozó személyek hajlamosabbak a rumináló kognitív stílusra (Juhasz et al 2011). A dopaminerg rendszer D2-es receptorának 957C allélját ruminációval kapcsolatban vizsgálva depressziós személyeknél magasabb ruminációs pontszámokat találtak, mint egészségeseknél abban az esetben, ha a résztvevők homozigóták voltak a vizsgált C allélra (Whitmer and Gotlib 2012a).

Tudomásunk szerint a COMT és a rumináció kapcsolatát kutatócsoportunkon kívül eddig egy esetben vizsgálták (Haefel et al 2012). A vizsgálatban a kognitív vulnerabilitást, mint intermedier fenotípust elemezték a BDNF (rs6265) és a COMT (rs4680) gén funkcionális polimorfizmusaival összefüggésben. A vizsgálatban csak a BDNF funkcionális polimorfizmusa és a ruminációs pontszámok között sikerült összefüggést kimutatni. Ez az eredmény alátámasztja azt a feltételezésünket, hogy nem elég kizárólag a fenotípusok komplexitásának csökkentése intermedier fenotípusok segítségével, hanem a funkcionális polimorfizmusokon kívül egyéb olyan génszakaszokat jelölő („tag”-elő), egymástól egy nukleotidban eltérő polimorfizmusokat (single-nucleotide polymorphism, SNP) is célszerű bevonni az elemzésekbe, melyek lefedik a teljes gént és olyan funkcionális elemek hatását reprezentálják, melyek befolyásolják a génátíródást.

1.7.4. A rumináció szerepe a depresszióban és egyéb pszichiátriai kórképekben

Számos kutatás kimutatta, hogy a rumináció kapcsolódik a depressziós tünetekhez (Kuhn et al 2012). A rumináció relatív stabil maladaptív megküzdési stratégia, egy meghatározott stílusú önmagunkról való gondolkodás (Burwell and Shirk 2007). A válaszadási stílus elmélet szerint az emberek a negatív érzelmi állapotra adott válaszaikban különböznek egymástól. Az elmélet szerint a rumináció a distresszre adott vonás jellegű válaszadási stílus, mely során a személy azt a stratégiát követi, hogy minél többet gondolkodik az őt ért eseményeken, annál jobban megérti őket. Ennek ellenére, mivel rossz gondolkodási stílust használ, még negatívabb hangulatot generál. Ez alapján a rumináció negatív hatása nem az, hogy a distresszre koncentrálnak, hanem hogy az önfigyelem negatív tónusú (Koster et al 2011), tehát a rumináció az a faktor, ami a distresszt szomorúságba, majd depresszióba fordítja át (Burwell and Shirk 2007). A rumináció azonban nem feltétlenül káros, a helyzeti rumináció lehet adaptív a

problémamegoldás szempontjából. A depressziót az állandósult, passzív, negatív hozzáállás hozza létre (Burwell and Shirk 2007).

A figyelmi kontroll abban játszik szerepet, hogy a személy a feladathoz nem kapcsolódó információkat figyelmen kívül tudja hagyni. A figyelmi kontroll összetevői a munkamemória monitorozása, frissítése, gátló funkciók, valamint az érzelmi élet szabályozása. Depresszióban és ruminatív gondolkodás esetében általában az utóbbi kettő funkció érintett. A kognitív flexibilitást vizsgáló Wisconsin kártyaszortírozó tesztben kimutatták, hogy az alacsony ruminációs pontszámokkal rendelkező személyek jobb eredményeket értek el, mint a magas ruminációs pontszámokkal rendelkezők (Koster et al 2011). Az eredmény hátterében az állhat, hogy a rumináló kognitív stílussal rendelkező személyek nehezebben váltanak új stratégiákra annak ellenére, hogy folyamatosan kapják a visszajelzést, hogy az általuk használt stratégia nem jó az adott helyzetben. Esetükben tehát a kognitív flexibilitás csökken.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a negatív sémák megjelenése a munkamemóriában önmagában még nem okoz ruminációt, a ruminatív gondolkodás kialakulásához szükség van a kognitív kontroll gyengeségére is (Koster et al 2011).

Kutatások kimutatták a depresszió és a rumináció összefüggését, így például azt, hogy negatív érzelmeken és gondolatokon való rágódás növeli a negatív hangulatot, a depressziós pontszámokat, meghosszabbítja és növeli a depressziós epizódok hosszát és számát, valamint még több tolakodó negatív gondolatot eredményez (Ray et al 2005). A rumináció, mint vonás gyakran társul olyan személyiségzavarokkal, melyekre a neuroticizmus jellemző. Ez az összefüggés magyarázható azzal, hogy a rumináció szabályozó, közvetítő tényező a neuroticizmus és a depresszió között (Roelofs et al 2008).

2. Célkitűzések

Kutatásunk célja a COMT gén hatásának vizsgálata az impulzivitás és rumináció, mint depresszióhoz vezető lehetséges intermedier fenotípusokra önkéntes magyar, illetve angol populációs kohorton. További célunk volt annak vizsgálata, hogy az impulzivitás és a rumináció intermedier fenotípusként milyen módon hat a depresszióra való hajlamra.

A szakirodalomban a COMT gént eddig a depresszióval kapcsolatban nem, vagy alig vizsgálták, azonban számos pszichológiai és biológiai adat indokoltta teszi, hogy részletesebben megvizsgáljuk a lehetséges összefüggéseket, így járulva hozzá a depresszióra való hajlam jobb megértéséhez. A COMT gén szerepét eddig leginkább funkcionális polimorfizmusával (rs4680), azaz a Val158Met polimorfizmussal összefüggésben vizsgálták. Az eredmények azonban sok esetben egymásnak ellentmondóak, így elemzéseinkben négy, az egész gént lefedő polimorfizmust határoztunk meg és vizsgáltunk vulnerabilitást okozó intermedier fenotípusokkal összefüggésben. Annak érdekében, hogy a COMT gén depresszió-hajlamra gyakorolt hatását jobban értelmezhesük a kogníciót is igyekeztünk különböző módszerekkel felmérni. Vizsgálatainkban a COMT gén polimorfizmusainak különböző allélvariációit használtuk. A rumináció, ami a depresszió kialakításában bizonyított intermedier fenotípus, szintén a kogníción keresztül kapcsolódik a depresszióhoz, így további célunk volt, hogy a rumináció kapcsolatát megvizsgáljuk a COMT génnel. Vizsgálatunk további részében arra kerestünk választ, hogy az addig egyénileg vizsgált két fenotípus együttes előfordulása milyen hatással van a depresszió kialakulásának valószínűségére.

Munkánk során célul tűztük ki, hogy nagy elemszámú magyar, illetve angol populációs kohortban megvizsgáljuk az alábbi hipotéziseinket.

A. Milyen szerepet játszik az impulzivitás és a COMT gén a depresszió kialakulásában?

1. A COMT gén általunk vizsgált haplotípusai hatással vannak-e az impulzivitás pontszámokra?
2. Növeli-e a COMT gén direkt, vagy az impulzivitásra kifejtett hatásán keresztül a depresszió kialakulásának esélyét?

3. A PFC funkciója az általunk mért impulzivitáson keresztül, vagy attól függetlenül játszik-e szerepet a depresszió kialakulásában?
4. Milyen szerepet játszik az impulzivitás a depresszió kialakulásában?

B. A COMT gén szerepet játszik-e a rumináció kialakulásában?

1. A COMT gén kapcsolatba hozható-e a rigid kogníciót képviselő ruminációs fenotípussal?

C. Milyen komplex kapcsolatrendszerben áll a rumináció, impulzivitás és a depresszió?

1. A rumináció vagy az impulzivitás befolyásolja-e inkább a gyermekkorban, illetve a közelmúltban bekövetkezett súlyos negatív életesemények depresszógén hatását?
2. Melyik fenotípus az erősebb rizikófaktor?
3. Milyen módon hat és hogyan növelheti az impulzivitás és a rumináció együttes előfordulása a depresszió kialakulását?
4. Az előbb felsorolt fenotípusok között milyen összefüggések állhatnak főt (structural equation modelling, SEM)?

3. Módszerek

3.1. Általános módszerek

3.1.1. Vizsgálati alanyok

Vizsgálatsorozatunkba Budapestről és Manchesterből vontunk be 18-60 év közötti önkéntes férfiakat és nőket. A résztvevők a vizsgálat elején részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatót kaptak, majd egy beleegyező nyilatkozatot írtak alá, amennyiben részt kívántak venni a vizsgálatban. A vizsgálatot Magyarországon az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) engedélyezte (engedély száma: ad.225/KO/2005.; ad.323-60/2005- 1018EKU), míg Manchesterben a helyi etikai bizottság engedélyével zajlott a kutatás. A vizsgálatban való részvételnél a genetikai egyezés szükségessége miatt kizáró ok volt a nem-kaukázusi eredet. A hipomán epizódról, kényszeres és pszichotikus tünetekről beszámoló, illetve a nem kaukázusi eredetű személyeket kizártuk a vizsgálatból. A depresszióról, illetve szorongásos tünetekről, szerhasználatról beszámoló résztvevőket benne hagytuk az elemzésekben, ugyanis ezek az impulzivitás, a rumináció, a depresszió, illetve a depresszióval gyakori komorbiditást mutató betegségek jellegzetes kognitív tünetei lehetnek. Mindkét populáción olyan kérdőíveket használtunk, melyek angol és magyar mintán is validálva vannak, így lehetővé vált a két populáció összehasonlítása. A vizsgálatok részben átfedő populációkon történtek.

A manchesteri minta esetében a vizsgálati személyeket családorvosaik levélben kérték a vizsgálatához való csatlakozásra, illetve a vizsgálat web oldalán kersztül hirdetéssel toboroztunk vizsgálati személyeket, akiknek lakcímére küldtük ki felbélyegzett válaszborítékban az önkitöltős kérdőíveket. Manchesterben egy második forduló is történt, amikor a fenti vizsgálati személyek egy csoportján személyes találkozó során részletesebb vizsgálatokat végeztünk.

A budapesti résztvevőket egyetemek, rendelőintézetek segítségével toboroztuk, a vizsgálati személyek személyesen kapták meg az önkitöltős tesztcsomagot.

3.1.2. A vizsgálatok során használt kérdőívek

Háttér információk

A vizsgálati alanyok háttérét egy, a Manchesteri Egyetem Epidemiológiai Tanszékén kidolgozott kérdőív segítségével mértük föl, melyet munkacsoportunk magyar viszonyokra dolgozott át. A kérdőív 22 kérdést tartalmaz, felméri a vizsgálati személy nemét, korát, családi állapotát, iskolai végzettségét, munkahelyi-, anyagi körülményeit, szocioökonómiai státuszát, általános orvosi és pszichiátriai, valamint familiáris anamnéziséét. A vizsgálatokban résztvevő személyek nem- és kormegoszlását, valamint a vizsgálatok során használt metodikák összefoglalását az 1. Táblázat mutatja.

A továbbiakban ismertetett kérdőívek sok esetben rövidített kérdőívek. Ennek oka, hogy mind a manchesteri, mind a budapesti résztvevők esetében a kitöltendő kérdőívsomag összeállításakor a kutatócsoportok arra törekedtek, hogy a hosszú tesztsomag ellenére minél többen részt vegyenek a vizsgálatban. Ennek érdekében több hosszú (100-nál több itemes) kérdőív esetében csak a számunkra releváns alskálákat használtuk. A rövidített alskálák validálás után megbízható mérőeszközöknek bizonyultak (Juhasz et al 2010).

1. Táblázat: A vizsgálatok során használt mérőskálák áttekintő táblázata

	1. VIZSGÁLAT			2. VIZSGÁLAT		3. VIZSGÁLAT
	Manchester	Budapest	Visszahívott populáció (Manchester)	Budapest	Manchester	
<i>Elemszám</i>	1267	942	207	939	1267	2588
<i>Nők</i>	70%	71%	69%	71%	70%	30%
<i>Férfiak</i>	30%	29%	31%	29%	30%	70%
<i>Életkor</i>	34±0,3	31±0,3	32±0,7	31,7±10,4	33,7±10,2	32,8±10,5
A VIZSGÁLATOK SORÁN HASZNÁLT KÉRDŐÍVEK						
<i>Impulzivitás</i>	IVE		NEO-PI-R neur/imp	--	--	IVE
<i>Rumináció</i>	--		--	RRS	RRS	RRS
<i>Neuroticizmus</i>	BFI		NEO-PI-R neur.	--	--	BFI
<i>Aktuális depresszió</i>	BSI depr.		MADRS	--	--	BSI depr.
<i>Élettartam depresszió</i>	BGR		SCID	--	--	BGR
<i>Gyermekkorai életesemény</i>	--		--	--	--	CTQ
<i>Súlyos életesemény</i>	--		--	--	--	TLE
<i>Szorongás</i>	--		--	--	--	BSI anx.
<i>Kognitív teszt</i>	--		SOC	--	--	--
<i>Genetikai minta</i>	VAN		VAN	VAN	VAN	--
A VIZSGÁLATOK SORÁN HASZNÁLT STATISZTIKAI MÓDSZEREK						
<i>Haplotípus-fenotípus összefüggés</i>	Asszociációs vizsgálat (PLINK)			SPSS 15.0	SPSS 15.0	
				Asszociációs vizsgálat (PLINK)		
<i>Modellek</i>	SEM			--	SEM	

Impulzivitás

Az eredetileg 63 ítemes Eysenck-féle kérdőív (Eysenck Impulsivity Questionnaire, IVE) három alskálát tartalmaz (Eysenck 1978). Vizsgálatunkban a három alskála közül az impulzivitás alskálát használtuk, mely 19 kérdésből áll, melyre a vizsgálati személy igen-nem választ adhat. A Whiteside-féle faktoranalízis során az IVE által mért impulzivitás a türelmetlenség faktorra mutatott korrelációt, mely faktor leginkább a neuroticizmussal függ össze (Whiteside 2001).

A manchesteri visszahívott populációban az impulzivitás felmérésére a NEO-PI-R skála (Costa PT Jr 1992) neuroticizmus alskáláján belül elhelyezkedő impulzivitás skálát használtuk.

Rumináció

A ruminációt a Ruminációs Válaszadási Stílus (Ruminative Response Scale, RRS) kérdőívvel mértük (Nolen-Hoeksema 1991). Az eredetileg 20 ítemes, 1-4 likert skálán osztályozó kérdőív 10 itemmel méri a „brooding” és „reflection” típusú ruminációt. Vizsgálatunkban ezt a 10 kérdést tettük föl a résztvevőknek. A kérdések a ruminatív gondolkodási stílust mérik föl abból a szempontból, hogy azok ön-fókuszúak, tünet fókuszúak, vagy a hangulat lehetséges okaira, illetve következményire fókuszálnak-e. A válaszokat 1 (szinte soha), illetve 4 (szinte mindig) válaszokkal osztályozhatják a vizsgálati személyek.

Depressziós tünetek

A háttérkérdőívben feltett kérdés alapján mértük a továbbiakban *élettartam depresszió*nak nevezett dichotóm változót. A háttérkérdőív következő, lehetséges személyes pszichiátriai történetet felmérő hat kérdését használtuk változónk kiszámítására: 1. Volt valaha érzelmi, vagy pszichiátriai problémája? 2. Ha igen, depresszió volt? 3. Kapott bármilyen szakszerű orvosi segítséget miatta? 4. Az elmúlt évben keresett, vagy volt szüksége segítségre depresszió miatt? 5. Ha valaha volt depressziója, hányszor fordult elő életében? 6. Részesült valaha bármilyen gyógyszeres/pszichoterápiás kezelésben pszichiátriai zavar miatt?

A vizsgálat során *aktuális depresszió*nak nevezett változót Derogatis és munkatársai 1983-ban kidolgozott Rövid Tünetleltár (Brief Symptom Inventory, BSI)

nevű kérdőívéből számoltuk. A kérdőív 9 dimenzió méri a vizsgálati személy pszichológiai állapotát (Derogatis and Melisaratos 1983), ezek közül vizsgálatunkban a depressziót mérő alskálát, valamint 4 darab kiegészítő kérdést használtunk föl, melyek az étvágyra, az elalvási szokásokra, a halállal kapcsolatos gondolatokra és a büntudatra kérdeztek rá. A kérdésekhez 0-4-es likert skálán összesen 10 item tartozott. Az így kapott pontok segítségével képzett súlyozott változót (összpontszám elosztva a megválaszolt kérdések számával) neveztük el tehát aktuális depressziónak.

A manchesteri visszahívott mintán a részletesebb hangulati állapotot a Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) segítségével mértük fel (Montgomery and Asberg 1979), melyet erre képzett pszichológus vesz föl. A skála 10 kérdésből áll, melyekre 0-60 pontérték adható és a vizsgálati személy depressziós epizódjait vizsgálja. Diagnosztikus értékű, a magasabb pontszám súlyosabb depressziós epizódot jelez, 7 pont fölött enyhe, 20 pont fölött közepes, 34 pont fölött súlyos depresszió diagnosztizálható.

Szintén a manchesteri visszahívott mintán a részletesebb diagnózis érdekében SCID (Structural Clinical Interview for DSM-IV) került felvételre, mely a DSM-IV első és második tengelyén elhelyezkedő betegségek, így többek között a depresszió diagnosztikus felmérésére is alkalmas (Steinberg 1994). A diagnózist minden esetben gyakorlott pszichiáter vette fel és állapította meg.

Gyermekkori életesemények

A gyermekkori életeseményeket felmérő rövid skálát az eredetileg 28 itemes CTQ (Childhood Trauma Questionnaire) kérdőívből képeztük (Bernstein et al 1994). Vizsgálatunkban 4 kérdést tettünk fel, melyek segítségével egy 5 pontos likert skálán kérdeztünk rá retrospektív módon a gyermekkori életeseményekre, azaz, felmértük, hogy a vizsgálati személy gyermekkorában mennyire érezte magát boldognak, mennyire érezte úgy, hogy bántalmazták, vagy elhanyagolják, mennyire érzete gondoskodónak a környezetét és a szüleit. Egy kiegészítő kérdésben felmértük, hogy a vizsgálati személy gyermekkorában elvesztette-e bármelyik szülőjét.

Súlyos életesemények

A vizsgálati személlyel az elmúlt 1 évben történt negatív életeseményeket a Negatív Életesemények Skála (Threatening Life events, TLE) segítségével mértük föl (Brugha et al 1985). A kérdőív 12 kérdést tartalmaz, melyek megválaszolásával 4 kategóriába sorolhatóak az elmúlt egy év negatív életeseményei. Az első kategória a közeli hozzátartozóval való konfliktus, azaz házassági, párkapcsolati krízis, illetve megszakítás. Második kategória a közeli hozzátartozó halála, illetve súlyos betegsége. Harmadik kategóriába az anyagi gondok, így a munkanélkülivé válás, kereseti problémák tartoznak. A negyedik kategóriát olyan egyéb súlyos események alkotják, mint a betegség, sérülés, rablás, súlyos anyagi veszteség, rendőrségi, vagy bírósági ügy.

Neuroticizmus

A Big Five kérdőív (Big Five Inventory, BFI) az ötfaktoros személyiségelméleten alapszik, az általa mért faktorok a barátságosság, extroverzió, lelkiismeretesség, nyíltság és a neuroticizmus. Vizsgálatunkban a legutóbbi alskálát használtuk a neurotikus személyiségvonások mérésére (John OP 1999). A kérdőív 1-5-ig osztályozó likert skála mentén osztályoz, a neuroticizmus alskálához 8 kérdés tartozik.

A manchesteri visszahívott mintában a NEO-PI-R kérdőív segítségével mértük föl a neuroticizmus mértékét. Ez a kérdőív szintén öt faktoros személyiség elmélet alapú, így a fentebb már ismertetett 5 faktorból áll, mely 30 aldimenzióra osztható, összesen 240 itemet tartalmaz, melyekre a válaszokat 5 fokú likert skálán kell jelölni (Costa PT Jr 1992). Ebből vizsgálatunkban a neuroticizmus alskálát használtuk.

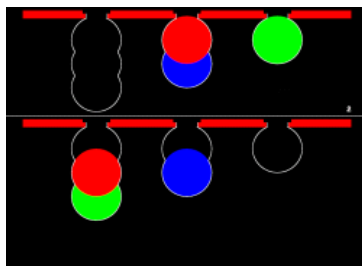
Szorongás

A már bemutatott Rövid Tünetleltár (Brief Symptom Inventory, BSI) kérdőívől méréseinkhez a szorongást mérő, 6 itemből álló, 0-4-es likert beosztású alskálát használtuk (Derogatis and Melisaratos 1983). Az alskálán kapott nyers pontokat összegét elosztottuk a megválaszolt kérdések számával és az így nyert súlyozott változót használtuk további számításainkhoz.

Végrehajtó funkciók

A visszahívott manchesteri populációval a kognitív funkciót mérő Stocking of Cambridge (SOC) téri tervezéses feladatot vettük fel, mely a PFC által szabályozott végrehajtó funkciók állapotáról ad információt (Cambridge Cognition Ltd., <http://www.camcog.com>). A vizsgálati személy három színes gömböt lát a képernyőn kétféle helyzetben. A feladat során a lehető legkevesebb mozgással a lehető legrövidebb idő alatt az alsó sorban látható gömböket a felső sorban látható minta alapján kell elhelyezni (11. Ábra). Az eredményekből származtatott két mutató, melyekkel számszerűsíthető a PFC állapota, a megfelelően megoldott helyzetek aránya (SOC%), valamint a gondolkodási idő (initial thinking time, SOC-ITT).

11. ábra: *A Stocking of Cambridge téri tervezéses feladat bemutatása*



A feladat során a résztvevő a lehető legkevesebb mozgással a lehető legrövidebb idő alatt az alsó sorban látható gömböket a felső sorban látható minta alapján helyezi el. (Kép: <http://www.camcog.com/images/soc.png>)

3.1.3. Genotipizálási módszerek

A genetikai mintákat mintavételi pálca segítségével száj nyálkahártya kaparékából nyertük. A mintavételi eljárás egyszerűsége miatt a vizsgálati személyek maguknak végezték a mintavételt, a kapott mintát további analízisig 2ml puffer oldatban tároltuk. (11,5 mg NaCl, 2,4 mg Tris, 0,58 mg EDTA, 0,4 mg ProtK, 10 mg SDS, 100ml víz). Minden egyes minta anonimizált volt, egyéni kódszámmal ellátva. Az összegyűjtött mintákat a manchesteri partnerlaboratórium (Centre for Integrated Genomic Medical Research, University of Manchester) munkatársai genotipizálták Sequenom Mass Array berendezés segítségével. A kapott reakció terméket SpectroChip-re (Sequenom Inc.) diszpendálva, majd Compact Mass Spectrometer by

MassARRAY Workstation 3.3 szoftver (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA) segítségével feldolgozva jutottunk az adatokhoz. A genotipizálás lépéseiről publikációnkban részletesebben írtunk (Pap et al 2012a).

Vizsgálataink során a nemzetközi HapMap Project CEPH populációs adatbázisa alapján választottunk ki négy tag SNP-t (rs933271, rs740603, rs4680, rs4646316), a HaploView szoftver segítségével. Ez a négy polimorfizmus a COMT gén kaukázusi populációban meghatározott összes polimorf lókuszát $r^2 > 0,8$ valószínűséggel fedi le (taggeli).

3.1.4. Statisztikai módszerek

A statisztikai módszerek a vonatkozó alfejezetekben kerülnek részletes bemutatásra.

3.2. Az egyes vizsgálatokra vonatkozó módszertani leírások

3.2.1. Az 1. vizsgálatban alkalmazott módszerek (COMT-impulzivitás)

Vizsgálati alanyok

A vizsgálatot két különböző, egy manchesteri és egy budapesti populáción végeztük. A vizsgálat két szintből állt. Az első szintbe (Level1) mindkét populációt bevontuk, a második szint (Level2) az angol populáción került felvételre. A vizsgálat első részében 1267 manchesteri és 942 magyar, azaz összesen 2209 önkéntes személy, míg a második részben 207 manchesteri önkéntes vett részt. A vizsgálati minta jellemzői a 2. Táblázatban kerültek összefoglalásra.

2. Táblázat: A vizsgálat első részében résztvevők adatai

L E Í R Ó A D A T O K			
	LEVEL 1		LEVEL 2
	Manchester	Budapest	Visszahívott populáció
<i>Elemszám</i>	1267	942	207
<i>Nők</i>	70%	71%	69%
<i>Férfiak</i>	30%	29%	31%
<i>Életkor (átlag±SEM)</i>	34 ±0,3	31±0,3	32±0,7
<i>Impulzivitás (átlag±SEM)</i>	0,37±0,007	0,30±0,007	17,17±0,33
<i>Neuroticizmus (átlag±SEM)</i>	3,30±0,025	2,79±0,026	90,17±1.87
<i>Aktuális depresszió (átlag±SEM)</i>	1,00±0,027	0,52±0,020	2,44±0,20
P S Z I C H I Á T R I A I B E T E G S É G E K			
<i>Élettartam depresszió</i>	53%	19%	49%
<i>Visszatérő depresszió</i>	41%	13%	35%
<i>Öngyilkosság</i>	15%	4%	11%
<i>Szorongás</i>	28%	18%	17%
<i>Drog, vagy alkohol probléma</i>	7%	2%	2%

Pszichológiai mérőeszközök

A vizsgálat első részében (Level1) mindkét populációnál azonos mérőeszközöket alkalmaztunk az adott nyelven validált változatban. Az impulzivitás mérésére az Eysenck-féle impulzivitás kérdőívet (IVE) használtuk, míg a neuroticizmust a Big Five kérdőívvel (BFI) mértük. A depresszió mértékét két mérőeszkővel állapítottuk meg. Az aktuális depressziót a rövid tünetskálával (BSI) térképeztük föl, míg az élettartam depressziót a háttérkérdőív (background, BGR) segítségével képeztünk.

A vizsgálat második részét (Level2) a manchesteri mintán végeztük. Ezt az összesen 207 személyt magába foglaló kohortot olyan önkéntesek alkották, akik részt vettek a Level1 szintben (így előzetes pszichológiai profiljuk és genetikai mintájuk ismert volt) és beleegyeztek a Level2 szintben való részvételbe is. A vizsgálati személyekkel a kutatók részletes pszichiátriai kérdőívet, valamint kognitív tesztet vettek fel. A neuroticizmus és az impulzivitás részletesebb felméréséhez a NEO-PI-R négyfaktoros személyiség kérdőívet használtuk, míg a depresszió vizsgálatához a BSI kérdőívet, illetve a MADRS skálát használtuk. Kognitív tesztek közül a SOC kognitív teszt került felvételre. A könnyebb áttekinthetőség érdekében a használt pszichológiai mérőeszközöket az 1. Táblázatban foglaltuk össze.

Genotipizálási módszerek

A genotipizálást a 3.1.3.-as pontban ismertetett eljárás szerint végeztük. A genotipizált polimorfizmusok jellemzőit a 3. és 4. Táblázatban foglaltuk össze.

3. Táblázat: *A vizsgált SNP-k kapcsoltsági adatai (LD) a vizsgált populációkban (MAN: Manchester; BP: Budapest; V.: manchesteri visszahívott populáció)*

LD R ² értékek					
p érték		rs933271	rs740603	rs4680	rs4646316
rs933271	MAN		0,29	0,06	0,09
	BP		0,26	0,04	0,12
	V		0,20	0,12	0,15
rs740603	MAN	8,84E-26		0,49	0,14
	BP	4,34E-16		0,44	0,20
	V	4,73E-03		0,45	0,05
rs4680	MAN	4,87E-02	3,80E-69		0,45
	BP	2,52E-01	5,46E-45		0,47
	V	9,04E-02	6,04E-11		0,44
rs4646316	MAN	1,00E-03	6,72E-07	2,29E-58	
	BP	1,38E-04	4,83E-10	3,94E-51	
	V	2,97E-02	4,69E-01	2,26E-10	

4. Táblázat: Allél frekvencia és Hardy-Weinberg egyensúly (HWE) *p* értéke a vizsgált és CEU populációkban

	allél	Manchester		Budapest		Visszahívott		CEU
		frekv. (%)	HWE (p)	frekv. (%)	HWE (p)	frekv. (%)	HWE (p)	frekv. (%)
rs933271	C	27%	0,836	27%	0,411	25%	0,430	25%
	T	73%		73%		75%		75%
rs740603	A	46%	0,402	49%	0,149	51%	0,936	53%
	G	54%		51%		49%		47%
rs4680	A	53%	0,492	51%	0,074	53%	0,309	52%
	G	47%		49%		47%		48%
rs4646316	C	76%	0,484	77%	0,632	76%	0,288	78%
	T	24%		23%		24%		22%

Statisztikai módszerek

Olyan genetikai adatok meghatározásához, mint a Hardy-Weinberg egyensúly, a kapcsoltsági fokok, illetve az allélikus és haplotípus asszociációk, HelixTreeTM 6.4.3. szoftvert használtunk. A haplotípus asszociációkhoz haplotípus trend regressziót használtunk. Vizsgálatunkba csak azokat a haplotípusokat vettük be, amelyek 5%-nál nagyobb arányban vannak jelen a vizsgált populációkban és az adatokat minden esetben nemre és korra korrigáltuk. A HelixTree-ben lineáris, illetve logisztikus regressziót használtunk annak érdekében, hogy meghatározzuk a redukált modellt, azaz a függő változó azon varianciáját, amit a kor és a nem magyaráz. F-teszt segítségével határoztuk meg, hogy a haplotípus frekvencia a teljes (full) modellben szignifikánsan több varianciát magyaráz-e, mint a redukált modell. A többszörös tesztelés hatását minden mintán random 1000-szeres permutációval küszöböltük ki, hasonló eljárást alkalmaztunk az allélikus asszociációk meghatározásához is. A manchesteri mintában Bonferroni korrekciót alkalmaztunk, hogy számításainkat korrigáljuk a tesztelt fenotípusok számának megfelelően. A budapesti mintán szignifikánsnak fogadtuk el az eredményt, amennyiben a $p < 0,05$, illetve a hatások a manchesteri adatokkal azonos irányba mutattak.

Az egyéb statisztikai analíziseket az SPSS 15.0 verziójával készítettük. Minden statisztikai teszt kétszélű, $p < 0,05$ -ös szignifikancia küszöbű.

A Structural Equation Modelling (SEM) segítségével az előzetes hipotézisünk alapján felépített modellünk „jóságát” teszteltük. A program a modellben a mért változókat téglalappal, míg a (mért változókból) származtatott változókat körrel jelöli. A mért, vagy származtatott változók viszonyát kell változtatni addig, amíg el nem érjük a legjobb (best fit) modellt (Byrne 2001). A legjobb modell kiválasztását három jelző érték segíti:

- a kovariáns mátrix és a becsült kovariancia mátrix (CMIN) közötti diszkrepancia funkció minimum értéke, melyet a függetlenségi (degree of freedom, df) fokhoz viszonyítunk (CMIN/df). A CMIN/df arány ≤ 2 érték azt jelöli, hogy a modell elfogadható, míg a $\text{CMIN/df} \leq 1$ a jó modellt jelöli.
- comparative fit index (CFI) értéke jó modell esetében $\geq 0,95$.
- root mean square error of approximation (RMSEA), értéke jó modell esetében $\leq 0,05$ (Byrne 2001).

3.2.2. A 2. vizsgálatban alkalmazott módszerek (COMT-rumináció)

Vizsgálati alanyok

A vizsgálatban mind a manchesteri, mind a budapesti önkéntesek részt vettek. A budapesti minta esetében 939 személyt, 669 nőt és 270 férfit vontunk be a vizsgálatba, az átlagéletkor $31 \pm 10,4$ volt. A manchesteri mintában 1267 személy vett részt, 887 nő, 380 férfi, az átlagéletkoruk $33,7 \pm 10,2$ volt. A vizsgálati személyek leíró adatait az 5. Táblázatban foglaltuk össze.

5. Táblázat: A vizsgálati minta jellemzői

L E Í R Ó A D A T O K			
	Budapest	Manchester	Kombinált
<i>Élemszám</i>	939	1267	2206
<i>Nők</i>	71%	70%	70%
<i>Férfiak</i>	29%	30%	30%
<i>Életkor (átlag±SEM)</i>	31,7±10,4	33,7±10,2	32,8±10,5
<i>Rumináció (átlag±SEM)</i>	1,93±0,46	2,24±0,6	2,11±0,58
<i>Neuroticizmus (átlag±SEM)</i>	2,8±0,82	3,35±0,91	3,12±0,91
<i>Aktuális depresszió (átlag±SEM)</i>	0,53±0,65	1,07±1	0,85±0,92
P S Z I C H I Á T R I A I B E T E G S É G E K			
<i>Élettartam depresszió</i>	19%	55%	40%
<i>Visszatérő depresszió</i>	13%	44%	31%
<i>Öngyilkosság</i>	4%	17%	12%
<i>Szorongás</i>	18%	31%	27%
<i>Drog-, vagy alkoholfüggőség</i>	2%	7%	5%

Fenotípus mérő módszerek

A háttérkérdőív segítségével mértük az élettartam depresszió, visszatérő depresszió, öngyilkosság, szorongás és drog-, illetve alkoholfüggés arányát a populációban. A ruminációs pontszámokat a ruminációs gondolatok (RRS) skála segítségével mértük föl. A kérdőív brooding és reflection alszállain elért pontszámok összegét elosztottuk a megválaszolt itemek számával és ezzel a súlyozott végső pontszámmal végeztük a további analíziseket.

Genetikai mérő módszerek

A vizsgálat során a 3.2.1. pontban bemutatott genotipizálási metodika szerint jártunk el.

Statisztikai módszerek

A Hardy-Weinberg egyensúlyt, a kapcsoltsági fokot, illetve az allélikus és haplotípus asszociációkat ebben a vizsgálatban is HelixTreeTM 6.4.3. szoftverrel határoztuk meg, haplotípus asszociációkhoz haplotípus trend regressziót használtunk. Vizsgálatunkba ebben az esetben is azokat a haplotípusokat vettük be, amelyek 5%-nál nagyobb arányban vannak jelen a vizsgált populációkban. A HelixTree-ben lineáris regressziót használtunk annak érdekében, hogy meghatározzuk a redukált modellt, azaz a függő változó azon varianciáját, amit a kor és a nem magyaráz. F-teszt segítségével határoztuk meg, hogy a haplotípus frekvencia a teljes (full) modellben szignifikánsan több varianciát magyaráz-e, mint a redukált modell. A többszörös tesztelés hatását minden mintán random 1000-szeres permutációval küszöböltük ki, hasonló eljárást alkalmaztunk az allélikus asszociációk meghatározásához is.

PLINK v1.06 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>) programot használtunk a különböző genetikai modellek (additív, domináns, recesszív) vizsgálatára az egyes polimorfizmusok esetében. Az egyéb statisztikai analíziseket az SPSS 15.0 verziójával készítettük. Minden statisztikai teszt kétszélű, $p < 0,05$ -ös szignifikancia küszöbű, az adatokat minden esetben nemre és korra korrigáltuk.

A manchesteri és budapesti mintában előforduló élettartam depresszió előfordulási arányának különbségéhez χ^2 próbát alkalmaztunk, melyet SPSS 15.0 szoftver segítségével végeztünk el.

3.2.3. A 3. vizsgálatban alkalmazott módszerek (impulzivitás, rumináció)*Vizsgálati alanyok*

A vizsgálatot kombinált mintán végeztük el, összesen 2588 személy került az elemzésekbe. A vizsgálat során csak fenotípusos vizsgálatokat végeztünk. A vizsgálati személyek adatait a 6. Táblázat foglalja össze.

6. Táblázat: A vizsgálati minta jellemzői

L E Í R Ó A D A T O K		
<i>Elemzés</i>	2588	
<i>Férfiak</i>	780 (30%)	
<i>Nők</i>	1808 (70%)	
<i>Életkor (átlag±SEM)</i>	32,8±10,53	
	Min/Max	
<i>Rumináció (átlag±SEM)</i>	2,12±0,58	1-4
<i>Impulzivitás (átlag±SEM)</i>	0,34±0,23	0-1
<i>Neuroticizmus (átlag±SEM)</i>	3,12±0,92	1-5
<i>Aktuális depresszió (átlag±SEM)</i>	0,85±0,92	0-4
<i>Gyerekkori életesemény (átlag±SEM)</i>	3,32±3,38	0-17
<i>Súlyos életesemény (átlag±SEM)</i>	1,23±1,18	0-8
P S Z I C H I Á T R I A I B E T E G S É G E K		
<i>Élettartam depresszió</i>	40,6%	
<i>Visszatérő depresszió</i>	31,6%	
<i>Öngyilkosság</i>	12,1%	
<i>Szorongás</i>	26,6%	
<i>Drog-, vagy alkoholfüggőség</i>	5,3%	

Fenotípus mérő módszerek

Az impulzivitást az Eysenck-féle impulzivitás kérdőív (IVE) segítségével mértük fel, míg a ruminációs pontszámok meghatározására az ruminációs válaszkészség (RRS) skálát használtuk. A két kérdőív esetében az alsókálakon elért pontszámok összegeit elosztottuk a megválaszolt itemek számával és ezekkel a súlyozott végső pontszámokkal végeztük a további analíziseket. A depresszió mértékét két mérőeszközzel állapítottuk meg, így számolásainkban a depressziót két változó jelöli. A háttérkérdőív (BGR) alapján az élettartam során előforduló depressziót térképeztük fel, az ebből számolt változót élettartam depressziónak neveztük el. A vizsgálat ideje alatt fennálló depressziót a rövid tünetskálával (BSI) térképeztük föl, az ebből számolt pontokat aktuális depressziónak neveztük el.

A gyerekkori életeseményeket a CTQ kérdőívből képzett, rövidített kérdőív segítségével mértük föl. A rövidített kérdőív 4 kérdésének pontszámához 1, illetve 2 pontot adtunk abban az esetben, ha a vizsgálati személy elvesztette 1, vagy 2 szülőjét gyermekkorában. Az vizsgálati személy életében történt negatív eseményeket a súlyos életesemények kérdőív (TLE) alapján számoltuk ki, a neuroticizmus pontszámokat a Big Five (BFI) személyiség kérdőív, míg a szorongás pontszámokat a BSI segítségével kaptuk.

Statisztikai módszerek

A vizsgált populációk összehasonlításához szükséges ANOVA elemzéseket az SPSS 15.0 verziójával készítettük. A vizsgált fenotípusok közötti összefüggést Pearson-féle korrelációval elemeztük, míg az alacsony-magas impulzivitás, rumináció csoportok összehasonlításához χ^2 próbát, valamint Bonferroni korrekcióval kiegészített ANOVA elemzést használtunk. Minden statisztikai teszt kétszélű, $p < 0,05$ -ös szignifikancia küszöbű, nemre és korra korrigált.

Az előzetes vizsgálatok alapján felépített modelljeink „jóságát” ebben az esetben is Strucutral Equation Modelling (SEM) segítségével teszteltük, mely során a 3.2.1. pont statisztikai bemutatásában ismertetett kritériumoknak megfelelő modellt fogadtuk el elemzéseink végén.

4. Eredmények

4.1. Az 1. vizsgálat eredményei: A COMT gén szerepe az impulzivitásban és kapcsolatuk a depresszió kialakulásához

A vizsgálat során a budapesti, a manchesteri és a kombinált populációban vizsgáltuk, valamint modelleztük a COMT gén, az impulzivitás, a kognitív teljesítmény és a depresszió kapcsolatát. A vizsgálat két szintből állt, az első szintben a magyar és a manchesteri kohort is részt vett, a második szint vizsgálatait az angol mintán történtek.

4.1.1. Populációs asszociációs vizsgálatok

A tag SNP-k önmagukban egyik populációban sem mutattak szignifikáns asszociációt sem az impulzivitással, sem a neuroticizmussal, sem az aktuális, sem az élettartam depresszióval.

A manchesteri populációban a haplotípus trend regresszió szignifikáns volt impulzivitásra ($p_{\text{perm}}=0,003$), míg más fenotípusokra nem (neuroticizmus $p_{\text{perm}}=0,142$; aktuális depresszió $p_{\text{perm}}=0,325$; élettartam depresszió alapján $p_{\text{perm}}=0,760$; 7. Táblázat). A COMT gén és az impulzivitás közötti összefüggés szignifikáns maradt Bonferroni korrekció után is ($p<0,0125$). COMT haplotípusok 1,29%-át magyarázták az impulzivitás varianciájának és a T,G,G^(V),C haplotípus szignifikáns preventív hatást mutatott ($p=0,001$; 7. Táblázat).

A budapesti mintában a haplotípus trend regresszió az impulzivitással összefüggésben hasonlóan a manchesteri eredményekhez szignifikáns lett ($p_{\text{perm}}=0,038$), azonban az összefüggés nem élte túl a Bonferroni korrekciót. Ennek ellenére ez az eredmény alátámasztja a manchesteri mintában talált összefüggést. További szignifikáns összefüggést találtunk haplotípus trend regresszió és az akutális depressziós tünetek között ($p_{\text{perm}}=0,008$; 7. Táblázat, 12. Ábra), míg a neuroticizmussal ($p_{\text{perm}}=0,221$) és az élettartam depresszióval ($p_{\text{perm}}=0,772$; 7. Táblázat) ebben a mintában sem mutatott szignifikáns összefüggést a haplotípus regresszió. A COMT haplotípusok 1,19%-át magyarázták az impulzivitás varianciájának és a C,G,A^(M),C rizikóhaplotípusként viselkedett a mintában ($p=0,002$; 8. Táblázat). Az aktuális depressziós tünetek varianciáját 1,64%-ban magyarázták a COMT haplotípusok, melyek közül a T,G,G^(V),C

rizikó haplotípusként viselkedett ($p=0,001$). Ebben az esetben ennek a haplotípusnak az iránya ellenkező volt, mint az impulzivitással való összefüggés esetén (8. Táblázat).

A 8. Ábrán láthatjuk az impulzivitás pontszámok és a haplotípusok közötti összefüggést a machesteri, a budapesti és a kombinált mintán. Amennyiben a két populációt összevonva végeztünk haplotípus trend regressziót, szignifikáns összefüggést találtunk a COMT és az impulzivitás pontszámok között ($p_{\text{perm}}=0,006$). Ebben az esetben a COMT haplotípusok nem mutattak összefüggést az aktuális depressziós tünetekkel ($p_{\text{perm}}=0,647$), neuroticizmussal ($p_{\text{perm}}=0,867$) és az élettartam depresszióval sem ($p_{\text{perm}}=0,848$; 7. Táblázat).

7. Táblázat: Teljes haplotípus asszociáció a különböző fenotípusok között

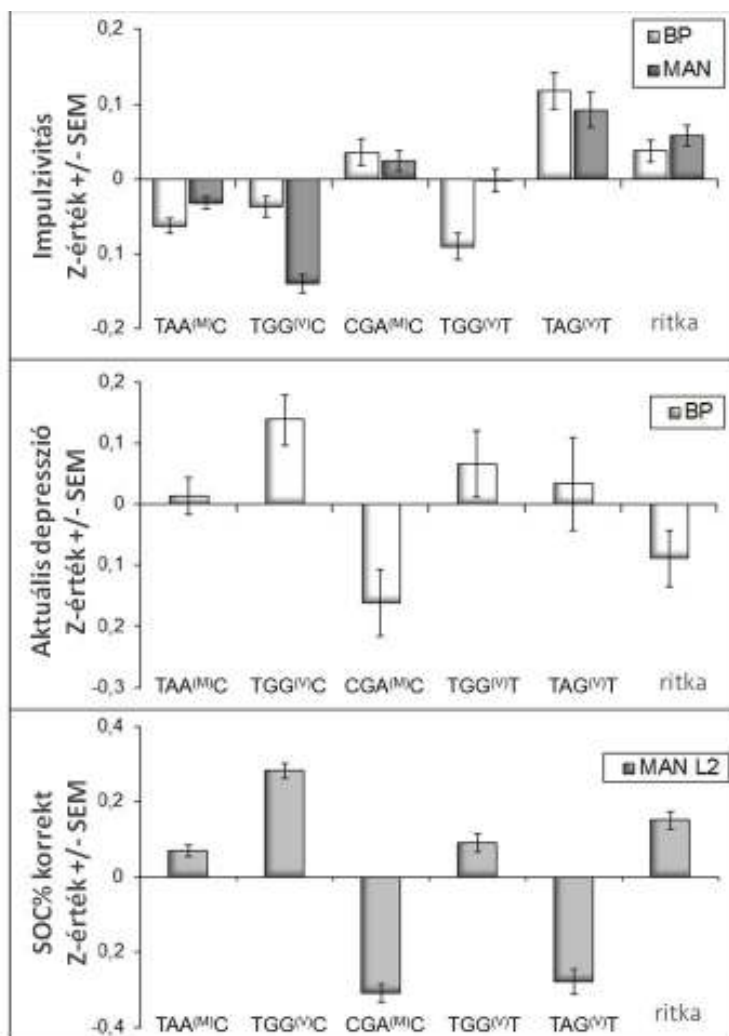
<i>teljes vs. redukált modell</i>				
Manchester				
	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>p (perm)</i>
impulzivitás	3,416	7, 2	0,005	0,003*
neuroticizmus	1,670	7, 2	0,139	0,142
aktuális depresszió	1,178	7, 2	0,318	0,325
	<i>Chi²</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>p (perm)</i>
élettartam depresszió	2,489	7, 2	0,778	0,76
Budapest				
	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>p (perm)</i>
impulzivitás	2,275	7, 2	0,045	0,038
neuroticizmus	1,431	7, 2	0,210	0,221
aktuális depresszió	3,104	7, 2	0,009	0,008*
	<i>Chi²</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>p (perm)</i>
élettartam depresszió	2,627	7, 2	0,757	0,772
Kombinált				
	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>p (perm)</i>
impulzivitás	3,066	7, 2	0,009	0,006*
neuroticizmus	0,390	7, 2	0,856	0,867
aktuális depresszió	0,671	7, 2	0,646	0,647
	<i>Chi²</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>p (perm)</i>
élettartam depresszió	2,091	7, 2	0,836	0,848

*= Bonferroni korrekciót túlélő *p* értékek

8. Táblázat: *Specifikus haplotípus hatások a haplotípus asszociációs vizsgálatokban az impulzivitásra*

<i>Haplotípus regresszió</i>		Manchester		
<i>Regresszor</i>	<i>Frekvencia</i>	<i>B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
TAA^(M)C	30,86%	-0,044	-1,490	0,136
TGG^(V)C	17,70%	-0,127	-3,361	0,001
CGA^(M)C	12,80%	0,039	0,706	0,480
TGG^(V)T	11,26%	0,054	1,236	0,214
TAG^(V)T	5,23%	-0,054	-0,516	0,606
rare	22,15%			
<i>p (teljes vs. redukált modell):</i>				0,005
<i>p (permutáció után):</i>				0,003
Budapest				
<i>Regresszor</i>	<i>Frekvencia</i>	<i>B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
TAA^(M)C	31,86%	0,042	1,438	0,151
TGG^(V)C	16,63%	0,075	1,686	0,092
CGA^(M)C	10,32%	0,184	3,134	0,002
TGG^(V)T	11,78%	0,047	0,974	0,330
TAG^(V)T	5,61%	0,119	1,393	0,164
rare	23,79%			
<i>p (teljes vs. redukált modell):</i>				0,045
<i>p (permutáció után):</i>				0,038
Kombinált				
<i>Regresszor</i>	<i>Frekvencia</i>	<i>B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
TAA^(M)C	31,29%	-0,005	-0,245	0,807
TGG^(V)C	17,30%	-0,042	-1,441	0,144
CGA^(M)C	11,79%	0,112	2,722	0,007
TGG^(V)T	11,44%	0,050	1,517	0,126
TAG^(V)T	5,33%	0,038	0,563	0,573
rare	22,85%			
<i>p (teljes vs. redukált modell):</i>				0,009
<i>p (permutáció után):</i>				0,006

12. Ábra: Szignifikáns haplotípus hatások (A) az impulzivitás pontszámokra a vizsgált populációkban, (B) a budapesti populáció aktuális depresszió pontszámaira (BSI), (C) a visszahívott manchesteri populáció kognitív teszt (SOC) pontszámaira



4.1.2. Impulzivitás, COMT, depresszió

A vizsgálat következő lépéseként az impulzivitás és depresszióhoz kapcsolódó fenotípusok közötti összefüggést vizsgáltuk meg. Azok a személyek, akik a háttérkérdőívben depressziós epizódról számoltak be (élettartam depresszió), szignifikánsan magasabb pontszámot értek el az impulzivitás skálán mind a manchesteri ($F=48,36$, $df=1,1264$, $p<0,001$; $n_{depr}=674$, $n_{komb}=593$), mind a budapesti ($F=7,56$, $df=1,938$, $p=0,006$; $n_{depr}=182$, $n_{komb}=760$) populációban is. Az impulzivitás pozitívan korrelált a neuroticizmus pontszámokkal (Manchester: Pearson $R=0,25$, $p<0,001$; Budapest: Pearson $R=0,30$, $p<0,001$) és az aktuális depresszióval (Manchester: Pearson $R=0,32$, $p<0,001$; Budapest: Pearson $R=0,23$, $p<0,001$) is.

Kapott eredményeink és az irodalmi adatok alapján alkottuk meg az előzetes SEM modellünket, melyet az összevont populáció adatain vizsgáltunk meg. Összesen 2193 személyt vontunk be így a vizsgálatba. Feltételeztük, hogy az impulzivitás növeli a neuroticizmust és ezen keresztül az aktuális depressziót, valamint az élettartam depressziót is. A legjobb (best fit) modellt ($CMIN=6,905$, $df=7$, $CMIN/df=0,986$, $CFI=1,000$, $RMSEA<0,001$) a 13. Ábra mutatja be. A modell az aktuális depresszió varianciájának (R^2) 35%-át, míg az élettartam depresszió 19%-át magyarázza. A modell abban az esetben is megfelelőnek bizonyult, amikor a két populációt külön-külön is megvizsgáltuk (Budapest: $CMIN=8,596$, $df=7$, $CMIN/df=1,228$, $CFI=0,997$, $RMSEA=0,016$; Manchester: $CMIN=10,845$, $df=7$, $CMIN/df=1,549$, $CFI=0,997$, $RMSEA=0,021$).

A modell alapján tovább vizsgáltuk a lehetséges intermedier fenotípusokat a COMT, impulzivitás és depresszió között. Ezekhez a vizsgálatokhoz a visszahívott populáció esetében használt, a PFC végrehajtó funkcióit mérő SOC teszt eredményeit használtuk.

4.1.3. COMT haplotípusok és a kognitív teszt közötti kapcsolat

A vizsgálat során kizárólag a SOC% és az rs933271 C allélja között találtunk szignifikáns allélikus asszociációt ($p_{perm}=0,036$). Ugyancsak szignifikáns asszociációt kaptunk a SOC% és a COMT gén haplotípusai között haplotípus trend regresszióval ($p_{perm}=0,028$, magyarázott variancia 5,98%; 9. Táblázat). Annak ellenére, hogy ez az összefüggés nem élte túl a Bonferroni korrekciót, valamint önmagában egyik haplotípus

sem mutatott szignifikáns asszociációt a SOC%-al, érdekes eredmény, hogy mind a manchesteri, mind a budapesti mintában azok a haplotípusok, melyek növelték az impulzivitás pontszámokat, ebben a vizsgálatban csökkent SOC% értékekkel függtek össze, és fordítva (12. Ábra).

Vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns összefüggést a teljes COMT haplotípusok és a SOC-ITT között ($p_{\text{perm}}=0,197$, 10. Táblázat).

9. Táblázat: Haplotípus hatás a haplotípus asszociáció és a budapesti kohort depressziós tünetei (BSI), valamint a visszahívott manchesteri kohort kognitív eredményire (SOC)

Haploípus		Aktuális depresszió (BSI)				SOC%			
regresszió		Budapest				Visszahívott populáció			
Regresszor	Frekvencia	B	t	p	Frekvencia	B	t	p	
TAA^(M)C	31,9%	0,07	0,86	0,39	32,3%	0,05	0,99	0,32	
TGG^(V)C	16,6%	0,44	3,24	0,001	17,6%	0,08	1,47	0,14	
CGA^(M)C	10,3%	-0,19	-1,07	0,28	11,3%	-0,09	-0,88	0,38	
TGG^(V)T	11,8%	-0,01	-0,07	0,94	11,4%	0,13	1,89	0,06	
TAG^(V)T	5,6%	0,31	1,19	0,23	6,9%	-0,15	-1,6	0,11	
ritka	23,89%				20,5%				
<i>p (teljes vs. redukált modell)</i>				0,009	<i>p (teljes vs. redukált modell)</i>				0,03
<i>p (permutáció után)</i>				0,008	<i>p (permutáció után)</i>				0,03

10. Táblázat: Teljes haplotípus asszociáció a SOC teszt eredményeivel

	teljes vs. redukált modell		Visszahívott populáció		
	F	df	p	p (perm)	
SOC%	2,468	7, 2	0,034	0,028	
SOC_ITT	1,493	7, 2	0,194	0,197	

4.1.4. Végrehajtó funkciók, impulzivitás, depresszió

A vizsgálat végén megvizsgáltuk az összefüggést a kognitív teszt eredményei, az impulzivitás és a depresszió között. A manchesteri visszahívott populációban a gyógyult depressziósok magasabb pontszámot értek el a NEO-PI-R neuroticizmus impulzivitás alskáláján ($F=7,25$, $df=1,200$, $p=0,008$; $n_{depr}=101$, $n_{komb}=106$). Az eredmény arra enged következtetni, hogy az emelkedett impulzivitás lehetséges vonás szintű markerként tekinthető MDD-ben. Ezt a feltételezést nem támasztja alá az az eredményünk, mely szerint a SOC teszten elért pontszám független a klinikai teszt alapján adott MDD diagnózistól (SOC-ITT: $F=0,43$, $df=1,188$, $p=0,51$; SOC%: $F=0,03$, $df=1,188$, $p=0,87$). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a SOC% nem vonás markere az MDD-nek.

A NEO-PI-R neuroticizmus impulzivitás skálája és az Eysenck-féle impulzivitás skála szignifikáns korrelációt mutatott ($n=113$, Pearson $R=0,48$, $p<0,001$), míg az IVE nem mutatott szignifikáns összefüggést a SOC teszt eredményeivel. A NEO-PI-R neuroticizmus impulzivitás skála és a SOC-ITT szignifikáns negatív korrelációt mutatott ($n=190$, Pearson $R=-0,22$, $p=0,003$), a SOC-ITT szintén korrelált a SOC%-kal ($n=192$, Pearson $R=0,18$, $p=0,014$). A korrelációkat az 11. Táblázat foglalja össze.

11. Táblázat: Fenotípusok Pearson-féle korrelációs koefficiensei a visszahívott populációban

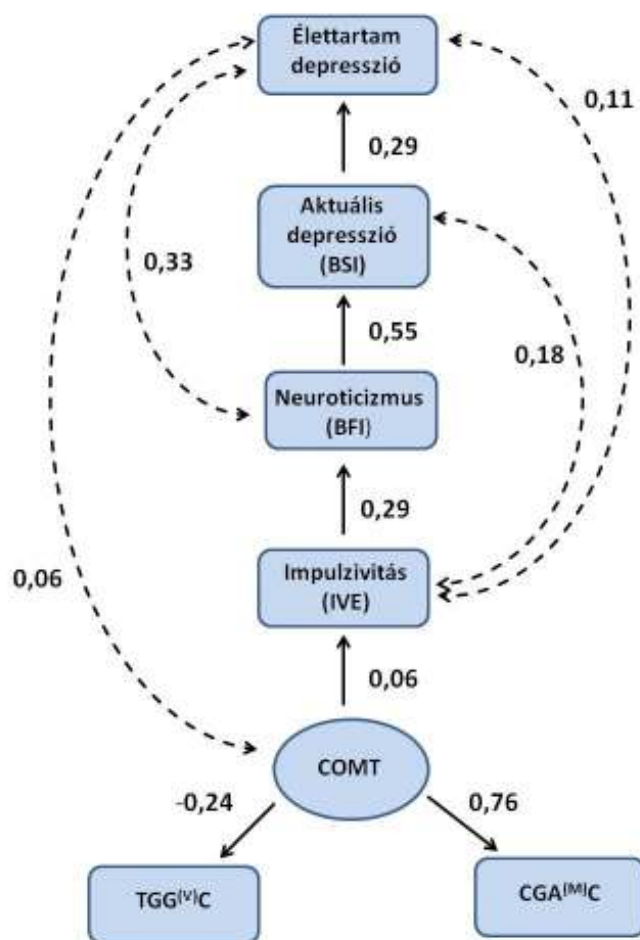
Pearson R	1	2	3	4	5	6
1 impulzivitás skála (NEO-PI-R)	1					
2 neuroticizmus skála (NEO-PI-R)	0,57**	1				
3 depressziós tünetek (BSI)	0,18*	0,54**	1			
4 depressziós tünetek (MADRS)	0,29**	0,53**	0,41**	1		
5 SOC-ITT	-0,22*	-0,11	-0,09	-0,03	1	
6 SOC%	-0,06	-0,07	0,06	-0,08	0,18*	1

* $p<0,05$; ** $p<0,001$

Az eddigi eredmények alapján az összevont populáció SEM modelljét (13. Ábra) úgy módosítottuk, hogy segítségével megvizsgálhassuk a végrehajtó funkciók, az impulzivitás és a depresszió kapcsolatát. 189 személy esetén minden szükséges adat rendelkezésünkre állt az analízishez. Feltételezésünk szerint az impulzivitás növeli a

neuroticizmust, és ezen keresztül az aktuális és az élettartam depressziót is az első SEM modellhez hasonlóan. A MADRS által mért depressziós tünetek (melyek a vizsgáló által adott depresszió pontszámot szolgáltatták) és a BSI által mért depressziós tünetek (a résztvevő által kitöltött önbevallós kérdőív alapján adott pontszám) között direkt összefüggést találtunk modellünkben (mind a kettő teszt az aktuális depressziót méri). További hipotézisünk volt, hogy a végrehajtó funkció fordított arányban áll az impulzivitással és mind az impulzivitást, mind a végrehajtó funkciókat befolyásolja a COMT gén. A legjobb modellben (best fit model) (CMIN=21,433, df=26, CMIN/df=0,824, CFI=1,000, RMSEA<0,001; 14. Ábra) az impulzivitás nem mutatott tovább összefüggést a depressziós tünetekkel (BSI) és a MDD diagnózissal (MADRS), a végrehajtó funkciók (SOC%) azonban pozitívan korreláltak az aktuális depressziós tünetekkel (BSI). A modell az BSI segítségével mért depressziós tünetek varianciájából (R^2) 20%-ot, a MADRS által mért depressziós tünetek varianciájából 29%-ot, míg az MDD diagnózisból 16%-ot magyarázott.

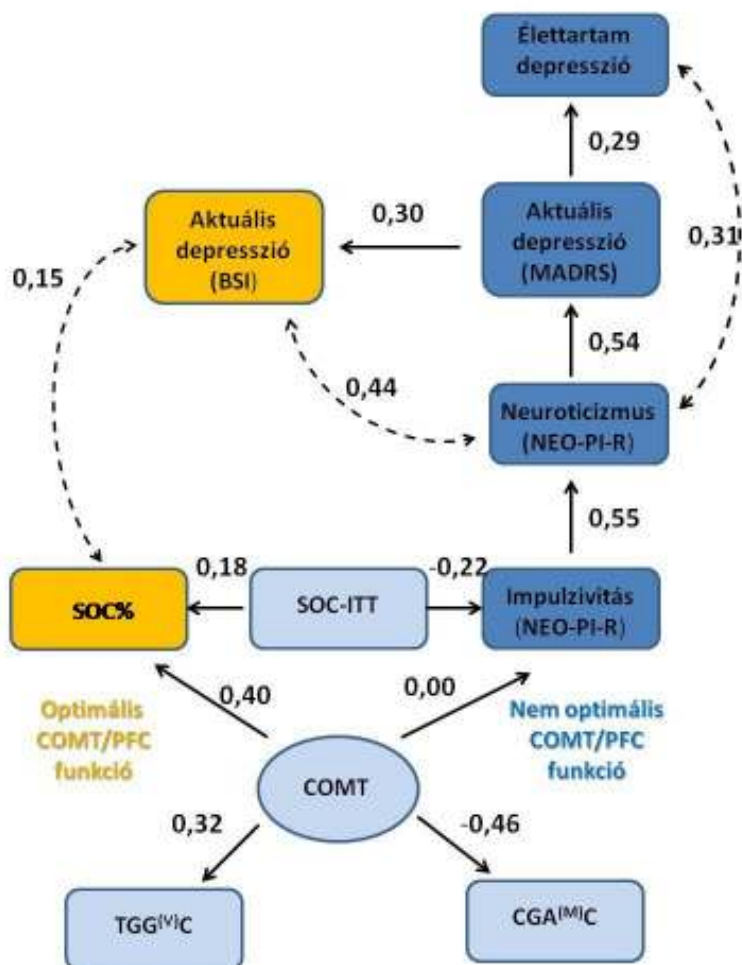
13. Ábra: Vizsgált változók közötti kapcsolat rendszert tesztelő SEM modell



Folyamatos nyíl: regressziók

Szaggatott nyíl: korrelációk

14. Ábra: A visszahívott populáció adatainak összefüggését szemléltető SEM modell



Folyamatos nyíl: regressziók

Szaggatott nyíl: korrelációk

4.2. A 2. vizsgálat eredményei: A COMT gén szerepe a rumináció kialakulásában, kapcsolatuk a depresszió kialakulásához

A vizsgálat során a budapesti, a manchesteri és a kombinált populációban vizsgáltuk a COMT gén és a rumináció kapcsolatát.

4.2.1. Haplotípus asszociációs vizsgálat eredményei

A haplotípus asszociációs vizsgálatok nem mutatottak szignifikáns asszociációt egyik vizsgált populációban sem a ruminációs pontszámokkal összefüggésben.

4.2.2. A teljes haplotípus asszociáció ruminációval

A budapesti populációban a haplotípus asszociáció szignifikáns volt ruminációra ($p_{\text{perm}}=0,023$), míg a manchesteri és a kombinált populációban nem (Manchester $p_{\text{perm}}=0,937$, Kombinált $p_{\text{perm}}=0,544$). Az eredményeket a 12. Táblázat mutatja.

12. Táblázat: Teljes haplotípus asszociáció ruminációval

<i>teljes vs. redukált modell</i>					
		<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>p(perm)</i>
<i>rumináció</i>	Budapest	2,888	7, 2	0,013	0,02
	Manchester	0,238	7, 2	0,945	0,937
	Kombinált	0,7879	7, 2	0,558	0,544

A budapesti minta eredményei

Az rs740603 és az rs4646316 haplotípus tag SNP-k mutattak szignifikáns asszociációt a ruminációs pontszámokkal recesszív modell esetén, míg a Val/Met polimorfizmus egyik modellben sem eredményezett szignifikáns asszociációt a ruminációs pontszámokkal ($p_{\text{add}}=0,907$, $p_{\text{dom}}=0,667$, $p_{\text{rec}}=0,808$). A haplotípus trend regresszió rumináció esetében szignifikáns volt ($p_{\text{perm}}=0,02$), a COMT haplotípusok a rumináció pontszám 1,44%-át magyarázták. A TAA^(M)C ($p=0,03$) és a TGG^(V)C ($p=0,02$) haplotípusok szignifikáns rizikó haplotípusként jelentek meg, míg a TGG^(V)T trend-szerűen jelentkezett ($p=0,09$), mint lehetséges protektív haplotípus. Ez az eredmény alátámasztja azt a feltételezést, miszerint a Valin/Metionin hordozás önmagában nem gyakorol elég erős hatást a kognitív stílusra. Vizsgáltunkban két, egy

esetben Valint, másik esetben Metionint tartalmazó haplotípus mutatott szignifikáns, egyező irányú összefüggést a rumináció pontszámokkal. A haplotípusok rumináció pontszámokra gyakorolt hatása a 15. Ábrán látható. Az ábra összehasonlítás képpen a COMT gén haplotípusainak impulzivitásra gyakorolt hatását is mutatja a budapesti mintában.

A haplotípusok ruminációs pontszámokra gyakorolt hatását a 12. és a 14. Táblázatban foglaltuk össze.

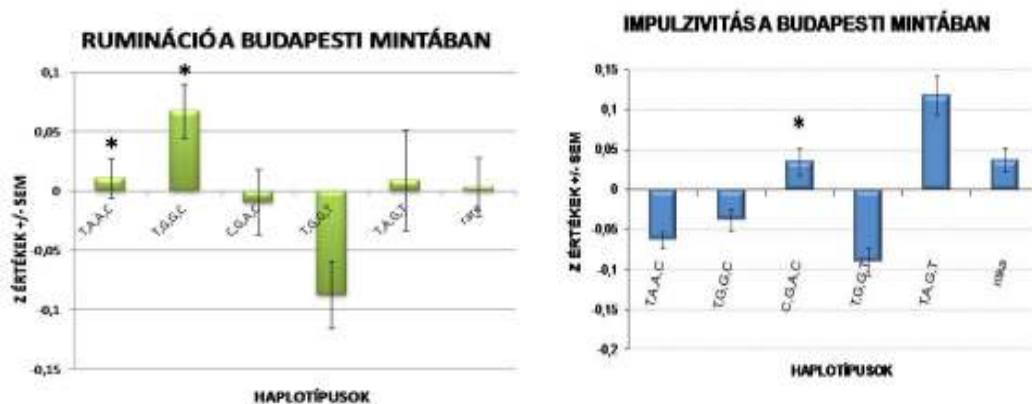
A manchesteri és a kombinált minta eredményei

Sem a manchesteri, sem a kombinált minta esetében nem kaptunk szignifikáns eredményeket haplotípus trend regresszió esetén (14. Táblázat).

13. Táblázat: *Az egyes haplotípusok hatása a rumináció és haplotípus asszociációs vizsgálatban*

Budapest				
<i>Regresszor</i>	<i>%</i>	<i>B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
T,A,A ^(M) ,C	31,9	0,14	2,2	0,03
T,G,G ^(V) ,C	16,5	0,23	2,46	0,02
C,G,A ^(M) ,C	10,3	-0,04	-0,28	0,78
T,G,G ^(V) ,T	11,9	-0,17	-1,71	0,09
T,A,G ^(V) ,T	5,6	0,17	0,92	0,36
ritka	23,7			

15. Ábra: A COMT gén haplotípusainak hatása a rumináció és impulzivitás pontszámokra



*= $p < 0,05$

4.2.3. Egészséges és depressziós személyek vizsgálata

Mivel a depressziós betegek aránya szignifikánsan magasabb volt ($\chi^2=304$, $df=1$, $p<0,001$) a manchesteri populációban, ezért feltételeztük, hogy a COMT gén hatása ruminációra erősebb az egészséges személyekben, mint a depressziósakban.

A következő lépésben megvizsgáltuk, hogy az egészséges és a depressziós személyek különböznek-e a rumináció és a COMT gén kapcsolata szempontjából a kombinált mintában. Az élettartam depressziót mérő háttérkérdőív alapján választottuk ketté a vizsgált populációkat. A kombinált minta esetében trend szintű különbséget találtunk a depressziós és a nem depressziós csoport között ($p_{perm}=0,065$), míg a depressziós alcsoportban nincs összefüggés ($p_{perm}=0,772$). Az eredményeket a 14. Táblázat foglalja össze.

14. Táblázat: Teljes haplotípus asszociáció ruminációval depressziós és egészséges személyekben

teljes vs. redukált modell					
		<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>p(perm)</i>
<i>rumináció</i>	<i>egészséges</i>	1,98	7, 2	0,078	0,065
	<i>depressziós</i>	0,49	7, 2	0,777	0,772

4.3. A 3. vizsgálat eredményei: az impulzivitás és rumináció szerepe a depresszió kialakulásában.

A vizsgálat során a budapesti, a manchesteri és a kombinált mintán elemeztük az (előző fejezetekben ismertetett, COMT génnel összefüggésben vizsgált) impulzivitás és rumináció fenotípusok kapcsolatát a depresszióval. A vizsgálat további részében ezen fenotípusok összefüggését térképeztük föl a gyermekkori és a súlyos életeseményekkel összefüggésben.

4.3.1. A rumináció és impulzivitás összefüggése a gyermekkori- és negatív életeseményekkel, szorongással, neuroticizmussal, valamint a depresszióval

Vizsgálataink során a legerősebb korrelációt a rumináció és az aktuális depresszió (Pearson $R=0,581$, $p<0,001$) pontszámokkal kapcsolatban találtuk, azonban az összes vizsgált fenotípus még ha gyengén is, de pozitívan korrelált az impulzivitás és rumináció pontszámokkal is (15. Táblázat). Az aktuális depressziót mutató pontszámok variabilitásának 34%-át, míg a neuroticizmus pontszámok variabilitásának 31%-át magyarázza a rumináció. Annak ellenére, hogy a többi esetben ennél gyengébb összefüggéseket találtunk a vizsgált változók között, a kapott értékek alapján mind az impulzivitás, mind a rumináció befolyásolja a kiválasztott fenotípusokat.

15. Táblázat: Korrelációk az impulzivitás és rumináció pontszámokkal

	Kombinált populáció			
	Impulzivitás		Rumináció	
	<i>Pearson R</i>	<i>p</i>	<i>Pearson R</i>	<i>p</i>
<i>Gyerekkori életesemény</i>	0,168	<0,01	0,272	<0,01
<i>Súlyos életesemény</i>	0,187	<0,01	0,248	<0,01
<i>Szorongás</i>	0,317	<0,01	0,552	<0,01
<i>Élettartam depresszió</i>	0,206	<0,01	0,432	<0,01
<i>Aktuális depresszió</i>	0,338	<0,01	0,581	<0,01
<i>Rumináció</i>	0,246	<0,01		<0,01

4.3.2. Az alacsony, illetve magas impulzivitás-rumináció pontszámokkal jellemezhető csoportok összehasonlítása

A továbbiakban az eddig vizsgált fenotípusok közötti kapcsolatokat vizsgáltuk azzal a céllal, hogy azon fenotípusok depresszióval való kapcsolatát elemezzük új, depresszióhoz közeli intermedier fenotípusokkal kiegészítve, melyek COMT gén haplotípusaival való összefüggését az előzőekben már feltérképeztük.

A vizsgálat első részében a vizsgált populációkon belül négy csoportot alakítottunk ki az alacsony, illetve magas impulzivitás és ruminációs pontszámokkal rendelkező személyekből. Az alacsony pontszámokkal rendelkező csoportokba mind az impulzivitás, mind a rumináció esetében a medián alatt elhelyezkedő személyek kerültek (IaRa), míg a medián fölötti pontszámokat elérők a magas impulzivitás, illetve rumináció csoportba kerültek (ImRm). További két csoportot alkottak azok a személyek, akiknél az impulzivitás alacsony volt, a rumináció magas (IaRm), illetve fordítva (ImRa). Az impulzivitás esetén a medián a budapesti mintában 0,263, a manchesteri mintában 0,368 volt. A rumináció esetében a medián budapesti mintában 1,9, a manchesteriben 2,2 volt, tehát az e fölötti pontszámú személyek kerültek a magas csoportokba, míg az ez alatti pontszámmal rendelkezők az alacsony csoportokba. Az elemszámokat a 16. Táblázat mutatja.

A vizsgálat következő lépésében a négy csoportot vizsgáltuk meg az aktuális depresszióval, valamint a depresszióval bizonyítottan összefüggő egyéb fenotípusokkal, így a gyermekkori életeseményekkel, a súlyos életeseményekkel és a szorongással kapcsolatban. A vizsgálatot az összevont populáción, illetve külön-külön a budapesti és a manchesteri populáción is elvégeztük ANOVA elemzéssel, Bonferroni korrekcióval. A Bonferroni korrekció után a csoportok közötti különbségek minden esetben szignifikánsak maradtak. A csoportok közötti különbségeket a 16. Ábra mutatja. A fenotípus csoportokban előforduló különböző kórképek IaRa csoporthoz, mint legalacsonyabb rizikójú fenotípushoz viszonyított arányát a 17. Táblázat mutatja. A táblázatban mind a három populációs kohortban az IaRa fenotípust vettem viszonyítási alapnak, így ennek értéke minden esetben 1. A további fenotípus csoportok előfordulási aránya ehhez az értékhez való viszonyulást mutatja (tehát a 2-es érték kétszeres előfordulást jelent az IaRa fenotípus csoporthoz képest).

16. Táblázat: Az alacsony- és magas impulzivitás, illetve ruminációval jellemezhető csoportok elemszámai

ÉLETTARTAM DEPRESSZIÓ						
	Kombinált		Budapest		Manchester	
	<i>Százalék</i>	<i>n</i>	<i>Százalék</i>	<i>n</i>	<i>Százalék</i>	<i>n</i>
IaRa	7,9%	203	2,9%	31	11,5%	172
IaRm	12,2%	315	7,2%	78	15,9%	237
ImRa	6,4%	164	2,7%	29	9%	135
ImRm	14,3%	368	8,2%	89	18,7%	279
Total	40,7%	1050	20,9%	227	55,1%	823
AKTUÁLIS DEPRESSZIÓ						
	Kombinált		Budapest		Manchester	
	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>
IaRa	0,41±0,53	808	0,24±0,32	313	0,51±0,60	495
IaRm	1,06±0,93	580	0,74±0,77	241	1,28±0,98	339
ImRa	0,61±0,70	495	0,38±0,48	200	0,76±0,78	295
ImRm	1,49±0,92	617	0,92±0,84	256	1,88±1,03	361
Total	0,86±0,92	2500	0,56±0,68	1010	1,07±1,00	1490
SZORONGÁS						
	Kombinált		Budapest		Manchester	
	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>
IaRa	0,44±0,53	808	0,36±0,41	313	0,48±0,60	495
IaRm	1,09±0,91	580	0,93±0,80	241	1,21±0,96	339
ImRa	0,63±0,67	495	0,49±0,50	200	0,72±0,75	295
ImRm	1,49±1,05	617	1,03±0,77	256	1,81±1,10	361
Total	0,89±0,91	2500	0,69±0,70	1010	1,02±1,00	1490

GYERMEKKORI ÉLETESEMÉNYEK						
	Kombinált		Budapest		Manchester	
	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>
IaRa	2,51±2,76	808	2,21±2,50	314	2,70±2,90	494
IaRm	3,74±3,57	577	3,19±3,22	241	4,13±3,76	336
ImRa	2,97±3,18	494	2,40±2,77	199	3,35±3,37	295
ImRm	4,37±3,81	612	3,35±3,09	254	5,09±4,10	358
Total	3,34±3,39	2491	2,77±2,93	1008	3,73±3,63	1483

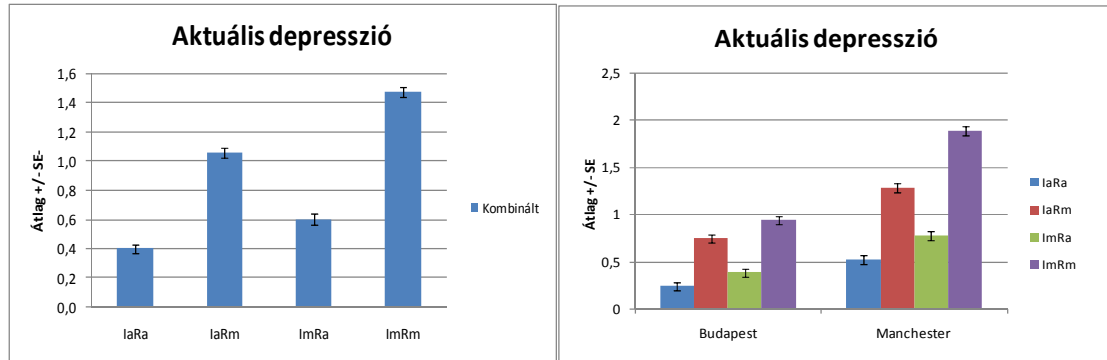
SÚLYOS ÉLETESEMÉNYEK						
	Kombinált		Budapest		Manchester	
	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>	<i>Átlag±Szórás</i>	<i>n</i>
IaRa	0,90±1,04	809	0,84±1,03	314	0,94±1,05	495
IaRm	1,35±1,38	581	1,26±1,13	242	1,41±1,43	339
ImRa	1,19±1,22	494	0,99±1,08	199	1,32±1,29	295
ImRm	1,61±1,50	615	1,39±1,24	254	1,77±1,64	361
Total	1,24±1,31	2499	1,11±1,18	1009	1,33±1,38	1490

17. Táblázat: *Az alacsony-magas impulzivitás-ruminációs csoport depresszióval összefüggő fenotípusainak aránya*

	Kombinált				Budapest				Manchester			
	IaRa	IaRm	ImRa	ImRm	IaRa	IaRm	ImRa	ImRm	IaRa	IaRm	ImRa	ImRm
Élettartam depresszió	1	2	1	2	1	3	2	4	1	2	1	2
Visszatérő depresszió	1	3	2	3	1	7	3	9	1	2	1	3
Öngyilkosság	1	3	2	5	1	7	5	12	1	3	2	6
Szorongás	1	2	1	3	1	2	1	3	1	2	1	3
Drog, vagy alkohol probléma	1	2	2	6	1	2	1	5	1	2	2	5

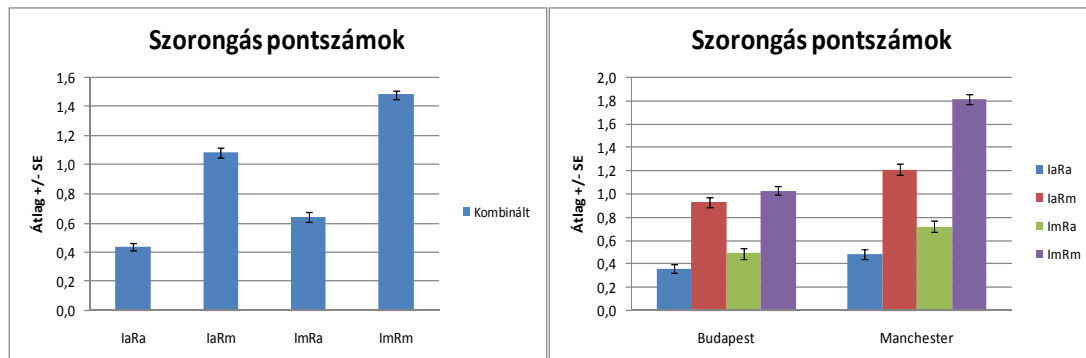
16. Ábra: Alacsony-magas impulzivitás és rumináció pontszámokkal jellemezhető csoportok összehasonlítása a kombinált, budapesti és manchesteri mintán. A Bonferroni korrekció után a csoportok közötti különbségek minden esetben szignifikánsak maradtak.

A) Aktuális depresszió (BSI) szempontjából



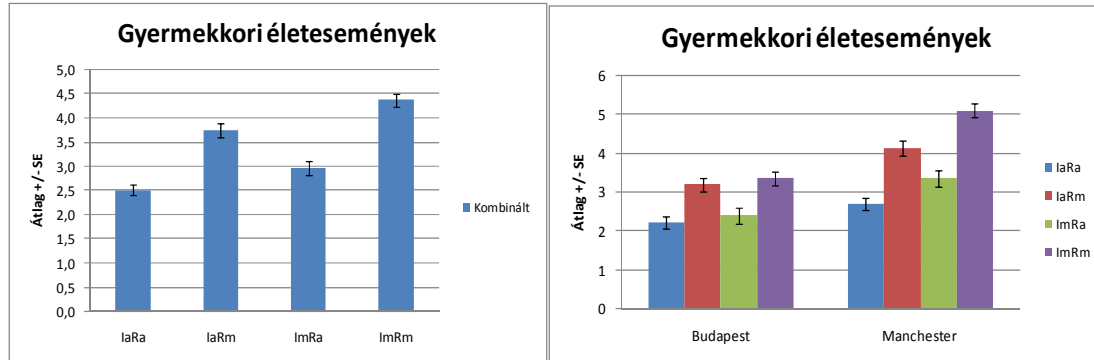
	Kombinált	Budapest	Manchester
<i>F</i>	219,9	69,14	182,1
<i>df</i>	3	3	3
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001

B) szorongás pontszámok (BSI) szempontjából



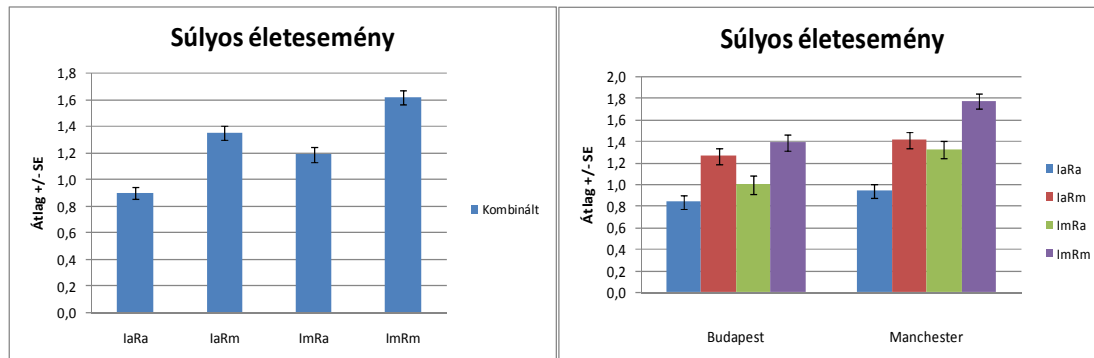
	Kombinált	Budapest	Manchester
<i>F</i>	213,5	66,4	165,7
<i>df</i>	3	3	3
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001

C) Gyermekkori életesemények (CHQ) szempontjából



	<i>Kombinált</i>	<i>Budapest</i>	<i>Manchester</i>
<i>F</i>	50,7	12,3	40,7
<i>df</i>	3	3	3
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001

D) Súlyos életesemények (THL) szempontjából



	<i>Kombinált</i>	<i>Budapest</i>	<i>Manchester</i>
<i>F</i>	29,6	11,8	17,9
<i>df</i>	3	3	3
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001

4.3.3. *A vizsgált fenotípusok kapcsolata SEM modellezéssel*

A vizsgálatot a manchesteri, a budapesti és a kombinált mintán is elvégeztük. A budapesti csoport esetében sikerült olyan modellt alkotni, amely megfelel a 3.2.1 pont statisztikai leírásában bemutatott szigorú kritériumoknak, míg a manchesteri és a kombinált populáció esetében a modell illeszkedése megfelelő volt, de nem minden paraméter érte el az ideális értéket. A három vizsgált populáció SEM adatait a 18. Táblázat foglalja össze.

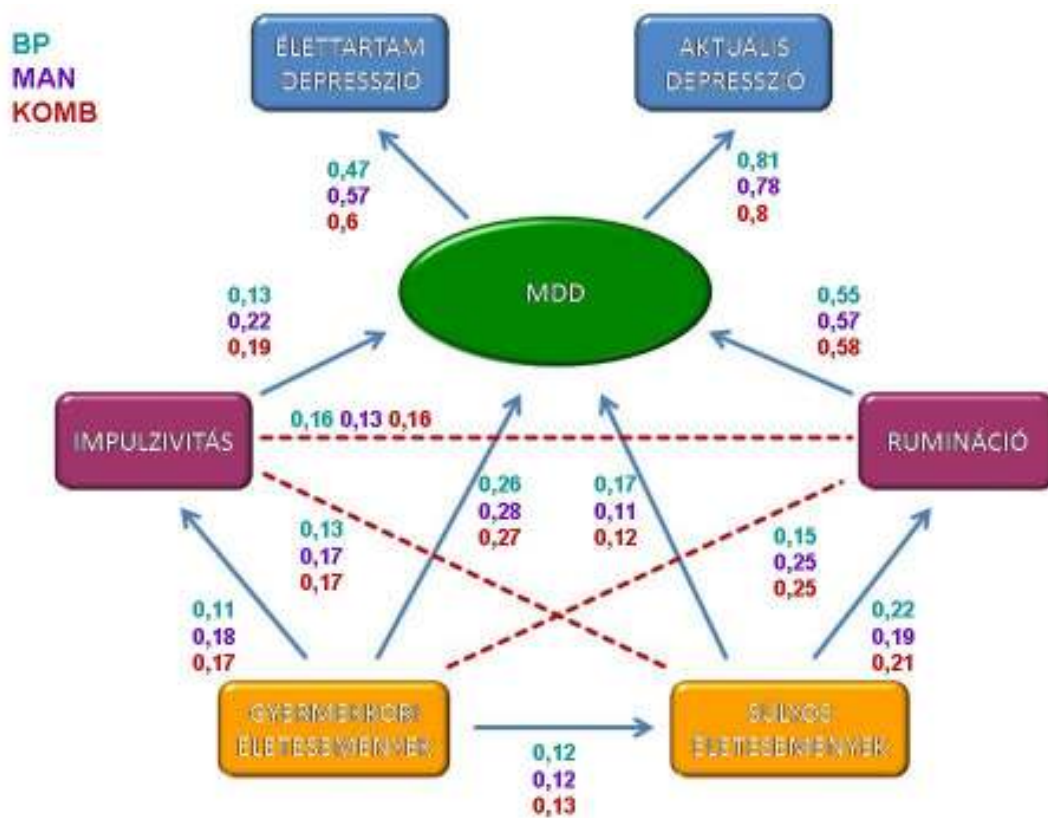
A vizsgálatban összesen 1037 személy vett részt a budapesti csoportból. Az eredeti SEM modell megalkotásához szükséges fenotípusok kiválasztásánál az első két vizsgálatban nyert adatokra, az előzetes eredményeinkre, illetve irodalmi adatokra támaszkodtunk. Az általunk kapott adatok alapján mind az impulzivitás, mind a rumináció lehetséges intermedier fenotípusként viselkedhet depresszióra való hajlam kialakulásánál, feltételezhetően a PFC által irányított végrehajtó funkciókon keresztül. Irodalmi adatok utalnak arra, hogy a gyermekkori életesemények, valamint a súlyos életesemények szintén növelhetik a hajlamot a depresszió kialakulására, így ezeket a fenotípusokat szintén változóként kezeltük vizsgálatunkban (Lazary et al 2008). Előzetes elképzelésünk az volt, hogy az impulzivitás és rumináció összefügg a depresszió pontszámokkal, míg a két új változó, a gyermekkori életesemények és a súlyos életesemények az impulzivitáson és rumináción keresztül kapcsolódik a depresszióhoz. A legjobb (best fit) modellt (CMIN=4,113, df=3, CMIN/df=1,371, CFI=0,999, RMSEA=0,019) a 17. Ábra mutatja. A modell az aktuális depressziós tünetek varianciájának (R^2) 65%-át, míg az élettartam depresszió 22%-át magyarázza. A SEM program egy származtatott depressziós pontszámot is kalkulált, ezt MDD-vel jelöltük.

Az MDD a modellben statisztikailag erős korrelációt mutatott az aktuális depresszióval ($R=0,8$), míg az élettartam depresszióval ($R=0,47$), a ruminációval ($R=0,55$) közepes korrelációt mutatott. Ugyanez volt igaz a súlyos életesemények és a rumináció ($R=0,21$), valamint a gyermekkori életesemények és az MDD ($R=0,27$) kapcsolatára.

18. Táblázat: A vizsgált populációk SEM mutatói

	CMIN	df	CMIN/df	CFI	RMSEA	Elemsszám
<i>Ideális *</i>	Minél alacsonyabb		≤ 2	$\geq 0,95$	$\leq 0,05$	
<i>Manchester</i>	7,261	3	2,42	0,997	0,32	1383
<i>Budapest</i>	4,113	3	1,731	0,999	0,019	1037
<i>Kombinált</i>	8,233	3	2,744	0,998	0,027	2420

* Ideális kritériumok (Byrne 2001)

17. Ábra: A rumináció, impulzivitás, életesemények és depresszió összefüggésének SEM modellje

Folyamatos kék nyíl: regressziók

Szaggatott piros nyíl: korrelációk

5. Megbeszélés

5.1. A COMT gén és az impulzivitás szerepe a depresszióra való hajlamra két különböző populációban

Vizsgálatunkban szignifikáns összefüggést mutattunk ki a COMT gén haplotípusai és az impulzivitás pontszámok között két európai csoportot (manchesteri, budapesti) magába foglaló mintán. Ez az összefüggés többszörös tesztelés (multiple testing) után is megmaradt a manchesteri populáció esetében, míg a budapesti mintában nem élte túl a korrekciót. Ez az eltérés a két populáció közötti különbséggel magyarázható (Juhasz et al 2012). A manchesteri kohortban szignifikánsan magasabb volt az élettartam depresszió, a pszichiátriai morbiditás és magasabbak voltak az impulzivitás pontszámok is a budapesti csoporthoz képest (2. Táblázat). Ezen különbségek ellenére a COMT gén haplotípusai mindkét populációban ugyan olyan irányú összefüggést mutattak az impulzivitás pontszámokkal (12. Ábra). A manchesteri visszahívott populációban ezeket az eredményeket továbbvizsgálva és kiegészítve a kognitív eredményekkel azt találtuk, hogy az impulzivitás lehetséges vonás szintű intermedier fenotípusként vehető figyelembe depresszió esetében. További pozitív korrelációt találtunk az impulzivitás és a depressziós hangulat között, mely eredmény összecseng korábbi, de kisebb elemszámú vizsgálatokkal (Corruble et al 2003; Corruble et al 1999; Peluso et al 2007; Strakowski et al 2010).

Annak ellenére, hogy az impulzivitás fontos összetevője a hangulatzavaroknak, komplexitása miatt nehéz definiálni és mérni. Mint ahogy már a bevezetőben említettük, az impulzivitást mérő kérdőívek sok esetben más aspektusát mérik a kérdéses fenotípusnak. Korábbi vizsgálatok alapján feltételezhetjük, hogy a depresszió az impulzivitás nem-tervezéses összetevőjével függ össze (Corruble et al 2003; Swann et al 2008). Az általunk használt kétféle impulzivitás kérdőív közül az Eysenck-féle kérdőív inkább az impulzivitás nem tervezett viselkedéses összetevőjét méri, míg a NEO-PI-R a türelmetlenség összetevőt ragadja meg (Whiteside 2001). Érdekes módon vizsgálatunk során a NEO-PI-R és a SOC teszt kezdeti gondolkodási mutatója esetén (SOC_ITT) kaptunk negatív korrelációt, mely eredmény arra enged következtetni, hogy

a türelmetlenség összetevő részben átfed az impulzivitás nem tervezett viselkedéses összetevőjével.

Annak ellenére, hogy vizsgálatunkban az impulzivitás és depresszió között összefüggést találtunk, ez az asszociáció ezen fenotípusok, valamint a COMT között korántsem egyértelmű. A kapcsolat közöttük sokkal inkább egy komplex hálózatként fogható fel, melybe egyéb faktorok is bekapcsolódnak. Ezt a bonyolult és soktényezős rendszert SEM modellezést használva vizsgáltuk és azt találtuk, hogy a COMT és az impulzivitás függetlenül és a neuroticizmuson keresztül is hat a depresszió kialakulására. Továbbá korábbi adatokkal, melyek a COMT és a kogníció kapcsolatát mutatták ki (Akil et al 2003; Egan et al 2001; Tunbridge et al 2006) egybehangzó asszociációt találtunk a végrehajtó funkciók vizsgálatával (a jól megoldott helyzetek aránya a SOC teszten, SOC%). Korábbi vizsgálatok azt találták, hogy a COMT haplotípusok közül a valin homozigóták, vagy heterozigóták esetében munkamemória tesztek alatt magasabb PFC aktiváció mutatkozott, mind a homozigóta metionin hordozóknál (Meyer-Lindenberg et al 2006). További kutatások eredményei alapján azt feltételeztük, hogy a haplotípus hatásának mintázata a SOC% esetében ellenkező irányú lesz az impulzivitással való összefüggéshez képest. Ezért a második modellünkben (14. Ábra) kapott eredmény, mely szerint a végrehajtó funkciók pozitívan korrelálnak a depressziós tünetekkel, meglepő. Lehetséges magyarázat, hogy a magasabb szintű végrehajtó funkciók kognitív inflexibilitáshoz, rigiditáshoz kapcsolódnak, melyek rizikófaktoroként viselkednek a depresszió megjelenésében, azaz második modellünk szerint mind az optimális, mind a nem optimális COMT funkciók hatást gyakorolhatnak a depresszióra való hajlamra és emiatt nehéz megkülönböztetni, illetve elválasztani egymástól a rizikó- és protektív genetikai variánsokat.

Ahogy a bevezetőben bemutatottuk, a COMT gén fontos szerepet játszik a PFC szinapszisaiban lévő DA eliminálásában (Chen et al 2004). A tónusos-fázisos DA elmélet szerint a PFC DA szintjének kettős hatása van a kognícióra. A tónusos DA szignalizáció elsődlegesen a D1 receptorokon keresztül a kogníció stabilitását növeli azáltal, hogy a kontrollálatlan, spontán váltásokat megakadályozza, míg a fázisos DA leginkább a D2 receptorokon keresztül a flexibilitást növeli úgy, hogy újból és újból frissíti az információkat, releváns új adatokat szolgáltatva további kognitív folyamatokhoz (Bilder et al 2004; Cools and D'Esposito 2011; Winterer and Weinberger

2004). A hipotézis szerint a PFC D1 receptorai negatív feedback-en keresztül szabályozzák a striatális DA szintet. A megnövekedett striatális DA szint fontos szerepet játszik az impulzivitásban (Buckholtz et al 2010; Colzato et al 2010). Minthogy az impulzivitás túlzott flexibilitással és a koncentrációs képesség csökkenésével jár, a végrehajtó funkciókat felmérő tesztek pedig stabilitást és koncentrációt igényelnek, az eredményeink, melyek alapján ellenkező irányú kapcsolat van az impulzivitás és a SOC% között, alátámasztják hipotézisünket. Ezért az aktívabb COMT gén variációk feltételezések szerint csökkentik a PFC DA szintjét és ezáltal növelik az impulzivitást, míg a kevésbé aktív variánsok növelik a PFC DA szintjét, mely egy optimális tartományban növeli a végrehajtó funkciókat (Elise C Rosa 2010; Nolan et al 2010a; Nolan et al 2010b; Rosa et al 2010).

Az elméletet számos kutatással igyekeztek alátámasztani, azonban az esetek túlnyomó részében nem sikerült egyértelmű összefüggést kimutatni a Val/Met polimorfizmus és a COMT gén, valamint az impulzivitás és végrehajtó funkciók között. A számos, egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmények egyik lehetséges magyarázat a COMT gén komplexitása (Mukherjee et al 2008). In vitro vizsgálatok bizonyították, hogy a COMT gén haplotípusainak erősebb funkcionális hatása volt, mint a Val/Met polimorfizmusnak önmagában. Ennek oka lehet a haplotípusok kifejezetebb hatása az mRNS stabilitásra, és ezen keresztül az enzim szintézisre. Ezt a feltételezést támasztja alá vizsgálatunk is, melynek során a leginkább, valamint a legkevésbé aktív haplotípusok egyaránt tartalmazták a Val allélt, míg a Met allélt hordozók intermedier fenotípust képviseltek. Ez a mintázat arra enged következtetni, hogy a polimorfizmusok a haplotípuson belül funkcionális kölcsönhatásban vannak egymással (Nackley et al 2006), mely eredmény összhangban van a mi eredményeinkkel. A COMT gén hatását vizsgáló, egymásnak ellentmondó eredmények közötti ellentét a fordított U-görbe elmélettel oldható föl, mely szerint a PFC DA szintje mind szub-, mind szuperoptimális szinten csökkenti a PFC működését (Goldman-Rakic et al 2000; Meyer-Lindenberg and Weinberger 2006; Tunbridge et al 2006). A COMT gén genetikai variánsainak kombinációi ezen a fordított U alakú görbén egyenletesen eloszló COMT funkciókat eredményezhetnek, megnehezítve ezzel az egyéni SNP-k hatásának meghatározását.

Eredményeinkben a végrehajtó funkció (SOC%) pozitív korrelációt mutatott a depressziós tünetekkel. További analízis után a budapesti populációban a COMT és a

depressziós tünetek közötti haplotípus asszociáció szintén hasonló irányú mintázatot mutatott a SOC%-kal, míg az impulzivitással nem (12. Ábra). Egy lehetséges magyarázat szerint a kognitív stabilitás csökkenti a flexibilis leválást a negatív érzelmektől, ezért azon genetikai variánsok, melyek előnyösek a végrehajtó funkciók szempontjából, rizikófaktoroként viselkedhetnek a hangulatzavarok kialakulásában (Drabant et al 2006; Juhasz et al 2011; Mier et al 2010; Smolka et al 2005; Yacubian et al 2007). Fontos megjegyeznünk, hogy az elemzést populációs kohorton végeztük, hasonlóan ahhoz a populációhoz, mely adatain a második modell alapul. Ebbe a visszahívott populációba egészséges és gyógyult depressziós személyek kerültek. A budapesti mintában kevesebb depressziós (19%) személy volt, mint a manchesteri mintában (53%). Mivel a depresszió poligén és multifaktoriális betegség, lehetséges, hogy egyéb genetikai és környezeti hatások elfedik a kapcsolatot a COMT gén és a depressziós tünetek között a manchesteri populációban. Ennek megfelelően ebben a populációban nem találtunk haplotípus asszociációt a COMT és a depressziós tünetek között ($p_{\text{perm}}=0,325$). Post hoc analízis során az összevont populációban, miután kizártuk azokat a személyeket, akik depresszióról számoltak be bármikor az életük során, a COMT haplotípusok és a depressziós tünetek közötti asszociáció szignifikáns lett ($n=1350$, $p_{\text{perm}}=0.017$). Hasonló mintázatot figyelhetünk meg a SOC% esetében is. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy depressziós személyekben a COMT gén hatását elfedhetik az érzelemreguláló neuronális hálózat különféle károsodásai (Elliott et al 2011; Johnstone et al 2007; Phillips et al 2008), vagy megváltoztathatják olyan genotípus függő epigenetikus folyamatok, melyek szelektíven módosítják a PFC funkcióját (Ursini et al 2011).

Eredményeinket összefoglalva vizsgálatunkban összefüggést mutattunk ki a COMT gén és az impulzivitás pontszámok között európai populációban. Elemzéseink szerint az impulzivitás rizikófaktoroként tekinthető a depresszióra való hajlam esetében. Az impulzivitás és a depresszió közötti összefüggést a COMT gén a PFC-re kifejtett hatásán keresztül befolyásolhatja, az érzelmi információ feldolgozás szabályozásán keresztül.

5.2. A COMT gén és a rumináció szerepe a depresszióra való hajlamra

Vizsgálatunkban asszociációt mutattunk ki a COMT gén haplotípusai és a rumináció között nagyszámú magyar és manchesteri mintán. A budapesti minta esetében talált asszociáció többszörös tesztelés (multiple testing) után is megmaradt.

Ismereteink szerint ez az első olyan vizsgálat, amely a kérdéses összefüggést elemzi. Ahogy a bevezető 1.5.2-es pontjában említettük, a PFC területén a COMT gén által kódolt fehérje eliminálja a DA-t a szinaptikus részből, ezáltal fontos meghatározója a PFC DA szintjének (Chen et al 2004). A PFC DA szintje meghatározza a top-down kontrollt a frontális régiók és a szubkortikális régiók (amygdala, striatum, hippocampus) között, ezen szubkortikális régiók visszacsatolása pedig a PFC működését befolyásolja. A tónusos-fázisos DA hipotézis szerint a PFC DA szintje kettős hatással hat a végrehajtó funkciókra, azaz a tónusos DA egy állandó, alacsony szintű „háttér” DA szintet biztosít, mely a kogníció stabilitását növeli azáltal, hogy a jel-zaj arányt a jel irányába tolja el, megakadályozva ezáltal a spontán, kontrollálatlan váltásokat a gondolatok között. A fázisos DA szint ezzel szemben egy kevésbé állandó, inkább időszakosnak mondható DA szint, mely az információ frissítésében, új, releváns információk „beengedésében” játszik szerepet azáltal, hogy a jel-zaj arányt a zaj irányába tolja el. Amennyiben az arány a zaj irányába tolódik el túlzott mértékben, (magas fázisos DA szint), ez a gondolkodást akadályozhatja azáltal, hogy túl sok nem releváns információ kerül a tudatba. Ez impulzív kognitív stílust eredményezhet. Ezzel szemben a tónusos DA szint esetén a spontán váltások aránya lecsökken és a kognitív stílus elveszti flexibilitását, rigiddévá válik, ami rumináló gondolkodáshoz vezethet.

A ruminációt extrém rugalmatlanság és rigiditás jellemzi a kogníció és a végrehajtó funkciók terén. Feltételezések szerint a kevésbé aktív COMT gén variáns növeli a PFC DA szintjét és ezáltal a ruminációt, míg az aktívabb variáns csökkenti a PFC DA szintjét és így növeli a sikeres kogníciót, lehetővé téve a spontán váltásokat (Nolan et al 2010b; Rosa et al 2010).

A fentebb bemutatott tónusos-fázisos DA elméletet, valamint a fordított U-görbe elméletet eredményeink alátámasztják. Ezen elméletek szerint a PFC DA szintje komplex szabályozás alatt áll, melyre a COMT gén Val/Met polimorfizmusa önmagában csak gyengén hat. Vizsgálataink alapján mind a T,A,A^(M),C és T,G,G^(V),C

haplotípust hordozók magasabb pontszámot értek el a rumináció skálán annak ellenére, hogy a funkcionális polimorfizmus (Val158Met) helyén eltérő allélt hordoztak. Ez az eredmény hangsúlyozza annak fontosságát, hogy nem elég egy SNP vizsgálata komplex fenotípusok esetében, hanem a vizsgált gént lefedő haplotípusokkal érdemes dolgozni. Esetünkben nem csak a vizsgált fenotípus, hanem maga a COMT gén is összetett (Mukherjee et al 2008) és feltételezhető, hogy a haplotípusoknak erősebb hatása van a COMT hatékonyságára, mint a funkcionális polimorfizmusnak önmagában. Ennek oka, hogy a haplotípusok nagyobb genetikai régiókat reprezentálnak melyek egyéb mechanizmusokon keresztül (például az mRNS stabilitás befolyásolásával) szabályozzák az enzim szintézist (Nackley et al 2006).

Abban az esetben, amikor a vizsgált populációban nem választottuk külön a depressziós, illetve nem depressziós személyeket, csak a budapesti minta esetében kaptunk szignifikáns eredményt ($p_{\text{perm}}=0,02$). Amikor az élettartam depresszió alapján szétválasztottuk a kombinált populációt, az egészséges személyek esetében trend-szerű ($p=0,065$) összefüggést találtunk a rumináció pontszámok és a haplotípusok között. Ezen eredmény alapján feltételezhetjük, hogy a COMT haplotípusainak kognícióra gyakorolt hatása egészséges személyek esetében látható, míg depressziós személyekben további, a depressziót kialakító és fenntartó folyamatok elfedik ezt a kapcsolatot. Feltételezésünk szerint a COMT gén kognícióra gyakorolt közvetlen hatása a depresszióra való vulnerabilitás növelése szintjén érhető tetten, míg a kialakult depresszióban már nem.

Előző vizsgálatunkban a COMT és az impulzivitás összefüggését vizsgáltuk meg a depresszióra való hajlammal összefüggésben. Ekkor a COMT haplotípusai asszociációt mutattak az impulzivitással és ez a mintázat ellenkezője volt az ebben a vizsgálatban talált mintázatnak. Az impulzivitást és ruminációt, ezeket az elsöre távoli fenotípusokat összehasonlíthatjuk a kognitív stílus szempontjából. Az impulzivitást túl magas kongitív flexibilitással jellemezhetjük, ami miatt az impulzív személyek hajlamosak arra, hogy átgondolás nélkül, a következmények figyelembe vételének mellőzésével cselekedjenek. A rumináló kognitív stílussal jellemezhető személyek esetében ezzel szemben a kogníció túl rigid és a gondolatok közötti váltás nehézkessé válik. Mindkét fenotípusnak van örökölhető komponense, de a rumináció esetében eddig kevés vizsgálat érintette a dopaminerg rendszert (Vakalopoulos 2007; Whitmer

and Gotlib 2012a), míg az impulzivitás és a dopaminerg rendszer kapcsolatát több kutatás is elemezte (Pap et al 2012a). A COMT gén hatását a kognitív hatékonyságra, ezáltal a ruminációra és az impulzivitásra a fordított U-görbe elmélettel magyarázhatjuk (Goldman-Rakic et al 2000). A modell szerint mind a szub-, mind a szuperoptimális DA szint kedvezőtlenül hat a PFC működésére, és így az általa irányított kognitív funkciókra is, mint a kognitív flexibilitás és rigiditás, megnehezítve az egyedi SNP-k hatásának meghatározását. Ez az összetettség számos egymásnak ellentmondó eredményt hozott a szakirodalomban (Goldman-Rakic et al 2000; Meyer-Lindenberg et al 2006; Tunbridge et al 2006). A kognitív flexibilitás és rigiditás közötti egyensúly akkor a legmegfelelőbb a kogníció szempontjából, amikor a PFC DA szintje közel az optimumnál van, de amint ez a DA szint sub-, vagy szuperoptimális irányba mozdul, a gondolkodás hatékonysága lecsökken a túl rigid, vagy túl flexibilis gondolkodás megjelenése miatt. A csökkent kognitív funkciók, mely vagy a túlzott rumináció, illetve impulzivitás miatt jön létre, hátrányt jelenthetnek főleg a negatív-, illetve stresszes életesemények során, amely tovább növelheti a depresszió, vagy más pszichiátriai megbetegedés kialakulását.

Összefoglalva, eredményeink tovább bizonyítják a COMT haplotípus pleiotróp hatását különböző intermedier fenotípusokon, melyek közvetítő szerepet tölthetnek be a depresszióra való hajlam kialakításában. Mind az impulzivitás, mind a rumináció asszociációt mutatott a COMT haplotípusokkal, és előzetes hipotézisünknek megfelelően a haplotípusok ellenkező irányú összefüggést mutattak a két fenotípus esetében. Eredményeink tovább árnyalták a COMT gén kognitív stílusra kifejtett hatását, mely szerint a gén a kogníció szabályozásán keresztül befolyásolja a vulnerabilitást.

5.3. Az impulzivitás és rumináció, mint intermedier fenotípusok összefüggése és szerepe a depresszióra való hajlamra

A rumináció depresszióra hajlamosító szerepét már régóta ismerik és számos vizsgálatban bizonyították (Koster et al 2011), míg az impulzivitásra ugyanez nem mondható el. Előző vizsgálatainkban a PFC működésére ható COMT gén polimorfizmusainak hatását vizsgáltuk meg a depresszióhoz kapcsolódó fenotípusokon két, egymástól független populáción. Mind a rumináció, mind az impulzivitás esetében sikerült szignifikáns összefüggéseket kimutatni a vizsgált fenotípusok és a COMT gén haplotípusai között. Ezen kívül rámutattunk arra, hogy a két fenotípusban közös lehet, hogy a COMT gén a PFC DA szintjének szabályozásán keresztül a kognitív stílusra kifejtett hatásával alakíthatja ki az impulzivitást, illetve a ruminációt, melyek maladaptív formákban depresszió kialakulásához vezethetnek. Feltételeztük, hogy a két vizsgált fenotípus annak ellenére, hogy leginkább egymás ellentéteiként értelmezhetők, egyidejűleg is megjelenhetnek, tovább növelve a depresszióra való fogékonyságot. Harmadik vizsgálatunkban tehát arra voltunk kíváncsiak, hogy a két fenotípus egyidejű figyelembevételével milyen összefüggéseket kapunk a depresszió kialakulási valószínűsége szempontjából. Az elemzéseket kiegészítettük olyan további fenotípusokkal, melyek bizonyítottan növelik a depresszió megjelenésének valószínűségét. Ilyen fenotípusok voltak a gyermekkori és felnőttkori súlyos életesemények, illetve a szorongás.

Első lépésként feltérképeztük a vizsgálni kívánt fenotípusok közötti kapcsolatokat korrelációs számítások segítségével, ahol a legszorosabb összefüggést a rumináció és depresszió között találtuk. Az impulzivitás minden esetben gyengébb korrelációs összefüggést mutatott a vizsgált fenotípusokkal, mint a rumináció. Eredményeink alapján tehát, ha nem is olyan mértékű, mint a rumináció esetében, de kapcsolat mutatható ki az impulzivitás valamint a depresszió, szorongás, gyermekkori és felnőttkori súlyos életesemény között (15. Táblázat).

A következő lépésben az alacsony és magas impulzivitás és ruminációs pontszámokkal rendelkező személyeket négy külön csoportba osztottuk abból a célból, hogy rizikófaktor szempontjából sorrendet tudjunk felállítani a csoportok között. A négy csoport a vizsgált fenotípusok (depresszió, szorongás, gyermekkori és felnőttkori

súlyos életesemények) pontszámainak átlagai alapján a következőként tehetők növekvő sorrendbe: IaRa<ImRa<IaRm<ImRm. A csoportok közötti különbség mindegyik vizsgált fenotípus esetén szignifikáns volt (16. Ábra). Ezek alapján tehát megállapíthatjuk, hogy azok a személyek kapták a legalacsonyabb pontszámokat a négy vizsgált fenotípus szempontjából, akik az impulzivitás és a rumináció szempontjából is alacsony pontszámot értek el, tehát az ő esetükben a legkisebb a rizikó a depresszió kialakulására. Ezzel szemben a legmagasabb pontszámokat azon személyek esetében kaptuk, akiknél mind a rumináció, mind az impulzivitás magas volt, így a depresszió szempontjából ők 2-3-szoros rizikót hordoznak az IaRa csoporthoz képest (17. Táblázat). A két közbülső csoport közül a magas ruminációval jellemezhető csoport esetében kaptunk magasabb pontszámot, ami nem meglepő az eddigi vizsgálatok alapján. Ez a tendencia mind a kombinált, mind a budapesti, mind pedig a manchesteri mintára igaznak bizonyult (16. Ábra). Az eredmények egyrészt alátámasztják az eddigi kutatások eredményeit, melyek szerint a rumináció rizikótényező a depresszió kialakulásában, azonban rámutatnak arra is, hogy az impulzivitás, ha nem is olyan mértékben, mint a rumináció, szintén növelheti a depresszióra való fogékonyságot. Ezen kívül kimutatta, hogy a legmagasabb rizikó akkor áll fenn, amikor a magas impulzivitás és rumináció egyszerre jellemzi az adott személyt. A két fenotípus egyidejű fennállására még kevesen figyeltek föl, az irodalomban a dolgozat írásának időpontjáig két publikáció jelent meg a témában (Denson et al 2011; Herrera and McChargue 2011). Az általunk kapott összefüggéseken kívül ezen fenotípus kombináció vizsgálatának indokoltságát a vizsgált csoportok elemszámai is tovább erősítik, ugyanis a négy csoport közel azonos elemszámú, tehát az általunk vizsgált populáció közel negyede jellemezhető ezzel a fenotípus kombinációval (17. Táblázat).

A fenotípusok vizsgálata során kapott eredményeket az eddig vizsgált populációkon modelleztük SEM segítségével. Mindhárom populáció esetében nagyon hasonló struktúrát kaptunk a vizsgált fenotípusok között, azonban a kombinált és a manchesteri mintán kapott modellek annak ellenére, hogy jól illeszkedtek, a 3.2.1. pont statisztikai bemutatásában leírt szigorú kritériumoknak nem feleltek meg, emiatt ezekben a populációkban további elemzések szükségesek. A modellek közötti azonosságon kívül észlelt eltérések oka a populációk közötti különbség lehet. Ide tartoznak egyrészt a kultúra okozta eltérések, másrészt olyan számszerűsíthető

különbségek is, mint például az 5. Táblázatban is jól látható depresszió túlsúly a manchesteri mintában (Juhász et al 2012), melyet statisztikai elemzésünk is megerősített (4.2.3. fejezet). A három vizsgált modell közül a budapesti populáció esetében kaptunk a szigorú kritériumoknak megfelelő modellt, mely jól kiegészít a vizsgálat korábbi pontjaiban ismertetett eredményeket. A vizsgált fenotípusok közötti kapcsolatokat modellezve azt találtuk, hogy a gyermekkori életesemények önmagában, de az impulzivitáson keresztül is hat a depresszióra, továbbá a közelmúltban történt súlyos életeseményeken keresztül a rumináción át szintén befolyásolja a depresszió pontszámokat. A kapcsolatok magyarázata lehet a korai életesemények komplex hatása az érő idegrendszerre. Klinikai vizsgálatok sora bizonyítja, hogy a gyermekkori traumatizálódás szoros kapcsolatban áll a későbbi depresszióval (Brietzke et al 2012). A stressz hatására állandósul a HPA tengely túlaktiválódása, azonban számos eredmény arra utal, hogy pszichobiológiai rizikótényezők is szerepet játszanak az túlérzékenyülésben. Ezen kívül bizonyos genetikai faktorok megléte súlyosabb stressz választ eredményezhet, ami tovább növelheti a depresszióra való vulnerabilitás esélyét. A fenotípusos sérülékenység az agy különböző területein manifesztálódhat, így a kortexben, valamint a limbikus területeken is. Ismert, hogy a stresszválasz endokrin, automatikus és viselkedéses komponenseinek kialakításában a PFC, a hippocampus, az amygdala és az agytörzs játszik szerepet (Heim et al 2008). Kimutatták, hogy a korai negatív életesemények olyan alap idegrendszeri funkciókat károsítanak, mint a percepció, valamint az érzelmek jelentésének felismerése (Pollak and Kistler 2002). A gyermek perceptuális preferenciája változik meg, valamint az arckifejezések megkülönböztetésének képessége. A bántalmazott gyermekek preferenciát mutattak a haragos arcok felismerésére, valamint a semleges arcokat sokkal gyakrabban látták haragosnak, mint a kontroll csoportban lévő gyermekek. Egy másik vizsgálat kimutatta, hogy olyan felnőtt személyeknél, akik gyermekkorukban negatív életeseményt éltek át, a haragos arc látványa megnövekedett amygdala aktivitást eredményezett, valamint ezekben a személyekben a PFC-inzula-amygdala kapcsolat abnormális volt. A vizsgálat eredményei szerint stressz hatására mind a PFC, mind pedig az amygdala aktiválódott, mely arra enged következtetni, hogy a PFC nem gátolta sikeresen az amygdala aktivációját (Taylor et al 2006). Másik vizsgálat alapján a gyermekkori elhanyagolás

egészséges személyekben megnövekedett dopaminerg választ eredményezett stressz hatására, és ez a válasz a kortizol válasszal pozitíva korrelált (Pruessner et al 2004).

A modell alapján látható, hogy a gyermekkori életesemény az a változó, amely minden vizsgált fenotípussal direkt, vagy indirekt kapcsolatban van. Ennek magyarázata lehet, hogy a korai stressz hatására bekövetkezett neuroanatómiai elváltozások nagymértékben érintik a PFC-t is, ami fontos szerepet játszik a kontrollfolyamatokban (Andersen and Teicher 2008). Sérülése esetén a kogníció és a végrehajtó funkciók jelentősen gyengülnek, amely az élet minden területére kihat. Láthatjuk, hogy a gyermekkori életesemény pozitívan korrelál a közelmúltban történt súlyos életeseményekkel, ami a „heg” hipotézissel magyarázható (De Raedt *et al*, 2006). Az endofenotípusok közül a rumináció mutatta a legerősebb összefüggést a depresszió pontszámokkal. Ezen eredményünk tehát alátámasztja az eddigi kutatásokat, melyek szerint a rumináció, mint maladaptív kognitív stílus növeli a depresszióra való vulnerabilitást (Nolen-Hoeksema 1991). A közelmúltban történt negatív életesemények és a rumináció között található közepesen erős összefüggés többféleképpen magyarázható. Ruminatív kognitív stílus eredményeként az aktuálisan átélt negatív életesemény hangsúlyos negatív színezetet kaphat, mely a nem probléma fókuszú megküzdési stratégiával kiegészülve egy ördögi körbe zárhatja a személyt, egy állandósuló negatív ön- és jövőképet hozva létre, mely rövid időn belül depresszióhoz vezethet. A gyermekkori életesemények és a közelmúltban történt súlyos életesemények között szintén egyirányú, gyenge összefüggést láthatunk a modellben. Ez azzal magyarázható, hogy a gyermekkori traumatizálódás hatására kialakuló neuroanatómiai változások következtében kialakuló elégtelen PFC-szubkortikális kapcsolat a későbbi életesemények feldolgozását is megnehezíti és a már előbb említett ördögi kör alakulhat ki. A gyermekkori életesemények és a rumináció közötti korreláció közepesen erős és arra utal, hogy a múltbeli események értékelését ugyanúgy befolyásolja a kognitív stílus, mint a gyermekkori negatív életesemények a rumináció kialakulását.

A gyermekkori életesemények ezen kívül még az impulzivitással áll kapcsolatban. Az impulzivitás kialakulásában szintén a PFC szerepe jelentős, hiszen hibás működése következtében a kontroll folyamatok gyengülnek, emiatt a szubkortikális régiók felé irányuló gátlás gyengül. A gátlás csökkenése következtében túlműködés következik be többek között az amygdala területén, mely jellemzően olyan

negatív érzelmek átélésekor aktiválódik, mint például a szorongás (Holzschneider and Mulert 2011). Az impulzivitás és a súlyos életesemények közötti korreláció magyarázata az lehet, hogy azok a személyek, akiknél a kognitív képességek, így a kognitív kontroll gyengül, és ezáltal növekszik az impulzív viselkedés megjelenésének esélye, nagyobb arányban kerülhetnek negatív élethelyzetbe a tervezési képesség gyengesége miatt. Ez annak köszönhető, hogy az adott személy nem képes megfelelő módon felmérni az adott élethelyzetet, illetve cselekedeteinek következményeit. Az érzelmi kontroll csökkenése következtében nőhet a szorongás is. Vizsgálati mintánkban szignifikáns különbséget találtunk az alacsony és magas impulzivitás pontszámmal rendelkező személyek szorongás pontszámai között.

Jelenlegi modellünkben korrelációt láthatunk az impulzivitás és a rumináció között. Kutatásunk első felében felépített modell alapján megállapíthatjuk, hogy az impulzivitás a neuroticizmus személyiségvonáson, valamint a kognitív stíluson keresztül hat a depresszióra való vulnerabilitásra. Szintén összefüggést sikerült kimutatnunk a rumináció és a depresszió pontszámok között. Mind az impulzivitás, mind a rumináció egy maladaptív kognitív stílus, közös jellemzőjük, hogy mind a két esetben a PFC által irányított kognitív funkciók sérülése szerepet játszik a kognitív stílus torzulásában (Crews and Boettiger 2009; De Raedt and Koster 2010; Koster et al 2011; Ray et al 2005). A megfelelő kogníció egyszerre stabil és flexibilis, a két stratégia megfelelő arányának „beállításával” vagyunk képesek alkalmazkodni a minket körülvevő, folyamatosan változó környezethez. Korábbi vizsgálatainkban a COMT gén PFC-re gyakorolt hatását térképeztük föl külön-külön a túlzott kognitív flexibilitást képviselő impulzivitás és a túlzott kognitív rigiditást képviselő rumináció segítségével (Pap et al 2012a; Pap et al 2012b). Előző vizsgálatainkban a jelenleg is vizsgált átmeneti fenotípusok és a COMT gén kapcsolatát térképeztük föl, míg egy lépcsőfokot feljebb lépve a fenotípusok komplexitásában, jelenlegi modellünkben a már megvizsgált fenotípusokat egészítettük ki környezeti hatásokkal. A rumináció és az impulzivitás pontszámok között látható pozitív korreláció arra utal, hogy a rumináció növekedésével az impulzivitás is nő, és ez az összefüggés fordítva is igaz, ami azért érdekes eredmény, mert a fenotípusok meghatározása alapján negatív korrelációt várhattunk volna. Ezt az ellentmondást a COMT haplotípusainak hatásával, a fordított U görbe, valamint a tónusos-fázisos DA elmélettel lehet magyarázni. A fordított U görbe szerint a PFC DA

szintjének szub-, illetve szuperoptimális szintje egyaránt rontja a kognitív teljesítményt. A COMT gén rizikó haplotípusai szerepet játszhatnak a túl flexibilis (szuboptimális PFC DA szint) és a túl rigid (szuperoptimális PFC DA szint) kogníció kialakításában attól függően, hogy a fordított U görbén hol helyezkednek el az adott haplotípus kombináció alapján. Itt kell megjegyezni, hogy az a kezdeti elmélet, mely szerint a Valin, vagy Metionin hordozás az rs4680 helyen önmagában képes a PFC teljesítményét befolyásolni, már nem állja meg a helyét. Ezt elemzéseink során sikerült bizonyítanunk, hiszen mind az impulzivitás, mind a rumináció haplotípusos elemzésekor a hajlamosító és protektor haplotípusok egyaránt tartalmaztak Valint és Metionint azonos irányú pontszámok esetében. Ez arra utal, hogy a további tag SNP-k helyén lévő, vagy velük kapcsolatos öröklődő, allélvariációk befolyásolják a COMT fehérje kifejeződését, azaz a fordított U görbén való elhelyezkedésüket. A feltételezést azok a tanulmányok is alátámasztják, melyek a COMT gén egyéb régióinak génátíródásra ható fontos szabályozó funkcióira hívják fel a figyelmet (Chen et al 2004). A tónusos-fázisos DA elmélet segítségével a ruminatív-impulzív kogníció közötti váltás magyarázható elméleti szinten. Az elmélet szerint a megfelelő minőségű kognícióhoz mind a tónusos, mind a fázisos DA szintre szükség van, abban az esetben azonban, amikor a két DA szint szabályozó folyamat közötti homeosztázis felborul, kialakulhat az általunk vizsgált, egyszerre túl rigid és túl flexibilis vulnerábilis kognitív forma.

A továbbiakban populációnkat két csoportra osztottuk, az egyik csoportot azok a személyek alkották, akik mind a rumináció, mind az impulzivitás skálán alacsony pontot értek el, a másik csoportba pedig ezen a két skálán magas pontszámot elért személyek kerültek. Ezen személyek kiválasztásával azokat a személyeket vontuk be a további vizsgálatba, akik a kognitív flexibilitás és rigiditás szempontjából szélsőértéket képviselnek. Minden esetben szignifikáns különbséget találtunk a két csoport között, amikor összehasonlítottuk a szorongás, aktuális depresszió, gyermekkori- és súlyos életesemények pontszámaikat, azaz annak ellenére, hogy a két kognitív stílus egymástól látszólag távol helyezkedik el, mégis hasonlóan hatnak a depressziót befolyásoló fenotípusokra. A felmérésből kiderült, hogy a vizsgált populáció negyede (25%) egyszerre jellemezhető magas ruminációval és magas impulzivitással, míg a két fenotípus szempontjából egyaránt alacsony pontot elért személyek a vizsgált populáció 31%-át teszik ki. A két fenotípus kifejezett, egyidejű megjelenése meglepőnek hat, főleg

az dolgozat első két vizsgálata során kapott eredmények alapján. Ezen eredmények szerint a COMT gén haplotípusai ellentétes irányú összefüggést mutatnak rumináció és impulzivitás szempontjából (15. Ábra). A harmadik vizsgálat eredményei azonban arra utlanak, hogy a két fenotípus egyidejűleg is megjelenhet. Ennek háttérében az állhat, hogy mind a rumináció, mind pedig az impulzivitás poligénes, multifaktoriális fenotípus, mely együttes előfordulása különböző hatások (genetika) miatt együtt is viszonylag gyakran előfordulhatnak. Együttes vizsgálatukat az is indokolja, hogy mindkét fenotípus megjelenése esetén a PFC működésének megváltozása állhat a háttérben. Ez a funkciócsökkenés azonban a már ismertetett módon hat a szubkortikális régiókra, melynek következtében a kogníciót alkotó flexibilitás és rigiditás aránya megbomlik. Az eredeti elképzelés alapján ebben az esetben egyik, vagy másik irányba tolódik el az arány, azaz vagy nagyon rigid lesz a kogníció, vagy nagyon flexibilis. Ebben az esetben a két kognitív stílus közül az egyik háttérbe szorul és a domináns kognitív stílus fogja uralni a gondolkodást és problémamegoldást. Eredményeink alapján azonban olyan eset is előfordulhat, amikor egyik alkotórész sem dominál a másik fölött, hanem homeosztatiszus együttműködésük felborul és vagy egyik, vagy másik jelenik meg a gondolkodásban, akár rövid időn belül is váltogatva egymást. Az ilyen kognitív stílussal rendelkező személyek vulnerabilisabbak, hiszen esetükben a csökkent kognitív kontroll maladaptív megküzdési stratégiákhoz, majd depresszióhoz vezethet (Herrera and McChargue 2011). A különféle életesemények hatása eredményeink szerint a leginkább vulnerabilis csoportban eredményeztek emelkedett depresszió pontszámokat. Elméletünk szerint ennek magyarázata, hogy az ilyen kettős kognitív stílussal rendelkező személy negatív életesemény hatására ruminatív stratégia alkalmazása miatt nő a megélt stressz hatás, mely impulzív viselkedésbe csaphat át, így tovább növelve a negatív életeseményeket, hozzájárulva a depresszió kialakulásához, hiszen az érzelmek hatással vannak a viselkedésre, és a viselkedés visszahat az érzelmekre (Herrera and McChargue 2011). Az irodalomban ehhez hasonló vizsgálatok eredménye szerint a rumináció interperszonális provokáció hatására csökkent ön-kontrollal és magasabb agresszió megjelenéssel jár (Denson et al 2011). Egy másik vizsgálatban depressziós személyek esetében vizsgálták a rumináció és impulzivitás egyidejű összefüggését a dohányzási szokásokkal (Herrera and McChargue 2011). Eredményeik alapján negatív érzelmi hatásra egyedül a harag, mint negatív érzelmi állapot emelkedett meg,

depresszió és szorongás nem. A Whiteside-féle impulzivitás faktorok közül a türelmetlenség (urgency) tűnik legrelevánsabbnak a rumináció hatására megjelenő maladaptív impulzivitás szempontjából (Selby et al 2008). Számos olyan, alapvetően impulzív viselkedés háttérében, melyek jellemzően negatív érzelmi hatásra jelennek meg (mértéktelen evés, alkoholizmus, bulimia), a ruminatív kognitív stratégia áll, mely nem csak a negatív érzelmek intenzitását, hanem az érzelmi distressz csökkentése érdekében maladaptív viselkedési formák felvételének valószínűségét is növeli. Azonban annak ellenére, hogy a „türelmetlenség” vonás jellegű lehet, a negatív érzelmek hatására nem minden esetben uralja a viselkedést (Selby et al 2008).

Mind az impulzivitás, mind a rumináció természetesen komplex fenotípus, jelenleg genetikai háttérük sem kellően feltárt. Ezen kívül mindkét fenotípus poliégenes háttérrel rendelkezik, mely gének hatásait figyelembe véve a fenotípusok együttesen is fennállhatnak függetlenül a COMT gén hatásától, mely elemzéseinkben szignifikáns lett ugyan, de kis hatású. Vizsgálataink alapján feltételezhetően mind a rumináció, mind az impulzivitás kialakításában szerepet játszik a COMT gén, mely a PFC működésén keresztül befolyásolja a kognitív stabilitást és flexibilitást, szabályozva a személyre jellemző kognitív stílust, melyben egészséges esetben megfelelő arányban szerepel flexibilis (impulzív) és rigid (ruminatív) stratégia. A PFC-ben jelen lévő DA szint egyéni alakulása azonban az arányt megváltoztathatja, így a kognitív stratégia rigid, vagy flexibilis irányba tolódik, így olyan maladaptív kognitív stílus alakulhat ki, mely hosszú távon mindkét esetben depresszió kialakulásához vezethet.

6. Következtetések

Összefoglalva elmondható, hogy a COMT gén haplotípusai és az impulzivitás között kapcsolat mutatkozik az általunk vizsgált, egymástól független populációkban. Eredményeinket kognitív vizsgálatokkal kiegészítve feltételezhetően a COMT gén polimorfizmusai a kognitív teljesítményen keresztül vesznek részt az impulzivitás alakításában és ezen keresztül áttételesen a depresszióra való hajlam növelésében is. Ezek alapján tehát az impulzivitás lehetséges átmeneti fenotípusként vehető figyelembe depresszió esetében. Budapesti mintán a COMT gén polimorfizmusai és az állapotfüggő depresszió között szintén kapcsolatot találtunk, illetve egy további vizsgálatban a COMT gén ruminációval való összefüggését sikerült kimutatnunk szintén budapesti mintán. Az impulzivitás és rumináció fenotípusok együttes vizsgálata igazolta, hogy az egyszerre magas ruminációval és impulzivitással jellemezhető személyek a legmagasabb rizikójúak a depresszió kialakulásának tekintetében mind a kombinált, mind a budapesti, mind pedig a manchesteri populációban. Genetikai és fenotípusos vizsgálataink egy olyan komplex modell alapjául szolgálnak, melyben az impulzivitás és rumináció, mint lehetséges intermedier fenotípusok játszhatnak szerepet a depresszió kialakulásának valószínűségében.

Legfontosabb eredményeinket és a levonható következtetéseket az alábbi rövid pontokban foglalhatjuk össze:

1. A COMT gén haplotípus variációi és az impulzivitás között kapcsolat van, mely az általunk vizsgált két független populációban ugyan olyan irányú összefüggést mutatott.
2. Pozitív korrelációt találtunk a depressziós tünetek és a vizsgált haplotípusok között, mely egészséges személyekben volt kifejezett. Feltételezzük, hogy depresszión átesett személyekben a hatást már elfedik a depresszióval kapcsolatos egyéb mechanizmusok (pl. negatív érzelmi és figyelmi eltolódás, „bias”), melyek szintén befolyásolják a PFC funkcióját.
3. Modellt állítottunk fel az impulzivitás, a depresszió és a COMT gén közötti komplex kapcsolat vizsgálatára. Eredményeink alapján a COMT gén önmagában,

valamint az impulzivitáson és a neuroticizmuson keresztül is hatással van a depresszióra. Az impulzivitás szintén mutatott önálló hatást a depressziós pontszámokra.

4. A fenti modellben kapott összefüggéseket kognitív tesztek eredményeivel kiegészítve bizonyítottuk, hogy a COMT gén egyrészt a kogníción, másrészt az impulzivitáson keresztül a neuroticizmus befolyásolásával játszik szerepet a depresszió megjelenésében.
5. Ismereteink szerint elsőként mutattunk ki asszociációt a COMT gén haplotípusai és a rumináció között nagyszámú populációs kohorton.
6. Eredményeink alapján a T,A,A(M),C és T,G,G(V),C haplotípust hordozók annak ellenére értek el az impulzivitás skálán alacsonyabb, a rumináció skálán pedig magasabb pontszámot, hogy a funkcionális polimorfizmus helyén eltérő allélt hordoztak. Eredményünk újabb bizonyítékul szolgál arra, hogy a Val158Met (rs4680) polimorfizmus önmagában nem meghatározó a COMT gén funkciója szempontjából, ezért a teljes vizsgált gént lefedő SNP-k komplex vizsgálata szükséges összetett fenotípusok esetében.
7. Fenotípus vizsgálatainkban az impulzivitás szintén szerepet játszik a depresszió kialakulásában, illetve gyermekkori és felnőttkori súlyos életesemények megítélésében is, de ez a hatás gyengébb, mint a ruminációé.
8. A depresszió kialakulásának szempontjából legmagasabb rizikót jelentő fenotípus esetén mind az impulzivitás, mind pedig a rumináció magas. Érdekes módon ez a fenotípus kombináció viszonylag gyakori, az általunk vizsgált populációk esetében közel 25%. Ennek hátterében az állhat, hogy az ilyen kognitív stílussal rendelkező személy esetében stressz hatására maladaptív rumináció jelenik meg, mely stressz növekedésének következményeként az érzelem és viselkedés szabályozó rendszer diszfunkcionalitása miatt impulzív megjelenésbe csaphat át.

7. Összefoglalás

2030-ra a WHO előrejelzése szerint a depresszió lesz az első a munkaképtelenséget okozó megbetegedések között súlyos szenvedést okozva az egyénnek és anyagi terhet a társadalomnak. Ezért a depresszió háttérében álló mechanizmusok jobb megértése érdekében szükség van olyan nagy elemszámú vizsgálatokra, melyek a biológiai és pszichológiai rizikófaktorokat egyszerre, komplex megközelítésben vizsgálják. Ezt a megközelítést alkalmazva nagy elemszámú magyar és angol populációs kohortban vizsgáltuk a COMT gén haplotípusainak hatását az impulzivitásra, ruminációra és depresszióra, továbbá modelleztük az ezen fenotípusok közötti komplex kapcsolatokat. Igazoltuk, hogy a túlzottan flexibilis kogníciót képviselő impulzivitás a depresszió kialakulásának rizikófaktoraként lehet, és a COMT gén összefüggést mutat mind az impulzivitással, mind pedig a depresszió pontszámokkal. Ezen felül kimutattuk, hogy a COMT gén szintén összefüggést mutatott kognitív teljesítménnyel, valamint a rigid kogníciót képviselő ruminációval. Ezek az eredmények rámutatnak, hogy a kognitív stabilitás optimális esetben növeli a teljesítményt, míg túlzott mértékű flexibilitás, vagy rigiditás impulzivitás, illetve rumináció kialakulásához vezethet, melyek talaján nagy valószínűséggel fejlődik ki depresszió. Elvárásainknak megfelelően a rumináció szempontjából rizikófaktorokként számító COMT haplotípusok az impulzivitás tekintetében védőfaktorokként bizonyultak és fordítva, tehát ellentétes hatást észleltünk. Ugyanakkor, a rumináció és impulzivitás egyidejű vizsgálata bizonyította, hogy a depresszió kialakulása szempontjából a legvulnerabilisabb csoport mind a rumináció, mind pedig az impulzivitás skálán magas pontszámot ért el, mely háttérében a vizsgált fenotípusaink multifaktoriális eredete állhat. Ennek alapján az intermedier fenotípus szintjén még megfogható különbségek a depresszió, mint diagnózis szintjén már keveredhetnek, ezzel nehezítve a biológiai, genetikai rizikófaktorok azonosítását. Eredményeink alátámasztják azt a feltételezést, hogy a jövőben a depresszió kialakulásában rizikófaktorokként számító intermedier fenotípusok genetikai vizsgálata nélkülözhetetlen a biomarkerek azonosításában.

8. Summary

According to the WHO, depression will be the first cause of disability by 2030 causing serious burden for individuals and financial loss to society. Therefore, to better understand the underlying mechanisms of depression it is necessary to perform large scale studies, which simultaneously take into account the biological and psychological risk factors of depression and investigate their complex relationship. Using this approach, we investigated the effect of the COMT gene haplotypes on impulsivity, depression and rumination in two large population cohorts, and modelled the complex relationships between these phenotypes. We confirmed that impulsivity, representing a too flexible cognition, can be a risk factor for depression. Furthermore, the COMT gene showed significant association with impulsivity and depression scores. In addition, we demonstrated that the COMT gene also associated with rumination, which represents a too rigid cognition. These results indicate that optimal cognitive stability improve performance in everyday life, while too flexible or rigid forms of cognition, like impulsivity and rumination are risk factors for depression. According to our expectations, those COMT haplotypes that were risk factors for rumination proved to be protective for impulsivity and vice versa, so we demonstrated opposite effects of COMT haplotypes on impulsivity and rumination. However, at phenotypic level high rumination and impulsivity can occur together creating the most vulnerable group in terms of developing depression. This phenomenon can be explained by the multifactorial origin of our studied phenotypes. According to this observation, genetic effects can be better discovered at intermediate phenotype level, while at the diagnosis level it is difficult to determine biological and genetic risk factors. Thus our results further emphasise that it is necessary and essential to use intermediate phenotypes in depression to identify genetic risk factors and useful biomarkers for this devastating disorder.

9. Irodalomjegyzék

- aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS (2009): Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 180:305-313.
- Adler DA, McLaughlin TJ, Rogers WH, Chang H, Lapitsky L, Lerner D (2006): Job performance deficits due to depression. *Am J Psychiatry* 163:1569-1576.
- Akil M, Kolachana BS, Rothmond DA, Hyde TM, Weinberger DR, Kleinman JE (2003): Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci* 23:2008-2013.
- Andersen SL, Teicher MH (2008): Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends Neurosci* 31:183-191.
- Bagdy G, Juhasz G, Gonda X (2012): A new clinical evidence-based gene-environment interaction model of depression. *Neuropsychopharmacol Hung* 14:213-220.
- Ball P, Knuppen R (1980): Catechol-oestrogens (2-and 4-hydroxyoestrogens): chemistry, biogenesis, metabolism, occurrence and physiological significance. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 232:1-127.
- Baud P, Courtet P, Perroud N, Jollant F, Buresi C, Malafosse A (2007): Catechol-O-methyltransferase polymorphism (COMT) in suicide attempters: a possible gender effect on anger traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B:1042-1047.
- Baune BT, Hohoff C, Berger K, Neumann A, Mortensen S, Roehrs T, Deckert J, Arolt V, Domschke K (2008): Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychopharmacology* 33:924-932.
- Beevers CG, Wells TT, McGueary JE (2009): The BDNF Val66Met polymorphism is associated with rumination in healthy adults. *Emotion* 9:579-584.
- Bender A, Farvolden P (2008): Depression and the workplace: a progress report. *Curr Psychiatry Rep* 10:73-79.
- Bernstein DP, 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.

- Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA (2004): The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 29:1943-1961.
- Brietzke E, Kauer Sant'anna M, Jackowski A, Grassi-Oliveira R, Bucker J, Zugman A, Mansur RB, Bressan RA (2012): Impact of childhood stress on psychopathology. *Rev Bras Psiquiatr* 34:480-488.
- Brugha T, Bebbington P, Tennant C, Hurry J (1985): The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol Med* 15:189-194.
- Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, Woodward ND, Li R, Ansari MS, Baldwin RM, Schwartzman AN, Shelby ES, Smith CE, Kessler RM, Zald DH (2010): Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science* 329:532.
- Burt DB, Zembar MJ, Nederehe G (1995): Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol Bull* 117:285-305.
- Burwell RA, Shirk SR (2007): Subtypes of rumination in adolescence: associations between brooding, reflection, depressive symptoms, and coping. *J Clin Child Adolesc Psychol* 36:56-65.
- Byrne B (2001): Structural Equation Modeling with AMOS, basic concepts, applications, and programming. *Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates*.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003): Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301:386-389.
- Cassens G, Wolfe L, Zola M (1990): The neuropsychology of depressions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2:202-213.
- Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR (2004): Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase

- (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75:807-821.
- Clasen PC, Wells TT, Knopik VS, McGeary JE, Beevers CG (2011): 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms moderate effects of stress on rumination. *Genes Brain Behav* 10:740-746.
- Colzato LS, van den Wildenberg WP, Van der Does AJ, Hommel B (2010): Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience* 170:782-788.
- Comer RJ (2003): A lélek betegségei. Budapest: Osiris Kiadó.
- Congdon E, Canli T (2005): The endophenotype of impulsivity: reaching consilience through behavioral, genetic, and neuroimaging approaches. *Behav Cogn Neurosci Rev* 4:262-281.
- Congdon E, Canli T (2008): A neurogenetic approach to impulsivity. *J Pers* 76:1447-1484.
- Cools R, D'Esposito M (2011): Inverted-u-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry* 69:e113-125.
- Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Erlenmeyer-Kimling L (1989): The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Res* 29:65-85.
- Corruble E, Benyamina A, Bayle F, Falissard B, Hardy P (2003): Understanding impulsivity in severe depression? A psychometrical contribution. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:829-833.
- Corruble E, Damy C, Guelfi JD (1999): Impulsivity: a relevant dimension in depression regarding suicide attempts? *J Affect Disord* 53:211-215.
- Costa PT Jr MR (1992): *Revised NEO Personality Inventory (NEOPI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*. Odessa: FL: Psychological Assessment Resources.
- Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC (2006): The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Mol Psychiatry* 11:446-458.
- Crews FT, Boettiger CA (2009): Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 93:237-247.

- Crunelle CL, Veltman DJ, Booij J, Emmerik-van Oortmerssen K, van den Brink W (2012): Substrates of neuropsychological functioning in stimulant dependence: a review of functional neuroimaging research. *Brain Behav* 2:499-523.
- Cuijpers P, Smit F (2002): Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 72:227-236.
- Csépe V (2005): Kognitív fejlődés-neuropszichológia. Budapest: Gondolat Kiadó.
- Davey CG, Yucel M, Allen NB (2008): The emergence of depression in adolescence: development of the prefrontal cortex and the representation of reward. *Neurosci Biobehav Rev* 32:1-19.
- Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K (2002): Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 53:545-574.
- De Raedt R, Koster EH (2010): Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cogn Affect Behav Neurosci* 10:50-70.
- Demetrovics Z, Kökönyi G, Oláh A (2007): Személyiség-lélektantól az egészségpszichológiáig. Budapest: Trefort Kiadó.
- Denson TF, Pedersen WC, Friese M, Hahm A, Roberts L (2011): Understanding impulsive aggression: Angry rumination and reduced self-control capacity are mechanisms underlying the provocation-aggression relationship. *Pers Soc Psychol Bull* 37:850-862.
- Derogatis LR, Melisaratos N (1983): The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med* 13:595-605.
- Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Kolachana BS, Egan MF, Weinberger DR (2006): Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry* 63:1396-1406.
- Dunlop BW, Nemeroff CB (2007): The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 64:327-337.
- Eagle DM, Bari A, Robbins TW (2008): The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology (Berl)* 199:439-456.

- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001): Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6917-6922.
- Elise C Rosa DD, José Apud, Daniel R Weinberger, Brita Elvevåg (2010): COMT Val158Met polymorphism, cognitive stability and cognitive flexibility: an experimental examination.
- Elliott R, Zahn R, Deakin JF, Anderson IM (2011): Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 36:153-182.
- Eysenck SBG, & Eysenck, H. J (1978): Impulsiveness and venturesomeness: Their position in a dimensional system of personality description. *Psychological Reports* 43, 1247–1255.
- Fabbro A, Rizzi E, Schneider M, Debbane M, Eliez S (2012): Depression and anxiety disorders in children and adolescents with velo-cardio-facial syndrome (VCFS). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 21:379-385.
- Fallgatter AJ, Lesch KP (2007): 22q11.2 deletion syndrome as a natural model for COMT haploinsufficiency-related dopaminergic dysfunction in ADHD. *Int J Neuropsychopharmacol* 10:295-299.
- Funke B, Malhotra AK, Finn CT, Plocik AM, Lake SL, Lencz T, DeRosse P, Kane JM, Kucherlapati R (2005): COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behav Brain Funct* 1:19.
- Goldman-Rakic PS, Muly EC, 3rd, Williams GV (2000): D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 31:295-301.
- Golinkoff M, Sweeney JA (1989): Cognitive impairments in depression. *J Affect Disord* 17:105-112.
- Gottesman, II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160:636-645.
- Haefel GJ, Eastman M, Grigorenko EL (2012): Using a cognitive endophenotype to identify risk genes for depression. *Neurosci Lett* 510:10-13.
- Harald B, Gordon P (2012): Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord* 139:126-140.

- Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS (2004): Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 29:1765-1781.
- Hasler G, Northoff G (2011): Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Mol Psychiatry* 16:604-619.
- Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2008): The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33:693-710.
- Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB (2010): Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Dev Psychobiol* 52:671-690.
- Herrera MJ, McChargue DE (2011): Mood and cue reactivity among smokers with a history of major depression: the role of rumination and impulsivity. *Am J Addict* 20:161-165.
- Holden C (2000): Mental health. Global survey examines impact of depression. *Science* 288:39-40.
- Holzsneider K, Mulert C (2011): Neuroimaging in anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 13:453-461.
- Hoptman MJ, Ardekani BA, Butler PD, Nierenberg J, Javitt DC, Lim KO (2004): DTI and impulsivity in schizophrenia: a first voxelwise correlational analysis. *Neuroreport* 15:2467-2470.
- Huotari M, Gogos JA, Karayiorgou M, Koponen O, Forsberg M, Raasmaja A, Hyttinen J, Mannisto PT (2002): Brain catecholamine metabolism in catechol-O-methyltransferase (COMT)-deficient mice. *Eur J Neurosci* 15:246-256.
- Illi A, Setälä-Soikkeli E, Kampman O, Viikki M, Nuolivirta T, Poutanen O, Huhtala H, Mononen N, Lehtimäki T, Leinonen E Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype, major depressive disorder and response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 176:85-87.
- John OP SS (1999): The Big Five Trait taxonomy: History, measurement, and theoretical perspectives. In: *Pervin LA, John OP, editors Handbook of personality: Theory and research 2nd: 102-139 New York: Guilford Press.*

- Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ (2007): Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci* 27:8877-8884.
- Juhasz G, Downey D, Hinest N, Thomas E, Chase D, Toth ZG, Lloyd-Williams K, Mekli K, Platt H, Payton A, Bagdy G, Elliott R, Deakin JF, Anderson IM (2010): Risk-taking behavior in a gambling task associated with variations in the tryptophan hydroxylase 2 gene: relevance to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 35:1109-1119.
- Juhasz G, Dunham JS, McKie S, Thomas E, Downey D, Chase D, Lloyd-Williams K, Toth ZG, Platt H, Mekli K, Payton A, Elliott R, Williams SR, Anderson IM, Deakin JF (2011): The CREB1-BDNF-NTRK2 pathway in depression: multiple gene-cognition-environment interactions. *Biol Psychiatry* 69:762-771.
- Juhasz G, Eszlari N, Pap D, Gonda X (2012): Cultural differences in the development and characteristics of depression. *Neuropsychopharmacol Hung* 14:259-265.
- Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, Gos A, Nestadt G, Wolyniec PS, Lasseter VK, et al. (1995): Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:7612-7616.
- Koster EH, De Lissnyder E, Derakshan N, De Raedt R (2011): Understanding depressive rumination from a cognitive science perspective: the impaired disengagement hypothesis. *Clin Psychol Rev* 31:138-145.
- Kuhn S, Vanderhasselt MA, De Raedt R, Gallinat J (2012): Why ruminators won't stop: the structural and resting state correlates of rumination and its relation to depression. *J Affect Disord* 141:352-360.
- Lazary J, Juhasz G, Anderson IM, Jacob CP, Nguyen TT, Lesch KP, Reif A, Deakin JF, Bagdy G (2011): Epistatic interaction of CREB1 and KCNJ6 on rumination and negative emotionality. *Eur Neuropsychopharmacol* 21:63-70.
- Lazary J, Lazary A, Gonda X, Benko A, Molnar E, Juhasz G, Bagdy G (2008): New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. *Biol Psychiatry* 64:498-504.

- Lee SG, Joo Y, Kim B, Chung S, Kim HL, Lee I, Choi B, Kim C, Song K (2005): Association of Ala72Ser polymorphism with COMT enzyme activity and the risk of schizophrenia in Koreans. *Hum Genet* 116:319-328.
- Lo CS, Ho SM, Hollon SD (2008): The effects of rumination and negative cognitive styles on depression: a mediation analysis. *Behav Res Ther* 46:487-495.
- Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ (1998): Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* 43:547-573.
- Madden JJ, Luhan JA, Kaplan LA, Manfredi HM (1952): Nondementing psychoses in older persons. *J Am Med Assoc* 150:1567-1570.
- Maes M, Meltzer HY (1995): *The Serotonin Hypothesis of Major Depression*. New York: Raven Press.
- Mannisto PT, Kaakkola S (1999): Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev* 51:593-628.
- Massat I, Souery D, Del-Favero J, Nothen M, Blackwood D, Muir W, Kaneva R, Serretti A, Lorenzi C, Rietschel M, Milanova V, Papadimitriou GN, Dikeos D, Van Broekhoven C, Mendlewicz J (2005): Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Mol Psychiatry* 10:598-605.
- Merriam EP, Thase ME, Haas GL, Keshavan MS, Sweeney JA (1999): Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *Am J Psychiatry* 156:780-782.
- Meyer-Lindenberg A, Nichols T, Callicott JH, Ding J, Kolachana B, Buckholtz J, Mattay VS, Egan M, Weinberger DR (2006): Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Mol Psychiatry* 11:867-877, 797.
- Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR (2006): Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 7:818-827.
- Mier D, Kirsch P, Meyer-Lindenberg A (2010): Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 15:918-927.

- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD (2000): The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol* 41:49-100.
- Montgomery SA, Asberg M (1979): A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382-389.
- Mukherjee N, Kidd KK, Pakstis AJ, Speed WC, Li H, Tarnok Z, Barta C, Kajuna SL, Kidd JR (2008): The complex global pattern of genetic variation and linkage disequilibrium at catechol-O-methyltransferase. *Mol Psychiatry* 15:216-225.
- Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskyi O, Makarov SS, Maixner W, Diatchenko L (2006): Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science* 314:1930-1933.
- Nestler EJ, Carlezon WA, Jr. (2006): The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* 59:1151-1159.
- Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS (2012): Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci*.
- Nolan KA, D'Angelo D, Hoptman MJ (2010a): Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls. *Psychiatry Res*.
- Nolan KA, D'Angelo D, Hoptman MJ (2010b): Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls. *Psychiatry Res* 187:301-303.
- Nolen-Hoeksema RNDaS (2000): Cognitive Inflexibility Among Ruminators and Nonruminators. *Cognitive Therapy and Research* Vol. 24, No. 6,;pp. 699–711.
- Nolen-Hoeksema S (1991): Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J Abnorm Psychol* 100:569-582.
- Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S (2008): Rethinking Rumination. *Perspectives on Psychological Science* Vol. 3:400-424.
- Ottowitz WE, Dougherty DD, Savage CR (2002): The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder:

- implications for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 10:86-99.
- Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK (1999): Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry* 46:557-567.
- Pap D, Gonda X, Molnar E, Lazary J, Benko A, Downey D, Thomas E, Chase D, Toth ZG, Mekli K, Platt H, Payton A, Elliott R, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G, Juhasz G (2012a): Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: Relevance for major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B:928-940.
- Pap D, Juhasz G, Bagdy G (2012b): Association between the COMT gene and rumination in a Hungarian sample. *Neuropsychopharmacol Hung* 14:285-292.
- Pattij T, Vanderschuren LJ (2008): The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci* 29:192-199.
- Pedersen NL, Plomin R, McClearn GE, Friberg L (1988): Neuroticism, extraversion, and related traits in adult twins reared apart and reared together. *J Pers Soc Psychol* 55:950-957.
- Peluso MA, Hatch JP, Glahn DC, Monkul ES, Sanches M, Najt P, Bowden CL, Barratt ES, Soares JC (2007): Trait impulsivity in patients with mood disorders. *J Affect Disord* 100:227-231.
- Perry BD (2002): Childhood Experience and the Expression of Genetic Potential: What Childhood Neglect Tells Us About Nature and Nurture. *Brain and Mind* Volume 3:79-100.
- Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC (2008): A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 13:829, 833-857.
- Pollak SD, Kistler DJ (2002): Early experience is associated with the development of categorical representations for facial expressions of emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:9072-9076.
- Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A (2004): Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life

- maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C]raclopride. *J Neurosci* 24:2825-2831.
- Raison CL, Miller AH (2003): When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 160:1554-1565.
- Ray RD, Ochsner KN, Cooper JC, Robertson ER, Gabrieli JD, Gross JJ (2005): Individual differences in trait rumination and the neural systems supporting cognitive reappraisal. *Cogn Affect Behav Neurosci* 5:156-168.
- Rihmer Z, Gonda X (2012): Prevention of depression-related suicides in primary care. *Psychiatr Hung* 27:72-81.
- Roelofs J, Huibers M, Peeters F, Arntz A, van Os J (2008): Rumination and worrying as possible mediators in the relation between neuroticism and symptoms of depression and anxiety in clinically depressed individuals. *Behav Res Ther* 46:1283-1289.
- Rosa EC, Dickinson D, Apud J, Weinberger DR, Elvevag B (2010): COMT Val158Met polymorphism, cognitive stability and cognitive flexibility: an experimental examination. *Behav Brain Funct* 6:53.
- Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Moller HJ (2003): A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry* 54:34-39.
- Rytsala HJ, Melartin TK, Leskela US, Sokero TP, Lestela-Mielonen PS, Isometsa ET (2005): Functional and work disability in major depressive disorder. *J Nerv Ment Dis* 193:189-195.
- Sagud M, Muck-Seler D, Mihaljevic-Peles A, Vuksan-Cusa B, Zivkovic M, Jakovljevic M, Pivac N (2010): Catechol-O-methyl transferase and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 22:270-274.
- Sawaguchi T (2000): The role of D1-dopamine receptors in working memory-guided movements mediated by frontal cortical areas. *Parkinsonism Relat Disord* 7:9-19.
- Schermuly I, Fellgiebel A, Wagner S, Yakushev I, Stoeter P, Schmitt R, Knickenberg RJ, Bleichner F, Beutel ME (2010): Association between cingulum bundle

- structure and cognitive performance: an observational study in major depression. *Eur Psychiatry* 25:355-360.
- Selby EA, Anestis MD, Joiner TE (2008): Understanding the relationship between emotional and behavioral dysregulation: emotional cascades. *Behav Res Ther* 46:593-611.
- Serretti A, Rotondo A, Lorenzi C, Smeraldi E, Cassano GB (2006): Catechol-O-methyltransferase gene variants in mood disorders in the Italian population. *Psychiatr Genet* 16:181-182.
- Smith JM, Alloy LB (2009): A roadmap to rumination: a review of the definition, assessment, and conceptualization of this multifaceted construct. *Clin Psychol Rev* 29:116-128.
- Smolka MN, Schumann G, Wrase J, Grusser SM, Flor H, Mann K, Braus DF, Goldman D, Buchel C, Heinz A (2005): Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci* 25:836-842.
- Sobin C, Sackeim HA (1997): Psychomotor symptoms of depression. *Am J Psychiatry* 154:4-17.
- Steinberg M (1994): Interviewers Guide to the Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders (SCID-D). *Washington, DC, American Psychiatric Press*.
- Strakowski SM, Fleck DE, DelBello MP, Adler CM, Shear PK, Kotwal R, Arndt S (2010): Impulsivity across the course of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 12:285-297.
- Swann AC, Steinberg JL, Lijffijt M, Moeller FG (2008): Impulsivity: differential relationship to depression and mania in bipolar disorder. *J Affect Disord* 106:241-248.
- Sweeney JA, Strojwas MH, Mann JJ, Thase ME (1998): Prefrontal and cerebellar abnormalities in major depression: evidence from oculomotor studies. *Biol Psychiatry* 43:584-594.
- Szádóczky E, Rihmer Z (2001): *Hangulatzavarok*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.

- Taylor SE, Eisenberger NI, Saxbe D, Lehman BJ, Lieberman MD (2006): Neural responses to emotional stimuli are associated with childhood family stress. *Biol Psychiatry* 60:296-301.
- Teffner K, Semendeferi K (2012): Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology. *Prog Brain Res* 195:191-218.
- Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR (2006): Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry* 60:141-151.
- Ursini G, Bollati V, Fazio L, Porcelli A, Iacovelli L, Catalani A, Sinibaldi L, Gelao B, Romano R, Rampino A, Taurisano P, Mancini M, Di Giorgio A, Papolizio T, Baccarelli A, De Blasi A, Blasi G, Bertolino A (2011): Stress-related methylation of the catechol-O-methyltransferase Val 158 allele predicts human prefrontal cognition and activity. *J Neurosci* 31:6692-6698.
- Vakalopoulos C (2007): Neurocognitive deficits in major depression and a new theory of ADHD: a model of impaired antagonism of cholinergic-mediated prepotent behaviours in monoamine depleted individuals. *Med Hypotheses* 68:210-221.
- Walters JT, Owen MJ (2007): Endophenotypes in psychiatric genetics. *Mol Psychiatry* 12:886-890.
- Watkins KE, Burnam MA, Orlando M, Escarce JJ, Huskamp HA, Goldman HH (2009): The health value and cost of care for major depression. *Value Health* 12:65-72.
- Weinshilboum RM, Raymond FA (1977): Inheritance of low erythrocyte catechol-o-methyltransferase activity in man. *Am J Hum Genet* 29:125-135.
- Whiteside SP, Lynam D.R. (2001): The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences* (30):669-689.
- Whitmer AJ, Gotlib IH (2012a): Depressive rumination and the C957T polymorphism of the DRD2 gene. *Cogn Affect Behav Neurosci*.
- Whitmer AJ, Gotlib IH (2012b): Switching and backward inhibition in major depressive disorder: the role of rumination. *J Abnorm Psychol* 121:570-578.
- WHO (2012): World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. . Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf .

- Winterer G, Weinberger DR (2004): Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends Neurosci* 27:683-690.
- Wray NR, James MR, Dumenil T, Handoko HY, Lind PA, Montgomery GW, Martin NG (2008): Association study of candidate variants of COMT with neuroticism, anxiety and depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1314-1318.
- Yacubian J, Sommer T, Schroeder K, Glascher J, Kalisch R, Leuenberger B, Braus DF, Buchel C (2007): Gene-gene interaction associated with neural reward sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:8125-8130.
- Yavich L, Forsberg MM, Karayiorgou M, Gogos JA, Mannisto PT (2007): Site-specific role of catechol-O-methyltransferase in dopamine overflow within prefrontal cortex and dorsal striatum. *J Neurosci* 27:10196-10209.
- Zalsman G, Huang YY, Oquendo MA, Brent DA, Giner L, Haghighi F, Burke AK, Ellis SP, Currier D, Mann JJ (2008): No association of COMT Val158Met polymorphism with suicidal behavior or CSF monoamine metabolites in mood disorders. *Arch Suicide Res* 12:327-335.

10. Saját publikációk jegyzéke

A dolgozat témakörében megjelent közlemények

Pap D, Gonda X, Molnar E, Lazary J, Benko A, Downey D, Thomas E, Chase D, Toth ZG, Mekli K, Platt H, Payton A, Elliott R, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G, Juhasz G. (2012) Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: relevance for major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*159B(8):928-40. (IF:3.231)

Pap D, Juhasz G, Bagdy G. (2012) Association between the COMT gene and rumination in a Hungarian sample. *Neuropsychopharmacol Hung.* 14(4):285-92.

Egyéb közlemények

Kostyalik D, Kátai Z, Vas S, **Pap D**, Petschner P, Molnár E, Gyertyán I, Kalmár L, Tóthfalusi L, Bagdy G. (2014) Chronic escitalopram treatment caused dissociative adaptation in serotonin (5-HT) 2C receptor antagonist-induced effects in REM sleep, wake and theta wave activity. *Exp Brain Res.* (IF: 2.221)

Vas S, Ádori C, Könczöl K, Kátai Z, **Pap D**, Papp RS, Bagdy G, Palkovits M, Tóth ZE. (2013) Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats; *PLoS One.* 8(4):e59809 (IF: 3.73)

Vas S, Kátai Z, Kostyalik D, **Pap D**, Molnár E, Petschner P, Kalmár L, Bagdy G. (2013) Differential adaptation of REM sleep latency, intermediate stage and theta power effects of escitalopram after chronic treatment. *J Neural Transm.*120(1):169-76. (IF: 3.052)

Juhasz G, Eszlari N, **Pap D**, Gonda X. (2012) Cultural differences in the development and characteristics of depression. *Neuropsychopharmacol Hung.*14(4):259-65.

Gyombolai P, **Pap D**, Turu G, Catt KJ, Bagdy G, Hunyady L. (2012) Regulation of endocannabinoid release by G proteins: A paracrine mechanism of G protein-coupled receptor action. *Mol Cell Endocrinol.* 353:(1-2) pp. 29-36. (IF: 4.119)

Vas S, Kátai Z, Kostyalik D, **Pap D**, Molnár E, Petschner P, Kalmár L, Bagdy G. (2012) Differential adaptation of REM sleep latency, intermediate stage and theta power effects of escitalopram after chronic treatment. *J Neural Transm.* (IF: 2.730)

Gonda X, Fountoulakis KN, Csukly G, Dome P, Sarchiapone M, Laszik A, Bedi K, Juhasz G, Siamouli M, Rudisch T, Molnar E, **Pap D**, Bagdy G, Rihmer Z. (2012) Star-crossed? The association of the 5-HTTLPR s allele with season of birth in a healthy female population, and possible consequences for temperament, depression and suicide. *J Affect Disord.* 143(1-3):75-83. (IF: 3.517)

Gonda X, Fountoulakis KN, Csukly G, Bagdy G, **Pap D**, Molnár E, Laszik A, Lazary J, Sarosi A, Faludi G, Sasvari-Szekely M, Szekely A, Rihmer Z. (2011) Interaction of 5-HTTLPR genotype and unipolar major depression in the emergence of aggressive/hostile traits. *J Affect Disord.* 132(3):432-7. (IF: 3.74)

Adori C, Low P, Andó RD, Gutknecht L, **Pap D**, Truszka F, Takács J, Kovács GG, Lesch KP, Bagdy G. (2010) Ultrastructural characterization of tryptophan hydroxylase 2-specific cortical serotonergic fibers and dorsal raphe neuronal cell bodies after MDMA treatment in rat. *Psychopharmacology (Berl).* 213(2-3):377-91. (IF: 3.817)

Molnar E, Lazary J, Benko A, Gonda X, **Pap D**, Mekli K, Juhasz G, Kovacs G, Kurimay T, Rihmer Z, Bagdy Gy (2010) Seasonality and winter-type seasonal depression are associated with the rs731779 polymorphism of the serotonin-2A receptor gene. *Eur Neuropsychopharmacol.* 20, 655–662 (IF: 4.201)

Benko A, Lazary J, Molnar E, Gonda X, Tothfalusi L, **Pap D**, Mirnics Z, Kurimay T, Chase D, Juhasz G, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G. (2010) Significant association

between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 153B(2):592-9. (IF: 4.156)

Telek T, Gonda X, Lazary J, Benko A, **Pap D**, Vargha A, Bagdy G. (2010) The possible protective role of personality dimensions against PMS. Psychiatry Res. (IF: 2.08)

Gonda X, Fountoulakis KN, Csukly G, Telek T, **Pap D**, Rihmer Z, Bagdy G. (2010) Association of a trait-like bias towards the perception of negative subjective life events with risk of developing premenstrual symptoms. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 34(3):500-5. (IF: 2.87)

Kitka T, Katai Z, **Pap D**, Molnar E, Adori C, Bagdy G. (2009) Small platform sleep deprivation selectively increases the average duration of rapid eye movement sleep episodes during sleep rebound. Behav Brain Res. 205(2):482-7. (IF: 3.393)

Gonda X, **Pap D**, Bagdy Gy, Rihmer Z (2008) Szubklinikus depressziók jelentősége a háziorvosi gyakorlatban. Háziorv Szeml. 13, 434-437.

Gonda X, Lazáry J, Telek T, **Pap D**, Kátai Z, Bagdy G. (2008) Mood parameters and severe physical symptoms of the female reproductive cycle. Neuropsychopharmacol Hung.10(2):91-6.

11. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik segítettek a dolgozat tárgyát képező vizsgálatok tervezésében és kivitelezésében.

Először is témavezetőmnek, Dr. Bagdy Györgynek szeretném megköszönni, hogy lehetővé tette, hogy PhD hallgatóként részt vehessek az általa vezetett labor munkájában és számos tapasztalatra tehessek szert, nem csak a dolgozat témáját érintő kutatásokban való részvétel által.

Hálával és köszönettel tartozom továbbá Dr. Juhász Gabriellának, aki társtémavezetőként mindvégig támogatta munkámat, és akinek szakmai irányítása, rendkívüli kutatói tapasztalata felbecsülhetetlen segítséget jelentett és lehetővé tette az ismertetett vizsgálatok elvégzését.

Köszönet illeti munkatársaimat, Dr. Molnár Esztert, Dr. Benkő Anitát, Dr. Kostyalik Diánát és Dr. Vass Szilviát, hogy többféle érdekes vizsgálatban részt vehettem. Munkatársaim közül Dr. Gonda Xéniának külön is szeretném megköszönni támogatását, hiszen hozzá bármikor, bármilyen kérdésemmel bátran fordulhattam.

Köszönettel tartozom a manchesteri kollégáknak, különösen Dr. Diana Chase-nek, aki szakmai és nyelvi szempontból is sokat segített a publikációk összeállításában.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm családomnak, Férjemnek, hogy mindvégig mellettem álltak és támogattak a legnehezebb időszakokban is.

12. Ábrák, táblázatok jegyzéke

Ábrák

1. **Ábra:** *A depresszió kialakításában részt vevő agyi területek és a hozzájuk tartozó funkciók*
2. **Ábra:** *A memória felépítése*
3. **Ábra:** *Az intermedier fenotípusok elhelyezkedése a depresszió kialakulásában*
4. **Ábra:** *A depresszió neuroendokrin modellje*
5. **Ábra:** *A monoaminerg rendszer*
6. **Ábra:** *A Catechol O-methyltransferase által katalizált reakció*
7. **Ábra:** *A COMT gén sematikus ábrája és a vizsgált SNP-k elhelyezkedése*
8. **Ábra:** *A COMT gén kapcsoltsági mintázata és a vizsgált SNP-k elhelyezkedése*
9. **Ábra:** *A PFC DA szintjének hatása a kognitív teljesítményre (fordított U-görbe elmélet)*
10. **Ábra:** *A dopamin szint szerepe*
11. **ábra:** *A Stocking of Cambridge téri tervezéses feladat bemutatása*
12. **Ábra:** *Szignifikáns haplotípus hatások (A) az impulzivitás pontszámokon a vizsgált populációkban, (B) a budapesti populáció aktuális depresszió pontszámain (BSI), (C) a visszahívott manchesteri populáció kognitív teszt (SOC) pontszámain*
13. **Ábra:** *Vizsgált változók közötti kapcsolat rendszert tesztelő SEM modell*
14. **Ábra:** *A visszahívott populáció adatainak összefüggését szemléltető SEM modell*
15. **Ábra:** *A COMT gén haplotípusainak hatása a rumináció és impulzivitás pontszámokra*
16. **Ábra:** *Alacsony-magas impulzivitás és rumináció pontszámokkal jellemezhető csoportok összehasonlítása a kombinált, budapesti és manchesteri mintán. A Bonferroni korrekció után a csoportok közötti különbségek minden esetben szignifikánsak maradtak.*
17. **Ábra:** *A rumináció, impulzivitás, életesemények és derpresszió összefüggésének SEM modellje*

Táblázatok

- 1. Táblázat:** *A vizsgálatok során használt mérőskálák áttekintő táblázata*
- 2. Táblázat:** *A vizsgálat első részében résztvevők adatai*
- 3. Táblázat:** *A vizsgált SNP-k kapcsoltsági adatai (LD) a vizsgált populációkban (MAN: Manchester; BP: Budapest; V.: manchesteri visszahívott populáció)*
- 4. Táblázat:** *Allél frekvencia és Hardy-Weinberg egyensúly (HWE) p értéke a vizsgált és CEU populációkban*
- 5. Táblázat:** *A vizsgálati minta jellemzői*
- 6. Táblázat:** *A vizsgálati minta jellemzői*
- 7. Táblázat:** *Teljes haplotípus asszociáció a különböző fenotípusok között*
- 8. Táblázat:** *Specifikus haplotípus hatások a haplotípus asszociációs vizsgálatokban az impulzivitásra*
- 9. Táblázat:** *Haplotípus hatás a haplotípus asszociáció és a budapesti kohort depressziós tünetei (BSI), valamint a visszahívott manchesteri kohort kognitív eredményire (SOC)*
- 10. Táblázat:** *Teljes haplotípus asszociáció a SOC teszt eredményeivel*
- 11. Táblázat:** *Fenotípusok Pearson-féle korrelációs koefficiensei a visszahívott populációban*
- 12. Táblázat:** *Teljes haplotípus asszociáció ruminációval*
- 13. Táblázat:** *Az egyes haplotípusok hatása a rumináció és haplotípus asszociációs vizsgálatban*
- 14. Táblázat:** *Teljes haplotípus asszociáció ruminációval depressziós és egészséges személyekben*
- 15. Táblázat:** *Korrelációk az impulzivitás és rumináció pontszámokkal*
- 16. Táblázat:** *Az alacsony- és magas impulzivitás, illetve ruminációval jellemezhető csoportok elemszámai*
- 17. Táblázat:** *Az alacsony-magas impulzivitás-ruminációs csoport depresszióval összefüggő fenotípusainak aránya*
- 18. Táblázat:** *A vizsgált populációk SEM mutatói*