

Az anyai bánásmód, valamint a CHRNA4 és a CHRNB2 gének
polimorfizmusainak vizsgálata a dohányzással és a dohányzáshoz
kapcsolódó pszichés tünetekkel összefüggésben

Doktori értekezés

Dr. Csala Irén

Semmelweis Egyetem

Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lazáry Judit Ph.D., tudományos munkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Dömötör Eszter Ph.D., főorvos
Dr. Bikov András Ph.D., klinikai orvos

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Bitter István az MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tolna Judit Ph.D., egyetemi docens
Dr. Gazdag Gábor Ph.D., c. egyetemi docens

Budapest

2017

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
ÁBRÁK ÉS TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE.....	6
1. BEVEZETÉS	8
1.1. Előszó	8
1.2. A dohányzás epidemiológiája és egészségügyi jelentősége	9
1.2.1. A dohányzás epidemiológiája	9
1.2.2. A dohányzás hatása a testi egészségre	10
1.2.3. A dohányzás kapcsolata mentális betegségekkel.....	12
1.3. A nikotin élettani szerepe és hatásmechanizmusa	13
1.3.1. A nikotin útja a szervezetben.....	13
1.3.2. A nikotinos acetilkolin receptorok.....	15
1.3.3. A nAChR-ok deszenzitizációja és upregulációja a nikotin hatására	16
1.4. A nikotin dependencia	17
1.4.1. A nikotin dependencia neuronatómiai vonatkozásai	17
1.4.2. A nikotin hatása a jutalmazó dopaminerg rendszerre	19
1.5. A nikotin megvonás.....	20
1.5.1. A nikotin megvonás tünetei	21
1.6. A CHRNA4 és a CHRNB2 gének kapcsolata a nikotin dependenciával és az ahhoz társuló pszichés zavarokkal	22
1.6.1. A CHRNA4 gén.....	22
1.6.2. A CHRNB2 gén	23
1.7. A dohányzás és a depresszió kapcsolata.....	24
1.7.1. A dohányzás és a depresszió kapcsolatának elméleti modelljei	24
1.7.2. A dohányzás és a depresszió kapcsolatának részletes molekuláris háttere	25
1.8. A dohányzás és az öngyilkosság kapcsolata.....	27

1.8.1.	A dohányzás és az öngyilkosság kapcsolatának háttérben feltételezhető folyamatok	27
1.9.	A szülői bánásmód szerepe pszichopatológiai folyamatokban	28
1.9.1.	A szülői bánásmód és a dohányzás kapcsolata	29
1.9.2.	A szülői bánásmód szerepe a depresszióban	30
1.10.	Gén-környezet (GxE) interakciós vizsgálatok a depresszió és az öngyilkosság tekintetében.....	32
2.	CÉLKITŰZÉSEK	34
3.	MÓDSZEREK	35
3.1.	Általános módszerek.....	35
3.1.1.	A vizsgálati protokoll és a vizsgálati minta	35
3.1.2.	Mérőeszközök	36
3.1.3.	Genotipizálási módszerek	41
3.1.4.	Statisztikai elemzés.....	42
3.2.	Az egyes vizsgálatokban alkalmazott részletes módszertan.....	42
3.2.1.	Az első vizsgálat részletes módszertana	42
3.2.2.	A második vizsgálatunk részletes módszertani leírása	44
3.2.3.	A harmadik vizsgálat részletes módszertana	46
4.	EREDMÉNYEK	48
4.1.	Leíró statisztikák	48
4.2.	Az első vizsgálat eredményei	50
4.2.1.	Leíró statisztikák.....	50
4.2.2.	Fenotípus klaszter analízis	50
4.2.3.	A CHRNA4 gén polimorfizmusainak asszociációs vizsgálata a dohányos és depressziós fenotípussal összefüggésben	52
4.2.4.	Haplotípus analízis.....	54
4.3.	A második vizsgálat eredményei.....	56

4.3.1. Az anyai bánásmód és a nikotin dependenciához társuló depressziós tünetek	56
4.3.2. A CHRNB2 gén polimorfizmusainak a hatása a nikotin dependenciára és a depressziós tünetekre	62
4.4. A harmadik vizsgálat eredményei	65
4.4.1. Leíró statisztikák.....	65
4.4.2. Az anyai bánásmód hatása a dohányzást mérő változókra	67
4.4.3. A dohányzók és nem dohányzók közötti különbségek az anyai bánásmód folytonos változói tekintetében.....	69
4.4.4. A PBI kategóriák eloszlása dohányzók és nem dohányzók között.....	70
5. MEGBESZÉLÉS.....	71
5.1. A CHRNA4 gén, az akut nikotin megvonás és a depressziós fenotípus összefüggései dohányosok körében	71
5.2. Az anyai bánásmód és a CHRNB2 gén hatása nikotin dependenciára és társuló depressziós tünetekre	74
5.3. Az anyai bánásmód és a dohányzás kialakulásának kapcsolata	78
6. KÖVETKEZTETÉSEK	80
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	82
8. SUMMARY	83
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	84
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	105
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	107

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

3' UTR	3' untranslated region (a gén 3' át nem íródó régiója)
5-HTTLPR	Serotonin transporter gene-linked polymorphic region
Ach	Acetilolin
ANOVA	Analysis of Variance (varianciaanalízis)
ASz	Alacsony Szeretet-törődés kategória
ATK	Alacsony Túlvédés/Korlátozás kategória
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor
CHRNA4	Nikotinos acetilkolin receptor α 4 alegysége
CHRNA2	Nikotinos acetilkolin receptor β 2 alegysége
CI	Confidence interval (konfidenciaintervallum)
CO	Szén-monoxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (krónikus obstruktív légúti betegség)
CPD	Cigarettes per day (napi cigarettafogyasztás)
CRF	Corticotropin-releasing factor
CRF1	A Corticotropin-releasing factor 1-es receptora
D	Dohányos
DA	Dopamin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EB	Elhanyagoló bánásmód
ÉMK	Érzelemmentes kontroll
ÉTK	Érzelemteljes kontroll
FTND	Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt)
GABA	γ -amino-vajsav
GLM	Generalized linear model
HPA	Hipotalamo-hypophysealis-adrenerg tengely
HS	Heavy smoker (erős dohányos)
HWE	Hardy-Weinberg egyensúly
KO	Knockout (génhiányos)

LDTg	Nucleus laterodorsalis tegmentalis
LS	Light smoker (gyenge dohányos)
M	Mean (Átlag)
MAO	Monoamin- oxidáz
MDD	Major Depressive Disorder (major depressziós zavar)
MNWS	Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (Minnesota Nikotin Megvonás Skála)
MSz	Magas Szeretet-törődés kategória
MTK	Magas Túlvédés/Korlátozás kategória
nAChR	Nikotinos acetilkolin receptor
ND	Nem dohányos
NRT	Nicotine replacement therapy (nikotinpótló terápia)
OB	Optimális bánásmód
OXTR	Oxytocin Receptor Gene (oxytocin receptort kódoló gén)
PBI	Parental Bonding Instrument (Szülői Bánásmód Kérdőív)
ppm	Pars per million
PPT	Nucleus pedunculopontin
SD	Standard deviation
SNP	Single nucleotide polymorphism (egyponos nukleotid polimorfizmus)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (szelektív szerotonin visszavétel gátlók)
T/K	PBI Túlvédés/Korlátozás alskálája
TTFC	Time to first cigarette (a felkelés és az első cigaretta elszívása között eltelt idő)
VTA	Ventral Tegmental Area
ZSDS	Zung Self-Rating Depression Scale (Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála)
ZSDS-I	ZSDS skála impulzivitás alskálája
ZSDS-S	ZSDS skála öngyilkossági (S, suicidal) gondolatokat felmérő tétéle
ZSDS-T	ZSDS skála teljes pontszáma

ÁBRÁK ÉS TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE**Ábrák**

1. **Ábra:** *A nikotin molekulaszervezete (3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-pyridine)*
2. **Ábra:** *A nikotinos acetilkolin receptor sematikus hosszanti és keresztmetszeti képe*
3. **Ábra:** *A nikotin dependencia neuroanatómiai vonatkozása*
4. **Ábra:** *A ventrális tegmentális area-ból kiinduló dopaminerg neuronok szabályozása genetikailag módosított egerekben*
5. **Ábra:** *A klasszikus függőségi elmélet*
6. **Ábra:** *A PBI négyféle anyai bánásmód kategóriája*
7. **Ábra:** *A három fenotípus klaszter jellemzői pókhálódiagramon*
8. **Ábra:** *A CHRNA4 gén hatása a nikotin dependenciára*
9. **Ábra:** *A CHRNA4 gén hatása az akut nikotin megvonásos tünetekre*
10. **Ábra:** *Az alacsony és a magas Szeretet-törődés és Túlvédés/Korlátozás pontszámokkal jellemezhető csoportok összehasonlítása a depressziós pontszámok szempontjából*
11. **Ábra:** *A dohányosok körében az aktuálisan zajló depressziós epizód százalékos aránya az anyai bánásmód tekintetében*
12. **Ábra:** *Az Érzelemmentes kontroll anyai bánásmód hatása a vizsgált depressziós tünetekre*
13. **Ábra:** *A CHRNB2 hatása a nikotin dependenciára*
14. **Ábra:** *A CHRNB2 hatása a szuicid gondolatokra interakcióban az anyai bánásmóddal*
15. **Ábra:** *Az anyai bánásmód hatása a napi cigarettafogyasztásra a dohányzó nők körében*
16. **Ábra:** *Az erős és a gyenge dohányosok megoszlása az alacsony Szeretet-törődés anyai bánásmód kategóriában*

Táblázatok

1. **Táblázat:** *Szomatikus megbetegedések, amelyek kialakulásában a dohányzás fontos szerepet játszik*
2. **Táblázat:** *A dohányos csoport szocio-demográfiai jellemzői*
3. **Táblázat:** *A három vizsgálat során felhasznált minta adatai és a mérőeszközök összefoglalása*
4. **Táblázat:** *A CHRNA4 gén vizsgált polimorfizmusainak jellemzői*
5. **Táblázat:** *A CHRNB2 gén vizsgált polimorfizmusainak jellemzői*
6. **Táblázat:** *A dohányos változók a vizsgált populációban*
7. **Táblázat:** *A dohányos minta pszichés és szomatikus jellemzői*
8. **Táblázat:** *Az első vizsgálati populáció jellemzői*
9. **Táblázat:** *Az MNWS, a ZSDS és a kilélegzett CO-szint a három fenotípus klaszterben (C1, C2, C3) és a vizsgált mintában*
10. **Táblázat:** *A haplotípusok megoszlási aránya a három fenotípus klaszterben*
11. **Táblázat:** *A haplotípus hordozás és az MNWS pontszám varianciájának asszociációs analízise (GLM és HapScore teszt)*
12. **Táblázat:** *A depressziós és a dohányos fenotípus, illetve az anyai bánásmód változói a vizsgált mintában*
13. **Táblázat:** *Az anyai bánásmód folytonos változóinak hatása a ZSDS átlagpontszámokra*
14. **Táblázat:** *A dohányzást jellemző változók értékei a harmadik vizsgálat dohányos mintájában*
15. **Táblázat:** *Az anyai bánásmód változói a dohányos és a nem dohányos mintában*
16. **Táblázat:** *Az anyai bánásmód hatása a napi cigarettafogyasztásra*

1. BEVEZETÉS

1.1. Előszó

A dohányzás nagyon komoly gazdasági, társadalmi és egészségügyi jelentőséggel bír, és igen nagy terhet ró az ellátórendszerekre. Minthogy nagyon súlyos problémát jelent mind a mai napig világszerte, ezért nagyon régóta intenzíven kutatott terület. A fejlett nyugati országok kifejezetten nagy erőfeszítéseket tettek azért, hogy a dohányzás okozta problémákat csökkentsék, és ehhez felhasználták a korábbi kutatási eredményeket is. Bár a problémát megoldani nem sikerült, a helyzet az említett régiókban legalább javult (CDC 2012, Ng és mtsai 2014, OECD 2017), míg a fejlődő országokban egyre inkább nő a dohányzás aránya és az ebből fakadó problémák súlya (Ng és mtsai 2014).

A dohányzással kapcsolatos szakirodalom óriási kutatási területet jelent, számos vizsgálat foglalkozik a nikotin hatásmechanizmusával, a dohányzás egészségkárosító következményével és az annak hátterében álló patomechanizmusokkal, valamint a dohányzás pszichoszociális és genetikai rizikófaktoraival. Rengeteg kutatás próbálja feltárni, hogy milyen stratégiákkal lehetne megelőzni a dohányzást, illetve a dohányosokat hogyan lehetne minél hatékonyabb leszokási terápiákkal segíteni. Ezeknek a kutatásoknak fókuszában gyakran állnak a leszokás során fellépő megvonási tünetek, a leszokást segítő gyógyszerek, és ezek mellékhatásainak molekuláris biológiai háttere. Intenzíven kutatott a leszokást hátráltató tényezők területe is, így a dohányzással és a megvonással komorbid pszichiátriai kórképek, mint például a depresszió és az öngyilkosság (Covey és mtsai 1990, Aubin és mtsai 2012, Covey és mtsai 2012). Ezen komorbid állapotok szűrése és szükség esetén terápiája jelentősen hozzájárulhat a sikeresebb leszokási programok kialakításához.

A dohányzás megelőzésének egyik legfontosabb eleme, hogy pontosan tisztában legyünk a dohányzás kialakulásának rizikófaktoraival. Számos pszichoszociális és genetikai faktort azonosítottak már, amelyek egyértelműen növelik a dohányzás kialakulásának esélyét. Más faktorok esetében találtak ugyan kapcsolatot a dohányzással, de ezek pontos összefüggéseit még nem tárták fel. Ugyanez a helyzet a rendszeresen dohányzók esetén a leszokás sikerességét befolyásoló pszichés és genetikai faktorokkal.

Kutatásunkban a kolinerg rendszerhez köthető genetikai markerek és az anyai bánásmód szerepét vizsgáltuk a dohányzásban, valamint a dohányzáshoz kötődő komorbid

depressziós tünetek és szuicid rizikó alakulásában. Az anyai bánásmód hatását a dohányzással összefüggésben korábban kevesen vizsgálták, míg legjobb tudásunk szerint a dohányzáshoz kötődő depresszióval eddig még nem hozták összefüggésbe. Ezen kívül kerestük a leszokni vágyó dohányosok körében azokat az egyéneket, akik kifejezetten vulnerábilisak a visszaesésre az akut nikotinmegvonás során. Disszertációmban ezeknek a vizsgálatoknak az eredményeit mutatom be.

1.2. A dohányzás epidemiológiája és egészségügyi jelentősége

A dohányzás vezető oka az idő előtti mortalitásnak, a megelőzhető morbiditásnak és rokkantságnak világszerte (Schmitz és mtsai 2003, Lim és mtsai 2012, Bauer és mtsai 2014). Csak a nem fejlett országokban több mint 1 milliárd ember dohányzik (Jha és mtsai 2002), és világszerte a dohányzás közel 5 millió ember haláláért felelős évente (Mathers és Loncar 2006).

1.2.1. A dohányzás epidemiológiája

Egy 2012-ben publikált vizsgálat 48 olyan ország, köztük Magyarország dohányzási adatait dolgozta fel, ahol a jövedelemszintek alacsony, vagy közepes kategóriába tartoztak. A tanulmány a dohányzás prevalenciáját ezekben az országokban a férfiak esetében 35,9%-nak, nők esetében 27,3%-nak találta, ami megfelel annak a régóta ismert ténynek, hogy a férfiak sokkal nagyobb arányban dohányoznak, mint a nők (Waldron 1991). Ugyanez a vizsgálat a legaggasztóbbnak a női dohányzási szokásokat Magyarországon találta, ahol az adatok alapján a nők 40%-a dohányzik (Hosseinpoor és mtsai 2012). A fejlődő és közepesen fejlett országokban a lakosság dohányzási aránya stagnál, vagy emelkedik, amit elsősorban, sajnálatos módon a nők körében romló dohányzási tendencia idézi elő. Ezzel szemben a fejlett országokban sokáig csökkenő tendenciát mutatott a dohányzás prevalenciája. Az Egyesült Államokban például 18,9%-ra mérséklődött 24,4%-ról mindössze 6 év alatt, bár ez a csökkenés megtorpanni látszik (CDC 2012). Az OECD 2014-ben gyűjtött adatai alapján az Európai Unió országaiban, a napi rendszerességgel dohányzók aránya 11,9% és 27,3% között alakult, a nők körében ez az érték 9,2% és 22,1% között volt, míg férfiak körében 9,2% és 22,1% között (OECD 2017). Magyarországon a jelentés szerint a napi rendszerességgel

dohányzók aránya a teljes populációban 25,8% , ami a második legmagasabb érték az Európai Unión belül, a férfiak 31,6%-a, míg a nők 20,8%-a dohányzik naponta.

További adatok azt mutatják, hogy a magyar felnőtt lakosság 36,1%-a dohányzik, a nők 31,7%-a, a férfiak 40,6%-a. Ráadásul a nemzetközi trendekkel ellentétben, hazánkban a dohányzás prevalenciája lassan, de emelkedik, ami elsősorban abból adódik, hogy a nők körében egyre magasabb a dohányosok aránya, míg a férfiak körében ez az arány nem változik (Tombor és mtsai 2010). Sajnálatos módon hazánk dohányzási adatai igen rossz képet festenek az itthoni dohányzási szokásokról. Nagyon el vagyunk maradva nemcsak a fejlett nyugati, de a közép-európai régió országaitól is. A Norvég Alap éppen ezeknek az adatoknak az ismeretében írta ki pályázatát hazánkban, melynek támogatásával valósult meg a dolgozatban bemutatott vizsgálat sorozat.

1.2.2. A dohányzás hatása a testi egészségre

A dohányzás egészségügyi jelentősége kiemelt, hiszen olyan elkerülhető és megváltoztatható rizikófaktor, amely számos krónikus megbetegedésért felelős, és idő előtti halálhoz vezethet. A legfontosabb megbetegedéseket, amelyekben a dohányzás bizonyítottan kiemelkedő szerepet játszik, az 1. táblázat foglalja össze. A dohányosok körében a halálozási ráta 2-3-szor magasabb azokhoz képest, akik korábban nem dohányoztak. A dohányzás bizonyítottan legalább 21-féle megbetegedés okozta halálzásnak a rizikóját emeli (Carter és mtsai 2015). Ezek közül kiemelkedőek a pulmonális kórképek (köztük a legfontosabbak a tüdőrák és a COPD), valamint a szájüregi daganatok és a kardiovaszkuláris megbetegedések (Thun és mtsai 2013, Carter és mtsai 2015). A leszokást követően ezeknek a kórképeknek a kialakulási rizikója és a halálása fokozatosan csökken a dohányzásmentes évek számával (Carter és mtsai 2015).

A dohányzásnak és a nikotin dependenciának az elkerülhető rokkantság, illetve az egészséghez köthető alacsony életminőség kialakulásában is fontos szerepe van (Wilson és mtsai 1999, Schmitz és mtsai 2003, WHO 2009). Egy felmérés becslése szerint világszerte, összesen 59 millió rokkantsággal korrigált életévért felelős a dohányzás, vagyis a dohányosok összesen az egész világban ennyi évet töltenek súlyos egészségkárosodással csak a dohányzás miatt kialakult krónikus betegségek miatt (Ezzati és mtsai 2002). Közvetlen bizonyítékok is fellelhetőek a szakirodalomban a dohányzás

és az elkerülhető rokkantság között: egy tanulmány szerint a dohányzás szignifikáns prediktora volt a rokkantnyugdíjba vonulásnak, bármilyen egészségügyi okból is következett az be (Korhonen és mtsai 2015).

1. Táblázat: *Szomatikus megbetegedések, amelyek kialakulásában a dohányzás fontos szerepet játszik*

Daganatos megbetegedések	
	tüdőrák
	colorectalis daganatok
	húgyhólyagrák és vesedaganatok
	szájüregi és a garatot érintő daganatok
	hasnyálmirigy daganatok
	hepatocelluláris carcinoma
	prostatarák
	oesophagus daganatok
	méhnyakrák
COPD	
Kardiovaszkuláris megbetegedések	
	angina pectoris
	perifériás artériás érbetegség
	akut myocardialis infarktus
	stroke
	szívelégtelenség
	pitvarfibrilláció
Infekciók	
	pneumonia
	influenza
	tuberculosis
Diabetes	

1.2.3. A dohányzás kapcsolata mentális betegségekkel

A dohányzás nemcsak szervi eredetű betegségekkel, hanem számos pszichiátriai kórképpel is szoros összefüggést mutat. Ez a kapcsolat olyannyira erős, hogy egy tanulmány eredményei szerint a dohányosok fele meríti ki valamilyen mentális betegség diagnosztikai kritériumait (Schmitz és mtsai 2003). Ez fordítva is igaz, vagyis a krónikus pszichiátriai betegséggel küzdő személyek körében a dohányzás aránya jelentősen magasabb az átlag populációhoz képest (Döme és mtsai 2010), és esetükben a halálozás feléért a dohányzás okozta egészségkárosodás felelős (Callaghan és mtsai 2014). Korábbi epidemiológiai tanulmányok eredményei alapján a legerősebb kapcsolatot a nikotin dependenciával a pszichiátriai kórképek közül a szkizofrénia és a depresszió mutatja (Aubin és mtsai, 2012). Emellett az öngyilkossági magatartás esetében találtak igen szoros kapcsolatot a dohányzással (Bronisch és mtsai 2008).

A szakirodalmi adatok azonban számos más mentális kórkép, így az alkoholproblémák és egyéb szerhasználat, valamint a hangulat-, és szorongásos zavarok, illetve a személyiségzavarok összefüggését támasztják alá a nikotin dependenciával (Grant és mtsai 2004). Ezzel szemben nagyon kevés olyan pszichiátriai állapot van, amelynek a vizsgálata során alacsonyabbnak mutatkozott a dohányosok aránya az átlag populációhoz képest, ezek az autizmus, az obszesszív-kompulzív zavar és a szkizofrénia katatón formája (Döme és mtsai 2010).

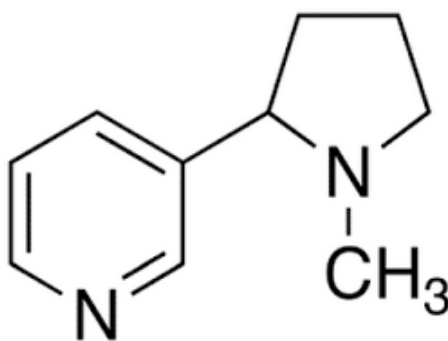
Fontos megemlíteni, hogy bizonyos kórképek esetében, amelyeknek a kialakulásában és tünetképzésében a dopaminerg rendszer megváltozott működése is szerepet játszik, egyes adatok szerint a dohányzás pozitív hatással bírhat. Az Alzheimer-kór és a Parkinson-kór dohányosok körében lassabb progressziót mutatott a nem dohányos betegekhez képest. A dohányzást továbbá a tardív diszkinézia és a Parkinson-szindróma esetében találták jótékonynak (Döme és mtsai 2010).

A dohányzás maga és a dohányzás okozta testi, valamint mentális egészségkárosodás vitathatatlanul az egyik legnagyobb egészségügyi kihívást jelenti ma világszerte. Ráadásul annak ellenére, hogy nagyon sok vizsgálat kutatta a dohányzást, a dohányos magatartást és a nikotin dependenciát, amennyiben a folyamatok nem javulnak, a WHO előrejelzése szerint 2030-ra már évi 8 millióan fognak meghalni a dohányzás következtében, és ez 1 milliárd emberéletet fog követelni a 21. század végére (WHO 2011).

1.3. A nikotin élettani szerepe és hatásmechanizmusa

A cigarettában megtalálható anyagok közül a legfontosabb pszichoaktív szer a nikotin, molekulaszervezetét az 1. ábra mutatja. A nikotin egy, a természetben számos növényben előforduló alkaloida, ami a nikotinos acetilkolin receptorokhoz kötődve fejt ki hatását a szervezetre.

A dohányzás során a nikotin mellett számos más molekula is a szervezetbe kerül. Ezek közül néhánynak addiktív potenciálja is van, így például az acetaldehidről feltételezik, hogy önmagában is függőséget okozhat. Emellett vannak olyan vegyületek, amelyek a CYP2A6 gátlásával a nikotin metabolizmusát lassítva közvetetten növelik a nikotin függőséget okozó tulajdonságát. Míg más molekulák a monoamin-oxidázt (MAO) gátló hatásuk révén a dohányzásra való rászokást segíthetik elő (Döme és mtsai 2010).



1. Ábra: A nikotin molekulaszervezete (3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-pyridine)

(Az ábra forrása: <http://enfo.agt.bme.hu/drupal/node/2147>)

1.3.1. A nikotin útja a szervezetben

A dohányzás során a nikotin a belélegzett dohányfüsttel jut a tüdőbe, ahol nagyon könnyen és gyorsan felszívódik a tüdő epithelsejtjein keresztül, ráadásul az alveolusok óriási felületet biztosítanak ehhez a folyamathoz. A nikotin így, a belélegzést követően nagyon hamar megjelenik az artériás vérben, és 10-20 másodperc alatt már eljut az agyba, és aktiválja többek között a jutalmazó és megerősítő (reward) rendszer neuronjait (Benowitz és mtsai 2009). Ennek a gyors megerősítő folyamatnak igen nagy jelentősége van a dohányos magatartás fenntartásában.

A tüdőn keresztül a véráramba kerülő nikotin a keringés révén minden szervhez el tud jutni, könnyen átjut a sejtmembránon, és elsősorban szabad vegyületként van jelen a véráramban, a plazmaproteinekhez való kötődése alacsony, mindössze 5%. A szövetekben való eloszlására jellemző, hogy a legnagyobb affinitása a máj, a vese, a lép és a tüdő szövetéhez, a legkisebb pedig a zsírszövethez (Benowitz és mtsai 2009). A nikotin az agyszövet acetilkolin receptoraihoz is nagy affinitással kötődik, bár meg kell jegyezni, hogy a különböző receptor altípusok érzékenysége a nikotin kötésére nagymértékben eltér. A dohányosok esetén ráadásul megváltozik az agy nikotinkötő affinitása a nikotinos acetilkolin receptorok upregulációja miatt, és jóval magasabbá válik a nem dohányosokhoz képest (Perry és mtsai 1999, Henderson és Lester 2015).

A nikotin lebontása elsősorban a májban történik a CYP2A6, az UDP-glukuronil-transzferáz és a flavin-tartalmú monooxygenáz révén. A nikotin metabolizmusának sebességét a genetikai faktorok mellett számos más tényező is befolyásolja részben a máj véráramlásának, részben a lebontást végző enzimek aktivitásának módosításával.

A két leggyakrabban vizsgált gén a nikotin lebontásával kapcsolatban a CYP2A6 és a CYP2B6 enzimeket kódoló gének. Ezek az enzimek vesznek részt elsősorban a nikotin metabolizmusában, aktivitásuk pedig genetikailag meghatározott. Magas enzimaktivitás esetén magasabb cigarettafogyasztást és súlyosabb nikotin dependenciát, valamint alacsonyabb leszokási esélyt írtak le (Ray és mtsai 2009, Tanner és mtsai 2015). A rassz is meghatározza a nikotin metabolizmusát, azt találták például, hogy a kínai-amerikaiak esetén a leglassabb a nikotin lebontása, vagyis a szervezetben jóval magasabb ideig van jelen a nikotin a nem kínai-amerikai rasszhoz tartozó emberekhez képest (Benowitz és mtsai 2009).

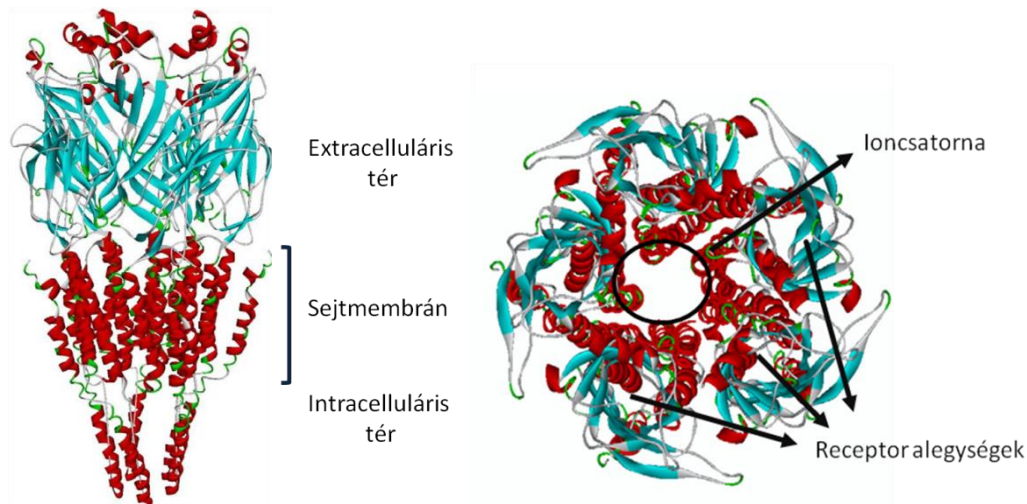
Mindezek mellett maga a dohányzás is csökkenti a nikotin eliminációját a szervezetből (Benowitz és mtsai 2009). Továbbá a nikotin metabolizmusa nemi különbségeket is mutat, ami mögött az ösztrogén szerepe feltételezhető (Higashi és mtsai 2007).

A máj mellett a vese csak kis mértékben vesz részt a nikotin eliminálásában, átlagosan kb. 5%-a választódik ki a vesén keresztül, és ez nagymértékben függ a vizelet pH értékétől (Benowitz és mtsai 2009).

1.3.2. A nikotinos acetilkolin receptorok

A nikotinos acetilkolin receptorok (nAChR) a cisz-loop receptorok szupercsaládjába tartoznak. A nAChR egy olyan ligand-kötő ioncsatorna, amelyet öt alegység alkot. A receptor hosszanti és keresztmetszeti sematikus képét a 2. ábra mutatja. A központi idegrendszerben főként az $\alpha 7$ és a $\beta 2$ alegységek fordulnak elő, de megtalálhatóak az $\alpha 2$ -6, $\alpha 9$ -10 és $\beta 3$ -4 alegységek is. A nikotin elsősorban az $\alpha 4\beta 2$ típusú nAChR-kon keresztül fejti ki hatását a központi idegrendszerben (Dani és Bertrand 2007).

A nAChR-ok nemcsak a központi idegrendszerben, de a perifériás idegrendszerben, valamint különböző nem neuronális sejtekben és szövetekben is fellelhetők, például a hasnyálmirigyben, a tüdőben, illetve az immunrendszer egyes elemeiben (Albuquerque és mtsai 2009, Dineley és mtsai 2015).



2. Ábra: A nikotinos acetilkolin receptor sematikus hosszanti és keresztmetszeti képe. A receptor extracelluláris részén találhatóak a ligandkötő helyek, amelyek kötődésekor a receptor öt alegysége által kialakított ioncsatorna aktiválódik, és a kationok számára átjárhatóvá válik. Dineley és mtsai alapján (Dineley és mtsai 2015).

A neuronális nAChR-ok megtalálhatóak axonon, dendriten és a neuronok sejttestjein, illetve preszinaptikusan, posztzinaptikusan és extraszinaptikusan is, ezáltal a központi idegrendszerben nagyon szerteágazó hatást közvetítenek. Másrészt pedig az alegységek variációi miatt számos eltérő receptor altípus létezik, és ezek nikotinérzékenysége nagymértékben különbözik. Emiatt óriási változatosság jellemzi a nAChR-kat mind

fiziológiás hatásukban, mind a dohányzásban betöltött szerepüket tekintve (Albuquerque és mtsai 2009, Dineley és mtsai 2015).

Számos neurotranszmitter felszabadulását módosítja a nikotin a preszinaptikus neuronális nAChR-ok aktiválása révén (Dani és Bertrand 2007). A preszinaptikus receptorokhoz kötődő nikotin a receptor ioncsatornájának nyitásával kalcium beáramlást idéz elő, ami a sejt depolarizációjához, és az adott idegsejtek neurotranszmittereinek fokozott kiáramlásához vezet (Scharma, 2003). Főként a dopamin, a noradrenalin, a szerotonin, a glutamát és a GABA felszabadulását növeli (Dani és Bertrand 2007, CDC 2014), ami miatt a nikotin a központi idegrendszer számos régiójának működését befolyásolja. Az így aktivált különböző agyi régiók és útvonalak módosult működése hozzájárul a nikotin jutalmazó hatásához és tartós, rendszeres nikotinbevitel esetén a hozzászokáshoz, a függőség kialakulásához, illetve az ehhez kapcsolódó megvonásos tünetekhez (CDC 2014). Ezekben a folyamatokban kiemelt jelentősége van az $\alpha 4$ és a $\beta 2$ alegységek által alkotott $\alpha 4\beta 2$ nAChR-nak, amely receptor altípus a leggyakrabban előforduló nAChR az agyban, és a nagy affinitású nikotinkötő helyek 90%-át adja (Dineley és mtsai 2015). Fontos még megjegyezni, hogy az $\alpha 4\beta 2$ típusú nAChR a célpontja a vareniklin leszokást segítő molekulának.

1.3.3. A nAChR-ok deszenzitizációja és upregulációja a nikotin hatására

A nikotin kötődését követően a nAChR-ok deszenzitizálódnak, vagyis érzéketlenné válnak és nem képesek további ligand kötésére. Ennek következtében akut tolerancia alakul ki a nikotinnal szemben, hiszen ilyenkor a nikotin sem tud hatást kifejteni ezeken a receptorokon. A deszenzitizálódás ellensúlyozásának eredményeként a nAChR-ok upregulációja következik be, vagyis a receptorok száma a sejtfelszínen megnő. Ezt támasztja alá, hogy erős dohányosok esetében 25-330%-kal magasabb receptordenzitást mértek a nem dohányosokhoz képest. Az upreguláció az idegrendszer számos régiójában volt kimutatható, tartós nikotinbevitel esetén fokozódott a receptorszám az agytörzsben, a prefrontális kéregben, a kisagyban és a corpus callosum területén is (Henderson és Lester 2015).

A nikotin-indukálta upreguláció alapvetően különbözik az $\alpha 4\beta 2$ és az $\alpha 7$ típusú receptorok esetén. Az $\alpha 4\beta 2$ nAChR upregulációjának kialakulásához rövidebb ingerlés és alacsony nikotinkoncentráció is elégséges, így sokkal jelentősebb az upreguláció, mint az

$\alpha 7$ nAChR altípus esetében. Feltételezhető, hogy dohányzás során nem, vagy csak erős dohányosoknál ér el a nikotin olyan koncentrációt, amely elégséges lenne az $\alpha 7$ nAChR upregulációs folyamatához (Döme és mtsai 2010).

1.4. A nikotin dependencia

A nikotin dependenciára jellemző a nikotinnal szemben kialakuló tolerancia, valamint a sóvárgás és a megvonásos tünetek jelentkezése nikotin hiányában. Emellett fontos jellemzője, hogy az egyén elveszti a kontrollját arra vonatkozóan, hogy mennyit és mikor dohányzik (DiFranza és mtsai 2000).

A mentális betegségek amerikai klasszifikációs rendszerének, a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders negyedik kiadásának (DSM-IV) kritériumai orvosi szempontból tekintenek a függőségekre általában. Ezen belül lehetőség van jelölni a nikotin dependencia kritérium rendszerében a megvonásos tünetek meglétét, a szertolerancia jeleit és a sikertelen leszokási kísérlet mellett a szerhasználat egészségkárosító hatását is. A DSM-IV nem határoz meg köztes lehetőségeket, csak a nikotinfüggőség meglétét, vagy annak hiányát (APA, 1994). Ezzel szemben a nemrég megjelent, új kritériumrendszer, a DSM-V már elkülönít enyhe, közepes és súlyos nikotin dependenciát, és külön taglalja a dohányzáshoz kötődő kórképeket (APA, 2013).

Szakirodalmi adatok alapján a rendszeresen dohányzóknak a negyede válik nikotinfüggővé (Schmitz és mtsai 2003).

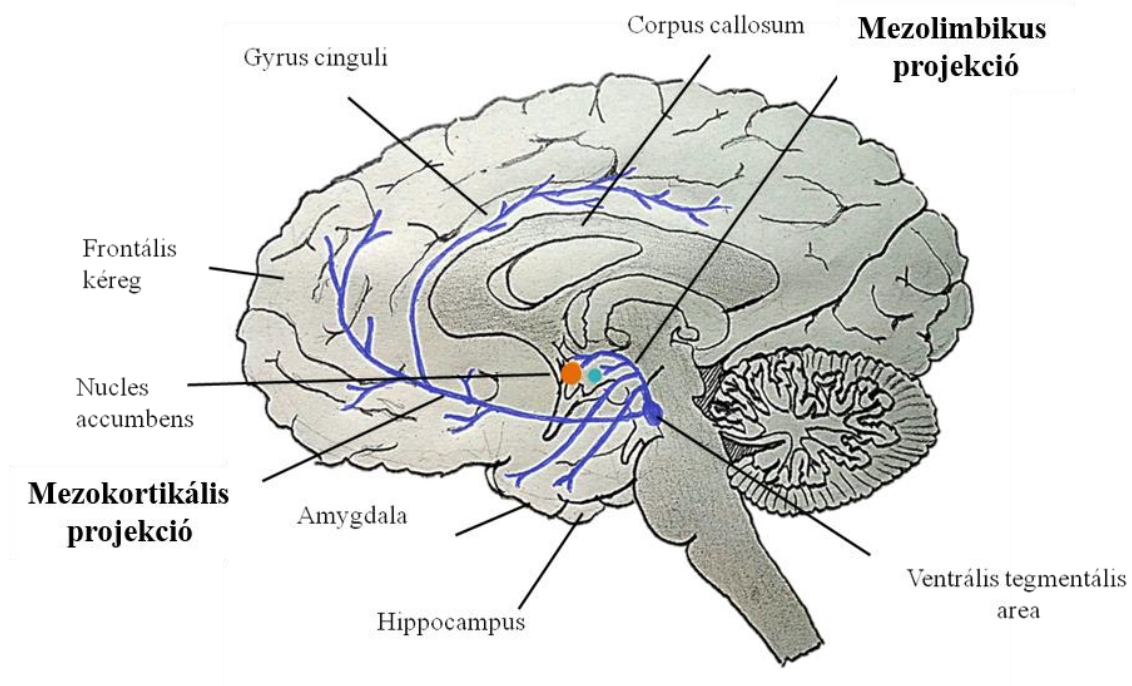
A dohányosok között a nikotinfüggőség kialakulásának rizikója számos elemtől függ, így a szervezetbe juttatott nikotin mennyiségétől, annak a módjától, az abszorpció mértékétől és a szervezetben kialakult nikotinszinttől (Henningfield és Keenan 1993).

A dohányzás esetében a függőségi viselkedés fenntartásához két alapvető motiváció járul hozzá: a nikotin jutalmazó hatásának keresése, illetve a megvonásos tünetek okozta fizikai szenvedés csökkentése (CDC 2012).

1.4.1. A nikotin dependencia neuronatómiai vonatkozásai

A legfontosabb neuroanatómiai képlet, ami a dohányzással és a nikotin dependenciával kapcsolatos, a mezokortikolimbikus dopaminerg rendszer, ami funkcióját tekintve a jutalmazó és megerősítő (reward) rendszer az agyban. Ennek a rendszernek a

felépítésében részt vesznek a ventrális tegmentális area-ból (VTA) kiinduló dopaminerg neuronok, amelyek a nucleus accumbensbe projektálnak, továbbá a prefrontális kéreg, az amygdala, a ventrális pallidum és a hippocampus (Döme és mtsai 2010). A legfontosabb neuroanatómiai vonatkozásokat a 3. ábra szemlélteti.



3. Ábra: A nikotin dependencia neuroanatómiai vonatkozása

A nikotin dependencia kialakulásában szerepet játszó legfontosabb anatómiai régiók és pályák az agy mediansagittalis síkjában: a ventrális tegmentális area és ennek dopaminerg kapcsolatai a limbikus rendszerrel (mezolimbikus projekció), valamint a frontális kéreggel (mezokortikális projekció).

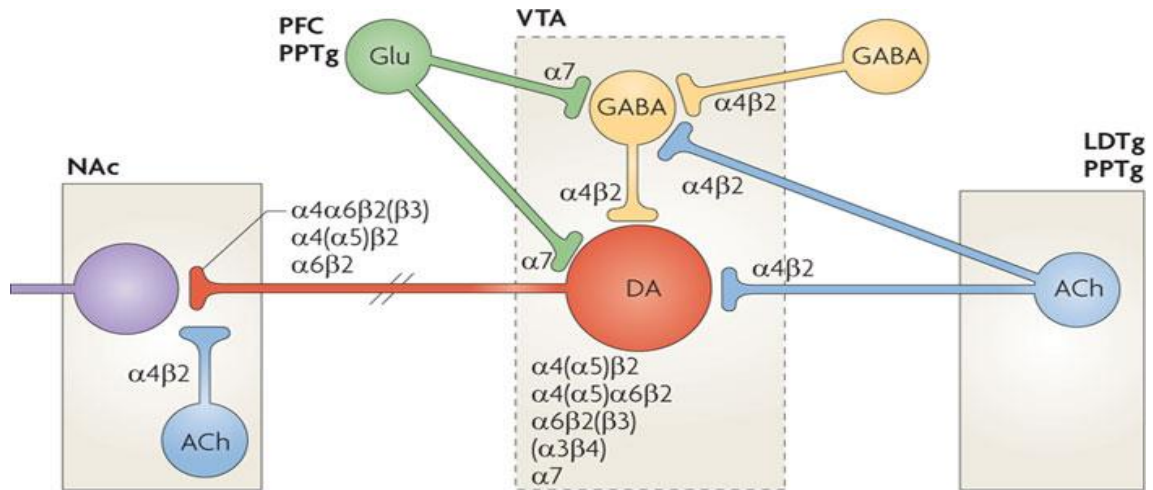
Egyre több bizonyíték támasztja alá a habenuláris és az interpedunculáris rendszerek szerepét a nikotin dependenciában. A kapcsolat a nikotin dependencia és a habenuláris rendszer között abból adódhat, hogy egyrészt a laterális habenula területéről glutamaterg neuronok indulnak a VTA-ban található GABAerg neuronokhoz (amelynek szabályozása alatt állnak a VTA dopaminerg neuronjai), illetve a nAChR-ok a mediális habenula és az interpedunculáris nucleusban nagy mennyiségben vannak jelen (Döme és mtsai 2010).

Az amygdalát a stresszhez kötődő dohányzással és a megvonással is összefüggésbe hozták. Feltételezhető, hogy a cortocotropin-releasing faktor (CRF) fokozza a nikotin jutalmazó hatását és a nikotin megvonás tüneteinek kialakulásában is szerepet játszik (Qi és mtsai 2014). A CRF, ami a hypothalamo-hypophysealis-adrenerg tengely (HPA) aktivitását szabályozó hormon, a hypothalamusban termelődik. Megtalálható azonban extrahypothalamikusan is számos agyi régióban, többek között az amygdala nucleus centralisában, ahol a HPA-tól függetlenül befolyásolja a viselkedést (Qi és mtsai 2014). Az amygdala és a CRF szerepe azért került az érdeklődés középpontjába, mert az egyént érő stresszorok elősegítik a dohányzás kialakulását, továbbá állatkísérletek során azt tapasztalták, hogy a stresszorok az amygdalában megtalálható 1-es típusú CRF receptoroktól függő mechanizmusokon keresztül fokozzák a nikotin jutalmazó hatását (George és mtsai 2007, Bruijnzeel és mtsai 2012).

Közvetett bizonyítékok arra utalnak, hogy az insula működése is szerepet játszik a nikotinfüggőség kialakulásában (Döme és mtsai 2010).

1.4.2. A nikotin hatása a jutalmazó dopaminerg rendszerre

A nikotin megerősítő és jutalmazó tulajdonsága elsősorban abból ered, hogy a nAChR-hoz kötődve dopamin felszabadulást hoz létre a ventrális tegmentális areában (VTA) (Balfour és mtsai 2000, Dani és Bertrand 2007). Ez a folyamat három fontos elemből épül fel, amelyben kiemelkedő az $\alpha 4\beta 2$ és az $\alpha 7$ receptor altípusok szerepe. A leglényegesebb mozzanata a folyamatnak az, hogy a nikotin nagy affinitással kötődik a VTA dopaminerg neuronjain lévő $\alpha 4\beta 2$ nAChR-okhoz, és aktiválva ezeket a neuronokat dopaminkiráramlást idéz elő a nucleus accumbens területén. Mindeközben a nikotin kötődik a glutamáterg neuronok preszinaptikus $\alpha 7$ nAChR-aihoz is, ami glutamáterg ingerlést hoz létre a dopaminerg neuronokon tovább stimulálva azokat. Egy harmadik folyamatként a GABAerg interneuronok $\alpha 4\beta 2$ nAChR-ok aktiválásával a nikotin csökkenti a dopaminerg neuronok GABAerg gátlását (Dani és Bertrand 2007). Mindhárom mechanizmus elősegíti a dopamin fokozott felszabadulását a nucleus accumbensben, így a nikotin intenzíven aktiválja a dopaminerg jutalmazó rendszer pályáját. A VTA idegi szabályozását, ahogyan azt állatkísérletek során genetikailag módosított egerek esetén feltárták, Changeux összefoglaló tanulmánya alapján a 4. ábra szemlélteti (Changeux 2010).



Nature Reviews | Neuroscience

4. Ábra: A ventrális tegmentális areából kiinduló dopaminerg neuronok szabályozása genetikailag módosított egerekben

Az ábra a ventrális tegmentális area (VTA) nucleus accumbensst projektáló dopaminerg neuronjainak szabályozását mutatja a nAChR-ok altípusainak megjelenítése mellett. A VTA dopaminerg neuronjainak (DA, piros) szabályozásában kolinerg (ACh, kék), GABAerg (sárga) és glutamaterg (Glu, zöld) neuronok vesznek részt. A kolinerg afferens neuronok a pedunculohabenularis rendszer nucleus laterodorsalis tegmentalisából (LDTg), valamint a nucleus pedunculo-pontinijából (PPTg) érkezik. A prefontális kéreg és a PPTg glutamaterg neuronjai projektálják a VTA GABAerg és dopaminerg neuronjait. Changeux és mtsai alapján (Changeux 2010).

1.5. A nikotin megvonás

A klasszikus függőségi elmélet szerint a függőség kialakulását követően a szerhasználat abbahagyása esetén megvonásos tünetek alakulnak ki, amely tünetek az egyént ismételt szerhasználatra ösztönzik (Piper és mtsai 2004) (5. ábra).



5. Ábra: *A klasszikus függőségi elmélet*

A klasszikus függőségi modell három lépése Piper és mtsai alapján: a függőség kialakulása, az ezt követő megvonás a szerhasználat felfüggesztése során, majd a megvonásos tünetek okozta visszaesés (Piper és mtsai 2004).

1.5.1. A nikotin megvonás tünetei

A rendszeres dohányzás megszakítása esetén számos megvonásos tünet jelentkezik, amelyeket gyakorlati szempontból három csoportra lehet osztani: affektív, szomatikus és kognitív tünetekre. Az affektív tünetekhez tartozik a szorongás, az örömtelenség, a mély hangulat, az irritabilitás, az ingerlékenység és a diszfória, míg a szomatikus tünetekhez a bradycardia, a tremor, a gasztrointestinális diszkomfort, illetve az éhség vagy az étváagnövekedés. A kognitív tünetek a memória és a koncentráció romlásában mutatkoznak meg (McLaughlin és mtsai 2015).

A megvonásos tünetek súlyossága korrelál a leszokási kísérlet sikerességével, azonban nem egyenértékűek a megvonásos tünetek ebben a kapcsolatban. A szakirodalmi adatok alapján a negatív affektív tünetek, valamint a sóvárgás tűnik a legfontosabbnak a leszokás kimenetelét tekintve. Ezzel szemben például a vegetatív tünetek csak kismértékben befolyásolják a leszokási kísérlet sikerességét (Piper és mtsai 2011).

Az affektív és a szomatikus tünetek az utolsó cigaretta elszívását követő 4 és 24 óra között jelennek meg, vagyis már az éjszakai alvást követően megvonásos tüneteket tapasztalhatnak a dohányosok. Így a reggeli első cigaretta elszívása nagy jelentőséggel bír. Azt az időt, ami a reggeli felkelés és az első cigaretta elszívása között eltelik (time to first cigarette, TTFC), fontos mérőeszközének tekintik a nikotin dependencia súlyosságának mérésében, és szoros kapcsolatban áll a leszokás sikerességével. A TTFC az első iteme a Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt kérdéssorának, ami az egyik legmegbízhatóbb kérdőív a nikotin dependencia mérésére (Heatherton és mtsai 1991, Baker és mtsai 2007).

1.6. A CHRNA4 és a CHRNB2 gének kapcsolata a nikotin dependenciával és az ahhoz társuló pszichés zavarokkal

A CHRNA4 és CHRNB2 gének által kódolt $\alpha 4$ és $\beta 2$ alegységek alkotják az agyban leggyakrabban előforduló nAChR-kat, az $\alpha 4\beta 2$ típusúakat. Mint arról korábban már volt szó, ez a receptor altípus rendelkezik a legmagasabb nikotin érzékenységgel, és igen nagy szerepe van a nikotin pozitív megerősítő hatásának kialakulásában és a megvonásos tünetek létrejöttében.

Emiatt számos genetikai kutatás összpontosított ennek a két génnek a kapcsolatára a dohányzás különböző aspektusaival, így a nikotin dependenciával, a dohányzás mértékével, a megvonásos tünetekkel, valamint a leszokási kísérlet sikerességével.

1.6.1. A CHRNA4 gén

A CHRNA4 gén állatkísérletekben a dohányzás számos jellemzőjével mutatott összefüggést, így a nikotin dependenciával, beleértve a nikotin okozta pozitív megerősítést, a nikotinra kialakult toleranciát és a nikotin okozta szorongáscsökkentést (Hancock és mtsai 2015).

A CHRNA4 gén humán vizsgálatokban is hatással volt a nikotin dependenciára (Kamens és mtsai 2013) és a dohányzás mértékére (Li és mtsai 2005, Breitling és mtsai 2009).

Emellett egy teljes genom asszociációs vizsgálat azt találta, hogy a CHRNA4 gén nemcsak a nikotinfüggőséggel, hanem az agy csökkent $\alpha 4$ alegység expressziójával, valamint a dohányzás okozta tüdőrákkal is összefüggést mutatott (Hancock és mtsai 2015).

A CHRNA4 génjének rs1044396 polimorfizmusa esetében a T allél hordozás jelentősen befolyásolta a leszokás sikerességét, amennyiben az vareniklin terápia segítségével történt. Ezzel szemben nikotinpótló (NRT, nicotine replacement therapy), valamint bupropion terápia esetén nem találtak összefüggést a leszokási sikeresség és a CHRNA4 génjének vizsgált polimorfizmus variációival (King és mtsai 2012, Kamens és mtsai 2013, Rocha Santos és mtsai 2015). Ezzel összhangban a T allél hordozása protektívnek bizonyult depresszióval, szorongással, hangulati instabilitással, valamint nikotin dependenciára való hajlammal szemben (Feng és mtsai 2004, Breitling és mtsai 2009, Han és mtsai 2011, Markett és mtsai 2011, Tsai és mtsai 2012). A CHRNA4-et kódoló

gén polimorfizmusai mellett a ritka variánsait is összefüggésbe hozták a nikotin dependenciával (Wessel és mtsai 2010, Xie és mtsai 2011).

1.6.2. A *CHRNA2* gén

A *CHRNA2* gén szerepét a dohányzásban mind humán-, mind pedig állatkísérletekben vizsgálták. $\beta 2$ knockout (KO) egerekre - amelyek $\beta 2$ alegység expresszióra nem képesek - csökkent nikotin önadagolás és a VTA-ban csökkent nikotin okozta dopamin kiáramlás volt jellemző (Picciotto és Kenny 2013). Emellett a $\beta 2$ KO egerekben a nikotin, valamint a nikotin megvonás hatása a kognitív folyamatokra szintén alacsonyabb volt az egészséges egerekhez képest (Wehner és mtsai 2004, Portugal és mtsai 2008). Ehhez hasonlóan, az $\alpha 4$ KO egerek esetén is csökkent a nikotin önadagolása, ami szintén azt támasztja alá, hogy mind az $\alpha 4$, mind a $\beta 2$ alegység szükséges a dopaminerg neuronok aktiválása révén kialakuló dopamin kiáramláshoz a VTA-ban (Picciotto és Kenny 2013). Ami a humán vizsgálatokat illet, a legtöbb kutatás nem talált összefüggést a *CHRNA2* gén és a nikotin dependencia között (Silverman és mtsai 2000, Feng és mtsai 2004, Li és mtsai 2005, Etter és mtsai 2009, Han és mtsai 2011, Kamens és mtsai 2013, Rocha Santos és mtsai 2015). A *CHRNA2* gén variánsai és a vareniklin okozta hányinger mutatott kapcsolatot egyedül, ami azért érdekes, mert a vareniklin használatakor tapasztalt hányinger állt leggyakrabban a gyógyszer elhagyásának hátterében (Swan és mtsai 2012). Újabb vizsgálatok, amelyek a dohányos fenotípust máshogy közelítették meg, már találtak összefüggést a *CHRNA2*-t kódoló gén variánsai és a dohányos magatartás között. A *CHRNA2* gén kapcsolatot mutatott a dohányzás szubjektív hatásával és a nikotin absztinenciával, közvetve pedig a dohányzás elkezdésének korai időpontjával (Ehringer és mtsai 2007, Conti és mtsai 2008, Hoft és mtsai 2011). Emellett a *CHRNA2*-t kódoló gén gyakori és ritka genetikai variációit vizsgálva a dohányzással kapcsolatban azt találták, hogy a leszokáshoz terápiás segítséget kérő dohányosoknál a nikotinfüggőség és a *CHRNA2* gén összefüggést mutatott (Wessel és mtsai 2010).

Tovább bonyolítja a képet, hogy azonosítottak két lehetséges gén-gén interakciós hatást a nikotin dependencia fenotípusára vonatkozóan: a *CHRNA4* és a *CHRNA2* gének, valamint a *CHRNA4* és *NTRK2* gének együttesen voltak befolyással a nikotinfüggőség mértékére (Chen és mtsai 2013).

Összességében elmondható, hogy mind a CHRNA4, mind a CHRNA2 gén összefüggést mutat a dohányzás bizonyos jellemzőivel. Ezt támasztja alá az az eredmény is, amely szerint a két gén bizonyos variációi genetikailag hajlamosítanak a nikotin dependenciára, leszokási kísérlet során pedig a visszaesésre. Emellett a leszokást segítő gyógyszerek hatása is eltérő lehet a különböző genetikai variánsok hordozói között. A fenti és a dolgozatban bemutatott saját vizsgálatok alapján kilátásba helyezhetők olyan klinikai szűrő vizsgálatok, melyek segítségével azonosíthatóak lesznek a dohányosok magasabb rizikóval bíró alcsoportjai (súlyosabb függőség, nehezebb leszokás, összetettebb mellékhatás profil a leszokás során). Esetükben egyénre szabottan, genetikai alapon meghatározott preventív intervenciót, illetve leszokást segítő terápiát lehetne tervezni.

1.7. A dohányzás és a depresszió kapcsolata

A nikotinfüggőség és az affektív zavarok komplex, kétirányú kapcsolata epidemiológiai szempontból jól ismert. A major depresszióban szenvedők körében jóval nagyobb arányban fordulnak elő dohányosok, mint a mentálisan egészséges populációban, és a dohányosok között nagyobb arányban vannak jelen a major depresszióban szenvedők, mint a nem dohányosok között (Döme és mtsai 2010).

1.7.1. A dohányzás és a depresszió kapcsolatának elméleti modelljei

A dohányzás és a depresszió kapcsolatát három elmélet igyekszik magyarázni.

- Az egyik a „self-medication” teória, ami azt feltételezi, hogy a depresszió az elsődlegesen kialakult állapot, és a nikotin hangulatjavító hatása tartja fenn a dohányzást (Markou és mtsai 1998).
- A második elmélet szerint éppen fordított e két kórkép kialakulása, vagyis a dohányzás során a szervezetbe került anyagok neuropszichofarmakológiai hatása miatt jön létre a depresszió.
- A harmadik elmélet szerint a két kórkép hátterében hasonló környezeti és genetikai rizikófaktorok állnak, és ez vezet a gyakori komorbid állapothoz (Duncan és Rees 2005, Döme és mtsai 2010).

A depresszió és a dohányzás kialakulásának közös patofiziológiai hátterét már nagyon sokan vizsgálták. Mindkét kórkép mögött nagyon összetett agyi folyamatok állnak, és két fontos magyarázó elmélet is született arról, hogy a dohányzás hogyan kapcsolódik a depresszió kialakulásához. Ezek a depresszió kolinerg és monoaminerg elméletei. Az első elmélet szerint az agy kolinerg rendszerének megváltozott működése okozza a depressziós tüneteket. Ez a feltevés azokon a kutatási eredményeken alapszik, amelyek során depressziós betegek esetén magasabb agyi kolin szintet találtak a depresszióban nem szenvedőkhöz képest, valamint a fizosztigmin, ami gátolja az acetilkolin bontásáért felelős acetilkolin észteráz enzimet, a depressziós tünetek kiújulásához vezethet (Picciotto és mtsai 2008, Döme és mtsai 2010). Minthogy a nikotin a kolinerg rendszeren keresztül fejti ki a hatását, ez egy jól megalapozott magyarázata lehet a dohányzás és a depresszió közötti kapcsolatnak.

A másik teória a depresszió monoaminerg elméletéhez kapcsolódik, mely szerint a kórkép kialakulása a noradrenerg, szerotonerg és dopaminerg rendszer neurotranszmitter szintjeinek változása miatt jön létre. Minthogy a monoaminerg rendszer, azon belül elsősorban a dopaminerg neuronok erős kolinerg szabályozás alatt állnak, ez is egy lehetséges összefüggés a dohányzás és a depresszió komorbiditásának magyarázatára. Emellett feltételezik azt is, hogy a dohányzás okozta oxidatív stressz, valamint a HPA tengely diszregulációja is szerepet játszhat a két kórkép közös patofiziológiájában.

1.7.2. A dohányzás és a depresszió kapcsolatának részletes molekuláris háttere

A továbbiakban részletesebben esik szó a depresszió és a dohányzás komorbid megjelenésének molekuláris hátterét vizsgáló szakirodalmi eredményekről.

A kolinerg rendszer

Számos kutatás támasztja alá azt, hogy az $\alpha 4\beta 2$ nAChR alacsony aktivitása depressziós tüneteket hozhat létre (Picciotto és mtsai 2015). Depressziós betegek esetében azt találták, hogy a $\beta 2$ nAChR-ok száma jelentősen csökkent akut depressziós epizódban, míg remisszióban a receptorok száma magasabb volt, de még így sem érte el a hangulatzavarban nem szenvedő egyének receptorszintjét (Saricicek és mtsai 2012). Ahogy erről már korábban volt szó, a tartós nikotinbevitel a nAChR-ok deszenzitizációját és upregulációját hozza létre. A receptortípusok különböző érzékenységet mutatnak erre

a folyamatra, de elsősorban az $\alpha 4\beta 2$ típust érinti. Nikotin jelenlétében ezek a receptorok gyorsan és tartósan deszenzitizálódnak, így átmenetileg csökken a kolinerg jelátvitel, vagyis feltételezhetően hangulatjavító hatással jár a folyamat. A receptor upreguláció miatt azonban ez a hatás egyre kevésbé érvényesül, ráadásul a nikotin kiürülése során a kolinerg jelátvitel felszabadulva a deszenzitizáció okozta gátlás alól tovább fokozódik. A kolinerg transzmisszió átmeneti fokozódása akár depressziós tüneteket is előidézhethet. A dohányzás során ez a folyamat, vagyis a kolinerg jelátvitel ciklikus változása állhat a dohányosok hangulatingadozása mögött, ami a dohányos magatartás fenntartásához is hozzájárulhat (Picciotto és mtsai 2015). Valószínűleg ez a mechanizmus áll annak a háttérében is, hogy nikotin megvonás esetén nagyon gyakran jelennek meg depressziós tünetek, amit számos kutató a megvonás okozta affektív tünetként értékel (Piper és mtsai 2011).

Az oxidatív stressz

Feltételezik, hogy a dohányzás okozta oxidatív stressz is szerepet játszhat a dohányzás és a depresszió kapcsolatában. Major depresszió (MDD) esetén magasabb oxidatív stressz jellemző, ami antidepresszívumok hatására csökken (Döme és mtsai 2010). Ezen kívül a dohányzás okozta COPD is növeli a depresszió kialakulásának esélyét. A COPD-ben szenvedő betegek között jóval nagyobb a depresszió előfordulása, mint az átlag populációban, aminek háttérében feltehetőleg a folyamatosan fennálló szisztémás gyulladás és hipoxia áll. A COPD-s tünetek javulásával a depressziós tünetek is háttérbe szorulnak (Döme és mtsai 2010, Yohannes és Alexopoulos 2014).

A HPA tengely diszregulációja

A depresszió és a dohányzás háttérében közös pont lehet a HPA tengely diszregulációja is. A tartós stressz és a depresszió összefüggést mutatott a HPA tengely megváltozott szabályozásával, mindemellett (ahogy erről már korábban volt szó) a dohányzás hatással van a HPA tengely működésére is (George és mtsai 2007, Bruijnzeel és mtsai 2012).

1.8. A dohányzás és az öngyilkosság kapcsolata

Az elmúlt évtizedben nagyon nagy figyelem fordult a dohányzás és az öngyilkosság összefüggésére és a kapcsolat háttérében álló folyamatok feltárására. A kutatások eredményei alapján a dohányzás határozottan összefügg a szuicid gondolatok, az öngyilkossági kísérlet és a befejezett öngyilkosság magasabb rizikójával (Li és mtsai 2012, Scherrer és mtsai 2012, Tempier és Guérin 2015).

1.8.1. A dohányzás és az öngyilkosság kapcsolatának háttérében feltételezhető folyamatok

A pontos háttere ennek a kapcsolatnak még nem tisztázott. Hughes és mtsai három teóriát ismertetnek munkájukban, amivel ezt az összefüggést magyarázzák (Hughes 2008):

- a dohányzás csak közvetetten befolyásolja az öngyilkos magatartást, és elsősorban a komorbid pszichiátriai betegségek növelik az öngyilkossági rizikót.
- A dohányzás maga pszichológiai és fizikai toxinként viselkedik, vagyis a dohányzás okozta pszichológiai és fizikai változások idézik elő az öngyilkos magatartást.
- Az öngyógyítás elmélete itt is megjelenik csakúgy, mint a depresszió és a dohányzás kapcsolatában. Ennek a feltételezésnek az értelmében az egyén a fennálló pszichológiai és pszichiátriai tüneteit, így az öngyilkossági gondolatait, vagy készletét is igyekezik csökkenteni vagy megszüntetni a dohányzás segítségével.

Mai tudásunk szerint több patofiziológiai mechanizmus is állhat az öngyilkosság és a dohányzás kapcsolatának háttérében. Egyrészt alacsony MAO szintet és csökkent szerotonin funkciót találtak dohányosokban a nem dohányosokhoz képest. Az alacsony MAO aktivitás, illetve expresszió a limbikus rendszer megváltozott működése miatt a hangulati élet és a kognitív kontroll diszregulációja valószínűsíthető, ami többek között kapcsolatot mutat az impulzív viselkedéssel, ami gyakori az öngyilkosságot megkísérlő egyének körében (Berlin és mtsai 2015).

A dohányzás és az öngyilkosság kapcsolatának kérdése azért is nagyon fontos, mert hazánk nemcsak a dohányzási, de az öngyilkossági statisztikákban is élen áll. Az elmúlt

30 évben ugyan kb. 50%-kal csökkent a befejezett öngyilkosságok száma hazánkban, azonban még így is a világ élvonalába tartozunk az öngyilkossági statisztikák tekintetében (Döme és mtsai 2011).

1.9. A szülői bánásmód szerepe pszichopatológiai folyamatokban

A szülői bánásmód alapvetően fontos eleme a szülő-gyermek kapcsolatnak, és ez a korai kapcsolat komoly hatással van a gyermek emocionális és viselkedésbeli fejlődésére, valamint későbbi személyiségére és mentális egészségére. Bár sokféle aspektusa van a szülői viselkedésnek, a legfontosabbak a szülői szeretet, figyelem, törődés, emocionális melegség, valamint a kontroll és védelem, vagyis a szülők által kiegyensúlyozottan kialakított biztonság és a függetlenség bátorítása (Parker és mtsai 1979). A szakirodalom alapján az a nem megfelelő szülői bánásmód, ami a legnagyobb rizikót jelenti a különböző mentális problémák esetében, az alacsony szeretet és törődés, valamint a gyermek túlzott védelme (overprotection), függetlenségének korlátozása (Enns és mtsai 2002).

A diszfunkcionális szülői bánásmód negatív szerepét számos pszichés folyamatban és pszichiátriai kórképben vizsgálták. A szakirodalmi adatok alapján szoros összefüggés mutatható ki a szülői bánásmód minősége, valamint a hangulatzavarok és a szorongásos kórképek, így például a bipoláris zavar, a major depresszió, a generalizált szorongás és a kényszerbetegségek között (Meites és mtsai 2012, Behzadi és Parker 2015, Long és mtsai 2015). Továbbá az evészavarok, a szerhasználat, az öngyilkossági magatartás, a szkizofrénia és bizonyos személyiségzavarok mutattak kapcsolatot a diszfunkcionális szülői bánásmóddal (Behzadi és Parker 2015, Long és mtsai 2015). AlShawi és Lafta eredményeiből pedig az feltételezhető, hogy a negatív önértékelés is összefüggést mutat a szülői viselkedéssel (AlShawi és Lafta 2014).

A korai gyermekkori tapasztalatai a szülői bánásmóddal kapcsolatban nagyon meghatározóak lehetnek a későbbi pszichés problémák kialakulásában. Ebben a fejezetben részletesebben esik szó a szülői bánásmód kapcsolatáról a disszertációhoz kötődő témákban, így a dohányzásban, a depresszióban és az öngyilkosságban betöltött szerepéről.

1.9.1. A szülői bánásmód és a dohányzás kapcsolata

A felnőttkori dohányzás visszanyúlik a serdülőkorra, jellemzően ekkor kezdődik az első kísérletezés a cigarettával, ami vagy annak elhagyásával, vagy további használatával folytatódik. A legtöbb felnőtt dohányos az első cigarettáját már 16 éves kora előtt elszívja, és mire betölti a 18. életévét, már rendszeres dohányossá válik (Nelson és mtsai 1995, Pierce és mtsai 1996, CDC 2014, Filippidis és mtsai 2015).

Emiatt az első 16 év tapasztalata, beleértve a szülői hatásokat is, ahogyan azt a Szülői Bánásmód Kérdőív felméri, fontos szerepet játszhat a dohányzás kialakulásában. Számos vizsgálat eredménye támasztja alá azt, hogy a szülői szeretet, emocionális közelség és melegség, valamint az elfogadás csökkenti a dohányzás és egyéb addiktív szerhasználat kialakulásának rizikóját (Picotte és mtsai 2006, Foster és mtsai 2007, Choquet és mtsai 2008, Gau és mtsai 2009, Scherrer és mtsai 2012).

A szülői kontroll és ellenőrzés, valamint az utód későbbi dohányos magatartása között is találtak összefüggést, azonban ennek az iránya vitatott a szakirodalomban. A legtöbb vizsgálat eredménye szerint a magasabb szülői kontroll és ellenőrzés védeltséget jelent arra nézve, hogy az utód későbbi felnőtt életében dohányossá váljon (Biglan és mtsai 1995, Picotte és mtsai 2006, Choquet és mtsai 2008).

Számos vizsgálat nem tudta megerősíteni ezeket az eredményeket, sőt léteznek olyan eredmények is, amelyek a szülői kontrollt rizikófaktornak találták a későbbi szerhasználat kialakulásában (Biglan és mtsai 1995, Picotte és mtsai 2006, Choquet és mtsai 2008).

Az ellentmondásos eredmények egyik magyarázata lehet, hogy a folyamatban döntő fontosságú, hogy a szülői kontroll hogyan valósul meg. Egyes szerzők azt javasolják, hogy érdemes megkülönböztetni a gyermek szigorú és szoros ellenőrzését a pszichológiai irányítástól. Emellett hangsúlyozzák, hogy feltehetőleg a mérsékelt és következetes kontroll a jótékony, míg a pszichológiai irányítás nem szolgálja a gyermek egészséges mentális fejlődését (Huver, 2007).

A gyermek bátorítása az autonómiára szintén egy fontos aspektusa a szülői bánásmódnak, és a szakirodalmi adatok alapján protektív hatással bír a dohányzás kialakulásával szemben, illetve növeli a dohányosok körében a leszokási esélyeket (Biglan és mtsai 1995, Picotte és mtsai 2006, Choquet és mtsai 2008).

A fent ismertetett eredmények alapján feltételezhető, hogy létezik a szülői viselkedésnek és attitűdöknek egy olyan kombinációja, ami a legnagyobb védelmet nyújtja a gyermek

számára a későbbi dohányzás kialakulásával szemben, míg létezik olyan kombinációja is ezeknek a szülői viselkedési mintáknak, amely az utód nagyobb sebezhetőségével jár. Az előbbire példa az autoratív szülői bánásmód típus, amit a magas szülői szeretet, valamint a magas szülői kontroll és ellenőrzés jellemez, és amely következetesen a legjobb kimenetelt mutatta mind a dohányzással, mind az egyéb szerhasználattal kapcsolatban. Másrészt a szülők elhanyagoló magatartása esetén volt igen magas a rizikó a dohányzás tekintetében (Radziszewska és mtsai 1996, Adalbjarnardottir és Hafsteinnsson 2001, Chassin és mtsai 2005, Piko és Balazs 2012, Wang és mtsai 2015).

Ami az anyai bánásmód szerepét illeti a dohányzás kialakulásában, nagyon kevés az erre vonatkozó szakirodalmi adat. A legtöbb kutatás a szülők szerepét együttesen vizsgálja, ráadásul ezen kutatások eredményei is ellentmondásosak. Néhány vizsgálat fordított irányú kapcsolatot talált az anyai szeretet és a dohányzás, valamint a szerhasználat között (Gau és mtsai 2009, Gerra és mtsai 2009, Wang és mtsai 2015), míg más kutatók egyáltalán nem találtak összefüggést a kettő között (Foster és mtsai 2007).

Az anyai kontroll és ellenőrzés kapcsolata a dohányzás, valamint más addiktív szerek használatának kialakulásával sem egyértelmű. Léteznek eredmények, amelyek alátámasztják ezt a kapcsolatot, de a szakirodalmi adatok nem egységesek abban a tekintetben, hogy mi számít rizikófaktornak, illetve védőfaktornak (Bernardi és mtsai 1989, Wang és mtsai 2015).

Összességében a szülői bánásmód jelentős szerepet játszik a dohányzásban, de a kapcsolat részletei nem ismertek. Az anyai bánásmód hatását kevesen vizsgálták, és az eredmények nem egyértelműek, ráadásul a vizsgálatok metodikája is merőben eltér.

1.9.2. A szülői bánásmód szerepe a depresszióban

Egyre nagyobb a szakirodalma annak, hogy a korai életesemények és a gyermekkori tapasztalatok lényegesen befolyásolják a később kialakuló depressziós tüneteket. A nem megfelelő szülői bánásmód egyértelmű szerepe a depresszió kialakulásában régóta ismert (Parker 1979, Parker 1983, Oakley-Browne és mtsai 1995, Parker és mtsai 1995, Enns és mtsai 2002). Férfiak esetében az apai túlvédés, míg nők körében az anyai szeretet hiánya növelte legnagyobb mértékben a rizikót a depresszió kialakulására (Oakley-Browne és mtsai 1995, Enns és mtsai 2002). Továbbá az érzelemmentes kontroll, amely során a gyermek alacsony szeretet és magas túlvédést, korlátozást él meg, jelentett fokozott

vulnerabilitást a depressziós tünetekre nézve (Parker 1983, Mackinnon és mtsai 1993, Martin és mtsai 2004).

Egyes vizsgálatok az anyai bánásmód és a depresszió bizonyos tüneteire összpontosítottak. Meites és mtsai azt találták, hogy az alacsony anyai szeretet a fokozott fáradtsággal, az alvászavarral és a depresszió kognitív tüneteivel mutatott kapcsolatot (Meites és mtsai 2012). Az anyai szeretet hiányának és a depresszióban megjelenő kognitív tüneteknek, elsősorban az automatikus gondolatoknak a kapcsolatát más vizsgálatok is megerősítették (Ingram és Ritter 2000, Ingram és mtsai 2001, Williams és mtsai 2015).

Az öngyilkossági gondolatokra, kísérletekre és a befejezett öngyilkosságra a gyermekkorban átélt szülői szeretet hiánya, valamint a magas szülői túlvédő és korlátozó viselkedés jelent esendőséget. Az anyai bánásmód ugyanilyen irányú összefüggéseket mutat, míg az apai bánásmód szerepe az öngyilkossági magatartásban kevésbé egyértelmű (Martin és Waite 1994, Freudenstein és mtsai 2011, Goschin és mtsai 2013, Saffer és mtsai 2015).

A hangulatzavarok, a dohányzás és az öngyilkosság nagyon gyakran együtt jelennek meg, emiatt hasonló környezeti hatások szerepét feltételezik kialakulásuk háttérében. Úgy tűnik, hogy mindhárom kórképben szerepe van a szülői bánásmód minőségének, és elsősorban az anyai szeretet hiánya van hatással a háttérben álló pszichopatológiai folyamatokra.

1.10. Gén-környezet (GxE) interakciós vizsgálatok a depresszió és az öngyilkosság tekintetében

A depresszió etiológiájában számos genetikai és környezeti faktor szerepét bizonyították. Azonban ahhoz, hogy a depresszió kialakulásának háttérében álló mélyebb mechanizmusokat is megérthessük, a legújabb kutatások már ezen genetikai faktorok és környezeti ágensek kölcsönhatását vizsgálják a depresszió kialakulásának tükrében. Ezek a komplex modellek a gén-környezet interakciós vizsgálatok (G x E), melyek közül az egyik legmeghatározóbb Caspi és mtsai által 2003-ban publikált tanulmány, mely a szerotonin transzporter gén hosszúságpolimorfizmusának (5-HTTLPR) genetikai variánsai, valamint a stresszkeltő életesemények együttes hatását vizsgálta a depresszió fenotípusára vonatkozóan. Eredményeik alapján azoknál volt a legmagasabb a depresszió kialakulásának veszélye, akik stresszkeltő életeseményen estek át, és emellett a szerotonin transzporter gén 5-HTTLPR polimorfizmusának rövid allélját hordozták. Azoknál a személyeknél, akik ebbe a vulnerábilis csoportba tartoztak, nemcsak a depresszió kialakulásának rizikója volt magasabb, de öngyilkosság is nagyobb arányban jelentkezett (Caspi és mtsai 2003).

A fent említett tanulmány nyomán számos kutatócsoport próbálta megismételni a vizsgálatot, melynek során ellentmondásos eredmények születtek. Összességében úgy tűnik mégis, hogy a legerősebb interakciós hatás a gyermekkori bántalmazás és az 5-HTTLPR között áll fenn depresszió esetén (Dunn és mtsai 2015).

Caspi tanulmánya óta számos kandidáns gén került a G x E vizsgálatok fókuszába. A CRF1 génjének, valamint glucocorticoid receptor szenzitivitását szabályozó fehérje, a FKBP5 génjének polimorfizmusai, amelyek a HPA tengely stresszteli életeseményekre adott válaszában szabályozásában játszanak kulcsfontosságú szerepet, G x E interakcióban protektívnek bizonyultak a felnőttkori depressziós tünetekkel szemben azok körében, akik gyerekkori bántalmazást éltek át (Bradley és mtsai 2008, Polanczyk és mtsai 2009, Appel és mtsai 2011).

A brain-derived neurotrophic factor (BDNF) génje is G x E vizsgálatok tárgyává vált amiatt, mert BDNF-nek a stresszre való érzékenységben nagy jelentőséget tulajdonítanak, valamint a depresszió kialakulásában való szerepét is gyanítják (Groves 2007, Stein és mtsai 2008).

Emellett egy nemrég megjelent kutatás fiatal nők körében összefüggést talált a depressziós tünetek súlyossága és az oxytocin receptor génjének (OXTR) variánsai, valamint a szülők válása között. Az OXTR rs53576 esetében az A allélt hordozóknál szignifikánsan súlyosabbak voltak a depressziós tünetek abban az esetben, amennyiben az adott egyén serdülő korában elváltak a szülei (Windle és Mrug 2015).

A G x E vizsgálatok új megközelítése nagyon fontos eredményekkel egészítették ki a korábbi szakirodalmat, és tovább segítheti a depressziós tünetek hátterében álló komplex patológiás folyamatok további megértését.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásunk célja az anyai bánásmód vizsgálata a leszokni vágyó dohányosok körében, annak a dohányzás mértékére, a nikotin dependencia súlyosságára és a hangulati életre való hatása genetikai markerekkel összefüggésben. Kutatásunk célja volt továbbá az is, hogy olyan, genetikai markert tekintve jellegzetes alcsoportokat azonosítsunk a dohányosok körében, amely alcsoportok tagjai fokozottan veszélyeztetettek súlyos nikotin megvonásos és depressziós tünetek, valamint potenciális mellékhatások szempontjából.

Az alábbi kérdésekre kerestük a választ kutatásunk során:

1. A CHRNA4 gén polimorfizmusainak genotípus hordozása hogyan befolyásolja a dohányos fenotípus varianciáját?
2. A vizsgált populáció esetén vannak-e jellegzetesen vulnerábilis csoportok a hangulati élet, a nikotin dependencia és nikotin megvonás, illetve a korábbi dohányzási szokások tekintetében, és ezek hogyan függenek össze a CHRNA4 gén polimorfizmusával?
3. Hogyan befolyásolja a depressziós tüneteket a gyermekkorban tapasztalt anyai bánásmód dohányosok körében?
4. Van-e összefüggés a CHRNB2 vizsgált polimorfizmusai és a depressziós tünetek súlyossága között dohányosok körében?
5. Mutatnak-e összefüggést a CHRNB2 vizsgált polimorfizmusai a dohányzás és a nikotin dependencia mértékével?
6. A CHRNB2 gén vizsgált polimorfizmusai az anyai bánásmóddal mutat-e interakciós hatást a depressziós tünetekre nézve (G x E)?
7. Hogyan függ össze az anyai bánásmód minősége a dohányzás kialakulásával, a dohányzás mennyiségével és a nikotin dependenciával?

3. MÓDSZEREK

3.1. Általános módszerek

3.1.1. A vizsgálati protokoll és a vizsgálati minta

A vizsgálati mintánk összesen 255 olyan dohányzó felnőttből állt, akiket budapesti és vidéki leszokást támogató pulmonológiai centrumokban toboroztunk. A résztvevők önkéntes alanyok voltak, akik részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően írásban hozzájárulásukat adták a vizsgálatban való részvételhez.

A leszokni vágyó dohányosok mintájára jellemző, hogy 18 év felettek, és kimerítik a „rendszeres dohányos” kategóriát, amire az alábbi kritériumok jellemzőek:

- napi rendszerességgel az elmúlt hónapban legalább 10 szál cigaretta,
- 10 ppm feletti kilégzett CO-szint,
- 5 pont, vagy e feletti érték a Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszten.

A korábban rendszeresen dohányzó, leszokni vágyó dohányos minta szocio-demográfiai adatait a 2. táblázatban mutatjuk be részletesen.

Három vizsgálatot végeztünk, amelyek közül az első kettőben csak a leszokni vágyó dohányosok vettek részt, míg a harmadik vizsgálatunkhoz kontrollcsoportot is használtuk. A kontrollcsoport önkéntes orvostanhallgatókból állt, akik közül a rendszeresen dohányzókat és a pszichiátriai betegséggel küzdőket kizártuk a vizsgálatból. Így csak a nem dohányzó, pszichésen egészséges alanyokat vontuk be a vizsgálatba, összesen 610 főt.

A három vizsgálatban résztvevő, rendszeresen dohányzó populáció adatai egy adatbázisból készültek. A hiányzó adatokkal rendelkező egyének az egyes statisztikai elemzésből kimaradtak, ezért a leíró statisztikák a különböző vizsgálatokban eltérhetnek a változó elemszám miatt.

A mintagyűjtést az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyezte (engedély száma: ad.8-303/2009-1018EKU).

2. Táblázat: A dohányos csoport szocio-demográfiai jellemzői

Elemszám	255
Férfi	123 (49,4%)
Nő	126 (50,6%)
Kor (M±SD)	51,5±12,7
Iskolai végzettség	
Nincs	1 (0,4%)
Általános iskola	31 (12,5%)
Szaktanácsképző	72 (29,0%)
Érettségi	89 (35,9%)
Diploma	55 (22,2%)
Családi állapot	
Egyedülálló	30 (12,0%)
Házasság	121 (48,5%)
Élettársi kapcsolat	4 (1,6%)
Elvált	34 (13,7%)
Külön él	33 (13,3%)
Özvegy	27 (10,8%)

3.1.2. Mérészközök*Háttér információk*

Munkacsoportunk egy háttér információkat gyűjtő kérdőívet dolgozott ki, ami felmérte a vizsgálatban résztvevő alanyok nemét, korát, családi állapotát, iskolai végzettségét, általános orvosi és pszichiátriai kórtörténetét. A rendszeresen dohányzók csoportjában adatokat gyűjtöttünk a dohányzással kapcsolatos családi anamnézisékről is, és légzésfunkciós vizsgálattal a COPD jelenlétét is felmértük. Továbbá a korábbi dohányos anamnézist is részletesen vizsgáltuk, többek között azt, hogy 18 év alatt kezdődött-e a dohányos magatartás. A háttérkérdőívben a diagnosztizált pszichiátriai és szomatikus megbetegedésekre is rákérdeztünk. Binomiális változóval kódoltuk a pszichiátriai kórképek közül a major depressziót és a szorongásos kórképeket, a szomatikus megbetegedések közül a kardiovaszkuláris és pulmonális kórképeket, illetve a diabetes mellitust.

A vizsgálatokban résztvevő alanyok nem és kor adatait, illetve a különböző vizsgálatokban felhasznált mérőeszközöket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. Táblázat: *A három vizsgálat során felhasznált minta adatai és a mérőeszközök összefoglalása*

	1. vizsgálat	2. vizsgálat	3. vizsgálat	
			Dohányzók	Nem dohányzók
<i>Elemzés</i>	236	226	129	610
<i>Férfiak</i>	114 (48,3%)	110 (48,7%)	61 (47,3%)	198 (32,5%)
<i>Nők</i>	122 (51,7%)	116 (51,3%)	68 (52,7%)	412 (67,5%)
<i>Átlag életkor±SD</i>	51,2±12,9	51,5±12,7	52,4±12,8	22,4±2,1
A vizsgálatokban felhasznált mérőeszközök				
<i>FTND</i>	+	+	+	+
<i>Kilégzett CO</i>	+	+	+	--
<i>CPD</i>	+	+	+	+
<i>PBI</i>	--	+	+	+
<i>ZSDS</i>	+	+	--	--
<i>MNWS</i>	+	--	--	--

(*FTND*: Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt, *CPD*: napi cigarettafogyasztás, *PBI*: Szülői Bánásmód Kérdőív, *ZSDS*: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála, *MNWS*: Minnesota Nikotin Megvonás Skála, *SD*: standard deviation, szórás, *CO*: szén-monoxid)

Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt (Fagerstrom Nicotine Dependence Test, FTND)

A Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt (Heatherton és mtsai 1991) egy 6 itemes önértékelő kérdőív, ami a nikotinfüggőség intenzitásának fizikai aspektusát méri. A nemzetközi szakirodalomban rendszeresen használt, elfogadott és validált mérőeszköz. A tesztnek 3 tételére igen-nem válasz adható (0/1 pont), míg a további 3 tétel 4 fokú skálán értékelhető (0 és 3 pont). Így a teljes kérdőív pontszáma 0 és 10 között változhat, ahol 5 pont, illetve e feletti érték nikotinfüggőséget jelez.

A kilélegzett szén-monoxid (CO) szint és a napi cigarettafogyasztás (cigarettes per day, CPD)

A kilélegzett CO-szint és a napi cigarettafogyasztás között szoros összefüggésről számol be a szakirodalom (Middleton és Morice 2000, Deveci és mtsai 2004, Hung és mtsai 2006, Kunze és mtsai 2009).

A vizsgálatunkban résztvevő személyeknél arra kérdeztünk rá, hogy az elmúlt 1 hónapban átlagosan hány szál cigarettát szívott el, illetve a dohányosok fizikális vizsgálata alatt sor került a kilélegzett CO-szint mérésére is.

A két változó fontos információt hordoz az aktuális dohányzás intenzitásáról, de míg a napi cigarettafogyasztás önbevallós módszeren alapul, addig a kilélegzett CO-szint mérése eszközös vizsgálat, ami bizonyítottan objektív és megbízható módszer az aktuális dohányzás mértékének mérésére (Middleton és Morice 2000, Deveci és mtsai 2004). Mindemellett fontos megjegyezni, hogy egy nem-invazív, könnyen elvégezhető eljárásról van szó.

Vizsgálatunkban 10 ppm feletti kilélegzett CO értéknél határoztuk meg a rendszeresen dohányzó kategóriát, az egyéb kritériumok mellett, ami a nemzetközi szakirodalom által elfogadott érték (Tonnesen és mtsai 1993, Jorenby és mtsai 1995).

A napi cigarettafogyasztás mennyisége mentén erős (heavy smoker, HS) és gyenge dohányos (light smoker, LS) csoportot különítettünk el, melynek során választópontként a 20 szál cigaretta napi mennyiséget használtuk irodalmi adatok alapján (Mucha és mtsai 2006, Husten 2009).

Minnesota Nikotin Megvonás Skála (Minnesota Nicotine Withdrawal Scale, MNWS)

A Minnesota Nikotin Megvonás Skála a nikotin megvonás 9 tünetének intenzitását méri az elmúlt két hétre vonatkozóan egy 0-4 közötti Likert-skála segítségével (Hughes és Hatsukami 1986). A 9 tünet a sóvárgás, a nyugtalanság, a türelmetlenség, a szorongás, a koncentrációs nehézség, a mély hangulat, az insomnia, a megváltozott étvágy és az irritabilitás.

Ez az önértékelő kérdőív az egyik leggyakrabban használt nikotin megvonást mérő skála (Shiffman és mtsai 2004), ahol az egyes tételekre adott pontszám összegével lehet következtetni a nikotin megvonás súlyosságára.

Szülői Bánásmód Kérdőív (Parental Bonding Instrument, PBI)

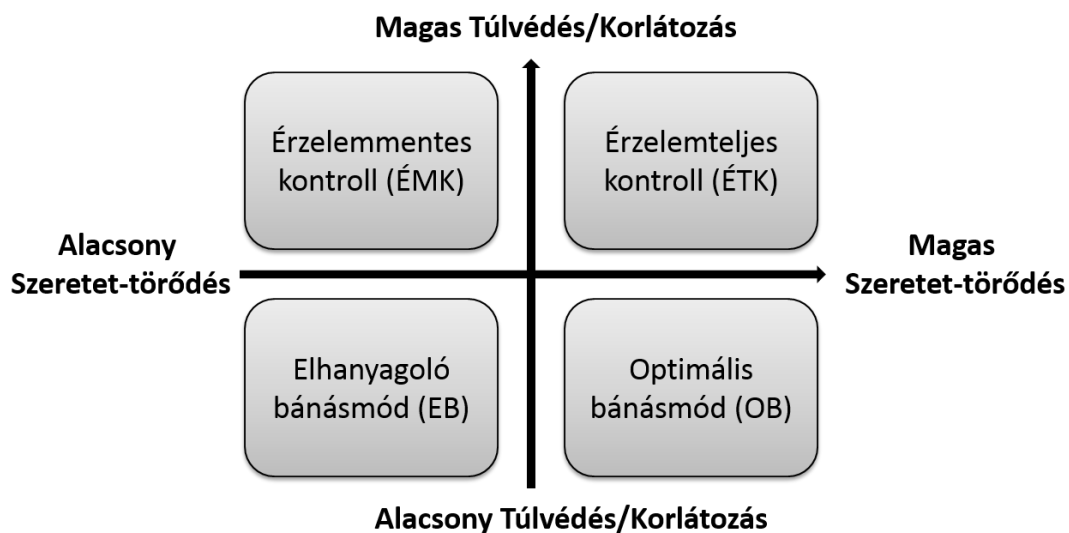
A Szülői Bánásmód Kérdőívet Parker és munkatársai dolgozták ki 1976-ban (Parker és mtsai 1979). A kérdőív segítségével a szülő és a gyermek kapcsolatának minősége jellemezhető. A kérdőív szubjektíven méri ezt a kapcsolatot az utód szempontjából, aki retrospektív módon, életének első 16 évére vonatkozóan gondolja végig a kapcsolatát az édesanyjával és az édesapjával a kérdőív 25 iteme mentén. Az anyai és az apai skála tételei teljesen megegyeznek, ezek kiértékelése azonban különböző. Vizsgálatunkban csak az anyai bánásmódot mértük fel.

A 25 tétel Parker és mtsai nyomán két dimenzióban méri az anyai bánásmódot: a Szeretet-törődés (Care) (13 tétel) és a Túlvédés/Korlátozás (Overprotection/Control) (12 tétel) dimenziók mentén. A Szeretet-törődés alszála egyik végpontja a szeretetteljes, érzelmileg meleg, elfogadó viszonyulás, míg az alszála másik végpontja ennek az ellentéte: az elutasító, érzelmileg hideg és elhanyagoló bánásmód. A Túlvédés/Korlátozás dimenzió egyik végpontján a túlvédés, erőteljes kontrollálás és beavatkozás, illetve infantilizáció helyezkedik el, míg a dimenzió másik végpontja a függetlenség és az önállóság bátorítása. Ez a két dimenzió Parker nyomán magas és alacsony kategóriákra bonthatóak a megfelelő vágáspontok mentén, ami a Szeretet-törődés alszála esetén 13,5 pont, a Túlvédés/Korlátozás alszála esetén pedig 27 pont. Az így kialakított kategóriák segítségével, amelyek a magas (MSz) és az alacsony Szeretet-törődés (ASz), illetve a magas (MTK) és az alacsony Túlvédés/Korlátozás (ATK), négyféle anyai bánásmód különböztethető meg. Ezek az Optimális bánásmód (OB), amelyre a MSz és az ATK jellemző, az Érzelemmentes kontroll (ÉMK), amely az ASz és a MTK kombinációjaként jön létre, az Elhanyagoló bánásmód (EB), amelyet az ASz és az ATK jellemez, és végül az Érzelemteljes kontroll (ÉTK), amely a MSz és a MTK együttes megjelenésével jön létre. A négy bánásmód kategória kialakítását a 6. ábra szemlélteti.

A kérdőív magyar változata Tóth Ildikó és Gervai Judit nevéhez fűződik (Toth és Gervai 1999). A validálási folyamat során ők a Túlvédés/Korlátozás alszálat kettébontották Túlvédés és Korlátozás dimenzióra, és a kérdőív eredetileg két dimenziója helyett három dimenziót javasolnak. Vizsgálatunkban mi a PBI eredeti, Parker-féle kiértékelését használtuk.

A Szülői Bánásmód Kérdőív fontos jellemzője, hogy stabilnak mutatkozott az idők során, vagyis akár évtizedekkel később ismételtén kitöltve a kérdőívet, ugyanolyan eredményt

nyújtottak az egyes alanyok (Wilhelm és mtsai 2005). Korábbi vizsgálatok alapján az életkor, a nem és az aktuális hangulat sem befolyásolta a kérdőív eredményét (Gotlib és mtsai 1988, Wilhelm és Parker 1990, Wilhelm és mtsai 2005, Murphy és mtsai 2010). A társadalmi és gazdasági helyzet is csak részben volt hatással a kérdőívre, a legmagasabb társadalmi réteg esetén magasabbnak találták az anyai Szeretet-törődés pontszámot a legalacsonyabb anyagi státuszú személyekhez képest (G. Parker 1979). Mindezek miatt a kérdőív jól használható olyan csoportok összehasonlításában is, amelyek akár jelentősen különböznek életkorukban, nemükben, szociális helyzetükben és hangulati életükben.



6. Ábra: A PBI négyféle anyai bánásmód kategóriája

A PBI négy anyai bánásmód kategóriát különít el az alapján, hogy milyen mértékű a gyerekkorban megélt anyai szeretet, illetve túlvédés és korlátozás (T/K). Magas szeretet pontszám jellemző az Érzelemteljes kontrollra, valamint az Optimális bánásmódra, de míg az előbbi kategória esetén magas, az utóbbiban alacsony T/K társul hozzá. Ezzel szemben alacsony a szeretet pontszám az Elhanyagoló bánásmód, illetve az Érzelemmentes kontroll esetében, ahol az előbbi esetben a T/K pontszám is alacsony, míg a második kategóriában ez magas.

Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála (Zung Self-Rating Depression Scale, ZSDS)

A hangulati élet felmérése céljából a Zung-féle Önértékelő Depressziós Skálát (Zung 1965), illetve annak tételeit használtuk. A ZSDS egy 20 tételből álló kérdőív, ami egy 4 pontos Likert-skála révén méri fel a depressziós tüneteket, így az összpontszám 20 és 80 között változhat. A 48 pont feletti érték (ZSDS48) klinikai súlyosságú depresszióra utal (Zung 1973, Barrett és mtsai 1978), amely alapján aktuálisan zajló depressziós epizód gyanúja merül fel. A ZSDS validált, szenzitív, megbízható és a nemzetközi szakirodalomban széles körben elterjedt eszköz (Biggs és mtsai 1978). A teljes ZSDS pontszám mellett létrehoztuk az impulzivitás alskálát (ZSDS-I), amit a ZSDS impulzivitásra kérdező 2 tételének (13. és 15. item) a számtani átlagaként képeztünk. Emellett felhasználtuk még a ZSDS öngyilkossági gondolatokat felmérő tételét (ZSDS-S), ami a 19. tétel („Úgy érzem, másoknak jobb lenne, ha nem lennék.”).

A depresszió *élettartamprevalenciájának* kiszámításához két adatot használtunk: a ZSDS pontszám által jelzett aktuális depressziós epizódot, és a háttérkérdőívben szereplő kérdést a diagnosztizált depresszióról.

3.1.3. Genotipizálási módszerek

Genetikai mintát a leszokni vágyó dohányos csoport résztvevőitől gyűjtöttünk. A szükséges DNS mintát nem-invazív módszerrel, száj nyálkahártyából nyertük egy erre kialakított pálca segítségével. A mintát ezt követően 2 ml puffer oldatban tároltuk, majd genotipizálásra Finnországba, a Technology Center, Institute for Molecular Medicine laboratóriumába küldtük. A genotipizálás Sequenom iPLEX Mass Array technológia segítségével történt (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA). Kutatásunkban a nikotinos acetilkolin receptor (nAChR) $\beta 2$ és $\alpha 4$ alegységét kódoló gének egyponos polimorfizmusait vizsgáltuk.

A CHRNA2 gén esetében három SNP (rs6660775, rs11264222, rs2072660), a CHRNA4 gén esetében pedig hét SNP került genotipizálásra (rs4522666, rs6090378, rs3787138, rs1044396, rs3787140, rs2093107, rs755203). A kiválasztásban a HapMap Project CEU populációs adatbázisa volt segítségünkre, és mindkét gén esetében haploblokk-taggelő SNP-eket választottunk.

3.1.4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést az SPSS statisztikai program 20.0 és az R program 2.0 verziói segítségével végeztük. A részletes statisztikai módszerek az egyes vizsgálatok alfejezeteiben kerülnek bemutatásra.

3.2. Az egyes vizsgálatokban alkalmazott részletes módszertan

3.2.1. Az első vizsgálat részletes módszertana

Vizsgálati minta jellemzői

Ebben a vizsgálatunkban összesen 236 önkéntes, rendszeresen dohányzó alany, 114 férfi és 122 nő adatait használtuk fel, akiknek az átlagéletkoruk $51,2 \pm 12,7$ volt. Azokat az alanyokat választottuk ki az adatbázisunkból, akiknek sikeres volt a genotipizálása (90% feletti success rate) a nAchR $\alpha 4$ alegységét kódoló gén 7 általunk kiválasztott SNP-je esetén (rs4522666, rs6090378, rs3787138, rs1044396, rs3787140, rs2093107, rs755203) és legalább 12 órája nem dohányzott.

A vizsgálatban felhasznált fenotípust mérő eszközök

A Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt segítségével mértük fel a nikotin dependencia súlyosságát, a megvonást a Minnesota Nikotin Megvonás Skálával határoztuk meg. A depressziós tünetek súlyosságát az elmúlt két hétre vonatkozóan a Zung-féle Önértékelő Depressziós Skálával mértük.

Genetikai vizsgálat

Vizsgálatunkban a nikotinos acetilkolin receptor (nAchR) $\alpha 4$ alegységét kódoló génjének hét polimorfizmusának genotípusát határoztuk meg. Ez a hét SNP az rs4522666, az rs6090378, az rs3787138, az rs1044396, az rs3787140, az rs2093107 és az rs755203. Az egyes SNP-k hatását háromféle modellben vizsgáltuk (domináns, recesszív, additív). A részletes genotipizálási módszereket az 3.1.3. alfejezetben ismertettük. A vizsgált polimorfizmusok jellemzőit a 4. táblázat foglalja össze.

4. Táblázat: A *CHRNA4* gén vizsgált polimorfizmusainak jellemzői

Genetikai marker	Elhelyezkedés	Allél	HWE	Allél frekvencia
rs4522666	3' UTR	G	0,308	37,7%
		A		62,3%
rs6090378	Exon 6	G	0,368	5,6%
		A		94,4%
rs3787138	Intron 5	G	0,722	13,6%
		A		86,4%
rs1044396	Exon 5	T	0,526	48,1%
		C		51,9%
rs3787140	Intron 2	C	0,551	9,7%
		T		90,3%
rs2093107	promoter	G	0,593	8,3%
		A		91,7%
rs755203	promoter	T	0,296	49,8%
		C		50,2%

HWE: Hardy-Weinberg egyensúly (p-érték), 3' UTR: a gén 3' át nem íródó régiója

Statisztikai elemzés

Vizsgálatunkban kétlépéses klaszter-analízist alkalmaztunk, melybe a dohányos fenotípus változói, azaz az FTND, a kilélegzett CO-szint és a napi cigarettafogyasztás mellett a ZSDS-t és az MNWS-t léptettük be. A klaszteranalízis során talált legerősebb modell által kialakított csoportokat használtuk a genetikai asszociációs vizsgálatokhoz. A haplotípus analízist generalizált lineáris modell (GLM) és HapScore teszt segítségével végeztük. A HapScore teszt futtatásához az R szoftver 2.0 verzióját használtuk. Az egyes polimorfizmusok hatásának vizsgálata esetén Bonferroni korrekciót végeztünk, és $p < 0,007$ -nél jelöltük ki a szignifikanciaszintet. Ezen kívül a haplotípus vizsgálatok esetén permutációs tesztet futtattunk (1000 random permutáció), és az ehhez tartozó permutációs p -értéket csak akkor fogadtuk el szignifikánsnak, ha az 0,05 alatt maradt. Ahol ez lehetséges volt, az elemzést korrigáltuk korra és nemre.

3.2.2. A második vizsgálatunk részletes módszertani leírása

A vizsgálati minta

A második vizsgálatunkban 226 személyt vontunk be, 110 férfit és 116 nőt. Azoknak a leszokni vágyó dohányosoknak az adatait használtuk fel az adatbázisunkból ehhez a vizsgálathoz, akiknek sikeres (90% feletti success rate) volt a genotipizálása a *CHRNA2* gén vizsgált polimorfizmusaira. A résztvevők átlag életkora $51,5 \pm 12,7$ volt.

Fenotípust mérő eszközök

A dohányzás mértékét a Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt (FTND), a kilélegzett CO-szint és a napi cigarettafogyasztás (CPD) segítségével határoztuk meg.

A depressziós tüneteket a Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála (ZSDS) révén mértük fel. A kérdőív teljes pontszáma (ZSDS-T) mellett az impulzivitás alszála (ZSDS-I), és az öngyilkossági gondolatokat feltáró itemét (ZSDS-S) külön-külön is vizsgáltuk. A ZSDS 48 pont feletti értéke (ZSDS48) klinikai súlyosságú depressziót mutat (Zung 1973, Barrett és mtsai 1978), így ezt az értéket használtuk az aktuálisan zajló depressziós epizód meghatározására. Az anyai bánásmódot a Szülői Bánásmód Kérdőív (PBI) anyai változatának segítségével mértük.

Genetikai vizsgálat

Vizsgálatunkban a neuronális, nikotinos acetilkolin receptor (nAChR) $\beta 2$ alegységét kódoló génjének három polimorfizmusát genotipizáltuk, amelyekre vonatkozó adatokat az 5. táblázat mutatja be.

5. Táblázat: A *CHRNA2* gén vizsgált polimorfizmusainak jellemzői

SNP	Allél	Régió	HWE	Allél frekvencia
rs6660775	C	promoter	0,837	9,9%
	G			90,1%
rs11264222	C	3' UTR	0,942	28,4%
	T			71,6%
rs2072660	C	3' UTR	0,698	21,8%
	T			78,2%

HWE: Hardy-Weinberg egyensúly (*p*-érték), **3' UTR:** a gén 3' át nem íródó régiója

Ez három „taggelő” SNP az rs6660775, az rs11264222 és az rs2072660, amelyeket a nemzetközi HapMap Project adatbázisa alapján választottunk ki. A vizsgált SNP-k a kaukázusi populációban a CHRNA2 gén összes polimorf lókuszát 80%-os valószínűséggel határozza meg ($r^2=0,8$).

Statisztikai elemzés

A leíró statisztikai elemzésnél a nemi összehasonlító vizsgálatok esetén khi-négyzet próbát és Mann-Whitney U-tesztet végeztünk. A vizsgált független változók hatását a fenotípust jellemző változókra nézve GLM és ANOVA teszt segítségével elemeztük a változók típusától függően.

A polimorfizmusok vizsgálata során a kódolást úgy végeztük, hogy két bináris változót vezettünk be minden SNP esetén, (recesszív vs. domináns allél hordozástól függően).

Az interakciós vizsgálatot szintén GLM segítségével végeztük Type III error korrekció mellett.

A statisztikai eredményeinket korra és nemre kontrolláltuk, ahol erre lehetőség volt, és a szignifikancia szintet $p<0,05$ -nél határoztuk meg. Ez alól kivételt képez a genetikai asszociációs vizsgálat, aminek statisztikai elemzése során Bonferroni korrekciót alkalmaztunk, így a szignifikancia szintet $p<0,016$ -nál jelöltük ki.

3.2.3. *A harmadik vizsgálat részletes módszertana*

A vizsgálati minta

A harmadik vizsgálatunk során az anyai bánásmód minőségét hasonlítottuk össze a rendszeresen dohányzó mintánk valamint egy nem dohányos kontrollcsoport között. A nem dohányos kontrollcsoport önkéntes orvostanhallgatókból állt, akik nem teljesítették a korábban ismertetett dohányos kritériumokat, összesen 610 fő, 198 férfi és 412 nő, átlagéletkoruk $22,4 \pm 2,1$ volt.

A két csoport közötti korkülönbség jelentős, a két minta összehasonlítása azonban bizonyos feltételek mellett elfogadható volt. Egyrészt a kor nincs befolyással az anyai bánásmód minőségének értékelésére, ahogy azt a PBI vizsgálja, hiszen időben stabilnak bizonyult a mérőeszköz (Wilhelm és mtsai 2005). Másrészt a szakirodalmi adatok azt mutatják, hogy a dohányzásra való rászakás átlagéletkora 18 év alatt van (Filippidis és mtsai 2015), amiből arra következtethetünk, hogy a vizsgálatban résztvevő nem dohányzó orvostanhallgatók a későbbiekben sem válnak dohányossá. Az iskolai végzettségből fakadó torzítások elkerülése céljából a teljes dohányos mintánkból csak azokat az egyéneket vontuk be a vizsgálatunkba, akik érettségit szereztek, vagy diplomával rendelkeznek. Ez a közepesen vagy magasan kvalifikált dohányos csoport 129 főből állt, 68 nőből és 61 férfiből, átlagéletkoruk $52,4 \pm 12,8$ volt.

Mérőeszközök

A dohányzó státusz felmérésére a Fagerstrom Nikotin Dependencia Tesztet (FTND), a kilélegzett CO-szintet és a napi cigarettafogyasztást (CPD) használtuk. Az anyai bánásmódot a Szülői Bánásmód Kérdőív (PBI) segítségével mértük fel. Ennek folytonos, Szeretet-törődés és Tülvédés/Korlátozás pontszámai mellett ezen alsókálák magas és alacsony kategorikus változóit is használtuk. Továbbá a PBI négy anyai bánásmód típusát is alkalmaztuk. Minden alany estében a négy kategóriát binomiális változókkal kódoltuk úgy, hogy az adott személy az adott anyai bánásmód kategóriába tartozik, vagy sem.

Statisztikai elemzés

A rendszeresen dohányzó és a nem dohányzó csoport PBI változóit Mann-Whitney U-teszt és bináris logisztikus regresszió segítségével hasonlítottuk össze. Emellett lineáris regressziót használtunk a folytonos típusú dohányos és PBI változók kapcsolatának

feltárása céljából. A regressziós analízisek esetén korra és nemre korrigáltuk az eredményeinket, kivéve azokat az eseteket, amikor nemi bontásban végeztük a statisztikai tesztekkel, ilyenkor természetesen csak életkorra történt korrekció. A PBI kategóriáinak nemi különbségeit khi-négyzet próba segítségével tártuk fel. A szignifikancia határértékét $p=0,05$ -nél határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Leíró statisztikák

Összesen 255 rendszeresen dohányzó önkéntes vett részt a vizsgálatunkban. A minta szocio-demográfiai adatait a 2., míg a dohányzáshoz kötődő jellemzőit a 6. táblázat mutatja be részletekbe menően.

A dohányzást leíró változók tekintetében a nemi különbségek vizsgálata során azt találtuk, hogy a nők körében alacsonyabb volt a napi cigarettafogyasztás ($p=0,017$), ellenben magasabbnak mutatkozott az átlagos MNWS pontszám a férfiakhoz képest ($p=0,024$). Emellett nagyobb arányban voltak jelen nők körében azok, akik 18 éves koruk előtt elszívták az első cigarettájukat ($\chi^2= 12,2$; $p<0,001$).

6. Táblázat: A dohányos változók a vizsgált populációban

	Teljes minta n=255	Férfi n=123	Nő n=126
Napi cigarettafogyasztás (szál /nap) (M \pm SD)	21,1 \pm 8,2	22,3 \pm 8,9	20,0 \pm 7,3 ^a
Kilélegzett CO (ppm)	18,7 \pm 8,2	19,0 \pm 8,4	18,5 \pm 7,8
FTND (M \pm SD)	6,4 \pm 1,2	6,4 \pm 1,3	6,4 \pm 1,2
MNWS (M \pm SD)	11,9 \pm 6,3	10,9 \pm 5,4	13,0 \pm 7,0 ^b
Első cigaretta <18 ¹	116 (48,3%)	44 (37,0%)	72 (59,5%) ^c
Erős dohányos (>20 szál/nap)	83 (32,5%)	45 (36,6%)	36 (28,6%)
Igazolt COPD	109 (49,8%)	50 (48,1%)	57 (51,4%)
Dohányzó szülők	194 (79,8%)	92 (77,3%)	101 (82,1%)
Dohányzó testvér	128 (52,7%)	60 (50,4%)	68 (55,3%)
Korábbi sikertelen leszokási kísérlet	161 (77,0%)	90 (81,8%)	71 (72,4%)

(**FTND**: Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt, **MNWS**: Minnesota Nikotin Megvonás Skála, **M**: mean, átlag, **SD**: standard deviation, szórás)

¹ Azok az alanyok, akik az első cigarettájukat 18 éves kor alatt szívták el.

A nemek közötti szignifikáns különbségek: ^a $p=0,017$ ^b $p=0,024$ ^c $p<0,001$.

A vizsgált populáció pszichés és szomatikus állapotát a 7. táblázat mutatja. Az aktuális depressziós epizód és az MDD aránya is jelentősen magasabb a mintánkban a hazai, átlag

populáció adataihoz képest (Szádóczky és mtsai 1998). Mintánkban a nők körében szignifikánsan magasabb volt az átlagos ZSDS pontszám ($p<0,001$), az aktuális depressziós epizód aránya ($\chi^2=3,6$; $p=0,048$) és a diagnosztizált szorongásos zavar a férfiakhoz képest ($\chi^2=13,4$; $p<0,001$).

Férfiak esetében a rendszeres alkoholfogyasztás nagyobb arányban mutatkozott a nőkhöz képest ($\chi^2=18,5$; $p=0,001$). Mind a depresszióval (Szádóczky és mtsai 1998, Schuch és mtsai 2014), mind a szorongásos zavarral (Vesga-Lopez és mtsai 2008), mind pedig az alkoholfogyasztással (Erol és Karpyak 2015) kapcsolatos eredményeink a nemi különbségek terén összhangban vannak a szakirodalomban fellelhető adatokkal.

7. Táblázat: A dohányos minta pszichés és szomatikus jellemzői

	Teljes minta	Férfi	Nő
Pszichés állapot			
FTND (M \pm SD)	37,6 \pm 7,7	35,8 \pm 6,6	39,4 \pm 8,4 ^a
Aktuális depressziós epizód	7,9%	5,0%	11,8% ^b
Diagnosztizált MDD	9,8%	6,5%	13,5%
Diagnosztizált szorongásos zavar	10,2%	3,3%	17,5% ^c
Dohányzás melletti egyéb függőségek			
Rendszeres alkoholfogyasztó ¹	18,1%	30,8%	8,5% ^d
Rendszeres kávéfogyasztó ²	85,8%	83,6%	91,9%
Szomatikus megbetegedések			
Tüdőbetegség	44,7%	44,7%	44,4%
Kardiovaszkuláris betegség	39,6%	39,0%	41,3%
Diabetes mellitus	6,7%	6,5%	7,1%

(ZSDS: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála, MDD: major depressziós zavar, M: mean, átlag, SD: standard deviation, szórás)

¹ Rendszeres alkoholfogyasztó: legalább hetente többször fogyaszt alkoholt.

² Rendszeres kávéfogyasztó: napi rendszerességgel iszik kávé.

A nemek közötti különbségek szignifikancia szintjei: ^{a, c, d} $p<0,001$; ^b $p=0,048$.

4.2. Az első vizsgálat eredményei

Az első vizsgálatunk során a különböző fenotípus változók variációjára alapján olyan, élesen elkülönülő mintázat előfordulását próbáltuk tesztelni, amely szignifikáns különbséget mutat klinikai szempontból a dohányos csoporton belül.

4.2.1. Leíró statisztikák

Az átlagos napi cigarettafogyasztás $21,2 \pm 8,4$, a kilélegzett CO-szint $19,0 \pm 8,7$, az átlagos FTND pontszám pedig $6,3 \pm 1,2$ volt a vizsgált mintában. A ZSDS átlagpontszámát $37,7 \pm 7,4$ volt a teljes populációban. Nők körében magasabb ZSDS pontszámot mértünk a férfiakhoz képest ($ZSDS_{\text{férfi}}=35,8 \pm 6,5$; $ZSDS_{\text{nő}}=39,4 \pm 8,4$; $p=0,006$), egyéb nemi különbséget nem tapasztaltunk. A vizsgálati minta jellemzőit a 8. táblázat mutatja részletesen.

8. Táblázat: Az első vizsgálati populáció jellemzői

n	236
Kor (M\pmSD)	51,2 \pm 12,9
Napi cigarettafogyasztás	21,2 \pm 8,4
FTND (M\pmSD)	6,3 \pm 1,2
Kilélegzett CO-szint (ppm) (M\pmSD)	19,0 \pm 8,7
MNWS (M\pmSD)	12,0 \pm 6,1
ZSDS (M\pmSD)	37,7 \pm 7,4
Aktuális depressziós epizód	7,5%
Diagnosztizált MDD	9,5%

(*FTND: Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt, MNWS: Minnesota Nikotin Megvonás Skála, ZSDS: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála, MDD: major depressziós zavar, M: mean, átlag, SD: standard deviation, szórás*)

4.2.2. Fenotípus klaszter analízis

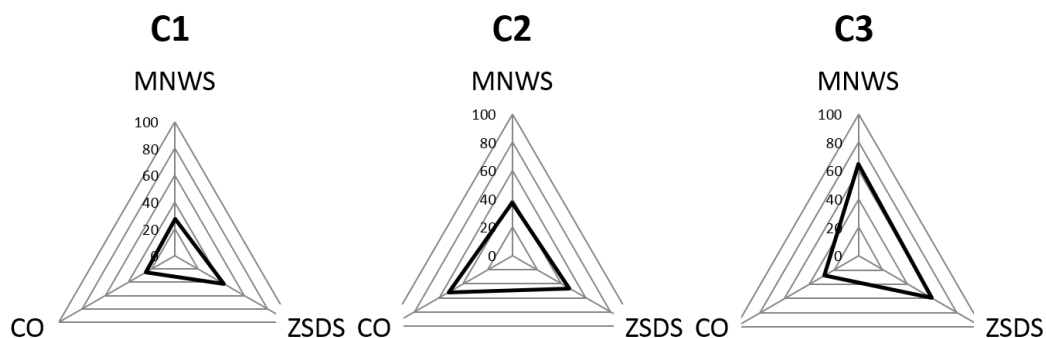
A vizsgálat során két-lépéses klaszter analízist végeztünk a kilélegzett CO-szint, a napi cigarettafogyasztás (CPD), az FTND, az MNWS és a ZSDS változók bevonásával. A legmegbízhatóbb modellt akkor kaptuk, amikor az MNWS pontszámot, a kilélegzett CO-szintet és a ZSDS pontszámot léptettük be az analízisbe. Ez a modell három klasztert

különített el (C1, C2 és C3), ahol mindhárom változó átlaga szignifikáns különbséget mutatott. Ennek a három klaszternek a jellemzőit a 9. táblázat, valamint a 7. ábra mutatja be részletesen.

9. Táblázat: Az MNWS, a ZSDS és a kilélegzett CO-szint a három fenotípus klaszterben (C1, C2, C3) és a vizsgált mintában

	MNWS (M±SD)	ZSDS (M±SD)	CO-szint (M±SD)	p-érték (ANOVA)
Teljes minta	12,0±6,1	37,7±7,4	19,0±8,7	
C1 (n=110)	8,8±3,8	34,1±5,1	15,0±3,6	<0,001
C2 (n=47)	12,0±4,3	37,2±5,7	30,7±9,3	<0,001
C3 (n=44)	20,7±3,9	47,5±6,2	16,5±4,6	<0,001

(MNWS: Minnesota Nikotin Megvonás Skála, ZSDS: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála, CO: kilélegzett CO-szint M: mean, átlag, SD: standard deviation, szórás)



7. Ábra: A három fenotípus klaszter jellemzői pókhálódiagramon

(MNWS: Minnesota Nikotin Megvonás Skála, ZSDS: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála, CO: kilélegzett CO-szint)

A C1 klaszterben mindhárom vizsgált változó tekintetében a legalacsonyabb átlag pontszámok voltak jellemzőek ($MNWS_{C1}=8,8\pm3,8$; $ZSDS_{C1}=34,1\pm5,1$; $CO_{C1}=15,0\pm3,6$). A C2 csoport tagjai a legmagasabb kilélegzett CO-szinttel rendelkeztek, azonban a C3 csoporthoz képest alacsonyabb MNWS és ZSDS átlagpontszámokat értek el ($MNWS_{C2}=12,0\pm4,3$; $ZSDS_{C2}=37,2\pm5,7$; $CO_{C2}=30,7\pm9,3$).

A C3 klaszterben található egyéneket a legmagasabb átlagos ZSDS és MNWS pontszám jellemezte, a kilélegzett átlagos CO-szint viszont alacsonyabb volt a C2-es csoporthoz képest ($MNWS_{C3}=20,7\pm 3,9$; $ZSDS_{C3}=47,5\pm 6,2$; $CO_{C3}=16,5\pm 4,6$).

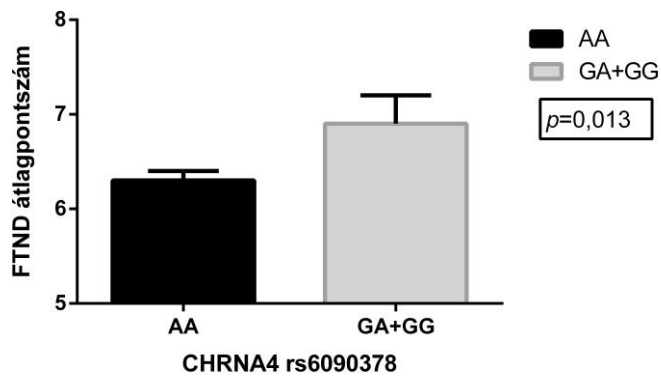
Az eredményeink azt mutatják, hogy a C3-as klaszter egy jól elkülöníthető vulnerábilis csoport a dohányosok körében, amelybe tartozó egyének sokkal érzékenyebben reagálnak az akut nikotin megvonásra. Az affektív sebezhetősége a C3 csoportnak nemcsak a magas átlagos ZSDS pontszámában jelenik meg, hanem abban is, hogy a depresszió élettartam prevalenciája itt a legmagasabb a három klaszter közül ($C1=13/113$, $7/48$, $C3=14/48$, $\chi^2=7,8$, $p=0,019$).

Az FTND és a napi cigarettafogyasztás tekintetében is voltak eltérések a kialakított klaszterek között. Mind a C2, mind a C3 csoportban szignifikánsan magasabb FTND átlagpontszámot mértünk a C1-es csoporthoz képest, a C2-es és C3-as csoportok között azonban nem találtunk szignifikáns eltérést ($FTND_{C1}=6,1\pm 0,9$; $FTND_{C2}=6,6\pm 1,3$; $FTND_{C3}=6,7\pm 1,4$; $p_{C1/C2}=0,023$; $p_{C1/C3}=0,009$). Az átlagos napi cigarettafogyasztás különbsége a csoportok között hasonlóan alakult, mint a kilélegzett CO-szinté, vagyis a legmagasabb értéket a C2-es klaszterben mértük, és ez szignifikánsan magasabb volt a C1-es csoporthoz képest ($CPD_{C1}=19,5\pm 7,5$; $CPD_{C2}=24,5\pm 9,1$; $CPD_{C3}=21,9\pm 8,3$; $p_{C1/C2}=0,001$).

Vizsgáltuk a három klaszterben a nemi eloszolást is, de e tekintetben nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között.

4.2.3. A CHRNA4 gén polimorfizmusainak asszociációs vizsgálata a dohányos és depressziós fenotípussal összefüggésben

Első lépésként a kiválasztott 7 SNP egyéni hatását vizsgáltuk a nikotin dependencia mértékére, illetve a depressziós tünetek súlyosságára nézve. Ezen analízisek során három marginálisan szignifikáns összefüggést találtunk. Az FTND átlagpontszáma az rs6090378 esetén a homozigóta AA genotípussal rendelkező egyéneknél alacsonyabbnak mutatkozott a G allél hordozókhoz képest ($FTND_{AA}= 6,3\pm 0,1$; $FTND_{(GA+GG)}= 6,9\pm 0,3$; $p=0,013$) (8. ábra).



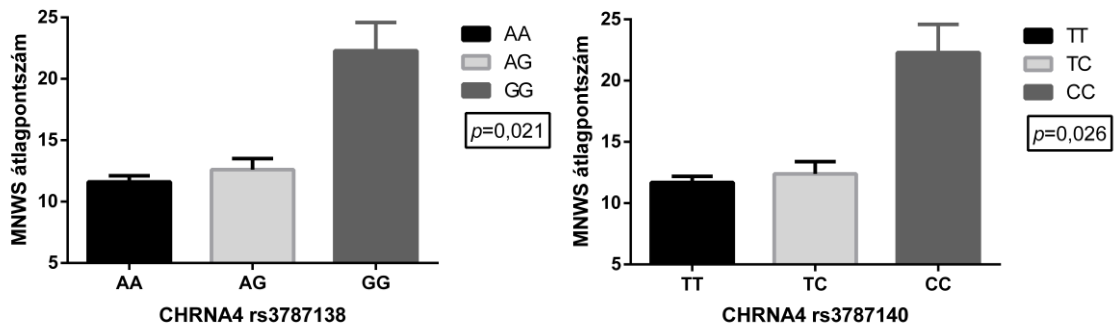
8. Ábra: A CHRNA4 gén hatása a nikotin dependenciára

Az átlagos FTND pontszám alacsonyabbnak mutatkozott a homozigóta AA genotípusban a GA és GG genotípushoz képest. A Bonferroni korrekciót követően az eredményeink kismértékben, de túllépték az általunk meghatározott szignifikancia szintet.

(FTND: Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt)

Emellett az rs3787138 és rs3787140 polimorfizmusok esetén az MNWS átlagpontszámokban találtunk különbséget varianciánálízis segítségével. A post-hoc vizsgálat azt mutatta, hogy az rs3787138 homozigóta GG genotípusú egyéneknél magasabb MNWS átlagpontszámot mértünk mind az AA, mind az AG hordozókhoz képest (Átlag_{AA}=11,6±0,5; Átlag_{AG}=12,6±0,9; Átlag_{GG}=22,3±2,3; $p=0,021$)(9. ábra). Az rs3787140 esetében a homozigóta CC genotípust hordozó alanyok magasabb MNWS pontszámot értek el a TC és a TT genotípus hordozókhoz képest (MNWS_{TT}=11,7±0,5; MNWS_{TC}=12,4±1,0; MNWS_{CC}=22,3±2,3; $p=0,026$) (9. ábra). A nominális p-értékek a Bonferroni korrekciót követően nem bizonyultak szignifikánsnak.

További egyéni SNP hatás elemzéseink során nem találtunk összefüggést a ZSDS pontszám, a kilélegzett CO-szint és a napi cigarettafogyasztás fenotípusokra vonatkozóan.



9. Ábra: A CHRNA4 gén hatása az akut nikotin megvonásos tünetekre

Az rs3787138 esetében a GG genotípus, az rs3787140 esetében pedig a CC genotípus mutatott jelentősen magasabb átlagos MNWS pontszámokat a másik két genotípushoz képest. Bonferroni korrekciót után azonban az eredményeink nem maradtak szignifikánsnak.

(MNWS: Minnesota Nikotin Megvonás Skála)

4.2.4. Haplotípus analízis

Az rs3787138, az rs1044396 és az rs3787140 egy haploblokkban találhatóak, a lehetséges allélkombinációk közül három esetében volt 5%-nál magasabb frekvencia, ezért ezek hatását vizsgáltuk a fenotípusokra nézve (ATT=48%, ACT=38% és a GCC=9%).

A C3-as klaszterben a GCC haplotípus jelent meg a legmagasabb arányban ($p=0,013$). A haplotípusok arányát a három fenotípus klaszterben az 10. táblázatban tüntettük fel részletesen.

10. Táblázat: A haplotípusok megoszlási aránya a három fenotípus klaszterben

	C1	C2	C3	<i>p</i> -érték
ATT	46%	46%	38%	0,013
ACT	41%	38%	31%	ns
GCC	7%	7%	17%	ns

Először a teljes mintában megvizsgáltuk, hogy hogyan hatnak a haplotípusok a fenotípust leíró változókra, mint folytonos változókra. A HapScore teszt során a legmagasabb becült MNWS pontszám a GCC haplotípust hordozók ($p=0,040$), a legalacsonyabb pedig az ATT haplotípus hordozók esetében jelent meg ($p=0,020$). Az összes haplotípus és a

fenotípus kapcsolatát leíró modellt csak marginális szignifikancia szint jellemezte ($p=0,054$). Ezeket az eredményeket a 11. táblázatban tüntettük fel részletesen. Az FTND, a kilélegzett CO-szint és a ZSDS pontszámai, illetve a haplotípusok között nem találtunk összefüggést a teljes mintában.

11. Táblázat: *A haplotípus hordozás és az MNWS pontszám varianciájának asszociációs analízise (GLM és HapScore teszt)*

MNWS pontszám					
Haplotípus	GLM analízis			HapScore test ($p_{modell}=0,054$)	
	Diff.	95% CI	p-érték	Score	p-érték
ATT	13,82	ref.		-2,36	0,02
ACT	0,78	-0,49-2,06	0,23	1,04	0,29
GCC	2,44	0,35-4,54	0,02	1,99	0,04

(*MNWS: Minnesota Nikotin Megvonás Skála, GLM: general linear model, CI: konfidencia intervallum*)

Következő lépésként a fenotípus klasztereket is beléptettük a modellünkbe függő változóként. A GCC haplotípus szignifikáns kapcsolatot mutatott a C3-as klaszterrel ($p=0,002$), és maga a modell is szignifikáns volt ($p_{modell}=0,018$). Ezzel az eredménnyel összhangban azt találtuk, hogy annak az esélye, hogy egy egyén a C3-as fenotípus klaszterbe tartozzon, közel háromszoros GCC haplotípus hordozása esetén ($OR=2,78$; $p=0,013$).

4.3. A második vizsgálat eredményei

Második vizsgálatunkban az anyai bánásmód és a CHRNA2 gén hatását vizsgáltuk a nikotin dependencia és a társuló depressziós tünetekkel összefüggésben. Mind az anyai bánásmód, mind a CHRNA2 gén egyedi hatása mellett, gén-környezet interakciós effektusát is vizsgáltuk a depressziót és a dohányzást leíró változók tekintetében.

4.3.1. Az anyai bánásmód és a nikotin dependenciához társuló depressziós tünetek

Leíró statisztikák

A teljes populációban az átlagos ZSDS pontszám $37,7 \pm 7,7$, az impulzivitási alskála átlagpontszáma $2,2 \pm 0,7$, míg a szuicid itemé $1,2 \pm 0,5$ volt. Az átlagos Szeretet-törődés dimenzió pontszáma a teljes populációban $26,2 \pm 7,7$, a Túlvédés/Korlátozás skála esetében pedig $14,9 \pm 8,1$.

Az átlagos napi cigarettafogyasztás $21,0 \pm 8,3$, az FTND átlagpontszáma $6,4 \pm 1,2$, az átlagos kilélegzett CO-szint pedig $19,2 \pm 8,6$.

A teljes ZSDS átlagpontszám szignifikánsan magasabbnak mutatkozott nőkben, mint férfiakban ($p=0,002$). A ZSDS alskálái tekintetében nemi különbséget nem találtunk. A korábban diagnosztizált MDD nők esetében nagyobb arányban volt jelen a férfiakhoz képest ($\chi^2=5,325$; $p=0,018$). A részletes adatokat a 12. táblázat foglalja magában.

Az átlagos Szeretet-törődés pontszám szignifikánsan alacsonyabb ($p=0,001$), míg a Túlvédés/Korlátozás átlagpontszáma szignifikánsan magasabb volt nők esetében a férfiakhoz képest ($p=0,020$). A PBI kategorikus dimenzió változóinak esetében is ugyanezt az összefüggést találtuk: nők körében nagyobb arányban jelent meg az alacsony Szeretet-törődés ($\chi^2=10,0$; $p=0,002$), és magasabb arányban a magas Túlvédés/Korlátozás kategória ($\chi^2=6,4$; $p=0,017$). Nőkre inkább jellemző volt az Érzelemmentes kontroll anyai bánásmód típus ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$), és kevésbé az Optimális bánásmód kategória a férfiakhoz képest ($\chi^2=7,8$; $p=0,007$).

12. Táblázat: *A depressziós és a dohányos fenotípus, illetve az anyai bánásmód változói a vizsgált mintában*

	Teljes minta	Férfiak	Nők
N	226	110	116
Kor (M±SD)	51,5±12,7	50,3±13,6	52,0±11,5
Dohányos fenotípus			
Napi cigarettafogyasztás (M±SD)	21,0±8,3	22,1±9,1	19,9±7,3
CO-szint (ppm) (M±SD)	19,2±8,6	19,4±8,9	18,9±8,4
FTND (M±SD)	6,4±1,2	6,4±1,3	6,3±1,1
Depressziós fenotípus			
ZSDS-T	37,7±7,7	36,1±6,7	39,4±8,4 ^a
ZSDS-I	2,2±0,7	2,1±0,7	2,2±0,8
ZSDS-S	1,2±0,5	1,3±0,6	1,2±0,5
Aktuális depressziós epizód (%)	8,3%	4,7%	11,9%
Diagnosztizált MDD	9,7%	4,9%	14,4% ^b
Anyai bánásmód			
Szeretet-törődés (M±SD)	26,2±7,7	28,1±6,2	24,2±8,7 ^c
Túlvédés/Korlátozás (M±SD)	14,9±8,1	13,6±7,6	16,3±8,4 ^d
Érzelemteljes kontroll	20,0%	22,0%	18,2%
Optimális bánásmód	34,0%	43,0%	24,2% ^e
Érzelemmentes kontroll	30,5%	20,0%	41,4% ^f
Elhanyagoló bánásmód	15,5%	15,0%	16,2%
MSz/ASz	53,9%/46,1%	64,7%/35,3%	42,6%/57,4% ^g
MTK/ATK	50,7%/49,3%	42,0%/58,0%	59,8%/40,2% ^e

(*FTND: Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt, ZSDS: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála, T: teljes pontszám, I: impulzivitási alskála, S: szuicid item, MDD: major depressziós zavar, MSz/ASz: magas/alacsony Szeretet-törődés kategória, MTK/ATK: magas/alacsony Túlvédés/Korlátozás kategória, M: átlag, SD: szórási*)

A nemek közötti szignifikáns különbségek: ^ap=0,002; ^bp=0,013; ^cp=0,001; ^dp=0,020; ^ep=0,007; ^fp=0,001; ^gp=0,002; ^ep=0,017.

Az anyai bánásmód dimenzióinak hatása a nikotin dependenciához társuló depressziós tünetekre nézve

Vizsgálatunk során arra kerestük a választ, hogy dohányosok körében az anyai bánásmód hogyan függ össze a depressziós tünetekkel. Ezért a vizsgálat első részében lineáris regresszió segítségével a Szeretet-törődés és a Túlvédés/Korlátozás anyai bánásmód dimenziók hatását vizsgáltuk a depressziós tünetekre, mind a ZSDS teljes pontszámára (ZSDS-T), mind pedig ennek az impulzivitás alskálájára (ZSDS-I) és az öngyilkossági gondolatokat mérő itemére vonatkozóan (ZSDS-S). Ezt követően a PBI dimenziók kategorikus változóinak hatását vizsgáltuk a depressziós tünetekre nézve varianciaanalízis segítségével.

Eredményeink azt mutatják, hogy magasabb Szeretet-törődés átlagpontszámhoz szignifikánsan alacsonyabb depressziós pontszámok tartoznak. Ez igaznak bizonyult mind a ZSDS-T pontszám esetén ($F=8,1$; $\beta= -0,20$; $p=0,005$), mind az ZSDS-I ($F=8,1$; $\beta= -0,02$; $p=0,005$) és a ZSDS-S esetén ($F=14,8$; $\beta= -0,02$; $p<0,001$)(13. táblázat).

A Túlvédés/Korlátozás dimenzió és a depressziós pontszámok összefüggésének vizsgálata során az alacsonyabb Túlvédés/Korlátozás pontszámok esetén szignifikánsan alacsonyabb ZSDS-T ($F=4,9$; $\beta= 0,15$; $p=0,028$) és alacsonyabb ZSDS-S pontszám jelent meg ($F=12,8$; $\beta= 0,02$; $p<0,001$). A ZSDS-I nem mutatott szignifikáns összefüggést a Túlvédés/Korlátozás dimenzióval (13. táblázat).

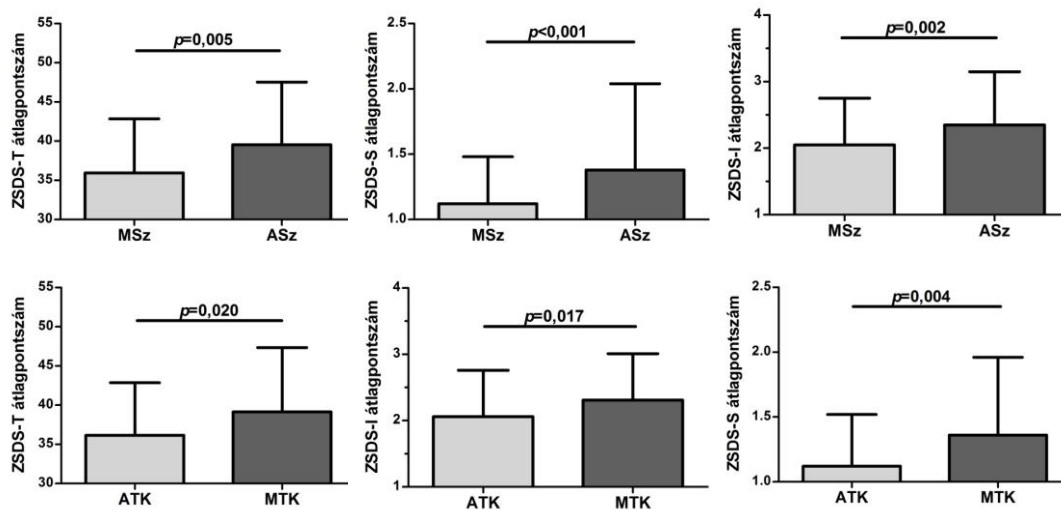
Ezek az eredményeink azt jelentik, hogy minél magasabb a Szeretet-törődés, és minél alacsonyabb Túlvédés/Korlátozás pontszám, annál alacsonyabbak az adott egyén depressziós átlagpontszámai.

13. Táblázat: *Az anyai bánásmód folytonos változóinak hatása a ZSDS átlagpontszámokra*

ZSDS-T				
	n	F	β	p-érték
Szeretet-törődés	199	8,1	-0,20	0,005
Túlvédés/Korlátozás	198	4,9	0,15	0,028
ZSDS-S				
	n	F	β	p-érték
Szeretet-törődés	198	14,8	-0,02	<0,001
Túlvédés/Korlátozás	197	12,8	0,02	<0,001
ZSDS-I				
	n	F	β	p-érték
Szeretet-törődés	200	8,1	-0,02	0,005
Túlvédés/Korlátozás	199	2,3	0,01	ns.

(ZSDS: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála, T: teljes pontszám, I: impulzivitási alskála, S: szuicid item)

Ezt követően az anyai bánásmód binomiális dimenzióváltozóinak kapcsolatát vizsgáltuk a depressziós tünetekre nézve, vagyis az alacsony és magas kategóriákban vizsgáltuk a ZSDS átlagpontszámokat. Az eredmények részben megerősítik a korábban leírtakat. Azt találtuk, hogy a magas Szeretet-törődés kategóriában szignifikánsan kisebb volt az átlagos ZSDS-T ($F=8,2$; $ZSDS-T_{MSz}=35,9\pm 6,9$; $ZSDS-T_{ASz}=39,5\pm 8,0$; $p=0,005$), ZSDS-I ($F=9,8$; $ZSDS-I_{MSz}=2,0\pm 0,7$; $ZSDS-I_{ASz}=2,4\pm 0,8$; $p=0,002$) és ZSDS-S ($F=12,0$; $ZSDS-S_{MSz}=1,1\pm 0,4$; $ZSDS-S_{ASz}=1,4\pm 0,7$; $p<0,001$) pontszám az alacsony Szeretet-törődés kategóriához képest (10. ábra).



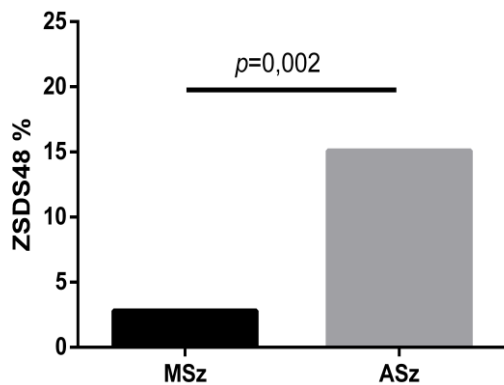
10. Ábra: Az alacsony és magas Szeretet-törődés és Tülvédés/Korlátozás pontszámokkal jellemezhető csoportok összehasonlítása a depressziós pontszámok szempontjából

Az ábra a ZSDS átlagpontszámokat és azok szórását tünteti fel az anyai Szeretet-törődés és a Tülvédés/Korlátozás dimenziók magas és alacsony kategóriáiban. Az ábrán a kategóriák közötti szignifikáns különbségeket mutatjuk be.

(ZSDS: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála, T: teljes pontszám, I: impulzivitási alskála, S: szuicid item, MSz: magas Szeretet-törődés kategória, ASz: alacsony Szeretet-törődés kategória, ATK: alacsony Tülvédés/Korlátozás kategória, MTK: magas Tülvédés/Korlátozás kategória)

A Tülvédés/Korlátozás dimenzió vizsgálata során pedig azt tapasztaltuk, hogy az alacsony kategóriában szignifikánsan alacsonyabb volt mindhárom vizsgált depressziós változó, így a ZSDS-T ($F=5,5$; $ZSDS-T_{MTK}=39,1\pm 8,2$; $ZSDS-T_{ATK}=36,2\pm 6,7$; $p=0,020$), a ZSDS-S ($F=8,4$; $ZSDS-S_{MTK}=1,4\pm 0,6$; $ZSDS-S_{ATK}=1,1\pm 0,4$; $p=0,004$) és a ZSDS-I ($F=5,8$; $ZSDS-I_{MTK}=2,3\pm 0,7$; $ZSDS-I_{ATK}=2,0\pm 0,7$; $p=0,017$) is a magas Tülvédés/Korlátozás kategóriához képest (10. ábra).

Eredményünk továbbá, hogy az alacsony Szeretet-törődéssel jellemezhető csoportban szignifikánsan magasabb volt az aktuálisan depresszióval küzdők aránya azokhoz képest, akik a magas Szeretet-törődés csoportba tartoztak ($ZSDS48_{ASz}= 15,1\%$; $ZSDS48_{MSz}=2,8\%$; $\chi^2=9,6$; $p=0,002$)(11. ábra).

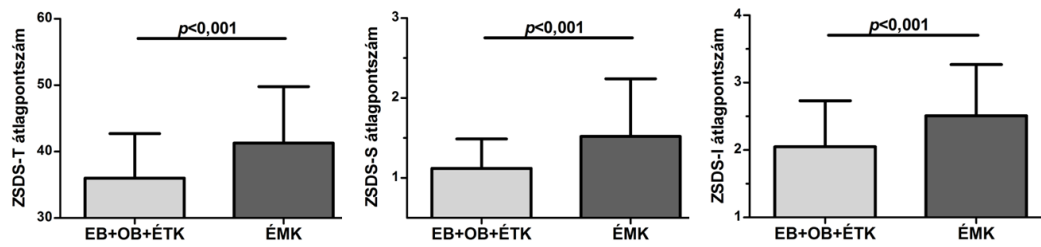


11. Ábra: A dohányosok körében az aktuálisan zajló depressziós epizód százalékos aránya az anyai bánásmód tekintetében

(ZSDS48: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála 48 pont feletti kategóriája, MSz: magas Szeretet-törődés kategória, ASz: alacsony Szeretet-törődés kategória, EB+OB+ÉTK: Elhanyagoló bánásmód, Optimális bánásmód és az Érzelmetljes kontroll együtt, ÉMK: Érzelemmentes kontroll)

Az anyai bánásmód négy típusának kapcsolata a nikotin dependenciához kötődő depresszióval

A továbbiakban a négy anyai bánásmód típus kapcsolatát vizsgáltuk a depressziós tünetekre nézve. Az Optimális bánásmód, az Érzelmetljes kontroll és az Elhanyagoló bánásmód esetében nem találtunk összefüggést a depressziós tünetekkel. Az Érzelemmentes kontroll esetén, ami az alacsony Szeretet és a magas Túlvédés/Korlátozás kategóriákkal jellemezhető, az eredményeink szignifikánsan magasabb ZSDS-T (ZSDS-T_{ÉMK}=41,3±8,5; ZSDS-T_{EB+OB+ÉTK}=36,0±6,7; F=18,4; $p<0,001$), ZSDS-I (ZSDS-I_{ÉMK}=2,51±0,8; ZSDS-I_{EB+OB+ÉTK}=2,0±0,7; F=18,2; $p<0,001$) és ZSDS-S (ZSDS-S_{ÉMK}=1,5±0,7; ZSDS-S_{EB+OB+ÉTK}=1,1±0,4; F=24,2; $p<0,001$) pontszámokat mutattak a többi anyai törődési kategóriához képest (12. ábra). Ugyanebben a csoportban, vagyis az ÉMK kategóriában az aktuális depresszió aránya is szignifikánsan magasabb volt a többi anyai bánásmód típushoz képest (ZSDS48_{ÉMK}=21,7%; ZSDS48_{EB+OB+ÉTK}=2,9%; $\chi^2=18,4$; $p<0,001$).



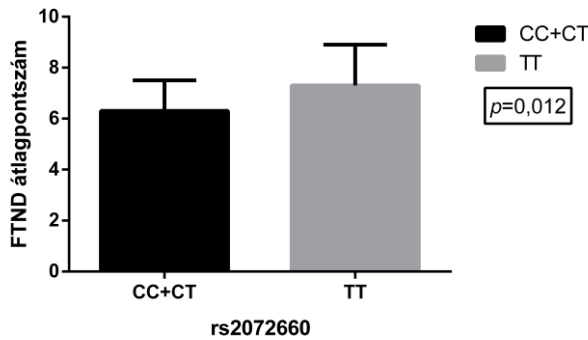
12. Ábra: Az Érzelemmentes kontroll anyai bánásmód hatása a vizsgált depressziós tünetekre

Az ábra a ZSDS átlagpontszámait és szórásait mutatja az Érzelemmentes kontroll, valamint a többi anyai bánásmód kategóriában (Elhanyagoló bánásmód, Optimális bánásmód és Érzelemteljes kontroll együtt).

(ZSDS: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála, T: teljes pontszám, I: impulzivitási alskála, S: szuicid item, EB+OB+ÉTK: Elhanyagoló bánásmód, Optimális bánásmód és az Érzelemteljes kontroll együtt, ÉMK: Érzelemmentes kontroll)

4.3.2. A CHRN2 gén polimorfizmusainak a hatása a nikotin dependenciára és a depressziós tünetekre

Lineráris regresszió segítségével vizsgáltuk a CHRN2 gén polimorfizmusainak és a dohányzás mértékét, valamint a nikotin dependencia és a depressziós tünetek súlyosságát mérő változók kapcsolatát. Nem találtunk összefüggést a vizsgált polimorfizmusok és az átlagos kilélegzett CO-szint, illetve a napi cigarettafogyasztás között. Az FTND tekintetében magasabb pontszámot mértünk az rs2072660 TT genotípussal rendelkezők körében a C allél hordozókhoz képest ($FTND_{TT}=7,3\pm 1,6$; $FTND_{(CC+CT)}=6,3\pm 1,2$; $F=6,4$; $p=0,012$) (13. ábra).



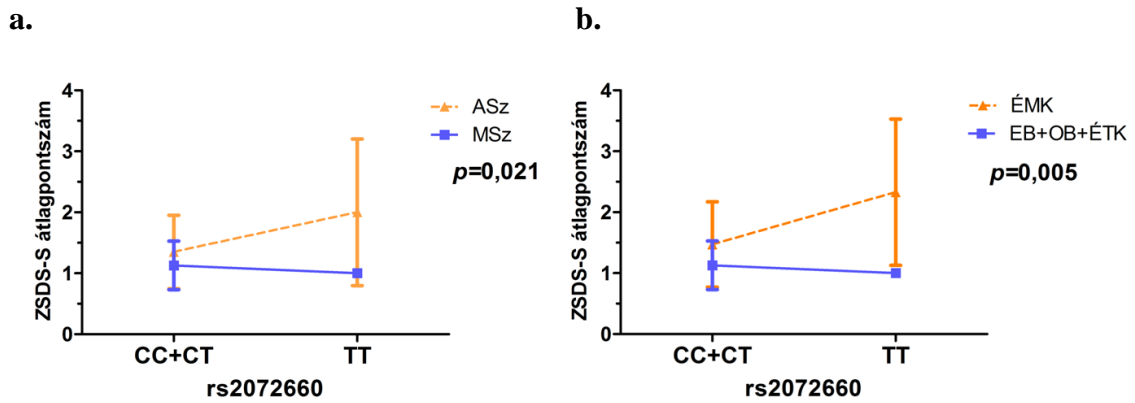
13. Ábra: A CHRN2 gén hatása a nikotin dependenciára

Az ábrán a CHRN2 gén rs2072660-as polimorfizmusára nézve TT genotípussal rendelkezők és a C allél hordozók FTND pontszámának átlagát és szórását tüntettük fel. TT genotípus esetén az FTND pontszám szignifikánsan magasabb volt.

(FTND: Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt)

A CHRN2-t kódoló gén polimorfizmusai és a depressziós tünetek mértéke között nem találtunk közvetlen kapcsolatot sem a teljes ZSDS skála, sem a ZSDS alsókálák esetében. Ezt követően a CHRN2 gén polimorfizmusainak a depressziós fenotípusra való hatását vizsgáltuk interakcióban az anyai bánásmód típusokkal. Azt találtuk, hogy az alacsony Szeretet-törődés kategóriában magasabb átlagos ZSDS-S pontszámmal rendelkeztek az rs2072660 TT genotípust hordozók a C allél hordozókhoz képest, illetve az alacsony Szeretet-törődés kategóriába tartozókhoz képest ($TT_{ASz}=2,0\pm 1,2$; $n=4$; $TT_{MSz}=1,0\pm 0$; $n=7$; $CC+CT_{ASz}=1,4\pm 0,6$; $n=88$; $(CC+CT)_{MSz}=1,1\pm 0,4$; $n=99$; $F=5,4$; $p=0,021$). Az összefüggés szignifikanciaszintje a Bonferroni korrekciót követően csak marginálisan maradt szignifikáns ($p=0,021$). Az eredményeinket az 14. ábra mutatja be.

Szintén az rs2072660 és az anyai bánásmód interakciójának vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a legmagasabb átlagos ZSDS-S pontszám azoknál mutatkozott, akik egyszerre TT hordozók és az Érzelemmentes kontroll anyai bánásmód típusba tartoznak ($TT_{EMK}=2,3\pm 1,2$; $n=3$; $TT_{EB+OB+ÉTK}=1,0\pm 0$; $n=8$; $CC+CT_{EMK}=1,5\pm 0,7$; $n=57$; $CC+CT_{EB+OB+ÉTK}=1,3\pm 0,4$; $n=126$; $F=8,1$; $p=0,005$).



14. Ábra: A *CHRNA2* gén hatása a szuicid gondolatokra interakcióban az anyai bánásmóddal

Az ábra az anyai bánásmód és a *CHRNA2* gén rs2072660 polimorfizmusának interakciós hatását mutatja a szuicid gondolatok súlyosságára nézve. A *TT* hordozók esetében az alacsony Szeretet-törődés kategória és az Érzelemmentes kontroll anyai bánásmód típus hordozza a legnagyobb veszélyt a szuicid gondolatok tekintetében a többi genotípussal és anyai bánásmód kategóriával összevetve.

(ZSDS-S: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála szuicid iteme, ASz: alacsony Szeretet-törődés kategória, MSz: magas Szeretet-törődés kategória, ÉMK: Érzelemmentes kontroll, EB+OB+ÉTK: az Elhanyagoló bánásmód, az Optimális bánásmód és az Érzelemteljes kontroll együtt)

4.4. A harmadik vizsgálat eredményei

A harmadik vizsgálatunk során az anyai bánásmóddal kapcsolatos különbségeket kerestük a dohányosok és a nem dohányosok között. A nem dohányos csoportot orvostanhallgatók alkották. Azért, hogy az iskolai végzettség különbségéből adódó torzításokat elkerüljük, a dohányosok közül csak azokat vettük be ebbe a vizsgálatunkba, akik legalább érettségivel rendelkeztek. Így az eredményeink és a következtetéseink a közepesen és magasan iskolázott populációra vonatkoztathatóak.

4.4.1. Leíró statisztikák

A rendszeresen dohányzók között az FTND pontszám átlaga $6,4 \pm 1,2$, a napi cigarettafogyasztásé $21,0 \pm 7,1$, míg az átlagos kilélegzett CO-szint $18,6 \pm 7,6$ ppm volt. A dohányos minta 55,8%-a tartozott az erős dohányos csoportba, ez az arány férfiak körében szignifikánsan magasabbnak mutatkozott a nőkhöz képest ($HS_{\text{férfiak}}=66,7\%$, $HS_{\text{nők}}=47,1\%$, $\chi^2=5,0$; $p=0,020$) (14. táblázat).

A Szeretet-törődés, valamint a Túlvédés/Korlátozás pontszámainak átlaga $29,7 \pm 6,6$ és $13,1 \pm 7,8$ volt a teljes mintában. A leggyakrabban előforduló anyai bánásmód típus az Optimális bánásmód volt (50,1%), ezt követte az Érzelemteljes kontroll (25,4%), majd az Érzelemmentes kontroll (17,1%), míg a legkisebb arányban az Elhanyagoló bánásmód (7,4%) jelent meg.

14. Táblázat: A dohányzást jellemző változók értékei a harmadik vizsgálat dohányos mintájában

n=129	Teljes minta	Férfiak	Nők
FTND (M \pm SD)	6,4 \pm 1,2	6,4 \pm 1,2	6,4 \pm 1,1
CO-szint (ppm) (M \pm SD)	18,6 \pm 7,6	18,9 \pm 7,5	18,5 \pm 7,8
CPD (M \pm SD)	21,0 \pm 7,1	21,8 \pm 7,1	20,3 \pm 7,2
HS (\geq 20 CPD)	55,8%	66,7%	47,1% ^a

(*FTND*: Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt, *CPD*: napi cigarettafogyasztás, *HS*: heavy moker, erős dohányos, *M*: mean, átlag, *SD*: standard deviation, szórás, *CO*: szén-monoxid, *ppm*: pars per million)

A szignifikáns nemi különbségeket felső indexként jelöltük, ^a $p=0,020$.

Számos nemi különbséget találtunk a PBI változók vizsgálata során. Egyrészt nőknél szignifikánsan alacsonyabb volt a Szeretet-törődés pontszám a férfiakhoz képest, de csak a dohányos csoportban ($Sz_{\text{férfiak}}=28,9\pm 6,2$; $Sz_{\text{nők}}=25,3\pm 8,7$; $p=0,011$).

Az Érzelemteljes kontroll aránya szignifikánsan magasabb volt a férfiak között a nőkhöz képest mind a teljes mintában ($\text{ÉTK}_{\text{férfiak}}=30,2\%$, $\text{ÉTK}_{\text{nők}}=22,9\%$, $p=0,019$), mind pedig a nem dohányos csoportban ($\text{ÉTK}_{\text{férfiak}}=32,8\%$, $\text{ÉTK}_{\text{nők}}=24,0\%$, $p=0,025$).

Míg a dohányosok között az Érzelemteljes kontroll megoszlásában szignifikáns nemi különbséget nem találtunk, addig az Optimális bánásmód és az Érzelemmentes kontroll esetében feltártunk nemi különbségeket. Az Optimális bánásmód szignifikánsan magasabb arányban jelentkezett a férfiak körében ($\text{OB}_{\text{férfiak}}= 48,3\%$, $\text{OB}_{\text{nők}}= 29,4\%$, $p=0,022$), míg az Érzelemmentes kontroll a nőknél fordult elő nagyobb arányban ($\text{ÉMK}_{\text{férfiak}}= 15,0\%$, $\text{ÉMK}_{\text{nők}}= 38,2\%$, $p=0,003$). A dohányosok körében nemi különbség mutatkozott a Szeretet-törődés, valamint a Túlvédés/Korlátozás alsókálák kategorikus változóiban is. A magas Szeretet-törődés kategória szignifikánsan nagyobb arányban volt jelen a férfiak körében ($\text{MSz}_{\text{férfiak}}= 70,0\%$, $\text{MSz}_{\text{nők}}= 45,6\%$, $p=0,004$), míg a magas Túlvédés/Korlátozás kategória a nőknél volt magasabb ($\text{MTK}_{\text{férfiak}}= 36,7\%$, $\text{MTK}_{\text{nők}}= 54,4\%$, $p=0,033$). A PBI változók megoszlását részletesen a 15. táblázat mutatja be.

15. Táblázat: *Az anyai bánásmód változói a dohányos és a nem dohányos mintában*

	Dohányosok			Nem dohányosok		
	Teljes minta	Férfiak	Nők	Teljes minta	Férfiak	Nők
N	129	61	68	610	198	412
Kor (M±SD)	52,4±12,8	52,0±14,2	52,8±11,4	22,4±2,1	22,5±2,3	22,3±2,1
Anyai bánásmód						
Szeretet (M±SD)	27,0±7,7	28,9±6,2	25,3±8,7 ^a	30,3±6,2	30,3±5,4	30,2±6,6
Túlvédés/Korlátozás (M±SD)	14,6±8,6	13,2±8,1	15,8±8,9	12,8±7,6	13,4±7,3	12,6±7,7
ÉTK (%)	18,6	21,7	16,2	26,9	32,8	24,0 ^b
OB (%)	38,8	48,3	29,4 ^c	52,5	50,0	53,6
ÉMK (%)	27,1	15,0	38,2 ^d	14,9	13,6	15,5
EB (%)	15,5	15,0	16,2	5,7	3,5	6,8
MSz/ASz (%)	57,4/42,6	70,0/30,0	45,6/54,4 ^e	79,3/20,7	82,8/17,2	77,7/22,3
MTK/ATK (%)	45,7/54,3	36,7/63,3	54,4/45,6 ^f	41,8/58,2	46,5/53,5	39,6/60,4

(**EB:** Elhanyagoló bánásmód, **OB:** Optimális bánásmód, **ÉTK:** Érzelemteljes kontroll, **ÉMK:** Érzelemmentes kontroll, **MSz:** magas Szeretet-törődés kategória, **ASz:** alacsony Szeretet-törődés kategória, **ATK:** alacsony Túlvédés/Korlátozás kategória, **MTK:** magas Túlvédés/Korlátozás kategória)
A nemek közötti szignifikáns különbségek: ^a $p=0,011$; ^b $p=0,025$; ^c $p=0,022$; ^d $p=0,003$; ^e $p=0,004$; ^f $p=0,033$

4.4.2. Az anyai bánásmód hatása a dohányzást mérő változókra

Először az anyai bánásmód négy altípusának és a dohányzást mérő változók (FTND, CO-szint és CPD) kapcsolatát vizsgáltuk. Eredményünk alapján sem az FTND pontszámot, sem pedig a kilélegzett CO-szintet nem befolyásolta az, hogy a dohányos egyén melyik PBI altípusba tartozik. A Szeretet-törődés és a Túlvédés/Korlátozás pontszámok egyik dohányos változóval sem mutattak szignifikáns kapcsolatot, míg ezen alskálák kategorikus magas-alacsony alcsoportjaiba való tartozás sem a FTND pontszámra, sem pedig a kilélegzett CO-szintre nem volt hatással.

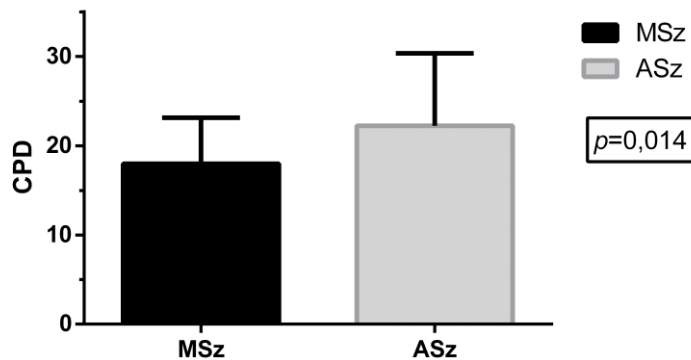
Ami a napi cigarettafogyasztást illeti, magasabb Szeretet-törődés pontszám mellett szignifikánsan alacsonyabb ($p=0,050$), míg a magasabb anyai Túlvédés/Korlátozás pontszám mellett szignifikánsan magasabb napi cigarettafogyasztást tapasztaltunk ($p=0,016$) (16. táblázat).

16. Táblázat: *Az anyai bánásmód hatása a napi cigarettafogyasztásra*

	n	F	CPD	
			β	p-érték
Szeretet-törődés	128	3,9	-0,16	0,050
Túlvédés/Korlátozás	128	5,9	0,18	0,016

(CPD: napi cigarettafogyasztás)

Továbbá az alacsony Szeretet-törődés kategóriában szignifikánsan magasabb volt a napi cigarettafogyasztás a magas Szeretet-törődés kategóriához képest, de csak a dohányos nők körében ($CPD_{ASz}=22,2\pm 8,1$, $CPD_{MSz}=18,0\pm 5,2$; $p=0,014$) (15. ábra).

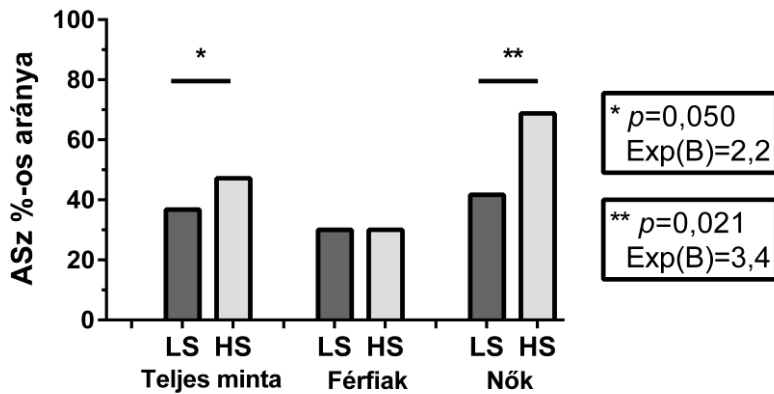
**15. Ábra:** *Az anyai bánásmód hatása a napi cigarettafogyasztásra a dohányzó nők körében*

Az ábra a magas és az alacsony Szeretet-törődés kategóriába tartozó dohányosok napi cigarettafogyasztásának átlagát és szórását mutatja be, valamint ebben a tekintetben a két csoport közötti szignifikáns különbséget.

(CPD: napi cigarettafogyasztás, MSz: magas Szeretet-törődés kategória, ASz: alacsony Szeretet-törődés kategória)

A napi cigarettafogyasztáshoz köthető erős dohányos kategóriával kapcsolatban azt találtuk, hogy annak az esélye, hogy valaki erős dohányossá váljon a dohányzók közül, szignifikánsan magasabb akkor, ha az alacsony Szeretet-törődés kategóriába tartozik

($p=0,050$; $\text{Exp}(B)=2,2$). Nemi bontásban a nők körében ugyanezt az összefüggést találtuk ($p=0,021$; $\text{Exp}(B)=3,4$) (16. ábra).



17. Ábra: Az erős és a gyenge dohányosok megoszlása az alacsony Szeretet-törődés anyai bánásmód kategóriában

A teljes mintában és a nők körében az alacsony Szeretet-törődés kategóriában az egyének sokkal nagyobb hányada erős dohányos, mint gyenge dohányos.

(ASz: alacsony Szeretet-törődés kategória, LS: gyenge dohányosok, HS: erős dohányosok)

4.4.3. A dohányzók és nem dohányzók közötti különbségek az anyai bánásmód folytonos változói tekintetében

Ebben az alfejezetben azoknak az elemzéseknek az eredményeit ismertetem, amelyek során a PBI skáláinak és alszálláinak pontszámait hasonlítottuk össze dohányosok és a nem dohányosok között. A PBI részletes adatait a 15. táblázat mutatja be.

Először a folytonos PBI változókat vizsgáltuk a két csoportban MannWhitney U-teszt segítségével a teljes mintában, majd nemi bontásban.

A Szeretet-törődés pontszám szignifikánsan magasabb volt a nem dohányzók körében a dohányosokhoz képest mind a teljes mintában ($p<0,001$), mind pedig a nők körében ($p<0,001$). A férfiak esetében is ilyen irányú különbséget tapasztaltunk, azonban a szignifikanciaszint a határértéket túllépte ($p=0,066$). A Túlvédés/Korlátozás alszállá

pontszáma szignifikánsan magasabb volt a dohányosok körében, de csak a nők esetében ($p=0,005$).

Ezt követően ugyanezeket a különbségeket a dohányosok és a nem dohányosok között bináris logisztikus regresszió segítségével, korra és nemre való korrekció mellett is megvizsgáltuk. Erre azért is volt nagy szükség, mert a dohányos és a nem dohányos minta korkülönbsége jelentős, ami befolyásolhatja az eredményeinket. Bináris logisztikus regresszióval sem a teljes mintában, sem pedig nemi bontásban nem maradtak szignifikánsak az eredményeink.

A PBI binomiális magas-alacsony kategóriái nem mutattak szignifikáns eltérést a dohányosok és a nem dohányosok között, sem a teljes mintában, sem a férfiak, sem pedig a nők körében.

4.4.4. A PBI kategóriák eloszlása dohányzók és nem dohányzók között

Következő lépésként bináris logisztikus regresszió segítségével teszteltük az anyai bánásmód négy kategóriájának kapcsolatát a dohányzással. Azt vizsgáltuk, hogy a dohányzói státuszra hatással van-e az, hogy az adott egyén melyik anyai bánásmód típust tapasztalta meg gyerekkorában.

A PBI különböző kategóriáinak részletes megoszlási adatait a dohányosok és a nem dohányosok körében a 15. táblázat mutatja.

Egyetlen egy anyai bánásmód típus mutatott kapcsolatot a dohányzással: az Elhanyagoló bánásmód, amelyre alacsony Szeretet-törődés és Túlvédés/Korlátozás kategória jellemző. Annak az esélye, hogy valaki dohányos legyen, szignifikánsan magasabb volt azok között, akik az Elhanyagoló bánásmód csoportba tartoztak ($\text{Exp}(B)=32,5$; $p=0,020$).

Az Optimális bánásmód, az Érzelmeteljes és az Érzelemmentes kontroll nem mutatott szignifikáns összefüggést a dohányzással.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A CHRNA4 gén, az akut nikotin megvonás és a depressziós fenotípus összefüggései dohányosok körében

Elsőként publikáltunk olyan eredményeket, amelyek szignifikáns összefüggést írtak le a CHRNA4 gén és a dohányosok fenotípus klaszterei között. Ráadásul annak ellenére, hogy az $\alpha 4$ alegységnek kiemelkedő szerepe van a nikotin megvonás tüneteinek kialakulásában, ez az első olyan vizsgálat, ami a CHRNA4 gén variánsainak és az akut megvonás tüneteinek a kapcsolatát méri fel. Elemzéseink során egy olyan klasztert sikerült azonosítanunk, melynek tagjai szignifikánsan súlyosabb megvonásos tünetek és markáns affektív vulnerabilitás alapján elkülönülnek a minta többi részétől. Az affektív vulnerabilitás nem csak abban mutatkozott meg, hogy ebben a csoportban a többi klaszterhez képest nagyobb volt a depressziós (ZSDS) pontszám, hanem abban is, hogy az aktuálisan zajló depressziós epizód aránya is magasabbnak mutatkozott. Fontos megjegyezni, hogy a teljes vizsgálati mintának nem jelentéktelen része tartozott ebbe a csoportba, számszerűleg 20 % körüli ez az arány.

A genotípus és a haplotípus asszociációs vizsgálatok azt mutatták, hogy ez a vulnerabilis fenotípus csoport a CHRNA4 gén variánsai tekintetében is különbözik a többitől. A vulnerabilis csoportba való tartozás esélye közel háromszoros volt GCC haplotípust hordozók esetén a többi haplotípushoz képest.

Az azonosított rizikó haplotípus egyik allélja már korábbi vizsgálatokban is megjelent, mint rizikó allél a dohányzás tekintetében. Az rs1044396 C allélt hordozóknál (a középítő eleme az általunk vizsgált haplotípusnak) azt találták, hogy a C allél hajlamosít a nikotin dependencia kialakulására (Breitling és mtsai 2009), és csökkenti a leszokás esélyét vareniklin terápia mellett (Rocha Santos és mtsai 2015). Továbbá a C allélt hordozók figyelmi funkciói gyengébbek (Winterer és mtsai 2007), és esetükben magasabb szorongás és emocionális instabilitás jellemző a T allélt hordozókhöz képest (Markett és mtsai 2011, Tsai és mtsai 2012). Ezzel összhangban egy másik közlemény arról számolt be, hogy a T allél protektívnek mutatkozott nikotinfüggőséggel szemben (Feng és mtsai 2004).

Ugyanakkor nagyon kevés adat ismert arról, hogy milyen hatással van az rs1044396 a leszokásra és a leszokást segítő terápiákra adott válasz minőségére. Az egyik fent említett

kutatás eredményei alapján a C allél vareniklin terápia esetén csökkent leszokási sikerességgel járt együtt, míg bupropion és NRT, illetve vareniklin és bupropion együttes alkalmazása esetén ilyen eredményt nem találtak (Rocha Santos és mtsai 2015). Egy másik kutatás heterogén dohányos csoportot vizsgálva nem talált kapcsolatot az rs1044396 és a terápiás válasz között (Spruell és mtsai 2012).

Az rs1044396 jelentőségét a receptor funkcióban már számos szerző felvetette. Egybehangzó bizonyítékok utalnak arra, hogy a CHRNA4 gén 5. exon missense mutációja szignifikánsan növeli az acetilkolin érzékenységet, ami logikus magyarázata lehet annak, hogy a vizsgálatunkban súlyosabbak voltak a megvonásos tünetei azoknak, akik a CHRNA4 gén variánsai közül a vulnerábilis allélt hordozták (Steinlein és mtsai 1997, Tapper és mtsai 2004).

Ami az rs1044396 lehetséges szerepét illeti a receptor érzékenységében, Breitling és mtsai leírták azt találták, hogy az rs1044396 szorosan kapcsolt az rs2236196 funkcionális polimorfizmussal (Breitling és mtsai 2009). Ez utóbbi polimorfizmusnak a variánsaiban kétszeres génexpresszió-különbséget találtak (Hutchison és mtsai 2007), valamint nagyobb érzékenységet mutattak a nikotin dependenciára a komplementer variánshoz képest (Breitling és mtsai 2009).

Egy másik, farmakogenetikai vizsgálatban azt találták, hogy az NRT és/vagy a vareniklin terápiás válaszára hatással van mind az rs2236196, mind az rs3787138. (Gold és Lerman 2012). Mindkét polimorfizmus nagy jelentőséggel bír a saját vizsgálatunkra nézve, mivel az egyiket konkrétan vizsgáltuk, a másik polimorfizmus pedig szorosan kapcsolt az általunk szintén vizsgált rs1044396-os polimorfizmussal.

Ezek az eredmények felvetik annak a lehetőségét, hogy a C3 klaszterbe tartozó egyének másként reagálnak a leszokást segítő molekulákra. Emiatt érdemes lenne megfontolni, hogy a leszokást vizsgáló kutatások a teljes vizsgálati mintát olyan alcsoportokra bontsák, amik különböző és meghatározott fenotípussal rendelkeznek (Gold és Lerman 2012).

Korábbi vizsgálatok megállapították, hogy azok a dohányosok, akiknek az anamnézisükben depresszió szerepel, súlyosabb megvonásos tünetekről számoltak be (Covey és mtsai 1990, Madden és mtsai 1997, Pergadia és mtsai 2010), és esetükben a leszokási kísérletet követően magasabb volt a rizikó rekurrens depresszió akut fellángolására (Glassman és mtsai 2001).

Eredményeink alapján azt feltételezzük, hogy a nikotin megvonás és a depressziós tünetek közötti kapcsolat, ami esetében összefüggést találtunk a CHRNA4 gén variánsaival, nem minden dohányosra érvényes általában, hanem sokkal inkább egy szűkebb, vulnerábilis csoportra igazak ezek a megállapítások.

Eredményeinket összegezve megállapítható, hogy azonosítottunk egy klinikai szempontból figyelemre méltó alcsoportot a dohányosok között, amelyre súlyosabb megvonásos és depressziós tünetek jellemzőek. Az alcsoport a markáns fenotípus különbségek mellett genetikailag is elkülönült a minta többi részétől a CHRNA4 SNP hordozás alapján, melynek farmakogenetikai konzekvenciái lehetnek. A vizsgálat során egy új, alternatív megközelítést alkalmaztunk, ahol egyszerre végeztünk klaszteranalízist és haplotípus asszociációs vizsgálatot egy komplex és heterogén kórkép elemzése céljából.

5.2. Az anyai bánásmód és a CHRNA2 gén hatása nikotin dependenciára és társuló depressziós tünetekre

A második vizsgálatunkban szignifikáns összefüggést mutattunk ki a CHRNA2 gén rs2072660 polimorfizmusa és a nikotin dependencia között. Közvetlen kapcsolatot nem találtunk a depressziós fenotípus és a CHRNA2 gén variánsai között, azonban az Érzelemmentes kontroll, az alacsony Szeretet-törődés és a magas Túlvédés/Korlátozás kategóriák összefüggést mutattak a depressziós pontszámokkal. Ezt a kapcsolatot a CHRNA2 gén rs2072660 variánsai is befolyásolták. Az anyai bánásmóddal interakcióban az rs2072660 szignifikáns összefüggést mutatott a szuicid gondolatok súlyosságával (ZSDS-S). Ez az eredményünk arra mutat rá, hogy a CHRNA2 gén közös molekuláris eleme lehet a nikotin dependencia és a depresszió hátterének, bár feltehetőleg különböző mechanizmuson keresztül. A nikotin dependencia tekintetében az rs2072660 polimorfizmus esetén homozigóta TT genotípus és az FTND pontszám közvetlen kapcsolata igazolódott. Ezzel szemben ugyanennek a polimorfizmusnak depresszióval való kapcsolata jóval összetettebb: önmagában nem, csak interakcióban az anyai bánásmóddal fejt ki hatást a ZSDS-S variációjára. Összegezve az eredményeinket, az rs2072660 polimorfizmussal kapcsolatban azt találtuk, hogy a TT genotípust hordozó egyének vulnerábilisabbak a súlyosabb nikotinfüggésre, és esetükben magasabb a szuicid rizikó, amennyiben alacsony anyai Szeretet-törődés és/vagy Érzelemmentes kontroll típusú anyai bánásmód társul hozzá.

Az alacsony Szeretet-törődés (ASz) és a magas Túlvédés/Korlátozás (MTK), valamint az Érzelemmentes kontroll (ÉMK) kategóriák magasabb depressziós pontszámokkal korreláltak, és ezzel összhangban az ASz és az ÉMK anyai bánásmódot megélt egyén esetén szignifikánsan nagyobb arányban jelent meg a klinikai depresszió a többi anyai bánásmód kategóriához képest.

A diszfunkcionális anyai bánásmódot már kapcsolatba hozták a depresszióval, az öngyilkossággal és az öngyilkossági gondolatokkal (Parker 1979, Parker 1983, Gao és mtsai 2012, Goschin és mtsai 2013, Otowa és mtsai 2013), azonban a szakirodalom ebben a témában ellentmondásos. Egyes vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a fokozott anyai Túlvédés/Korlátozás jelent rizikófaktort az öngyilkossági magatartásra (Yamaguchi és mtsai 2000, Freudenstein és mtsai 2011), míg más kutatók arra jutottak, hogy nem maga a fokozott Túlvédés/Korlátozás, hanem ennek az alacsony Szeretet-

törődéssel való együttes fennállása, azaz az Érzelemmentes kontroll jelenti a legnagyobb veszélyt az öngyilkossági gondolatokra és magatartásra (Goschin és mtsai 2013).

Vizsgálatunk eredményei fontos többlet információt nyújtanak, és kiegészítik a fent említett tanulmányok eredményeit azáltal, hogy kutatásunk során nem átlagpopulációban, hanem dohányosok körében elemeztük az anyai bánásmód hatását a depressziós tünetekre, amely csoportban maga a dohányzás is része a hangulatzavar kialakulásának. A depressziós tünetekkel szemben a nikotinfüggőség és az anyai bánásmód minősége között kutatásunkban nem találtunk kapcsolatot, míg más vizsgálatok összefüggést írtak le a diszfunkcionális szülői bánásmód és bizonyos szerhasználat között (Icick és mtsai 2013, Otowa és mtsai 2013).

Néhány vizsgálat már született az rs2072660 polimorfizmus és a nikotin dependencia kapcsolatáról, bár az eredmények ellentmondásosak. Wessel és mtsai az rs2072660 ritka allél hordozóinál magasabb FTND pontszámot találtak leszokni vágyó dohányos populációban (Wessel és mtsai 2010). Vizsgálatukban a CHRNA2 gén két SNP-je, az rs2072660 és az rs2072661 mutatott összefüggést az FTND pontszámmal. Azok az egyének, akik egy vagy két minor allélt hordoztak az rs2072660 vagy az rs2072661 esetében, magasabb átlagos FTND pontszámmal rendelkeztek. Egy másik randomizált klinikai vizsgálat, ami a bupropion hatását mérte fel a dohányzásról való leszokásban, az rs2072660 és az rs2072661 összefüggését igazolta a nikotin absztinenciával (Conti, 2008). Míg egy, a nikotintapasz leszokásban betöltött szerepét tárgyaló, hasonló kutatás a nikotinra való érzékenység és az rs2072660 kapcsolatára mutatott rá (Ehringer, 2007). Született néhány kutatás a dohányos magatartás és az rs2072661 kapcsolatáról, amely polimorfizmus szoros kapcsoltságban áll az rs2072260-nal. Perkins és mtsai eredményei szerint az rs2072661 összefüggésben áll a nikotin absztinenciában töltött napok számával nikotintapasz használata esetén (Perkins és mtsai 2009). Gén-gén interakcióban az rs2072661 hatással volt az FTND pontszámra interakcióban a CHRNA4, valamint az NTRK2 génekkel (Li és mtsai 2008).

Számos olyan vizsgálat létezik azonban, ami nem tudta megerősíteni a nikotin dependencia és az rs2072660, valamint az rs2072661 kapcsolatát (Silverman és mtsai 2000, Lueders és mtsai 2002, Li és mtsai 2005, Saccone és mtsai 2009). Egy lehetséges magyarázata ezeknek az ellentmondásos eredményeknek, hogy az egyes vizsgálatok módszertana között jelentős különbségek mutatkoznak, főként a nikotin dependencia

mértékének a megállapításában, az elemszámban és a minták kormegoszlásában, illetve társadalmi rétegződésében.

Mint ahogy az rs2072660 a CHRNA2 gén 3' UTR régiójában helyezkedik el, az eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy a CHRNA2 gén 3'UTR régiója az, és nem a promotor, aminek szerepe van a nikotin dependencia és a depresszió fenotípusának kialakításában. Egy lehetséges útja ennek a kifejeződésének a gén aktivitásának szabályozása, a 3' UTR régióban ugyanis számos mikroRNS kötőhely található.

A CHRNA2 gén és a depresszió, valamint a dohányzáshoz kötődő depresszió kapcsolata nem feltárt terület. Annak ellenére, hogy a kolinerg rendszerről már régóta feltételezik, hogy közös háttere lehet a dohányzás és a depresszió kapcsolatának. Nem régóta ismert az a feltételezés, hogy a kolinerg rendszer hibás szabályozásának fontos szerepe van a depresszió kognitív deficit tüneteinek kialakulásában (Dagyte és mtsai 2011).

Eredményeink alapján az feltételezhető, hogy a CHRNA2 gén 3' UTR régiójának variánsainak nem általában a depresszió tüneteivel, hanem specifikusan az öngyilkossági hajlammal állnak összefüggésben. Korábbi kutatások adataiból arra lehet következtetni, hogy a depressziós és a dohányos fenotípus kapcsolata sokkal bonyolultabbá válik, amikor a szuicid gondolatokat is figyelembe vesszük. Ráadásul mind a major depresszió, mind a dohányzás erős prediktora az öngyilkossági gondolatoknak, az öngyilkossági kísérletnek és a befejezett öngyilkosságnak (Brown és mtsai 2000, Döme és mtsai 2011). Egy genom-szintű asszociációs vizsgálatban szignifikáns különbséget találtak a CHRNA2 gén promoterének metilációjában öngyilkosságot elkövetők körében, nem-öngyilkosságban elhalálozott személyekhez képest (Labonte és mtsai 2013).

Az eredményeink felvetik egy olyan modellnek a lehetőségét, amelyben a dohányzáshoz köthető öngyilkos magatartás gén-környezet-környezet (GxExE) interakcióban jelenik meg, vagyis a CHRNA2 gén, az anyai bánásmód és a dohányzás együtt, interakcióban van hatással az öngyilkossági rizikóra.

A CHRNA2 génnek olyan szempontból is jelentős szerepe van, hogy az általa kódolt receptor alegység az egyik fő támadási pontja a vareniklinnek. Ennek a gyógyszermolekulának a használata során számos neuropszichiátriai mellékhatást dokumentáltak, például öngyilkossági gondolatokat és depresszív hangulatot. Emellett depressziós betegek és öngyilkossági kísérletet elkövető személyek között a vareniklin a

második leggyakrabban használt gyógyszer az Egyesült Királyságban (Pirmoradi és mtsai 2008, Tonstad és mtsai 2010, Thomas és mtsai 2014).

Ezzel szemben más kutatások nem tudták megerősíteni a vareniklin depresszogén és szuicid rizikót növelő mellékhatását (Garza és mtsai 2011, Cinciripini és mtsai 2013, Thomas és mtsai 2014). Sőt, egy nemrég megjelent vizsgálatban azt találták, hogy a vareniklin pozitív irányban befolyásolja a hangulatot (Cinciripini és mtsai 2013), ami miatt az $\alpha 4\beta 2$ potenciális targetje lehet új antidepresszáns hatású molekuláknak (Yu és mtsai 2014).

Eredményeinket összefoglalva elsőként publikáltuk a CHRNA2 gén szerepét a dohányzáshoz köthető depressziós fenotípus kialakításában.

Az interakciós eredményeink a CHRNA2 gén és az anyai bánásmód együttes hatásáról a depresszióra felhívják a figyelmet az anyai bánásmód gén-környezet interakciós vizsgálatainak létjogosultságára a további kutatások során. Másrészt az $\alpha 4\beta 2$ nikotinos acetilkolin receptor a vareniklin targetje, és fontos célpontja lehet új antidepresszáns molekuláknak. Ezért lényeges, hogy pontosabb képet kapjunk a CHRNA2 gén szerepéről a depresszió és a szuicid magatartás kialakulásában.

5.3. Az anyai bánásmód és a dohányzás kialakulásának kapcsolata

Az eredményeink azt mutatják, hogy az Elhanyagoló bánásmódnak, ami az alacsony Szeretet-törődés és az alacsony Túlvédés/Korlátozás kategóriák kombinációjaként definiálható, hatása van a dohányzás kialakulására, de a dohányzás mértékét vagy a nikotin dependencia súlyosságát nem befolyásolja.

A szülői bánásmód és a dohányzás kapcsolatát feltáró szakirodalom ritkán különíti el az anyai és az apai bánásmódot. Foxcroft és munkatársai olyan 12 és 16 év közötti kamaszokat vizsgáltak, akik „elhanyagoló családban” nevelkedtek, és azt találták, hogy az átlag populációval összehasonlítva, ezeknek a kamaszoknak magasabb arányuk dohányzott (Foxcroft és Lowe 1995). Hasonló eredményre jutott egy másik vizsgálat, ami 10 és 17 év közötti gyerekek, illetve kamaszok körében készült, és eredményeik szerint azokban a családokban, ahol alacsony a gyermek érzelmi elfogadása és a szülői kontroll, ott szintén gyakoribb a dohányzó gyermek, illetve tinédzser (Chassin és mtsai 2005).

Ezzel összhangban Adalbjarnardottir és Hafsteinsson kutatása során arra jutott, hogy a 14 év körüli kamaszok kísérletezése a dohányzással sokkal gyakoribb volt azoknál a kamaszoknál, akik „elhanyagoló családban” nevelkedtek (Adalbjarnardottir és Hafsteinsson 2001).

Egy nemrég megjelent, nagy elemszámú kutatás, amit Wang és munkatársai jegyeznek, az egyik a kevés tanulmány közül, amely az anyai és az apai bánásmóddal külön-külön részletesen foglalkozik. Az eredményeik szerint az anyai elhanyagolás erős kapcsolatot mutatott a kamaszok magasabb dohányzási arányával, míg az apai elhanyagolás nem befolyásolta a kamaszok dohányzási szokásait (Wang és mtsai 2015).

Ezekből az eredményekből arra lehet következtetni, hogy az anyai bánásmód, különösen az anyai elhanyagolás fontos hatással van a kezdeti kísérletezésre, korai rászakásra, valamint a dohányzás intenzitására. Mindemellett feltételezhető, hogy az anyai bánásmód a dohányzás kialakulásában nagyobb szerepet játszik, mint az apai.

Az anyai elhanyagoló bánásmód és a dohányzás kapcsolatának biológiai hátterében feltételezhetően a dopaminerg rendszer áll (Strathearn 2011). Kutatási eredmények bizonyítják, hogy az anyával való korai kapcsolat nagyon fontos szerepet játszik a dopaminerg rendszer fejlődésében, amely dopaminerg rendszer döntő fontosságú nemcsak a nikotin dependencia kialakulásában (Balfour és mtsai 2000, Dani és Bertrand 2007), hanem az anyai viselkedés szabályozásában is (Mileva-Seitz és mtsai 2016).

Meaney és munkatársai patkányokon végeztek állatkísérletet, amely során a kölyköket hosszas anyai szeparációt követően vizsgálták. Azt találták, hogy a későbbi életükben, ezek az állatok sokkal nagyobb érzékenységet mutattak a kokainra, amiről fontos tudni, hogy dopaminkirámlást okoz a mezokortikolimbikus dopaminerg neuronokon. Ebből arra lehet következtetni, hogy a hosszan tartó anyai szeparáció a mezokortikolimbikus pályarendszer megváltozott fejlődésén keresztül növeli az utódok fogékonyságát a különböző függőségek (Meaney és mtsai 2002). Ezek az eredmények megerősítik azt a feltételezésünket, hogy az anyai elhanyagoló bánásmód fontos szerepet játszik a dohányzás kialakulásában.

Mindemellett a lányok esetében a megtapasztalt anyai bánásmód előre jelezheti azt, hogy ők maguk hogyan fognak viselkedni anyaként (Van Ijzendoorn 1992, Strathearn 2011), ami lényegében azt jelenti, hogy az anya és az utód kapcsolatának minősége „átöröklődik” a következő generációra, ami egy folyamatos és generációkon átívelő problémát hoz létre az „elhanyagoló családokban”.

Kutatásunk további eredményei szerint a gyermekkorban megtapasztalt anyai szeretet és törődés, valamint a túlvédés és korlátozás hatással volt a dohányosok napi cigarettafogyasztására. Az anyai bánásmód és a dohányzás intenzitásának kapcsolatát vizsgáló kutatást nem találtunk a szakirodalomban.

Azok az eredményeink, amelyek az anyai szeretet és törődés, illetve túlvédés és korlátozás szerepét vizsgálták a dohányzás kialakulásában, nem meggyőzőek, hiszen korra és nemre való korrekciót követően az eredményeink már nem maradtak szignifikánsak, aminek az oka feltehetőleg az általunk vizsgált dohányos és nem dohányos csoport közötti jelentős korkülönbség. Ennek ellenére a szakirodalmi adatok azt mutatják, hogy van összefüggés a két jelenség között: a szülői szeretet, emocionális közelség és melegség, valamint az elfogadás csökkenti a dohányzás és különböző szerfüggőség kialakulásának rizikóját (Picotte és mtsai 2006, Foster és mtsai 2007, Choquet és mtsai 2008, Gau és mtsai 2009, Scherrer és mtsai 2012).

Összességében elmondható, hogy az anyával való korai kapcsolat alapvetően fontos a későbbi mentális problémák, így a függőségek szempontjából, beleértve a dohányzást is. Az anyai szeretet, melegség és törődés, valamint a kontroll és védelem együttes hiánya a legkártékonyabb anyai bánásmód a nikotin dependencia kialakulása szempontjából.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Kutatásunkban klaszteranalízis és haplotípus vizsgálat kombinálásával feltártunk egy olyan speciális alcsoportot, ahol az affektív vulnerabilitás fokozottan érvényesül az akut nikotinmegvonás ideje alatt, és akik esetében a megvonásos tünetek is sokkal súlyosabban jelentkeznek. Eredményeink szerint a vulnerábilis csoportba tartozók a CHRNA4 rizikó alléljait hordozzák. Minthogy mind a hangulatzavarok, mind pedig a megvonásos tünetek súlyossága rontja a leszokás hatékonyságát (Burgess és mtsai 2002, Cavazos-Rehg és mtsai 2014), érdemes lenne felmérni és figyelembe venni, hogy egy adott egyén milyen rizikófaktorokkal rendelkezik, és egyénre szabottan segíteni a dohányzásról való leszokás folyamatát.

További vizsgálatunkban a gyermekkori átélt anyai szeretet és törődés védőfaktornak, míg a gyermekkori túlvédés és korlátozás rizikófaktorok bizonyultak a nikotindependenciához társuló depressziós tünetek esetében.

Ugyanakkor nem találtunk összefüggést az anyai bánásmód minősége és az FTND segítségével mért nikotindependencia súlyossága, valamint a kilélegzett CO-szint között. Ebből arra következtetünk, hogy az anyai bánásmód mintázatának szerepe van a dohányzás kialakulásában, a nikotindependencia súlyosságára azonban nincs döntő hatással. Az anyai bánásmód mellett a közepes vagy magas iskolai végzettségű dohányosok esetében a dohányzás mennyiségét is befolyásolja. Valamint az elhanyagolható anyai bánásmód a dohányzás kialakulásának rizikóját nagymértékben fokozza.

Vizsgálataink során a CHRNB2 gén összefüggést mutatott a nikotindependencia mértékével, a dohányzás mennyiségére és a depressziós tünetekre azonban nem volt hatással. Ezzel szemben a CHRNB2 gén polimorfizmusainak és az anyai bánásmódnak az együttes vizsgálata jelentős interakciós hatást igazolt a szuicid gondolatok kialakulására vonatkozóan.

Eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy a CHRNB2 és a CHRNA4 a nikotindependencia és a dohányzáshoz kötődő depresszió közös molekuláris faktorai. Ezt a feltevésünket támasztja alá, hogy a vareniklin - az egyik legfontosabb leszokást segítő gyógyszer - támadáspontja éppen a nAChR α 4 β 2, és amelynek súlyos mellékhatásaként felmerült a hangulati ingadozás és az öngyilkosság.

Eredményeink felvetik továbbá egy genetikai marker alapon működő szűrőteszt kifejlesztésének lehetőségét. Ennek segítségével a depresszióra hajlamos betegek esetén

a vareniklin mellőzésével, valamint pszichiáter bevonásával, szükség esetén antidepresszívummal kaphatnának speciális ellátást. Egy ilyen jellegű teszttel az egyénre szabott terápia modell szellemében, jelentősen lehetne javítani a leszokási eredményeken, ami hosszabb távon jobb morbiditási és mortalitási eredményekhez vezethet.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A dohányzás komoly kihívások elé állítja a társadalmat és az egészségügyet, legfőbb okozója a megelőzhető mortalitásnak, morbiditásnak és rokkantságnak. A depressziós tünetek és a szuicid rizikó, amelyek megjelenhetnek a dohányzáshoz társuló komorbid tünetként, megvonásos tünetként és az alkalmazott leszokást segítő szerek mellékhatásaként is, az egyik legnehezebben kezelhető probléma.

Kutatásunk célja ezért az volt, hogy új rizikófaktorokat keressünk a dohányzás és a dohányzáshoz köthető depresszió kialakulásában, és azok szerepét pontosabban feltárjuk. Kutatásunkban a CHRNA4 gén szerepét vizsgáltuk az akut nikotin megvonásban, valamint a CHRNB2 gén és az anyai bánásmód hatását vizsgáltuk a dohányzás és a dohányzáshoz köthető depressziós tünetek tekintetében. A CHRNA4 gén és a dohányos fenotípus vizsgálata során új megközelítést alkalmaztunk, amelyben ötvöztük a klaszteranalízist, a genetikai asszociációs és a haplotípus vizsgálatot. Így elkülönítettünk egy olyan vulnerábilis alcsoportot a dohányos mintán belül, amelyre súlyos akut nikotin megvonás mellett affektív vulnerabilitás jellemző, és a CHRNA4 génhez köthető.

Vizsgálatunk eredményei szerint a CHRNB2 önmagában nincs hatással a depressziós tünetekre, azonban interakcióban az anyai bánásmóddal befolyásolja a szuicid gondolatokat. Emellett a CHRNB2 gén összefüggést mutatott a nikotin dependenciával. Kimutattuk továbbá, hogy az anyai bánásmód minősége befolyásolja a dohányos magatartást, valamint a dohányzáshoz kötődő depressziós tüneteket. Az Elhanyagoló anyai bánásmód növeli a dohányzás kialakulásának rizikóját, az alacsony anyai szeretet és törődés pedig növeli a dohányzás mértékét. Eredményeink felvetik a lehetőséget annak, hogy a CHRNB2 és a CHRNA4 géneknek fontos szerepe van a nikotin dependencia és a depresszió komplex kapcsolatának hátterében meghúzódó folyamatokban. Erre utal az is, hogy a vareniklin, az egyik legfontosabb leszokást segítő gyógyszer támadáspontja éppen a nAChR α 4 β 2, aminek mellékhatásaként megjelenhet hangulati instabilitás és szuicid magatartás. Eredményeink felhívják a figyelmet a depresszióval összefüggést mutató polimorfizmusok, a pszichés státusz és az anyai bánásmód együttes felmérésének jelentőségére, melynek bevezetésével kiszűrhetővé válhatnak a veszélyeztetett dohányosok, akiknél a vareniklin mellőzése, fokozottabb odafigyelés és szorosabb kontroll a komoly szövődmények elkerülését tenné lehetővé.

8. SUMMARY

As the major cause of preventable mortality, morbidity and disability, smoking poses a serious challenge both to society and the medical care system. The risks of depression and suicidal behaviour, which could be smoking-related comorbid symptoms, or symptoms of withdrawal itself, or side effects of cessation agents are very difficult problems to solve. Therefore, the main goal of our research was to investigate new risk factors of the development of smoking and smoking-related depression, and to specify the role of these factors.

In our study, we investigated the role of the *CHRNA4* gene in acute nicotine withdrawal, and the effect of the *CHRNA2* gene and maternal bonding on smoking and smoking-related depressive symptoms. During the investigation of the *CHRNA4* gene and the smoking phenotype, we applied a new approach combining cluster analysis, genetic association, and haplotype analysis. With this new approach, we were able to identify an especially vulnerable subgroup among smokers, characterized by severe acute withdrawal and affective vulnerability. According to our results, the *CHRNA2* gene had no effect on depression symptoms per se, however, it had an influence on suicidal ideation in interaction with maternal bonding. Furthermore, the *CHRNA2* gene was also associated with nicotine dependence. In addition, we confirmed that the quality of maternal bonding plays an important role in the development of smoking behaviour and smoking-related depression. The neglectful parenting style of the mother increases the risk of developing a smoking habit, while low maternal care is associated with enlarged smoking quantity. Our results raise the possibility that the *CHRNA2* and the *CHRNA4* genes play an important role in the underlying processes of the complex relationship between depression and nicotine dependence. This is also suggested by the fact that the *nAChR α 4 β 2* is the target of varenicline. Varenicline is one of the most important cessation agents and, as its side effects, mood instability and suicidal behaviour may occur. Our results draw attention to the significance of screening depression-related polymorphisms, psychiatric status and maternal parenting style together, which allows us to identify the most vulnerable smokers. In their cases, the omission of varenicline, greater attention and closer control is necessary to avoid serious complications during cessation.

9. IRODALOMJEGYZÉK

- Adalbjarnardottir S, Hafsteinsson LG. (2001) Adolescents' perceived parenting styles and their substance use: Concurrent and longitudinal analyses. *J Res Adolesc*, 11(4): 401-423.
- Albuquerque EX, Pereira EF, Alkondon M, Rogers SW. (2009) Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 89(1): 73-120.
- AlShawi AF, Lafta RK. (2014) Relation between childhood experiences and adults' self-esteem: A sample from Baghdad. *Qatar Med J*, 2014(2): 82-91.
- Appel K, Schwahn C, Mahler J, Schulz A, Spitzer C, Fenske K, Stender J, Barnow S, John U, Teumer A, Biffar R, Nauck M, Volzke H, Freyberger HJ, Grabe HJ. (2011) Moderation of adult depression by a polymorphism in the FKBP5 gene and childhood physical abuse in the general population. *Neuropsychopharmacol*, 36(10): 1982-1991.
- Aubin HJ, Rollema H, Svensson TH, Winterer G. (2012) Smoking, quitting, and psychiatric disease: a review. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(1): 271-284.
- Baker TB, Piper ME, McCarthy DE, Bolt DM, Smith SS, Kim SY, Colby S, Conti D, Giovino GA, Hatsukami D, Hyland A, Krishnan-Sarin S, Niaura R, Perkins KA, Toll BA. (2007) Time to first cigarette in the morning as an index of ability to quit smoking: implications for nicotine dependence. *Nicotine Tob Res*, 9 Suppl 4: 555-570.
- Balfour DJ, Wright AE, Benwell ME, Birrell CE. (2000) The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behav Brain Res*, 113(1-2): 73-83.
- Barrett J, Hurst MW, DiScala C, Rose RM. (1978) Prevalence of depression over a 12-month period in a nonpatient population. *Arch Gen Psychiatry*, 35(6): 741-744.
- Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. (2014) Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*, 384(9937): 45-52.
- Behzadi B, Parker G. (2015) A Persian version of the parental bonding instrument: Factor structure and psychometric properties. *Psychiatry Res*, 225(3): 580-587.
- Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P, 3rd. (2009) Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*, 192: 29-60.

- Berlin I, Hakes JK, Hu M-C, Covey LS. (2015) Tobacco Use and Suicide Attempt: Longitudinal Analysis with Retrospective Reports. *PLoS ONE*, 10(4): e0122607.
- Bernardi E, Jones M, Tennant C. (1989) Quality of parenting in alcoholics and narcotic addicts. *Br J Psychiatry*, 154: 677-682.
- Biggs JT, Wylie LT, Ziegler VE. (1978) Validity of the Zung Self-rating Depression Scale. *Br J Psychiatry*, 132: 381-385.
- Biglan A, Duncan TE, Ary DV, Smolkowski K. (1995) Peer and parental influences on adolescent tobacco use. *J Behav Med*, 18(4): 315-330.
- Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ, Stowe ZN, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ. (2008) Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2): 190-200.
- Breitling LP, Dahmen N, Mittelstrass K, Rujescu D, Gallinat J, Fehr C, Giegling I, Lamina C, Illig T, Muller H, Raum E, Rothenbacher D, Wichmann HE, Brenner H, Winterer G. (2009) Association of nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha 4 polymorphisms with nicotine dependence in 5500 Germans. *Pharmacogenomics J*, 9(4): 219-224.
- Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, Peterson EL, Davis GC. (2005) Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry*, 62(3): 328-334.
- Bronisch T, Hofler M, Lieb R. (2008) Smoking predicts suicidality: findings from a prospective community study. *J Affect Disord*, 108(1-2): 135-145.
- Brown GK, Beck AT, Steer RA, Grisham JR. (2000) Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study. *J Consult Clin Psychol*, 68(3): 371-377.
- Bruijnzeel AW. (2012) Tobacco Addiction and the Dysregulation of Brain Stress Systems. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(5): 1418-1441.
- Bruijnzeel AW, Ford J, Rogers JA, Scheick S, Ji Y, Bishnoi M, Alexander JC. (2012) Blockade of CRF1 receptors in the central nucleus of the amygdala attenuates the dysphoria associated with nicotine withdrawal in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 101(1): 62-68.

- Burgess ES, Brown RA, Kahler CW, Niaura R, Abrams DB, Goldstein MG, Miller IW. (2002) Patterns of change in depressive symptoms during smoking cessation: who's at risk for relapse? *J Consult Clin Psychol*, 70(2): 356-361.
- Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, Remington G, Gately J. (2014) Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res*, 48(1): 102-110.
- Carboni E, Bortone L, Giua C, Di Chiara G. (2000) Dissociation of physical abstinence signs from changes in extracellular dopamine in the nucleus accumbens and in the prefrontal cortex of nicotine dependent rats. *Drug Alcohol Depend*, 58(1-2): 93-102.
- Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, Ockene JK, Prentice RL, Speizer FE, Thun MJ, Jacobs EJ. (2015) Smoking and mortality--beyond established causes. *N Engl J Med*, 372(7): 631-640.
- 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(5631): 386-389.
- Cavazos-Rehg PA, Breslau N, Hatsukami D, Krauss MJ, Spitznagel EL, Grucza RA, Salyer P, Hartz SM, Bierut LJ. (2014) Smoking cessation is associated with lower rates of mood/anxiety and alcohol use disorders. *Psychol Med*, 44(12): 2523-2535.
- CDC. (2012) Current cigarette smoking among adults - United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 61(24): 889-894.
- CDC. Nicotine. In: *The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Centers for Disease Control and Prevention (US). Atlanta (GA), 2014. Open URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294308/> [Hozzáférés: 2017. május 1.]
- CDC. Patterns of Tobacco Use Among U.S. Youth, Young Adults, and Adults. In: *The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Centers for Disease Control and Prevention (US). Atlanta (GA), 2014. Open URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294302/> [Hozzáférés: 2017. május 1.]

- Changeux J-P. (2010) Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice. *Nat Rev Neurosci*, 11(6): 389-401.
- Chassin L, Presson CC, Rose J, Sherman SJ, Davis MJ, Gonzalez JL. (2005) Parenting style and smoking-specific parenting practices as predictors of adolescent smoking onset. *J Pediatr Psychol*, 30(4): 333-344.
- Chen HI, Shinkai T, Utsunomiya K, Yamada K, Sakata S, Fukunaka Y, Hwang R, De Luca V, Ohmori O, Kennedy JL, Chuang HY, Nakamura J. (2013) Possible association of nicotinic acetylcholine receptor gene (CHRNA4 and CHRNB2) polymorphisms with nicotine dependence in Japanese males: an exploratory study. *Pharmacopsychiatry*, 46(2): 77-82.
- Choquet M, Hassler C, Morin D, Falissard B, Chau N. (2008) Perceived parenting styles and tobacco, alcohol and cannabis use among French adolescents: gender and family structure differentials. *Alcohol Alcohol*, 43(1): 73-80.
- Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, Minnix JA, Lam C, Versace F, Brown VL, Engelmann JM, Wetter DW. (2013) Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry*, 70(5): 522-533.
- Conti DV, Lee W, Li D, Liu J, Van Den Berg D, Thomas PD, Bergen AW, Swan GE, Tyndale RF, Benowitz NL, Lerman C. (2008) Nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunit gene implicated in a systems-based candidate gene study of smoking cessation. *Hum Mol Genet*, 17(18): 2834-2848.
- Covey L, Berlin I, Hu MC, Hakes JK. (2012) Smoking and suicidal behaviours in a sample of US adults with low mood: a retrospective analysis of longitudinal data. *BMJ Open*, 2(3).
- Covey L, Glassman AH, Stetner F. (1990) Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry*, 31(4): 350-354.
- Dagyte G, Den Boer JA, Trentani A. (2011) The cholinergic system and depression. *Behav Brain Res*, 221(2): 574-582.
- Dani JA, Bertrand D. (2007) Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 47: 699-729.

- Deveci SE, Deveci F, Acik Y, Ozan AT. (2004) The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med*, 98(6): 551-556.
- DiFranza JR, Rigotti NA, McNeill AD, Ockene JK, Savageau JA, St Cyr D, Coleman M. (2000) Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. *Tob Control*, 9(3): 313-319.
- Dineley KT, Pandya AA, Yakel JL. (2015) Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 36(2): 96-108.
- Döme P, Kapitány B, Ignits G, Porkoláb L, Rihmer Z. (2011) Tobacco consumption and antidepressant use are associated with the rate of completed suicide in Hungary: an ecological study. *J Psychiatr Res*, 45(4): 488-494.
- Döme P, Lazáry J, Kalapos MP, Rihmer Z. (2010) Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(3): 295-342.
- Duncan B, Rees DI. (2005) Effect of smoking on depressive symptomatology: a reexamination of data from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Am J Epidemiol*, 162(5): 461-470.
- Dunn EC, Brown RC, Dai Y, Rosand J, Nugent NR, Amstadter AB, Smoller JW. (2015) Genetic determinants of depression: recent findings and future directions. *Harv Rev Psychiatry*, 23(1): 1-18.
- Ehringer MA, Clegg HV, Collins AC, Corley RP, Crowley T, Hewitt JK, Hopfer CJ, Krauter K, Lessem J, Rhee SH, Schlaepfer I, Smolen A, Stallings MC, Young SE, Zeiger JS. (2007) Association of the neuronal nicotinic receptor beta2 subunit gene (CHRNA2) with subjective responses to alcohol and nicotine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B(5): 596-604.
- Enns MW, Cox BJ, Clara I. (2002) Parental bonding and adult psychopathology: results from the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med*, 32(6): 997-1008.
- Erol A, Karpyak VM. (2015) Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend*, 156: 1-13.
- Etter JF, Hoda JC, Perroud N, Munafò M, Buresi C, Duret C, Neidhart E, Malafosse A, Bertrand D. (2009) Association of genes coding for the alpha-4, alpha-5, beta-2 and beta-3 subunits of nicotinic receptors with cigarette smoking and nicotine dependence. *Addict Behav*, 34(9): 772-775.

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. (2002) Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 360(9343): 1347-1360.
- Feng Y, Niu T, Xing H, Xu X, Chen C, Peng S, Wang L, Laird N, Xu X. (2004) A Common Haplotype of the Nicotine Acetylcholine Receptor $\alpha 4$ Subunit Gene Is Associated with Vulnerability to Nicotine Addiction in Men. *Am J Hum Genet*, 75(1): 112-121.
- Filippidis FT, Agaku IT, Vardavas CI. (2015) The association between peer, parental influence and tobacco product features and earlier age of onset of regular smoking among adults in 27 European countries. *Eur J Public Health*.
- Foster SE, Jones DJ, Olson AL, Forehand R, Gaffney CA, Zens MS, Bau JJ. (2007) Family socialization of adolescent's self-reported cigarette use: the role of parents' history of regular smoking and parenting style. *J Pediatr Psychol*, 32(4): 481-493.
- Foxcroft DR, Lowe G. (1995) Adolescent drinking, smoking and other substance use involvement: Links with perceived family life. *J Adolesc*, 18(2): 159-177.
- Freudenstein O, Zohar A, Apter A, Shoval G, Weizman A, Zalsman G. (2011) Parental bonding in severely suicidal adolescent inpatients. *Eur Psychiatry*, 26(8): 504-507.
- Gao J, Li Y, Cai Y, Chen J, Shen Y, Ni S, Wei Y, Qiu Y, Zhu X, Liu Y, Lu C, Chen C, Niu Q, Tang C, Yang Y, Wang Q, Cui W, Xia J, Liu T, Zhang J, Zhao B, Guo Z, Pan J, Chen H, Luo Y, Sun L, Xiao X, Chen Q, Zhao X, He F, Lv L, Guo L, Liu L, Li H, Shi S, Flint J, Kendler KS, Tao M. (2012) Perceived parenting and risk for major depression in Chinese women. *Psychol Med*, 42(5): 921-930.
- Garza D, Murphy M, Tseng LJ, Riordan HJ, Chatterjee A. (2011) A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers treated with varenicline or placebo. *Biol Psychiatry*, 69(11): 1075-1082.
- Gau SS-F, Lai M-C, Chiu Y-N, Liu C-T, Lee M-B, Hwu H-G. (2009) Individual and family correlates for cigarette smoking among Taiwanese college students. *Compr Psychiatry*, 50(3): 276-285.
- George O, Ghazizadeh S, Azar MR, Cottone P, Zorrilla EP, Parsons LH, O'Dell LE, Richardson HN, Koob GF. (2007) CRF-CRF1 system activation mediates

- withdrawal-induced increases in nicotine self-administration in nicotine-dependent rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(43): 17198-17203.
- George TP, Sacco KA, Vessicchio JC, Weinberger AH, Shytle RD. (2008) Nicotinic antagonist augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor-refractory major depressive disorder: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*, 28(3): 340-344.
- Gerra G, Leonardi C, Cortese E, Zaimovic A, Dell'Agnello G, Manfredini M, Somaini L, Petracca F, Caretti V, Raggi M, Donnini C. (2009) Childhood neglect and parental care perception in cocaine addicts: Relation with psychiatric symptoms and biological correlates. *Neurosci Biobeh Rev*, 33(4): 601-610.
- Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. (2001) Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet*, 357(9272): 1929-1932.
- Gold AB, Lerman C. (2012) Pharmacogenetics of smoking cessation: role of nicotine target and metabolism genes. *Hum Genet*.
- Goschin S, Briggs J, Blanco-Lutzen S, Cohen LJ, Galynker I. (2013) Parental affectionless control and suicidality. *J Affect Disord*, 151(1): 1-6.
- Gotlib IH, Mount JH, Cordy NI, Whiffen VE. (1988) Depression and perceptions of early parenting: a longitudinal investigation. *Br J Psychiatry*, 152: 24-27.
- Gould TJ, Portugal GS, André JM, Tadman MP, Marks MJ, Kenney JW, Yildirim E, Adoff M. (2012) The duration of nicotine withdrawal-associated deficits in contextual fear conditioning parallels changes in hippocampal high affinity nicotinic acetylcholine receptor upregulation. *Neuropharmacol*, 62(5–6): 2118-2125.
- Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. (2004) Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 61(11): 1107-1115.
- Groves JO. (2007) Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry*, 12(12): 1079-1088.
- Han S, Yang BZ, Kranzler HR, Oslin D, Anton R, Gelernter J. (2011) Association of CHRNA4 polymorphisms with smoking behavior in two populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 156B(4): 421-429.

- Hancock DB, Reginsson GW, Gaddis NC, Chen X, Saccone NL, Lutz SM, Qaiser B, Sherva R, Steinberg S, Zink F, Stacey SN, Glasheen C, Chen J, Gu F, Frederiksen BN, Loukola A, Gudbjartsson DF, Bruske I, Landi MT, Bickeboller H, Madden P, Farrer L, Kaprio J, Kranzler HR, Gelernter J, Baker TB, Kraft P, Amos CI, Caporaso NE, Hokanson JE, Bierut LJ, Thorgeirsson TE, Johnson EO, Stefansson K. (2015) Genome-wide meta-analysis reveals common splice site acceptor variant in *CHRNA4* associated with nicotine dependence. *Transl Psychiatry*, 5: e651.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 86(9): 1119-1127.
- Henderson BJ, Lester HA. (2015) Inside-out neuropharmacology of nicotinic drugs. *Neuropharmacol*, 96(Pt B): 178-193.
- Henningfield JE, Keenan RM. (1993) Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol*, 61(5): 743-750.
- Higashi E, Fukami T, Itoh M, Kyo S, Inoue M, Yokoi T, Nakajima M. (2007) Human *CYP2A6* is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab Dispos*, 35(10): 1935-1941.
- Hoft NR, Stitzel JA, Hutchison KE, Ehringer MA. (2011) *CHRNA2* promoter region: association with subjective effects to nicotine and gene expression differences. *Genes Brain Behav*, 10(2): 176-185.
- Hosang GM, Shiles C, Tansey KE, McGuffin P, Uher R. (2014) Interaction between stress and the *BDNF* Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 12: 7.
- Hosseinpoor AR, Parker LA, Tursan d'Espaignet E, Chatterji S. (2012) Socioeconomic inequality in smoking in low-income and middle-income countries: results from the World Health Survey. *PLoS One*, 7(8): e42843.
- Hughes JR. (2008) Smoking and suicide: a brief overview. *Drug Alcohol Depend*, 98(3): 169-178.
- Hughes JR, Hatsukami D. (1986) Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry*, 43(3): 289-294.

- Hung J, Lin CH, Wang JD, Chan CC. (2006) Exhaled carbon monoxide level as an indicator of cigarette consumption in a workplace cessation program in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 105(3): 210-213.
- Husten CG. (2009) How should we define light or intermittent smoking? Does it matter? *Nicotine Tob Res*, 11(2): 111-121.
- Hutchison KE, Allen DL, Filbey FM, Jepsen C, Lerman C, Benowitz NL, Stitzel J, Bryan A, McGeary J, Haughey HM. (2007) CHRNA4 and tobacco dependence: from gene regulation to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 64(9): 1078-1086.
- Icick R, Lauer S, Romo L, Dupuy G, Lepine J-P, Vorspan F. (2013) Dysfunctional parental styles perceived during childhood in outpatients with substance use disorders. *Psychiatry Res*, 210(2): 522-528.
- Ingram, Overbey T, Fortier M. (2001) Individual differences in dysfunctional automatic thinking and parental bonding: specificity of maternal care. *Pers and Individ Dif*, 30(3): 401-412.
- Ingram, Ritter J. (2000) Vulnerability to depression: cognitive reactivity and parental bonding in high-risk individuals. *J Abnorm Psychol*, 109(4): 588-596.
- Jha P, Ranson MK, Nguyen SN, Yach D. (2002) Estimates of global and regional smoking prevalence in 1995, by age and sex. *Am J Public Health*, 92(6): 1002-1006.
- Jorenby DE, Smith SS, Fiore MC, Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Hays JT, Lewis SF, Baker TB. (1995) Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counseling. *JAMA*, 274(17): 1347-1352.
- Kamens HM, Corley RP, McQueen MB, Stallings M, Hopfer C, Crowley T, Brown SA, Hewitt J, Ehringer MA. (2013) Nominal Association with CHRNA4 Variants and Nicotine Dependence. *Genes Brain Behav*, 12(3): 297-304.
- Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Kim YH, Yoon JS. (2007) Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry*, 62(5): 423-428.
- Kim KU, Park HK, Jung HY, Ahn JJ, Moon E, Kim YS, Lee MK, Lee H. (2014) Association of depression with disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 192(2): 243-249.

- King DP, Paciga S, Pickering E, Benowitz NL, Bierut LJ, Conti DV, Kaprio J, Lerman C, Park PW. (2012) Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacol*, 37(3): 641-650.
- Korhonen T, Smeds E, Silventoinen K, Heikkila K, Kaprio J. (2015) Cigarette smoking and alcohol use as predictors of disability retirement: A population-based cohort study. *Drug Alcohol Depend*, 155: 260-266.
- Kunze U, Bohm G, Ferstl F, Groman E. (2009) Assessing smoking behaviour among medical students by the measurement of expired carbon monoxide (CO). *Wien Med Wochenschr*, 159(1-2): 14-16.
- Labonte B, Suderman M, Maussion G, Lopez JP, Navarro-Sanchez L, Yerko V, Mechawar N, Szyf M, Meaney MJ, Turecki G. (2013) Genome-wide methylation changes in the brains of suicide completers. *Am J Psychiatry*, 170(5): 511-520.
- Li G, Yang X, Ge Z, Hao Y, Wang Q, Liu F, Gu D, Huang J. (2012) Cigarette smoking and risk of completed suicide: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Psychiatr Res*, 46(10): 1257-1266.
- Li M, Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, Lou XY, Garcia V, Duenes AS, Crews KM, Elston RC. (2005) Ethnic- and gender-specific association of the nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene (CHRNA4) with nicotine dependence. *Hum Mol Genet*, 149: 1211-1219.
- Li MD, Lou XY, Chen G, Ma JZ, Elston RC. (2008) Gene-gene interactions among CHRNA4, CHRNB2, BDNF, and NTRK2 in nicotine dependence. *Biol Psychiatry*, 64(11): 951-957.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE,

Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD, 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA, 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuss EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. (2012) A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859): 2224-2260.

Long EC, Aggen SH, Gardner C, Kendler KS. (2015) Differential parenting and risk for psychopathology: a monozygotic twin difference approach. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 50(10): 1569-1576.

Lucas M, O'Reilly EJ, Mirzaei F, Okereke OI, Unger L, Miller M, Ascherio A. (2013) Cigarette smoking and completed suicide: Results from 3 prospective cohorts of American adults. *J Affect Disord*, 151(3): 1053-1058.

- Lueders KK, Hu S, McHugh L, Myakishev MV, Sirota LA, Hamer DH. (2002) Genetic and functional analysis of single nucleotide polymorphisms in the beta2-neuronal nicotinic acetylcholine receptor gene (CHRNA2). *Nicotine Tob Res*, 4(1): 115-125.
- Mackinnon A, Henderson AS, Andrews G. (1993) Parental 'affectionless control' as an antecedent to adult depression: a risk factor refined. *Psychol Med*, 23(1): 135-141.
- Madden PA, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, Statham DJ, Dunne MP, Martin NG, Heath AC. (1997) Nicotine withdrawal in women. *Addiction*, 92(7): 889-902.
- Markett S, Montag C, Reuter M. (2011) The nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 is associated with negative emotionality. *Emotion*, 11(2): 450-455.
- Markou A, Kosten TR, Koob GF. (1998) Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacol*, 18(3): 135-174.
- Martin G, Bergen HA, Roeger L, Allison S. (2004) Depression in young adolescents: investigations using 2 and 3 factor versions of the Parental Bonding Instrument. *J Nerv Ment Dis*, 192(10): 650-657.
- Martin G, Waite S. (1994) Parental bonding and vulnerability to adolescent suicide. *Acta Psychiatr Scand*, 89(4): 246-254.
- Mathers CD, Loncar D. (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3(11): e442.
- McLaughlin I, Dani JA, De Biasi M. (2015) Nicotine withdrawal. *Curr Top Behav Neurosci*, 24: 99-123.
- Meaney MJ, Brake W, Gratton A. (2002) Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? *Psychoneuroendocrinol*, 27(1-2): 127-138.
- Meites T, Ingram R, Siegle G. (2012) Unique and Shared Aspects of Affective Symptomatology: The Role of Parental Bonding in Depression and Anxiety Symptom Profiles. *Cogn Ther Res*, 36(3): 173-181.
- Middleton ET, Morice AH. (2000) Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*, 117(3): 758-763.

- Mileva-Seitz VR, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. (2016) Genetic mechanisms of parenting. *Horm Behav*, 77: 211-223.
- Mineur YS, Picciotto MR. (2010) Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis. *Trends Pharmacol Sci*, 31(12): 580-586.
- Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, Maltsberger JT, Singh S. (2011) Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One*, 6(11): e27016.
- Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. (2006) Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med*, 3(4): 279-291.
- Murphy E, Wickramaratne P, Weissman M. (2010) The stability of parental bonding reports: a 20-year follow-up. *J Affect Disord*, 125(1-3): 307-315.
- Nelson DE, Giovino GA, Shopland DR, Mowery PD, Mills SL, Eriksen MP. (1995) Trends in cigarette smoking among US adolescents, 1974 through 1991. *Am J Public Health*, 85(1): 34-40.
- Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, Wollum A, Sanman E, Wulf S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. (2014) Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA*, 311(2): 183-192.
- Oakley-Browne MA, Joyce PR, Wells JE, Bushnell JA, Hornblow AR. (1995) Adverse parenting and other childhood experience as risk factors for depression in women aged 18-44 years. *J Affect Disord*, 34(1): 13-23.
- OECD (2017). Organization for Economic Cooperation and Development. Daily smokers (indicator). OECD statistics. Open URL: <https://data.oecd.org/healthrisk/daily-smokers.htm> [Hozzáférés: 2017. május 1.]
- Otowa T, Gardner CO, Kendler KS, Hettema JM. (2013) Parenting and risk for mood, anxiety and substance use disorders: a study in population-based male twins. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 48(11): 1841-1849.
- Parker G. (1979) Parental characteristics in relation to depressive disorders. *Br J Psychiatry*, 134: 138-147.
- Parker G. (1983) Parental 'affectionless control' as an antecedent to adult depression. A risk factor delineated. *Arch Gen Psychiatry*, 40(9): 956-960.

- Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Greenwald S, Weissman M. (1995) Low parental care as a risk factor to lifetime depression in a community sample. *J Affect Disord*, 33(3): 173-180.
- Parker G, Tupling H, Brown LB (1979) A Parental Bonding Instrument. *Br J Med Psychol*, 52: 1-10.
- Pergadia ML, Agrawal A, Heath AC, Martin NG, Bucholz KK, Madden PA. (2010) Nicotine withdrawal symptoms in adolescent and adult twins. *Twin Res Hum Genet*, 13(4): 359-369.
- Perkins KA, Lerman C, Mercincavage M, Fonte CA, Briski JL. (2009) Nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunit (CHRNA2) gene and short-term ability to quit smoking in response to nicotine patch. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(10): 2608-2612.
- Perry DC, Davila-Garcia MI, Stockmeier CA, Kellar KJ. (1999) Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther*, 289(3): 1545-1552.
- Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. (2010) Nicotinic acetylcholine receptors and depression: a review of the preclinical and clinical literature. *Psychopharmacol (Berl)*, 212(1): 1-12.
- Picciotto MR, Addy NA, Mineur YS, Brunzell DH. (2008) It is not "either/or": activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog Neurobiol*, 84(4): 329-342.
- Picciotto MR, Kenny PJ. (2013) Molecular mechanisms underlying behaviors related to nicotine addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 3(1): a012112.
- Picciotto MR, Lewis AS, van Schalkwyk GI, Mineur YS. (2015) Mood and anxiety regulation by nicotinic acetylcholine receptors: A potential pathway to modulate aggression and related behavioral states. *Neuropharmacol*, 96(Pt B): 235-243.
- Picotte DM, Strong DR, Abrantes AM, Tarnoff G, Ramsey SE, Kazura AN, Brown RA. (2006) Family and peer influences on tobacco use among adolescents with psychiatric disorders. *J Nerv Ment Dis*, 194(7): 518-523.
- Pierce JP, Choi WS, Gilpin EA, Farkas AJ, Merritt RK. (1996) Validation of susceptibility as a predictor of which adolescents take up smoking in the United States. *Health Psychol*, 15(5): 355-361.

- Piko BF, Balazs MA. (2012) Authoritative parenting style and adolescent smoking and drinking. *Addict Behav*, 37(3): 353-356.
- Piper ME. (2015) Withdrawal: Expanding a Key Addiction Construct. *Nicotine Tob Res*, 17(12): 1405-1415.
- Piper ME, Piasecki TM, Federman EB, Bolt DM, Smith SS, Fiore MC, Baker TB. (2004) A multiple motives approach to tobacco dependence: the Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM-68). *J Consult Clin Psychol*, 72(2): 139-154.
- Piper ME, Schlam TR, Cook JW, Sheffer MA, Smith SS, Loh WY, Bolt DM, Kim SY, Kaye JT, Hefner KR, Baker TB. (2011) Tobacco withdrawal components and their relations with cessation success. *Psychopharmacol (Berl)*, 216(4): 569-578.
- Pirmoradi P, Roshan S, Nadeem SS. (2008) Neuropsychiatric disturbance after initiation of varenicline in a patient with a history of alcohol abuse and major depression. *Am J Health Syst Pharm*, 65(17): 1624-1626.
- Polanczyk G, Caspi A, Williams B, Price TS, Danese A, Sugden K, Uher R, Poulton R, Moffitt TE. (2009) Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension. *Arch Gen Psychiatry*, 66(9): 978-985.
- Portugal GS, Kenney JW, Gould TJ. (2008) Beta2 subunit containing acetylcholine receptors mediate nicotine withdrawal deficits in the acquisition of contextual fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem*, 89(2): 106-113.
- Qi X, Shan Z, Ji Y, Guerra V, Alexander JC, Ormerod BK, Bruijnzeel AW. (2014) Sustained AAV-mediated overexpression of CRF in the central amygdala diminishes the depressive-like state associated with nicotine withdrawal. *Transl Psychiatry*, 4(4): e385.
- Radziszewska B, Richardson JL, Dent CW, Flay BR. (1996) Parenting style and adolescent depressive symptoms, smoking, and academic achievement: ethnic, gender, and SES differences. *J Behav Med*, 19(3): 289-305.
- Ray R, Tyndale RF, Lerman C. (2009) Nicotine dependence pharmacogenetics: role of genetic variation in nicotine-metabolizing enzymes. *J Neurogenet*, 23(3): 252-261.

- Rocha Santos J, Tomaz PRX, Issa JS, Abe TO, Krieger JE, Pereira AC, Santos PCJL. (2015) CHRNA4 rs1044396 is associated with smoking cessation in varenicline therapy. *Front Genet*, 6: 46.
- Rose JE. (2006) Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. *Psychopharmacol (Berl)*, 184(3-4): 274-285.
- Saccone NL, Saccone SF, Hinrichs AL, Stitzel JA, Duan W, Pergadia ML, Agrawal A, Breslau N, Gruzca RA, Hatsukami D, Johnson EO, Madden PA, Swan GE, Wang JC, Goate AM, Rice JP, Bierut LJ. (2009) Multiple distinct risk loci for nicotine dependence identified by dense coverage of the complete family of nicotinic receptor subunit (CHRN) genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 150B(4): 453-466.
- Saffer BY, Glenn CR, David Klonsky E. (2015) Clarifying the Relationship of Parental Bonding to Suicide Ideation and Attempts. *Suicide Life Threat Behav*, 45(4): 518-528.
- Saricicek A, Esterlis I, Maloney KH, Mineur YS, Ruf BM, Muralidharan A, Chen JI, Cosgrove KP, Kerestes R, Ghose S, Tamminga CA, Pittman B, Bois F, Tamagnan G, Seibyl J, Picciotto MR, Staley JK, Bhagwagar Z. (2012) Persistent beta2*-nicotinic acetylcholinergic receptor dysfunction in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 169(8): 851-859.
- Scherrer JF, Xian H, Pan H, Pergadia ML, Madden PA, Grant JD, Sartor CE, Haber JR, Jacob T, Bucholz KK. (2012) Parent, sibling and peer influences on smoking initiation, regular smoking and nicotine dependence. Results from a genetically informative design. *Addict Behav*, 37(3): 240-247.
- Schmitz N, Kruse J, Kugler J. (2003) Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence. *Am J Psychiatry*, 160(9): 1670-1676.
- Schuch JJ, Roest AM, Nolen WA, Penninx BW, de Jonge P. (2014) Gender differences in major depressive disorder: results from the Netherlands study of depression and anxiety. *J Affect Disord*, 156: 156-163.
- Shiffman S, West R, Gilbert D. (2004) Recommendation for the assessment of tobacco craving and withdrawal in smoking cessation trials. *Nicotine Tob Res*, 6(4): 599-614.

- Silverman MA, Neale MC, Sullivan PF, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Ma Y, Kendler KS, Straub RE. (2000) Haplotypes of four novel single nucleotide polymorphisms in the nicotinic acetylcholine receptor beta2-subunit (CHRNA2) gene show no association with smoking initiation or nicotine dependence. *Am J Med Genet*, 96(5): 646-653.
- Spruell T, Colavita G, Donegan T, Egawhary M, Hurley M, Aveyard P, Johnstone EC, Murphy MF, Munafo MR. (2012) Association between nicotinic acetylcholine receptor single nucleotide polymorphisms and smoking cessation. *Nicotine Tob Res*, 14(8): 993-997.
- Stein DJ, Daniels WM, Savitz J, Harvey BH. (2008) Brain-derived neurotrophic factor: the neurotrophin hypothesis of psychopathology. *CNS Spectr*, 13(11): 945-949.
- Steinlein OK, Magnusson A, Stoodt J, Bertrand S, Weiland S, Berkovic SF, Nakken KO, Propping P, Bertrand D. (1997) An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet*, 6(6): 943-947.
- Strathearn L. (2011) Maternal neglect: oxytocin, dopamine and the neurobiology of attachment. *J Neuroendocrinol*, 23(11): 1054-1065.
- Swan GE, Javitz HS, Jack LM, Wessel J, Michel M, Hinds DA, Stokowksi RP, McClure JB, Catz SL, Richards J, Zbikowski SM, Deprey M, McAfee T, Conti DV, Bergen AW. (2012) Varenicline for smoking cessation: nausea severity and variation in nicotinic receptor genes. *Pharmacogenomics J*, 12(4): 349-358.
- Szádóczy E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Füredi J. (1998) The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord*, 50(2-3): 153-162.
- Tanner JA, Chenoweth MJ, Tyndale RF. (2015) Pharmacogenetics of nicotine and associated smoking behaviors. *Curr Top Behav Neurosci*, 23: 37-86.
- Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, Schwarz J, Deshpande P, Labarca C, Whiteaker P, Marks MJ, Collins AC, Lester HA. (2004) Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science*, 306(5698): 1029-1032.

- Tempier R, Guérin E. (2015) Tobacco smoking and suicidal thoughts and attempts: Relationships from a general population survey. *Clin Epidemiol and Glob Health*, 3(3): 137-143.
- Thomas KH, Martin RM, Potokar J, Pirmohamed M, Gunnell D. (2014) Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacol Toxicol*, 15: 54.
- Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, Hartge P, Gapstur SM. (2013) 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*, 368(4): 351-364.
- Tombor I, Paksi B, Urbán R, Kun B, Arnold P, Rózsa S, Demetrovics Z. (2010) [Epidemiology of smoking in Hungary--a representative national study]. *Orv Hetil*, 151(9): 330-337.
- Tonnesen P, Norregaard J, Mikkelsen K, Jorgensen S, Nilsson F. (1993) A double-blind trial of a nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA*, 269(10): 1268-1271.
- Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. (2010) Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf*, 33(4): 289-301.
- Toth I, Gervai J. (1999) Perceived parental styles: the Hungarian version of the Parental Bonding Instrument (PBI). *Magy Pszichol Szle*, 54: 551-566.
- Tsai SJ, Yeh HL, Hong CJ, Liou YJ, Yang AC, Liu ME, Hwang JP. (2012) Association of CHRNA4 polymorphism with depression and loneliness in elderly males. *Genes Brain Behav*, 11(2): 230-234.
- Van Ijzendoorn MH. (1992) Intergenerational transmission of parenting: A review of studies in nonclinical populations. *Dev Rev*, 12(1): 76-99.
- Vesga-Lopez O, Schneier FR, Wang S, Heimberg RG, Liu SM, Hasin DS, Blanco C. (2008) Gender differences in generalized anxiety disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*, 69(10): 1606-1616.
- Vieta E, Thase ME, Naber D, D'Souza B, Rancans E, Lepola U, Olausson B, Szamosi J, Wilson E, Hosford D, Dunbar G, Tummala R, Eriksson H. (2014) Efficacy and tolerability of flexibly-dosed adjunct TC-5214 (dexmecamylamine) in patients

- with major depressive disorder and inadequate response to prior antidepressant. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24(4): 564-574.
- Waldron I. (1991) Patterns and causes of gender differences in smoking. *Soc Sci Med*, 32(9): 989-1005.
- Wang Y, Ho SY, Wang MP, Lo WS, Lai HK, Lam TH. (2015) Hong Kong Chinese adolescents' self-reported smoking and perceptions of parenting styles. *Int J Behav Med*, 22(2): 268-275.
- Wehner JM, Keller JJ, Keller AB, Picciotto MR, Paylor R, Booker TK, Beaudet A, Heinemann SF, Balogh SA. (2004) Role of neuronal nicotinic receptors in the effects of nicotine and ethanol on contextual fear conditioning. *Neuroscience*, 129(1): 11-24.
- Wessel J, McDonald SM, Hinds DA, Stokowski RP, Javitz HS, Kennemer M, Krasnow R, Dirks W, Hardin J, Pitts SJ, Michel M, Jack L, Ballinger DG, McClure JB, Swan GE, Bergen AW. (2010) Resequencing of nicotinic acetylcholine receptor genes and association of common and rare variants with the Fagerstrom test for nicotine dependence. *Neuropsychopharmacol*, 35(12): 2392-2402.
- WHO. (2009) Global Health Risks. Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization. Internetes forrása: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf?ua=1&ua=1 [Hozzáférés: 2017. május 1.]
- WHO. (2011) WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. World Health Organization. Internetes forrása: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44616/1/9789240687813_eng.pdf [Hozzáférés: 2017. május 1.]
- Wilhelm K, Niven H, Parker G, Hadzi-Pavlovic D. (2005) The stability of the Parental Bonding Instrument over a 20-year period. *Psychol Med*, 35(3): 387-393.
- Wilhelm K, Parker G. (1990) Reliability of the parental bonding instrument and intimate bond measure scales. *Aust N Z J Psychiatry*, 24(2): 199-202.
- Williams CL, Harfmann EJ, Ingram RE, Hagan KE, Kramer NM. (2015) Specificity of parental bonding and rumination in depressive and anxious emotional distress. *Pers Individ Diff*, 79: 157-161.

- Wilson D, Parsons J, Wakefield M. (1999) The health-related quality-of-life of never smokers, ex-smokers, and light, moderate, and heavy smokers. *Prev Med*, 29(3): 139-144.
- Windle M, Mrug S. (2015) Hypothesis-driven research for G x E interactions: the relationship between oxytocin, parental divorce during adolescence, and depression in young adulthood. *Front Psychol*, 6: 1322.
- Winterer G, Musso F, Konrad A, Vucurevic G, Stoeter P, Sander T, Gallinat J. (2007) Association of attentional network function with exon 5 variations of the CHRNA4 gene. *Hum Mol Genet*, 16(18): 2165-2174.
- Xie P, Kranzler HR, Krauthammer M, Cosgrove KP, Oslin D, Anton RF, Farrer LA, Picciotto MR, Krystal JH, Zhao H, Gelernter J. (2011) Rare nonsynonymous variants in alpha-4 nicotinic acetylcholine receptor gene protect against nicotine dependence. *Biol Psychiatry*, 70(6): 528-536.
- Yamaguchi N, Kobayashi J, Tachikawa H, Sato S, Hori M, Suzuki T, Shiraishi H. (2000) Parental representation in eating disorder patients with suicide. *J Psychosom Res*, 49(2): 131-136.
- Yaworski D, Robinson J, Sareen J, Bolton JM. (2011) The relation between nicotine dependence and suicide attempts in the general population. *Can J Psychiatry*, 56(3): 161-170.
- Yohannes AM, Alexopoulos GS. (2014) Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev*, 23(133): 345-349.
- Yu LF, Zhang HK, Caldarone BJ, Eaton JB, Lukas RJ, Kozikowski AP. (2014) Recent developments in novel antidepressants targeting alpha4beta2-nicotinic acetylcholine receptors. *J Med Chem*, 57(20): 8204-8223.
- Zhang L, Dong Y, Doyon WM, Dani JA. (2012) Withdrawal from Chronic Nicotine Exposure Alters Dopamine Signaling Dynamics in the Nucleus Accumbens. *Biol Psychiatry*, 71(3): 184-191.
- Zhao-Shea R, Liu L, Pang X, Gardner Paul D, Tapper Andrew R. (2013) Activation of GABAergic Neurons in the Interpeduncular Nucleus Triggers Physical Nicotine Withdrawal Symptoms. *Curr Biol*, 23(23): 2327-2335.
- Zung WW. (1965) A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Arch Gen Psychiatry*, 12: 63-70.

Zung WW. (1973) From art to science. The diagnosis and treatment of depression. Arch Gen Psychiatry, 29(3): 328-337.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Lazary J, Dome P, Csala I, Kovacs G, Faludi G, Kaunisto M, Dome B. (2014) Massive withdrawal symptoms and affective vulnerability are associated with variants of the CHRNA4 gene in a subgroup of smokers. PLoS One, 9(1): e87141

IF: 3,234

Csala I, Egervari L, Dome P, Faludi G, Dome B, Lazary J. (2015) The possible role of maternal bonding style and CHRN2 gene polymorphisms in nicotine dependence and related depressive phenotype. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 59: 84-90.

IF: 4,361

Csala I, Elemery M, Martinovszky F, Dome P, Dome B, Faludi G, Sandor I, Gyorffy Z, Birkas E, Lazary J. (2016) Maternal bonding styles in smokers and non-smokers: a comparative study. Ann Gen Psychiatry, 15: 32.

IF: 1,411 (2015-ös IF)

A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

Györffy Z, Csala I, Sandor I. (2013) Medical students of Hungary. A changing profession or feminisation? [Orvostanhallgatók Magyarországon: átalakuló vagy elnőiesedő hivatás?] Orv Hetil, 154(49): 1950-1958.

Sándor I, Csala I, Birkás E, Györffy Z (2014) „Az orvostanhallgató későn találkozik a beteggel, viszont korán a tetemmel.” : A bonctermi élmények hatásáról a magyarországi orvostanhallgatók körében. LAM, 24: 271-279

Marosvari D, Teglas V, Csala I, Marschalko M, Bodor C, Timar B, Csomor J, Harsing J, Reiniger L. (2015) Altered microRNA expression in folliculotropic and transformed mycosis fungoides. Pathol Oncol Res, 21(3): 821-825.

Lazary J, Elemery M, Csala I, Faludi G. (2016) Personalized medicine in psychiatry: nightmare of the industry? [Egyénre szabott terápia: a gyógyszeripar rémálma?] Neuropsychopharmacol Hung, 18(3): 137-142.

Pénzes I, Czeglédi E, Szalai TD, Csala I, Túry F. (2016) Adult attachment and parental bonding in Irritable Bowel Syndrome and in Panic Disorder: Implications for psychotherapy [A felnőttkori kötődési és a szülői bánásmód az irritábilis bél szindrómában és pánikzavarban - Pszichoterápiás implikációk]. Ideggyogy Szle, 69:(9-10) pp. 327-334. (2016)
IF:0,376 (2015-ös IF)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatás a Norvég Alap támogatásával valósulhatott meg (HU0125).

Köszönettel tartozom elsősorban témavezetőmnek, Dr. Lazáry Juditnak, aki gondosan és kitartóan irányította munkámat, és javította hibáimat. Segítsége és támogatása nélkül nem készülhetett volna el ez a dolgozat.

Szeretném megköszönni Faludi Gábor professzor úrnak, hogy minden szükséges támogatást megkaptam tőle, és biztosította számomra a zavartalan feltételeket ahhoz, hogy szabadon végezhessem a kutatói munkámat.

Szeretném továbbá kifejezni köszönetemet Dr. Döme Péternek és Dr. Döme Balázsnak, akik nélkül szintén nem jöhetett volna létre ez a kutatás.

Nagy köszönettel tartozom családom és barátaim támogatásáért, akik szeretete, bátorítása és türelme sokat jelentett számomra, és átlendített a holtponatokon, amiből meglehetősen sok akadt.