

Vizsgálatok a pszichiátriai betegségek mint a szomatikus betegségek rizikófaktorai, illetve az öngyilkosság rizikófaktorainak témakörében

Doktori értekezés

Dr. Döme Péter

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Dr. Rihmer Zoltán, az MTA Doktora

Hivatalos bírálók: Prof. Dr. Fekete Sándor, PhD; Dr. Tolna Judit, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Túry Ferenc, egyetemi tanár, PhD

Szigorlati bizottság tagjai: Prof. Dr. Tringer László, egyetemi tanár, PhD

Prof. Dr. Füredi János, ny. egyetemi tanár, az MTA Doktora

Budapest, 2011

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke.....	3
Bevezetés.....	5
I. Vizsgálat (A keringő endotél progenitor sejtszám vizsgálata major depressziós epizódban szenvedő betegek körében)	
I/1 Bevezetés.....	6
I/1/a A hangulatzavarok és a KVB-k közötti epidemiológiai összefüggések.....	6
I/1/b A hangulatzavarok és a KVB közötti összefüggések etiológiai magyarázatai, különös tekintettel a hangulatzavarban észlelhető endotél diszfunkcióra.....	12
I/1/c Az endotél.....	20
I/1/d A vaszkulogenezis.....	22
I/1/e Az EPC-k biológiája és szerepe a posztnatális vaszkulogenezisben.....	23
I/1/f Az EPC-k számát/funkcióját befolyásoló egyes tényezők; az EPC-k csontvelőből történő felszabadulásának, illetve “homingjának” szabályozása.....	32
I/1/g Az EPC-k, mint a KV betegségek kimenetelének, illetve a KV eseményeknek a markerei. Az EPC-k felhasználhatósága a KVB-k terápiájában.....	42
I/2 A vizsgálat célja.....	45
I/3 Anyag és módszer.....	45
I/4 Eredmények.....	47
I/5 Megbeszélés, következtetések.....	51
II. Vizsgálat (A születési szezon és a befejezett szuicidium kockázata közötti összefüggés vizsgálata az 1930 és 1969 között született teljes magyar populációban)	
II/1 Bevezetés.....	55
II/1/a Az öngyilkosságról.....	55
II/1/b Az öngyilkossági helyzet Magyarországon.....	57
II/1/c Az öngyilkosság rizikófaktorai.....	60
II/1/d A születési szezon jelentősége a fiziológiában és a medicinában.....	61
II/1/e A SzH és a szuicidium rizikója közötti összefüggések.....	67
II/2 A vizsgálat célja.....	69
II/3 Anyag és módszer.....	70
II/4 Eredmények, megbeszélés, következtetések.....	72
III. Összefoglalás, Summary.....	77
Irodalomjegyzék.....	80
Saját publikációk és könyvfejezetek jegyzéke.....	142
Ábrák és táblázatok jegyzéke.....	145
Köszönetnyilvánítás.....	146

Rövidítések, szinonímák jegyzéke

5-HT = szerotonin; **AT₁** = angiotenzin-II receptor 1; **ACE** = angiotenzin-konvertáló enzim; **ACh** = acetilkolin; **ACTH** = adrenokortikotrop hormon; **AD** = antidepresszívum; **(A)MI** = (akut) miokardiális infarktus; **ANF** = pitvari natriuretikus faktor; **Ang-1/2** = angiopoietin 1 és 2; **β-CR** = common β receptor; **BDI** = Beck-depresszió kérdőív; **BDNF** = agyi neurotrofikus faktor (Brain-Derived Neurotrophic Factor); **BMI** = testtömeg-index; **BNO** = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; **BUN** = vér karbamid nitrogén; **CAC** = circulating angiogenic cells (= early-outgrowth EPCs = early EPCs); **CAD** = koronária betegség (Coronary Artery Disease); **CBT** = kognitív viselkedésterápia; **CEC** = circulating endothelial cells; **CD62p** = P-selectin; **CES-D** = Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; **CGRP** = Calcitonin gene-related peptide; **CREATE** = Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy; **CRH** = kortikotropin felszabadító hormon; **CRP** = C-reaktív protein; **CSF** = liquor cerebrospinalis; **CT** = komputer tomográfia; **DALY** = Disability Adjusted Life Years (a korai halálozás következtében elvesztett éveket (YLL – Years of Life Lost), tehát a mortalitást, és a károsodott egészségi állapotban leélt éveket (YLD – Years Lived with Disability), vagyis a morbiditást összegző mutató; egy "DALY" egyenlő egy olyan életévnyi veszteséggel, amit teljes egészségben lehetett volna megélni); **DPP-IV** = dipeptil-peptidáz 4; **DSM-IV** = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV. kiadás; **EC** = endotél sejt; **ECFC** = endothelial colony-forming cells (= late-outgrowth EPC = late EPCs = outgrowth ECs (OECs)); **ECM** = extracelluláris mátrix; **ECT** = elektrokonvulzív terápia; **ED** = endotél diszfunkció; **EDHF** = endothelium-derived hyperpolarizing factors; **ENRICHD** = Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease; **(c)EPC** = (keringő) endotél progenitor sejt; **eNOS** = endoteliális nitrogén-monoxid szintetáz; **EPO** = eritropoietin; **EPQ** = Eysenck Personality Questionnaire; **FACS** = Fluorescence-activated cell sorting; **FC** = áramlásos citometria (flow-cytometry); **FGF** = fibroblaszt növekedési faktor; **FMD** = áramlás-mediált dilatáció (Flow-Mediated Dilatation); **Fvs.** = fehérvérsejt; **GWA** = teljes genomra kiterjedő asszociációs elemzés (genome-wide association study); **HGF** = hepatocita növekedési faktor; **HIF-1** = Hypoxia Inducible Factor 1; **HMGB1** = high-mobility group box 1; **HPA** = hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely; **HRV** = szívfrekvencia-variabilitás (heart rate variability); **HSC** = hematopoetikus őssejt; **HSV-2** = herpesz szimplex vírus-2; **IA** = intusszuszeptív angiogenezis; **ICAM-1** = intercelluláris adhézios molekula-1; **IDO** = indolamin 2,3-dioxigenáz; **IGF** = inzulin szerű növekedési faktor; **IR** = idegrendszer; **ISzB** = isémiás szívbetegség; **KDR** = VEGF receptor 2

típusa emberben (a molekula gyakori elnevezése még az irodalomban: flk-1 (amely elnevezés valójában csak az egerekben expresszáldó VEGFR-2-re referál), illetve CD309); **KO** = génkiütött (knock-out); **KSH** = Központi Statisztikai Hivatal; **KV** = kardiovaszkuláris; **KVB** = kardiovaszkuláris betegség(ek); **(Ox-)LDL** = (Oxidált-) low-density lipoprotein; **MAC-1** = monocita-kemoattraktáns protein-1; **MAPC** = Multipotent Adult Progenitor Cell; **MCP-1** = monocita kemoattraktáns fehérje-1 (= CCL2); **MIND-IT** = Myocardial Infarction and Depression Intervention Trial; **MNC** = mononukleáris sejtek; **MSC** = mezenchimális őssejt; **m-SCF** = membrane-bound stem cell factor (= membrane-bound kit ligand); **nAChR** = nikotinos acetilkolin receptor; **NO** = nitrogén-monoxid; **PDE5**: foszfodiészteráz-5; **PECAM** = platelet endothelial cell adhesion molecule (= CD31; számos sejtípus (endotél, vérlemezke, monocita, neutrofil granulocita, limfocita) által expresszált immunglobulin típusú sejtadhéziós molekula); **PF4** = platelet factor 4; **PGE₂** = prosztaglandin E₂; **PGI₂** = prosztaciklin; **PIGF** = Placental Growth Factor; **PM** = szálló por (particulate matter); **PPAR** = peroxisoma proliferátor aktivált receptor; **PSGL-1** = P-selectin glycoprotein ligand-1; **PVN** = n. paraventricularis hypothalami; **RVE** = resolvin E; **RVD** = resolvin D; **SAD** = seasonal affective disorder; **SADHART** = Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial; **SDF-1** = stromal cell-derived factor (= CXCL12); **SERT** = szerotonin transzporter; **SNP** = egy pontos nukleotid polimorfizmus (single nucleotide polymorphism); **SP** = substance P; **SSRI** = szelektív szerotonin visszavétel gátló(k); **SNRI** = szerotonin noradrenalin visszavétel gátló(k); **TCA** = triciklikus antidepresszívumok; **TCI** = Temperament and Character Inventory; **Thrombin** = fIIa; **TF** = tissue factor (thromboplastin); **TG** = triglicerid; **TFPI** = Tissue factor pathway inhibitor; **TGF-β** = transzformáló növekedési faktor-béta; **Tie-2** = az angiopoetin-ek tirozin kináz típusú receptora, melyet az endoteliális és a hematopoetikus progenitor sejtek, a monociták egy része és az érett endotél expresszáld; **TMS** = transzkraniális mágneses stimuláció; **VCAM-1** = vaszkuláris sejt adhéziós molekula-1; **VEGF** = vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (Vascular Endothelial Growth Factor); **VEGFR2** = KDR; **VG** = vaszkulogenezis; **VLA-4** = very late antigen-4 (=α4β1 integrin); **vvs** = vörösvérsejt; **vWF** = von Willebrand-faktor; **WHO** = Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)

Bevezetés

Az értekezés két vizsgálatot foglal magába, amelyek mindegyike egy összetett témakör (nevezetesen a pszichiátriai betegségek, mint a szomatikus betegségek rizikófaktorai, illetve a pszichiátriai betegségek rizikófaktorai) különböző aspektusait elemzi. Az első vizsgálat a hangulatzavarban szenvedő betegek körében észlelhető magasabb kardiovaszkuláris (KV) morbiditás és mortalitás kóroki hátterét igyekszik magyarázni, és az endotél réteg regenerációjára alkalmas endotél progenitor sejtek (EPC) szerepét veti fel a fenti összefüggés hátterében. A második vizsgálatban a születési hónap és a befejezett öngyilkosság rizikójának összefüggését vizsgáltuk a magyar populációban.

Az első vizsgálat bevezetése hosszabbra és összetettebbre sikerült, mint azt eredetileg terveztem. Mindez azért történt így, mivel az EPC-k definíciója, eredete, fenotípusos sajátosságai meglehetősen heterogének, felfedezésük (1997) óta szinte minden évben jelennek meg olyan eredmények, amelyek alapjaiban változtatják meg a velük kapcsolatos tudásunkat, illetve koncepcióinkat. Egy 2010-ben megjelent áttekintő tanulmány úgy jellemezte az EPC-kel kapcsolatos, napjainkra előállt nomenklaturai (és definíciós) káoszt, hogy az EPC-k elnevezését és definiálását akár Dingidungi (Lewis Carroll Alíz Tükörországában című művének egyik szereplője) is elvégezhette volna („- Ha *én* használok egy szót - mondta Dingidungi megrovó hangsúllyal -, akkor az azt jelenti, amit én akarok, sem többet, sem kevesebbet!”). Hasonló konklúzióra jutottak más szakértők, amikor azzal a szellemes javaslattal álltak elő, hogy Woody Allen “emberi kaméleonként” ismert Zelig karakterének mintájára “Zelig sejtek”-nek kellene hívni az EPC-ket; megint másoknak Bábel tornya jutott eszébe az EPC-kel kapcsolatos nomenklaturai zűrzavar kapcsán (1, 2, 3, 4). A saját vizsgálati elrendezésünk megértéséhez (például, hogy minek alapján határoztuk meg a kizárási kritériumokat vagy milyen tényezőket használtunk az illetett kontrollcsoport kiválasztásánál) szükségesnek tartottam, hogy az Olvasó tisztában legyen, bizonyos az EPC-k számát és/vagy funkcióit befolyásoló tényezőkkel. Ez a szándékom szintén az I. vizsgálat “Bevezetés”-ének terjedelem-növekedéséhez vezetett. A tézisek alapjául szolgáló másik vizsgálat leírásánál már nem törekedtem a részletekben ilyen mértékben elmerülő “bevezetésre”, mivel az ebben tárgyalt változók (születési szezon, szuicid ráta stb.) kevésbé komplikáltak (jobban definiálhatóak), továbbá a pszichiátriai kórképekkel való kapcsolatuk már régóta intenzív vizsgálódások tárgya és a megértésükhöz kevesebb háttérinformáció szükséges.

I. Vizsgálat

A keringő endotél progenitor sejtszám vizsgálata major depressziós epizódban szenvedő betegek körében

I/1 Bevezetés

I/1/a A hangulatzavarok és a KVB-k közötti epidemiológiai összefüggések

Világviszonylatban a KVB-k vezetnek a legtöbb halálesethez (2005-ben a KVB-k kb. 17,5 millió ember halálát okozták globálisan). 2007-ben a WHO adatai szerint a globális halálozás 33.7%-hoz a KVB-k vezettek, míg a második helyen álló daganatos megbetegedések a halálozás 29.5%-ért voltak felelősek (5, 6, 7, 8). Ugyan hazánkban a KV halálozás csökkent az elmúlt évtizedekben, még mindig minden második elhalálozásért valamilyen szív- és érrendszeri megbetegedés tehető felelőssé (ami egyben azt is jelenti, hogy hazánkban is a KVB-k a vezető halálokok). Kiemelendő, hogy Magyarországon a KVB okozta halálozás kétszerese a második legfontosabb haláloki csoport (malignus betegségek) okozta elhalálozásnak. Ugyancsak megemlítendő, hogy a magyarországi KV halálozás nemzetközi kitekintésben is meglepően magas (9).

A hangulatzavarok közül az unipoláris depressziós kórképek spektrumának (major depresszió, disztímia, rövid visszatérő depresszió stb.) élettartam prevalenciája 20-25% (ebből a major depresszióé 5-17%), míg a teljes bipoláris spektrum (bipoláris-I és -II zavar, ciklotímia, hipománia) élettartam prevalenciája 2.6-7.8% (ebből a bipoláris-I és -II zavaré 0.3-7.2%). Sokat idézett adat a WHO azon becslése, mely szerint világviszonylatban 2020-ra minden korcsoportban és mindkét nemből a depresszió lesz a DALY második leggyakoribb oka (10, 11).

Mind a hangulatzavarok, mind a KVB kapcsán megemlítendő - az általuk okozott emberi szenvedésen túl - az az óriási anyagi áldozat, amit ezek a kórképcsoportok a társadalomtól követelnek. Így például az USA-ban, ahol az egészségügyi kiadások összegét 2008-ban 2.3 billió dollárra becsülték, 448.5 milliárd dollárt (vagyis a teljes egészségügyi költség 20%-t) költötték a KVB ellátására, míg a depresszióval kapcsolatos összes költség (az egészségügyi kiadások, az öngyilkosságok, illetve a betegség okozta munkahelyi kiesés okozta költségek összege) 2000-ben 83 milliárd dollárra rúgott. A fentiek ismeretében

kijelenthetjük, hogy a KVB és a hangulatzavarok képviselik a nyugati világ közegészségügyének két legjelentősebb kihívását (12, 13, 14).

Epidemiológiai szempontból kiemelendő a két kórképcsoport magas komorbiditása. Ezt az összefüggést több irányból vizsgálták, melyek közül a legjelentősebbek a következők: **1.** a major depresszió, illetve a depressziós tünetek pontprevalenciája a különböző KVB-en átesettek körében (elsősorban koronáriabetegek és agyi keringési zavart elszenvedett betegek között történtek vizsgálatok), illetve ezek hatása a KVB-k progressziójára és az ezzel kapcsolatos mortalitásra; **2.** klinikai (vagyis hangulatzavar miatt kórházi kezelésen átesett betegek), illetve az átlag populációból származó mintákban észlelhető depressziós tünetek, illetve a major depresszió és a bipoláris zavar hatása a későbbiekben bekövetkező KV események kockázatára (15, 16, 17, 18, 19).

Az **első** ponttal kapcsolatban elmondható, hogy a major depresszió pontprevalenciája kb. 15-20% (mások szerint ennél is magasabb) a különböző KVB-ben szenvedők körében (AMI-n vagy agyi érkatasztrófán átesett betegek; instabil anginás betegek; diagnosztikai célból angiográfiára/szívkatéterezésre kerülő betegek; koronária bypass graft műtéten átesettek; szívelégtelenségben szenvedők). Ezentúl kiemelendő, hogy a depresszió enyhébb formája (minor depresszió) szintén gyakori ebben a betegpopulációban (kb. 20% a diagnosztikus célú angiográfiára jelentkező betegek, az akut koronária eseményen, illetve stroke-n átesettek körében egyaránt). Látható, hogy a depresszió KVB-ben szenvedő populációkban mérhető pontprevalenciája jóval meghaladja az átlag populációban mérhető értéket, ami 2-7% a major depresszió, és 5-10% a teljes unipoláris spektrum esetében (10, 15, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24). A koronáriabetegségek után jelentkező hangulatzavar tünetei viszonylag hosszú időn át észlelhetőek, ami ellene szól annak a feltételezésnek, hogy ezek egy átmeneti (depressziós tünetekkel járó) alkalmazkodási zavar részjelenségei lennének (16). Megemlítendő még, hogy a major KV eseményeket (AMI, stroke) követően a szuicidium rizikója is jelentősen megnő (különösen veszélyeztetettek az esemény időpontjában már ismert vagy az eseményt követően kialakuló pszichiátriai betegségben szenvedők csoportjai) (25, 26). Ugyancsak igazolt, hogy azok között, akik valamilyen KVB-ben szenvednek (például: MI; instabil angina; szívelégtelenség; szívelégtelenség és pitvarfibrilláció; stroke), a depresszió rontja az adott KVB kórkimenetelét (beleértve a velük kapcsolatos mortalitást) (természetesen az összefüggést vizsgáló tanulmányok nagyrésze egyéb KV rizikófaktorok kontrollálása mellett becsülte meg a depresszió hatását) (16, 21, 22, 27, 28, 29, 30, 31). Kiemelendő, hogy a KV esemény utáni depresszió súlyossága pozitív módon függ össze a mortalitás kockázatával (vagyis a köztük lévő kapcsolat dózis-függő). Az eddigi vizsgálatok

nem tisztázták egyértelműen, hogy az ismétlődő depressziós epizódokkal járó kórképforma (vagyis, amelyben *nem* a KV esemény kapcsán jelentkező depressziós epizód az első) vagy az a forma jár nagyobb mortalitási kockázattal, melyben az első depressziós epizód a KV esemény kapcsán jelentkezik (15, 16, 29, 32, 33, 34).

A közelmúltban Davidson és mtsai. (2010) a major depresszió két “magtünet”-ének (vagyis a lehangoltságnak és az anhedóniának (örömképtelenség és érdeklődéshiány)) a hatását vizsgálták az összmortalitásra, illetve a major KV események (AMI; instabil angina miatt hospitalizáció; revaszkularizációt igénylő kardiológiai probléma) rizikójára, akut koronária betegség miatt hospitalizált betegek csoportjában. Meglepő módon az anhedónia hatása a kedvezőtlen KV kórkimenetelre erősebb volt, mint a “lehangoltság”-é (és ez igaz maradt abban az esetben is, amennyiben a depresszió súlyosságát kontrollálták - vagyis az eredményeket nem magyarázhatja az, hogy az anhedoniás csoport súlyosabb depressziós epizódban szenvedett, mint a lehangolt csoport). Továbbá az anhedónia pontosabb prediktora volt a kedvezőtlen KV kórkimenetelnek, mint a major depresszió klinikai diagnózisa. Az eredmény - tekintve, hogy a két “magtünet” neurobiológiai háttere eltérő (az anhedónia inkább a katekolaminerg rendszer, míg a lehangoltság inkább a szerotonerg rendszer működészavarát tükrözi) – a KV betegséget kísérő/követő depresszió kezelésében is irányadó lehet (35).

A közelmúltban több vizsgálat igyekezett arra a kérdésre feleletet találni, hogy a depresszióknak a “kognitív” (szuicid gondolatok; lehangoltság; önvádolás stb.) vagy a “szomatikus” (alvászavar; fáradékonyság; libidó csökkenés stb.) tünetei tehetőek inkább felelőssé a depresszió és a KV rizikó közötti összefüggésért. A vizsgálatok eredményei szerint a depresszió “szomatikus” tünetei erősebb meghatározói a KV rizikónak, mint a “kognitív” tünetek. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a depressziót kísérő “szomatikus” tüneteket a KV alapbetegség (ateroszklerózis) is okozhatja, így feltételezhető, hogy a KV betegekben mért depresszió prevalencia magasabb a valódi prevalenciánál, hiszen sokak a szomatikus tünetekben elért magas pontszámok miatt diagnosztizálhatóak depressziósnak. Ez a hipotézis részben magyarázhatná, hogy miért erősebb prediktorai a “szomatikus” tünetek a kedvezőtlen KV kimenetelnek (azért, mert a magasabb “szomatikus” pontszámmal rendelkezők KV érintettsége erősebb), továbbá arra a jelenségre is részleges magyarázatot adhatna, hogy az AD terápiára rezisztens depressziós KV betegekben miért nagyobb a kedvezőtlen KV kórkimenetel aránya (azért, mert ezekben a betegekben az AD terápia értelemszerűen nem hatékony, mivel tüneteik egyrészéért (nevezetesen a “szomatikus” tünetekért) a KV alapbetegség felelős) (36, 37, 38).

Több vizsgálat (ENRICH; SADHART; MIND-IT) eredményei is arra utalnak, hogy azok az akut koronária keringési zavaron átesett betegek, akiknek a kialakult depressziója terápiareszisztensnek bizonyult, kedvezőtlenebb KV kórkimenetellel rendelkeztek azokhoz képest, akik jól reagáltak a kezelésre (39, 40).

A **második** ponttal kapcsolatos legkorábbi leírások az 1800-as évek közepén születtek meg, amikor az orvosok felfigyeltek a mániások között gyakran előforduló hirtelen halálesetekre. Később, az 1930-as években Benjamin Malzberg írta le, hogy kórházban ápolat involúciós depressziósok között gyakoribb a KV mortalitás, mint az átlag populációban (ugyanakkor nyilvánvaló, hogy a hospitalizált pszichiátriai betegek nem ideális célcsoportjai az ilyen irányú vizsgálódásoknak, mivel számos zavaró tényező (leginkább a hangulatzavar kezelésének) hatása nem kiküszöbölhető) (16, 41, 42). Számos, az átlag populációban elvégzett utánkövetéses epidemiológiai vizsgálat - illetve az ezeknek az eredményeit feldolgozó metaelemzés - igazolta, hogy KV szempontból egészséges mintákban - a különböző KV rizikófaktorok kontrollálása mellett - a depressziósoknak kb. 1.25-3.9-szeres esélyük van arra, hogy koronáriabetegség legyenek (a vizsgálatok egy részének eredménye szerint, minél súlyosabb a depresszió, annál nagyobb a KV esemény kialakulásának az esélye az utánkövetés során) (8, 15, 16, 17, 18, 19, 30, 43, 44, 45, 46). Míg a lehetőség, miszerint a depresszió a koronáriabetegségek rizikófaktora, stabilan igazolást nyert, addig a depressziónak a cerebrovaszkuláris kórképek (stroke) rizikójára gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányok eredményei nem teljesen egyértelműek, bár a legtöbbjük valószínűsíti, hogy a depresszió rizikófaktora a cerebrovaszkuláris kórképeknek (8, 47, 48, 49, 50, 51). Kendler és mtsai. (2009) nemrégiben közzétett nagy elemszámú ikervizsgálatukban, melyben a KVB és a depresszió közötti kapcsolatot vizsgálták, a következő eredményekre jutottak: **1**, koronária keringési zavart követően a hangulatzavar kialakulásának rizikója nagyobb (OR=3 a CAD évében, majd az ezt követő években az OR 2-re csökken), mint a depresszió kialakulását követően a koronária keringési zavar kialakulásának rizikója (OR=2,5 a depresszió kialakulásának évében, majd az ezt követő években az OR 1,2-re csökken); **2**, a hangulatzavar jelentkezése utáni években észlelhető mérsékelten magasabb KV rizikó leginkább azokban észlelhető, akiknek rekurrens depressziós epizódjaik, illetve súlyosabb epizódjaik vannak; **3**, a CAD kapcsán az epizód évében (vs. az azt követő években) a depresszió kialakulásának kockázata férfiakban jóval nagyobb mértékben emelkedik, mint nőkben (akikben tulajdonképpen hasonló mértékű a depresszió kialakulásának rizikója a CAD évében és az azt követő években) (52). Megemlítendő, hogy nemcsak a major (és a minor) depresszió, de a disztímia is rizikófaktora a KVB-knek (53, 54).

Érdekes, hogy míg a depresszió fokozott KV rizikóval jár együtt (ld. fent), egy nemrégiben publikált nagy mintaszámú (N=1739) prospektív vizsgálat, mely a bevásztáskor KV szempontból egészséges alanyokat követett tíz évig, úgy találta, hogy a bevásztáskor, az interjú-készítők által felbecsült “pozitív affektusok” mértéke (amit az “Expanded Structure Interview” - melyet a düh expressziójának és a stressz-szituációkra adott reakciók felbecslésére fejlesztettek ki - felvétele közben ítétek meg) és az isémiás szívbetegegek incidenciája között szignifikáns *negatív* korreláció állt fenn (az eredmény szignifikáns maradt a kor, a nem és a KV rizikófaktorok kontrollálása mellett is). A vizsgálat egy másik eredménye, hogy a bevásztáskor CES-D-el becsült depressziós tünetek és az isémiás szívbetegegek incidenciája között pozitív összefüggés állt fenn. A pozitív affektusok ez esetben örömteli érzelmek, úgymint vidámság, boldogság, lelkesedés, meglegedettség megtapasztalásaként voltak definiálva. Érdemes megjegyezni, hogy a pozitív affektusok/emóciók nem a depresszió “ellentétét” jelentik, hanem a személyiségnek egy olyan jelleg (trait) markerét, amely független a depressziótól (ez általában és a konkrét vizsgálatban is bebizonyosodott). További érdekessége a vizsgálatnak, hogy a pozitív affektusok és KV rizikó közötti inverz kapcsolat akkor is szignifikáns maradt, ha egyidejűleg kontrollálták az alanyok szorongásos és depressziós tüneteit, illetve a hosztilitásuk mértékét (17, 55).

A bipoláris betegséghez kapcsolódó magasabb KV mortalitási rizikóról szóló első esetleírások a 19. századból származnak. A bipoláris betegek mániás fázisához kapcsolódó hirtelen szívhalálzásáról (amit akkoriban “mániás-depressziós exhaustív halálzás”-nak neveztek) szóló első összefoglaló közleményt Irving M. Derby jelentette meg 1933-ban (41, 56). Az elmúlt évtizedekben is számos tanulmány foglalkozott a bipoláris betegek között észlelhető magasabb “természetes” (vagyis nem szuicidiumhoz és balesetekhez kapcsolódó) mortalitás kérdésével és megállapítást nyert, hogy - többek között - az emelkedett KV kockázat felel a bipoláris betegségben szenvedők emelkedett “természetes” mortalitásáért (53, 57, 58, 59, 60, 61). A tanulmányok egynémelyike a bipoláris zavart erősebb KV rizikófaktornak találta, mint az unipoláris depressziót vagy a szkizofréniát (41, 61, 62, 63). Továbbá úgy tűnik, hogy minél több mániás epizódja volt egy betegnek, annál nagyobb a rizikója a KV esemény bekövetkezésének (vagyis a bipoláris betegség és a KV események közötti kapcsolat dózis-függő) (62). Ezidáig két tanulmány vizsgálta, hogy a bipoláris betegség altípusai eltérő KV rizikót jelentenek-e. Ezek eredményei szerint a bipoláris zavarok közül az I. típusú zavar magasabb KV mortalitással jár együtt, mint a II. típusú zavar (41, 63).

A depresszió mellett (ugyanakkor ahhoz szimptomatikusan bizonyos szinten kapcsolódva) egyes személyiségvonások konstellációja is felmerült, mint a KV rizikót

befolyásoló tényező. Az 1950-70-es években Meyer Friedman és Ray Rosenman írta le az “A-típusú” személyiség (jellemzői: agresszív-hosztilis megnyilvánulások az interperszonális interakciókban; hajszolt életmód – munkában való túlzott elmerülés; nyughatatlanság – állandó “harc az idővel”; irritabilitás; versengésre való hajlam) és az emelkedett KV rizikó közötti összefüggést (melyet - legalábbis annak érdemi mértékét - a későbbi kutatások megkérdőjeleztek). Egy újabb formája a személyiségjegyek konstellációjának, az úgynevezett “D-típusú személyiség”-nek a konceptualizálása Johan Denollet nevéhez fűződik. A D-típusú (**D**istressed) személyiséget a “negatív affektivitás”-nak (NeA) és a “szociális inhibíció”-nak (Szi) nevezett személyiségjegyek stabil jelenléte jellemzi. A NeA jellemzői a diszfória, a feszültségérzés, a negatív énkép, illetve a figyelem fókuszának a negatív stimulusok/élmények irányába való eltolódása és a (z általuk vélt) fenyegető veszélyek állandó keresése; ezenfelül gyakori ezen személyek között a szomatikus panaszok gyakori emlegetése. Megemlítendő, hogy a NeA mértéke korrelál a különböző személyiségtesztekkel (Eysenck Personality Inventory; Revised NEO Personality Inventory) mért “neuroticizmus”-al. Az Szi-t az emóciók kifejezésének és az önkifejezés egyéb módjainak gátlódása és a szociális interakciókban való visszahúzódás jellemzi, amely mögött a környezet visszautasításától és rosszállásától való félelem áll. A D típusú személyiség koncepciója első ránézésre is átfedést mutat a depresszióval, ugyanakkor elkülöníti tőle a “tünetek” stabil jelenléte (szemben a depresszió - legalábbis klasszikus formájában - epizódikus jellegével). A D típusú személyiség és a KVB-ek közötti kapcsolatról a következőket érdemes tudni: **1**, a D-típusú személyiség - hasonlóan a hangulatzavarokhoz - gyakoribb KV betegségben szenvedők között, mint az átlag populációban és jelenléte kedvezőtlen kórkimenettel párosul a KVB-ben szenvedőkben; **2**, KV betegekben a két jelenség (D-típusú személyiség, illetve depresszió) csak részben mutat átfedést, és inkább két elkülönült csoportban reprezentálódik; **3**, a D-típusú személyiség prediktora a KV betegek depressziós tüneteinek kialakulásának és azok perzisztálásának; **4**, kardiovaszkuláris betegekben a D-típusú személyiség és a kedvezőtlen kórkimenetel közötti kapcsolat csak részben írható a depresszió számlájára, így a D-típusú személyiség a kedvezőtlen kórkimenetel (legalábbis a depressziótól) független rizikófaktorának tekinthető a KVB-ben szenvedőkben (16, 64, 65, 66, 67, 68, 69).

I/1/b A hangulatzavarok és a KVB közötti összefüggések etiológiai magyarázatai, különös tekintettel a hangulatzavarban észlelhető endotél diszfunkcióra

A hangulatzavarok és a KVB gyakori komorbiditásának háttérében álló kóroktani mechanizmusok feltárását számtalan vizsgálat tűzte ki céljául. A következőkben ezek eredményeinek tömör összefoglalása olvasható. Mielőtt azonban rátérnénk ezek tárgyalására, megjegyzendő, hogy a két kórképcsoport közötti összefüggés magyarázatára háromféle (egymást nem kizáró) megközelítés létezik: 1, A hangulatzavarok a kiváltói okai a KVB-nek; 2, a KVB a kiváltói okai a hangulatzavaroknak; 3, a két kórképcsoport kiváltó okai átfedést mutatnak (17, 24, 52, 70, 71). Ezek közül az 1. és a 3. lehetőséget tárgyaljuk, mivel a jelen tézis alapjául szolgáló vizsgálat a depresszió → KVB irányú összefüggés tekintetében szolgált eredményekkel.

Az első típusú összefüggést több tényező is magyarázhatja. Így például két jól mérhető kardiális paraméter, nevezetesen a **szívfrekvencia-variabilitás** (HRV – az RR távolságok fluktuációja az átlag körül, melynek magas szintje egészséges egyéneknél a változó környezeti igényekhez történő alkalmazkodást hivatott szolgálni) és a **baroreceptor-reflex szenzitivitás** (az artériás keringés paramétereinek, az aorta-ív és a carotis sinusokban elhelyezkedő mechanoreceptorok által észlelt változásaira adott - a szívritmus, illetve a érrendszeri tónus megváltozása útján létrejövő - reflexválasz érzékenysége) tekintetében károsodás (csökkenés) mutatható ki hangulatzavarban szenvedő betegek között. Mindkét paraméter csökkenése igazolt módon fokozza a súlyos KV események kockázatát. A depresszióban észlelhető HRV eltérés háttérében valószínűleg a fokozott szimpatikus és a párhuzamosan csökkent paraszimpatikus tónus áll. Megjegyzendő, hogy a HRV kóros eltéréseihez egyes vizsgálatok szerint az AD terápia is hozzájárulhat (ez leginkább a TCA szerekre igaz, de egyes eredmények az SSRI és az SNRI szerekkel kapcsolatban is kimutatták, hogy a vagusz-tónus csökkentésével rontják a HRV-t; szerencsére - a longitudinális vizsgálatok eredményei szerint - a szer elhagyásával a károsító hatás is elmarad) (19, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79).

Felmerült továbbá a depresszióban észlelhető emelkedett KV rizikó háttérében, hogy depresszióban a **trombociták hiperaktivált állapotban vannak** (ami pedig fokozott trombózis veszéllyel jár együtt), ugyanakkor az erre vonatkozó eredmények egyáltalán nem egyértelműek. (A trombociták aktivációját egyes általuk szekretált faktorok (PF4; β -tromboglobulin) szintjének mérésével, az általuk aktivált állapotban expresszált markerek (CD62p; CD63; gpIIb/IIIa) alapján FC méréssel, illetve aktivátoraik (adrenalin, ADP,

kollagén, stb.) hatására létrejövő aggregáció mérésével lehet monitorozni). Az elméletet teoretikusan alátámasztja, hogy a depresszióban érintett szerotonerg és (nor)adrenerg rendszerek a trombociták aktivációjában is fontos szerepet kapnak (mind az 5-HT, mind a katekolaminok fokozzák a trombociták aktivációját; mint az közismert depresszióban, illetve stressz hatására a plazma katekolamin szintje emelkedik), továbbá fontos kiemelni, hogy mind a neuronokban, mind a trombocitákban hasonlóak egymáshoz a szerotonin felvételének (SERT), tárolásának és felszabadulásának mechanizmusai. Ugyanakkor a trombocitákon a szerotonerg és (nor)adrenerg rendszer egyes elemeinek (a trombocitákon expresszáldó α_2 adrenerg és szerotonin receptorok, illetve SERT), illetve a trombociták szerotonin tartalmának vizsgálatai eddig nem tudtak konzekvens módon különbséget kimutatni a depressziósok és az egészségesek között. A depresszióban észlelhető fokozott viszkozitás (lásd lent) is szerepet játszhat a trombociták (hiper)aktiválódásának folyamatában. Egyes vizsgálati eredmények alapján az SSRI, illetve a pszichoterápia csökkenti a depressziósokban észlelhető emelkedett trombocita aktivációs szintet (16, 71, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86).

Major depressziós, illetve krónikus szorongásban szenvedő betegekben, továbbá emocionális stressz hatására **hemokoncentráció** alakul ki (emelkedett hematocrit és hemoglobin szintekkel), ami független rizikófaktora a KV eseményeknek. A jelenség etiológiai hátterét valószínűleg az ezeket az állapotokat jellemző szimpatikus IR túlaktiválódása (és az ezzel járó katekolamin szint emelkedés), illetve emelkedett pitvari natriuretikus faktor (ANF) elválasztás hatására létrejövő plazma → intersticiális tér irányú folyadékáramlás magyarázhatja. Megemlítendő, hogy AD kezelés hatására (fluoxetin, illetve desipramin 8 hétig) a hemokoncentráció mértéke - összhangban a depressziós tünetekkel - csökkent (16, 81, 87, 88).

A **HPA-tengely** túlaktiválódása, melyet számos vizsgálati eredmény támaszt alá - emelkedett glukokortikoid és ACTH szint a plazmában és a CSF-ben; emelkedett szabad kortizol szint a vizeletben; CRH szint emelkedés a CSF-ben; a CRH termelő neuronok számának növekedése a hipotalamikus paraventriculáris magban (PVN); a CRH kötőhelyek downregulációja a frontális kéregben; mellékvesekéreg hipertrófia; DST non-szuppresszió stb. - régóta ismert korrelátuma a depressziónak (legalábbis a betegek egy részében). A HPA tengely "első" eleme a PVN afferensei az IR számos helyéről erednek, így eltérő típusú információk, illetve hatások befolyásolják aktivitását (agytörzsi noradrenerg magok - viscerális információk; kortikális és limbikus struktúrák - emocionális információk; circumventrikuláris szerv - vérben lévő szignálok; thalamusz magok - szenzoros szignálok stb). Az egyik legfontosabb agyi struktúra a PVN szabályozásában a hippokampusz (ami nagy

mennyiségben tartalmaz glukokortikoid receptorokat), mely a HPA tengely negatív visszacsatolását vezényli. A hippokampusz ugyanakkor az egyik olyan anatómiai képlet, amely “elszenvedője” a HPA rendszer túlműködésének, mivel a hiperkortizolémia a hippokampusz atrófiázódásához vezet, mely magyarázhatja a hangulatzavarokban észlelt memóriaproblémákat. Az antidepresszívumok egyrészt fokozzák a hippokampális glukokortikoid kötőhelyek számát, és ezúton visszaállítják a hippokampusz negatív visszacsatolását a HPA rendszerre, másrészt visszafordítják a hippokampusz strukturális eltéréseit. A hangulatzavarban észlelhető HPA diszfunkció a glukokortikoid kötőhelyek szintjén ellentmondásos, mivel egyrészt feltételezi a glukokortikoid rezisztenciát (ami a negatív visszacsatolás elégtelenségéhez és a HPA tengely túlműködéséhez vezet), ugyanakkor a jól funkcionáló receptorokat is (mivel feltételezhetően ezek szükségesek a hiperkortizolémia káros hatásainak megjelenéséhez). Ennek - az egyelőre némileg ellentmondásos - kettősségnek a jelenlétét támasztják alá azok a vizsgálati eredmények is, amik hatásosnak találták a depresszió (egyres) tüneteinek az enyhítésében mind a glukokortikoid receptor agonistákat (pl. dexametazon, kortizol) mind a glukokortikoid receptor antagonistákat (mifepriszton) (ugyanakkor kihangsúlyozandó, hogy - a klinikai gyakorlatból is ismert módon - a glukokortikoid terápia gyakran indukál pszichés zavarokat). Az emelkedett glukokortikoid szint több ponton is kockáztatja a KV rendszer egészséges működését (így elhízást, koleszterin és TG szint emelkedést, magas vérnyomást, inzulin rezisztenciát és endoteliális diszfunkciót (ld. lent) okoz). Ezenfelül a HPA rendszer aktivációja (a PVN-ből felszabaduló CRH miatt) a szimpatikus IR aktiválódását vonja maga után; az ezzel járó emelkedett plazma katekolamin szint pedig vazokonstrikciónhoz, vérlemezke aktiválódáshoz és emelkedett pulzus frekvenciához vezet, melyek szintén növelik a KV rizikót (5, 71, 81, 85, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99).

A két kórképcsoportnak többféle közös oki tényezőjét írták le. Így például az **omega-3 (ω -3) zsírsavak** alacsony bevitelét és / vagy alacsony plazmában-, vvs. membránban-, zsírszövetben mérhető szintjét mind a depresszió, mind a különböző KV események (például hirtelen halál, koronária szklerózis, fatális kimenetelű koronária betegségek, AMI) szempontjából rizikófaktornak találták. Az összefüggés fordítva is igaznak tűnik: a klinikai vizsgálatok nagyrésze szerint az ω -3 kezelés hatékony lehet bizonyos KV események primer és szekunder prevenciójában, illetve bizonyos KV rizikófaktorok (hipertrigliceridémia) kezelésében (az ω -3 kezelés hatásossága hangulatzavarokban egyelőre kevésbé alátámasztott). Az omega-3 zsírsavak és a KV betegségek összefüggésének magyarázatára többféle magyarázat létezik; a legtöbbnek az áll a háttérben, hogy az ω -3 zsírsavak kompetálnak a

arachidonsavval (ω -6 út egyik intermedierje) az eikozanoid (a prosztaglandinok, a prosztaciklin, a leukotriének és tromboxánok gyűjtőneve) szintézis enzimrendszerein (ciklooxygenáz és lipoxigenáz) így azok az ω -6 út végtermékei helyett (PGD₂-PGF₂; PGI₂; LTA₄-LTE₄; TXA₂-TXB₂; LXA₄) az ω -3 út végtermékeit állítják elő (PGD₃-PGF₃; PGI₃; LTA₅-LTE₅; TXA₃-TXB₃; RVE₁-RVD). A következőkben ezek közül sorolunk fel néhányat:

- 1, Az ω -3 zsírsavak a vérlipidek szintjét kedvező irányba változtatják meg;
- 2, az ω -3 zsírsavaknak antiarritmogén aktivitásuk van (vsz. a belőlük keletkező PGI₃ és PGE₃ miatt, melyek ellentétes hatásúak az arritmogén hatású PGI₂-vel és PGE₂-vel, melyek az omega-6 út fő intermedierjéből, az arachidonsavból képződnek);
- 3, az ω -3 zsírsavaknak vérnyomást csökkentő hatásuk van (mivel a belőlük keletkező TXB₃ - szemben az ω -6 út során keletkező TXB₂-el - potens vazodilatátor; csökkentik az ω -6 út során keletkező vazokonstriktor hatású TXA₂ szintézisét és fokozzák a vazodilatátor hatású PGI₃ szintézisét, továbbá az ω -3 egyes metabolitjai - hasonlóan egyes vérnyomáscsökkentőkhöz - gátolják az ACE-t);
- 4, az ω -3 zsírsav szupplementáció növeli a fentebb már említett HRV-t depressziós koronáriabetegeknél;
- 5, az ω -3 zsírsavak csökkentik a thrombocita aggregációt (mivel az eikozanoid szintézisben az arachidonsavval való kompetíciójuk miatt az erősen protrombotikus hatású TXA₂ helyett a thrombocitákat kevésbé aktiváló TXA₃ keletkezik);
- 6, az ω -3 zsírsavak csökkentik a leukociták endotélhez kötődését és transzendenteliális migrációját, melyek az ateroszklerózis kezdő lépései (vsz. a belőlük szintetizálódó resolvin és PGD₃ hatására (utóbbi gátolja az arachidonsavból szintetizálódó "párja" a PGD₂ kötődését a leukocitákon található receptorához és így fejt ki hatását)). Hasonlóan több teória igyekszik magyarázni a hangulatzavarok és az ω -3 zsírsavak között fentálló kapcsolatot, így például: az ω -3 zsírsavak az antidepresszívumokhoz hasonlóan fokozzák a hangulatzavarban csökkent működésű BDNF-TrkB jelátviteli rendszert; csökkentik a PGE₂ szintézisét (melynek szintje emelkedett hangulatzavarban, ezenfelül adagolása állatkísérletekben a depresszióban észlelhető vegetatív és kognitív tüneteket okoz); fokozzák a szerotonerg és a dopaminerg transzmissziót; stb.). Az omega-3 zsírsavak protektív szerepe a hangulatzavarokban és a KVB-ben valószínűleg közösen valósul meg a pro-inflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1 β , IL-6) és az akutfázis fehérjék közé tartozó CRP szintjének csökkentésével. A pro-inflammatorikus citokinek kóroktani szerepe mind a hangulatzavarok, mind a KVB tekintetében igazolt: az emelkedett CRP szint megbízható prediktora a KVB-nek (ugyanakkor a CRP oki szerepét a KVB-ben nem sikerült igazolni), és velejárója - de valószínűleg nem oka - a depresszióknak. A CRP-el kapcsolatban megemlítendő még, hogy nagy elemszámú vizsgálatokból származó adatok szerint az AD, ezen belül is elsősorban a TCA kezelés, - a

depresszió súlyosságát, illetve a KV rizikófaktorokat is kontroll alatt tartva - emeli a CRP szintet; ez az összefüggés részben magyarázhatja azokat az eredményeket, amik az AD kezelés melletti fokozott KV rizikóról számolnak be (lásd lent) (77, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118).

Mint említettem a hangulatzavarok és a KVB közötti összefüggés megközelítésében alkalmazható háromféle megközelítés nem zárja ki egymást. Így például az **elhízás** (mint KV rizikófaktor) és a depresszió közötti összefüggés a longitudinális vizsgálatok szerint valószínűleg kétirányú, vagyis a depressziósok között az utánkövetés során emelkedett az elhízás veszélye és ugyanígy az elhízottak esélye magasabb arra, hogy a későbbiekben depressziósok legyenek (119, 120).

A depressziót kísérő **inflammáció** számos vizsgálatban igazolást nyert. Egy nemrégiben publikált metaelemzés szerint a major depressziós betegek TNF- α és IL-6 szintje egyértelműen emelkedett. Más vizsgálatok a májban (többek között az IL-1 és az IL-6 hatására) keletkező akut fázis fehérje, a CRP szintjének konzekvens emelkedését írták le depresszióban (121, 122). Ugyanakkor közismert, hogy az exogén citokinek depressziót (vagy legalábbis ahhoz sok tekintetben hasonló klinikai szindrómát) idéznek elő, melynek a neurobiológiai korrelátumai is egyre inkább ismertté válnak. Így például a TNF- α és IL-6 fokozzák az 5-HT prekursorának - triptofán - lebontását katalizáló enzim, az IDO szintézisét, így csökkentik az 5-HT szintézist (az IDO úton keletkező kvinolinsav az NMDA típusú glutamát receptorok potens agonistája, glutamát felszabadulást okoz így neurotoxikus hatású és feltételezhetően szerepet játszhat a hippocampusz sejtjeinek depresszióban észlelhető károsításában). Továbbá megemlítendő, hogy az IDO út első metabolitja, a kinurenin állatkísérletekben depresszió-szerű állapotot hoz létre. Ezenfelül a TNF- α és az IL-1 *fokozzák* az 5-HT transzporter működését. A citokinek hatása a dopaminforgalomra is igazolt (így például az IFN- α adagolás csökkenti a tirozin hidroxiláz enzim aktivitását - és így a dopamin szintézist - az agyban). Megjegyzendő, hogy a depresszióban észlelhető HPA diszfunkció (ld. fent), illetve inflammáció között kétirányú összeköttetés van, mivel egyrészt a glukokortikoidok gátolják a proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-6, TNF- α) expresszióját, másrészt az IL-1 és az IL-6 a HPA tengely potens stimulátorai (továbbá - mint arról fentebb már szó esett - a HPA rendszer aktiválódása a szimpatikus IR aktiválódását is kiváltja, amely a szimpatikus idegvégződésekből felszabaduló katekolaminokkal aktiválja az immunrendszer egyes sejtjeit, melyek proinflammatorikus citokineket kezdenek szekretálni). Az autonóm IR másik fő összetevője a paraszimpatikus IR - szemben a szimpatikus IR túlaktiválódásával - csökkent aktivitással működik depresszióban (amit a depresszióban észlelhető csökkent HRV

is alátámaszt). Mivel a paraszimpatikus IR aktiválódása csökkenti a gyulladási folyamatokat (például a vagus ingerlése és a felszabaduló ACh csökkenti a proinflammatorikus citokinek felszabadulását a makrofágokból); így depresszióban a paraszimpatikus IR alulműködése valószínűleg hozzájárul a depresszióban észlelhető emelkedett citokin szintekhez. Az AD kezelés hatása a gyulladási paraméterekre nem egyértelmű, egy nemrégiben publikált összefoglaló közlemény szerint *inkább* a gyulladási paraméterek (IL-6; TNF- α) szintjének normalizálása irányába hatnak. Az ECT kezelés akutan növeli egyes gyulladási paraméterek (IL-1 és IL-6) szintjét, míg hosszútávon csökkenti másokét (TNF- α) (5, 19, 24, 77, 78, 81, 85, 89, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127). Ahogy már az omega-3 zsírsavakkal kapcsolatos bekezdésben említettem a gyulladási mediátorok szerepe a KVB-k kialakulásában igazolt. A következőkben három fontos gyulladási mediátor (TNF- α ; IL-6; CRP), a KVB-k, illetve az EPC-k közötti összefüggést tekintem át röviden. A TNF- α szintjének emelkedése az ateroszklerózis kialakulásának korai és centrális eseménye. Ezt számos adat támasztja alá, így például: 1, a TNF- α szintje korrelál az arterioszklerózis súlyosságával (karotisz intima-média vastagság-al mérve); 2, AMI-n átesett betegek között az emelkedett TNF- α szint prediktora volt a kedvezőtlen kimenetelnek; 3, a TNF- α szintjét emelik a KV rizikófaktorok (dohányzás, öregedés; elhízás) és csökkentik egyes KV szempontból protektív faktorok (testmozgás); 4, a TNF- α számos KV szempontból kedvezőtlen folyamatot indít be (NO szint csökkentése; érfali simaizomsejtek proliferációja; endotélén expresszálandó sejtadhéziós molekulák expressziójának és így a fehérvérsejtek endotélhez való adhéziójának fokozása; véralvadás beindítása és fibrinolízis gátlása; a makrofágok LDL felvételének - így a "habos sejtek" kialakulásának- serkentése); 5, a TNF- α adagolása humán vizsgálatokban rontotta az endotél NO termelő képességét és lokálisan vaszkuláris gyulladási folyamatokat indított el; 6 a TNF- α blokádi csökkenti bizonyos beteg populációkban a KV események előfordulását. Kiemelendő, hogy az eddigi adatok szerint a TNF- α szintjének emelkedése csökkent EPC mobilizációhoz vezet, míg a TNF- α blokádi reumatoid artritiszben szenvedő betegekben emelte az EPC számot (128, 129, 130, 131, 132, 133, 134). Az emelkedett IL-6 szint a fokozott KV rizikó közötti összefüggést több epidemiológiai vizsgálat is igazolta. Ugyan az állatkísérletes eredmények nem egyértelműek az IL-6 és az ateroszklerózis kialakulásának folyamatában, fontos kiemelni, hogy az IL-6 a CRP - mint az egyik legfontosabb KV rizikó marker - májban történő szintézisének egyik legerősebb stimulátora, ezenfelül fokozza a 2-es típusú diabétesz mellitusz kialakulásának gyakoriságát (az inzulin rezisztencia kialakulásának elősegítésével). Az IL-6 EPC-kre gyakorolt hatásairól ezidáig kevés adat áll rendelkezésre. In vitro körülmények között az IL-6 fokozza az EPC-k proliferációját, migrációját és

tubulusképző-képességét; in vivo vizsgálatokból származó megbízható eredmény az IL-6 hatásáról az EPC-k mobilizációjára ezidáig nem született (128, 132, 135, 136). A CRP összefüggéseit a KV betegségekkel az omega-3 zsírsavakkal kapcsolatos bekezdés végén már említettem. A CRP és az EPC kapcsolatáról megemlítendő, hogy az epidemiológiai vizsgálatok nem adnak egyértelmű választ arra, hogy a CRP szint összefügg-e a keringő EPC számmal; ugyanakkor, egy a közelmúltban megjelent, négy longitudinális vizsgálat mintáját összesítő tanulmány arra a végkövetkeztetésre jutott, hogy az alacsony keringő EPC szám és az emelkedett CRP szint (mindkettő a KV események “független” rizikófaktora) egyidejű előfordulása a major KV események tekintetében multiplikatív rizikót jelent (vagyis az együttes jelenlétük nagyobb rizikóval jár, mint azt az általuk külön-külön okozott rizikónövekedés egyszerű összeadódásától várhatnánk). Az “in vitro” tanulmányok szerint a CRP olyan mértékben emelkedett szintje, ami már a fokozott KV rizikó prediktora, gátolja az EPC-k túlélését (mivel fokozza apoptózisukat), csökkenti a számukat és funkcionális aktivitásukat (137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147).

Az **endotél diszfunkció** (ED; ld. még az I/1/e alfejezetet) a KV események erős és független rizikófaktora (96, 97). Az ED egyik legfontosabb markere az endotél csökkent NO termelő kapacitása, melyet indirekt (FMD-el) vagy direkt (a NO metabolitjainak (NO_x) mérésével) módszerekkel lehet regisztrálni (81, 96, 148, 149, 150, 151). A NO-nak számos szerepe van a KV rendszerben, így vazodilatációt okoz, csökkenti a vérlemezkék érfalhoz tapadását, illetve egymáshoz való aggregációját és befolyásolja a szív működését is (152). Az FMD során a megnövekedett áramlás az érfalra ható nyíróerő növekedésével jár, ami az endotél fokozott NO szintéziséhez vezet. Az FMD-el mért endotél károsodás prediktív értékkel bír számos KV betegségben a KV események bekövetkezésének rizikója tekintetében (149, 153). Depressziós betegekben - függetlenül attól, hogy fennáll-e komorbid KVB - az FMD-el mért ED jelenlétét egybehangzóan igazolták az eddigi vizsgálatok (továbbá úgy tűnik, hogy ez az összefüggés a remisszióban lévő depressziós betegek között is észlelhető) (81, 96, 97, 116, 154). Többféle negatív emóció (pl. düh, hosztilitás, szorongás, fáradtság, közönyösség stb.) szerepe szintén igazolt az FMD károsodásban (153, 155). Ugyanakkor úgy tűnik, hogy az antidepresszívum kezelés javítja depressziós betegek között a károsodott FMD-t (96). A pozitív érzelmek hatása az FMD-el mért ED-re kevésbé vizsgált terület; egy nemrégiben megjelent vizsgálat szerint egy vígjáték (vs. egy dokumentumfilm) megtekintése pozitív módon befolyásolta az FMD-t fiatal egészséges egyéneknél és ez a hatás kb. 24 óráig tartott (156). Az eredmények nem teljesen egyértelműek a depresszió és a NO_x szint

változásának iránya tekintetében (egyes vizsgálatok emelkedett, mások csökkent NO_x szinteket találtak) (81, 151, 154, 157, 158).

Ugyancsak megemlíteném, hogy több - zömében obszervációs - vizsgálat eredményei is felvetették a lehetőségét, hogy nemcsak a depresszió, de bizonyos **antidepresszívumok** is fokozhatják egyes KV események rizikóját. Több adat szól a TCA csoportba tartozó szerek használata és a kardiális események, illetve az össz-mortalitás megnövekedett rizikója közötti összefüggésről (bár vannak ennek ellentmondó eredmények is). Az SSRI szerek és a kardiális események rizikója közötti összefüggés hasonlóan nem egyértelmű, egyes adatok szerint növelhetik a vérzéses (mások szerint az isémiás) stroke és az össz-mortalitás kockázatát. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a fenti eredményeket szolgáltató vizsgálatok egy része metodológiai hiányosságoktól szenved: például a vizsgálati elrendezések miatt nem lehetett kizárni, hogy az észlelt különbséget nem maga a depresszió (és nem az antidepresszívum kezelés) okozta-e; továbbá nem kizárható, hogy egyes vizsgálatokban azok a résztvevők kaptak AD-t, akiknek az állapota súlyosabb volt (annak ellenére, hogy a tünetbecslő skálákon azonos pontszámokat értek el a kontrollokkal) (15, 16, 18, 50, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167). Mint fentebb említettem, az AD-k lehetséges előnytelen kardiovaszkuláris hatásainak a magyarázatai is adhattak lehetnek (például CRP emelkedés és HRV kedvezőtlen irányú változásai AD terápia alatt) (79; 118). Az antidepresszívum kezelés hatását a KV események kockázatára (placebo-) kontrollált vizsgálatokban (ENRICHD; SADHART; MIND-IT; CREATE) is elemezték. Ezeket a vizsgálatokat KV eseményeken átesett, instabil anginában- vagy stabil CAD-ban szenvedő depressziós betegek között végezték. A részletekben való elmerülés nélkül, ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei összességében azt sugallják, hogy a depresszió gyógyszeres kezelése, igaz csak mérsékelten, de hatékony ebben a betegpopulációban (főleg azokban, akiknek visszatérő depressziójuk volt – vagyis nem a KV esemény kapcsán voltak életükben először depressziósak), ugyanakkor nincs érdemi hatása a KV kórkimenetelre (ugyanakkor a vizsgálatok nem erősítik meg az aggályt, miszerint az antidepresszívum kezelés KV kockázatot jelentene) (12, 15, 19, 27, 39, 40, 168, 169, 170, 171, 172, 173). Megjegyzendő, hogy a bipoláris betegség kezelésében használt szerek közül is többről (a “klasszikus” fázisprofilaktikumok (lítium, valproát, carbamazepine), illetve a bipoláris betegség kezelésében egyre inkább teret nyerő “második generációs” antipszichotikumok) ismert, hogy kedvezőtlen hatásuk van egyes KV rizikófaktorokra, így például növelik a testsúlyt, emelik egyes vérzsírok szintjét vagy inzulin rezisztenciát okoznak; így a bipoláris betegek emelkedett KV rizikójáért valószínűleg a gyógyszeres kezelés is felelős (41, 56, 174).

A **hipertónia** számos KV esemény és károsodás (stroke; ISZB; hipertenzív vesekárosodás; stb.) rizikófaktora. Érdekes módon az eddigi longitudinális, illetve keresztmetszeti vizsgálatok nem adnak egyértelmű támpontot abban a tekintetben, hogy a depresszió rizikófaktora-e az emelkedett vérnyomásnak, sőt vannak olyan eredmények, amik arra utalnak, hogy a depresszió inkább alacsony vérnyomással jár együtt (az irodalmi adatok tükrében a bipoláris betegség és a hipertónia emelkedett prevalenciája közötti összefüggés egyértelműbb) (57, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182).

A hangulatzavarban szenvedők között az átlag népességhez viszonyítva gyakran fordul elő az **együttműködés hiánya (non-compliance) a KV betegség kezelésére szolgáló terápiában**, ami szintén kedvez a KVB kialakulásának vagy a már kialakult KVB kedvezőtlen lefolyásának (16, 70, 71, 94, 119).

A “közös ok” magyarázatnak szintén több gyökere van (ezek közül fent már tárgyalásra került az ω -3 zsírsav teória és az inflammációs teória). Így például a **hangulatzavar egyes viselkedésbeli korrelátumai** (például a dohányzás és a csökkent fizikai aktivitás) egyidejűleg rizikófaktorai a KVB-knek és a depresszióknak is (24, 70, 183, 184, 185). Ugyancsak vannak arra vonatkozó eredmények, hogy a hangulatzavaroknak és a KVB-knek (vagy legalábbis ezek rizikófaktorainak) közös **genetikai meghatározottságuk** van (52, 71, 186).

I/1/c Az endotél

Az endotél sejtek az összes értípusban (aorta, elasztikus és muszkuláris artériák, arteriolák, kapillárisok, venulák, vénák) az érfal lumen felőli oldalán, ezenkívül a szív üregrendszerében és billentyűin elhelyezkedő egyrétegű sejtsort alkotnak (187, 188, 189, 190, 191, 192, 193). Az endotél sejtek a bazális membránba ágyazva helyezkednek el. A bazális membrán alatt általában egy vékony fibro-elasztikus kötőszöveti réteg, majd a membrana elastica interna következik. Az eddigiekben felsorolt rétegek alkotják az érfal tunica intima-nak nevezett belső rétegét. Ez alatt helyezkednek el - az adott értípusra jellemző vastagságban és összetevőkkel - az érfal további rétegei (tunica media és adventitia) (188, 191, 192, 194, 195, 196). Az endotél luminális (apicális) felszínét, egy, az adott ér típusától függő vastagságú réteg, az úgynevezett glikokálix borítja. A glikokálix szerepe sokrétű, részt vesz például az érfal permeabilitás, a véralvadás és a lipoprotein forgalom szabályozásában, az áramlási nyíróerőkre adott endotélválasz mediálásában, ezenfelül sérülése többféle kórállapotban (diabétesz mellitusz, gyulladásos állapotok, hiperkoleszterinémia stb.) jár együtt az

alaphettség egyik tüneteként megjelenő vaszkuláris diszfunkcióval (188, 194, 197, 198). Az erek endotél borításának a felülete emberben körülbelül 350 m^2 , tömege kb. 110 g (mások ettől jelentősen eltérő adatokat adnak meg: $\approx 1000\text{g}$, illetve 7000 m^2) (194, 196).

Az endotél sejtek alkotta réteg morfológiai szempontból háromféle lehet (úgy mint: “folyamatos”, “fesztrált” és “hézagos” (másképpen “diszkontinuus”)) (194, 199). A kapillárisok endotéljének különbözősége kapcsán megemlítendő, hogy maguk az endotél sejtek is több szempontból heterogének. Így például ismertek az endotélben pacemaker sejtek, melyek intracelluláris kalcium koncentrációjukat spontán módon, periódikusan változtatják és így módon a szomszédos - nem pacemaker típusú - endotél sejtekben is a kalcium szint oszcillációja jön létre. Ugyancsak ismert, hogy az érrendszer különböző területein lévő endothélsejtek morfológiailag különbözhetnek egymástól (léteznek szögletes, orsó-alakú és lapos EC-k), ezenkívül proliferációs kapacitásuk, felszíni molekula expressziójuk, vazóaktív anyagokra és a nyíróerőkre adott válaszkészségük, illetve a bennük lévő strukturális elemek (például caveolák, csatornák) mennyisége is eltérő lehet (194, 196, 200).

Az endotél sejtek szerepet játszanak számos élettani és kórélettani folyamatban. Így például kiemelkedő szerepe van az endotélnek a hemodinamikai változások kiváltotta vaszkuláris tónus szabályozásában (melyet különböző autakoidok (elsősorban NO, PGI_2 , EDHF, endothelin) és enzimek (ACE) szintézisével befolyásol), illetve immunológiai és gyulladásos folyamatokban (például a fehérvérsejtek extravazációja). Továbbá fontos szerep jut még az endotélnek a hemosztázis szabályozásában: az intakt endotélréteg megakadályozza a vér érintkezését a véralvadást beindító (protrombotikus) szubendoteliális molekulákkal (például TF) és a vérlemezkék aktiválódásáért felelős molekulákkal (például vWF-kollagén komplex); az endotél által kiválasztott NO, PGI_2 és ekto-ADPáz gátolja a vérlemezkék aktivációját, aggregációját és adhézióját; az endotél által termelt/expresszált számtalan molekula (trombomodulin, TFPI, az antitrombin aktiválásában résztvevő heparán-szulfát stb.) pedig a véralvadás folyamatát gátolja. Továbbá az EC-knek fontos szerepe van a vér és az intersticiális folyadék közötti transzport (vagyis a transzcitózis) lebonyolításában (80, 187, 192, 194, 196, 201, 202, 203, 204). A lokalizációjukon, illetve fenti tulajdonságaikon felül az endotél sejtek számos általuk expresszált marker alapján azonosíthatóak; ezek expressziója - leszámítva a VE-cadherint (CD144) és az E-selectint (CD62E) - általában nem specifikus az endotélre (például CD31 (=PECAM-1); I-típusú scavenger receptor, ami az acetilált-LDL megkötésére képes; UEA megkötésére alkalmas receptor; CD105 (endoglin); vWF; VEGFR-2; CD54 (=ICAM-1)). A fenti molekulákat az endotél sejtek folyamatosan vagy csak aktivált állapotukban expresszálják (200, 205, 206, 659).

I/1/d A vaszkulogenezis

Az érújdonképződésnek (neovaszkularizációnak) - amennyiben eltekintünk a csak kóros állapotokban (daganatok) észlelhető formáitól - három típusát ismerjük: az angio-, az arterio- és a vaszkulogenezist (207, 208). A vaszkulogenezis során kapillárisok, arteriolák és venulák, az angiogenezis során kapillárisok, míg az arteriogenezis során arteriolák jönnek létre (209).

A jelen dolgozat alapjául szolgáló vizsgálat szempontjából a harmadik típusú neovaszkularizációs mechanizmusnak, a *vaszkulogenezisnek* (VG) van kiemelt jelentősége, mivel ennek posztnatális formájában kiemelkedő szerepet játszanak az endoteliális progenitor sejtek (EPC-k). A VG-el kapcsolatban sokáig tartotta magát az a nézet, hogy csak az embrionális fejlődés idején működik. A prenatális VG során az úgynevezett angioblasztok felelnek meg a posztnatális vaszkulogenezis EPC sejtjeinek (210). A VG az érhálózat kialakulásának kezdeti lépése, melynek során endotél prekursor sejtek vándorolnak az érképződés helyére, ott endotéllé differenciálódnak és egymással összekapcsolódva egy kezdetleges érhálózatot hoznak létre (211). A prenatális VG kezdetben a szikhólyag falában (vagyis extraembrionálisan) zajlik; ennek során ún. "vérszigetek" jönnek létre, melyek centrális sejtjei primitív alakos elemekké (vörösvérsejtek, megakariociták és talán makrofágok), míg perifériás sejtjei endotéllé differenciálódnak és egy kezdetleges érhálózatot alakítanak ki. A "vérszigetek" sejtjei a mezodermből származó hemangioblasztok (vagyis olyan sejtek melyek közös előalakjai a hematopoetikus és az endoteliális sejtfejlődésnek), amik valószínűleg az őscsik (másnéven primitív csík) területéről származnak, és mikorra elérik a "vérszigeteket" addigra már elköteleződtek vagy a hematopoetikus vagy az endotél fejlődés irányába (az előbbieket hematopoetikus őssejtnek (HSC), míg az utóbbiakat angioblasztoknak nevezzük). A HSC-k és az angioblasztok közös eredetét az általuk expresszált sejtfelszíni antigénmintázat hasonlósága is valószínűsíti (Flk1+/CD133+/CD34+/PECAM-1+/Tie-2+). A magzaton belüli VG (mely időben később kezdődik, mint az extraembrionális VG) szintén a mezoderma különböző területeiről (például paraxiális, splanchnopleurális) származó angioblasztokkal történik. A magzati fejlődés során számos szerv (máj; tüdő; pancreas; lép; gyomor-bél rendszer) érhálózatának, illetve az endocardium és nagyerek endotéljének kialakulása VG-el történik. Egyes vizsgálatok eredménye szerint a hemangioblasztok nemcsak a vér sejtjes elemeinek és az endotélnek, de a simaizom sejteknek is a prekursorai. A mezoderma sejtjeinek differenciálódása angioblaszt sejté, majd endotéllé főleg FGF-2 és VEGF hatásra történik. Az angioblasztok migrációját az érképződés helyeire számos

molekula (SDF-1; VEGF; semaphorin; stb) szabályozza (207, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225).

I/1/e Az EPC-k biológiája és szerepe a posztnatális vaszkulogenezisben

A 20. század harmincas éveitől kezdve kísérletes eredmények sora arra utalt, hogy a csontvelőben és a keringésben jelen vannak olyan sejtek, amik részt vesznek az érképződésben (például a keringésből származó fehérvérsejtek sejt kultúrában kapilláris-szerű struktúrákat hoztak létre; a keringésből származó sejtek hozzájárultak a vaszkuláris protézisek endotelizációjához) (226). Az EPC sejtek fenotípus jellegzeteségeik alapján történő meghatározása Takayuki Asahara és mtsai. (1997) nevéhez fűződik. Kutatásukban, abból a hipotézisből indultak ki, hogy posztnatálisan is létezhetnek olyan sejtek a keringésben, melyek - hasonlóan az embrionális hemangiogenezisben észlelhető folyamatokhoz - érett endotéllé képesek differenciálódni. A másik hipotézisük az volt, hogy ezek a sejtek hordozzák azokat a jellegzetes sejt felszíni markereket, amelyek alapján az embrionális angiogenezisért felelős sejtek (angioblastok) is azonosíthatóak (CD34 – az “éretlenség” (“őssejt jelleg”) markere, illetve flk-1 (a humán VEGFR2 (másnéven KDR) génjének rágsáló ortológja) – mint az endotél irányú differenciálódás iránti “elkötelezettség” markere). A vizsgálat során felnőtt emberek és egerek perifériás keringéséből származó CD34+, illetve flk-1+ sejteket izoláltak mágneses sejt szeparációs módszerrel. A CD34+ sejtek in vitro körülmények között (sejt kultúrában fibronectinre oltva hét nap elteltével) endotél-szerű sejtekké differenciálódtak (vagyis endotélre jellemző markereket expresszáltak, úgymint CD31, E-selectin, Tie-2, KDR, eNOS; ezenkívül az endotél sejtekre jellemző módon felvették az acetilált-LDL-t és megkötötték az *Ulex Europaeus* I típusú agglutininjét (UEA-1), illetve cső-szerű struktúrákat hoztak létre a sejtenyészetben). Továbbá mind a CD34+, mind az flk-1+ sejtpopuláció in vivo (isémiával provokált neovaszkularizáció során) beépült a kialakuló érhálózatba (225, 227, 228, 229). Az EPC sejtek korai definíciójuk szerint a csontvelőből származó, majd a keringésbe kerülő sejtek, melyek kifejezett proliferációs kapacitással és stressztűrő képességgel rendelkeznek (amit a bennük lévő antioxidációs enzimek magas szintje biztosít), továbbá képesek érett endotél sejté differenciálódni (227, 230). Későbbi kutatások viszont igazolták, hogy az EPC sejtek nemcsak a csontvelőben keletkeznek (hanem például az érfalból, a zsírszövet ún. stroma-vaszkuláris frakciójából, a májból és az intesztinális rendszerből és a lépéből is izolálhatóak), így az EPC-k korai definíciója már nem teljesen állja meg a helyét. Ugyanakkor nem tisztázott, hogy például az érfalban található EPC-k

bejuthatnak-e a keringésbe, illetve, hogy a májból vagy az intesztinális rendszerből a keringésbe kerülő EPC-k nem az adott szerv érrendszeréből származnak-e. Az EPC-k definíciójának újragondolását szorgalmazza még, hogy egyes eredmények szerint a csontvelőből származó sejtek ugyan a közelében vannak a neovaszkularizáció helyszínének, de nem épülnek be az endotélrétegbe (231, 232, 233, 234, 235, 236, 237).

A csontvelőben lévő és/vagy onnan származó EPC-k nem homogén eredetűek. Úgy tűnik, hogy a mesenchymális őssejtek (MSC; sejtfelszíni markerprofil: CD105+, CD73+, CD90+, CD44+, CD34-, CD45-, CD14-, CD11b-, CD79a-, CD19-, HLA-DR-; a csontvelőn kívül izolálhatóak a placentából, a szívizomból, az érfalból, a törzsizmokból és a zsírszövetből is), illetve a “multipotens adult progenitor” sejtek (MAPC; a csontvelő mononukleáris sejtpopulációjából a CD45+, illetve glycophorin-A+ sejtek depléciójával létrehozott populáció, mely sejtfelszíni marker expressziója alapján elkülöníthető az MSC és a HSC sejtektől) is képesek in vitro és in vivo körülmények között endotéllé differenciálódni. Ugyanakkor vita tárgya, hogy vajon a MAPC sejtek létrejönnek-e in vivo körülmények között. A helyzetet tovább színezi, hogy a legutóbbi időkig azt gondolták, hogy a csontvelő - legalább - két őssejtípust (az MSC-t és a HSC-t) tartalmaz (a dogma “mellékétele” szerint az előbbiből származnak a fibroblasztok, az adipociták, a kondrociták, az oszteoblasztok és az oszteociták, míg az utóbbiakból a vér sejtjes elemei, a hízósejtek és az oszteoklasztok. Ugyanakkor nemrégiben kiderült, hogy a HSC-ből (is) származhatnak az adipociták, az oszteociták, és a fibroblasztok, így jelenleg az a nézőpont tűnik érvényesnek, mely szerint az MSC-k a HSC-ből származó fibroblasztoknak felelnek meg). A hematopoetikus őssejt (HSC) populáció (mely egyébként nem tekinthető homogén populációnak, mivel további alcsoportokra osztható) szerepe a keringő EPC-k szempontjából kiemelkedő fontosságú, mivel ezek egyrésze a csontvelői HSC-ből származik. Nemrégiben került leírásra egy újfajta sejt-hierarchia elképzelés, melyben az MSC-ekből nem keletkezik endotélsejt, ugyanakkor létezik egy előalakjuk, a mesenchymoangioblast sejt, amely viszont képes mind MSC-é, mind endotéllé differenciálódni. (1, 200, 216, 226, 231, 232, 233, 234, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254).

Asahara publikációja óta az EPC kutatás óriási méreteket öltött, ugyanakkor - mint az a fentiekből már részben kiderült - az EPC-k definíciójának számos eltérő eredetű/fenotípusú/funkcionális jellegzetességekkel bíró sejt megfelel, ugyanakkor jelenleg nem ismert olyan specifikus marker, ami egyértelműen azonosítaná az EPC-eket. Így gyakran áll elő az a szituáció, hogy az egyik kutatócsoport által vizsgált “EPC”-k nem azonosak egy másik kutatócsoport által vizsgált “EPC”-kel (200, 226, 231, 239, 255, 241). A zavaros

helyzetet tovább bonyolítja az EPC nomenklátúra heterogenitása, mely többek között az EPC-k számolására és tenyésztésére használt módszerek heterogenitásából ered (200).

Jelenleg a keringésben lévő EPC-k izolációjára, kvantifikációjára, illetve funkcionális kapacitásának mérésére többféle módszer (sejtkultúrában történő tenyésztés; áramlásos citometria (FC), illetve az ehhez kapcsolható szortírozási metódus (FACS); mágneses sejtszortírozás (MACS); funkcionális vizsgálatok (Matrigel-ben történő tubulusképző képesség; rágcsálókban végtagi nagyér-lekötéssel létrehozott isémiát követő neovaszkularizáció mértéke; kemokin irányába történő migrációs képesség felmérése; érett endotélhez való kötődés; stb.)) használatos. Ezek közül néhánynak az ismerete azért szükséges, mert a különböző EPC populációk elnevezése gyakran ezen módszerekben mutatott sajátosságaikból eredeztethető (227, 230, 231, 241, 250, 252, 256).

A sejtkultúrában történő EPC tenyésztés lehetőséget nyújt az EPC-k felszaporítására és így kvalitatív elemzésére (227). A három legelterjedtebb sejtkultúra protokoll - amik alapvetően az Asahara és mtsai. által kidolgozottan alapulnak, azzal a lényeges különbséggel, hogy ezekben előzetes szelektálás nélkül kerülnek felhasználásra a perifériás vér MNC-i (vagyis a monociták és a limfociták), míg Asahara csak a CD34+ MNC-t oltotta le -, eltérő eredetű és tulajdonságú populációk izolálására alkalmas. Ezekben a protokollban EPC-nek tekintenek egy sejtet, amennyiben az a perifériás keringésben vagy a csontvelőben lévő mononukleáris sejtekből (MNC) származik, és hasonló tulajdonságai vannak az érett endotélhez - amit leginkább az acetilált-LDL felvételének és az UEA-1 megkötésének képességével verifikálnak. Megjegyzendő, hogy a legújabb ajánlások már nem tartják elégségesnek az acLDL és az UEA-1 kötődést a sejtkultúra protokollban kitenyésztett EPC-k definiálásához -- ugyanis az UEA-1 kötődés nem specifikus az endotél sejtekre, egyes epiteliális sejtek és a vérlemezkék is rendelkeznek ezzel a tulajdonsággal; hasonlóan az acLDL kötődés szintén nem specifikus az endotélre, így például a keringésben lévő monociták is képesek megkötni az acLDL-t -- és az endotélre jellegzetes markerek szélesebb körének (CD31; vWF; eNOS; KDR) expresszióját kívánják meg az EPC-k definiálásának kritériumaként.

Az egyik leginkább elterjedt - Jonathan M. Hill által kidolgozott - módszer lényege, hogy a perifériás vérből centrifugálással elválasztott MNC-eket fibronectin borítású edényben, tápoldatban két napig tenyésztik, majd a nem letapadt sejteket áthelyezik egy újabb fibronectin borítású edénybe (így elkerülhető az érett cirkuláló endotél sejtekkel és monocitákkal való kontamináció - mivel mindkét sejtípus nagy affinitással kötődik a fibronectinhez). Ezt követően 5-9 nap múltán megszámlálják az időközben kialakult

sejtkolóniákat (amiket centrálisan kerek sejtek, majd a kolónia közepétől kifelé haladva lapos orsóalakú sejtek alkotnak). A sejtkolóniákat CFU-nak vagy “CFU-Hill”-nek nevezik, számuk pedig Hill és mtsai. nagyhatású publikációja szerint fordítottan arányos a Framingham skálával mért KV rizikóval és egyenesen arányos az endotél FMD-el mért funkcionális kapacitásával; tekintettel erre, illetve a kereskedelmi forgalomban kapható egyszerű használatot biztosító kit-re ez a protokoll igen nagy népszerűségnek örvend. A CFU sejteinek zöme (de nem az összes) AcLDL+/UEA lectin+. A kolóniák heterogén sejteket tartalmaznak; míg a középső kerek sejtek mielőgén progenitor sejtek, T-limfociták és monociták addig az orsóalakú sejtek makrofágok, amik az endotélre jellemző sejtfelszíni markereket, eNOS-t és különböző angiogén citokineket (pl. VEGF) expresszálnak. Mára világossá vált, hogy ezek a részben endotél fenotípusú sejtek képtelenek résztvenni az érújdonképződésben (vagyis beépülni az érfalba), ugyanakkor a kolóniát alkotó heterogén sejtek angiogén citokin termelése facilitálja az érújdonképződést. Így az egyik leginkább elterjedt protokollról azt mondhatjuk, hogy alkalmazásával nem lehetséges “valódi” - vagyis érett endotéllé differenciálódni képes, a posztnatális vaszkulogenezisben közvetlen módon is résztvevő - EPC-k izolálása, ugyanakkor a módszer továbbra is alkalmasnak tekinthető az endotél funkció monitorozására, illetve a KV rizikó megítésére (200, 227, 231, 241, 250, 252, 256, 257, 258, 259, 260, 261).

A második típusú sejtkultúra protokoll szerint a perifériás vérből származó MNC-eket szintén fibronectinre oltják (a táptalajt néha zselatinnal egészítik ki) és endotél növekedést elősegítő tápoldatot adnak hozzá, majd 3-4 nap múlva eltávolítják a nem letapadt sejteket, a letapadt sejtekhez friss tápoldatot adnak és tovább tenyésztik őket. Azokat a letapadt orsó alakú sejteket, melyek felveszik az AcLDL-t és kötik az UEA lectint “early outgrowth EPC”-nek (másnéven CAC-nak (“circulating angiogenic cells”)) hívják és a negyedik napon számolják meg őket. A CAC-k kb. kettő-négy hétig láthatóak a sejttenyészetben és - szemben a CFU-Hill sejtekkel és a később tárgyalandó ECFC-el - nem képeznek kolóniákat a sejttenyészetben. A CAC-knak és a CFU-Hill-t alkotó sejteknek hasonló a sejtfelszíni marker expressziójuk (pl. CD31+; VEGFR2+; CD133+; vWF+; CD34+/-), az in vitro körülmények között mutatott tulajdonságaik (például képesek baktériumok fagocitózisára és angiogén citokinek termelésére, míg ezek nem jellemzik a később tárgyalandó ECFC-eket), és a sejttenyészetben való megjelenésük időpontja, így egyes tanulmányok mindkét sejttípust az “early outgrowth EPC”-k közé sorolják (megjegyzendő a jelentős mennyiségbeli különbség a CAC és a CFU-Hill sejtek között, az előbbieik javára) (227, 231, 241, 252, 258, 262).

A harmadik módszer lényegében megegyezik a másodikkal (abban a tekintetben, hogy a nem-letapadt sejteket eltávolítják a tenyészetből), azzal a különbséggel, hogy a letapadt sejteket hosszabb ideig tenyésztik (és fibronectin helyett néha kollagén-1-re oltják le a MNC-eket). Ezzel a módszerrel 2-3 hét alatt utcakő mintájú kolóniákat képző “late outgrowth EPC”-k (másik gyakori elnevezése ECFC (endothelial colony-forming cells)) fejlődnek ki, melyek körülbelül 12 hétig képesek életben maradni a tenyészetben. Megjegyzendő, hogy - bár az elnevezésük némiképpen ezt sugallja - a “late outgrowth EPC” populáció **nem** az “early outgrowth EPC” populáció(k)ból fejlődik ki (200, 231, 241, 250, 252, 258, 262, 263). Mind az ECFC, mind a CAC sejtek felveszik az acLDL-t és megkötik az UEA-1-t, illetve egyes felszíni antigéneket és fehérjéket mindkét sejttípus expresszál (pl.: KDR; CD31; CD34; eNOS (a CAC sejtek NO termelő képessége alacsony, az ECFC sejteké magas); vWF), ugyanakkor a kétféle sejttípus több fontos tekintetben különbözik egymástól. Így a CAC-k nem képesek *direkt* módon részt venni a vaszkulogenezisben és a károsodott endotél pótlásában, míg az ECFC-k képesek erre (nemrégiben, az ECFC-kben expresszálódó (de az “early outgrowth” EPC sejtekben nem expresszálódó) protein segítségével (BMP2/4) sikerült igazolni humán vizsgálatban is, hogy az ECFC-k beépülnek az érfalba, de a “early outgrowth EPC”-k nem). Ezenfelül az ECFC-k proliferációs kapacitása jóval nagyobb, mint a CAC-ké (főleg igaz ez a köldökzsinórvérből nyert ECFC-re, és kevésbé a felnőttek perifériás véréből tenyésztett ECFC-re; megemlítendő még, hogy a köldökzsinórvér jóval nagyobb koncentrációban tartalmaz ECFC-t, mint a felnőttek vére). Ugyanakkor a CAC-ok markáns citokin produkciójukkal (VEGF, IL-8, GM-CSF, G-CSF, HGF) elősegítik az érett endotél sejtek és az ECFC-k migrációját és tubulusképző képességét (az ECFC-k citokin termelő képessége jóval kisebb mértékű, mint a CAC-ké). Még egy említendő különbség van a két sejtpopuláció között, nevezetesen az, hogy a CAC-k (és a CFU-EC sejtek) - szemben az ECFC sejtekkel - a monocita-makrofág rendszer sejtjeire jellegzetes sejt felszíni markereket expresszálnak (CD14, CD45, CD115), amik arra utalnak, hogy a CAC-k, egy már a monocita-makrofág irányba elkötelezett előalakból származnak, míg az ECFC-k nem. Ezt a feltételezést megerősítik még azok az eredmények is, amik igazolták, hogy a CAC-k (és a CFU-Hill sejtek) képesek fagocitózisa, míg az ECFC-k nem. Tovább erősíti a hipotézist, miszerint az ECFC-k – szemben a CAC-okkal – non-myeloid eredetűek, hogy egy nemrégiben publikált tanulmány leírta, hogy krónikus myeloproliferatív betegségben szenvedők véréből származó “early EPC” kolóniák tartalmazták azt a mutációt, amit a betegek keringő fehérvérsejtjei is, ugyanakkor a betegek véréből származó ECFC kolóniák nem tartalmazták a mutációt. Egy 2009-ben közzétett tanulmány tisztázta, hogy a CAC populáció hogyan tesz szert endotél

markerekre. Eredményeik szerint a sejt kultúrába leoltott MNC-k szennyeződésként vérlémezkéket tartalmaznak, melyek az EC-re (is) jellegzetes markereket expresszálnak (CD31; vWF). A vérlémezkéket a CAC-k bekebelezik, majd annak egyes alkotórészeit a saját sejt felszínükre szállítják. Egy későbbi vizsgálat kissé árnyalja ennek a “kontaminációs hipotézisnek” a jelentőségét és azt állítja, hogy ugyan rövid ideig szerepet játszhat a trombocita kontamináció a CAC-k endotél marker expressziójában, de ez a jelenség néhány napon belül “kimerül” és nem járulhat hozzá a több napos CAC-k CD31 expressziójához (1, 200, 227, 229, 231, 241, 250, 252, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269). További fontos különbség a CAC és az ECFC között, hogy a számuk nagyságrendekkel eltér egymástól a vérben (míg a CAC-k a keringő MNC-k kb. 2%-t alkotják, addig az ECFC-k aránya az MNC-ken belül kevesebb, mint 0.01%) (1, 258).

A sejt kultúrában történő EPC tenyésztéssel kapcsolatban megemlíthető még az alkalmazott tápoldatok (EBM-2; medium-199; x-vivo-20) és szupplementumok (agyszövet extractum; 20%-s magzati borjú szérum; VEGF; IGF; bFGF) széles skálája, amely szintén hozzájárulhat a sejt kultúrából származó sejtek diverz fenotípusához/számához/funkciójához (256).

A különböző módszerek által vizsgált/mért EPC populációk közötti diszkrepanciát tükrözik azok a vizsgálatok, amik nem találtak összefüggést a CFU szám és a FC-el mért CD34+/KDR+, illetve CD34+/KDR+/CD133+ EPC-k száma között (továbbá negatív összefüggést találtak a CFU szám és az FC-el mért CD34+/CD133+ szám között) (227, 241, 270).

Összefoglalva: Jelen ismereteink szerint úgy tűnik, hogy az ECFC populáció az egyetlen olyan sejt populáció amelyből olyan endotél sejtek származnak, amelyek képesek in vitro endotéllel bélelt csőhálózatot létrehozni és in vivo hozzájárulni a sérült endotél regenerációjához (231, 250, 252). Az “early outgrowth EPC”-k (másnéven CAC-k) csak indirekt módon járulnak hozzá a vaszkulogenezishez, illetve az endotél regenerációhoz, mégpedig markáns citokin termelő képességüknek köszönhetően (200, 241, 250, 263). A két sejt populáció tehát szinergisztikus módon működik az endotél-regenerációban; a CAC-k angiogén citokin produkciójukkal elősegítik az ECFC-k (és a helyi érett EC-k) proliferációját (200, 263). A CAC populáció KVB-ben játszott szerepét szintén alátámasztja, hogy a számuk összefüggésben áll a KV rizikóval, illetve, hogy isémiával provokált angiogenezis modellben együttadásuk ECFC-el additív módon növelte a neovaszkularizációt (200, 241, 250, 252, 258, 265).

Az áramlásos citometriai vizsgálat (FC) lényege, hogy a vizsgálandó sejt vagy egyéb partikulum (vírus, baktérium, plankton) valamely felszíni vagy intracitoplazmatikus markeréhez (pl. DNS fragmentum; kromoszóma) fluoreszcens festékkel jelölt monoklonális ellenanyagot kötünk. A műszerben található monokromatikus lézerek megvilágítják az adott festéket, ami egy rá jellemző hullámhosszúságú fényt bocsát ki, és ezt a meghatározott spektrumú emittált fényt szenzorok segítségével pontosan detektálni tudjuk. A vizsgálat során a fluoreszcens festékkel jelölt partikulumokat tartalmazó oldat lamináris áramlással elhalad a lézerek előtt (a “hidrodinamikai fókuszálásnak” megfelelően ekkor már egyesével haladnak a partikulumok az oldatban) majd detektorok segítségével rögzíti a gép a partikulumok méretét, granuláltságát, illetve a fluoreszcens festékek által kibocsátott jeleket. A módszer optimális a vérben lévő sejtek vizsgálatára, mivel ezek eleve szuszpendálva vannak (míg a sejt kultúrákban lévő sejteket először le kell választani a felületről, amin nőttek és szuszpendálni kell őket) (271, 272). Az FC vizsgálatokban az EPC-et olyan sejt felszíni marker-kombinációkkal igyekeznek azonosítani, amelyek egyrészt az immaturitásukat (vagyis “őssejt” jellegüket) másrészt az endotél irányába való differenciálódás iránti elkötelezettségüket jelzik. Ez az elv (és a hozzá tartozó praxis, vagyis a CD34 és a KDR kettős jelölés alkalmazása) Asahara vizsgálata óta (ld. fent) nem változott, ugyanakkor a későbbiekben további markereket próbáltak bevonni az EPC-k áramlásos citometriával való identifikálásába (229). Így a CD133 (rágcsálókban: prominin-1) azért került bevezetésre az FC analízisbe, mert úgy gondolták, hogy a korábbi marker kombináció (CD34: elsősorban hematopoetikus sejtek markere, de a mikrovaszkulátúra endotél sejtjei is expresszálják; KDR: elsősorban endotél marker, de expresszálják a megakariociták, a HSC-k, egyes idegrendszeri sejtek, osteoblastok is) jelöli az érfalról a keringésbe “lesodródó” érett endotélsejteket (CEC) is, míg a CD133 a HSC-ken (ezenfelül többféle epitélisejten és szöveti (vese, prosztata, idegrendszeri) őssejten) expresszálódik, de az érett endotélsejteken nem (a sejt kultúrában tenyésztett EPC-k közül a CAC-k és a CFU-Hill kolóniák sejtjei expresszálják, míg az ECFC-k nem expresszálják a CD133-t) (227, 229, 231, 241, 252, 256, 273, 274, 275). Ugyanakkor a keringésből származó hármass pozitív (CD34+/KDR+/CD133+) sejt populációról (amely sejtek szinte mindegyike (99%) expresszálja a CD45-t is, amelyet viszont az EC-k még mRNS szinten sem expresszálnak) egyre inkább az a nézet kezd terjedni, hogy primitív hematopoetikus progenitor sejtek alkotják, amelyek in vitro nem képesek hozzájárulni az endotélképződéshez, a Matrigél modellben (ld. lent) pedig nem hoznak létre tubulusokat (illetve sejt kultúrába oltva őket, nem hoznak létre ECFC kolóniákat) (214, 241, 250, 251, 252, 258, 263). Egyúttal szintén megjegyzendő az a probléma is, hogy a hármass jelöléssel pozitív

sejtek (CD34+/KDR+/CD133+) olyan ritkák a perifériás keringésben, hogy a humán populáció egy részében nem is mérhető a számuk (227, 229). A későbbiekben még többféle sejtfelszíni endotél (CD31 (= PECAM-1); vWF), illetve őssejt (CD117 = c-kit) marker alkalmazása merült fel egyesekben az EPC-k jelölésére, de nyilvánvalóvá vált, hogy minél több antigént vonnak be az EPC azonosításba, annál kevesebb lesz a minden antigénre pozitív sejtek száma (a becslések szerint a CD34+/VEGFR2+ EPC-k a keringő MNC-knek csupán 0.01-0.0001%-t alkotják), illetve, hogy, amennyiben eltérő marker-kombinációkkal identifikálják az EPC-eket, akkor a különféle vizsgálatok eredményei nem lesznek összevethetőek. Jelenleg a CD34 és a KDR kettős jelölés tűnik a legalkalmasabbnak az EPC-k mérésére, mivel a keringő CD34+/KDR+ sejtek koncentrációja számtalan tanulmány szerint fordítottan arányos a KV rizikóval, illetve alacsony számuk prediktora a KV eseményeknek (ugyanakkor mindenképpen kiemelendő, hogy ezidáig nem sikerült megnyugtatóan eldönteni azt a kérdést, miszerint a CD34+/KDR+ sejtek képesek-e endotéllé differenciálódni) (143, 214, 227, 229, 256, 270).

A keringő EPC-k számán (helyesebben koncentrációján) kívül, kiemelt jelentőséggel bír funkcionális aktivitásuk vizsgálata, melynek felmérésére többféle modell került kidolgozásra. Így például kvantifikálható a (némely esetekben TNF- α -al aktivált) érett endotélréteghez hozzákötődő EPC-k aránya (ún. *adhéziós modell*). A *migrációs modellben* két - egymástól mikroporozus membránnal elválasztott - kamra között vizsgálják az EPC migrációs készségét (mely elengedhetetlen a sejtek vaszkulogenezisben való részvételéhez), oly módon, hogy a felső kamrában elhelyezkedő EPC-k a membránon keresztül az alsó kamrába vándorolnak (mely valamely kemotaktikus ágenszt (pl. VEGF, adiponektin, SDF-1)) tartalmaz. Az ún. *Matrigel modellben* (a Matrigel, egy a kereskedelmi forgalomban kapható tumorsejtekből előállított lamininben gazdag anyag, ami az EC-eket háromdimenziós struktúrák (tubulusok) képzésére sarkallja) az EPC-k érett endotélsejtekből álló hálózatokba való beépülésének kapacitását lehet felmérni (megjegyzendő, hogy ebben a modellben a CAC-k - szemben az ECFC sejtekkel - nem képesek tubulus képzésre). Thymus irtott rágszálókban a femorális artéria lekötésével létrehozott *isémia modellben* in vivo vizsgálható az isémia létrehozását követően a jelölt EPC-k beépülése a keletkező érálózatba. Egyes modellek az EPC-k "öregedését" mérik (a sejtosztódások száma egy adott sejtpopuláción belül véges; minél "öregebb" a populáció, annál kevesebb osztódás várható), ezeken kívül ismertek még különböző elveken működő modellek, amik az az apoptotikus EPC-k arányát mérik (230, 231, 241, 256, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285).

Az EPC-k szerepe több vaszkuláris folyamatban igazolt, ezek közül a legfontosabbak: 1, a normál körülmények között is létrejövő endotél károsodás kijavítása (“karbantartó angiogenezis”) - illetve az endotél sérülések regenerációjának elégtelensége esetén kialakuló arterioszklerózis folyamata; 2, kóros körülmények (isémiát követően, illetve daganatképződés során) melletti érújdonképződés. Az endotél réteg a különböző KV rizikófaktorok hatására kezdetben diszfunkcionálissá válik, mely állapotot elsősorban az endotélből felszabaduló vazodilatatív anyagok (pl.: NO) mennyiségének csökkenése és a vazokonstriktor típusú anyagok (pl. endothelin-1) mennyiségének növekedése, illetve az endotél felszínén lévő sejtadhéziós molekulák expressziójának fokozódása jellemez. Utóbbi hatására felerősödik a keringésben lévő fehérvérsejtek endoteliális adhéziója, majd a szubintimális rétegbe történő migrációja, mely az ateroszklerózis egyik kezdeti lépése. A KV rizikófaktorok tartós expozíciója végül az endotél sejtek apoptózisához és a keringésbe való besodródásához vezet (az endotélsejtek keringésbe kerülése más mechanizmusok útján - pl. a granulocitákból kóros körülmények között felszabaduló proteázok hatására - is megtörténhet) (148, 205, 240, 286, 287, 288, 289, 290). Megjegyzendő, hogy az endotélsejtek desquamációja kismértékben normál körülmények mellett is előfordul, és ez a folyamat erősödik fel a kardiovaszkuláris rizikófaktorok, illetve lokálisan egyes terápiás beavatkozások - stent műtétek és a ballon angioplasztika - hatására (a keringésbe sodródott endotélsejtek megnevezése cirkuláló endotél sejt (CEC). Az endotélrétegben keletkezett folytonossági hiány sérülés utáni regenerációja egyrészt a sérülés közelében lévő endotélsejtek migrációjával és osztódásával (ugyanakkor közismert, hogy az endotél sejtek proliferációs kapacitása - az érrendszer egészét tekintve - alacsony, bár egyes lokalizációkban számottevő mértéket is elérhet), másrészt a keringő EPC-knek a sérülés helyére való beépülésével és érett endotéllé differenciálódásával valósulhat meg. Az arterioszklerózis “response to injury” modellje alapján a kórfolyamat egyik kezdeti eleme az endotél strukturális/funkcionális károsodása, amelyet erre adott válaszként követ a folyamat többi lépése (monocyta infiltráció, a “habos sejtek” kialakulása, simaizomproliferáció stb.). Ugyan az EPC-k protektív szerepére az arterioszklerózis szempontjából több indirekt bizonyíték van (1, a cEPC-k száma és az arterioszklerózis rizikófaktorai közötti inverz kapcsolat; 2, az alacsony cEPC szám longitudinális vizsgálatokban emelkedett KV esemény rizikóval jár), és az is igaz, hogy *kísérletes* endotélkárosítás után az EPC-k beépülnek a sérült endotélbe, **de** az EPC-k – legalábbis a legújabb adatok szerint - nincsenek jelen az arterioszklerotikus plakkok területén, így vajmi kevés közük lehet az arterioszklerózis folyamatához. Tovább gyengítik az EPC-k feltételezett szerepét az arterioszklerózis patomechanizmusában azok az eredmények, amik arra utalnak,

hogy az állatkísérletes modellekben a csontvelői MNC kezelés hatása az arterioszklerózis progressziójára nem egyértelműen kedvező, illetve, hogy humán vizsgálatokban a cEPC szám és az arterioszklerózis mértéke közötti összefüggés iránya szintén kérdéses. Az EPC-k - a KVB-en gyakran emelkedett szinttel jelenlévő gyulladáshoz köthető mediátorok (pl. TNF- α) - hatására fokozzák parakrin aktivitásukat (például az arterioszklerózis kialakulásának szempontjából kiemelkedő jelentőségű MCP-1 termelésével), illetve egyes sejtfelszíni adhéziós molekulák expresszióját. Valószínűleg ez állhat a háttérben az előzőekben tárgyalt eredménynek, miszerint az EPC-k az arterioszklerózis szempontjából nem egyértelműen kedvező hatásokat fejtenek ki (az inflammáció és a KVB-k közötti összefüggés tekintetében lásd még az I/1/b alfejezetet) (1, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 138, 139, 140, 148, 205, 239, 241, 250, 255, 263, 286, 287, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296).

Az EPC-k szerepe az isémiát követő neovaszkularizáció (és a mechanikai - arteficiális - endotél károsítást követően létrejövő regeneráció) elősegítésében számos vizsgálatban igazolást nyert (lásd még I/1/g alfejezetet) (1, 143, 231, 240, 241, 262, 287, 297).

A daganatok érképződésében szintén igazolt az EPC-k szerepe. Számos vizsgálat mutatta ki, hogy a daganatos (tüdő-cc.; hepatocelluláris-cc; kolorektális-cc; myeloma multiplex, stb.) betegek vérében emelkedett az EPC szám (az EPC szám növekedése valószínűleg a daganatok által termelt EPC mobilizáló molekulák (pl. VEGF) miatt következik be). Az EPC-k beépülése a tumorok érrendszerébe szintén igazolt (valószínű, hogy ebben a folyamatban mind a csontvelőből származó, mind az érfalban lévő EPC-k szerepet kapnak). További probléma, hogy a daganatok kemoterápiája okozta csontvelő szuppressziót gyakran rekombináns G-CSF-el kezelik, ami fokozza az EPC-k mobilizációját és a tumorok angiogenezisét (hasonló iatrogén probléma merülhet fel az eritropoetin alkalmazásakor is) (216, 237, 238, 295, 298).

I/1/f Az EPC-k számát/funkcióját befolyásoló egyes tényezők; az EPC-k csontvelőből történő felszabadulásának, illetve “homingjának” szabályozása

Miután az EPC-k jelentősége a különféle KV folyamatokban felismerésre került, a kutatások egy új iránya indult el, mely a különféle kórállapotok, genetikai hatások, gyógyszerek, életmódbeli és táplálkozási sajátosságok EPC számra, illetve funkcióra gyakorolt hatásának feltárását tűzte ki céljául. Ezek eredményei mára szinte áttekinthetetlen méretűvé duzzadtak, így a következőkben - a részletekben való elmerülés nélkül - csak a legjelentősebbnek tekintett faktorokról esik szó.

A különböző betegségek és kórállapotok közül elsősorban azokra irányult kiemelt figyelem, amelyek rizikó- illetve protektív faktorai a KV megbetegedéseknek. A **dohányzás** szerepe, mint érrendszeri rizikófaktor közismert. Azonban nem ismert(ek) a pontos mechanizmus(ok) ami(ke)n keresztül megvalósul a cigarettázás okozta érfalkárosodás (felmerül többek között a cigarettafüstben lévő szabadgyökök okozta oxidatív stressz hatása, a vérárvadási rendszer aktiválása, a monociták fokozott endotélhez tapadása majd extravazációja és az endotél funkcionális károsodása (pl. csökkent NO szintézis) is). Több vizsgálat igazolta, hogy a dohányzás dóziszfüggő módon csökkenti a keringő EPC-k számát, migrációs, proliferációs és differenciálódási képességét (ezzel összhangban az EPC szám nőni kezd a leszokást követően). A dohányzás és az EPC szám/funkció közötti inverz kapcsolatot az eddigi vizsgálatok szerint több tényező is mediálhatja (a füst policiklusos aromás szénhidrogénjei; a dohányzóknál jellemzően magas koncentrációban előforduló erősen negatív töltésű LDL frakció (L5); a dohányzás okozta oxidatív stressz; a dohányzóknál jellemzően alacsonyabb szérumban NO tartalma). Érdekes módon, nem dohányzó egészségesekben a passzív dohányzás növeli az EPC-k mobilizációját és számát, ugyanakkor ezek a sejtek funkcionálisan károsodottak. A nikotin, mint a legismertebb dohányfüst összetevő in vitro körülmények között - meglepő módon - fokozza az EPC-k számát, proliferációs-, adhéziós-, migrációs- és érképző képességét, illetve in vivo körülmények között - végtagi érlelőtestet követő neovaszkularizáció vizsgálatában - a nikotin kezelés fokozta az EPC kezelés melletti érújdonképződést. Megjegyzendő, hogy néhány tanulmány a dohányzás és az EPC szám között - a fentiekkel ellentétben - nem talált, vagy éppen ellentétes irányú összefüggést talált (137, 279, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306). Az **életkor** előrehaladtával az KV megbetegedések esélye fokozódik. Ezzel összhangban a kutatások döntő többsége úgy találta, hogy idős korban a keringésben lévő, illetve a sejt kultúrában tenyésztett EPC-k száma és funkcionális kapacitása (migrációs és proliferációs képesség) is alacsonyabb, mint fiatalokban (137, 299, 300, 305, 307, 308, 309). A **hypertonia** az egyik legismertebb KV rizikófaktor. Míg a hipertonia hatása a keringő EPC számra, illetve az EPC-k in vitro kolóniaképző képességére nem egyértelmű, nyilvánvalónak tűnik, hogy a magas vérnyomásban szenvedők EPC-ik funkcionális abnormalitások jellemzik (gyorsabb öregedés, csökkent in vitro proliferációs/adhéziós/migrációs képességek (utóbbit pulmonáris hipertenzióban szenvedőkben mutatták ki)) (299, 305, 309, 310). A **diszlipidémia**, ezen belül az LDL szint emelkedése az ateroszklerózis egyik legjelentősebb rizikófaktora. Több vizsgálat igazolta, hogy a teljes koleszterin és az oxLDL (az LDL-nek az oxidált formája, mely különösen elősegíti az ateroszklerózis folyamatát) csökkenti a VEGF kiváltotta EPC

migrációt, ezenfelül fokozza az EPC-k öregedését és csökkenti adhéziós, illetve érképző képességüket. Ezzel szemben a magasabb HDL (“jó koleszterin”) szint magasabb EPC szinttel párosul és a HDL csökkenti az EPC-k apoptózisát (299, 300, 311, 312, 313). Szintén közismert, hogy a premenopauzális időszakban a nők KV morbiditása és mortalitása alacsonyabb, mint az azonos korú férfiaké, és csak néhány évvel a menopauza után egyenlítődik ki a két nem KV rizikója. Ezzel összhangban a **biológiai nem** szerepe fontosnak tűnik az EPC szám szabályozásában is. Több tanulmány igazolta, hogy a keringő EPC szám magasabb fertilis korban lévő nőkben, mint az azonos korú férfiakban, míg a különbség eltűnik a menopauzát már átélte nők és az életkorukban azonos férfiak között. Ugyancsak több vizsgálat igazolta, hogy a nőkből származó EPC-k kolóniaképző aktivitás, adhéziós és migrációs képességek, illetve a vaszkularizációs potenciál (állatkísérletes modell érlekötést követő vaszkulogenezis vizsgálata) szempontjából mutatott tulajdonságaik alapján funkcionális szempontokból is “értékesebbek”, mint a férfiakból származó EPC-k. Ugyancsak ismert, hogy a menstruáció egyes szakaszaiban eltér a KV események bekövetkezésének rizikója; ezzel összecsengenek azok az eredmények, amik az EPC szám ciklikus változásait írták le a menstruációs ciklus különböző szakaszaiban. Többféle kísérleti megközelítés alapján állíthatjuk, hogy a nemek közötti EPC számban/funkcióban megmutatkozó különbségek leginkább az ösztrogén EPC-kre kifejtett hatásával magyarázhatóak (fokozzák az EPC felszabadulást a csontvelőből; fokozzák az EPC proliferációt; csökkentik az EPC-k apoptózisát; csökkentik az EPC-k öregedését a telomeráz enzim működésének serkentésével). Az ösztrogének okozta EPC mobilizációhoz (vagyis a csontvelőből történő felszabaduláshoz) elengedhetetlen az FGF-2 (229, 231, 282, 305, 312, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321).

A hiperhomociszteinémia - melynek háttérben például genetikai eltérések, egyes B-vitamin hiányállapotok, veseelégtelenség vagy hipotireózis állhat - ismert módon növeli a különböző KVB-k (koronária- és perifériás nagyér keringési zavarok; AMI; stroke) kialakulásának az esélyét. Az összefüggés háttérben a homocisztein kiváltotta endoteliális diszfunkció (pl. csökkent NO termelés), az ateroszklerózis egyes lépéseinek felgyorsítása (leukociták endotélhez tapadása, érfali simaizom növekedés fokozódása), illetve a homocisztein protrombotikus hatása állhat. A magas homocisztein szint gátolja az EPC-k migrációs és proliferációs képességét és az in vitro vaszkulogenezisben nyújtott teljesítményüket és elősegíti az EPC-k öregedését. A keringő EPC szám és a homocisztein szint közötti összefüggést vizsgáló tanulmányok eredményei nem egyértelműek (305, 322, 323, 324). Az **elhízás** szintén széles körben ismert független rizikófaktora a KVB-nek. Több vizsgálat is csökkentnek találta a perifériás EPC-k FC-al mért számát, illetve a CFU-Hill protokollal mért

kolónia képző potenciálját túlsúlyosokban. Az elhízás és az EPC-k közötti kapcsolatot egyes zsírszövetben keletkező hormonok (leptin, adiponectin) magyarázhatják. Egy elhízottak körében végzett vizsgálat a súlycsökkenéssel párhuzamosan a keringő CD34+ sejtek számának növekedését találta (bár megjegyzendő, hogy a CD34+/KDR+ szubpopuláció száma nem változott), így úgy tűnik, hogy az obezitás kapcsán kialakuló EPC szám csökkenés reverzibilis (287, 305, 325, 326, 327, 328, 329). A **diabétesz mellitusban** szenvedőkben a KV események incidenciájának esélye 2-4-szerese az átlag populációban mérhetőnek. Napjainkra többféle módszerrel igazolták, hogy mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek EPC száma csökkent és funkcionális aktivitása (proliferáció, adhézió, érfaépítési készség stb.) károsodott. Az eltérések magyarázata lehet az EPC-eket mobilizáló citokinek (VEGF, SDF-1) és a hipoxia jelző rendszer egyes molekuláinak (HIF-1) diabéteszben észlelhető csökkent felszabadulása, illetve a csontvelő csökkent válaszkészsége bizonyos EPC mobilizáló hatású molekulákra (pl. G-CSF). Továbbá, in vitro körülmények között az EPC sejtek diszfunkcióját (károsodott proliferáció, migráció, tubulusképző készség), fokozott apoptózist és a “homing” folyamatának (ld. lent) zavarát mutatták ki a diabéteszben nagy mennyiségben keletkező ún. glikációs végtermékek (advanced glycation end products) közvetlen hatására. Hasonlóan, egészségesekből származó CAC és ECFC sejtek inkubációja magas glükóz koncentrációjú közeggel csökkenti a sejtek proliferációs, migrációs és tubulusképző képességeit (287, 299, 305, 317, 330, 331). A **krónikus veseelégtelenség** szintén rizikófaktora az emelkedett KV morbiditásnak és mortalitásnak. Veseelégtelenségben a tanulmányok zöme csökkent EPC számot és funkciókat talált, illetve a dialízis kezelés melletti EPC szám növekedésről számolt be (bár az eredmények nem egyértelműek ebben a tekintetben és egyesek arra utalnak, hogy a dialízis fajtája (hemo- vs. peritoneális dialízis) is jelentőséggel bír) (300, 332, 333, 334, 335). A **reumatoid artritiszben** szenvedő betegeknek kb. 2-5-szörös esélye van arra, hogy valamilyen KV betegségük alakuljon ki. Érdekes módon ebben a betegpopulációban nem egységesek az eredmények az EPC-k szerepével kapcsolatban (egyesek csökkent, mások emelkedett EPC számot találtak) (336, 337, 338). A **fizikai aktivitás** jótékony hatása az össz- (és ezen belül a KV) morbiditásra és mortalitásra jól ismert. Úgy tűnik, hogy ez a hatás csak kb. 50%-ban magyarázható a fizikai aktivitás kedvező hatásával a tradicionális KV rizikófaktorokra (obezitás, hipertenzió, vérlipidek stb.). Ugyancsak ismert, hogy a fizikai aktivitás az egyik leghatékonyabb módja a KV mortalitás csökkentésének (például hatékonyabb mint a dohányzásról való leszokás, a vérnyomás kontrollja, az ω 3 zsírsavak szupplementációja vagy a dietetikai ajánlásoknak megfelelő étrend fogyasztása). Az összefüggés dózis-függő, vagyis több mozgás nagyobb csökkenést okoz a

teljes (és a KV) mortalitásban, mint a kevesebb. Számtalan vizsgálat igazolta, hogy a fizikai aktivitás növeli a keringő EPC számát és/vagy funkcióját egészséges és KV szempontból már érintett betegekben is (135, 287, 305, 339, 340, 341, 342, 343, 344). A **zöld-tea fogyasztás** számos epidemiológiai vizsgálat szerint csökkenti a KV morbiditást és mortalitást. Ennek hátterét a zöld teában lévő catechinek többféle mechanizmussal megvalosuló kardioprotektív hatása (lipid felszívódás gátlása; a vér lipidprofiljának kedvező irányú megváltoztatása; antitrombotikus hatás; inzulin szenzitivitás fokozása; endoteliális NO szintézis fokozása) magyarázhatja. A zöld tea hatását az EPC-kre több vizsgálat is elemezte, azonban az eredmények nem egyértelműek (305, 345, 346). Ismert a mérsékelt alkohol fogyasztás protektív hatása a KV morbiditásra és mortalitásra. A különböző alkohol tartalmú italok eltérő mértékben vannak hatással az érrendszerre. Úgy tűnik, hogy a **vörösbor** kardioprotektív hatása a benne lévő számos - elsősorban polifenol szerkezetű - bioaktív anyag (például a resveratrol) miatt felülmúlja a többi alkoholos italét. Mind humán vizsgálatokban, mind állatkísérletekben igazolták, hogy a vörösbor fogyasztás, illetve az izolált resveratrol adagolás fokozza az EPC-k számát és funkcionális aktivitását, illetve csökkenti azok öregedését és apoptózis gyakoriságát (279, 287, 305, 347, 348, 349). A **szálló por** 2.5 μm -nél kisebb átmérőjű részecskéket tartalmazó frakciójának ($\text{PM}_{2.5}$ - mely főleg a fosszilis tüzelőanyagok égetése (közlekedés, ipar, erőművek, háztartások fűtése és főzés, illetve egyes területeken a biomassza égetése) során keletkezik) expozíciója igazoltan emeli mind a KV események rizikóját, mind az össz-mortalitást. A $\text{PM}_{2.5}$ expozíció többféle módon befolyásolja a KV rizikót, így például növeli a vérnyomást; protrombotikus hatású és szisztémás gyulladást okoz. Egy nemrégiben publikált vizsgálat - mely embereken, illetve rágcsálókon nézte a $\text{PM}_{2.5}$ expozíció hatását a KV rizikófaktorokra - eredményei szerint a PM expozíció csökkentette a FC-el mért keringő EPC számot (350, 351, 352, 353). Számos - zömében KV megbetegedések, illetve rizikófaktorok kezelésére használt - **gyógyszer** hatását vizsgálták a keringő EPC-k számára, illetve funkcionális aktivitására. Tekintve a NO és a hatására keletkező cGMP kiemelt szerepét mind az EPC mobilizációban, mind a "homing" folyamatában (ld. lent), nem meglepő, hogy a cGMP lebomlását katalizáló *PDE5 enzim* (mely a csontvelőben is expresszálódik) *inhibitorai* (az erektilis diszfunkció kezelésében is használatos hatóanyagok) fokozzák a keringő EPC számot. Az *AT₁ antagonistá* típusú vérnyomáscsökkentők ("sartan"-ok) - legablábbis a tanulmányok nagyrésze szerint - szintén kedvező hatással bírnak az EPC számra, illetve funkcióra (kolónia képző képesség fokozása; EPC öregedés csökkentése a telomeráz aktivitás fokozásával), ráadásul ezek az effektusok függetlenek a vérnyomáscsökkentő hatástól. Az eddigi vizsgálati eredmények szerint az *ACE*

inhibitorok közé tartozó vérnyomáscsökkentők szintén emelik a keringő EPC számot (illetve fokozzák a csontvelői mononukleáris sejtek EPC-é differenciálódását in vitro körülmények között), és ezirányú hatásuk szintén független a vazodilatátor/hemodinamikai hatásaiktól. Az antihipertenzívumok másik nagy családjába (Ca^{2+} -csatorna blokkolók) tartozó nifedipin-el, nifedipin-el és benidipin-el végzett in vitro vizsgálatok szerint a Ca^{2+} -csatorna blokkolók fokozzák az EPC sejtek differenciálódását, a keringő EPC-k számát, migrációs és kolóniaképző képességeit és az érett endotélhez való kitapadásukat. A β -blokkolók EPC-kre való hatását viszonylag kevesen vizsgálták, és ezen vizsgálatok eredményiből sem vonható le egyértelmű következtetés. Az elsősorban koleszterincsökkentőként használt, de közismerten pleiotrop (pl. trombocita aggregáció gátló; endotél NO termelését fokozó; vaszkuláris gyulladást csökkentő; érfali simaizom proliferáció csökkentő) hatású *sztatínok* a legtöbb vizsgálat szerint növelik az EPC számot, elősegítik a “homing” folyamatát, fokozzák az EPC-k migrációs képességét, anti-apoptotikus hatásuk van, stb. (bár az eredmények nem teljesen konzisztensek). Az *aszpirin* - mint a KV események primer és szekunder prevenciójában széles körben alkalmazott terápiás szer - magas koncentrációban és in vitro körülmények között vizsgálva kedvezőtlen hatással van az EPC-k migrációs, adhézis, proliferatív és vaszkulogén képességeire, míg “fiziológiás” koncentrációban fokozza az EPC-k migrációs és adhézis potenciálját és késlelteti öregedésüket. A *tiazolidin-dion* típusú antidiabetikumok (másnéven glitazonok vagy peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR γ) agonisták) szintén kedvező hatást fejtenek ki az EPC számra, illetve funkcionális aktivitásra. Az *inzulin* (melynek vércukorszint szabályozó szerepe mellett az endotélre kifejtett jótékony hatásai (endoteliális NO termelés fokozása; endoteliális adhézis molekula expresszió csökkentése; általános anti-aterogén hatás) is ismertek) pótlás diabéteszes betegekben valószínűleg többféle hatásmechanizmussal (vércukorszint csökkentés; NO szintézis fokozása; IGF-1 receptoron kifejtett hatások) javítja az ebben a betegpopulációban jellemzően károsodott EPC funkciókat. A hiperinzulinémia - ami a 2-es típusú DM-ben gyakran tapasztalható - azonban káros hatású az EPC-kre. Összefoglalásképpen elmondható, hogy a KV betegségek és rizikóállapotok kezelésére szolgáló gyógyszerek zöme kedvező hatást fejt ki az EPC-kre is (229, 231, 299, 305, 317, 354, 355).

A **pszichoszociális stressz** hatását az EPC számra Fischer és mtsai. (2009) vizsgálták a közelmúltban. Eredményeink szerint a $CD34^+/CD31^{\text{alacsony expresszió}}$ antigén profilú EPC-k száma, főleg a 36-46 éves korosztályban, inverz módon viszonyult a pszichoszociális stressz (pl. “erőfeszítés-jutalom egyensúlytalanság”; a munkatársaktól kapott szociális támogatás alacsony mértéke) szintjéhez (287, 305, 356).

Közismert, hogy a major KV események (AMI, stroke, hirtelen szívhalál) **diurnális eloszlása** nem egyenletes; ezen események bekövetkeztetésének rizikója az ébredés után (délelőtt) a legmagasabb. A keringő EPC szám reggeltől-kora délutánig alacsony, estére pedig megemelkedik (ennek hátterében vsz. a keringő EPC számot befolyásoló faktorok (például G-CSF, SDF-1) napszaki ingadozása áll). Vagyis - legalábbis teoretikusan - elképzelhető, hogy a major KV események rizikójának napszaki ingadozásáért - többek között - az EPC-k diurnális változásai is felelősek (143, 357, 358).

Az EPC szám **genetikai** meghatározottsága - nem meglepő módon - szintén igazoltnak tűnik. Whittaker és mtsai. (2008) egészséges, illetve koronária beteg szülők és felnőtt, egészséges gyermekeik FC-el mért EPC számát, illetve a sejt kultúrában kinövő EPC-k számát hasonlították össze. Szignifikáns korrelációt sikerült kimutatni a sejt kultúrában mért sejtszám tekintetében az egészséges szülők és egészséges gyermekeik-, illetve a CAD-ban szenvedő szülők és egészséges gyermekeik közötti összehasonlításokban (ugyanakkor az FC-el mért CD133+/KDR+, illetve CD34+/KDR+ EPC populációkba tartozó sejtek számának vonatkozásában a korrelációk már nem voltak egyértelműek). Eredményeiket a szerzők úgy értékelték, hogy az EPC számot - legalábbis részben - genetikai tényezők határozzák meg (359). Az SDF-1 (másik nevén CXC kemokin ligand 12 (CXCL12)) és receptora a CXC kemokin receptor 4 (CXCR4) fontos szerepet játszanak a csontvelői őssejtek mobilizációjában, differenciációjában és homingjában (ld. lent). Az SDF-1 és a CXCR4 jelentőségét az érképződésben jól mutatják azok az állatkísérletek, melyekben inaktiválták az SDF-1, illetve a CXCR4 génjét. Az ilyen egerek - az agyi és gasztrointesztinális vaszkulátúra fejlődési zavarai, illetve a hemopoezis elégtelensége miatt - a korai embrionális időszakban meghaltak. Fordítva, állatkísérletekben az SDF-1 géntranszfer fokozta a keringő EPC-k és a HSC-k számát, illetve az isémiás szövetekben észlelhető SDF-1 expresszió fokozódás serkentette az EPC-knek az isémia helyén való felszaporodását (ezzel összhangban az eddigi - humán - vizsgálatok szerint a plazma SDF-1 szintje fordított arányban áll a keringő EPC számmal, amit valószínűleg a magas SDF-1 szint melletti fokozott EPC homing (vagyis a már keringésben lévő EPC-k endotélbe való beépülése, és így a keringésben lévő állomány csökkenése) magyaráz). Az SDF-1 génjének egy SNP-je (rs2297630) hatással van az SDF-1 szintjére és az EPC-k számára, mely igazolja, hogy egyes genetikai hatások szerepet játszanak az EPC szám befolyásolásában (137, 360). A teljes genomra kiterjedő asszociációs (GWA) vizsgálatok a 9p21 lókuszon elhelyezkedő egyes szekvencia varianciák és a KVB-k rizikója közötti összefüggésre hívták fel a figyelmet. A közelmúltban egy vizsgálat egy ezen a kromoszóma szakaszon elhelyezkedő SNP (rs1333049) és az EPC szám közötti

összefüggéseket vizsgálta, de nem sikerült összefüggést kimutatnia (361). Egy, a kinezin-szerű protein-6 génjében található SNP (rs20455) és a KVB rizikója közötti kapcsolatot is leírásra került (bár az eredmények nem ellentmondásmentesek). Ennek nyomán Davani és mtsai. (2010) elemezték a fenti polimorfizmus hatását az EPC számra AMI-n átesett betegek körében. A szerzők összefüggést találtak a fenti SNP és az AMI során történő EPC mobilizáció mértéke között (362, 363). A **malignus daganatok** hatását az EPC számra fentebb már említettem (lásd az I/1/e alfejezetet).

Az EPC-k **felszabadulását** a csontvelőből számtalan biológiai ágens szabályozza. Az EPC-k (és a HSC-k és az MSC-k is) a csontvelő ún. “niche” (= fülke, falzug) régióiban, a csontvelő stroma sejteihez kötődve nyugalmi állapotban helyezkednek el és különféle szignálok hatására aktiválódnak és lépnek ki a keringésbe (“mobilizáció”). Kétfajta “niche” ismert: az oszteoblasztikus (endoszteális), illetve a vaszkuláris “niche”, melyben a már valamilyen differenciálódási irányban elkötelezett ő- illetve progenitor sejtek találhatóak. Az oszteoblasztikus niche-t oszteoblasztok és egyéb mezenchyma eredetű sejtek (fibroblasztok, adipociták, retikuláris sejtek) alkotják, melyek az őssejtek számára olyan környezetet biztosítanak, amely megóvjá őket az aktiválódástól (az oszteoblasztok szerepe a folyamatban állatkísérletekben igazolt: az oszteoblaszt depléció csökkentette a csontvelőben lévő HSC-k számát, aktivációjuk pedig növelte a csontvelői HSC számot). A különböző őssejt populációk számos molekulával dokkolódnak a csontvelő stroma sejtszövetéhez (például: c-Kit (ligandja a stromasejten: mKitL); CXCR4 (ligandja a stromasejten: SDF-1); $\alpha 4\beta 1$ integrin (ligandjai a stromasejten: VCAM; osteopontin; fibronectin); stb.). A vaszkuláris niche kevésbé jól ismert és definiált terület. Ami biztosan ismert, hogy a csontvelő fenesztrált endotélje specializálódott az őssejtek proliferációjának, differenciációjának, illetve a keringésbe való kiáramlásának irányítására (az őssejtek csontvelői endotélhez való kapcsolódásának molekuláris háttere részben szintén ismert (pl. az őssejteken expresszálandó VLA-4 ($=\alpha 4\beta 1$ integrin) kapcsolata a csontvelői endotélben expresszálandó VCAM-1-el)). A hipoxiás szövetekben felszaporodik a HIF-1 heterodimer protein, mely a DNS szabályozó régióhoz (ún. HRE - hypoxia response elements) kötődve számos gén átíródását befolyásolja (az endotélben expresszálandó gének kb. 2%-a áll HRE szabályozás alatt). A HIF-1-nek a vaszkulogenezis szabályozásában játszott szerepét erősen alátámasztja az a tény, hogy a HIF-1 KO egerek az embriogenezis során (amikor a vaszkulogenezis a fő érképző mechanizmus) meghalnak a terhesség közepideje során, illetve, hogy számos EPC mobilizáló hatással rendelkező fehérje (például: VEGF; SDF-1 (= CXCL12); EPO; PIGF) átíródását fokozza a HIF-1. A VEGF és az SDF-1 hatására is (a PI3K/Akt/eNOS úton) a csontvelői

stromasejtekben NO keletkezik, ami aktiválja a MMP9 enzimet, amely lehasítja stroma sejteken lévő membrán kötött Kit ligandot (mKitL) és szolubilis Kit ligand keletkezik (sKitL) mely bekötődik az EPC-n lévő receptorához (c-kit = CD117). Ennek hatására az EPC sejtek a vaszkuláris niche területére vándorolnak, ahol aktiválódnak és megindul proliferációjuk (ezenfelül az MMP9 az SDF-1 és CXCR4 receptor közötti kapcsolat hasításával is hozzájárul az EPC mobilizációjához). A G-CSF okozta EPC mobilizáció mechanizmusa nem teljesen ismert, de szerepe van benne a különböző csontvelői proteázok (MMP-2; MMP-9, elasztáz, DPPIV stb.) aktiválásának, melyek széthasítják a progenitor sejtek és az oszteoblasztok közötti kötéseket; ezenfelül csökkenti az SDF-1 (stroma sejteken) és receptora a CXCR-4 (progenitor sejteken) között létrejövő kapcsolat erősségét, mivel mindkét fehérje expresszióját elnyomja (216, 229, 231, 250, 255, 256, 263, 287, 291, 305, 317, 320, 336, 354, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377). Az EPO kiváltotta EPC mobilizáció egyrészt az EPO hatására keletkező NO, másrészt az EPO kiváltotta fokozott VEGF szintézis (és ennek eredményeként további NO felszabadulás révén) valósul meg (a folyamatban az EPO mindkét ismert receptora részt vesz (EPO-R; β -CR); utóbbi receptornak a VEGFR2-al interakciója szükséges az EPO általi EPC mobilizáláshoz és a VEGF által kiváltott NO szintézishez is) (305, 378). A fentebb már tárgyalt KV gyógyszerek (pl. sztatinok; ösztrogének; sartanok; PPAR γ agonisták stb.) hatása az EPC mobilizációra nagyrészt szintén a PI3K/Akt/eNOS útvonalon valósul meg. A fizikai aktivitás kiváltotta EPC felszabadulás hátterében a fokozott endotéliális NO termelés, illetve a vázizomzat VEGF szintézisének növekedése áll (229, 287, 291, 305, 367, 379).

A csontvelőt beidegzik a szimpatikus idegrendszer posztganglionáris neuronjainak noradrenerg (és dopaminerg) rostjai, ezenfelül afferens érző rostok erednek belőle, melyek a gerincvelőben végződnek (ezek a rostok SP és CGRP immunopozitívak). A rostok - amik a tápláló artériákat kísérve lépnek be a csontvelőbe - dús ágrendszerben végződnek, melyek a "niche" régiókat is eléri. A csontvelő aktivitásának idegrendszeri szabályozására klinikai jelek is utalnak: gerincvelő sérültekben a hematopoezis a sérülés alatti területek által beidegzett csontokban csökkent mértékű. Számos vizsgálati eredmény utal rá, hogy a noradrenalin és a dopamin befolyással van a csontvelői őssejtpopulációk - többek között az EPC-k - csontvelői mobilizációjára is (így például a diabétes mellitust kísérő neuropátia a csontvelőben a szimpatikus idegrendszeri rostok denzitásának kifejezett mértékű csökkenésével - ezzel párhuzamosan alacsonyabb csontvelői noradrenalin szinttel - jár együtt, ami az EPC mobilizáció zavarában is megnyilvánul) (356, 372, 375, 380, 381, 382, 383, 384).

Az endotélkárosodást követően a keringésben lévő EPC-k kitapadása, majd beépülése a neovaszkularizáció helyén/re (az ún. “**homing**” - mely folyamat, mind mechanikai, mind molekuláris hátterét tekintve sokban hasonlít a fehérvérsejtek aktivált endotélhez való kitapadáshoz/transzmigrációjához) az EPC-k életciklusának fontos része. A folyamat kezdetén a károsodott endotél, illetve a sérülés helyén összegyűlő trombociták olyan molekulákat szekretálnak (pl. HIF-1; SDF-1; VEGF; HMGB1; stb.), melyek az EPC sejteket aktiválják és különböző sejt-sejt adhézióért felelős molekulák expressziójára sarkallják (pl. β 1 és β 2 integrinek, CXCR4). A hipoxiás szövetekből felszabaduló molekulák közül egyesek (SDF-1; VEGF; MCP-1) kemoattraktánsként működnek, vagyis az EPC-knek a hipoxiás grádiens irányába történő vándorlását vezénylik. Az isémia fokozza az endotélsejtek felszínén egyes sejt-adhéziós fehérjék szintjét (pl. ICAM-1; VCAM; P-selectin), amelyekkel aztán az EPC-k interakcióba lépnek (az ICAM-1 esetében az EPC lévő komplementer molekula a β 2 integrin, a VCAM esetében a VLA-4, a P-selectin esetében a PSGL-1), és kötődnek az érett endotélhez (142, 143, 216, 229, 231, 255, 287, 263, 364, 372, 385, 386, 387, 388).

A VEGF kitüntetett szerepe az EPC-k mobilizációjában és “homing”-jában bizonyított. Ezenfelül az utóbbi években egyre több adat gyűlt össze, melyek arra utalnak, hogy a VEGF - mely számos központi idegrendszeri struktúra különböző típusú sejtjeiben expresszálódik - szerepet játszhat a depresszió patogenezisében is. Erre a depresszió neurotrofikus modellje ad magyarázatot, amely szerint depresszióban bizonyos agyi területek - elsősorban a hippokampusz és a prefrontális kéreg - atrofizálódnak. Ezzel párhuzamosan krónikus stressznek kitett állatok, illetve szuicidiumot elkövetők hippokampuszában és prefrontális cortexében a BDNF expressziója csökkent (illetve depressziós betegek szérumában is csökkent a BDNF szint, ami a sikeres kezelés mellett normalizálódik). Az utóbbi években kezd világossá válni, hogy a BDNF mellett a VEGF is szerepet játszik a depresszió patomechanizmusában. Erre a következő vizsgálati eredmények utalnak: **1**, a VEGF (és receptorának) szintje csökken stressz hatására az agyban; **2**, a VEGF-nek antidepresszív hatása van állatmodellekben; **3**, a depresszióra genetikailag fogékonyabb rágcsálókban (“Flinders Sensitive Line” patkányok) csökkent a VEGF szintje a hippokampuszban és a frontális cortexben a kontrollként használt “Flinders Resistent Line”-ből származó patkányokkal való összehasonlításban (de nem volt különbség két törzs szérum VEGF szintjében); **4**, ECT kezelés szignifikánsan emeli a hippokampusz VEGF szintjét, **5**, állatkísérletekben többféle AD (SSRI; SNRI) neurogén és a viselkedésben jelentkező hatásához szükséges volt a VEGF jelátvitel intaktságára, illetve az AD kezelés fokozta a VEGF szintet a hippokampuszban; **6**, a VEGF serkenti a neuronok proliferációját a hippokampuszban. Depressziós betegekben a VEGF szérum szintjét (illetve mRNS-ének szintjét perifériás leukocitákban) egyes vizsgálatok - volt amelyikben *remisszióban lévő* depressziós betegeket vontak be - emelkedettnek, mások (köztük a miénk is) változatlanok találták. Megjegyzendő, hogy az egyik vizsgálat, amelyik emelkedettnek találta a depressziós csoport egészében a VEGF szintet, nem tudott különbséget kimutatni a családi anamnézissel nem rendelkező betegek és a kontrollok között. Ezidáig két genetikai vizsgálat történt, amelyek a VEGF génjének polimorfizmusai és a depresszió, illetve az antidepresszívumokra adott válasz közötti összefüggéseket vizsgálták. A vizsgálatok szerint a VEGF 2578 C/A polimorfizmus hatással van a terápia rezisztenciára (ez az SNP befolyásolja a VEGF szintet is, a CC genotípus

magasabb VEGF szinttel járt, mint az AA). Egy másik vizsgálat a VEGF génben hét SNP-t, illetve a belőlük képzett haplotípusokat vizsgálva nem talált összefüggést ezek és az SSRI kezelés hatékonysága között (107, 320, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400).

I/1/g Az EPC-k, mint a KV betegségek kimenetelének, illetve a KV eseményeknek a markerei. Az EPC-k felhasználhatósága a KVB-k terápiájában

Mint az előzőekben tárgyaltuk a keringő EPC szám - legalábbis a vizsgálatok zöme szerint - csökken számos KV rizikófaktor jelenléte mellett (és fordítva: nő a KV szempontból protektív tényezők jelenléte mellett). Ugyanakkor megemlítendő, hogy a vizsgálatok egy része nem erősítette meg ezt az összefüggést. Így például egy vizsgálatban - amely több mint 500 személyben vizsgálta sejttenyészetben az ac-LDL+/lektin+ EPC-k számát, valamint azok kolóniaképző aktivitását CFU-Hill metódussal - az EPC szám és a KV rizikó (Framingham pontszám alapján) **pozitív** irányú összefüggést mutatott. Hasonlóan **pozitív** irányú összefüggés mutatkozott az EPC szám és a hipertónia/triglicerid szint/HbA1c szint között, illetve nem volt szignifikáns összefüggés az EPC szám és olyan KV rizikófaktorok között, mint a dohányzás, az elhízás vagy az LDL koleszterin szint (a CFU-Hill módszerrel mért kolóniaképző képesség nem korrelált sem a Framingham pontszámmal, sem a KV rizikófaktorok zömével) (137).

Felmerül a kérdés, hogy prospektív (longitudinális) vizsgálatokban a csökkent EPC szám előrejelzi-e a KV események/betegségek rizikóját, illetve korrelál-e egyéb a KV rendszer károsodására utaló markerrel. Több longitudinális vizsgálat történt melyek eredményei szerint az alacsony EPC szám és/vagy a csökkent kolóniaképző kapacitás fokozott KV rizikóval, illetve a KV károsodások nagyobb mértékű progressziójával jár együtt (és ez úgy is érvényes maradt, ha a klasszikus KV rizikófaktorok szerepét is figyelembe vették) (138, 139, 140, 141, 294, 299, 303).

Számos tanulmány vizsgálta, hogy van-e összefüggés a keringő EPC szám (vagy az EPC-k egyéb tulajdonságai (pl. kolóniaképző aktivitás)) és a KV rendszer károsodására utaló egyéb biológiai markerek (például FMD; “karotisz intima-média vastagság” (CIMT; ami független prediktora a koronária-betegségnek, illetve a stroke-nak); intrakoronáriás acetilkolin teszt (az ACh normál endotélium mellett dilatációt, károsodott endotél mellett konstriktiót okoz a koronáriákban); CT-el mért koronária kalcifikációs index, illetve hasi aorta kalcifikáció mértéke) között (401, 402, 403). A legkülönbözőbb betegpopulációkban történt vizsgálatok eredményei többségükben kimutatták, hogy a csökkent EPC szám és/vagy

funkcionális aktivitás és/vagy kolóniaképző aktivitás korrelál a KV rendszer károsodásával, illetve a különböző módszerekkel mért endotélkárosodással (257, 329, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 403, 414).

Érdekes, hogy míg a KV betegségek rizikófaktorai csökkent EPC számmal/funkcióval járnak együtt, addig az akut KV események (AMI, stroke) kapcsán - bár az eredmények korántsem egyértelműek - úgy tűnik, hogy mobilizálódnak az EPC-k (illetve egyéb csontvelő eredetű őssejt populációk) (299, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421).

Mivel a vizsgálatok nagyrésze az EPC számot/funkciót csökkentenek találta a fokozott KV rizikóval kapcsolatos állapotokban, logikus, hogy felmerült a kérdés, lehet-e az EPC-vel "kezelni" a különböző KV betegségeket. A kérdés megválaszolására számos preklinikai és klinikai vizsgálat történt (utóbbiak leginkább obstruktív végtagi artériás betegségben szenvedőkben és AMI-n átesett betegek között történtek). A preklinikai vizsgálatokban valamilyen módon károsították az endotél (pl. felfújt katéter-ballonnal), majd jelölt (például "green fluorescent protein" expresszió; a bakteriális β -galaktozidáz kódoló gén (lacZ) expresszió) EPC-eket jutattak a keringésbe. A jelölt EPC-eket később detektálni lehetett a sérülések helyén, vagyis - az endotélbe való beépülésükkel - az EPC-k elősegítették a reendotelizáció folyamatát, ezzel párhuzamosan csökkentették a "neointimális hiperpláziát" (vagyis az endotél barrier sérülését követő eseménysort: 1, a sérülés helyén a gyulladással sejtek és vérlemezkék tömörülése, aktiválódása; 2, az általuk szekretált bioaktív molekulák hatására létrejövő simaizomsejt proliferáció/migráció az intimális rétegbe/extracelluláris mátrix szintézis), mely a vaszkuláris beavatkozásokat követő arterioszklerotikus szövődmények előállapota (1, 231, 240, 241, 262, 287, 291, 297, 422, 423, 424, 425, 426). Ugyanakkor vannak vizsgálatok, melyeknek az eredményei megkérdőjelezzik a csontvelőből származó sejtek szerepét a mechanikus eredetű endotélkárosodást követő regeneráció folyamatában, és azt állítják, hogy a csontvelőből származó sejtek extrém ritkán alakulnak valódi endotéllé, illetve érfali simaizomsejtté, és mindössze a csontvelőből származó és a monocita-makrofág irányban elkötelezett (és simaizomsejt, illetve endotél markereket csak igen ritkán expresszáló) csontvelő eredetű sejtek figyelhetők meg a regeneráció kezdeti időszakában (427).

Egy nemrégiben közzétett publikáció az EPC-k egy másik KV rizikócsökkentő tulajdonságára derített fényt. A vizsgálat eredményei szerint, artériás trombózis modellben az EPC kezelés csökkentette a keletkező trombus méretét, és ezzel javította a keringési viszonyokat (ezenfelül az EPC-k beépültek a sérült carotisz endotélbe, és -- szemben a kontrollként használt perifériás vérből származó MNC-vel -- gátolták a vérlemezkék

aktivációját és aggregációját az általuk termelt PGI₂ segítségével (a PGI₂ (melyet az EC-k is termelnek) emellett gátolja a vérlemezkék endotélhez és kollagénhez tapadását is)) (428, 429).

A különböző végtagi isémia modellekben és végtagi artériás keringési zavarban szenvedők között végzett klinikai vizsgálatokban az EPC-k szervezetbe juttatása fokozta az isémiás terület (végtag) perfúzióját, a klinikai vizsgálatokban pedig csökkentette az amputációs rátát, a betegek által jelzett fájdalmat és emelte a szöveti oxigenizáció mértékét (231, 265, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436). Más vizsgálatok az AMI utáni regenerációban vizsgálták a csontvelő eredetű MNC-k, illetve ezen a populáción belül az EPC-k szerepét. Úgy tűnik, hogy mindkét populáció hatékony lehet a károsodott szívizom regenerációjában (a csekély számú vizsgálat, ami összehasonlította a két populáció hatékonyságát, az EPC-eket találta hatékonyabbnak). Az EPC populáció az AMI modellekben pleiotrop hatást fejt ki (így nemcsak a sérült endotél regenerálja, de transzdifferentiálódhat artéria falban lévő simaizomsejtté, illetve szívizomsejtté is; ezenfelül az általa szekretált citokinek segítségével fokozza a csontvelői őssejt populációk felszabadulását) (231, 299, 433, 437). Az EPC-k - az eddigi (zömében preklinikai) vizsgálatok eredményei szerint - hasznosak lehetnek az isémiás stroke kezelésében is (433, 438, 439).

Az intervencionális kardiológia már korábban is használt különböző anyagokkal (például sejtosztódást gátló sirolimus és paclitaxel) bevont sztenteket (ún. “drug eluting stent”-k), ezek gátolják a neointima képződést a simaizom proliferáció és migráció csökkentésével, de - értelemszerűen - késleltetik a sztent endotelizáció folyamatát is. Az utóbbi években elindult a monoklonális CD34 antitestekkel bevont stentek vizsgálata, amelyek képesek a keringésben lévő EPC-k “befogására”, és így az endotelizáció felgyorsítására. A vizsgálatok eredményei nem egyértelműek, és valószínűsítik, hogy egyes észlelt mellékhatások (resztenózis, intima hiperplázia) mögött az a jelenség állhat, hogy a keringésből “befogott” CD34+ sejtek között nemcsak EPC-k, de keringő simaizom progenitor sejtek, illetve gyulladáshoz vezető folyamatokat elindító fehérvérsejtek is lehetnek. Így egyelőre ugyancsak nem tisztázott, hogy a koronária intervenció utáni regenerációs folyamatokban az EPC-k hatása inkább hasznos vagy inkább káros (262, 263, 299, 440, 441). Az EPC-el végzett terápia veszélyeire egyéb vizsgálatok is felhívták a figyelmet. Így néhány eredmény arra utal, hogy az EPC-terápia mellett - bizonyos állatkísérletes modellekben - felgyorsulhat az arterioszklerózis üteme. A jelenség hátterében valószínűleg az állhat, hogy az EPC sejtek között proinflammatorikus citokinek termelő monocita prekursorok, illetve a későbbiekben simaizomsejtté differenciálódó MSC-k is voltak. Ismert, hogy az endotélkárosodás helyéhez kitapadt vérlemezkék csökkentik a CD34+ sejtpopuláció egészében az endotél irányba való

differentiálódást, továbbá felgyorsítják a CD34+ populáció egy részének átalakulását habos sejtekké; így a CD34+ populáció KV szempontból káros hatásai a sérülés mikrokörnyezetében uralkodó viszonyoktól is függhetnek. Egy további fontos akadálya lehet az EPC terápiának, hogy az teoretikusan elősegítheti a tumorok vaszkularizációját, illetve a metasztázis képződést, így mielőtt klinikai rutinná válhatna az EPC terápia a különböző KVB-ben, ki kell zárni ezt a lehetőséget is (1, 263, 291, 292, 442).

I/2 A vizsgálat célja

A vizsgálat a fentiekben nagyvonalakban ismertetett két premisszából (1: a major depresszió a KVB-k (független) rizikófaktora; 2, a keringő EPC-k számának csökkenése markere (és/vagy mediátora) a fokozott KV rizikónak) feltételezhető összefüggés igazolását tűzte ki célul, vagyis azt igyekeztünk kideríteni, hogy a hangulatzavarokat kísérő fokozott KV rizikó magyarázható-e az EPC szám csökkenésével. Míg az EPC-k szerepét a legkülönbözőbb KV rizikóállapotokban vizsgálatok százai igyekeztek tisztázni (ld. fent), hangulatzavarban szenvedők között először munkacsoportunk vizsgálta a keringő EPC számot. A vizsgálatban mértük egyes az EPC számot befolyásoló molekulák (VEGF és TNF- α) szintjét - melyek nem mellesleg szerepet játszhatnak a depresszió egyes neurobiológiai megközelítései szerint annak patogenezisében is -, hogy kiderítsük, hogy - amennyiben eltér a beteg- és a kontrollcsoport EPC száma -, akkor milyen molekuláris mechanizmusok állhatnak az eltérés hátterében (129, 255, 250, 398). Mértük továbbá a CRP szintet, amely a KV rizikó egyik legmegbízhatóbb markere/prediktora (lásd az I/1/b alfejezetet).

I/3 Anyag és módszer

A vizsgálatba - a DSM-IV. szerint diagnosztizált - major depressziós epizódban szenvedő betegeket vontunk be. A depresszió súlyosságát a Kopp Mária és mtsai. által validált 9 tételes BDI-vel mértük fel; a depressziós tünetek felmérése és a vérvétel (melyből az EPC számot meghatároztuk) ideje között maximum két nap telt el (443). A betegek a beválasztás előtt fizikális és laborvizsgálaton estek át.

Tekintettel arra, hogy mind a klasszikus KV rizikófaktorok, mind a KV események befolyásolják az EPC számot (ld. fent), ezért a vizsgálatba olyan depressziós betegeket igyekeztünk beválasztani, akik KV szempontból egészségesek. Ennek megfelelően kizártuk a

vizsgálatból azokat a személyeket, akiknek: 1, az éhomi vércukorszintje emelkedett volt; 2, kóros vesefunkciós paramétereik (karbamid, kreatinin) voltak; 3, a normálisnál magasabb vérzsír (koleszterin és triglicerid) értékeik voltak; 4, vérnyomásuk emelkedett volt; 5, elhízottak voltak ($BMI \geq 30$); 6, a kórtörténetükben szerepelt az alábbiak közül bármelyik: hipertónia, diabétesz mellitus, hiperkoleszterinémia és/vagy hipertrigliceridémia, AMI, stroke, obliteratív verőérbetegség, illetve veseelégtelenség. Mivel az akut és krónikus gyulladások - bár az eredmények nem teljesen egyértelműek - szerepet játszhatnak a keringő EPC szám befolyásolásában, így kizártuk a vizsgálatból azokat, akiknek gyulladásos eltérésre utaló fizikális és/vagy laboreltérései voltak (láz; emelkedett vvt. süllyedés (Westergreen); emelkedett összfehérvérsejt-szám) (444, 445, 446). A betegek dohányzási szokásait is rögzítettük és ennek alapján két csoportba soroltuk a résztvevőket: 1, soha nem dohányzott, illetve régebben dohányzott, de már több mint egy hónapja nem gyújtott rá; 2, dohányos (ebben az esetben rögzítésre került a naponta elszívott cigaretták száma). Ugyancsak kizártuk azokat, akik az EPC számot az akkori tudásunk szerint befolyásoló gyógyszert szedtek (angiotenzin-II receptor blokkolók; sztatinok; eritropoetin; ösztrogén hatástani csoport; PPAR- ω agonista csoportba tartozó antidiabetikumok). A betegcsoport homogenitásának biztosítása céljából, azokat, akiknek az anamnézisében (illetve aktuálisan) egyéb, mint a hangulatzavarok közé tartozó DSM szerint diagnosztizálható I. tengely betegsége volt, szintén kizártuk a vizsgálatból.

A kontrollcsoportba KV szempontból egészséges személyeket választottunk, akiknek sem korábban, sem a vizsgálat idején nem volt depressziós epizódjuk (utóbbit a DSM-IV tünetlista és a BDI kitöltésével verifikáltuk). A kontrollcsoport tagjai szintén fizikális vizsgálaton (vérnyomás, testsúly és testmagasság mérés) és laborvizsgálaton estek át. A kizárási kritériumok a kontrollcsoport tekintetében megegyeztek a betegcsoportéval. A kontrollcsoportot kor, nem és dohányzási szokások alapján illesztettük a betegcsoporthoz (*I. táblázat*).

A beteg- illetve a kontrollcsoportból származó dohányos és nem-dohányos alcsoportokat szintén életkor szerint illesztettük egymáshoz.

A beválasztott betegektől és a kontrollcsoportba kerülő személyektől a mindennapos klinikai gyakorlatnak megfelelően vénás vérvétel történt (2 db EDTA-s cső), mely mintákból a későbbiekben az EPC szám, illetve a VEGF, CRP és TNF- α meghatározása megtörtént.

A vizsgálatba az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet (Budapest) V. Pszichiátriai Osztályának és a Központi Honvéd Kórház (Budapest) Pszichiátriai Osztályának fekvő- és járóbetegei kerültek bevonásra. A vizsgálat elvégzését mindkét intézmény helyi

etikai bizottsága jóváhagyta. Csak azok a betegek kerültek bevonásra, akik - a vizsgálatról való tájékoztatást követően - részvételüket önként vállalták, és erről írásban nyilatkoztak (a kontrollcsoport tagjai - hasonlóan a betegekhez - írásbeli tájékozott beleegyezésüket adták).

A keringő EPC-k számát áramlásos citometriás módszerrel (CyFlow SL; FlowMax szoftver (Partec, Münster, Németország)) mértük. A mérés előtt a perifériás vérmintákat eritrocita lizáló pufferrel inkubáltuk (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország), majd a továbbiakban az így keletkezett mononukleáris sejtfrakciót használtuk a mérésekhez. A felhasznált fluorokrómokkal jelölt antitestek a következők voltak: Phycoerythrin-Cy5-vel jelzett anti-humán CD34 (BD Biosciences, San Jose, CA, USA); Allophycocyanin-al jelzett anti-humán VEGFR2 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA); Phycoerythrin-el jelzett anti-humán CD133 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Németország). Minden esetben izotípus-kontroll mintát is készítettünk. Az FC mérés során a CD34+/VEGFR2+ (érett) és a CD133+/VEGFR2+ (éretlen) kettős pozitív sejtek számát határoztuk meg (az értékeket 1 milliliter perifériás vérről adtuk meg). Az EPC-k mérése a vérvétel napján történt meg, a mérésig a mintákat +5 C°-on tároltuk.

A VEGF és a TNF- α szintek meghatározása enzim kapcsolt immunszorbens tesztel (ELISA) történt (R&D Systems), míg a CRP szint meghatározása turbidimetriás immunoesszé-vel történt (Olympus CRP Latex assay, Hamburg, Németország).

A statisztikai számításokban a normál eloszlást mutató folytonos változók összehasonlítása esetén t-próbát, illetve varianciánálízist (ANOVA) alkalmaztunk, míg a nem normál eloszlású folytonos változók összehasonlítására a Mann-Whitney U tesztet használtuk. A kategorikus változókat Fisher-féle egzakt tesztel és khi-négyzet (χ^2) próbával hasonlítottuk össze. Az EPC szám és a citokin szintek közötti korreláció számításához a Spearman-féle rangkorrelációs módszert használtuk. A statisztikai számítások a Statistica 7.0 szoftverrel készültek (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

I/4 Eredmények

A vizsgálatba 33 major depressziós epizódban szenvedő beteget és 16 kontroll személyt vontunk be. A beteg- és a kontrollcsoport az illesztésnek megfelelően nem különbözött szignifikánsan az átlagéletkor és a nemi megoszlás tekintetében. A két csoport közötti különbség szintén nem volt szignifikáns a mért kardiovaszkuláris rizikófaktorok, úgymint: testtömegindex (BMI); vesefunkciós paraméter (karbamid); a vércukorszint, a

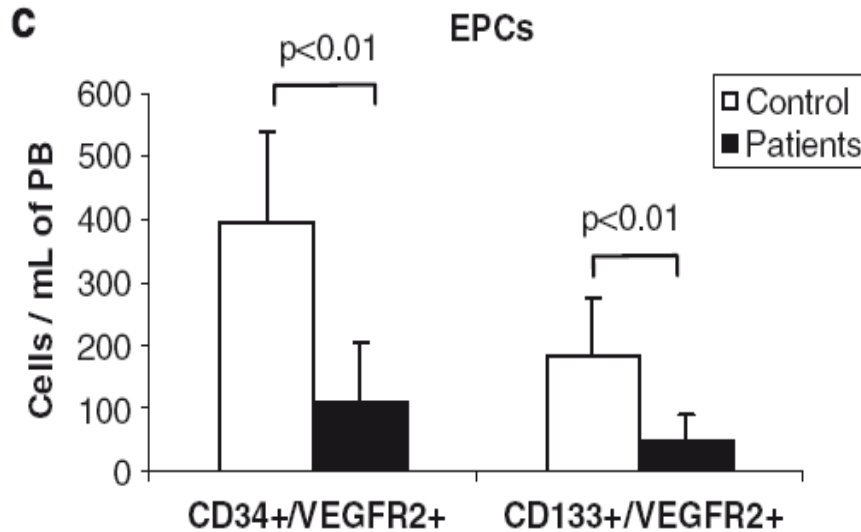
vérzsírok (koleszterin és triglicerid) szintje és a dohányzási szokások tekintetében. A két csoport összfehérvérsejtszáma szintén nem volt szignifikáns módon különböző. Értelemszerűen a depressziós és a kontrollcsoport BDI pontszáma szignifikáns eltérést mutatott (*I. táblázat*).

I. táblázat. A beteg- és a kontrollcsoportban lévő személyek kor- és nemi megoszlása, dohányzási szokásai, laborparaméterei, BDI összpontszáma és VEGF/TNF- α /CRP szintjei.

	Páciensek (n=33)	Kontrollszemélyek (n=16)	p-érték
Nem (nő/férfi)	29/4 (88 vs. 12%)	14/2 (88 vs. 12%)	0.98 [†]
Kor (év)	40.6 \pm 10.6	40.3 \pm 9.5	0.93 [*]
BUN (mmol/l)	4.26 \pm 1.52	5.14 \pm 1.18	0.055 [*]
BMI (kg/m²)	23.3 \pm 3.49	22.7 \pm 4.1	0.61 [*]
Fvs. szám (10⁹/l)	7.27 \pm 1.83	7.94 \pm 1.48	0.18 [*]
Vércukor (mmol/l)	4.75 \pm 0.58	4.52 \pm 0.75	0.31 [*]
Összkoleszterin (mmol/l)	4.69 \pm 0.82	5.11 \pm 0.93	0.14 [*]
Triglicerid (mmol/l)	1.17 \pm 0.5	0.89 \pm 0.57	0.11 [*]
hs-CRP (mg/dl)	0.13 \pm 0.06	0.11 \pm 0.04	0.29 [*]
TNF-α (pg/ml)	2.68 \pm 0.8	1.5 \pm 0.46	0.03 ^{*#}
VEGF (pg/ml)	19.37 \pm 3.83	17.35 \pm 3.82	0.1
BDI-pontszám	38.6 \pm 10.7	0.9 \pm 1.44	<0.01 ^{§#}
Dohányzási státusz (Dohányzó / nem dohányzó)	19/14 (58% vs. 42%)	10/6 (62.5% vs. 37.5%)	0.74
Naponta elszívott cigaretták száma a dohányos alcsoportban	23.1 \pm 11.7	15.3 \pm 9.3	0.064 [*]

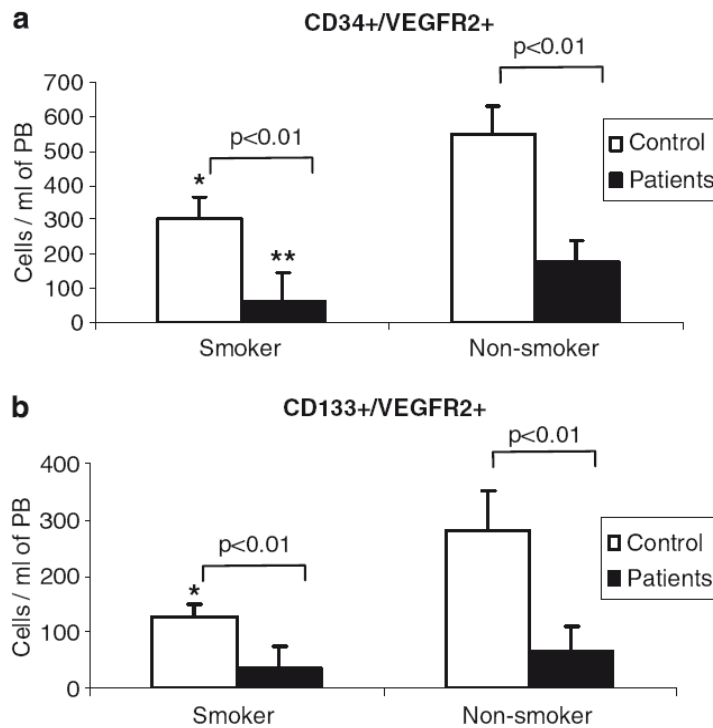
Az adatokat átlag \pm szórás formában tartalmazza a táblázat. A táblázatban használt jelölések: * Kétmintás t-próba; † Fischer-féle egzakt próba; § Mann-Whitney-próba; || khi-négyzet próba, # szignifikáns különbség a beteg- és a kontrollcsoport között.

Mindkét keringő EPC populáció (CD34+/VEGFR2+; CD133+/VEGFR2+) száma szignifikánsan alacsonyabb volt a depressziós csoportban, mint a kontrollcsoportban (*I. ábra*). A teljes vizsgált populációban mindkét EPC populációba tartozó sejtek száma inverz módon korrelált a BDI pontszámmal (vagyis a súlyosabb depressziósokat alacsonyabb EPC számok jellemezték) (p<0,01).



I. ábra. Az érett (CD34+/VEGFR2+) és az éretlen (CD133+/VEGFR2+) EPC-k száma (/ml) a depressziós- és a kontrollcsoportban.

A dohányzás - az irodalmi adatokkal összhangban - mind a beteg, mind a kontroll csoportban alacsonyabb EPC számokkal járt együtt (299, 301). Ezen belül a dohányos betegeket - mindkét EPC populáció tekintetében - alacsonyabb sejtszám jellemezte, mint a nem dohányzó betegeket (az összefüggés csak az érett EPC populáció tekintetében volt szignifikáns); ugyanígy a dohányos kontroll személyeket - mindkét EPC populáció tekintetében - alacsonyabb sejtszám jellemezte, mint a nem dohányzó kontroll személyeket (ebben az esetben mindkét sejtpopuláció tekintetében szignifikáns eltérést találtunk). További eredményeink szerint mind a dohányos, mind a nem dohányos csoportban a depressziós betegek EPC száma (mindkét EPC populáció tekintetében) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollszemélyeké (**II. ábra**).



II. ábra. Az érett (CD34+/VEGFR2+) és az éretlen (CD133+/VEGFR2+) EPC-k számának (/ml) összehasonlítása a dohányos és nem-dohányos alcsoportokban, a betegek és kontroll személyek között. Az “a” ábrán a csillag szignifikáns ($p < 0.01$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos kontroll személyek között. Ugyanitt a dupla csillag szignifikáns ($p < 0.001$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos depressziós betegek között. A “b” ábrán a csillag szignifikáns ($p < 0.01$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos kontroll személyek között.

A TNF- α szintje a betegekben szignifikánsan ($p=0.03$) magasabb volt, mint a kontroll személyekben. A betegek VEGF és CRP szintje magasabb volt, mint a kontroll személyeké, de a különbség egyik esetben sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p=0.1$ a VEGF esetében; $p=0.29$ a CRP esetében).

A betegek (illetve a kontrollszemélyek) által szedett gyógyszereket szintén feljegyeztük (**II. táblázat**).

II. táblázat. A beteg- és a kontrollcsoportban lévő személyek által szedett gyógyszerek

Pszichotropikum típusa	Az ezt szedők száma a betegcsoportban
Szorongásoldók ^a	29
Második generációs antipszichotikumok	4
Hangulatstabilizálók	10
Altatók	8
SSRI-típusú antidepresszívumok	19
SNRI-típusú antidepresszívumok	7
Egyéb antidepresszívum	13
Egyéb gyógyszerek	Az ezt szedők száma a beteg (B) vagy a kontrollcsoportban (K)
Tiotropium bromid	1 (B)
Calcitonin	1 (B)
Piroxicam	1 (B)
Propranolol (tachycardia miatt)	2 (B)
L-thyroxin	1 (B)
Calcium dobesilat	1 (B)
Diclofenac	1 (K)

Egy résztvevő sem szedett - a szakirodalom akkori (értsd a beteg, illetve kontroll személyek 2006/2007-ben történt bevonása) állása szerint - olyan gyógyszert, ami befolyásolta volna a keringő EPC számot. A táblázatban használt jelölések: ^a Benzodiazepin, kivéve egy beteget aki hydroxyzin hydrochlorid-ot szedett.

I/5. Megbeszélés, következtetések

Eredményeink igazolták fő hipotézisünket, miszerint a major depressziós epizódban szenvedő betegekben alacsonyabb számban vannak jelen a keringésben a CD34+/KDR+ és CD133+/KDR+ EPC populációkba tartozó sejtek, mint a hangulatzavarban nem szenvedő kontrollcsoportban. Ez az eredmény felveti annak a lehetőségét, hogy az affektív betegségekben észlelhető emelkedett KV rizikó hátterében az eddig ismert mechanizmusok (lásd az I/1/b alfejezetet) mellett az affektív betegek csökkent keringő EPC száma is állhat. (A részleteket mellőzve megemlíteném, hogy a vizsgálatban az EPC-k jellemzésére használt markerek (CD34; CD133; VEGFR2) mRNS szintjét is mértük a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben. Mindhárom marker mRNS szintjét alacsonyabbnak találtuk a betegpopulációban a kontroll csoporthoz képest (a CD133 és a VEGFR2 mRNS szintjei szignifikánsan, míg a CD34 mRNS szintje nem szignifikánsan volt alacsonyabb a betegek között). Ez alátámasztja az áramlásos citometriával mért eredményeinket).

Vizsgálatunk megerősítette a dohányzás - korábban már leírt - hatását a keringő EPC számra.

A keringő EPC-k koncentrációját potenciálisan befolyásoló molekulák közül a VEGF és a TNF- α szintjeit vizsgáltuk. Eredményeink ezek tekintetében a korábbi irodalmi adatokkal lényegében egybehangzóak voltak; így a kontrollcsoporttal összehasonlítva a keringő EPC számot növelő VEGF szintje a depressziós mintánkban emelkedett volt (de a különbség a

beteg- illetve a kontroll csoport között nem volt szignifikáns), míg a keringő EPC számot csökkentő TNF- α szintje szignifikáns módon emelkedett volt a depressziós csoportban (121, 391, 392, 394, 395). Mint feljebb (ld. I/1/b alfejezet) már részletesen tárgyaltuk: 1, a TNF- α szintjének emelkedése az ateroszklerózis kialakulásának korai és centrális eseménye; 2, a TNF- α központi idegrendszeri hatásai alapján részt vehet a depresszió kialakulásában; 3; a TNF- α szintjének emelkedése csökkent EPC mobilizációhoz vezet. Így, a vizsgálatunkban a depressziós betegek csökkent EPC számáért a monitorozott molekulák közül a TNF- α emelkedése tehető felelőssé (míg a depressziós csoportban, a kontrollcsoportban mérhetővel összehasonlítva szignifikáns módon nem eltérő VEGF szinttel nem tudjuk magyarázni a depressziós csoportban mért csökkent EPC számot). A betegcsoportban észlelhető minimális mértékben emelkedett CRP szint a betegcsoport fokozott KV rizikójára utalhat (bár a beteg- és kontrollcsoport között - valószínűleg az alacsony elemszámok miatt - a különbség a szignifikancia szintjét nem érte el).

A vizsgálat értelmezését több - a vizsgálat metodológiai sajátosságaiból eredő - tényező nehezíti. Először is a betegcsoport tagjai pszichotrop (elsősorban antidepresszív, illetve szorongásoldó) gyógyszeres kezelés alatt álltak (**II. táblázat**). Mivel ezen gyógyszerek hatása nem ismert a keringő EPC-k számára, így nem kizárható, hogy a talált eredmény magyarázatául nem a depresszió 'per se', hanem a kezelésére szolgáló gyógyszerek szolgálnak -- ez az eset természetesen nem kevésbé lenne érdekes, mintha a depresszió okozná a talált EPC szám csökkenést (a pszichotrop szerek hatása a keringő EPC számra nem lenne meglepő, tekintettel a fentebb említett tényre, miszerint a noradrenalin és a dopamin befolyással van a csontvelői őssejtpopulációk - többek között az EPC-k - csontvelői mobilizációjára is). Másodszor a vizsgálat keresztmetszeti jellege nem ad arra lehetőséget, hogy feltételezéseket tegyünk az irányban, hogy: 1, a csökkent EPC szám a depresszió jelleg (trait) vagy állapot (state) markere-e; 2, a pszichotrop kezelésnek van-e hatása az EPC számra. Harmadszor: mint fentebb részleteztem a fizikális aktivitás az EPC számra kedvezően hat (növeli azt). Mivel a betegcsoportot részben hospitalizált major depressziós betegek alkották, elképzelhető, hogy a betegcsoportban észlelt alacsonyabb EPC szám egyrészt a hospitalizációból, másrészt az alapbetegségből adódó feltételezhetően alacsony fizikai aktivitásnak (is) köszönhető. Negyedszer: mint ugyancsak fentebb említettem az EPC-k (pontosabban a CFU-Hill sejtek) száma sejtenyésztésben fordítottan arányos a KV rizikóval, így a vizsgálat értékesebb lett volna, amennyiben az EPC-k sejt kultúrában történő tenyésztését (és kvantifikálását), illetve funkcionális aktivitásukat is monitoroztuk volna.

A legtöbb részletezett, az eredményeinket lehetséges, hogy torzító tényező kiküszöbölése leginkább állatkísérletben - nevezetesen rágsálókban, a szaglóbeleny eltávolításával (“olfactory bulbectomy”) létrehozott depresszió modellben - lenne megvalósítható. A modellben összehasonlítható lenne például az EPC szám a depresszió kialakulása előtt és után; de vizsgálhatóvá válna az antidepresszánsok hatása az EPC számra nem depressziós egyedekben, továbbá létrehozhatóak lennének antidepresszívmal és placebóval kezelt depressziós csoportok is, ezenfelül monitorozhatóvá válna a fizikai aktivitás mértéke is.

A vizsgálatunk eredményeiből készült tanulmány megjelenése óta eltelt három évben - tudomásom szerint - csak néhány kutatás foglalkozott a keringő EPC-k száma és a depresszió, illetve a stressz összefüggésével. Ezek közül egy vizsgálat, kardiovaszkuláris anamnézissel nem rendelkező “egészséges” mintában (N = 129), a depressziós tünetek súlyossága és az áramlásos citometriával mért EPC (CD34+/KDR+) szám közötti összefüggést vizsgálta. A depressziós tüneteket a “Depression Anxiety Stress Scales”-el (DASS) mérték fel. A mintát magas és alacsony DASS pontszám alapján két csoportba osztották, melyek egyéb klinikai jellegzetességeikben nem különböztek. A depressziós tüneteket mutató csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a CD34+/KDR sejtszám, illetve az FMD. Összefoglalva ez a vizsgálat - ami ugyan nem klinikai depressziós mintát használt - megerősítette, hogy a depressziós tünetek súlyossága és a keringő EPC szám között szignifikáns inverz kapcsolat mutatható ki (447). Mint említettem korábban, a D-típusú személyiség és az emelkedett KV rizikó közötti összefüggés többszörösen bizonyított tény. Craenenbroeck és mtsai. - többek között a D-típusú személyiséget leíró Johan Denollet - stabil szívelégtelenségben szenvedő betegek (akik legalább egy hónapja nem szorultak gyógyszerváltoztatásra és nem változott a tüneteik súlyossága; bal kamrai ejekciós frakció \leq 45%) között vizsgálták a D-típusú személyiség összefüggését a CD34+/KDR+ EPC-k számával. Eredményeik szerint a D-típusú személyiség jelenléte erős prediktora ($p=0.006$) volt a csökkent EPC számnak (sőt a D-típusú személyiség jelenléte erősebb hatással bírt az EPC számra, mint a Framingham Risk Score-al becsült KV rizikó, illetve a betegek kora) (448). Továbbá vizsgálati eredményeinket részben megerősíti a fentebb (ld. I/1/f alfejezet) már említett Fischer és mtsai. (2009) által kivitelezett vizsgálat. Eredményeik szerint a CD34⁺/CD31^{alacsony expresszió} antigén profilú EPC-k száma, főleg a 36-46 éves korosztályban, inverz módon viszonyult a pszichoszociális stressz (pl. “erőfeszítés-jutalom egyensúlytalanság”; a munkatársaktól kapott szociális támogatás alacsony mértéke) szintjéhez (356, 447, 448). Amennyiben eredményeinket független (és nagy elemszámú) vizsgálatok a

későbbiekben megerősítik, egy további kutatási irány lehet majd a különböző nem-gyógyszeres terápiás modalitások (CBT; ECT; alvásmegvonás; repetitív transzkraniális mágneses stimuláció; stb.) hatására létrejövő depresszió javulás és az EPC szám változásai közötti kapcsolatok felmérése (így lehetővé válna a gyógyszerek EPC-kre kifejtett - feltételezett - direkt hatásának kiküszöbölése).

Eredményeinknek egy "járulékos" tanulsága lehet, hogy a további, az EPC-k és KVB-k közötti kapcsolatot kutató klinikai vizsgálatokban a depressziót is monitorozni kellene, annál is inkább, mivel a legtöbb fokozott kardiovaszkuláris rizikóval járó betegségben/állapotban (pl. diabétesz mellitusz; krónikus veseelégtelenség; dohányzás; reumatoid artritisz), illetve a már kialakult KVB-ben a depresszió előfordulási gyakorisága magasabb, mint az átlag populációban (398, 449).

II. Vizsgálat

A születési szezon és a befejezett szuicidium kockázata közötti összefüggés vizsgálata az 1930 és 1969 között született teljes magyar populációban

II/1 Bevezetés

II/1/a Az öngyilkosságról

Az öngyilkosság jelensége évezredek óta ismert. Már az ókorban feljegyezték, hogy egyes jeles személyiségek (például Szokratész és Seneca, vagy a római költő-filozófus Lucretius Carus) öngyilkossággal vetettek véget életüknek (bár az első két személy kapcsán talán helyesebb lenne úgy fogalmazni, hogy öngyilkosságba kényszerítették őket) (450; 451, 452). A Bibliában szintén említés esik az öngyilkosságról (például Júdás vagy Saul izraeli király esetében) (453).

Orvosi szempontból az öngyilkos magatartás heterogén fogalom, magába foglalja az öngyilkossági gondolatokat, kísérleteket, a befejezett öngyilkosságot és a - nem feltétlenül a meghalást célzó - szándékos és súlyos önsértést (450, 454). Az öngyilkossági kísérletek jóval gyakoribbak a befejezett öngyilkosságoknál; kb. 10-15 kísérletre jut egy befejezett öngyilkosság (450, 455). A befejezett öngyilkosságot elkövetők kb. 2/3-nak nem volt korábban kísérlete, míg a kísérletezők kb. 10%-a hal meg később öngyilkosság által (450). Az öngyilkos magatartás jellegzetes nemi megoszlást mutat, míg a nők között gyakoribb az öngyilkossági kísérlet, addig a világ legtöbb országában a férfiak között gyakoribb a befejezett öngyilkosság (egy fontos kivétel a "szabály" alól Kína, ahol a nők öngyilkossági rátája magasabb, mint a férfiaké) (455, 456, 457, 458). A kísérletek és befejezett öngyilkosságok típusos nemi megoszlása mögött az a tényező áll, hogy a nők nagyobb arányban használnak öngyilkossági kísérleteik (illetve befejezett öngyilkosságaik) esetén nem violens módszereket, melyek értelemszerűen kisebb letalitással járnak, mint a férfiak által jellemzően használt violens módszerek (456, 457). Az öngyilkosság az emberi fajra jellegzetes jelenség (hasonlóan az emberek jóval gyakrabban ölik meg - magukon kívül - fajtársaikat is, mint az az állatvilágban szokásos), de az önkárosító magatartásnak számos fajtáját írták le az állatvilágban is. Ezek nemcsak megjelenésükben (öncsonkítás; ragadozó

megjelenésekor szükségtelen kockázatvállalás a fiatalabb egyedek megmentése érdekében (humán analógiaként lásd a durkheim-i "altruista" szuicídiumot); étel elutasítása stb.) és kimenetelükben állíthatóak párhuzamba az emberi szuicídiummal, de ahhoz hasonlóan megjelenésük gyakran időbeli közelséget mutat bizonyos - stresszként értékelhető - eseményekkel (például vadállatoknál a fogságba kerülés; háziállatoknál a tulaj elvesztése; az állatok zsúfolt elhelyezése; a terhesség és a puerperium időszaka). Természetesen az öngyilkossághoz, mint jelenséghez szervesen kapcsolódó - magasabb idegrendszeri működéseket igénylő - fogalmak, mint például a tudatosság, előre megfontoltság, illetve a tettek következményeinek felbecslése leginkább az emberi fajra jellemzőek, ugyanakkor felmerülhet a kérdés, hogy mivel a szuicídiumok tetemes részét pszichiátriai kórképben szenvedők követik el (lásd lent), vajon ezek a "kritériumok" teljesülhetnek-e minden esetben és/vagy teljes mértékben ezekben a betegekben (453, 459, 460, 461, 462).

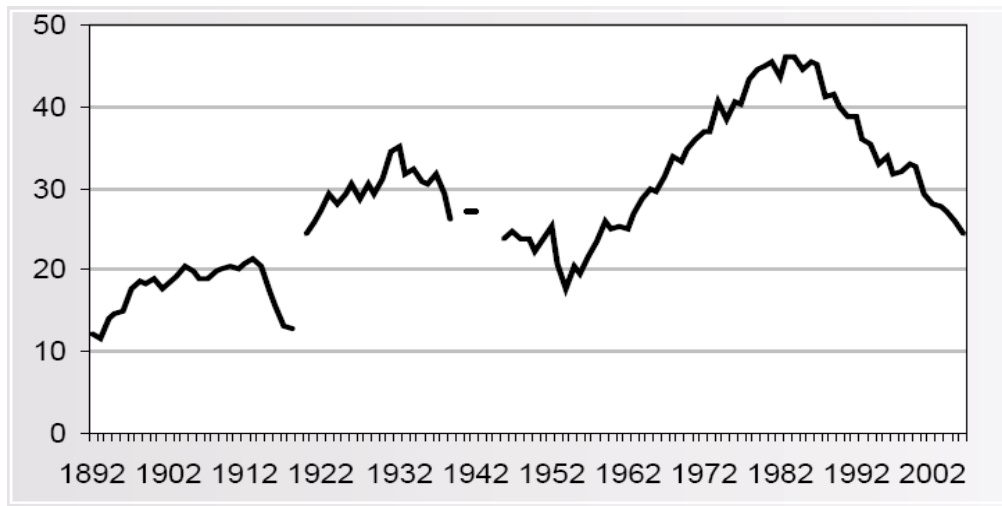
A befejezett öngyilkosságok világszerte évente körülbelül egy millió ember haláláért felelősek (vagyis a globális öngyilkossági ráta kb. 15/100'000fő/év), így jelenleg világviszonylatban az öngyilkosság a 10. vezető halálok (456). A legmagasabb szuicid rátákkal jellemzően a volt "szocialista blokk" egyes országai rendelkeznek (például Magyarország, Oroszország, Ukrajna, Fehéroroszország, Kazahsztán, Lettország, Litvánia Szlovénia; ugyanakkor vannak alacsonyabb szuicid rátájú ex-szocialista országok is (például Románia és Szlovákia) és viszonylag magas szuicid rátájú, a volt "szocialista blokk"-on kívüli országok is (például Finnország)) (463, 464, 465). A legalacsonyabb szuicid rátákat a latin-amerikai és a muszlim országokban találjuk - bár megjegyzendő, hogy a muszlim országok adatszolgáltatása és -gyűjtése az öngyilkosságok tekintetében nem megfelelő. Ugyancsak kiemelendő, hogy számos országban, a fiatalabb korcsoportokban (15-34 évesek) a vezető három halálok között szerepel az öngyilkosság (453, 456, 463, 464, 465). A WHO adatai szerint az elmúlt évtizedekben a globális öngyilkossági ráta kb. 60%-al emelkedett és egyre inkább a fiatalabb korcsoportok érintettek (1950-ben az öngyilkosok 60%-a, míg 1998-ban már csak a 45%-a volt 45 év feletti). Ezzel kapcsolatban megjegyzendő, hogy az öngyilkossági statisztikáikat a WHO felé jelentő országok száma folyamatosan nőtt az elmúlt évtizedekben (1950-ben 11 ország, míg 1995-ben már 62 ország jelentett), ezenkívül a Szovjetunió felbomlásával több magas öngyilkossági rátával bíró utódállam (Észtország, Litvánia, Lettország) jött létre - így a WHO adatai a valóságot valószínűleg nem teljesen pontosan tükrözik (463, 466, 467). A WHO globális statisztikáinak elkészítését tovább nehezíti, hogy egyes országokban az öngyilkosságok regisztrációja elégtelen; így van ez, például Kínában (ahol a világ összes öngyilkosságainak kb. 30%-a történik) és Indiában

(melynek vidéki részein a szuicidium büntettnék minősül, így a becslések szerint az öngyilkosságok jelentős hányadát nem regisztrálják), továbbá Afrika legtöbb országából nincsen adata a WHO-nak (456, 464, 468). Egyesek feltételezik, hogy a WHO felülbecsüli a globális szuicid rátát, mivel a statisztikáikat jelentő országok feltételezhetően nagyobb figyelmet fordítanak - éppen a magas öngyilkossági rátájuk miatt - az öngyilkosságra, mint problémára, míg azok az országok, ahol nagyon alacsony az öngyilkossági ráta, nem vezetnek statisztikát, következésképpen nem jelentik azt a WHO felé (456, 463). Mások szerint inkább alulbecsüli a globális szuicid rátát a WHO, mivel az alacsony-közepes gazdasági fejlettségi szinten álló országokban történik az öngyilkosságok nagyobb része, és éppen ezen országok egészségügyi statisztikái megbízhatatlanok (468).

Az öngyilkossági magatartás egyes országokon belül egyértelmű etnikai megoszlást követ; így például az USA-ban a fekete-amerikaiak és a latin-amerikaiak öngyilkossági rátája alacsonyabb, mint a fehér-amerikaiaké, ugyanakkor a “bennszülött” amerikaiak (pl. Alaszkában élők) egyértelműen magasabb szuicid rátával jellemezhetők, mint a fehér-amerikaiak. Londonban az indiai származású nőket átlag feletti, míg az afrikai-karibiai származású nőket átlag alatti szuicid ráta jellemzi; ugyanitt az indiai és afrikai férfiak között alacsonyabb szuicid ráta észlelhető, mint a fehér férfiak között (456, 467). Érdekes, hogy a közismerten magas szuicid rátával rendelkező magyar népességnek az USA-ba emigrált tagjai között a szuicid hajlam erős maradt (469).

II/1/b Az öngyilkossági helyzet Magyarországon

A magyarországi öngyilkossági ráta tekintetében a II. világháborút követő, napjainkig tartó időszakot tekintve három fontosabb ciklust emelhetünk ki. Ezek közül az első a világháborút követően a világgazdasági válság után megkezdődött csökkenés folytatódása. Ez a kedvező folyamat kb. 1955-ig tartott (ekkor a szuicid ráta 20/100'000 lakos/év alatt volt), majd az öngyilkossági ráta meredek emelkedésbe kezdett és kb. 1980-ra elérte a 45/100'000 lakos/év értéket, mely érték körül kisebb kitérésekkel 1987-ig ingadozott (**III.ábra**) (470, 471).



III. ábra. A magyarországi öngyilkossági ráta alakulása 1892-től 2006-ig (471)

Az 1987-től napjainkig tartó harmadik szakaszban az öngyilkossági arányszám folyamatosan csökken, 2008-ra a ráta elérte a 24,7/100'000 lakos/év értéket (vagyis 20 év alatt kb. 50%-al csökkent) (a görbe a csúcspontját a két nemben nem azonos időben érte el: míg a férfiak öngyilkossági rátája a 80-as évek közepén-végén tetőzött, addig a nőknél ugyanez már a 70-es évek végén/80-as évek elején megtörtént) (464, 470, 472). Megjegyzendő, hogy Magyarország világviszonylatban az elmúlt száz év tekintetében a legmagasabb átlagos szuicid rátájával rendelkező ország (az 1970-es és 80-as években, amikor a hazai öngyilkossági endémia a leginkább tombolt, mindössze Kelet Németországnak és - érdekes módon - Nyugat-Berlinnek volt hasonlóan magas (45-50/100'000/év) szuicid rátája), és annak ellenére, hogy - mint fentebb említettük - a ráta folyamatosan és szokatlanul nagymértékben csökkent az elmúlt évtizedekben, Magyarország még mindig a világ tíz legmagasabb öngyilkossági rátájával rendelkező országa közé tartozik (2006-ban mindössze Litvánia, Fehéroroszország, Oroszország és Kazahsztán szuicid rátája volt magasabb) (471, 473, 474, 475). Hasonlóan a globális viszonyokhoz Magyarországon is a férfiak között gyakoribb az öngyilkosság (464, 476). Ugyancsak hasonlóan a nemzetközi trendhez a férfiak között a violens öngyilkosságok aránya nagyobb az összes öngyilkosságon belül (az 1970-2008-ig tartó időszakban a violens öngyilkosságok aránya: ♂: 80%; ♀: 54%) (476). Az összes öngyilkosságot tekintve az önakasztás a leggyakoribb módszer hazánkban (az 1970-2008-ig tartó időszakban az öngyilkosok 60%-a választotta ezt a módszert Magyarországon) (476).

Míg az öngyilkossági rátának a 80-as évek közepéig emelkedő szakaszát számtalan szempontból igyekeztek magyarázni a speciális hazai körülményekkel (pl. az öngyilkossági

modellhatás beágyazódása (vagyis bizonyos élethelyzeti szituációk “megkíván(t)ják”, hogy elszenvedőjük öngyilkos legyen; sőt gyakran az elkövetés módja is hasonló volt az elkövetők között), illetve a közvélemény elfogadó, megértő beállítódása; a széles körben elterjedt alkoholizmus; a közösségi és családi kapcsolatok erodálódása és a pszichiátriai szolgálatok (pszichoterápiás hálózat, krízisellátás, tanácsadás, mentálhigiénés tevékenység, öngyilkosság-megelőzés) nem megfelelő fejlettségi szintje és elérhetősége; a finnugor (ezen belül a magyar) népek speciális genetikai predispozíciója), az azóta észlelhető csökkenés okainak felderítése még sok szempontból várta magára (462, 470, 477). A kedvező trend háttérében mindenképpen megemlítendő a több vizsgálat által is megerősített asszociáció a szuicid ráta csökkenése és a hazai antidepresszívum forgalom növekedése között (utóbbit a javuló hazai depresszió felismerés és kezelésbe vétel markerének is tekinthetjük) (478, 479, 480, 481). Továbbá felmerül a csökkenő szuicid ráta háttérében a telefonos segélyszolgálatok számának emelkedése, az összességében csökkenő egy főre jutó alkohol- és dohányfogyasztás, illetve a növekvő pszichiátriai ellátó-kapacitásra utaló egyes adatok (például a pszichiátriai gondozóhálózatban dolgozó orvosok éves munkaóra száma) (475, 478, 479, 481, 482). Hazánkban a szuicid ráta csökkenésének kezdete időben nagyjából egybeesett a szocialista rendszer felbomlásával (1988/89). Ennek kapcsán - legalábbis bizonyos kutatók szerint - a társadalomban mélyreható változások indultak el („a társadalom optimista várakozásai, reményei nőttek” továbbá „a függetlenség, valamint a parlamenti demokrácia intézményes kereteinek kivívásával, a szabadság visszanyerésével lehetővé váltak a korábban elfojtott protestálási és indulat-kanalizációs lehetőségek”), melyek szintén hozzájárulhattak az öngyilkossági ráta csökkenéséhez. Ezt a spekulációt alátámasztja, hogy hasonló mintát lehetett megfigyelni más szocialista államokban is; így például Kelet-Németország területén a Fal leomlását követően jelentősen (és a korábbi nyugat-német területekénél kifejezettebb mértékben) csökkent a szuicid ráta (462, 470, 483, 484). Ugyancsak alátámasztják ezt a magyarázatot, azok a fentebb már említett megfigyelések, melyek szerint a szocialista országok szuicid mutatói összességében rosszabbak voltak (a totalitárius rendszerek Durkheim szerint az úgynevezett fatalista szuicidium rizikóját fokozzák. A durkheimi rendszerben ez az öngyilkosság-típus (szemben az anómiással) a szokásokkal és normákkal túlszabályozott társadalmakra, és általánosságban minden olyan szituációban élő személyre, akinek a jövője reménytelenül lezártnak tekinthető (pl. gyermektelen házas nő; rabszolga) jellemző (ugyanakkor Durkheim a fatalista öngyilkosságokat a modern viszonyok között nagyon ritka eseményként írta le, így ez a forma a jól ismert - anómiás; egoista; altruista - típusok mellett a későbbi szakirodalomban “elsorvadt”)) (484, 485, 486, 487). Berecz és

mtsai.-nak feltételezése szerint a korszerűbb és biztonságosabb antidepresszívumoknak (SSRI) a korábbi toxikusabb (TCA) szerekkel szembeni térnyerése - és ezzel párhuzamosan az erősen toxikus barbiturátok forgalmának visszaesése - is magyarázhatja a hazai öngyilkossági ráta csökkenését (488). Ezzel a magyarázattal (a magas “eredményességű” módszerekhez való hozzáférhetőség mértékének csökkenése mérsékli a szuicid rátát) összecseng számos más országból eredő - bár csupán csak ökológiai vizsgálatokból nyert - tapasztalat (például a háztartási gáz CO tartalmának csökkentése; a lőfegyverek engedélyeztetésének szigorítása; a kipufogók katalizátorral való felszerelése csökkentették az adott régiók/országok öngyilkossági rátáját) (462, 465, 489, 490).

A hazai szuicidológia egyik legnagyobb rejtélye az öngyilkossági rátának az országon belül megmutatkozó - időben stabil - területi egyenetlensége (a nyugati megyékben alacsonyabb, míg a dél-keleti országrészben magasabb a szuicid ráta). A meglepő lelet oki hátterére született magyarázatok közül a reformáció dél-keleti megyékben való relatív elterjedtségét (közismert hogy a kereszténységen belül a katolikus felekezethez tartozás az öngyilkosság szempontjából protektívebb hatású, mint a különböző protestáns felekezetekhez való tartozás – ez a feltételezés már Durkheim-nél is megtalálható; Moksony Ferenc egy Budapesten végzett eset-kontroll vizsgálatában direkt módon is igazolta az összefüggés meglétét hazánkban) övezi a legnagyobb figyelem. Az egyéb okok vizsgálata (például anómia mértéke; egészségtudatos magatartás mértéke stb.) nem adott egyértelmű magyarázatot a területi eltérésekre (453, 470).

II/1/c Az öngyilkosság rizikófaktorai

Az öngyilkossági magatartás rendkívül komplex jelenség, bekövetkezésének esélyét számtalan környezeti, illetve genetikai tényező befolyásolja, könyvtárnyi szakirodalom foglalkozik a szuicidium és egyéb önsértő magatartásformák rizikó és protektív tényezőivel. A következőkben témakörökbe osztva - a teljesség igénye nélkül - álljon itt ezek közül néhány: **1, pszicho-szocio-kulturális faktorok:** vallásosság (a különböző vallások és az ezeken belüli felekezetek eltérő mértékben “védenek” az öngyilkosságtól), családi állapot, szociális izoláció, munkanélküliség, bizonyos személyiség jellemzők (agresszivitás, impulzivitás) és szexuális orientációk (homo- ill. biszexualitás), bizonyos foglalkozások üzése (pl. orvos, állatorvos, gyógyszerész, mezőgazdasági munkás), gyermekkorban elszenvedett fizikális és/vagy szexuális abúzus; **2, gazdasági faktorok:** gazdasági krízisek, társadalmon belüli egyenlőtlenségek, egy főre jutó GDP stb.; **3, Antropometriai és élettani sajátosságok:**

nem, testtömeg-index, magasság, légzésfunkciós paraméterek, alvásidő, koleszterinszint, etnikai hovatartozás stb.; **4, Fizikális megbetegedések:** például epilepszia, bronchiális asztma, COPD, malignus betegségek stb.; **5, Pszichiátriai megbetegedések:** tulajdonképpen a gyakoribb pszichiátriai megbetegedések összes formájának (hangulatzavarok (major depresszió, bipoláris zavarok), szkizofrénia, szorongásos kórképek (pánik, kényszerbetegség, poszttraumás stressz betegség), evészavarok, személyiségzavarok, addiktológiai kórképek stb.) jellemzője - az átlagpopulációban mérhetőnél - magasabb szuicid ráta; **6, Egyéb faktorok:** számos "egyéb" (a fenti kategóriák rendszerébe be nem illeszthető) tényezőről igazolták, hogy befolyásolják az öngyilkos magatartás veszélyét (pl. tavaszi/nyári időszak – ami valószínűleg a hangulatzavarok ebben az időszakban gyakoribb dekompenzálódásával áll kapcsolatban; a hét első napjai; az úgynevezett "celeb"-ek öngyilkossága; elzárás (börtön); egyes gyógyszerek szedése; születési időszak; fegyvertartás; a lakhely tengerszint feletti magassága stb.); **7, genetikai meghatározottság:** a család és ikervizsgálatok igazolták az öngyilkos magatartás genetikai determinációját, amely részlegesen független az öngyilkossági magatartást igen erősen befolyásoló pszichopatológiai alapok genetikai meghatározottságától (453, 456, 476, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526).

II/1/d A születési szezon jelentősége a fiziológiában és a medicinában

Az elmúlt évtizedekben számtalan meglepő eredmény született a születés hónapja (SzH) és a legkülönbözőbb élettani sajátosságok és patológiás állapotok közötti összefüggésről.

A nem patológiás tényezők és a SzH közötti összefüggések tekintetében az egyik legkonzekvensebb - és egyben talán a legerdekesebb - eredmény a SzH és az élethossz közötti összefüggés, melyet tudományos igényességgel először Doblhammer és mtsai. írtak le 2001-ben. Osztrák, dán és egyesült-államokbeli mintáikon egyöntetűen az őszi születésűek (szept.-dec.) éltek tovább, szemben a tavaszi születésűekkel (ápr.-júl.). Eredményük validitását emeli (és valódi ok-okozati összefüggést valószínűsít), hogy a déli-féltekéről származó (ausztrál) mintájukban az összefüggést fél éves "csúszással" szintén igazolták; ezenfelül az északi-féltekén (Nagy-Britannia) született, de Ausztráliába emigrált egyének között a SzH-élethossz összefüggés megőrizte az északi-féltekére jellegzetes mintát (527, 528). A későbbiekben a SzH-élethossz összefüggést igazolták ukrán (hosszabb élettartammal járt együtt a következő születési időszak: ♂: szept.-dec.; ♀: dec.-már.), görög (hosszabb

élettartammal járt együtt a következő születési időszak: ♂ és ♀: őszi és téli) és német mintákban (hosszabb élettartammal járt együtt a következő születési időszak: okt.-dec.) is. Az eltérés mértéke 0.3 évtől (Dánia) több mint 2 évig terjedt (Görögország és Ukrajna). Az összefüggés magyarázata - bár Doblhammer és mtsai. több hipotézist is vizsgáltak - nem tisztázott (527, 528, 529, 530, 531). Szintén viszonylag konzisztensek az eredmények a SzH és a magasság közötti összefüggés tekintetében (a tavasz végén - kora nyáron születettek magasabbak, míg az őszi végén - tél elején születettek alacsonyabbak az átlagnál) (532, 533). Több - olasz, kanadai, francia, spanyol és brazil mintákon elvégzett - vizsgálat igazolta, hogy a SzH és a kronotípusok (reggeli ("pacsirta"), illetve esti ("bagoly") típusok) között is összefüggés van: a tavasszal és nyáron születettek inkább az esti kronotípusba, míg az őszi és téli születettek inkább a reggeli kronotípusba tartoznak (az összefüggést nem sikerült kimutatni japán mintában, egy nemrégiben publikált vizsgálatban) (534, 535, 536, 537, 538, 539). Egy, a közelmúltban megjelent meta-elemzés alátámasztotta a SzH hatását a féltekei dominanciára (jobb- illetve balkezesség). Az eredmények szerint a balkezesek nagyobb eséllyel születnek a márciustól júliusig tartó időszakban (és ennek megfelelően a déli féltekén a szeptembertől januárig tartó időszakban). Az eredmények háttérében az anyai tesztoszteron szint szezoni ingadozása (melyek befolyással bírnak az utód féltekei dominanciájára) állhat (540, 541). Több vizsgálat elemezte a SzH és a női reprodukciós potenciál közötti lehetséges összefüggés meglétét; ezek viszonylag egybehangzóan úgy találták, hogy a nyári születés alacsonyabb fertilitással jár együtt. Hasonlóan a fent tárgyalt SzH-élethossz összefüggéshez, a SzH és a női termékenység közötti kapcsolatot is tesztelték a déli-féltekén (Új-Zélandon). Megfelelően az északi féltekéhez, a déli-féltekei nyári időszakában született nők gyermekeinek száma kisebb, mint az év egyéb időszakaiban született nők gyermekeinek száma (és különösen kifejezett volt ez az összefüggés az alacsony jövedelmű családokban). A minta 1/5-e az északi féltekén született, így a kutatók megvizsgálták, hogy ebben a szubpopulációban milyen ritmust követ a SzH-termékenység összefüggés. Eredményeik - melyek ugyan nem szignifikánsak - szerint a SzH-termékenység összefüggés mintázata ebben a populációban az egyik illetve a másik féltekén született (és ott is élő) nők mintázata között helyezkedik el. A kutatók több teóriát is felállítottak eredményeik magyarázatára: így felvetették a nyáron nagyobb mennyiségben alkalmazott - és a magzatokra ártalmas - peszticidek lehetséges szerepét (amit megerősít, hogy a szegényebb rétegekben, akik valószínűleg nagyobb mértékben vannak kitéve ezen vegyszerek expozíciójának, kifejezettebb volt az összefüggés). Egy másik teória szerint - melyet egy dán felmérés eredményeire alapoztak - a nők nagyobb része tervezi úgy gyermeke születési időpontját, hogy az tavaszra essen; a normál fertilitású

nők esetében ez sikerül, míg a szubfertilis nők esetében a teherbe esés késik és így csak nyáron születik meg a gyerekük. Feltételezve, hogy a szubfertililitás öröklődik, ezek a nyári születésű gyermekek szintén szubfertilisek lesznek (542, 543, 544). Néhány tanulmány egyes személyiség-dimenziók (TCI-vel mért “újdonságkeresés” és “jutalomfüggőség”; EPQ-al mért “extroverzió” és “neuroticizmus”; az öt faktoros (ún. “Big Five”) modellel mért különböző faktorok) és a SzH közötti kapcsolatot vizsgálta, de ezek eredményei korántsem nevezhetőek egységesnek (539, 545, 546, 656, 657, 658). A személyiség különböző dimenziói, illetve a SzH közötti kapcsolat lehetősége nem lenne meglepő, mivel több vizsgálat igazolta egyrészt a SzH hatását az agyi neurotranszmitter rendszerek működésére, másrészt a SzH interakcióját a neurotranszmitter rendszerek egyes elemeit kódoló gének polimorfizmusával (gén x környezet interakció) (545, 546, 547).

A SzH és egyes fiziológiás sajátosságokban megmutatkozó variabilitás közötti összefüggések néhány esetben nyilvánvalóan félrevezetőek lehetnek. Erre egy példa, hogy több vizsgálat szerint az iskolai előmenetel/teljesítmény összefüggésben áll a SzH-al. Tekintettel az “évvesztesség” jelenségére, nem meglepő, hogy az azonos iskolai évfolyamokban a legfiatalabbak (a legtöbb ország - így hazánk - iskolarendszerében a nyári születésűek) teljesítménye marad el az azonos iskolai évfolyamokba járó legidősebbektől (vagyis az “évvesztésektől”). Ugyanakkor Doblhammer és mtsai. felhívják a figyelmet az “évvesztesség” egy másik aspektusára is: osztrák mintájukban azt találták, hogy a magasabb végzettségűek között gyakoribbak a tavaszi születésűek, míg az általános iskolai végzettséggel rendelkezők között gyakoribbak az őszi születésűek. Ez a - fentiekből kiindulva meglepő - eredmény szerintük annak a következménye, hogy az évvesztések az iskolaév során korábban érik el azt az életkort, ameddig az iskolalátogatás törvényileg előírt, így korábban eshetnek ki az oktatási rendszerből (528, 548, 549, 550).

Mint az alfejezet elején említettem, a SzH nemcsak egyes fiziológiás tulajdonságokkal függ(het) össze, hanem bizonyos szomatikus és pszichiátriai megbetegedések rizikójával is.

A vizsgált szomatikus kórképek egy részével viszonylag egyértelmű összefüggést sikerült kimutatni. Így például a szklerózis multiplex (SM) tekintetében több vizsgálat is egybehangzóan igazolta, hogy a tavaszi(-nyár eleji) születés - az őszi(-tél eleji) születéssel szemben - nagyobb SM rizikóval jár együtt (a déli féltekén fél év “csúszással” hasonló mintát mutat az összefüggés, ami nagyban emeli az eredmény validitásának valószínűségét) (551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560). A cöliákia rizikóját a nyáron születettek között találták magasabbnak az eddigi vizsgálatok (561, 562). A narkolepszia tekintetében az eredmények - kisebb-nagyobb bizonytalansággal ugyan - de a téli-tavaszi születési időszakot

tekintik rizikófaktornak. A diabétesz mellitus, a Parkinson betegség, a gyulladásoz bélbetegségek (Crohn betegség, colitis ulcerosa), az allergiás megbetegedések, illetve az amiotrófiás laterálszklerózis tekintetében az eredmények már korántsem egyértelműek (563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581). Ugyanilyen ellentmondásos eredményeket olvashatunk egyes malignus megbetegedések rizikója (például emlőrák; tüdőrák; heredaganatok különböző formái) és a SzH közötti kapcsolat tekintetében, míg más rosszindulatú betegségek (pl. egyes agydaganat típusok) kockázatának vonatkozásában kissé egyértelműbbek az eredmények (541, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594). Számtalan magyarázat - sok közülük inkább csak teória - született a SzH és a különböző kórallapotok közötti összefüggések magyarázatára. Mindegyikükben közös, hogy a születési szezont (vagy hónapot) "proxy" változóként kezeli, azaz úgy veszi, hogy a SzH csupán markere egy mértékében a naptári éven belül valamilyen szabályszerűség szerint változó valódi oki tényező intenzitásának (mely tényező hatását az intrauterin élet bizonyos szakaszaiban, illetve a perinatális időszakban fejt ki). A következőkben álljon itt - a teljesség igénye nélkül - néhány ezen magyarázatok (hipotézisek) közül, néhol egy-egy példával illusztrálva ezek lehetséges szerepét a különböző kórképek kialakulásában: **1**, mint az jól ismert, bizonyos kórokozók - például az influenza vírusok - okozta fertőzések valószínűsége az év bizonyos szakaszaiban jelentősen eltérő (mivel bizonyos fertőzések szerepet játszhatnak egyes daganatok kialakulásában, így ez magyarázhatja egyes tumorok kialakulásának rizikója és a születési szezon közötti összefüggést); **2**, a mezőgazdaságban használt vegyszerek (növényvédőszer, gyomirtók, rovarölők, stb.) expozíciójának mértéke a naptári éven belül szabályos változásokat mutat (a peszticidek hatásának nagymértékben kitett mezőgazdasági dolgozók gyermekei között az agydaganatok gyakrabban fordultak elő, így a mezőgazdaságban használatos vegyszerek felhasználásának a naptári éven belüli váltakozásai szintén egy lehetséges háttér mechanizmusát jelenthetik egyes daganatok rizikója és a SzH közötti összefüggésnek); **3**, napfény (UV fény) expozíció - az UV fény elengedhetetlen a D-vitamin bizonyos formáinak (D3-vitamin) kialakulásához; a napfény szerepe epidemiológiai szempontból viszonylag egyértelműen tisztázott az SM patogenezisében, ahol nemcsak az őszi születési időszak jelent védelmet (ilyenkor a legmagasabb az anyai D vitamin szint), hanem az egyenlítőhöz közelebb lévő lakóhely, illetve a fiatakorban a szabadban eltöltött idő is (melyek összefüggnek a napfény expozíció mértékével); **4**, allergének: egyes allergének jelenléte az év adott időszakaira korlátozódik; mivel az allergén expozíció a korai gyermekkorban fokozhatja a később kialakuló allergiás megbetegedések rizikóját, ez

magyarázatot adhat a SzH és az allergiás megbetegedések rizikója közötti összefüggésre (egyesekek spekulációja szerint az anya által az év adott szakaszaiban (pollenszezon) szedett antiallergén gyógyszerek (antihisztaminok) a SzH és bizonyos agydaganatok rizikója közötti kapcsolatot magyarázhatják, mivel az antihisztamin expozíció egyes agydaganatok kialakulásának esélyét fokozza); **5**, a perinatális táplálás során - az anyatejes táplálással párhuzamosan - a gluténtartalmú táplálékok bevezetése az étrendbe a cöliákia kialakulását csökkenti; így olyan vidékeken, ahol a fő táplálékok glutén tartalma különbözik az év adott szakaszaiban ez magyarázhatja a cöliákia születési szezononként változó rizikóját (541, 557, 561, 567, 590, 591).

A SzH és pszichiátriai betegségek kockázata közötti összefüggések vizsgálatának komoly szakirodalma van. Többszörösen megerősített eredmény az északi féltekén a télen/tavasszal születettek emelkedett rizikója a szkizofrénia kialakulásának szempontjából (a déli féltekén történt vizsgálatoknak nem sikerült egyértelműen reprodukálni az eredményeket). Az összefüggés kifejezettebb az egyenlítőtől távolodva. Érdekes módon - szemben a teljes szkizofréniaiban szenvedő populációval - az eddig történt vizsgálatok a negatív tünetek dominanciájával, a hosztilitás, a szuicidalitás, a szerhasználat és a diszfória alacsonyabb szintjével jellemzett "deficit" szkizofréniaát gyakoribbnak találták a nyáron születettek között. Jóval kevesebb vizsgálat célozta meg a hangulatzavarok rizikója és a SzH közötti potenciális kapcsolat felderítését (ezek a vizsgálatok főleg a bipoláris betegség és a SzH közötti összefüggést kutatták), és eredményeik is kevésbé egyértelműek, mint a szkizofrénia esetében; ugyanakkor azok a tanulmányok, amelyek igazoltak összefüggést, ugyanúgy a téli-tavaszi születést találták rizikófaktornak, mint a szkizofrénia esetén (595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606). A szezonális affektív zavar (SAD) rizikója és a SzH közötti kapcsolat az eddigi vizsgálatok alapján nem tekinthető bizonyítottnak (607, 608). Az evészavarok és a SzH közötti összefüggést vizsgáló tanulmányok adatait nemrégiben feldolgozó irodalmi áttekintés az anorexia nervosa (különösen annak korai, illetve restriktív formája) emelkedett rizikója és a tavaszi születés közötti összefüggést találta megnyugtató módon igazoltnak mindkét félteke vonatkozásában (609). Ezt az eredményt megerősítette egy 2011-ben megjelent, angol mintát feldolgozó tanulmány is (610). Habár az eredmények az autizmus kockázata és a SzH kapcsolatáról korántsem nevezhetők homogénnek, a vizsgálatok nagyobb része a tavasszal születettekben az autizmus emelkedett kockázatát írta le (611). Egyes pszichiátriai betegségek (például: alkohol- illetve nikotinfüggőség) kockázata és a SzH közötti kapcsolat tekintetében az eddigi kutatások nem tudtak egyértelmű kapcsolatot kimutatni, más kórképek kapcsán, pedig csupán

egy-két vizsgálat eredményire kell hagyatkoznunk (például a pánikbetegség, illetve az ópiát dependencia) (572, 612, 613, 614, 615, 616, 617).

A különböző pszichiátriai betegségek és a születési szezon közötti összefüggések magyarázatai - hasonlóan a szomatikus betegségek kapcsán már leírtakhoz - közösek abban tekintetben, hogy mindegyik csak egy valódi oki tényező indikátorának tekinti a SzH-t. A következőkben álljon itt néhány ezen magyarázatok közül, a SzH vonatkozásában leginkább vizsgált két betegség (szkizofrénia, affektív kórképek) kapcsán. Mivel az intrauterin időszakban elszenvedett egyes infekciók (pl. rubeola; influenza; *Toxoplasma gondii*, HSV-2, stb.) az idegrendszer kóros fejlődéséhez/működéséhez vezethetnek, és mivel egyes fertőzések (pl. influenza) incidenciája szabályos mintázatot mutat a naptári éven belül, a szkizofrénia rizikója és a SzH közötti kapcsolat hátterében felmerül az anya terhesség alatti infekciója. Tovább erősítheti az infekció hipotézis validitását, hogy egyes eredmények arra utalnak, hogy városi környezetben (melyek nyilvánvalóan melegágyai az endémiáknak) a SzH asszociációja a szkizofrénia rizikójával erősebb, mint vidéken. A szkizofrénia kapcsán (bár még az sem eldöntött, hogy melyik terhességi szakaszt tekinthetjük a fő vulnerabilitási időszaknak) az influenza és a rubeola vírus (mindkettő télen-tavasszal fordul elő járványosan) szerepét vizsgálták a leginkább, de az eredmények korántsem egységesek. Például egy 2010-ben publikált metaelemzés az 1957-es "ázsiai" pandémia (melyet az influenza A vírusának H2N2 szubtypusa okozott) hatását vizsgáló dolgozatok eredményeit összesítve arra a megállapításra jutott, hogy a terhesség alatti influenza fertőzés nem emeli a szkizofrénia kialakulásának kockázatát az utódokban (597, 618, 619, 620, 621). Egy másik teória szerint az intrauterin időszakban elszenvedett D-hipovitaminózis állhat a SzH és a szkizofrénia rizikó közötti összefüggés hátterében. Ez az elmélet számos gyökérből táplálkozik, úgymint: **1**, állatkísérletekben a terhesség alatti D-vitamin hiány az agyban strukturális és kémiai eltéréseket okoz (többek között a dopaminerg rendszerben), ezzel párhuzamosan az állatok felnőttkori magatartása is megváltozik; **2**, az agyban expresszálódnak a D-vitamin aktiválódásához szükséges egyes enzimek, illetve a D-vitamin receptora is; **3**, a szkizofrénia gyakoribb azonos szélességi fokon a sötét bőrű lakosságban - akikben a D vitamin szintézis alacsonyabb szintű, mint a fehér bőrű lakosságban (megjegyzés: a szkizofrénia prevalenciája függ a földrajzi szélességtől: a nagyobb földrajzi szélességen élőkben a prevalencia magasabb); **4**, egy, a közelmúltban publikált, különböző földrajzi szélességekről származó populációkban végzett genetikai vizsgálat eredményei szerint a szkizofrénia földrajzi szélességgel növekedő rizikója tulajdonképpen egy "mellékterméke" a földrajzi szélességhez történő - a D-vitamin anyagcserével kapcsolatos - adaptációnak; **5**, a városi lakosoknak az

epidemiológiai vizsgálatok alapján magasabb a szkizofrénia rizikójuk. Ennek egy magyarázata lehet, hogy a városi levegőszennyezés egyes típusai (ózon) elnyelik a D-vitamin aktiválódásához szükséges UV fényt; **6**, egy nemrégiben közzétett tanulmány, amely direkt módon (illesztett eset-kontroll vizsgálat) elemezte a magzati D-vitamin szint és a későbbiekben kialakuló szkizofrénia rizikója közötti kapcsolatot, egy U alakú összefüggést talált a két változó között (az alsó három quintilisbe és a felső quintilisbe eső D-vitamin szintek magasabb szkizofrénia rizikóval párosultak, mint a negyedik quintilisbe esők). Az elmélet alapján a téli-tavaszi születés azért jár emelkedett szkizofrénia rizikóval, mert ilyenkor a legmagasabb a D-hipovitaminózis rizikója (557, 605, 606, 622, 623, 624, 625, 626). Egy további magyarázat lehet a szkizofrénia téli-tavaszi születésűekben emelkedett gyakoriságára az a tény, hogy a tél(végi)-tavaszi születésekhez tartozó nyári fogamzások a meleg környezet hatására károsodott spermiumokból történnek. Egy másik lehetőség, hogy a szkizofrén betegek szüleinek szexuális aktivitás mintázata nem homogén a naptári éven belül (és a mintázat eltér a nem szkizofrén populáció szüleinek szexuális aktivitásától) (ún. “procreational habits” hipotézis). Amennyiben ez a teória igaz, úgy a szkizofrének (egészséges) testvéreinek éven belüli születési mintázata hasonló kell, hogy legyen a szkizofrén betegekéhez. A teóriát vizsgáló tanulmányok eredményei azonban csak részben igazolták ezt a lehetőséget (618). Az affektív betegségek rizikója és a SzH közötti kapcsolat háttérben szintén felmerült az intrauterin időszakban elszenvedett influenza, ugyanakkor ez a lehetőség - a rendelkezésre álló adatok alapján - egyelőre nem bizonyítható megnyugtató módon (627, 628). A “procreational habits” hipotézis tesztelése affektív betegek között a SAD populációban történt meg. Ennek eredményei szerint a SAD-os betegek tünetmentes testvéreinek naptári éven belüli születési mintázata megegyezett a SAD-os betegek születési mintázatával és eltért a normál populáció születési mintázatától. Ez arra utal, hogy a SAD-s betegek születési időpont eloszlásának naptári éven belüli inhomogenitását a szülők szexuális aktivitásának éven belüli nem egyenletes eloszlása (is) magyarázhatja (629).

II/1/e A SzH és a szuicidium rizikója közötti összefüggések

Az öngyilkossággal kapcsolatban a szezonális leginkább azért került a tudományos érdeklődés fókuszába, mivel - mint az már a XIX. századtól ismert - a befejezett öngyilkosságok a naptári év bizonyos időszakaiban (tavasz és kora nyár) jóval gyakoribbak, mint az év egyéb időszakaiban. Ha nemekre bontva vizsgálták a kérdést, a legtöbb vizsgálat a férfiakban egy unimodális görbét talált (csúcs: tavasszal), míg nőkben egy bimodális görbét

(egy nagyobb tavaszi és egy kisebb őszi csúcs) írtak le. Az összefüggés mindkét félgömbön igazolást nyert, és egyes feltételezések szerint háttérben a depressziós epizódok gyakoribb tavaszi jelentkezése állhat. A befejezett öngyilkosság szezonális gyakorisága egyes szakértők szerint az idő múlásával csökken, míg mások - más országokban - nem tudták ezt a jelenséget kimutatni. Érdekes, hogy - szemben a befejezett szuicidiummal - az öngyilkossági kísérletek szezonális eloszlása nem mutat határozott mintát a teljes populációban (ugyanakkor néhány vizsgálat nők között talált összefüggést) (456, 480, 491, 630, 631, 632, 633, 634).

Kevésbé ismert, hogy a szuicid magatartás rizikója és a SzH közötti összefüggést több tanulmány is vizsgálta. Ezek egy része a szuicid kísérletekre fókuszált (630, 635, 636), és csak néhány vizsgálat elemezte a befejezett szuicidum-SzH összefüggést (630, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645). Az utóbbi csoportba tartozó vizsgálatok eredményei a következők: **1**, nincs összefüggés a két változó között (bár júliusban “kiemelkedően” sokan születtek a mintában, ugyanakkor semmilyen statisztikai próba nem történt) (*mintá*: egy adott kórházban (zömében pszichiátriai osztályon) kezelt betegek, akik az 1949 és 1959 közötti időszakban a kezelésük idején vagy azt követően követtek el öngyilkosságot; $N=44$; *kontrollcsoport*: nem volt; Pokorny, 1960); **2**, nincs szignifikáns összefüggés (bár nyáron a “várt” eloszlásból számíthatóhoz képest többen születtek) (*mintá*: Erie megye öngyilkosai 1966 és 1969 között; $N=286$; *kontrollcsoport*: nem volt; Lester et al., 1970); **3**, nincs szignifikáns összefüggés (*mintá*: öngyilkosságot elkövetők 1955 és 1969 között New Hampshire-ben; $N=1164$; *kontrollcsoport*: nem volt; Sanborn et al., 1974); **4**, nincs szignifikáns különbség a szuicidumot elkövetők és a kontrollcsoport SzH eloszlásában (*mintá*: Regensburgi Egyetem Pszichiátriai klinikáján a kezelés során öngyilkosságot elkövető betegek az 1998-tól 2007-ig terjedő időszakban; $N=37$; *kontrollcsoport*: ugyanezen időszakban kezelt, kezelésük alatt öngyilkosságot nem elkövető betegek; Neuner et al., 2010); **5**, a szuicid csoport SzH eloszlása nem tér el szignifikáns módon a kontrollcsoportokban észlelt eloszlásoktól (*mintá*: N =nem közlik; *kontrollcsoport*: homicidium áldozatok, illetve természetes körülmények között elhunytak; Lester, 1987); **6**, az öngyilkosságot elkövetők szignifikánsan gyakrabban születtek augusztusban - de szignifikánsan ritkábban júliusban (*mintá*: öngyilkosság miatt elhunyt amerikai első osztályú baseball játékosok; $N=76$; *kontrollcsoport*: amerikai első osztályú baseball játékosok; Abel et al., 2005); **7**, az öngyilkosságot elkövetők szignifikáns módon gyakrabban születtek a májustól júliusig tartó időszakban és ritkábban születtek a novembertől januárig tartó időszakban (az összefüggés földrajzilag is értelmezhető volt: nagyobb földrajzi szélességen fekvő régiókban az összefüggés kifejezettebb volt) (*mintá*: eltérő szélességi fokon fekvő régiók az USA-ban; $N=9075$; *kontrollcsoport*: azonos szélességi

fokon fekvő régióban élők; Kettl et al., 1997); **8**, nincs szignifikáns összefüggés a SzH és a befejezett szuicidium rizikója között (*mint*: 1970 és 1996 között öngyilkosságot elkövető nyugat- ausztrál populáció; *N*= 2923; *kontrollcsoport*: a teljes nyugat ausztrál populáció; Rock et al., 2006); **9**, a tavasszal születettek szignifikánsan gyakoribbak az öngyilkosságot elkövetők között (*mint*: 1941 és 1966 között Angliában, Walesben és Skóciában születettek, akik 1979 és 2001 között öngyilkosságot követtek el; *N*=52,358; *kontrollcsoport*: az ugyanezen időszakban, ugyanitt születettek; Salib et al., 2010 – a szerzők kisebb populációban (Anglia és Wales) ugyanezen időszakból korábban már publikáltak egy tanulmányt; Salib et al., 2006). Mint a felsorolásból látható a befejezett szuicidium és a SzH közötti összefüggést vizsgáló tanulmányok egy része metodológiai kifogásolható, leginkább az igen alacsony elemszámok, illetve a kontrollcsoport hiánya miatt. Továbbá egyesek “eredményei” - nyilván a módszertani hiányosságaik okán is - semmiféle logikát nem követnek. Így például meglehetősen nehezen magyarázható egy olyan összefüggés, mint amit Abel és mtsai. (2005) találtak vizsgálatukban: a legmagasabb szuicid rizikója az augusztusban születetteknek-, míg a legalacsonyabb szuicid rizikója a júliusban születetteknek van, továbbá a szeptemberben születettek rendelkeznek a negyedik legalacsonyabb szuicid rizikóval (megjegyzés: egy 2011-ben megjelent cikkben Gary Smith “elővette” és ismét feldolgozta a nyers adatokat, amikből Abel és mtsai. számoltak, és megállapította, hogy nem elég, hogy a statisztikai módszereket rosszul használták, de adatokat is hamisítottak a szerzők....) (630, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646).

II/2 A vizsgálat célja

Tekintettel a SzH és a befejezett szuicidium rizikója közötti asszociációt vizsgáló tanulmányok korántsem egységes eredményeire (lásd fent) és az ezek nagyrésztében észlelhető metodológiai hiányosságokra, úgy döntöttünk, hogy a két változó közötti lehetséges kapcsolat meglétét nagy elemszámú mintában, adekvát statisztikai módszerekkel igyekszünk tisztázni. A vizsgálat elvégzését indokoltta tette még, hogy a befejezett öngyilkosságot elkövetők túlnyomó többsége (kb. 90%-a) pszichiátriai betegségben (leginkább major depressziós epizódban) szenvedett elkövetésekor, továbbá, hogy egyes pszichiátriai betegségek (például hangulatzavarok) rizikója összefüggést mutat a SzH-al (ld. a II/1/d alfejezetben) (492, 647). Így arra a konklúzióra juthatunk, hogy amennyiben mindkét premissza igaz, úgy a SzH és az öngyilkosság rizikója között is összefüggésnek kell fentállnia.

II/3 Anyag és módszer

A vizsgálat adatbázisaként a KSH Népmozgalmi Adatbázisát (ezen belül a “Születési Statisztikát” és az 1970-óta működő “Halálozási Regisztert”) használtuk (648, 649). A Születési Statisztikákból összegyűjtöttük a mai Magyarország területén, 1930 és 1969 közötti negyven évben születettek nemére és születési időpontjára vonatkozó adatokat. A Halálozási Regiszterből a következő adatokat használtuk fel: a halál oka; nem; születési dátum.

A befejezett öngyilkosságokat az 1970 és 2008 közötti, 39 év hosszúságú időszakban regisztráltuk (befejezett öngyilkosságnak tekintettük azokat az eseteket, ahol halálokként a következő BNO-kódok szerepeltek: BNO-8/9: E950-től E959-ig és E980-tól E989-ig; BNO-10: X60-tól X84-ig és Y10-tól Y34-ig). Az ily módon definiált öngyilkosok születési dátumára és nemére vonatkozó információkat szintén felhasználtuk a későbbi számításokban. Az öngyilkosság metódusa alapján a teljes csoportot egyes számításokban violens, illetve non-violens alcsoportokra osztottuk fel (violens csoport BNO kód szerint definiálva: BNO-8/9: E953–E958.7, E983–E988.7; BNO-10: X70–X83, Y20–Y32; non-violens csoport BNO kód szerint definiálva: BNO-8/9: E950–E952, E980–E982; BNO-10: X60–X69, Y10–Y19). A számításokból, melyekben szeparáltan vizsgáltuk a SzH összefüggését a violens vs. non-violens szuicidium rizikójával, kizártuk azokat az öngyilkosságot elkövetőket, akiket a BNO kódjuk alapján nem lehetett biztonsággal beosztani egyik csoportba sem (BNO-8/9: E958.8, E958.9, E959, E988.8, E988.9, E989; BNO-10: X84, Y33, Y34).

A vizsgálatból két születési kohorszot (az 1940-ben, illetve az 1943-ben születetteket) kénytelenek voltunk kizárni, mivel ezekben az években - a világháborús viszonyok miatt - az adatgyűjtés nem működött tökéletesen.

A számítások első lépésében az 1930 és 1969 közötti időszak tekintetében a havi születések számából egy idősort képeztünk. Egy másik idősort, az ugyanebben az időszakban született és az 1970-2008 közötti időszakban öngyilkosság miatt elhunytak havi születésszámából képeztünk. Ezt követően minden születési-hónap kohorszban meghatároztuk a vizsgált időszakban (1970-2008) öngyilkosságban elhunytak arányát. Ez az adatsor tartalmazta a befejezett öngyilkosság “nyers” rátáját. Ez a “nyers” ráta nyilvánvalóan nem egyezik meg a vizsgált születési kohorszok öngyilkossági rátájával, mivel a vizsgált születési időszakban (1930-1969) születettek élettartamának nem egésze, hanem csak egy része mutat átfedést a halálozás vizsgált időszakával (1970-2008); így nyilvánvalóan nem volt információnk azokról, akik a vizsgált születési időszakban (1930-1969) születtek, de 1970

előtt, vagy 2008 után lettek (lesznek) öngyilkosok. Az adataink ez okból történő torzulása azonban nem befolyásolta eredményeinket, mivel az adott évek egyes születési-hónap kohorszaiban közel hasonló mértékű adatvesztés feltételezhető, a születési évek között fellépő torzításokat pedig a következőkben ismertető módon kiszűrtük.

Az adatfeldolgozás második lépéseként a nyers szuicid ráta idősorán (melyet 456 adat - megfigyelt évek száma (38) x 12 - képzett) idősoranalízist végeztünk. Ennek során az adatsorban mutatkozó változásokat négy komponenssel magyaráztuk (**Trend** (T_t) - az idősorban tartósan, hosszútávon érvényesülő tendencia; **Ciklus** (C_t) - olyan szabályosan ismétlődő hullámváltozás, amely a periódusok azonos szakaszaiban mindig azonos irányban, azonos abszolút/relatív nagysággal téríti el a trendtől az idősor adatát; **Szezon** (S_t) - a vizsgálatunkban való definiálását lásd lent; esetünkben tulajdonképpen megfelel a 12-hónapos időtartamú C_t -nek; **Zaj** (I_t) - egyenként nem jelentős tényezők összessége, amelyek egy-egy rövidebb időszakban befolyásolják a vizsgált jelenség változásait, de tartósan nem hatnak) (IV. ábra). Az adatsorban nem találtunk 4-, 8-, 18- illetve 24 hónapos ciklikus összetevőt (C_t), így a végső számításokból kihagytuk ezt a komponenst. A T_t -ben mutatkozó csökkenés két okkal magyarázható: 1, a vizsgált születési időszak (1930-1969) egyre közelebb került a megfigyelt halálozási időszakhoz (1970-2008), így a vizsgált születési időszak vége felé születettek egyre kisebb eséllyel le(he)ttek öngyilkosok a megfigyelt halálozási időszakban; 2, a “valódi” hazai öngyilkossági ráta a megfigyelési időszak második felében kifejezett csökkenést mutatott. A “trendet” 36-hónapos mozgó átlagként definiáltuk, és kiszűrtük az időorból. A “szezon” a trendtől való százalékos eltérésként definiáltuk.

Az adatok feldolgozásának harmadik lépésében egyoldalú variancianalízissel (ANOVA) teszteltük, hogy kimutatható-e a szezonális komponens hatása az idősorban. A magyarázó változó a modellben a születési hónap volt, míg a függő változó a “szezon” volt.

Az utolsó lépésben - ugyanezeket a módszereket alkalmazva - a minta bizonyos szubpopulációiban (1, nemenkénti bontás után létrejött szubpopulációk; 2, violens vs. nem violens módszer használat szerinti bontás után létrejött szubpopulációk; 3, az 1 és a 2 bontás után létrejött szubpopulációk) is elvégeztük a számításokat.

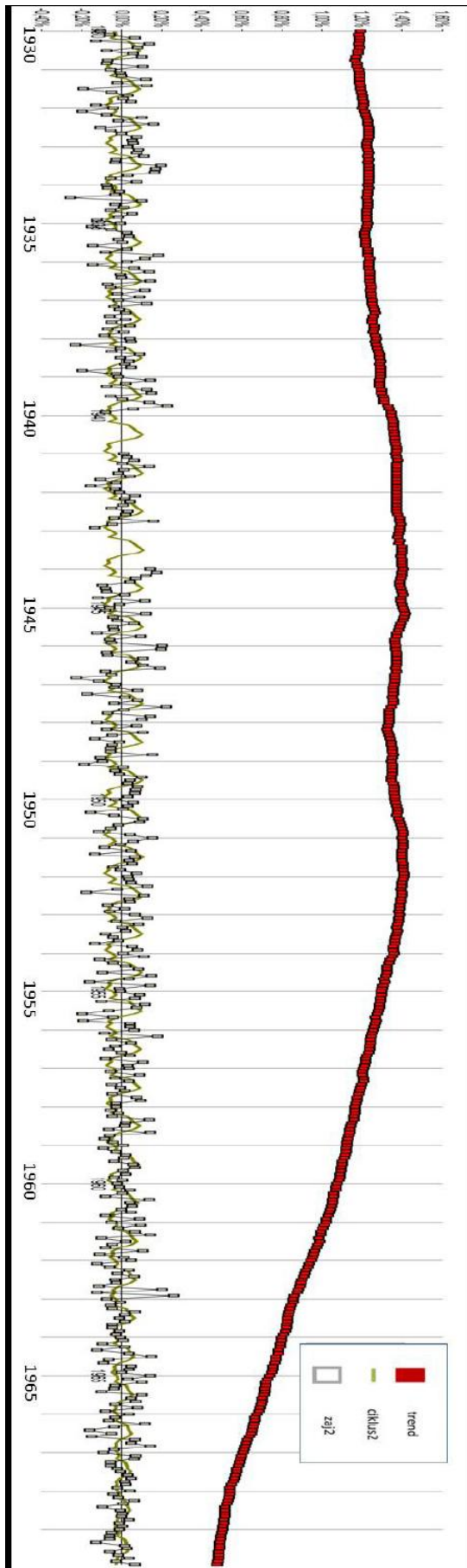
Az adatfeldolgozásban az SPSS 15.0 statisztikai szoftvert használtuk (SPSS, Inc. Chicago, Illinois). A számításokban szignifikánsnak a $p < 0.05$ eltéréseket tekintettük.

II/4 Eredmények, megbeszélés, következtetések

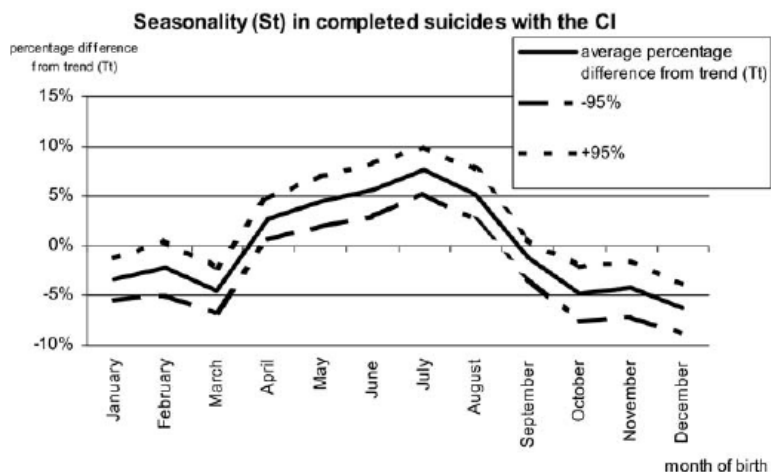
A vizsgált születési időszakban (1930–1939, 1941–1942, 1944–1969) a mai Magyarország területén összesen 6,697,361-an születtek, akik közül a vizsgált halálozási időszakban (1970-2008) 78,779-en követtek el öngyilkosságot (természetesen a vizsgált időszakban több öngyilkosság történt (N=152,470), mivel a vizsgált születési kohorszokba tartozókon kívül más években születettek is követtek el öngyilkosságot 1970 és 2008 között). 39 esetet kellett a születési dátum hiánya miatt kizárnunk az öngyilkosságot elkövetők populációjából, így a végső elemszám az öngyilkosságot elkövető populációban 78,740 volt (férfi: 60,890; nő: 17,850). A violens módszert használók száma 58,546, míg a non-violens módszert használók száma 19,178 volt (mint a II/3 alfejezetben említettem, a violens vs. non-violens bontás a kódolt BNO kategória miatt nem volt lehetséges egyes esetekben (N=1016), így ezeket az eseteket kihagytuk azokból a számításokból, amelyekben a SzH és a violens illetve non-violens szuicidium rizikója közötti összefüggéseket vizsgáltuk). Összhangban az irodalmi adatokkal, a férfiak között jóval gyakoribb volt a violens módszerek használata, mint a nők között (80% vs. 54%). Az öngyilkossági módszerek közül az akasztás volt a leggyakoribb (az akasztás aránya a teljes szuicid populációban 60%, míg a violens módszert használók között 81% volt) (*III. táblázat*).

III. táblázat. A vizsgált minta jellemzői, illetve a SzH és a befejezett öngyilkosság rizikója közötti összefüggések a teljes vizsgált populációban, illetve a különböző szubpopulációkban

	Esetszám (N)	Nyers szuicid ráta	F	F-hez tartozó szignifikancia szint	Eta ²	Születési hónapok	
						fokozott	mérsékelt
						szuicid rizikóval	
Összes öngyilkosság	78740	0.0116	16.04	P < 0.001	0.28	ápr.-aug.	okt.-jan.; márc.
Violens módszerrel elkövetett öngyilkosság	58546	0.0086	10.08	P < 0.001	0.20	máj.-aug.	dec.; márc.
Non-violens módszerrel elkövetett öngyilkosság	19178	0.0028	6.53	P < 0.001	0.14	máj.-aug.	okt.; dec.-jan.
Öngyilkosságot elkövetett férfiak	60890	0.0174	12.23	P < 0.001	0.23	máj.-aug.	okt.-dec.; márc.
Violens módszerrel öngyilkosságot elkövetett férfiak	48892	0.0140	8.79	P < 0.001	0.18	máj.-aug.	okt.-dec.; márc.
Non-violens módszerrel öngyilkosságot elkövetett férfiak	11202	0.0032	4.58	P < 0.001	0.10	máj; júl.-aug.	okt.-dec.
Öngyilkosságot elkövetett nők	17850	0.0054	5.06	P < 0.001	0.11	ápr.; jún.-júl.	okt.; jan.
Violens módszerrel öngyilkosságot elkövetett nők	9654	0.0029	2.55	P= 0.004	0.06	ápr.; júl.	okt.-nov.
Non-violens módszerrel öngyilkosságot elkövetett nők	7976	0.0024	3.35	P < 0.001	0.08	ápr.	jan.
Akasztásos öngyilkosság	47481	0.0066	7,25	P < 0.001	0.15	ápr.; jún.-aug.	dec.; márc.



IV. ábra. A “trend”, a “ciklus” és a “zaj” ábrázolása a vizsgált időszorban



V. ábra. A SzH és a befejezett szuicidium rizikója közötti összefüggés a teljes vizsgált populációban

Mind a vizsgált teljes populációban, mind a vizsgált szubpopulációkban (férfiak; nők; violens módszert használók; non-violens módszert használók; violens módszert használó férfiak; violens módszert használó nők; non-violens módszert használó férfiak; non-violens módszert használó nők) erősen szignifikáns összefüggések (a legtöbb esetben $p < 0.001$!!) mutatkoztak a SzH és az öngyilkosság rizikója között (**III. táblázat**). A teljes vizsgált populációban és az összes alpopulációban a minta alapvetően a következő volt: fokozott rizikóval járt együtt a (késő) tavaszi-nyári születés, míg csökkent rizikóval járt együtt az őszi-téli születés (**III. táblázat; V. ábra**). Az ANOVA modell magyarázó ereje (Eta négyzet) alapján az összefüggés férfiakban erősebb volt, mint nőkben, illetve a violens módszert használók között erősebb volt, mint a non-violens módszert használók között. A teljes vizsgált populációban a befejezett szuicidium rizikója a legmagasabb rizikójú SzH-ban (július) 13,8%-al (95% CI: 9.1%-18.6%) volt magasabb, mint a legalacsonyabb rizikójú SzH-ban (december). Eredményeink szerint a “fiatalabb” kohorszokban a SzH és a szuicid rizikó közötti összefüggés erősebb volt.

Összességében, eredményeink többé-kevésbé egyezést mutatnak a korábbi vizsgálatok eredményeivel (legalábbis azokkal, melyek metodológiai szempontból megfelelőek voltak). Ezek közül az egyik legigényesebb tanulmány az Egyesült Királyság négy országrészéből három (Anglia, Wales, Skócia) területén 1941 és 1966 között született és 1979 és 2001 között öngyilkosságot elkövetők SzH eloszlását vetette össze az ugyanezen a területen, ugyanebben az időszakban születettek SzH eloszlásával. A vizsgálat eredményei szerint a legnagyobb rizikóval a májusi születés, míg a legalacsonyabb rizikóval az októberi születés járt. A kettő közötti különbség 17.9% volt, vagyis magasabb, mint a magyar mintában talált (13.8%) (643).

A különbség egy magyarázata lehet, hogy - mint korábban említettük - Kettl és mtsai. úgy találták, hogy a SzH és a szuicid rizikó közötti összefüggés nagyobb szélességi fokokon kifejezettebb (645). Mivel hazánk alacsonyabb földrajzi szélességen fekszik (é.sz. 46°-é.sz. 49°), mint az Egyesült Királyság (é.sz. 50° - é.sz. 59°), az eredményekben mutatkozó különbség alátámasztja Kettl és mtsai. felvetését. Tekintettel arra, hogy a leggyakoribb elkövetési módszer az akasztás volt, külön is elvégeztük a SzH és az akasztással történő öngyilkosság rizikója közötti összefüggés feltárását. Eredményeink - nem meglepő módon - itt is tavaszi-nyári rizikóemelkedést és őszi-téli rizikócsökkenést mutattak (**III. táblázat**). Ez nagyjából összhangban van Chotai és mtsai. (1999), illetve Salib és Cortina-Borja (2010) eredményeivel, akik az akasztásos módszerrel elkövetett szuicidium rizikóját emelkedettnek találták a tél végétől (kb. február) a nyár elejéig (kb. június) tartó időszakban születettek között (643, 650).

Milyen - biológiai szempontból - plauzibilis magyarázata lehet a talált összefüggésnek? Ismert, hogy öngyilkossági kísérleten átesettek körében a CSF 5-HIAA szintje alacsonyabb, mint a kontrollok között, ezenfelül az alacsony CSF 5-HIAA szint prediktora a későbbi öngyilkossági kísérleteknek és a befejezett szuicidiumnak is. Chotai és mtsai. több tanulmányban elemezték a CSF-ben előforduló fő szerotonin metabolit (5-HIAA) és a SzH közötti összefüggést. Ezek a vizsgálatok felnőttekben a februártól júliusig tartó időszakban születettek között alacsonyabb, míg az augusztustól januárig tartó időszakban születettek között magasabb 5-HIAA szinteket találtak (az újszülöttek között történt vizsgálat némileg eltérő ritmust mutatott: a novembertől áprilisig születettek között alacsonyabb-, míg a májustól októberig tartó időszakban születettek között magasabb volt a CSF-ben az 5-HIAA szintje). Ha a Chotai és mtsai. által igazolt SzH - 5HIAA szint közötti összefüggés mintázatát (a felnőtt mintában) összevetjük a SzH és a befejezett öngyilkosság rizikója közötti összefüggés általunk talált mintájával (és ismerjük a fentebb leírt összefüggést az alacsony CSF 5-HIAA szint és az öngyilkos magatartás között), akkor levonhatjuk a következtetést, hogy eredményünk egyik magyarázata a SzH és a CSF 5HIAA szintje közötti összefüggés lehet (494, 545, 651, 652, 653). Ezt a - némileg - hipotetikus magyarázatot erősítheti a következő három tény: 1, a pszichológiai autopszia vizsgálatok eredményei szerint a befejezett öngyilkosságot elkövetők több mint 90%-a DSM szerinti I.-tengelyen elhelyezhető pszichiátriai diagnózisban (leginkább major depressziós epizódban) szenvedett elkövetésekor; 2, a hangulatzavarok kialakulásának kockázata - legalábbis a vizsgálatok egy részének eredménye szerint (ld. a II/1/d alfejezetben) - emelkedett a (télen-) tavasszal születettekben; 3, depressziós epizódban szenvedőkben a szerotoninerg transzmisszió számos

rendellenessége mutatható ki, melyek közül - ha nem is tartozik a rendszer zavarainak legjobban bizonyított tagjai közé (mint például a csökkent thrombocyta 5-HT felvétel, a plazma alacsony triptofán szintje vagy az agyi 5-HT_{1a} receptorok csökkent denzitása) - az egyik a CSF csökkent 5-HIAA koncentrációja. A fenti eredmények összefoglalásaképpen a következő állítható: a tavaszi-(nyári) születés rizikófaktora mind a hangulatzavaroknak, mind az öngyilkosságnak (melyet zömében hangulatzavarban szenvedők követnek el); továbbá mindkét jelenség neurobiológiai korrelátuma az alacsony 5-HIAA szint a CSF-ben. Mivel a tavaszi születés alacsony CSF 5-HIAA szintekkel jár együtt, valószínűleg ez a biológiai magyarázata az általunk (és a többi nagy elemszámmal és megfelelő statisztikai módszerrel dolgozó vizsgálat által) talált összefüggésnek, vagyis a tavasszal(-nyáron) születettek emelkedett szuicid rizikójának (491, 492, 601, 604, 647, 654, 655).

Amennyiben a későbbiekben sikerül más populációkban is megnyugtatóan igazolni a SzH és a szuicid rizikó közötti összefüggést, a SzH a klinikai gyakorlatban is segítséget nyújthat a szuicid veszély felbecslésében. Ha a jövőbeli vizsgálatok kitudják zárni, hogy a “procreational habits” magyarázat (ld. fent) áll a SzH és befejezett szuicidium rizikója közötti összefüggés hátterében (ez esetben a hangulatzavarokban szenvedők éven belüli eltérő szexuális aktivitás mintázata okozná a talált összefüggést, mivel a hangulatzavarra genetikai predispozíciót hordozó utódjaik születési hónapja nem a teljes populáció születési mintájának megfelelően oszlana el a naptári éven belül), akkor eredményeink felvetik a lehetőségét, hogy azokban a családokban, melyekben halmozottan fordulnak elő hangulatzavarok, a gyermekvállalás tervezésében szerepet kaphatnának a vizsgálatunk eredményeiből levonható következtetések. Egyszerűbben fogalmazva, azok az egyének, akik genetikailag is vulnerábilisak a hangulatzavarok (és következményesen a szuicidium) tekintetében – megfelelő családtervezéssel – “tehermentesíthetőek” lennének egy olyan további rizikófaktortól, melynek pontos mibenléte ugyan nem ismert, de azt tudjuk róla, hogy intenzitása nem egyenletes eloszlású a naptári éven belül.

III. Összefoglalás

Az értekezés két vizsgálatot foglal egybe, amelyek mindegyike egy összetett témakör (nevezetesen a pszichiátriai betegségek, mint a szomatikus betegségek rizikófaktora, illetve az öngyilkos magatartás rizikófaktora) különböző aspektusait vizsgálja. Az első vizsgálatban a világon elsőként vetettük fel, hogy a keringő EPC-k számának csökkenése - hasonlóan az

egyéb KV rizikófaktorok fennállása esetén észlelhető szituációhoz - szerepet játszhat a fokozott kardiovaszkuláris rizikó kialakulásában az affektív zavarban szenvedő betegekben is. Eredményeink megerősíteni látszanak hipotézisünket: a major depressziós epizódban szenvedő betegpopulációban az EPC-k száma csökkent a nem depressziós kontrollcsoporthoz képest. Ez az eredmény egybecseng a korábbi irodalmi adatokkal abban a tekintetben, hogy az EPC szám univerzális markere lehet a KV rizikónak, ezenfelül mintegy beemeli a depressziót a KV rizikófaktoroknak abba a körébe, amelyben az EPC szám - számtalan korábbi vizsgálat által - már csökkentnek találtak. Nyilvánvaló, hogy eredményeink további vizsgálatokban, független és nagyobb mintákban megerősítésre szorulnak, mielőtt "tankönyvi" adattá válhatnak. Amennyiben ez megtörténik a későbbi vizsgálatoknak tisztázni kell még, hogy a csökkent EPC szám "jelleg" vagy "állapot" markere-e a depressziónak, illetve, hogy milyen neurobiológiai magyarázata lehet a talált eltérésnek, továbbá, hogy a különböző terápiás modalitások (farmako- és pszichoterápia; ECT; fényterápia; alvásmegvonás; TMS) önmagukban és/vagy a depresszió gyógyításán keresztül milyen hatással vannak az EPC számra. Tágabb kitekintésben hasznos lenne, ha a jövőben vizsgálatok indulnának, melyek egyéb, fokozott KV rizikóval járó pszichiátriai betegségekben (függetlenül attól, hogy az adott betegség önmagában, vagy a kezelésére szolgáló terápia miatt jár együtt a KV rizikó változásával) - például szkizofrénia - vizsgálnák az EPC-k szerepét a fokozott KV rizikó mediálásában.

A második vizsgálatban a születési hónap és a befejezett öngyilkosság rizikója közötti asszociációt vizsgáltuk (a tézisek írásának időpontjában az ezirányú vizsgálatok közül a miénk mintája volt a legnagyobb). Eredményeink alátámasztják, hogy a SzH a különböző pszichiátriai betegségek rizikóján túl (vagy épp ezen keresztül) a szuicid magatartás kockázatának is markere. Amennyiben a későbbiekben sikerül más populációkban is megnyugtatóan igazolni a SzH és a szuicid rizikó közötti összefüggést, a SzH a klinikai gyakorlatban is segítséget nyújthat a szuicid veszély felbecslésében. Ugyancsak fontosnak tűnik, hogy az asszociáció biológiai hátterét adó eddigi magyarázatok és hipotézisek mellett újabbak is tesztelésre kerüljenek.

Summary

The thesis comprises two investigations, both of each deal with different aspects of two complex topics (1, psychiatric disorders as risk factors of somatic disorders; 2, risk factors of suicidal behavior). In the first investigation we hypothesized for the first time in the literature that depression - similarly to virtually all known cardiovascular risk factors - is associated with the decreased number of circulating endothelial progenitor cells (cEPC). The hypothesis was supported by our pilot results: patients with a current episode of major depression had a decreased number of cEPC compared to healthy controls. Our results support the notion that the number of cEPC may be a novel universal marker of elevated cardiovascular risk, since several previous studies found that the number of cEPC are reduced and/or their functional activity is impaired in different states associated with elevated cardiovascular risk (eg. smoking; advanced age; hypertension; obesity; etc.). It is obvious that our results would require confirmation in larger, ethnically diverse groups of individuals before any general conclusions can be drawn. In addition it would be fortunate if the results would be confirmed with other methods than flow cytometry (i.e. cell culture methods and functional tests of EPC). Furthermore future studies will have to answer the question whether decreased EPC number is a “state” or a “trait” marker of major depression. Future studies will also have to decipher what is the biological background of our finding and whether different therapeutic modalities (e.g. pharmacotherapy; psychotherapy; electroconvulsive therapy; light therapy; sleep deprivation; transcranial magnetic stimulation) have effect on the number of cEPC either through their specific mechanisms and/or through the alleviation of depression. From a wider point of view it would be useful to investigate the alterations of the number and/or functional activity of cEPC in other psychiatric disorders (eg. schizophrenia) associated with elevated cardiovascular risks. In addition the possible effects of frequently used psychotropic medications (eg. second generation antipsychotics) with known cardiovascular risk on EPC number/function also merit further investigations.

In our second study we investigated whether there is an association between month (season) of birth (SOB) and the risk of completed suicide (the number of suicide completers in our study greatly exceeds the number of suicide completers in any previous studies). Our results support the possibility that SOB is associated not only with the risk of different psychiatric disorders but the risk of completed suicide as well. In case of the association between SOB and the risk of completed suicide will be reassuringly confirmed in other large scale studies SOB may be an auxiliary component in the clinical assessment of suicide risk.

Irodalomjegyzék

- 1, Pearson JD. Endothelial progenitor cells--an evolving story. *Microvasc Res.* 2010;79:162-8.
- 2, Lewis Carroll: Alice Csodaországban - Alice Tükörországban. Móra Könyvkiadó. 2010. (Fordította Révbíró Tamás). ISBN: 9635397044
- 3, Bertolini F, Mancuso P, Braidotti P, Shaked Y, Kerbel RS. The multiple personality disorder phenotype(s) of circulating endothelial cells in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1796:27-32.
- 4, Leor J, Marber M. Endothelial progenitors: a new Tower of Babel? *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1588-90.
- 5, Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health.* 2005;26:469-500.
- 6, Fuster V, Bansilal S. Promoting cardiovascular and cerebrovascular health. *Stroke.* 2010;41: 1079-83.
- 7, Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol.* 2010;35:72-115.
- 8, Nabi H, Kivimäki M, Suominen S, Koskenvuo M, Singh-Manoux A, Vahtera J. Does depression predict coronary heart disease and cerebrovascular disease equally well? The Health and Social Support Prospective Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2010;39:1016-24.
- 9, Kovács K, Őri P: Ok-specifikus halandóság. In: Demográfiai Portré 2009. Szerk.: Monostori J, Őri P, S. Molnár E, Spéder Zs. KSH Népeségtudományi Kutató Intézet, Budapest, 2009. pp.: 69-78.
- 10, Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: epidemiology. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8. kiadás). Szerk.: Sadock BJ, Sadock VA. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005. pp.: 1576–1582.
- 11, http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/index.html (letöltve 2011.02.01-n)

- 12, Glassman AH. Does treating post-myocardial infarction depression reduce medical mortality? *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:711-2.
- 13, Nawathe AC, Glied SA, Weintraub WS, Mosca LJ. The effect of a cardiovascular educational intervention on healthcare utilization and costs. *Am J Manag Care*. 2010;16:339-46.
- 14, Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1465-75.
- 15, Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Heart*. 2010;96:173-6.
- 16, Kent LK, Shapiro PA. Depression and related psychological factors in heart disease. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17:377-88.
- 17, Pitt B, Deldin PJ. Depression and cardiovascular disease: have a happy day--just smile! *Eur Heart J*. 2010;31:1036-7.
- 18, Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, Garan H, Albert CM. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:950-8.
- 19, Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs*. 2009;23:583-602.
- 20, Whang W, Davidson KW. Is it time to treat depression in patients with cardiovascular disease? *Circulation*. 2009;120:99-100.
- 21, Robinson RG, Spalletta G. Poststroke depression: a review. *Can J Psychiatry*. 2010; 55:341-9.
- 22, Frasure-Smith N, Lespérance F, Habra M, Talajic M, Khairy P, Dorian P, Roy D; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*. 2009;120:134-40.

- 23, Carney RM, Freedland KE. Depression in patients with coronary heart disease. *Am J Med.* 2008;121:S20-7.
- 24, Mosovich SA, Boone RT, Reichenberg A, Bansilal S, Shaffer J, Dahlman K, Harvey PD, Farkouh ME. New insights into the link between cardiovascular disease and depression. *Int J Clin Pract.* 2008;62:423-32.
- 25, Larsen KK, Agerbo E, Christensen B, Søndergaard J, Vestergaard M. Myocardial infarction and risk of suicide: a population-based case-control study. *Circulation.* 2010;122:2388-93.
- 26, Forsström E, Hakko H, Nordström T, Räsänen P, Mainio A. Suicide in patients with stroke: a population-based study of suicide victims during the years 1988-2007 in northern Finland. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22:182-7.
- 27, Summers KM, Martin KE, Watson K. Impact and clinical management of depression in patients with coronary artery disease. *Pharmacotherapy.* 2010;30:304-22.
- 28, Dafer RM, Rao M, Shareef A, Sharma A. Poststroke depression. *Top Stroke Rehabil.* 2008;15:13-21.
- 29, Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer B, Blumenthal JA, Berkman LF, Watkins LL, Czajkowski SM, Burg MM, Jaffe AS. Depression and five year survival following acute myocardial infarction: a prospective study. *J Affect Disord.* 2008;109:133-8.
- 30, Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 2006;27:2763-74.
- 31, Whang W, Shimbo D, Kronish IM, Duvall WL, Julien H, Iyer P, Burg MM, Davidson KW. Depressive symptoms and all-cause mortality in unstable angina pectoris (from the Coronary Psychosocial Evaluation Studies [COPES]). *Am J Cardiol.* 2010;106:1104-7.
- 32, Glassman AH, Bigger JT Jr, Gaffney M. Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:1022-9.

- 33, Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer B, Blumenthal JA, de Jonge P, Davidson KW, Czajkowski SM, Jaffe AS. History of depression and survival after acute myocardial infarction. *Psychosom Med.* 2009;71:253-9.
- 34, Taylor D. Survival after myocardial infarction worse with first episode major depression than recurrent major depression. *Evid Based Ment Health.* 2009;12:106.
- 35, Davidson KW, Burg MM, Kronish IM, Shimbo D, Dettenborn L, Mehran R, Vorchheimer D, Clemow L, Schwartz JE, Lespérance F, Rieckmann N. Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:480-8.
- 36, Bus BA, Marijnissen RM, Holewijn S, Franke B, Purandare N, de Graaf J, den Heijer M, Buitelaar JK, Voshaar RC. Depressive symptom clusters are differentially associated with atherosclerotic disease. *Psychol Med.* 2010 Dec 10:1-10. [Epub ahead of print]
- 37, Hoen PW, Whooley MA, Martens EJ, Na B, van Melle JP, de Jonge P. Differential associations between specific depressive symptoms and cardiovascular prognosis in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:838-44.
- 38, Linke SE, Rutledge T, Johnson BD, Vaccarino V, Bittner V, Cornell CE, Eteiba W, Sheps DS, Krantz DS, Parashar S, Bairey Merz CN. Depressive symptom dimensions and cardiovascular prognosis among women with suspected myocardial ischemia: A report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:499-507.
- 39, Carney RM, Freedland KE. Treatment-resistant depression and mortality after acute coronary syndrome. *Am J Psychiatry.* 2009;166:410-7.
- 40, Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, Schwartz JE, Shimbo D, Medina V, Albanese G, Kronish I, Hegel M, Burg MM. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:600-8.
- 41, Murray DP, Weiner M, Prabhakar M, Fiedorowicz JG. Mania and mortality: why the excess cardiovascular risk in bipolar disorder? *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11:475-80.

- 42, Khan FM, Kulaksizoglu B, Cilingiroglu M. Depression and coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2010;12:105-9.
- 43, Kamphuis MH, Geerlings MI, Giampaoli S, Nissinen A, Grobbee DE, Kromhout D. The association of depression with cardiovascular mortality is partly explained by health status. The FINE Study. *J Affect Disord.* 2009;114:184-92.
- 44, Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med.* 2003;65:201-10.
- 45, Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, van Tilburg W. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:221-7.
- 46, Nabi H, Shipley MJ, Vahtera J, Hall M, Korkeila J, Marmot MG, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Effects of depressive symptoms and coronary heart disease and their interactive associations on mortality in middle-aged adults: the Whitehall II cohort study. *Heart.* 2010;96:1645-50.
- 47, Lee HC, Lin HC, Tsai SY. Severely depressed young patients have over five times increased risk for stroke: a 5-year follow-up study. *Biol Psychiatry.* 2008;64:912-5.
- 48, Bos MJ, Lindén T, Koudstaal PJ, Hofman A, Skoog I, Breteler MM, Tiemeier H. Depressive symptoms and risk of stroke: the Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:997-1001.
- 49, Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT. Psychological distress, major depressive disorder, and risk of stroke. *Neurology.* 2008;70:788-94.
- 50, Salaycik KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, Nguyen AH, Brady SM, Kase CS, Wolf PA. Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 2007;38:16-21.
- 51, Glymour MM, Maselko J, Gilman SE, Patton KK, Avendaño M. Depressive symptoms predict incident stroke independently of memory impairments. *Neurology.* 2010;75:2063-70.
- 52, Kendler KS, Gardner CO, Fiske A, Gatz M. Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:857-63.

53, Baune BT, Adrian I, Arolt V, Berger K. Associations between major depression, bipolar disorders, dysthymia and cardiovascular diseases in the general adult population. *Psychother Psychosom.* 2006;75:319-26.

54, Rafanelli C, Milaneschi Y, Roncuzzi R, Pancaldi LG. Dysthymia before myocardial infarction as a cardiac risk factor at 2.5-year follow-up. *Psychosomatics.* 2010;51:8-13.

55, Davidson KW, Mostofsky E, Whang W. Don't worry, be happy: positive affect and reduced 10-year incident coronary heart disease: the Canadian Nova Scotia Health Survey. *Eur Heart J.* 2010;31:1065-70.

56, Fiedorowicz JG, Solomon DA, Endicott J, Leon AC, Li C, Rice JP, Coryell WH. Manic/hypomanic symptom burden and cardiovascular mortality in bipolar disorder. *Psychosom Med.* 2009;71:598-606.

57, Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2009;11:657-62.

58, Lin HC, Tsai SY, Lee HC. No higher risk of myocardial infarction among bipolar patients in a 6-year follow-up of acute mood episodes. *Psychosom Med.* 2008;70:73-6.

59, Weeke A, Vaeth M. Excess mortality of bipolar and unipolar manic-depressive patients. *J Affect Disord.* 1986;11:227-34.

60, Callaghan RC, Khizar A. The incidence of cardiovascular morbidity among patients with bipolar disorder: a population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *J Affect Disord.* 2010;122:118-23.

61, Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:844-50.

62, Ramsey CM, Leoutsakos JM, Mayer LS, Eaton WW, Lee HB. History of manic and hypomanic episodes and risk of incident cardiovascular disease: 11.5 year follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *J Affect Disord.* 2010;125:35-41.

63, Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord.* 2002;68:167-81.

- 64, Mols F, Denollet J. Type D personality among noncardiovascular patient populations: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32:66-72.
- 65, Denollet J. Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res*. 2000;49:255-66.
- 66, Kupper N, Denollet J. Type D personality as a prognostic factor in heart disease: assessment and mediating mechanisms. *J Pers Assess*. 2007;89:265-76.
- 67, Mols F, Martens EJ, Denollet J. Type D personality and depressive symptoms are independent predictors of impaired health status following acute myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:30-5.
- 68, Denollet J, de Jonge P, Kuyper A, Schene AH, van Melle JP, Ormel J, Honig A. Depression and Type D personality represent different forms of distress in the Myocardial INfarction and Depression - Intervention Trial (MIND-IT). *Psychol Med*. 2009;39:749-56.
- 69, Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:546-57.
- 70, Correll CU. Elevated cardiovascular risk in patients with bipolar disorder: when does it start and where does it lead? *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1948-52.
- 71, Teper E, O'Brien JT. Vascular factors and depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:993-1000.
- 72, Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2010;67:1067-74.
- 73, Grippo AJ, Johnson AK. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26:941-62.
- 74, Shields RW Jr. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:S37-40.
- 75, Hildreth CM, Padley JR, Pilowsky PM, Goodchild AK. Impaired serotonergic regulation of heart rate may underlie reduced baroreflex sensitivity in an animal model of depression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H474-80.

76, Henry BL, Minassian A, Paulus MP, Geyer MA, Perry W. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2010;44:168-76.

77, Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009;65:732-41.

78, Carney RM, Freedland KE. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med.* 2009;76 Suppl 2:S13-7.

79, Licht CM, de Geus EJ, van Dyck R, Penninx BW. Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biol Psychiatry.* 2010;68:861-8.

80, A vérzéscsillapodás mechanizmusai (haemostasis). In: *Az orvosi élettan tankönyve (3. Kiadás).* Szerk.: Fonyó Attila. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2003. pp.: 387-409.

81, Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:325-36.

82, Morel-Kopp MC, McLean L, Chen Q, Tofler GH, Tennant C, Maddison V, Ward CM. The association of depression with platelet activation: evidence for a treatment effect. *J Thromb Haemost.* 2009;7:573-81.

83, Gehi A, Musselman D, Otte C, Bruce Royster E, Ali S, Whooley MA. Depression and platelet activation in outpatients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychiatry Res.* 2010;175:200-4.

84, Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Platelet function in patients with major depression. *Intern Med J.* 2009;39:38-43.

85, Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry.* 2003;54:248-61.

86, Kroll MH, Feng S. Targeting shear stress-induced platelet activation: is lesion-specific antiplatelet therapy a realistic clinical goal? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005;3:941-51.

- 87, Wong ML, Dong C, Esposito K, Thakur S, Liu W, Elashoff RM, Licinio J. Elevated stress-hemoconcentration in major depression is normalized by antidepressant treatment: secondary analysis from a randomized, double-blind clinical trial and relevance to cardiovascular disease risk. *PLoS One*. 2008;3:e2350.
- 88, Allen MT, Patterson SM. Hemoconcentration and stress: a review of physiological mechanisms and relevance for cardiovascular disease risk. *Biol Psychol*. 1995;41:1-27.
- 89, Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36:415-25.
- 90, Schüle C, Baghai TC, Eser D, Rupprecht R. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system dysregulation and new treatment strategies in depression. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:1005-19.
- 91, Zorrilla EP, Koob GF. Progress in corticotropin-releasing factor-1 antagonist development. *Drug Discov Today*. 2010;15:371-83.
- 92, Fitzsimons CP, van Hooijdonk LW, Morrow JA, Peeters BW, Hamilton N, Craighead M, Vreugdenhil E. Antigluocorticoids, neurogenesis and depression. *Mini Rev Med Chem*. 2009;9:249-64.
- 93, Marques AH, Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid dysregulations and their clinical correlates. From receptors to therapeutics. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179:1-18.
- 94, Pozuelo L, Tesar G, Zhang J, Penn M, Franco K, Jiang W. Depression and heart disease: what do we know, and where are we headed? *Cleve Clin J Med*. 2009;76:59-70.
- 95, Vanitallie TB. Stress: a risk factor for serious illness. *Metabolism*. 2002;51(6 Suppl 1):40-5.
- 96, Pizzi C, Mancini S, Angeloni L, Fontana F, Manzoli L, Costa GM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86:527-32.
- 97, Lavoie KL, Pelletier R, Arsenault A, Dupuis J, Bacon SL. Association between clinical depression and endothelial function measured by forearm hyperemic reactivity. *Psychosom Med*. 2010;72:20-6.

98, Broadley AJ, Korszun A, Abdelaal E, Moskvina V, Deanfield J, Jones CJ, Frenneaux MP. Metirapone improves endothelial dysfunction in patients with treated depression. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:170-5.

99, Macqueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry.* 2011;16:252-64.

100, Calzolari I, Fumagalli S, Marchionni N, Di Bari M. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2009;15:4094-102.

101, Liperoti R, Landi F, Fusco O, Bernabei R, Onder G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence. *Curr Pharm Des.* 2009;15:4165-72.

102, Riediger ND, Othman RA, Suh M, Moghadasian MH. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:668-79.

103, Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006;86:515-81.

104, Almeida OP, Norman PE, Allcock R, van Bockxmeer F, Hankey GJ, Jamrozik K, Flicker L. Polymorphisms of the CRP gene inhibit inflammatory response and increase susceptibility to depression: the Health in Men Study. *Int J Epidemiol.* 2009;38:1049-59.

105, Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol.* 2010;26 Suppl A:41A-44A.

106, Stahl LA, Begg DP, Weisinger RS, Sinclair AJ. The role of omega-3 fatty acids in mood disorders. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008;9:57-64.

107, Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol.* 2010;70:289-97.

108, Su KP. Biological mechanism of antidepressant effect of omega-3 fatty acids: how does fish oil act as a 'mind-body interface'? *Neurosignals.* 2009;17:144-52.

109, Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Steinmeyer BC, Harris WS, Rubin EH, Krone RJ, Rich MW. Effect of Omega-3 Fatty Acids on Heart Rate Variability in Depressed Patients With Coronary Heart Disease. *Psychosom Med.* 2010;72:748-54.

110, Owen C, Rees AM, Parker G. The role of fatty acids in the development and treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:19-24.

111, Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees AM, Hadzi-Pavlovic D. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry.* 2006;163:969-78.

112, Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res.* 2008;47:147-55.

113, Sudheendran S, Chang CC, Deckelbaum RJ. N-3 vs. saturated fatty acids: effects on the arterial wall. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010;82:205-9.

114, Cicero AF, Ertek S, Borghi C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7:330-7.

115, Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis.* 2008;7:37.

116, Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet.* 2010;376:540-50.

117, Freeman MP. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 5:7-11.

118, Hamer M, Batty GD, Marmot MG, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Anti-depressant medication use and C-reactive protein: results from two population-based studies. *Brain Behav Immun.* 2011;25:168-73.

119, Péter L, Döme P, Rihmer Z, Kovács G, Faludi G. Cardiovascular disorders and depression: a review of epidemiological and possible etiological data. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2008;10:81-90.

120, Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:220-9.

121, Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:446-57.

122, Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71:171-86.

123, O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19:397-403.

124, van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. The cholinergic anti-inflammatory pathway: towards innovative treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:229-32.

125, Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25:201-15.

126, Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22:32-6.

127, Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29:11-7.

128, Stefanadi E, Tousoulis D, Papageorgiou N, Briasoulis A, Stefanadis C. Inflammatory biomarkers predicting events in atherosclerosis. *Curr Med Chem*. 2010;17:1690-707.

129, Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, Dellsperger KC, Zhang C. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116:219-30.

130, Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res*. 2008;79:360-76.

131, Klingenberg R, Hansson GK. Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies. *Eur Heart J*. 2009;30:2838-44.

132, Bonaterra GA, Zügel S, Kinscherf R. Novel systemic cardiovascular disease biomarkers. *Curr Mol Med.* 2010;10:180-205.

133, Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNFalpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther.* 2010;127:295-314.

134, Tousoulis D, Andreou I, Antoniadis C, Tentolouris C, Stefanadis C. Role of inflammation and oxidative stress in endothelial progenitor cell function and mobilization: therapeutic implications for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis.* 2008;201:236-47.

135, Möbius-Winkler S, Hilberg T, Menzel K, Golla E, Burman A, Schuler G, Adams V. Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals. *J Appl Physiol.* 2009;107:1943-50.

136, Fan Y, Ye J, Shen F, Zhu Y, Yeghiazarians Y, Zhu W, Chen Y, Lawton MT, Young WL, Yang GY. Interleukin-6 stimulates circulating blood-derived endothelial progenitor cell angiogenesis in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28:90-8.

137, Xiao Q, Kiechl S, Patel S, Oberhollenzer F, Weger S, Mayr A, Metzler B, Reindl M, Hu Y, Willeit J, Xu Q. Endothelial progenitor cells, cardiovascular risk factors, cytokine levels and atherosclerosis--results from a large population-based study. *PLoS One.* 2007;2:e975.

138, Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kämper U, Dimmeler S, Zeiher AM. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation.* 2005;111:2981-7.

139, Lorenzen J, David S, Bahlmann FH, de Groot K, Bahlmann E, Kielstein JT, Haller H, Fliser D. Endothelial progenitor cells and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease--a prospective follow-up study. *PLoS One.* 2010;5:e11477.

140, Fadini GP, Maruyama S, Ozaki T, Taguchi A, Meigs J, Dimmeler S, Zeiher AM, de Kreutzenberg S, Avogaro A, Nickenig G, Schmidt-Lucke C, Werner N. Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis. *PLoS One.* 2010;5:e11488.

141, Maruyama S, Taguchi A, Iwashima S, Ozaki T, Yasuda K, Kikuchi-Taura A, Soma T, Ishii H, Murohara T, Takahashi H, Kasuga H, Kumada Y, Toriyama T, Ito Y, Kawahara H, Yuzawa Y,

Matsuo S. Low circulating CD34+ cell count is associated with poor prognosis in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;74:1603-9.

142, Leone AM, Valgimigli M, Giannico MB, Zaccone V, Perfetti M, D'Amario D, Rebuzzi AG, Crea F. From bone marrow to the arterial wall: the ongoing tale of endothelial progenitor cells. *Eur Heart J.* 2009;30:890-9.

143, Sen S, McDonald SP, Coates PT, Bonder CS. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2011;120:263-83.

144, Mandraffino G, Sardo MA, Riggio S, D'Ascola A, Loddo S, Alibrandi A, Saitta C, Imbalzano E, Mandraffino R, Venza M, Mormina EM, David A, Saitta A. Smoke exposure and circulating progenitor cells: evidence for modulation of antioxidant enzymes and cell count. *Clin Biochem.* 2010;43:1436-42.

145, Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem.* 2009;55:229-38.

146, Chen J, Huang L, Song M, Yu S, Gao P, Jing J. C-reactive protein upregulates receptor for advanced glycation end products expression and alters antioxidant defenses in rat endothelial progenitor cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;53:359-67.

147, Nan JL, Li JJ, He JG. C-reactive protein decreases interleukin-8 production in human endothelial progenitor cells by inhibition of p38 MAPK pathway. *Chin Med J.* 2009;122:1922-8.

148, Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S. The pathogenesis of atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;170:3-70.

149, Stout M. Flow-mediated dilatation: a review of techniques and applications. *Echocardiography.* 2009;26:832-41.

150, Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G, Lara N, Le Mellédo JM. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31:1286-93.

151, Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Hori H, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Effects of antidepressants on plasma metabolites of nitric oxide in major depressive disorder: comparison between milnacipran and paroxetine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:1451-3.

152, Li L, Hsu A, Moore PK. Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation--a tale of three gases! *Pharmacol Ther*. 2009;123:386-400.

153, Cooper DC, Milic MS, Tafur JR, Mills PJ, Bardwell WA, Ziegler MG, Dimsdale JE. Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom Med*. 2010;72:122-7.

154, Pinto VL, Brunini TM, Ferraz MR, Okinga A, Mendes-Ribeiro AC. Depression and cardiovascular disease: role of nitric oxid. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008;6:142-9.

155, Schott LL, Kamarck TW, Matthews KA, Brockwell SE, Sutton-Tyrrell K. Is brachial artery flow-mediated dilation associated with negative affect? *Int J Behav Med*. 2009;16:241-7.

156, Sugawara J, Tarumi T, Tanaka H. Effect of mirthful laughter on vascular function. *Am J Cardiol*. 2010;106:856-9.

157, Kim YK, Paik JW, Lee SW, Yoon D, Han C, Lee BH. Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1091-6.

158, d'Audiffret AC, Frisbee SJ, Stapleton PA, Goodwill AG, Isingrini E, Frisbee JC. Depressive behavior and vascular dysfunction: a link between clinical depression and vascular disease? *J Appl Physiol*. 2010;108:1041-51.

159, Smoller JW, Allison M, Cochrane BB, Curb JD, Perlis RH, Robinson JG, Rosal MC, Wenger NK, Wassertheil-Smoller S. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. *Arch Intern Med*. 2009;169:2128-39.

160, Davidson KW, Korin MR. Depression and cardiovascular disease: selected findings, controversies, and clinical implications from 2009. *Cleve Clin J Med*. 2010;77 Suppl 3:S20-6.

161, Sowden GL, Huffman JC. The impact of mental illness on cardiac outcomes: a review for the cardiologist. *Int J Cardiol.* 2009;132:30-7.

162, Tata LJ, West J, Smith C, Farrington P, Card T, Smeeth L, Hubbard R. General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on the risk of acute myocardial infarction. *Heart.* 2005;91:465-71.

163, Hamer M, David Batty G, Seldenrijk A, Kivimaki M. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J.* 2011;32:437-42.

164, Blanchette CM, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, Stuart B. A secondary analysis of a duration response association between selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of acute myocardial infarction in the aging population. *Ann Epidemiol.* 2008;18:316-21.

165, Fosbøl EL, Gislason GH, Poulsen HE, Hansen ML, Folke F, Schramm TK, Olesen JB, Bretler DM, Abildstrøm SZ, Sørensen R, Hvelplund A, Køber L, Torp-Pedersen C. Prognosis in heart failure and the value of β -blockers are altered by the use of antidepressants and depend on the type of antidepressants used. *Circ Heart Fail.* 2009;2:582-90.

166, Trifirò G, Dieleman J, Sen EF, Gambassi G, Sturkenboom MC. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:252-8.

167, Almeida OP, Alfonso H, Hankey GJ, Flicker L. Depression, antidepressant use and mortality in later life: the Health In Men Study. *PLoS One.* 2010;5:e11266.

168, Glassman AH, Bigger JT Jr. Antidepressants in coronary heart disease: SSRIs reduce depression, but do they save lives? *JAMA.* 2007;297:411-2.

169, Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118:434-42.

170, Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, Zuidersma M, Eze-Nliam C, Lima BB, Smith CG, Soderlund K, Ziegelstein RC. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA.* 2008;300:2161-71.

171, Mazza M, Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Sheiban I, Romagnoli E. Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2010;24:1785-92.

172, van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, Schins A, Tulner D, van den Berg MP, Ormel J; MIND-IT investigators. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry.* 2007;190:460-6.

173, Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS; ENRICHD Investigators. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:792-8.

174, Newcomer JW. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 3:30-6.

175, Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Campbell NR, Eliasziw M, Campbell TS. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. *Psychosom Med.* 2009;71:273-9.

176, Delaney JA, Oddson BE, Kramer H, Shea S, Psaty BM, McClelland RL. Baseline depressive symptoms are not associated with clinically important levels of incident hypertension during two years of follow-up: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2010;55:408-14.

177, Licht CM, de Geus EJ, Seldenrijk A, van Hout HP, Zitman FG, van Dyck R, Penninx BW. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension.* 2009;53:631-8.

178, Ng TP, Feng L, Niti M, Yap KB. Low blood pressure and depressive symptoms among Chinese older subjects: a population-based study. *Am J Med.* 2010;123:342-9.

179, Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Modgill G, Jetté N, Eliasziw M. Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30:407-13.

180, Hildrum B, Mykletun A, Holmen J, Dahl AA. Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-year longitudinal population study. *Br J Psychiatry.* 2008;193:108-13.

181, Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden. *J Hypertens.* 2006;24:423-30.

182, Lenoir H, Lacombe JM, Dufouil C, Ducimetière P, Hanon O, Ritchie K, Dartigues JF, Alperovitch A, Tzourio C. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertens.* 2008;26:1765-72.

183, Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Eliasziw M. A longitudinal community study of major depression and physical activity. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31:571-5.

184, Teychenne M, Ball K, Salmon J. Physical activity and likelihood of depression in adults: a review. *Prev Med.* 2008;46:397-411.

185, Döme P; Kapitány B; Rihmer Z. A dohánytermékek ára, a dohányfogyasztás és az öngyilkossági ráta közötti összefüggések vizsgálata Magyarországon. *Medicina Thoracalis.* 2010;63: 403-411.

186, López-León S, Aulchenko YS, Tiemeier H, Oostra BA, van Duijn CM, Janssens AC. Shared genetic factors in the co-occurrence of symptoms of depression and cardiovascular risk factors. *J Affect Disord.* 2010;122:247-52.

187, Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz.* 2007;32:568-72.

188, Pugsley MK, Tabrizchi R. The vascular system. An overview of structure and function. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2000;44:333-40.

189, Tran QK, Ohashi K, Watanabe H. Calcium signalling in endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2000;48:13-22.

190, Kladakis SM, Nerem RM. Endothelial cell monolayer formation: effect of substrate and fluid shear stress. *Endothelium.* 2004;11:29-44.

191, The vessels. In: *General Anatomy and the Musculoskeletal System (Thieme Atlas of Anatomy)*. Ed.: Lamperti ED, Ross LM. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006. pp: 44-50.

http://books.google.hu/books?id=NK9TgTaGt6UC&pg=PA46&lpg=PA46&dq=vessel+wall+layers+thieme&source=bl&ots=KLT1clF_Xo&sig=M4Inac4wYg5yQhXtdOytMFntfQU&hl=hu&ei=i_oQTPKrOc6iOPSe9MkH&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CBUQ6AEwAA#v=onepage&q=vessel%20wall%20layers%20thieme&f=false

192, Eble JA, Niland S. The extracellular matrix of blood vessels. *Curr Pharm Des.* 2009;15:1385-400.

193, Isingrini E, Desmidt T, Belzung C, Camus V. Endothelial dysfunction: A potential therapeutic target for geriatric depression and brain amyloid deposition in Alzheimer's disease? *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10:46-55.

194, Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;(176 Pt 1):1-40.

195, Hallmann R, Horn N, Selg M, Wendler O, Pausch F, Sorokin LM. Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature. *Physiol Rev.* 2005;85:979-1000.

196, Simionescu M, Antohe F. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes in various pathologies. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;(176 Pt 1):41-69.

197, Broekhuizen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, Stroes ES, Vink H, Nieuwdorp M. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:57-62.

198, Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch.* 2007;454:345-59.

199, A vér keringése az érrendszerben. In: *Az orvosi élettan tankönyve (3. Kiadás)*. Szerk.: Fonyó Attila. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2003. pp.: 507-508.

200, Steinmetz M, Nickenig G, Werner N. Endothelial-regenerating cells: an expanding universe. *Hypertension.* 2010;55:593-9.

201, Busse R, Fleming I. Vascular endothelium and blood flow. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;(176 Pt 2):43-78.

202, Langer HF, Chavakis T. Leukocyte-endothelial interactions in inflammation. *J Cell Mol Med.* 2009;13:1211-20.

- 203, Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg.* 2009;108:1433-46.
- 204, Verhamme P, Hoylaerts MF. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. *Acta Clin Belg.* 2006;61:213-9.
- 205, Shantsila E, Blann AD, Lip GY. Circulating endothelial cells: from bench to clinical practice. *J Thromb Haemost.* 2008;6:865-8.
- 206, Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:27-33.
- 207, Semenza GL. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. *J Cell Biochem.* 2007;102:840-7.
- 208, Döme B, Hendrix MJ, Paku S, Tóvári J, Tímár J. Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol.* 2007;170:1-15.
- 209, Aghi M, Chiocca EA. Contribution of bone marrow-derived cells to blood vessels in ischemic tissues and tumors. *Mol Ther.* 2005;12:994-1005.
- 210, Schmidt A, Brixius K, Bloch W. Endothelial precursor cell migration during vasculogenesis. *Circ Res.* 2007;101:125-36.
- 211, Tirziu D, Simons M. Endothelium as master regulator of organ development and growth. *Vascul Pharmacol.* 2009;50:1-7.
- 212, Fischer C, Schneider M, Carmeliet P. Principles and therapeutic implications of angiogenesis, vasculogenesis and arteriogenesis. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;(176 Pt 2):157-212.
- 213, Grant GA, Janigro D. Vasculogenesis and Angiogenesis. *The Cell Cycle in the Central Nervous System.* 2006; 31-41.
- 214, Timmermans F, Plum J, Yöder MC, Ingram DA, Vandekerckhove B, Case J. Endothelial progenitor cells: identity defined? *J Cell Mol Med.* 2009;13:87-102.

- 215, Khakoo AY, Finkel T. Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med.* 2005;56:79-101.
- 216, Li Calzi S, Neu MB, Shaw LC, Kielczewski JL, Moldovan NI, Grant MB. EPCs and pathological angiogenesis: when good cells go bad. *Microvasc Res.* 2010;79:207-16.
- 217, Ribatti D, Nico B, Crivellato E. Morphological and molecular aspects of physiological vascular morphogenesis. *Angiogenesis.* 2009;12:101-11.
- 218, Hirashima M. Regulation of endothelial cell differentiation and arterial specification by VEGF and Notch signaling. *Anat Sci Int.* 2009;84:95-101.
- 219, Kitagawa M, Era T. Differentiation of mesodermal cells from pluripotent stem cells. *Int J Hematol.* 2010;91:373-83.
- 220, Sakamoto H, Tsuji-Tamura K, Ogawa M. Hematopoiesis from pluripotent stem cell lines. *Int J Hematol.* 2010;91:384-91.
- 221, Lancrin C, Sroczynska P, Serrano AG, Gandillet A, Ferreras C, Kouskoff V, Lacaud G. Blood cell generation from the hemangioblast. *J Mol Med.* 2010;88:167-72.
- 222, Choi K, Kennedy M, Kazarov A, Papadimitriou JC, Keller G. A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development.* 1998;125:725-32.
- 223, Huber TL, Kouskoff V, Fehling HJ, Palis J, Keller G. Haemangioblast commitment is initiated in the primitive streak of the mouse embryo. *Nature.* 2004;432:625-30.
- 224, Ferguson JE 3rd, Kelley RW, Patterson C. Mechanisms of endothelial differentiation in embryonic vasculogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2246-54.
- 225, Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275:964-7.
- 226, Chao H, Hirschi KK. Hemato-vascular origins of endothelial progenitor cells? *Microvasc Res.* 2010;79:169-73.

- 227, Fadini GP, Baesso I, Albiero M, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Technical notes on endothelial progenitor cells: ways to escape from the knowledge plateau. *Atherosclerosis*. 2008;197:496-503.
- 228, Bahlmann FH, Speer T, Fliser D. Endothelial progenitor cells in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:341-6.
- 229, Albiero M, Menegazzo L, Avogaro A, Fadini GP. Pharmacologic targeting of endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10:16-32.
- 230, Liew A, Barry F, O'Brien T. Endothelial progenitor cells: diagnostic and therapeutic considerations. *Bioessays*. 2006;28:261-70.
- 231, Foresta C, De Toni L, Ferlin A, Di Mambro A. Clinical implication of endothelial progenitor cells. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010;10:89-105.
- 232, Xu Q: Progenitor cells in vascular repair. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18: 534-9.
- 233, Zentilin L, Tafuro S, Zacchigna S, Arsic N, Pattarini L, Sinigaglia M, Giacca M. Bone marrow mononuclear cells are recruited to the sites of VEGF-induced neovascularization but are not incorporated into the newly formed vessels. *Blood*. 2006;107:3546-54.
- 234, Perry TE, Song M, Despres DJ, Kim SM, San H, Yu ZX, Raghavachari N, Schnermann J, Cannon RO 3rd, Orlic D. Bone marrow-derived cells do not repair endothelium in a mouse model of chronic endothelial cell dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2009;84:317-25.
- 235, Medina R, O'Neill CL, Humphreys MW, Gardiner TA, Stitt AW. Outgrowth endothelial cells: characterisation and their potential for reversing ischaemic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:5906-13.
- 236, Ziegelhoeffer T, Fernandez B, Kostin S, Heil M, Voswinckel R, Helisch A, Schaper W. Bone marrow-derived cells do not incorporate into the adult growing vasculature. *Circ Res*. 2004;94:230-8.
- 237, Tilki D, Hohn HP, Ergün B, Rafii S, Ergün S. Emerging biology of vascular wall progenitor cells in health and disease. *Trends Mol Med*. 2009;15:501-9.

238, Klein D, Hohn HP, Kleff V, Tilki D, Ergün S. Vascular wall-resident stem cells. *Histol Histopathol.* 2010;25:681-9.

239, Yoder MC. Is endothelium the origin of endothelial progenitor cells? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1094-103.

240, Dimmeler S, Zeiher AM. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis? *J Mol Med.* 2004;82:671-7.

241, Sirker AA, Astroulakis ZM, Hill JM. Vascular progenitor cells and translational research: the role of endothelial and smooth muscle progenitor cells in endogenous arterial remodelling in the adult. *Clin Sci (Lond).* 2009;116:283-99.

242, Pelacho B, Aranguren XL, Mazo M, Abizanda G, Gavira JJ, Clavel C, Gutierrez-Perez M, Luttun A, Verfaillie CM, Prósper F. Plasticity and cardiovascular applications of multipotent adult progenitor cells. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4:S15-20.

243, Zou Z, Zhang Y, Hao L, Wang F, Liu D, Su Y, Sun H. More insight into mesenchymal stem cells and their effects inside the body. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10:215-30.

244, Pistoia V, Raffaghello L. Potential of mesenchymal stem cells for the therapy of autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:211-8.

245, Ogawa M, Larue AC, Watson PM, Watson DK. Hematopoietic stem cell origin of mesenchymal cells: opportunity for novel therapeutic approaches. *Int J Hematol.* 2010;91:353-9.

246, Ogawa M, Larue AC, Watson PM, Watson DK. Hematopoietic stem cell origin of connective tissues. *Exp Hematol.* 2010;38:540-7.

247, Reyes M, Verfaillie CM. Characterization of multipotent adult progenitor cells, a subpopulation of mesenchymal stem cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;938:231-3

248, Hock H. Some hematopoietic stem cells are more equal than others. *J Exp Med.* 2010;207:1127-30.

- 249, Smadja DM, Cornet A, Emmerich J, Aiach M, Gaussem P. Endothelial progenitor cells: characterization, in vitro expansion, and prospects for autologous cell therapy. *Cell Biol Toxicol.* 2007;23:223-39.
- 250, Kirton JP, Xu Q. Endothelial precursors in vascular repair. *Microvasc Res.* 2010;79:193-9.
- 251, Yoder MC. Defining human endothelial progenitor cells. *J Thromb Haemost.* 2009;7 Suppl 1:49-52.
- 252, Hirschi KK, Ingram DA, Yoder MC. Assessing identity, phenotype, and fate of endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1584-95.
- 253, Patenaude A, Parker J, Karsan A. Involvement of endothelial progenitor cells in tumor vascularization. *Microvasc Res.* 2010;79:217-23.
- 254, Vodyanik MA, Yu J, Zhang X, Tian S, Stewart R, Thomson JA, Slukvin II. A mesoderm-derived precursor for mesenchymal stem and endothelial cells. *Cell Stem Cell.* 2010;7:718-29.
- 255, Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells in vascular repair and remodeling. *Pharmacol Res.* 2008;58:148-51.
- 256, Möbius-Winkler S, Höllriegel R, Schuler G, Adams V. Endothelial progenitor cells: implications for cardiovascular disease. *Cytometry A.* 2009;75:25-37.
- 257, Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2003;348:593-600.
- 258, Prater DN, Case J, Ingram DA, Yoder MC. Working hypothesis to redefine endothelial progenitor cells. *Leukemia.* 2007;21:1141-9.
- 259, Hartenstein V. Blood cells and blood cell development in the animal kingdom. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006;22:677-712.
- 260, Kew S, Banerjee T, Minihane AM, Finnegan YE, Williams CM, Calder PC. Relation between the fatty acid composition of peripheral blood mononuclear cells and measures of immune cell function in healthy, free-living subjects aged 25-72 y. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1278-86.

261, Richardson MR, Yoder MC. Endothelial progenitor cells: quo vadis? *J Mol Cell Cardiol.* 2011;50:266-72.

262, Padfield GJ, Newby DE, Mills NL. Understanding the role of endothelial progenitor cells in percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1553-65.

263, Zampetaki A, Kirton JP, Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res.* 2008;78:413-21.

264, Medina RJ, O'Neill CL, Sweeney M, Guduric-Fuchs J, Gardiner TA, Simpson DA, Stitt AW. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities. *BMC Med Genomics.* 2010;3:18.

265, Yoon CH, Hur J, Park KW, Kim JH, Lee CS, Oh IY, Kim TY, Cho HJ, Kang HJ, Chae IH, Yang HK, Oh BH, Park YB, Kim HS. Synergistic neovascularization by mixed transplantation of early endothelial progenitor cells and late outgrowth endothelial cells: the role of angiogenic cytokines and matrix metalloproteinases. *Circulation.* 2005;112:1618-27.

266, Young PP, Vaughan DE, Hatzopoulos AK. Biologic properties of endothelial progenitor cells and their potential for cell therapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;49:421-9.

267, Mause SF, Ritzel E, Liehn EA, Hristov M, Bidzhekov K, Müller-Newen G, Soehnlein O, Weber C. Platelet microparticles enhance the vasoregenerative potential of angiogenic early outgrowth cells after vascular injury. *Circulation.* 2010;122:495-506.

268, Smadja DM, Bièche I, Silvestre JS, Germain S, Cornet A, Laurendeau I, Duong-Van-Huyen JP, Emmerich J, Vidaud M, Aiach M, Gaussem P. Bone morphogenetic proteins 2 and 4 are selectively expressed by late outgrowth endothelial progenitor cells and promote neoangiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:2137-43.

269, Prokopi M, Pula G, Mayr U, Devue C, Gallagher J, Xiao Q, Boulanger CM, Westwood N, Urbich C, Willeit J, Steiner M, Breuss J, Xu Q, Kiechl S, Mayr M. Proteomic analysis reveals presence of platelet microparticles in endothelial progenitor cell cultures. *Blood.* 2009;114:723-32.

270, Van Craenenbroeck EM, Conraads VM, Van Bockstaele DR, Haine SE, Vermeulen K, Van Tendeloo VF, Vrints CJ, Hoymans VY. Quantification of circulating endothelial progenitor cells: a methodological comparison of six flow cytometric approaches. *J Immunol Methods*. 2008;332:31-40.

271, Tóth MA. Az áramlási citométer és sejtszorter felépítése és működése, diagnosztikai alkalmazásai. <http://biofizika.aok.pte.hu/hu/oktatas/diagnosztikai/Flow%20cito,TM.pdf>

272, Flow Cytometry Protocols. (Second edition). Szerk.: Hawley TS, Hawley RG. Humana Press. 2004.

273, Wu Y, Wu PY. CD133 as a marker for cancer stem cells: progresses and concerns. *Stem Cells Dev*. 2009;18:1127-34.

274, Salven P, Mustjoki S, Alitalo R, Alitalo K, Rafii S. VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells. *Blood*. 2003;101:168-72.

275, Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res*. 2005;65:550-63.

276, Michaud SE, Dussault S, Haddad P, Groleau J, Rivard A. Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities. *Atherosclerosis*. 2006;187:423-32.

277, Chen YH, Lin SJ, Lin FY, Wu TC, Tsao CR, Huang PH, Liu PL, Chen YL, Chen JW. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms. *Diabetes*. 2007;56:1559-68.

278, Jialal I, Devaraj S, Singh U, Huet BA. Decreased number and impaired functionality of endothelial progenitor cells in subjects with metabolic syndrome: implications for increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2010;211:297-302.

279, Hamed S, Alshiek J, Aharon A, Brenner B, Roguin A. Red wine consumption improves in vitro migration of endothelial progenitor cells in young, healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:161-9.

280, Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001;89:E1-7.

281, Imanishi T, Moriwaki C, Hano T, Nishio I. Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 2005;23:1831-7.

282, Imanishi T, Tsujioka H, Akasaka T. Endothelial progenitor cell senescence--is there a role for estrogen? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4:55-69.

283, Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medrano EE, Linskens M, Rubelj I, Pereira-Smith O, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:9363-7.

284, Geft D, Schwartzberg S, Rogowsky O, Finkelstein A, Ablin J, Maysel-Auslender S, Wexler D, Keren G, George J. Circulating apoptotic progenitor cells in patients with congestive heart failure. *PLoS One.* 2008;3:e3238.

285, Alam MM, Mohammad AA, Shuaib U, Wang C, Ghani U, Schwindt B, Todd KG, Shuaib A. Homocysteine reduces endothelial progenitor cells in stroke patients through apoptosis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:157-65.

286, Sabatier F, Camoin-Jau L, Anfosso F, Sampol J, Dignat-George F. Circulating endothelial cells, microparticles and progenitors: key players towards the definition of vascular competence. *J Cell Mol Med.* 2009;13:454-71.

287, Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. Endothelial progenitor cells in vascular health: focus on lifestyle. *Microvasc Res.* 2010;79:184-92.

288, Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res.* 2009;335:191-203.

289, Dobarro D, Gómez-Rubín MC, Sanchez-Recalde A, Moreno R, Galeote G, Jimenez-Valero S, Calvo L, López de Sá E, López-Sendón JL. Current pharmacological approach to restore endothelial dysfunction. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2009;7:212-22.

290, Itoh Y, Toriumi H, Yamada S, Hoshino H, Suzuki N. Resident Endothelial Cells Surrounding Damaged Arterial Endothelium Reendothelialize the Lesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1725-32.

291, Liu P, Zhou B, Gu D, Zhang L, Han Z. Endothelial progenitor cell therapy in atherosclerosis: a double-edged sword? *Ageing Res Rev.* 2009;8:83-93.

292, Hagensen MK, Shim J, Thim T, Falk E, Bentzon JF. Circulating endothelial progenitor cells do not contribute to plaque endothelium in murine atherosclerosis. *Circulation.* 2010;121:898-905.

293, Deb A, Patterson C. Hard luck stories: the reality of endothelial progenitor cells continues to fall short of the promise. *Circulation.* 2010;121:850-2.

294, Briguori C, Testa U, Riccioni R, Colombo A, Petrucci E, Condorelli G, Mariani G, D'Andrea D, De Micco F, Rivera NV, Puca AA, Peschle C, Condorelli G. Correlations between progression of coronary artery disease and circulating endothelial progenitor cells. *FASEB J.* 2010;24:1981-8.

295, Döme B, Tímár J, Ladányi A, Paku S, Rényi-Vámos F, Klepetko W, Lang G, Döme P, Bogos K, Tóvári J. Circulating endothelial cells, bone marrow-derived endothelial progenitor cells and proangiogenic hematopoietic cells in cancer. From biology to therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;69:108-24.

296, Zhang Y, Ingram DA, Murphy MP, Saadatzadeh MR, Mead LE, Prater DN, Rehman J. Release of proinflammatory mediators and expression of proinflammatory adhesion molecules by endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296:H1675-82.

297, Tongers J, Roncalli JG, Losordo DW. Role of endothelial progenitor cells during ischemia-induced vasculogenesis and collateral formation. *Microvasc Res.* 2010;79:200-6.

298, Mancuso P, Bertolini F. Circulating endothelial cells as biomarkers in clinical oncology. *Microvasc Res.* 2010;79:224-8.

299, Siddique A, Shantsila E, Lip GY, Varma C. Endothelial progenitor cells: what use for the cardiologist? *J Angiogenes Res.* 2010;2:6.

300, Allegra A, Coppolino G, Bolignano D, Giacobbe MS, Alonci A, D'Angelo A, Bellomo G, Teti D, Loddo S, Musolino C, Buemi M. Endothelial progenitor cells: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *J Nephrol.* 2009;22:463-75.

301, Di Stefano R, Barsotti MC, Felice F, Magera A, Lekakis J, Leone A, Balbarini A. Smoking and Endothelial Progenitor Cells: A Revision of Literature. *Curr Pharm Des.* 2010; 16, 2559-2566.

302, Döme P, Lazáry J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 34: 295-342.

303, Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Böhm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2005;353:999-1007.

304, Kunz GA, Liang G, Cuculi F, Gregg D, Vata KC, Shaw LK, Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C, Taylor DA, Peterson ED. Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity. *Am Heart J.* 2006;152:190-5.

305, Everaert BR, Van Craenenbroeck EM, Hoymans VY, Haine SE, Van Nassauw L, Conraads VM, Timmermans JP, Vrints CJ. Current perspective of pathophysiological and interventional effects on endothelial progenitor cell biology: Focus on Pi3K/AKT/eNOS pathway. *Int J Cardiol.* 2010;144:350-66.

306, Michaud SE, Dussault S, Haddad P, Groleau J, Rivard A. Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities. *Atherosclerosis.* 2006;187:423-32.

307, Sun Y, Yi D, Wang Y, Zheng R, Sun G, Wang J, Liu Y, Ren J, Wang Y, Zhang S, Gu C, Pei J. Age-dependent mobilization of circulating endothelial progenitor cells in infants and young children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cytokine.* 2009;47:206-13.

308, Jie KE, Goossens MH, van Oostrom O, Lilien MR, Verhaar MC. Circulating endothelial progenitor cell levels are higher during childhood than in adult life. *Atherosclerosis.* 2009;202:345-7.

309, Umemura T, Soga J, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Jitsuiki D, Nishioka K, Goto C, Teragawa H, Yoshizumi M, Chayama K, Higashi Y. Aging and hypertension are independent risk factors for reduced number of circulating endothelial progenitor cells. *Am J Hypertens.* 2008; 21:1203-9.

310, Oliveras A, Soler MJ, Martínez-Estrada OM, Vázquez S, Marco-Feliu D, Vila JS, Vilaró S, Lloveras J. Endothelial progenitor cells are reduced in refractory hypertension. *J Hum Hypertens.* 2008;22:183-90.

311, Rossi F, Bertone C, Montanile F, Miglietta F, Lubrano C, Gandini L, Santiemma V. HDL cholesterol is a strong determinant of endothelial progenitor cells in hypercholesterolemic subjects. *Microvasc Res.* 2010;80:274-9

312, Umemura T, Higashi Y. Endothelial progenitor cells: therapeutic target for cardiovascular diseases. *J Pharmacol Sci.* 2008;108:1-6.

313, Reiss AB, Anwar K, Wirkowski P. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) in atherogenesis: a brief review. *Curr Med Chem.* 2009;16:2641-52.

314, Stauffer BL, Maceneaney OJ, Kushner EJ, Cech JN, Greiner JJ, Westby CM, Desouza CA. Gender and Endothelial Progenitor Cell Number in Middle-Aged Adults. *Artery Res.* 2008;2:156-160.

315, Rousseau A, Ayoubi F, Deveaux C, Charbit B, Delmau C, Christin-Maitre S, Jaillon P, Uzan G, Simon T. Impact of age and gender interaction on circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects. *Fertil Steril.* 2010;93:843-6.

316, Hoetzer GL, MacEneaney OJ, Irmiger HM, Keith R, Van Guilder GP, Stauffer BL, DeSouza CA. Gender differences in circulating endothelial progenitor cell colony-forming capacity and migratory activity in middle-aged adults. *Am J Cardiol.* 2007;99:46-8.

317, Fadini GP, Avogaro A. Potential manipulation of endothelial progenitor cells in diabetes and its complications. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:570-83.

318, Fadini GP, de Kreutzenberg S, Albiero M, Coracina A, Pagnin E, Baesso I, Cignarella A, Bolego C, Plebani M, Nardelli GB, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Gender differences in endothelial progenitor cells and cardiovascular risk profile: the role of female estrogens. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:997-1004.

319, Robb AO, Mills NL, Smith IB, Short A, Tura-Ceide O, Barclay GR, Blomberg A, Critchley HO, Newby DE, Denison FC. Influence of menstrual cycle on circulating endothelial progenitor cells. *Hum Reprod.* 2009;24:619-25.

320, Watt SM, Athanassopoulos A, Harris AL, Tsaknakis G. Human endothelial stem/progenitor cells, angiogenic factors and vascular repair. *J R Soc Interface.* 2010;7:S731-51.

321, Fontaine V, Filipe C, Werner N, Gourdy P, Billon A, Garmy-Susini B, Brouchet L, Bayard F, Prats H, Doetschman T, Nickenig G, Arnal JF. Essential role of bone marrow fibroblast growth factor-2 in the effect of estradiol on reendothelialization and endothelial progenitor cell mobilization. *Am J Pathol.* 2006;169:1855-62.

322, Bao XM, Wu CF, Lu GP. Atorvastatin inhibits homocysteine-induced dysfunction and apoptosis in endothelial progenitor cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31:476-84.

323, Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med.* 2009;60:39-54.

324, Ciaccio M, Bellia C. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk: effect of vitamin supplementation in risk reduction. *Curr Clin Pharmacol.* 2010;5:30-6.

325, Miller-Kasprzak E, Bogdański P, Pupek-Musialik D, Jagodziński PP. Insulin Resistance and Oxidative Stress Influence Colony-Forming Unit-Endothelial Cells Capacity in Obese Patients. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:736-42.

326, MacEneaney OJ, Kushner EJ, Van Guilder GP, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Endothelial progenitor cell number and colony-forming capacity in overweight and obese adults. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:219-25.

327, Tobler K, Freudenthaler A, Baumgartner-Parzer SM, Wolzt M, Ludvik B, Nansalmaa E, Nowotny PJ, Seidinger D, Steiner S, Luger A, Artwohl M. Reduction of both number and proliferative activity of human endothelial progenitor cells in obesity. *Int J Obes (Lond).* 2010;34:687-700.

328, Shibata R, Skurk C, Ouchi N, Galasso G, Kondo K, Ohashi T, Shimano M, Kihara S, Murohara T, Walsh K. Adiponectin promotes endothelial progenitor cell number and function. *FEBS Lett.* 2008;582:1607-12.

329, Müller-Ehmsen J, Braun D, Schneider T, Pfister R, Worm N, Wielckens K, Scheid C, Frommolt P, Flesch M. Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: beneficial effects of weight reduction. *Eur Heart J.* 2008;29:1560-8.

330, Dimeglio LA, Tosh A, Saha C, Estes M, Mund J, Mead LE, Lien I, Ingram DA, Haneline LS. Endothelial Abnormalities in Adolescents with Type 1 Diabetes: A Biomarker for Vascular Sequelae? *J Pediatr.* 2010;157:540-6.

331, Lindsey JB, Cipollone F, Abdullah SM, McGuire DK. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) and soluble RAGE (sRAGE): cardiovascular implications. *Diab Vasc Dis Res.* 2009;6:7-14.

332, Krenning G, Dankers PY, Drouven JW, Waanders F, Franssen CF, van Luyn MJ, Harmsen MC, Popa ER. Endothelial progenitor cell dysfunction in patients with progressive chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;296:F1314-22.

333, Jie KE, Zaikova MA, Bergevoet MW, Westerweel PE, Rastmanesh M, Blankestijn PJ, Boer WH, Braam B, Verhaar MC. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1875-82.

334, Ueno H, Koyama H, Fukumoto S, Tanaka S, Shoji T, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Tsujimoto Y, Tabata T, Nishizawa Y. Dialysis modality is independently associated with circulating endothelial progenitor cells in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:581-6.

335, Buemi M, Costa C, Floccari F, Coppolino G, Campo S, Bolognani D, Sturiale A, Lacquaniti A, Buemi A, Loddo S, Teti D. Genomic damage in endothelial progenitor cells from uremic patients in hemodialysis. *J Nephrol.* 2010;23:328-34.

336, Distler JH, Beyer C, Schett G, Lüscher TF, Gay S, Distler O. Endothelial progenitor cells: novel players in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3168-79.

337, Jodon de Villeroché V, Avouac J, Ponceau A, Ruiz B, Kahan A, Boileau C, Uzan G, Allanore Y. Enhanced late-outgrowth circulating endothelial progenitor cell levels in rheumatoid arthritis and correlation with disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R27.

338, Yiu KH, Wang S, Mok MY, Ooi GC, Khong PL, Lau CP, Lai WH, Wong LY, Lam KF, Lau CS, Tse HF. Role of circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis with coronary calcification. *J Rheumatol.* 2010;37:529-35.

339, Bonsignore MR, Morici G, Riccioni R, Huertas A, Petrucci E, Veca M, Mariani G, Bonanno A, Chimenti L, Gioia M, Palange P, Testa U. Hemopoietic and angiogenetic progenitors in healthy athletes: different responses to endurance and maximal exercise. *J Appl Physiol.* 2010;109:60-7.

340, Van Craenenbroeck EM, Beckers PJ, Possemiers NM, Wuyts K, Frederix G, Hoymans VY, Wuyts F, Paelinck BP, Vrints CJ, Conraads VM. Exercise acutely reverses dysfunction of circulating angiogenic cells in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1924-34.

341, Adams V, Linke A, Breuckmann F, Leineweber K, Erbs S, Kränkel N, Bröcker-Preuss M, Woitek F, Erbel R, Heusch G, Hambrecht R, Schuler G, Möhlenkamp S. Circulating progenitor cells decrease immediately after marathon race in advanced-age marathon runners. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:602-7.

342, Blair SN, Morris JN. Healthy hearts--and the universal benefits of being physically active: physical activity and health. *Ann Epidemiol*. 2009;19:253-6.

343, Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*. 2009;587:5551-8.

344, Buchner DM. Physical activity and prevention of cardiovascular disease in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2009;25:661-75.

345, Jochmann N, Baumann G, Stangl V. Green tea and cardiovascular disease: from molecular targets towards human health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:758-65.

346, Park CS, Kim W, Woo JS, Ha SJ, Kang WY, Hwang SH, Park YW, Kim YS, Ahn YK, Jeong MH, Kim W. Green tea consumption improves endothelial function but not circulating endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Int J Cardiol*. 2010;145:261-2.

347, Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the "French paradox". *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:59-70.

348, Huang PH, Chen YH, Tsai HY, Chen JS, Wu TC, Lin FY, Sata M, Chen JW, Lin SJ. Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:869-77.

349, Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54:468-76.

350, O'Toole TE, Hellmann J, Wheat L, Haberzettl P, Lee J, Conklin DJ, Bhatnagar A, Pope CA 3rd. Episodic exposure to fine particulate air pollution decreases circulating levels of endothelial progenitor cells. *Circ Res.* 2010;107:200-3.

351, Bhatnagar A. Environmental cardiology: studying mechanistic links between pollution and heart disease. *Circ Res.* 2006;99:692-705.

352, Chow CK, Lock K, Teo K, Subramanian SV, McKee M, Yusuf S. Environmental and societal influences acting on cardiovascular risk factors and disease at a population level: a review. *Int J Epidemiol.* 2009;38:1580-94.

353, Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC Jr, Whitsel L, Kaufman JD; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:2331-78.

354, António N, Fernandes R, Rodriguez-Losada N, Jiménez-Navarro MF, Paiva A, de Teresa Galván E, Gonçalves L, Ribeiro CF, Providência LA. Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative effect of several cardiovascular drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:219-30.

355, Hristov M, Fach C, Becker C, Heussen N, Liehn EA, Blindt R, Hanrath P, Weber C. Reduced numbers of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease associated with long-term statin treatment. *Atherosclerosis.* 2007;192:413-20.

356, Fischer JC, Kudielka BM, von Känel R, Siegrist J, Thayer JF, Fischer JE. Bone-marrow derived progenitor cells are associated with psychosocial determinants of health after controlling for classical biological and behavioral cardiovascular risk factors. *Brain Behav Immun.* 2009;23:419-26.

357, Thomas HE, Redgrave R, Cunnington MS, Avery P, Keavney BD, Arthur HM. Circulating endothelial progenitor cells exhibit diurnal variation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:e21-2.

358, Shaw E, Tofler GH. Circadian rhythm and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11:289-95.

359, Whittaker A, Moore JS, Vasa-Nicotera M, Stevens S, Samani NJ. Evidence for genetic regulation of endothelial progenitor cells and their role as biological markers of atherosclerotic susceptibility. *Eur Heart J*. 2008;29:332-8.

360, Xiao Q, Ye S, Oberhollenzer F, Mayr A, Jahangiri M, Willeit J, Kiechl S, Xu Q. SDF1 gene variation is associated with circulating SDF1alpha level and endothelial progenitor cell number: the Bruneck Study. *PLoS One*. 2008;3:e4061.

361, Ye S, Willeit J, Xiao Q, Motterle A, Laxton RC, Oberhollenzer F, Kiechl S, Xu Q. Single nucleotide polymorphism on chromosome 9p21 and endothelial progenitor cells in a general population cohort. *Atherosclerosis*. 2010;208:451-5.

362, Davani S, Gozalo C, Gambert S, Chalmers D, Gambert P, Schiele F, Kantelip JP, Meneveau N. The polymorphism Trp719Arg in the kinesin-like protein 6 is associated with the presence of late outgrowth endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2010;210:48-50.

363, Assimes TL, Hólm H, Kathiresan S, Reilly MP, Thorleifsson G, Voight BF, Erdmann J, Willenborg C, Vaidya D, Xie C, Patterson CC et al. Lack of association between the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein-6 and coronary artery disease in 19 case-control studies. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1552-63.

364, Hristov M, Zerneck A, Liehn EA, Weber C. Regulation of endothelial progenitor cell homing after arterial injury. *Thromb Haemost*. 2007;98:274-7.

365, Foresta C, De Toni L, Di Mambro A, Ferlin A, Perilli L, Bertuzzi I, Galan A, Zuccarello D. Role of estrogen receptors in menstrual cycle-related neoangiogenesis and their influence on endothelial progenitor cell physiology. *Fertil Steril*. 2010;93:220-8.

366, Goligorsky MS, Kuo MC, Patschan D, Verhaar MC. Review article: endothelial progenitor cells in renal disease. *Nephrology (Carlton)*. 2009;14:291-7.

367, Zeoli A, Dentelli P, Brizzi MF. Endothelial progenitor cells and their potential clinical implication in cardiovascular disorders. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:370-82.

368, Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. Mobilizing endothelial progenitor cells. *Hypertension*. 2005;45:321-5.

- 369, Fandrey J, Gassmann M. Oxygen sensing and the activation of the hypoxia inducible factor 1 (HIF-1)--invited article. *Adv Exp Med Biol.* 2009;648:197-206.
- 370, Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. *Cardiovasc Res.* 2010;86:236-42.
- 371, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Sci STKE.* 2007;2007(407):cm8.
- 372, Roodhart JM, Langenberg MH, Daenen LG, Voest EE. Translating preclinical findings of (endothelial) progenitor cell mobilization into the clinic; from bedside to bench and back. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1796:41-9.
- 373, Zaruba MM, Franz WM. Role of the SDF-1-CXCR4 axis in stem cell-based therapies for ischemic cardiomyopathy. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10:321-35.
- 374, Jin F, Zhai Q, Qiu L, Meng H, Zou D, Wang Y, Li Q, Yu Z, Han J, Li Q, Zhou B. Degradation of BM SDF-1 by MMP-9: the role in G-CSF-induced hematopoietic stem/progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:581-8.
- 375, Dimmeler S. Regulation of bone marrow-derived vascular progenitor cell mobilization and maintenance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1088-93.
- 376, Balligand JL, Feron O, Dessy C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev.* 2009;89:481-534.
- 377, Nilsson SK, Johnston HM, Whitty GA, Williams B, Webb RJ, Denhardt DT, Bertocello I, Bendall LJ, Simmons PJ, Haylock DN. Osteopontin, a key component of the hematopoietic stem cell niche and regulator of primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood.* 2005;106:1232-9.
- 378, Sautina L, Sautin Y, Beem E, Zhou Z, Schuler A, Brennan J, Zharikov SI, Diao Y, Bungert J, Segal MS. Induction of nitric oxide by erythropoietin is mediated by the {beta} common receptor and requires interaction with VEGF receptor 2. *Blood.* 2010;115:896-905.
- 379, Eguchi M, Masuda H, Asahara T. Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11:18-25.

380, Busik JV, Tikhonenko M, Bhatwadekar A, Opreanu M, Yakubova N, Caballero S, Player D, Nakagawa T, Afzal A, Kielczewski J, Sochacki A, Hasty S, Li Calzi S, Kim S, Duclas SK, Segal MS, Guberski DL, Esselman WJ, Boulton ME, Grant MB. Diabetic retinopathy is associated with bone marrow neuropathy and a depressed peripheral clock. *J Exp Med.* 2009;206:2897-906.

381, Kränkel N, Spinetti G, Amadesi S, Madeddu P. Targeting stem cell niches and trafficking for cardiovascular therapy. *Pharmacol Ther.* 2011;129:62-81.

382, Kalinkovich A, Spiegel A, Shivtiel S, Kollet O, Jordaney N, Piacibello W, Lapidot T. Blood-forming stem cells are nervous: direct and indirect regulation of immature human CD34+ cells by the nervous system. *Brain Behav Immun.* 2009;23:1059-65.

383, Chakroborty D, Chowdhury UR, Sarkar C, Baral R, Dasgupta PS, Basu S. Dopamine regulates endothelial progenitor cell mobilization from mouse bone marrow in tumor vascularization. *J Clin Invest.* 2008;118:1380-9.

384, Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun.* 2007;21:736-45.

385, Avci-Adali M, Ziemer G, Wendel HP. Induction of EPC homing on biofunctionalized vascular grafts for rapid in vivo self-endothelialization—a review of current strategies. *Biotechnol Adv.* 2010;28:119-29.

386, Chavakis E, Koyanagi M, Dimmeler S. Enhancing the outcome of cell therapy for cardiac repair: progress from bench to bedside and back. *Circulation.* 2010;121:325-35.

387, Foubert P, Silvestre JS, Souttou B, Barateau V, Martin C, Ebrahimian TG, Leré-Déan C, Contreres JO, Sulpice E, Levy BI, Plouët J, Tobelem G, Le Ricousse-Roussanne S. PSGL-1-mediated activation of EphB4 increases the proangiogenic potential of endothelial progenitor cells. *J Clin Invest.* 2007;117:1527-37.

388, Duan H, Cheng L, Sun X, Wu Y, Hu L, Wang J, Zhao H, Lu G. LFA-1 and VLA-4 involved in human high proliferative potential-endothelial progenitor cells homing to ischemic tissue. *Thromb Haemost.* 2006;96:807-15.

389, Elfving B, Plougmann PH, Wegener G. Differential brain, but not serum VEGF levels in a genetic rat model of depression. *Neurosci Lett.* 2010;474:13-6.

390, Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ, Chen TJ, Chen ML, Hou SJ, Yen FC, Yu YW. Haplotype analysis of single nucleotide polymorphisms in the vascular endothelial growth factor (VEGFA) gene and antidepressant treatment response in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2009;169:113-7.

391, Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, Nakataki M, Song H, Hokoishi K, Tanabe H, Sano A, Ohmori T. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:658-63.

392, Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, Placentino A, Nielsen MG, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:146-9.

393, Viikki M, Anttila S, Kampman O, Illi A, Huuhka M, Setälä-Soikkeli E, Mononen N, Lehtimäki T, Leinonen E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism is associated with treatment resistant depression. *Neurosci Lett.* 2010;477:105-8.

394, Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, Schweiger U. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:353-7.

395, Takebayashi M, Hashimoto R, Hisaoka K, Tsuchioka M, Kunugi H. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 in patients with major depressive disorders. *J Neural Transm.* 2010;117: 1119-22.

396, Greene J, Banasr M, Lee B, Warner-Schmidt J, Duman RS. Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: pharmacological and cellular characterization. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:2459-68.

397, Calabrese F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:S208-16.

398, Döme P, Teleki Z, Rihmer Z, Péter L, Dobos J, Kenessey I, Tóvari J, Tímár J, Paku S, Kovács G, Döme B. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry.* 2009;14: 523-31.

399, Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8:14-9.

400, O'Leary, O.F., Castrén, E. Neurotrophic factors and antidepressant action: Recent advances. 2010 *Modern Trends in Pharmacopsychiatry.* 2010;27:199-223.

401, Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:182-5.

402, Frick M, Weidinger F. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? *Curr Pharm Des.* 2007;13:1741-50.

403, Cheng S, Cohen KS, Shaw SY, Larson MG, Hwang SJ, McCabe EL, Martin RP, Klein RJ, Hashmi B, Hoffmann U, Fox CS, Vasan RS, O'Donnell CJ, Wang TJ. Association of colony-forming units with coronary artery and abdominal aortic calcification. *Circulation.* 2010;122:1176-82.

404, Sibal L, Aldibbiat A, Agarwal SC, Mitchell G, Oates C, Razvi S, Weaver JU, Shaw JA, Home PD. Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Diabetologia.* 2009;52:1464-73.

405, Keymel S, Kalka C, Rassaf T, Yeghiazarians Y, Kelm M, Heiss C. Impaired endothelial progenitor cell function predicts age-dependent carotid intimal thickening. *Basic Res Cardiol.* 2008;103:582-6.

406, Werner N, Wassmann S, Ahlers P, Schiegl T, Kosiol S, Link A, Walenta K, Nickenig G. Endothelial progenitor cells correlate with endothelial function in patients with coronary artery disease. *Basic Res Cardiol.* 2007;102:565-71.

407, Oliveras A, de la Sierra A, Martínez-Estrada OM, Larrousse M, Vázquez S, Soler MJ, Zuasti M, Vila JS, Reina M, Roca-Cusachs A, Lloveras J. Putative endothelial progenitor cells are associated with flow-mediated dilation in refractory hypertensives. *Blood Press.* 2008;17:298-305.

408, Lau KK, Chan YH, Yiu KH, Li SW, Tam S, Lau CP, Kwong YL, Tse HF. Burden of carotid atherosclerosis in patients with stroke: relationships with circulating endothelial progenitor cells and hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007;21:445-51.

409, Fadini GP, Coracina A, Baesso I, Agostini C, Tiengo A, Avogaro A, de Kreutzenberg SV. Peripheral blood CD34+KDR+ endothelial progenitor cells are determinants of subclinical atherosclerosis in a middle-aged general population. *Stroke*. 2006;37:2277-82.

410, Kim W, Jeong MH, Cho SH, Yun JH, Chae HJ, Ahn YK, Lee MC, Cheng X, Kondo T, Murohara T, Kang JC. Effect of green tea consumption on endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in chronic smokers. *Circ J*. 2006;70:1052-7.

411, Liao YF, Chen LL, Zeng TS, Li YM, Fan Yu, Hu LJ, Ling Yue. Number of circulating endothelial progenitor cells as a marker of vascular endothelial function for type 2 diabetes. *Vasc Med*. 2010;15:279-85.

412, Pelliccia F, Pasceri V, Cianfrocca C, Vitale C, Speciale G, Gaudio C, Rosano GM, Mercurio G. Angiotensin II receptor antagonism with telmisartan increases number of endothelial progenitor cells in normotensive patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2010;210:510-5.

413, Hughes AD, Coady E, Raynor S, Mayet J, Wright AR, Shore AC, Kooner JS, Thom SA, Chaturvedi N. Reduced endothelial progenitor cells in European and South Asian men with atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:35-41.

414, Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001;89:E1-7.

415, Wojakowski W, Kucia M, Kaźmierski M, Ratajczak MZ, Tendera M. Circulating progenitor cells in stable coronary heart disease and acute coronary syndromes: relevant reparatory mechanism? *Heart*. 2008;94:27-33.

416, Barsotti MC, Di Stefano R, Spontoni P, Chimenti D, Balbarini A. Role of endothelial progenitor cell mobilization after percutaneous angioplasty procedure. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1107-22.

417, Chang HW, Leu S, Sun CK, Hang CL, Youssef AA, Hsieh YK, Yang CH, Cheng CI, Chen SM, Chen CJ, Chua S, Chang LT, Wu CJ, Yip HK. Level and value of circulating endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty: in vivo and in vitro studies. *Transl Res*. 2010;156:251-63.

418, Turan RG, Brehm M, Koestering M, Tobias Z, Bartsch T, Steiner S, Picard F, Ebner P, Schannwell CM, Strauer BE. Factors influencing spontaneous mobilization of CD34+ and CD133+ progenitor cells after myocardial infarction. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:842-51.

419, Navarro-Sobrino M, Rosell A, Hernandez-Guillamon M, Penalba A, Ribó M, Alvarez-Sabín J, Montaner J. Mobilization, endothelial differentiation and functional capacity of endothelial progenitor cells after ischemic stroke. *Microvasc Res.* 2010;80:317-23.

420, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Ziada KM, Kucia M, Cohen DA, Kaplan AM, Van Zant G, Selim S, Smyth SS, Ratajczak MZ. Evidence of mobilization of pluripotent stem cells into peripheral blood of patients with myocardial ischemia. *Exp Hematol.* 2010;38:1131-1142.

421, Cesari F, Nencini P, Nesi M, Caporale R, Giusti B, Abbate R, Gori AM, Inzitari D. Bone marrow-derived progenitor cells in the early phase of ischemic stroke: relation with stroke severity and discharge outcome. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:1983-90.

422, Fadini GP, Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc Res.* 2010;87:12-21.

423, Zhu S, Malhotra A, Zhang L, Deng S, Zhang T, Freedman NJ, Storms R, Peppel K, Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C. Human umbilical cord blood endothelial progenitor cells decrease vein graft neointimal hyperplasia in SCID mice. *Atherosclerosis.* 2010;212:63-9.

424, Griese DP, Ehsan A, Melo LG, Kong D, Zhang L, Mann MJ, Pratt RE, Mulligan RC, Dzau VJ. Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implications for cell-based vascular therapy. *Circulation.* 2003;108:2710-5.

425, Gulati R, Jevremovic D, Peterson TE, Witt TA, Kleppe LS, Mueske CS, Lerman A, Vile RG, Simari RD. Autologous culture-modified mononuclear cells confer vascular protection after arterial injury. *Circulation.* 2003;108:1520-6.

426, Ma ZL, Mai XL, Sun JH, Ju SH, Yang X, Ni Y, Teng GJ. Inhibited atherosclerotic plaque formation by local administration of magnetically labeled endothelial progenitor cells (EPCs) in a rabbit model. *Atherosclerosis.* 2009;205:80-6.

427, Daniel JM, Bielenberg W, Stieger P, Weinert S, Tillmanns H, Sedding DG. Time-course analysis on the differentiation of bone marrow-derived progenitor cells into smooth muscle cells during neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1890-6.

428, Abou-Saleh H, Yacoub D, Théorêt JF, Gillis MA, Neagoe PE, Labarthe B, Thérooux P, Sirois MG, Tabrizian M, Thorin E, Merhi Y. Endothelial progenitor cells bind and inhibit platelet function and thrombus formation. *Circulation.* 2009;120:2230-9.

429, Sainz J, Sata M. When endothelial progenitor cell says I2 shall limit neointima formation! *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:457-8.

430, Huang NF, Niiyama H, Peter C, De A, Natkunam Y, Fleissner F, Li Z, Rollins MD, Wu JC, Gambhir SS, Cooke JP. Embryonic stem cell-derived endothelial cells engraft into the ischemic hindlimb and restore perfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:984-91.

431, Kim SW, Kim H, Cho HJ, Lee JU, Levit R, Yoon YS. Human peripheral blood-derived CD31+ cells have robust angiogenic and vasculogenic properties and are effective for treating ischemic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:593-607.

432, Lara-Hernandez R, Lozano-Vilardell P, Blanes P, Torreguitart-Mirada N, Galmés A, Besalduch J. Safety and efficacy of therapeutic angiogenesis as a novel treatment in patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2010;24:287-94.

433, Devanesan AJ, Laughlan KA, Girn HR, Homer-Vanniasinkam S. Endothelial progenitor cells as a therapeutic option in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38:475-81.

434, Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb Haemost.* 2010;103:696-709.

435, Fan CL, Gao PJ, Che ZQ, Liu JJ, Wei J, Zhu DL. Therapeutic neovascularization by autologous transplantation with expanded endothelial progenitor cells from peripheral blood into ischemic hind limbs. *Acta Pharmacol Sin.* 2005;26:1069-75.

436, Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Kalka-Moll WM, Silver M, Kearney M, Li T, Isner JM, Asahara T. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:3422-7.

437, Sekiguchi H, Ii M, Losordo DW. The relative potency and safety of endothelial progenitor cells and unselected mononuclear cells for recovery from myocardial infarction and ischemia. *J Cell Physiol.* 2009;219:235-42.

438, Moubarik C, Guillet B, Youssef B, Codaccioni JL, Piercecchi MD, Sabatier F, Lionel P, Dou L, Foucault-Bertaud A, Velly L, Dignat-George F, Pisano P. Transplanted Late Outgrowth Endothelial Progenitor Cells as Cell Therapy Product for Stroke. *Stem Cell Rev.* 2011;7:208-20.

439, Fan Y, Shen F, Frenzel T, Zhu W, Ye J, Liu J, Chen Y, Su H, Young WL, Yang GY. Endothelial progenitor cell transplantation improves long-term stroke outcome in mice. *Ann Neurol.* 2010;67:488-97.

440, Klomp M, Beijk MA, Tijssen Phd JG, de Winter RJ. One-year clinical outcome in an unselected patient population treated with the genous™ endothelial progenitor cell capturing stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Sep 17. [Epub ahead of print]

441, Bystroń M, Cervinka P, Spacek R, Kvašňák M, Jakabčín J, Cervinková M, Kala P, Widimský P. Randomized comparison of endothelial progenitor cells capture stent versus cobalt-chromium stent for treatment of st-elevation myocardial infarction six-month clinical, angiographic and IVUS follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76:627-31.

442, Pearson JD. Endothelial progenitor cells - hype or hope? *J Thromb Haemost.* 2009;7:255-62.

443, Kopp MS, Skrabski A, Szedmák S. Socioeconomic factors, severity of depressive symptomatology, and sickness absence rate in the Hungarian population. *J Psychosom Res.* 1995;39:1019-29.

444, Yamada M, Kubo H, Ishizawa K, Kobayashi S, Shinkawa M, Sasaki H. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with bacterial pneumonia: evidence that bone marrow derived cells contribute to lung repair. *Thorax.* 2005;60:410-3.

445, Li X, Tse HF, Yiu KH, Jia N, Chen H, Li LS, Jin L. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in subjects with moderate to severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009;36:933-9.

- 446, Padfield GJ, Tura O, Haeck ML, Short A, Freyer E, Barclay GR, Newby DE, Mills NL. Circulating endothelial progenitor cells are not affected by acute systemic inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298:H2054-61.
- 447, Chen H; Qiuwaxi J; Wong CY; Li SW; Chan HT; Tam S; Lau CP; Tse HF: Abstract 3157: Depletion of Circulating Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Dysfunction in Subjects with Depressive Symptoms. *Circulation*. 2008;118:S_1105.
- 448, Van Craenenbroeck EM, Denollet J, Paelinck BP, Beckers P, Possemiers N, Hoymans VY, Vrints CJ, Conraads VM. Circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells are reduced in chronic heart failure patients as a function of Type D personality. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117:165-72.
- 449, Egede LE, Ellis C. Diabetes and depression: global perspectives. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:302-12.
- 450, Sudak HS: Suicide. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th edn. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.
- 451, Nyíri Tamás: *A Filozófiai gondolkodás fejlődése. 5. Javított és Bővített Kiadás* Szent István Társulat, Budapest.
- 452, *Világirodalmi Kisenciklopédia* (szerk. Köpeczi B, Pók L.). Gondolat Kiadó. Budapest, 1978.
- 453, Gearing RE, Lizardi D. Religion and suicide. *J Relig Health*. 2009;48:332-41.
- 454, Welch SS. A review of the literature on the epidemiology of parasuicide in the general population. *Psychiatr Serv*. 2001;52:368-75.
- 455, Rihmer Z. Öngyilkosság. In: Füredi J (szerk.). *A pszichiátria magyar kézikönyve*. Medicina Kiadó. Budapest. 2000.
- 456, Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet*. 2009;373:1372-81.
- 457, Hawton K. Sex and suicide. Gender differences in suicidal behaviour. *Br J Psychiatry*. 2000;177:484-5.

- 458, Wichstrøm L, Rossow I. Explaining the gender difference in self-reported suicide attempts: a nationally representative study of Norwegian adolescents. *Suicide Life Threat Behav.* 2002;32:101-16.
- 459, Preti A. Suicide among animals: a review of evidence. *Psychol Rep.* 2007;101:831-48.
- 460, Yeruham I, Hadani A. Self-destructive behaviour in ruminants. *Vet Rec.* 2003;152:304-5.
- 461, Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:5-14.
- 462, Buda Béla. Az öngyilkosság. Orvosi és társadalomtudományi tanulmányok. (Második, bővített kiadás). 2001. Animula Kiadó. Budapest.
- 463, Bertolote JM, Fleischmann A. Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective. *World Psychiatry.* 2002;1:181-5.
- 464, http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/country_reports/en/index.html
- 465, Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, Hegerl U, Lonnqvist J, Malone K, Marusic A, Mehlum L, Patton G, Phillips M, Rutz W, Rihmer Z, Schmidtke A, Shaffer D, Silverman M, Takahashi Y, Varnik A, Wasserman D, Yip P, Hendin H. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA.* 2005;294:2064-74.
- 466, http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/
- 467, McKenzie K, Serfaty M, Crawford M. Suicide in ethnic minority groups. *Br J Psychiatry.* 2003;183:100-1.
- 468, Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, Rahman A. No health without mental health. *Lancet.* 2007;370:859-77.
- 469, Lester D. Explaining regional differences in suicide rates. *Soc Sci Med.* 1995;40:719-21.
- 470, Bálint L. Öngyilkosságok Magyarországon– néhány területi jellegzetesség. *Területi Statisztika.* 2008; 11: 573-591.
- 471, Öngyilkosságok. *Statisztikai Tükör.* 2008; 2:1-2.

472, Magyar statisztikai évkönyv 2008. CD-ROM; Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2009. ISSN: 1215-7864.

473, Szanto K, Kalmar S, Hendin H, Rihmer Z, Mann JJ. A suicide prevention program in a region with a very high suicide rate. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:914-20.

474, Flechtner KM, Wolf T, Priebe S. The feasibility of suicide rates as an evaluation criterion in community psychiatry: methodological problems. *J Psychiatr Res*. 1995;29:481-6.

475, Landberg J. Alcohol and suicide in eastern Europe. *Drug Alcohol Rev*. 2008;27:361-73.

476, Döme P, Kapitány B, Ignits G, Rihmer Z. Season of Birth Is Significantly Associated with the Risk of Completed Suicide. *Biol Psychiatry*. 2010;68:148-55.

477, Voracek M, Marusic A. Testing the Finno-Ugrian Suicide Hypothesis: geographic variation of elderly suicide rates across Europe. *Nord J Psychiatry*. 2008;62:302-8.

478, Rihmer Z. Can better recognition and treatment of depression reduce suicide rates? A brief review. *Eur Psychiatry*. 2001;16:406-9.

479, Viola R, Benko R, Nagy G, Soós G. National trend of antidepressant consumption and its impact on suicide rate in Hungary. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:401-5.

480, Sebestyén B, Rihmer Z, Balint L, Szokontor N, Gonda X, Gyarmati B, Bodecs T, Sandor J. Gender differences in antidepressant use-related seasonality change in suicide mortality in Hungary, 1998-2006. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:579-85.

481, Döme P, Kapitány B, Ignits Gy, Porkoláb L, Rihmer Z. Tobacco consumption and antidepressant use are associated with the rate of completed suicide in Hungary: an ecological study. *J Psychiatr Res*. 2011;45:488-94.

482, Tombor I, Paksi B, Urbán R, Kun B, Arnold P, Rózsa S, Demetrovics Z. Epidemiology of smoking in Hungary--a representative national study. *Orv Hetil*. 2010;151:330-7.

483, Zonda Tamás: A magyarországi öngyilkossági ráták csökkenése mögött feltételezhető okok vázlatos elemzése. *Szenvedélybetegségek*. 2001;IX:26-30.

484, Schmidtke A, Weinacker B, Stack S, Lester D. The impact of the reunification of Germany on the suicide rate. *Arch Suicide Res.* 1999;5: 233-239.

485, Kushner HI, Sterk CE. The limits of social capital: Durkheim, suicide, and social cohesion. *Am J Public Health.* 2005;95:1139-43.

486, Leenaars AA, Yang B, Lester D. The effect of domestic and economic stress on suicide rates in Canada and the United States. *J Clin Psychol.* 1993;49:918-21.

487, Garrison EP. Attitudes toward suicide in ancient Greece. *Transactions of the American Philological Association.* 1991; 121: 1-34.

488, Berecz R, Cáceres M, Szlivka A, Dorado P, Bartók E, Peñas-Lledó E, LLerena A, Degrell I. Reduced completed suicide rate in Hungary from 1990 to 2001: relation to suicide methods. *J Affect Disord.* 2005;88:235-8.

489, Yamey G. Suicide rate is decreasing in England and Wales. *BMJ.* 2000;320:75A.

490, Kreitman N. The coal gas story. United Kingdom suicide rates, 1960-71. *Br J Prev Soc Med.* 1976;30:86-93.

491, Postolache TT, Mortensen PB, Tonelli LH, Jiao X, Frangakis C, Soriano JJ, Qin P. Seasonal spring peaks of suicide in victims with and without prior history of hospitalization for mood disorders. *J Affect Disord.* 2010 ;121:88-93.

492, Rihmer Z, Belső N, Kiss K. Strategies for suicide prevention. *Curr Opin Psychiatry* 2002; 15: 83-87.

493, Mula M, Bell GS, Sander JW. Suicidality in epilepsy and possible effects of antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10:327-32.

494, Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:819-28.

495, Sisask M, Varnik A, Kolves K, Bertolote JM, Bolhari J, Botega NJ, Fleischmann A, Vijayakumar L, Wasserman D. Is religiosity a protective factor against attempted suicide: a cross-cultural case-control study. *Arch Suicide Res.* 2010;14:44-55.

496, Goodwin RD, Marusic A. Association between short sleep and suicidal ideation and suicide attempt among adults in the general population. *Sleep*. 2008;31:1097-101.

497, Magnusson PK, Gunnell D, Tynelius P, Davey Smith G, Rasmussen F. Strong inverse association between height and suicide in a large cohort of Swedish men: evidence of early life origins of suicidal behavior? *Am J Psychiatry*. 2005;162:1373-5.

498, Lundin A, Hemmingsson T. Unemployment and suicide. *Lancet*. 2009;374:270-1.

499, Chan WS, Yip PS, Wong PW, Chen EY. Suicide and unemployment: what are the missing links? *Arch Suicide Res*. 2007;11:327-35.

500, Brodsky BS, Stanley B. Adverse childhood experiences and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 2008;31:223-35.

501, Bartram DJ, Baldwin DS. Veterinary surgeons and suicide: a structured review of possible influences on increased risk. *Vet Rec*. 2010;166:388-97.

502, Troisi A. Cholesterol in coronary heart disease and psychiatric disorders: same or opposite effects on morbidity risk? *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:125-32.

503, Ernst C, Mechawar N, Turecki G. Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol*. 2009 ;89:315-33.

504, Giltay EJ, Zitman FG, Menotti A, Nissinen A, Jacobs DR Jr, Adachi H, Kafatos A, Kromhout D; Seven Countries Study Group. Respiratory function and other biological risk factors for completed suicide: 40 years of follow-up of European cohorts of the Seven Countries Study. *J Affect Disord*. 2010;120:249-53.

505, De Vogli R, Gimeno D. Changes in income inequality and suicide rates after "shock therapy":evidence from Eastern Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63:956.

506, Zhang J, Ma J, Jia C, Sun J, Guo X, Xu A, Li W. Economic growth and suicide rate changes: a case in China from 1982 to 2005. *Eur Psychiatry*. 2010;25:159-63.

- 507, Chang SS, Sterne JA, Huang WC, Chuang HL, Gunnell D. Association of secular trends in unemployment with suicide in Taiwan, 1959-2007: a time-series analysis. *Public Health*. 2010;124:49-54.
- 508, Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170:205-28.
- 509, Schneider B. Substance use disorders and risk for completed suicide. *Arch Suicide Res*. 2009;13:303-16.
- 510, Brezo J, Klempan T, Turecki G. The genetics of suicide: a critical review of molecular studies. *Psychiatr Clin North Am*. 2008;31:179-203.
- 511, Carballo JJ, Akamnonu CP, Oquendo MA. Neurobiology of suicidal behavior. An integration of biological and clinical findings. *Arch Suicide Res*. 2008;12:93-110.
- 512, Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S. Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev*. 2008;30:133-54.
- 513, Zonda T, Bozsonyi K, Veres E, Lester D, Frank M. The impact of holidays on suicide in Hungary. *Omega (Westport)*. 2008-2009;58:153-62.
- 514, Ohtsu T, Kokaze A, Osaki Y, Kaneita Y, Shirasawa T, Ito T, Sekii H, Kawamoto T, Hashimoto M, Ohida T. Blue Monday phenomenon among men: suicide deaths in Japan. *Acta Med Okayama*. 2009;63:231-6.
- 515, Miller M, Hemenway D. Guns and suicide in the United States. *N Engl J Med*. 2008;359:989-91.
- 516, Fazel S, Grann M, Kling B, Hawton K. Prison suicide in 12 countries: an ecological study of 861 suicides during 2003-2007. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2011 ;46:191-5.
- 517, Diaconu G, Turecki G. Obsessive-compulsive personality disorder and suicidal behavior: evidence for a positive association in a sample of depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1551-6.
- 518, Kamath P, Reddy YC, Kandavel T. Suicidal behavior in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1741-50.

519, Fu KW, Yip PS. Estimating the risk for suicide following the suicide deaths of 3 Asian entertainment celebrities: a meta-analytic approach. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:869-78.

520, Nepon J, Belik SL, Bolton J, Sareen J. The relationship between anxiety disorders and suicide attempts: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Depress Anxiety*. 2010;27:791-8.

521, Krysinska K, Heller TS, De Leo D. Suicide and deliberate self-harm in personality disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19:95-101.

522, Schneider B, Schnabel A, Wetterling T, Bartusch B, Weber B, Georgi K. How do personality disorders modify suicide risk? *J Pers Disord*. 2008;22:233-45.

523, Fennig S, Hadas A. Suicidal behavior and depression in adolescents with eating disorders. *Nord J Psychiatry*. 2010;64:32-9.

524, Reutfors J, Osby U, Ekblom A, Nordström P, Jokinen J, Papadopoulos FC. Seasonality of suicide in Sweden: relationship with psychiatric disorder. *J Affect Disord*. 2009;119:59-65.

525, Kim N, Mickelson JB, Brenner BE, Haws CA, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF. Altitude, gun ownership, rural areas, and suicide. *Am J Psychiatry*. 2011;168:49-54.

526, Lizardi D, Gearing RE. Religion and suicide: Buddhism, Native American and African religions, Atheism, and Agnosticism. *J Relig Health*. 2010;49:377-84.

527, Doblhammer G, Vaupel JW. Lifespan depends on month of birth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:2934-9.

528, Doblhammer, G: The late life legacy of very early life. 2004. *Demographic Research Monographs*. Springer. ISBN:3-540-22105-0

529, Flouris AD, Spiropoulos Y, Sakellariou GJ, Koutedakis Y. Effect of seasonal programming on fetal development and longevity: links with environmental temperature. *Am J Hum Biol*. 2009;21:214-6.

530, Vaiserman AM, Collinson AC, Koshel NM, Belaja II, Voitenko VP. Seasonal programming of adult longevity in Ukraine. *Int J Biometeorol.* 2002;47:49-52.

531, Lerchl A. Month of birth and life expectancy: role of gender and age in a comparative approach. *Naturwissenschaften.* 2004;91:422-5.

532, Schwekendiek D, Pak S, Kim HK. Variations in the birth-season effects on height attainment in the two Koreas. *Ann Hum Biol.* 2009;36:421-30.

533, Schwekendiek D. The effect of the seasons of the year on malnutrition in North Korea. *Homo.* 2009;60:59-75.

534, Natale V, Adan A, Fabbri M. Season of birth, gender, and social-cultural effects on sleep timing preferences in humans. *Sleep.* 2009;32:423-6.

535, Takao M, Kurachi T, Kato H. Photoperiod at birth does not modulate the diurnal preference in asian population. *Chronobiol Int.* 2009;26:1470-7.

536, Caci H, Robert P, Dossios C, Boyer P. [Morningness-Eveningness for Children Scale: psychometric properties and month of birth effect]. *Encephale.* 2005;31:56-64.

537, Mongrain V, Paquet J, Dumont M. Contribution of the photoperiod at birth to the association between season of birth and diurnal preference. *Neurosci Lett.* 2006;406:113-6.

538, Alam MF, Tomasi E, De Lima MS, Areas R, Menna-Barreto L. Characterization and distribution of chronotypes in southern Brazil: Gender and season of birth differences | [Caracterização e distribuição de cronotipos no sul do Brasil: Diferenças de gênero e estação de nascimento]. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* 2008; 57: 83-90.

539, Tonetti L, Fabbri M, Natale V. Season of birth and personality in healthy young adults. *Neurosci Lett.* 2009;452:185-8.

540, Jones GV, Martin M. Seasonal anisotropy in handedness. *Cortex.* 2008;44:8-12.

541, Efird JT. Season of birth and risk for adult onset glioma. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7:1913-36.

542, Huber S, Didham R, Fieder M. Month of birth and offspring count of women: data from the Southern hemisphere. *Hum Reprod.* 2008;23:1187-92.

543, Kemkes A. The impact of maternal birth month on reproductive performance: controlling for socio-demographic confounders. *J Biosoc Sci.* 2010;42:177-94.

544, Huber S, Fieder M. Season of birth effects on reproduction in women. *Curr Women Health Rev* 2007;3:182–189.

545, Chotai J, Joukamaa M, Taanila A, Lichtermann D, Miettunen J. Novelty seeking among adult women is lower for the winter borns compared to the summer borns: replication in a large Finnish birth cohort. *Compr Psychiatry.* 2009;50:562-6.

546, Eisenberg DT, Campbell B, Mackillop J, Lum JK, Wilson DS. Season of birth and dopamine receptor gene associations with impulsivity, sensation seeking and reproductive behaviors. *PLoS One.* 2007;2:e1216.

547, Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P. Cognitive and emotional processing associated with the Season of Birth and dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychologia.* 2010;48:3926-33.

548, Verachtert P, De Fraine B, Onghena P, Ghesquiere P: Season of birth and school success in the early years of primary education. *Oxford Review of Education.* 2010. 36: 285-306.

549, Lawlor DA, Clark H, Ronalds G, Leon DA. Season of birth and childhood intelligence: findings from the Aberdeen Children of the 1950s cohort study. *Br J Educ Psychol.* 2006;76:481-99.

550, McPhillips M, Jordan-Black JA. The effect of month of birth on the attainments of primary and secondary school pupils. *Br J Educ Psychol.* 2009;79:419-38.

551, Fernandes de Abreu DA, Babron MC, Rebeix I, Fontenille C, Yaouanq J, Brassat D, Fontaine B, Clerget-Darpoux F, Jehan F, Feron F. Season of birth and not vitamin D receptor promoter polymorphisms is a risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15:1146-52.

552, Sotgiu S, Pugliatti M, Sotgiu MA, Fois ML, Arru G, Sanna A, Rosati G. Seasonal fluctuation of multiple sclerosis births in Sardinia. *J Neurol.* 2006;253:38-44.

553, Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ*. 2005;330:120.

554, Bayes HK, Weir CJ, O'Leary C. Timing of birth and risk of multiple sclerosis in the Scottish population. *Eur Neurol*. 2010;63:36-40.

555, Koch HJ, Strobl D, Steinbrecher A. Seasonal pattern of births in patients with multiple sclerosis. *Biol Rhythm Res*. 2008; 39: 413-416.

556, Templer DI, Trent NH, Spencer DA, Trent A, Corgiat MD, Mortensen PB, Gorton M. Season of birth in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1992;85:107-9.

557, Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010;133:1869-88.

558, Gardener H, Munger KL, Chitnis T, Michels KB, Spiegelman D, Ascherio A. Prenatal and perinatal factors and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2009;20:611-8.

559, Staples J, Ponsonby AL, Lim L. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ*. 2010 Apr 29;340:c1640.

560, Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Season of birth and multiple sclerosis in Sweden. *Acta Neurol Scand* 2010;122:70-3.

561, Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:36-9.

562, Lewy H, Meirson H, Laron Z. Seasonality of birth month of children with celiac disease differs from that in the general population and between sexes and is linked to family history and environmental factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:181-5.

563, Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, Clark S, Mullins RJ, Camargo CA Jr. Season of birth and food allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:307-13.

564, Pyrhönen K, Läärä E, Hiltunen L, Kaila M, Hugg T, Näyhä S. Season of the first trimester of pregnancy predicts sensitisation to food allergens in childhood: a population-based cohort study from Finland. *J Epidemiol Community Health*. 2010 Oct 19. [Epub ahead of print]

565, Gazala E, Ron-Feldman V, Alterman M, Kama S, Novack L. The association between birth season and future development of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:1125-8.

566, Kuzume K, Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:281-7.

567, Knudsen TB, Thomsen SF, Ulrik CS, Fenger M, Nepper-Christensen S, Backer V. Season of birth and risk of atopic disease among children and adolescents. *J Asthma*. 2007;44:257-60.

568, Elliott JC, Lucas RM, Clements MS, Bambrick HJ. Population density determines the direction of the association between ambient ultraviolet radiation and type 1 diabetes incidence. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:394-402.

569, Kahn HS, Morgan TM, Case LD, Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Marcovina SM, Imperatore G; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32:2010-5.

570, Sonnenberg A. Date of birth in the occurrence of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:206-11.

571, Kohl Z, Winkler J, Koch HJ. Seasonal pattern of births in patients with idiopathic Parkinson syndrome. *Biol Rhythm Res*. 2008; 39: 39-41.

572, Gardener H, Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Spiegelman D, Ascherio A. Prenatal and early life factors and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:1560-7.

573, Ajdacic-Gross V, Wang J, Gutzwiller F. Season of birth in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Epidemiol*. 1998;14:359-61.

574, Fang F, Valdimarsdóttir U, Bellocco R, Ronnevi LO, Sparén P, Fall K, Ye W. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. *Arch Neurol*. 2009;66:515-9.

575, Koch HJ, Raschka C. Month of birth in patients with inflammatory bowel diseases and amyotrophic lateral sclerosis. *Biol Rhythm Res.* 2007;38:271-273.

576, Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonal birth patterns of neurological disorders. *Neuroepidemiology.* 2000;19:177-85.

577, Postuma RB, Wolfson C, Rajput A, Stoessl AJ, Martin WR, Suchowersky O, Chouinard S, Panisset M, Jog MS, Grimes DA, Marras C, Lang AE. Is there seasonal variation in risk of Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2007;22:1097-101.

578, Wing YK, Chen L, Fong SY, Ng MH, Ho CK, Cheng SH, Tang NL, Li AM. Narcolepsy in Southern Chinese patients: clinical characteristics, HLA typing and seasonality of birth. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1262-7.

579, Picchioni D, Hope CR, Harsh JR. A case-control study of the environmental risk factors for narcolepsy. *Neuroepidemiology.* 2007;29:185-92.

580, Dauvilliers Y, Carlander B, Molinari N, Desautels A, Okun M, Tafti M, Montplaisir J, Mignot E, Billiard M. Month of birth as a risk factor for narcolepsy. *Sleep.* 2003;26:663-5.

581, Koepsell TD, Longstreth WT, Ton TG. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *J Sleep Res.* 2010;19:80-6.

582, Kristoffersen S, Hartveit F. Is a woman's date of birth related to her risk of developing breast cancer? *Oncol Rep.* 2000;7:245-7.

583, Yuen J, Ekblom A, Trichopoulos D, Hsieh CC, Adami HO. Season of birth and breast cancer risk in Sweden. *Br J Cancer.* 1994;70:564-8.

584, Hu YH, Kuroishi T, Matsushita Y, Nagata C, Shimizu H. Birth season and breast cancer risk in Japan. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;39:315-9.

585, Hyde L, Stinson PJ. Lung cancer and month of birth. *Calif Med.* 1965;103:345-6.

586, Dijkstra BK. Origin of carcinoma of the bronchus. *J Natl Cancer Inst.* 1963;31:511-9.

587, Melnikov VN. Month of birth predicts lung cancer mortality in siberia. *Epidemiology*. 2004;15:645-6.

588, Davies JM. Lung cancer and month of birth. *Lancet*. 1963.2:1283.

589, Prener A, Carstensen B. Month of birth and testicular cancer risk in Denmark. *Am J Epidemiol*. 1990;131:15-9.

590, Makino K, Nakamura H, Hide TI, Kuratsu JI; Kumamoto Brain Tumor Group. Risk of primary childhood brain tumors related to season of birth in Kumamoto Prefecture, Japan. *Childs Nerv Syst*. 2011;27:75-8.

591, Koch HJ, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Bogdahn U, Hau P. Seasonal patterns of birth in patients with glioblastoma. *Chronobiol Int*. 2006;23:1047-52.

592, Hoffman S, Schellinger KA, Propp JM, McCarthy BJ, Campbell RT, Davis FG. Seasonal variation in incidence of pediatric medulloblastoma in the United States, 1995-2001. *Neuroepidemiology*. 2007;29:89-95.

593, Schmidt LS, Grell K, Frederiksen K, Johansen C, Schmiegelow K, Schüz J. Seasonality of birth in children with central nervous system tumours in Denmark, 1970-2003. *Br J Cancer*. 2009;100:185-7.

594, Mainio A, Hakko H, Koivukangas J, Niemelä A, Räsänen P. Winter birth in association with a risk of brain tumor among a Finnish patient population. *Neuroepidemiology*. 2006;27:57-60.

595, Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2003;29:587-93.

596, Morgan VA, Jablensky AV, Castle DJ. Season of birth in schizophrenia and affective psychoses in Western Australia 1916-61. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104:138-47.

597, Castrogiovanni P, Iapichino S, Pacchierotti C, Pieraccini F. Season of birth in psychiatry. A review. *Neuropsychobiology*. 1998;37:175-81.

598, Galderisi S, Maj M. Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects. *Eur Psychiatry*. 2009;24:493-500.

599, Joiner TE, Pfaff JJ, Acres JG, Johnson F. Birth month and suicidal and depressive symptoms in Australians born in the Southern vs. the Northern hemisphere. *Psychiatry Res.* 2002;112:89-92.

600, Torrey EF, Rawlings RR, Ennis JM, Merrill DD, Flores DS. Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths. *Schizophr Res.* 1996;21:141-9.

601, Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2003;5:231-42.

602, Clarke M, Keogh F, Murphy P, Morris M, Larkin C, Walsh D, O'Callaghan E. Seasonality of births in affective disorder in an Irish population. *Eur Psychiatry.* 1998;13:353-8.

603, Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2003;5:231-42.

604, Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:1209-15.

605, McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen PB. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:889-94.

606, Kesby JP, Cui X, O'Loan J, McGrath JJ, Burne TH, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine-mediated behaviors and dopamine transporter function in adult female rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;208:159-68.

607, Eagles JM, Scott NW, Cameron IM, Wileman SM, Naji SA. Dates of birth and seasonal changes in well-being among 4904 subjects completing the seasonal pattern assessment questionnaire. *J Affect Disord.* 2007;104:161-5.

608, Pjrek E, Winkler D, Heiden A, Praschak-Rieder N, Willeit M, Konstantinidis A, Stastny J, Kasper S. Seasonality of birth in seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1389-93.

609, Winje E, Willoughby K, Lask B. Season of birth bias in eating disorders--fact or fiction? *Int J Eat Disord.* 2008;41:479-90.

- 610, Disanto G, Handel AE, Para AE, Ramagopalan SV, Handunnetthi L. Season of birth and anorexia nervosa. *Br J Psychiatry*. 2011 Mar 17. [Epub ahead of print]
- 611, Hebert KJ, Miller LL, Joinson CJ. Association of autistic spectrum disorder with season of birth and conception in a UK cohort. *Autism Res*. 2010;3:185-90.
- 612, Castrogiovanni P, Iapichino S, Pacchierotti C, Pieraccini F. Season of birth in panic disorder. *Neuropsychobiology*. 1999;40:177-82.
- 613, Riala K, Hakko H, Taanila A, Räsänen P. Season of birth and smoking: findings from the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Chronobiol Int*. 2009;26:1660-72.
- 614, Kunugi H, Nanko S, Watanabe H, Sekiba K, Kazamatsuri H. Season of birth of chronic alcoholics. *J Psychiatr Res*. 1998;32:321-3.
- 615, Modestin J, Ammann R, Würmle O. Season of birth: comparison of patients with schizophrenia, affective disorders and alcoholism. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;91:140-3.
- 616, Kell MJ. Opiate dependence, comorbidity and seasonality of birth. *J Addict Dis*. 1995;14:19-34.
- 617, Goldberg AE, Newlin DB. Season of birth and substance abuse: findings from a large national sample. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24:774-80.
- 618, Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res*. 2004;48:1-11.
- 619, Brown AS, Patterson PH. Maternal Infection and Schizophrenia: Implications for Prevention. *Schizophr Bull*. 2011;37:284-90.
- 620, Selten JP, Frissen A, Lensvelt-Mulders G, Morgan VA. Schizophrenia and 1957 pandemic of influenza: meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2010;36:219-28.
- 621, Taubenberger JK, Morens DM. Influenza: the once and future pandemic. *Public Health Rep*. 2010;125 Suppl 3:16-26.

622, Amato R, Pinelli M, Monticelli A, Miele G, Coccozza S. Schizophrenia and vitamin D related genes could have been subject to latitude-driven adaptation. *BMC Evol Biol.* 2010;10:351.

623, Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2011;93:23-58.

624, McGrath JJ, Burne TH, Féron F, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull.* 2010;36:1073-8.

625, Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:638S-645S.

626, Kinney DK, Teixeira P, Hsu D, Napoleon SC, Crowley DJ, Miller A, Hyman W, Huang E. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin D deficiency and infections? *Schizophr Bull.* 2009;35:582-95.

627, Selten JP, Morgan VA. Prenatal exposure to influenza and major affective disorder. *Bipolar Disord.* 2010;12:753-4.

628, Pang D, Syed S, Fine P, Jones PB. No association between prenatal viral infection and depression in later life--a long-term cohort study of 6152 subjects. *Can J Psychiatry.* 2009;54:565-70.

629, Pjrek E, Winkler D, Praschak-Rieder N, Willeit M, Stastny J, Konstantinidis A, Kasper S. Season of birth in siblings of patients with seasonal affective disorder. A test of the parental conception habits hypothesis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;257:378-82.

630, Rock D, Greenberg D, Hallmayer J. Season-of-birth as a risk factor for the seasonality of suicidal behaviour. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256:98-105.

631, Rihmer Z, Rutz W, Pihlgren H, Pestality P. Decreasing tendency of seasonality in suicide may indicate lowering rate of depressive suicides in the population. *Psychiatry Res.* 1998;81:233-40.

632, Mergl R, Havers I, Althaus D, Rihmer Z, Schmidtke A, Lehfeld H, Niklewski G, Hegerl U. Seasonality of suicide attempts: association with gender. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;260:393-400.

- 633, Ajdacic-Gross V, Bopp M, Ring M, Gutzwiller F, Rössler W. Seasonality in suicide--a review and search of new concepts for explaining the heterogeneous phenomena. *Soc Sci Med.* 2010;71:657-66.
- 634, Oravec R, Sisti D, Rocchi MB, Preti A. Changes in the seasonality of suicides over time in Slovenia, 1971 to 2002. Amplitude is only positively related to suicide rates among females. *J Affect Disord.* 2007;104:211-5.
- 635, Beck AT, Lester D. Attempted suicide and month of birth. *Psychol Rep.* 1973;33:506.
- 636, Riala K, Hakko H, Räsänen P; STUDY-70 Workgroup. Birth during autumn is a risk for adolescent self-mutilative behavior. *Neuropsychobiology.* 2007;56:14-8.
- 637, Pokorny AD. Characteristics of 44 patients who subsequently committed suicide. *Arch Gen Psychiatry.* 1960; 2: 314-323.
- 638, Lester D, Reeve CL, Priebe K. Completed suicide and month of birth. *Psychol Rep.* 1970; 27:210.
- 639, Sanborn DE 3rd, Sanborn CJ. Suicide and months of birth. *Psychol Rep.* 1974;34:950.
- 640, Neuner T, Hubner-Liebermann B, Wolfersdorf M, Felber W, Hajak G, Spiessl H. Time patterns of inpatient suicides. *Int. J. Psychiat. Clin.* 2010; 14 95-101.
- 641, Lester D. Month of birth of suicides, homicides and natural deaths. *Psychol Rep* 1987; 60:1310.
- 642, Abel EL, Kruger ML. Birth month and suicide among major league baseball players. 2005; *Percept Mot Skills*; 101:21-24.
- 643, Salib E, Cortina-Borja M. An association between month of birth and method of suicide. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2010; 14:8-17.
- 644, Salib E, Cortina-Borja M. Effect of month of birth on the risk of suicide. *Br J Psychiatry.* 2006;188:416-22.
- 645, Kettl PA, Collins T, Sredy M, Bixler EO. Seasonal differences in suicide birthrate in Alaska natives compared to other populations. *Am Indian Alsk Native Ment Health Res.* 1997; 8:1-10.

646, Smith G. Birth month is not related to suicide among Major League Baseball players. *Percept Mot Skills*. 2011;112:55-60.

647, Ernst C, Lalovic A, Lesage A, Seguin M, Tousignant M, Turecki G. Suicide and no axis I psychopathology. *BMC Psychiatry*. 2004;4:7.

648, Központi Statisztikai Hivatal (Hungarian Central Statistical Office) (2007): *Demografiai Évkönyv* (Yearbook of Demography) [CD-ROM]. Budapest: Központi Statisztikai Hivatal (Hungarian Central Statistical Office).

649, Központi Statisztikai Hivatal (Hungarian Central Statistical Office) (2005): *Népmozgalmi Kézikönyv*. Budapest: Központi Statisztikai Hivatal (Hungarian Central Statistical Office).

650, Chotai J, Salander Renberg E, Jacobsson L. Season of birth associated with the age and method of suicide. *Arch Suicide Res*. 1999; 5: 245–54.

651, Chotai J, Asberg M. Variations in CSF monoamine metabolites according to the season of birth. *Neuropsychobiology*. 1999;39:57-62.

652, Chotai J, Murphy DL, Constantino JN. Cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in human newborn infants born in winter differ from those born in summer. *Psychiatry Res*. 2006;145:189-97.

653, Maris RW. Suicide. *Lancet*. 2002;360:319-26.

654, Mahmood T, Silverstone T. Serotonin and bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2001;66:1-11.

655, Cowen PJ. Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29:433-6.

656, Abdel-Khalek AM. Month and season of birth are not associated with Extraversion and Neuroticism in an Egyptian sample. *Psychol Rep*. 2008;102:870-2.

657, Kamata M, Suzuki A, Matsumoto Y, Togashi H, Otani K. Effect of month of birth on personality traits of healthy Japanese. *Eur Psychiatry*. 2009;24:86-90.

658, Tochigi M, Marumo K, Hibino H, Otowa T, Kato C, Marui T, Araki T, Otani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T. Season of birth effect on personality in a general population. *Neurosci Lett.* 2004;365:120-3.

659, Schmeisser A, Strasser RH. Phenotypic overlap between hematopoietic cells with suggested angioblastic potential and vascular endothelial cells. *J Hematother Stem Cell Res.* 2002;11:69-79.

Saját publikációk és könyvfejezetek jegyzéke

a) A disszertáció témájához közvetlenül kapcsolódó publikációk

1, **Döme P**, Teleki Z, Rihmer Z, Péter L, Dobos J, Kenessey I, Tóvari J, Tímár J, Paku S, Kovács G, Döme B. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry*. 2009; 14: 523-31.

IF: 15.049

2, **Döme P**, Kapitány B, Ignits G, Rihmer Z. Season of Birth Is Significantly Associated with the Risk of Completed Suicide. *Biol Psychiatry*. 2010;68:148-55.

IF: 8.926 (Osztott elsőszerzős közlemény)

3, Döme B, Tímár J, Ladányi A, Paku S, Rényi-Vámos F, Klepetko W, Lang G, **Döme P**, Bogos K, Tóvari J: Circulating endothelial cells, bone marrow-derived endothelial progenitor cells and proangiogenic hematopoietic cells in cancer. From biology to therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 69: 108-24.

IF: 5.269

4, Péter L, **Döme P**, Rihmer Z, Kovács G, Faludi G. Kardiovaszkuláris betegségek és depresszió: az epidemiológiai és a lehetséges etiológiai összefüggések áttekintése. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2008;10:81-90.

A disszertáció témájához közvetlenül kapcsolódó publikációk kumulatív impakt faktora: 29.244 (ebből első szerzős: 23.975); idézettsége: 29 (ebből független idézettség: 28)

b) A disszertáció témájához közvetlenül nem kapcsolódó publikációk

1, Lazáry J, **Döme P**, Faludi G. Genetic and pharmacogenomic data on smoking: the bigger sample size, the less reliable phenotype? A critical review. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2011;13:7-13.

2, **Döme P**, Kapitány B, Ignits Gy, Porkoláb L, Rihmer Z. Tobacco consumption and antidepressant use are associated with the rate of completed suicide in Hungary: an ecological study. *J Psychiatr Res*. 2011;45:488-94.

IF: 3.723 (Osztott elsőszerzős közlemény)

3, **Döme P**; Kapitány B; Rihmer Z. A dohánytermékek ára, a dohányfogyasztás és az öngyilkossági ráta közötti összefüggések vizsgálata Magyarországon. *Medicina Thoracalis*. 2010. 63: 403-411.

(Osztott elsőszerzős közlemény)

4, **Döme P**, Lazáry J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34: 295-342.

IF: 7.791

5, Eleméry M, **Döme P**, Faludi G. Szkizofrén beteg primer polidipsziájának és az ehhez társuló hiponatrémiának clozapin kezelése. Esettanulmány. Neuropsychopharmacol Hung. 2007; 9: 209-213.

6, Vincze G, Álmos P, Boda K, **Döme P**, Bódi N, Szlávik G, Maglóczki E, Pákáski M, Janka Z, Kálmán J. Risk factors of cognitive decline in residential care in Hungary. Int J Geriatr Psychiatry. 2007; 22: 1208-16.

IF: 2.197

7, **Döme P**, Teleki Z, Kotányi R. Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31: 557-60.

IF: 2.802

8, Rihmer Z, **Döme P**, Gonda X, Kiss HG, Kovács D, Seregi K, Teleki Z. Cigarette smoking and suicide attempts in psychiatric outpatients in Hungary. Neuropsychopharmacol Hung. 2007; 9: 63-7.

9, **Döme P**. A nikotinaddikció kezelésének lehetőségei. Medicina Thoracalis. 2007; 60: 13-21.

10, **Döme P**, Teleki Z, Gonda X, Gaszner G, Mandl P, Rihmer Z. Relationship between obsessive-compulsive symptoms and smoking habits amongst schizophrenic patients. Psychiatry Res. 2006; 144: 227-31.

IF: 2.310

11, **Döme P**, Rihmer Z, Gonda X, Pestality P, Kovács G, Teleki Z, Mandl P. Cigarette smoking and psychiatric disorders in Hungary. Int J Psychiat Clin. 2005; 9:145-148.

IF: 0.380

12, Harangozó J, **Döme P**, Kristóf R. Service-related needs and opinions of people with schizophrenia in Hungary. Psychiatr Serv. 2005; 56: 754-5. (letter)

IF: 2.700

13, **Döme P**, Rihmer Z. A dohányzás és a pszichiátriai megbetegedések. Psychiatr Hung. 2004; 19: 4-17.

14, **Döme P**, Rihmer Z, Ferencz Cs. Depresszió és hypothyreosis. Neuropsychopharmacol Hung. 2003; 5: 28-34.

15, Mandl P, Rihmer Z, **Döme P**, Kiss HG, Pestality P, Kecskés I, György S, Belső N. Depresszió, pánikbetegség és dohányzás. Neuropsychopharmacol Hung. 2003; 5: 13-16.

A témához közvetlenül nem kapcsolódó publikációk kumulatív impakt faktora: 21.903 (ebből első szerzős: 17.006); idézettsége: 20 (ebből független idézettség: 16)

c, A disszertáció témájához közvetlenül nem kapcsolódó könyvfejezetek

1, **Döme P**, Lazáry J, Rihmer Z: A nikotin farmakológiája, a nikotinaddikció neurobiológiája és genetikája. In: "Dohányzás és leszokás". Szerk.: Kovács G. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2010.

2, **Döme P**: A nikotinaddikció és kezelése. Pszichiátriai Útmutató 2007. Klinikai Irányelvek Kézikönyve.

3, **Döme P**, Rihmer Z: A nikotin farmakológiája, a nikotin addikció neurobiológiája, genetikája és kezelése. In: "Dohányzás vagy egészséges életmód?". Szerk.: Kovács G, Manchin R. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006.

Ábrák és táblázatok jegyzéke

Ábrák

I. ábra. Az érett (CD34+/VEGFR2+) és az éretlen (CD133+/VEGFR2+) EPC-k száma (/ml) a depressziós- és a kontrollcsoportban.....**49 old.**

II. ábra. Az érett (CD34+/VEGFR2+) és az éretlen (CD133+/VEGFR2+) EPC-k számának (/ml) összehasonlítása a dohányos és nem-dohányos alcsoportokban, a betegek és kontroll személyek között. Az “a” ábrán a csillag szignifikáns ($P < 0.01$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos kontroll személyek között. Ugyanitt a dupla csillag szignifikáns ($P < 0.001$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos depressziós betegek között. A “b” ábrán a csillag szignifikáns ($P < 0.01$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos kontroll személyek között.....**50 old.**

III. ábra. A magyarországi öngyilkossági ráta alakulása 1892-től 2006-ig.....**58 old.**

IV. ábra. A “trend”, a “ciklus” és a “zaj” ábrázolása a vizsgált idősorban.....**74 old.**

V. ábra. A SzH és a befejezett szuicidium rizikója közötti összefüggés a teljes vizsgált populációban.....**75 old.**

Táblázatok

I. táblázat. A beteg- és a kontrollcsoportban lévő személyek kor- és nemi megoszlása, dohányzási szokásai, laborparaméterei, BDI összpontszáma és VEGF/TNF- α /CRP szintjei.....**48 old.**

II. táblázat. A beteg- és a kontrollcsoportban lévő személyek által szedett gyógyszerek..**51 old.**

III. táblázat. A vizsgált minta jellemzői, illetve a SzH és a befejezett öngyilkosság rizikója közötti összefüggések a teljes vizsgált populációban, illetve a különböző szubpopulációkban.....**73 old.**

Köszönetnyilvánítás

Végezetül szeretnék köszönetet mondani azoknak, akik hozzásegítettek ahhoz, hogy dolgozatomat elkészíthessem. Elsősorban tartozom köszönettel Rihmer Zoltán professzor Úrnak tudományos érdeklődésem felkeltéséért és ébren tartásáért, a tudományos munkám állhatatos támogatásáért, továbbá a számtalan jó tanácsért, illetve ötletért amit az évek során kaptam tőle. Ugyancsak megkülönböztetett köszönet illeti testvéremet, Dr. Döme Balázst, aki önzetlenül előteremtette az EPC-el kapcsolatos kutatás elvégzéséhez szükséges technikai és anyagi háttérrel, ezenfelül makacsul nógatott jelen dolgozat (és az annak alapjául szolgáló cikkek) megírására. Szeretnék köszönetet mondani barátomnak és szerzőtársamnak Kapitány Balázs szociológusnak, a KSH munkatársának, akinek kitűnő statisztikai ismeretei és fáradhatatlan adatgyűjtő munkája nélkül az öngyilkossági rizikó és a születési szezon összefüggéseit vizsgáló munka nem jött volna létre. Ugyancsak hálával tartozom Faludi Gábor professzor Úrnak, aki lehetővé tette, hogy osztálya dolgozójaként legyen időm tudományos munkát végezni, illetve egy OTKA pályázat (CK 80289) elnyerésével lehetőséget teremtett a keringő EPC-szám és a depresszió közötti lehetséges összefüggések további kutatására. Köszönöm továbbá dr. Teleki Zsófia (OPNI) és dr. Péter László (Honvéd Kh.) segítségét, melyet az EPC-el kapcsolatos vizsgálat klinikai részének kapcsán kaptam tőlük. Továbbá hálás köszönet illeti munkatársamat, dr. Lazáry Juditot, igen gondos és értékes opponensi véleményéért, melyet a házivédés kapcsán készített és aminek szempontjait felhasználtam a dolgozat végleges formájának elkészítése során. Külön köszönöm családtagjaim feltétlen türelmét és támogatását.