

Pszichogenetikai endofenotípusok vizsgálata

Székely Anna

AKADÉMIAI DOKTORI ÉRTEKEZÉS

2017

Tartalomjegyzék

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	4
RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	6
ÁBRAJEGYZÉK	9
TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE.....	10
A DISSZERTÁCIÓBAN KÖZVETLENÜL FELHASZNÁLT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE.....	11
1 HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK.....	12
2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	15
2.1 Mit kódol az „élet könyve”	15
2.2 Asszociáció vizsgálatok a pszichogenetikában	16
2.2.1 Az asszociáció vizsgálatok főbb modelljei	17
2.2.2 Az asszociáció vizsgálatok módszertani buktatói.....	21
2.3 Az asszociáció vizsgálatok genetikai oldala.....	25
2.3.1 A kandidáns gének kiválasztása	25
2.3.2 Polimorfizmusok és allélok.....	26
2.3.3 A jelen disszertációban tárgyalt kandidáns gének, polimorfizmusok és allélok.....	28
2.4 Az asszociáció vizsgálatok fenotípus oldala	37
2.4.1 Az endofenotípus fogalma	38
2.4.2 A személyiségdimenziók pszichogenetikai vizsgálata.....	40
2.4.3 A dolgozatban tárgyalt, önbeszámolón alapuló endofenotípusok szakirodalmi háttere	46
2.4.4 A dolgozatban tárgyalt viselkedéses endofenotípusok szakirodalmi háttere	55
2.4.5 A DRD4 VNTR 7-es allél mint a hosszú élettartam egyik kandidáns génvariánsa.....	65
3 MÓDSZEREK	67
3.1 Genotípus profil.....	69
3.1.1 A genetikai adatok megbízhatósága.....	70
3.1.2 A vizsgálatokban alkalmazott allél, genotípus és haplotípus kategóriák.....	71
3.2 Fenotípus profil	73
3.3 I. vizsgálat: Az impulzivitás genetikai faktorai	74
3.3.1 Minta és eljárás.....	74
3.3.2 Eszközök: impulzivitás fenotípus profil a BIS-11 kérdőív magyar verziója alapján.....	75
3.3.3 Kandidáns dopaminerg és szerotonerg génvariánsok.....	77
3.4 II. vizsgálat: Hangulati dimenziók és a GDNF polimorfizmusok	79
3.4.1 Minta és eljárás.....	80
3.4.2 Eszközök: A HADS kérdőív magyar verziójának szorongás és depresszió skálái.....	81
3.4.3 A GDNF gén vizsgált polimorfizmusai.....	83
3.5 III. vizsgálat: A flow fogékonyság mint endofenotípus	85
3.5.1 Minta és eljárás.....	86
3.5.2 Eszközök: a flow-fogékonyság új endofenotípusát mérő, magyarra fordított kérdőív.....	86
3.5.3 Kandidáns dopaminerg D2-es és D4-es receptor gén polimorfizmusok.....	89
3.6 IV. vizsgálat: A temperamentum és a hangulat integrált elemzése	90

3.7	V. vizsgálat: A hipnózis iránti fogékonyság kandidáns génjei.....	92
3.7.1	Minta és eljárás.....	93
3.7.2	Eszközök: A hipnázabilitás csoporthelyzetben mért endofenotípusa.....	93
3.7.3	Kandidáns dopaminerg génvariánsok.....	95
3.8	VI. vizsgálat: A kognitív teljesítmény és a dopaminerg rendszer génvariánsai	97
3.8.1	Minta és eljárás.....	97
3.8.2	Eszközök.....	98
3.8.3	Kandidáns dopaminerg génváltozatok.....	101
3.9	VII. vizsgálat: A hosszú élettartam és a DRD4 VNTR	102
4	EREDMÉNYEK	104
4.1	Önbeszámolón alapuló endofenotípusok.....	105
4.1.1	I. vizsgálat: Szerotonerg és dopaminerg génváltozatok az impulzivitás hátterében.....	106
4.1.2	II. vizsgálat: A dopaminerg neuronok fejlődését szabályozó GDNF és a szorongás....	119
4.1.3	III. vizsgálat: A flow-fogékonyság új endofenotípusa	129
4.1.4	IV. vizsgálat: Új endofenotípusok azonosítása kérdőíves adatok integrált elemzésével 134	
4.2	Viselkedési endofenotípusok.....	159
4.2.1	V. vizsgálat: A COMT Val/Met szerepe a hipnázabilitásban	159
4.2.2	VI. vizsgálat: A feladat-független, kognitív válaszügy és a DRD4 VNTR.....	164
4.3	VII. vizsgálat: DRD4 VNTR 7-es és a hosszú élettartam	175
4.3.1	A 7-es allélt hordozók arányának változása a korral.....	175
4.3.2	Nemi különbségek a különböző korcsoportok 7-es allél gyakoriságában.....	177
4.3.3	Az eredmények értelmezése	179
5	KÖVETKEZTETÉSEK ÉS KITEKINTÉS.....	181
5.1	Mit kódol a 7-es? Kalandvágyból megfontoltság és hosszú élet!.....	181
5.2	A mozaik további darabjai.....	183
5.3	Erősségek, korlátok és módszertani megfontolások	184
5.4	Hogyan tovább?.....	186
6	HIVATKOZÁSOK.....	188
7	MELLÉKLETEK.....	208
7.1	Genodata adatbázis.....	208
7.2	DNS mintavételi eljárás.....	210
7.3	Az I. vizsgálatban alkalmazott Barratt Impulzivitás Skála.....	211
7.4	A II. vizsgálat almintáinak GDNF genotípus eloszlása.....	212
7.5	A II. vizsgálatban szereplő férfiak és nők GDNF genotípus eloszlása.....	213
7.6	A III. vizsgálatban alkalmazott Flow-fogékonyság kérdőív.....	214
7.7	A IV. vizsgálat faktoranalízis-alapú endofenotípusainak eloszlása	215
7.8	Az Attention Network Test (ANT).....	216
7.9	A Simon teszt magyar adaptációja	218

Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretném megköszönni Sasvári-Székely Mária segítségét, aki az itt bemutatott pszichogenetikai kutatások genetikai oldalát vezette és segítő partnerként kutatói munkám minden vonatkozásban mellettem állt. Köszönöm Bányai Évának, hogy a pszichológia tudományát még angol szakos egyetemista koromban megszerettette velem, majd később az élet számos területén segítségemre volt. Szeretnék köszönetet mondani Varga Katalinnak, aki a kutató-partnerként és tanszékvezetőként is messzemenően támogatta munkámat. Köszönöm Demetrovics Zsoltnak, hogy közös, izgalmas projekteken dolgozhattunk együtt, illetve hogy intézetigazgatóként és dékánként kifejezetten támogatta a Semmelweis Egyetemen végzett kollaboratív munkámat, és mindenben segítette formálódó kutatócsoportomat. Külön köszönettel tartozom Vargha Andrásnak és néhai Elizabeth Batesnek, akik kutatói pályámon elindítottak.

Szeretném elismerésemet kifejezni lelkes csapatomnak, a „Pszichogenetikai Kutatócsoportnak” a temérdek munkáért és értékes eredményeikért, amikkel gazdagították azt a tudásbázist, melyre mindannyian építhettünk. E csapat tagjai: Halmai Zsuzsa, Varga Gábor és Kótyuk Eszter mára már végzett doktorok; Bircher Julianna, Kasos Krisztián és Katonai Enikő Rózsa doktoranduszok; Gyurkovics Máté, Gönye Bianka, Zimonyi Szabolcs, Bácsfalvi Sára, Maruzsa Szabolcs, Nagy-Sándor Nikoletta és Baranyay Máté tudományos diákkörösök, valamint további hallgatók.

A bemutatott munka –interdiszciplináris jellegénél fogva– számos kutatócsoport és laboratórium kollaborációjával jött létre. A közös munka csak fokozott odafigyeléssel és hatékony együttműködéssel valósulhatott meg. Mindezt köszönetemet szeretném kifejezni:

- a Semmelweis Egyetem Molekuláris Genetikai Laboratóriumának, elsősorban vezetőjének, Sasvári-Székely Máriának és valamennyi munkatársának, különösen Rónai Zsoltnak, Nemoda Zsófiának, Barta Csabának, Keszler Gergelynek, Vereckei Andreának, Keresztúri Évának, Kovács-Nagy Rékának, Szántai Eszternek, és Nánási Tibornak;
- az MTA Pszichológiai Intézetéből Gervai Juditnak, akinek buzdítására a temperamentum dimenziók genetikai hátterének kutatásába belefogtunk, és Lakatos Krisztinának;
- a St. Louis-i Washington University Cognitive Psychology laboratórium vezetőjének, David Balotá-nak és csoportjának;
- az ELTE Pszichológiai Intézet számos munkatársának, elsősorban a Hipnózis munkacsoport vezetőjének, Bányai Évának, továbbá Gösiné Greguss Anna Csilla és Varga

Katalin hipnotizőröknek, valamint a megfigyelőknek; ezen felül Nagy Jánosnak, Rózsa Sándornak, és Urbán Róbertnek;

- a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki és Informatikai Karának Méréstechnikai és információs Rendszerek Tanszék munkatársainak, Antal Péternek és Sárközy Péternek a közös statisztikai munkáért;
- valamint a kollaboráló klinikusoknak: Dr. Faludi Gábornak (Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Pszichiátriai Csoport) a sokrétű együttműködésért, és a lehetőségért, hogy a Biológiai Pszichiátria Doktori Iskolában témavezetőként és előadóként tevékenykedhetek;
- Dr. Somogyi Anikónak és Dr. Nagy Gézának (Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika) a cukorbetegség hangulati és kognitív vizsgálatában végzett munkáért.

Köszönöm a munkához kapcsolódó informatikai segítséget Kótyuk Gergelynek, aki a Genodata internetes adatbázist létrehozta, Tóth István Ferencnek, aki az első internetes kérdőíves felületünket megalkotta, illetve Veres Andrásnak, aki az új biometria mérések műszeres háttérét biztosította.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm családomnak, hogy nem csupán megértő türelemmel támogatták a munkámat, hanem édesanyám kollaboráló munkatársként, informatikai területen kutató férjem és etológus édesapám pedig kritikus vitapartnerként kimondhatatlanul hasznos tanácsokkal láttak el.

Rövidítésjegyzék

–1019 CG	a HTR1A gén előtt, a –1019-es pozícióban található polimorfizmus, mely C vagy G lehet
14 (s)	az SLC6A4 5-HTTLPR polimorfizmus rövid (short) változata, mely 14 ismétlődést tartalmaz
16 (l)	az SLC6A4 5-HTTLPR polimorfizmus hosszú (long) változata, mely 16 ismétlődést tartalmaz
1997 AG	a HTR1B gén 1997-es pozícióban található polimorfizmus, mely A vagy G lehet
3'UTR	3' untranslated region; a gén 3' végén található, nem átíródó régió
–521 CT	a DRD4 –521 CT polimorfizmus rövid neve
5-HTTLPR	az SLC6A4 5-HTTLPR polimorfizmus rövid neve
957 CT	a DRD2 957 CT polimorfizmus rövid neve
A	adenin (a genetikai kód egyik „betűje”, azaz nukleobázisa)
ACHOO	autosomal dominant compelling helioophthalmic outburst syndrome, egy olyan tulajdonság, hogy az illető hirtelen fény hatására eltüsszenti magát.
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder; figyelemhiányos hiperaktivitási zavar
AMP	adenozin monofoszfát
ANKK1 gén	Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 gene; 1es számú ankyrin ismétlődést és kináz domént tartalmazó gén
ANT	Attention Network Test
APOE	Apolipoprotein E
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor; agyi eredetű növekedési faktor
BIS	Barratt Impulzivitás Skála
bp	bázispár
C	citozin (a genetikai kód egyik „betűje”, azaz nukleobázisa)
ciklikus AMP	ciklikus adenosin monofoszfát
COMT	Catechol-O-MethylTransferase gene; katekol-O-metiltranszferáz
COMT Val/Met	COMT Val ¹⁵⁸ Met polimorfizmus rövid neve
COMT Val ¹⁵⁸ Met	a COMT génben a fehérje 158-dik aminosavjának kódja vagy valint, vagy metionint kódol
DAT 1	dopamin transzpoter 1
db SNP	database SNP; SNP adatbázis
DNS	dezoxiribonukleonsav
DRD2	dopamin D2-es receptor
DRD2 957 CT	a DRD2 gén egyik SNP-je: az egyik variánsnál a 957-es helyen C-t, a másikonál T-t tartalmaz a genetikai kód
DRD2/ANKK1	a DRD2/ANKK1 <i>TaqIA</i> polimorfizmus génjelölése

DRD2/ANKK1 <i>TaqIA</i>	A <i>TaqIA</i> nevű restrikciós enzimmel kimutatható SNP, melyről régebben azt gondolták, hogy a DRD2 génben van, de azóta kiderült, hogy valójában az ANKK1 génben lokalizálható
DRD4	Dopamin D4-es receptor
DRD4 48 bp VNTR	a DRD4 génben található hosszúságpolimorfizmus, ahol egy 48 bázispárból álló egység egymás után, változó számban ismétlődik
DRD4 –521 CT	a DRD4 gén előtt található, -521-es pozíciójú SNP, ami vagy C vagy T
DRD4 VNTR	a DRD4 48 bp VNTR rövid neve
ETT	Egészségügyi Tudományos Tanács
fMRI	Functional magnetic resonance imaging; funkcionális mágneses rezonanciavizsgálat
G	guanin (a genetikai kód egyik „betűje”, azaz nukleobázisa)
GNF	<u>Glial cell line-derived neurotrophic factor; glia sejtvonale eredetű neurotrofikus faktor</u>
GIANT	Genetic Investigation of Anthropometric Traits; antropomorf jellegek genetikai vizsgálatának projektje
GWAS	genom wide association study; teljes genomi asszociáció analízis
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale; Kórházi Szorongás és Depresszió Skála
HGHS:A	Harvard Hipnabilitási Csoportskála (Harvard Group Hypnotizability Scale) Form A, mely a hipnózis iránti fogékonyságot méri fel standard indukciós eljárás segítségével csoporthelyzetben.
HGNC	Hugo Gene nomenclature Committee; a gének egyértelmű elnevezéséért felelős bizottság
HT	szerootonin (5-hidroxitriptofán)
HTR	szerootonin (5-hidroxitriptofán) receptorok
HTR1A	5-hydroxytryptamin (szerootonin) receptor 1A típusa
HTR1A –1019 CG	a HTR1A gén előtt, a –1019-es pozícióban található polimorfizmus, mely C vagy G lehet
HTR1B	5-hydroxytryptamin (szerootonin) receptor 1B típusa
HTR1B 1997 AG	a HTR1B gén 1997-es pozícióban található polimorfizmus, mely A vagy G lehet
HTTLPR	az SLC6A4 5-HTTLPR polimorfizmus rövid neve
l (16)	az SLC6A4 5-HTTLPR polimorfizmus hosszú (long) változata, mely 16 ismétlődést tartalmaz
MAOA	Monoamine oxidase A; monoamino oxidáz A
MB-COMT	membrane bound COMT; membrán kötött COMT
miRNS	mikroRNS
MRI	magnetic resonance imaging; mágneses rezonanciavizsgálat

mRNS	messenger (hírvivő) RNS
NCBI db SNP	National Center for Biotechnology Information (NCBI) dbSNP adatbázisa
PCR	polymerase chain reaction; polimeráz láncreakció
PGC	Psychiatric Genetic Consortium; Pszichiátriai Genetikai Konzorcium
RET	Rearranged During Transfection nevű receptor
RI	reakcióidő
RNS	ribonukleinsav
rs	az SNP-k hivatalos neve „rs” betűkkel kezdődik, amelyet egy adott szám követ
s (14)	az SLC6A4 5-HTTLPR polimorfizmus rövid (short) változata, mely 14 ismétlődést tartalmaz
S-COMT	soluble COMT; oldható COMT
SERT	Az SLC6A4 gén régebbi neve
SHSS	Stanford Hipnotikus Szuszeptibilitási Skála
SHSS: A, B és C	Stanford Hipnotikus Szuszeptibilitási Skála (Stanford Hypnotic Susceptibility Scale), melyek a hipnózis iránti fogékonyságot mérik fel standard indukciós eljárások segítségével diádikus helyzetben. Az SHSS:C verziót alkalmazzák csoporthelyzetben is.
SLC6A4	solute carrier family 6 member 4 gene; szerotonin transzporter gén
SLC6A4 5-HTTLPR	az SLC6A4 (szerotonin transzporter) gén előtt található hosszúságpolimorfizmus; 5-hydroxytryptamin (szerotonin)-transporter-linked polymorphic region;
SNP	single nucleotide polymorphism; egyponos nukleotid polimorfizmus
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; szelektív szerotonin visszavétel gátlók
SUSHI	successful-use-of-selected-hand-instruments; szelektált kézi eszközök sikeres használata
T	timin (a genetikai kód egyik „betűje”, azaz nukleobázisa)
<i>TaqI</i>	a <i>termus aquaticus</i> nevű baktériumból előállított 1-es típusú restrikciós enzim
TCI	Temperament and Character Inventory; Temperamentum és Karakter kérdőív
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire
TUKEB	Tudományos és Kutatásetikai Bizottság
VNTR	variable number of tandem repeats; változó számú tandem ismétlődések
WGSC	Waterloo-Stanford Szuszeptibilitási Csoportskála
WSGC	Waterloo-Stanford Szuszeptibilitási Csoportskála (Waterloo-Stanford Group Scale of Hypnotic Susceptibility), mely a hipnózis iránti fogékonyságot méri fel standard indukciós eljárás segítségével csoporthelyzetben.

Ábrajegyzék

1. ábra. A polimorfizmusok csoportosítási lehetőségei	27
2. ábra. A képmegnevezési feladat egy ingere	100
3. ábra. A DRD4 VNTR 7-es allél és az impulzivitás asszociációja nemi bontásban	109
4. ábra. A Dopaminerg és a szerotonerg polimorfizmusok kölcsönhatása az impulzivitás vonatkozásában	112
5. ábra. Az impulzivitás és a dopaminerg-szerotonerg polimorfizmusok összevont vizsgálata nemi bontásban	113
6. ábra. A dopaminerg-szerotonerg védő allélok összefüggése az impulzivitás alskálákkal	114
7. ábra. A GDNF rs3812047 és a szorongás asszociációja nemek szerint.....	122
8. ábra. A GDNF rs3096140 és a szorongás asszociációja nemek szerint.....	123
9. ábra. A GDNF haplotípusok összefüggése a szorongással	124
10. ábra. Tevékenység-specifikus flow-fogékonyság asszociáció vizsgálata férfiaknál és nőknél	132
11. ábra. A DRD4 VNTR 7-es allél és a reaktivitás asszociációja nemi bontásban	142
12. ábra. A DRD4 7-es allélt hordozók és nem hordozók reaktivitás adatainak eloszlása	143
13. ábra. A HTR1B 1997 G allél és a reaktivitás asszociációja nemi bontásban.....	144
14. ábra. Átlagos reaktivitás a védő allélok száma szerint nemi bontásban.....	146
15. ábra. A GDNF rs3096140 C allél és a reaktivitás asszociációja nemi bontásban.....	147
16. ábra. A GDNF rs3096140 C allél jelenléte és a visszahúzódnás asszociációja nemi bontásban	148
17. ábra. A GDNF rs3812047 A allél és a visszahúzódnás pontszámai nemi bontásban	149
18. ábra. A visszahúzódnás pontszámok alakulása a rizikóallélok száma szerint nemi bontásban	151
19. ábra. A HTR1A rs6295 C allél és a visszahúzódnás asszociációja nemi bontásban	152
20. ábra. A visszahúzódnás a rizikóallélok száma szerint nemi bontásban	153
21. ábra. A visszahúzódnás a rizikóallélok jelenléte szerint nemi bontásban.....	154
22. ábra. A COMT Metionint kódoló allél és a motiváció összefüggése nemi bontásban	156
23. ábra. Dopaminerg interakció a hipnabilitásban.....	161
24. ábra. A COMT genotípusok és a hipnózis helyzetek feltételezett összefüggése	163
25. ábra. A 7-es allélt hordozók átlagos válaszüzeje minden feladatban lassabb.....	166
26. ábra. A DRD4 7-es allél és válaszüző asszociációja nemi bontásban	169
27. ábra. A 7-es allél jelenléte alapján létrehozott genotípus csoportok átlagos válaszüzeje a feladatok teljes időtartama alatt	170
28. ábra. A DRD4 VNTR 7-es allélt hordozók aránya korcsoportonként	176

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat. A jelen disszertációban tárgyalt dopaminerg polimorfizmusok	30
2. táblázat. A jelen disszertációban tárgyalt szerotonerg polimorfizmusok.....	35
3. táblázat. A vizsgálatban résztvevők száma minták és vizsgálatok szerint.....	67
4. táblázat. Genetikai adatok megbízhatóságának tesztelése a Hardy–Weinberg egyensúly alapján ...	71
5. táblázat. A DRD4 VNTR lehetséges genotípusainak gyakorisága	72
6. táblázat. A magyar nyelvű Barratt Impulzivitás Skála pszichometriai jellemzői	76
7. táblázat. Az impulzivitás profil nemi különbségei.....	77
8. táblázat. Az impulzivitással kapcsolatban vizsgált génváltozatok gyakorisága	78
9. táblázat. A vizsgált személyek almintáinak jellemzői	80
10. táblázat. A magyar nyelvű HADS kérdőív szorongás és depresszió skáláinak jellemzői	82
11. táblázat. A szorongás és a depresszió profil nemi különbségei	82
12. táblázat. A hangulati dimenziókkal kapcsolatban vizsgált GDNF SNP-k gyakorisága.....	84
13. táblázat. A magyar nyelvű Flow-fogékonyság kérdőív skáláinak jellemzői	87
14. táblázat. A flow-fogékonyság nemi különbségei.....	88
15. táblázat. A Flow-fogékonyság egyes dimenzióinak korrelációja.....	88
16. táblázat. A flow-fogékonysággal kapcsolatban tesztelt dopaminerg polimorfizmusok.....	89
17. táblázat. Az összevont adatbázis résztvevőinek megoszlása az egyes minták és a felvett kérdőívek szerint.....	90
18. táblázat. Az új endofenotípusok kialakításához felhasznált skálák jellemzői.....	91
19. táblázat. A hipnabilitást mérő WSGC csoportskála átlagértékei nem bontásban	94
20. táblázat. A WSGC 12 hipnózis indukciójának pszichometriai jellemzése	95
21. táblázat. A hipnabilitással kapcsolatban vizsgált génváltozatok gyakorisága	96
22. táblázat. Az asszociációelemzésekhez használt kognitív feladatok jellemzői	99
23. táblázat. A kognitív működéssel kapcsolatban vizsgált génváltozatok gyakoriság értékei	102
24. táblázat. Az elemzett korcsoportok és a teljes minta jellemzői.....	103
25. táblázat. Az impulzivitás és három dopaminerg génváltozat asszociáció elemzése	108
26. táblázat. Az impulzivitás és három szerotonerg kandidáns polimorfizmus asszociáció elemzése.....	110
27. táblázat. A szorongás és depresszió valamint a GDNF allélok asszociáció elemzése	120
28. táblázat. A Flow-fogékonyság főskála és három dopaminerg polimorfizmus összefüggése.....	130
29. táblázat. Személyiségvonások és hangulati dimenziók faktoranalízisének eredménye	137
30. táblázat. A reaktivitás, a visszahúzódás és a motiváció jellemzői	138
31. táblázat. Az új endofenotípus faktorok asszociáció elemzéseinek eredményei	140
32. táblázat. A hipnabilitás átlagos értékei egyes kandidáns génváltozatok mellett.....	160
33. táblázat. Dopaminerg polimorfizmusok összefüggése a standardizált válaszdővel.....	167
34. táblázat. a DRD4 VNTR genotípus csoportok nemek és életkor szerint	178

A disszertációban közvetlenül felhasznált saját közlemények jegyzéke

- Gyurkovics M, Kotyuk E, Katonai ER, Horvath EZ, Vereczkei A, Szekely A. (2016) Individual differences in flow proneness are linked to a dopamine D2 receptor gene variant. *Consciousness and Cognition*, 42, pp. 1-8. [IF: 2.182]
Link: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053810016300265>
- Kotyuk E, Keszler G, Nemeth N, Ronai Z, Sasvari-Szekely M, Szekely A. (2013) Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) as a Novel Candidate Gene of Anxiety. *PLoS ONE*, 8(12), Paper e80613. 8 p. [IF: 3.534]
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24324616?dopt=Abstract>
- Kotyuk E, Sasvári-Székely M, Székely A. (2014) Neurokognitív endofenotípusok a pszichiátriai genetikában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 16(2), pp. 85-90.
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978051>
- Sasvári-Székely M, Székely A, Nemoda Z, Rónai Z. (2003) A genetikai polimorfizmusok pszichológiai és pszichiátriai vonatkozásai. In: Pléh C, Kovács G, Gulyás B (szerk.) *Kognitív idegtudomány*. 815 p. Budapest: Osiris Kiadó, 2003. pp. 669-685.
- Szekely A, Balota DA, Duchek JM, Nemoda Z, Vereczkei A, Sasvari-Szekely M. (2011) Genetic factors of reaction time performance: DRD4 7-repeat allele associated with slower responses. *Genes Brain and Behavior*, 10(2), pp. 129-136. [IF: 3.476]
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807239>
- Szekely A, Kotyuk E, Bircher J, Vereczkei A, Balota DA, Sasvari-Szekely M, Ronai Z. (2016) Association between age and the 7 repeat allele of the dopamine D4 receptor gene. *PLoS ONE*, 11(12), Paper e0167753. 10 p. [IF: 3,534]
Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27992450>
- Szekely A, Kovacs-Nagy R, Banyai EI, Gosi-Greguss AC, Varga K, Halmai Z, Ronai Z, Sasvari-Szekely M. (2010) Association Between Hypnotizability and the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphism. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 58(3), pp. 301-315. [IF:1.842]
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20509070?dopt=Abstract>
- Székely A, Rónai Z, Sasvári-Székely M. (2005) A „kitartás” mint lehetséges endofenotípus a pszichogenetikában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 7(2), pp. 55-60.
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16167455>
- Székely A, Sasvári-Székely M, Pléh Cs. (2004) A „hosszú allél” története: a dopamin d4-es receptor genetikai polimorfizmusának pszichológiai vonatkozásai. In Pléh Cs, Kampis Gy, Csányi V (szerk.): *Az észleléstől a nyelvig: a X. Makog előadásai*. Budapest, Gondolat, pp. 273-291. Link: <http://crl.ucsd.edu/~aszekely/aszekely/publications/Szekely2004MAKOG.pdf>
- Varga G, Szekely A, Antal P, Sarkozy P, Nemoda Z, Demetrovics Z, Sasvari-Szekely M. (2012) Additive effects of serotonergic and dopaminergic polymorphisms on trait impulsivity.

American Journal of Medical Genetics part B - Neuropsychiatric Genetics, 159 B(3), pp. 281-288. [IF:3.231] Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259185?dopt=Abstract>

1 HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Személyiségünk, viselkedésünk vagy gondolkodásunk fő jellemzőit vajon örököljük vagy tanuljuk? Egy évszázaddal ezelőtt ez a pszichológia sokat vitatott kérdése volt. Mára azonban elfogadott, hogy mindkettő fontos szerepet játszik életünkben, gondolkodásunkban, és így hatással vannak környező világunk érzékelésére, kognitív folyamatainkra, hangulatunkra, érzelmeinkre, és nem utolsósorban arra, hogy hogyan viselkedünk egy adott helyzetben. Az utóbbi évtizedek nagy, nemzetközi projektjeinek keretében milliárdokat költöttek annak feltárására, hogy milyen genetikai profil kapcsolható egyes népbetegségekhez, pszichiátriai rendellenességekhez, illetve azokhoz a pszichológiai jellemvonásokhoz, melyektől minden ember más, egyedi és megismételhetetlen.

A disszertációban bemutatott munka ehhez a világméretű törekvéshez kapcsolódik. Eredményeink az egyes vonások, hangulati dimenziók és a kognitív teljesítmény öröklött aspektusainak nemzetközi szinten is értékes fejleményei. Emellett úgy érzem, elmondhatom, hogy munkacsoportom pszichogenetikai témájú publikációi, népszerűsítő és tudományos előadásai, valamint e témakör bevonása az egyetemi és posztgraduális képzésbe jelentős mértékben járult hozzá a hazai pszichogenetika tudományterületének fejlődéséhez.

Ez az interdiszciplináris szakterület hihetetlen fejlődésen ment keresztül az elmúlt két évtizedben. A pszichiátriai genetika és a pszichogenetika legelterjedtebb módszere az asszociáció elemzés, melynek célja olyan genetikai variánsok (polimorfizmusok) meghatározása, melyek kimutathatóan hozzájárulnak egy adott jellemző populációs szintű variabilitásához. Azonban míg tízegynéhány évvel ezelőtt a genetikai variánsok meghatározása volt a bonyolultabb feladat, ma akár több ezer személy számos genetikai jellemzője mérhető meg akár néhány óra alatt. A pszichológiai jellemvonások pontos mérése viszont továbbra is nehéz feladat, így ma a kutatások idő és munkaigénye a „fenomikusok” irányába tolódott el.

E tudományterület egyik központi problémája az, hogy az ember rendkívül komplex viselkedési repertoárjából pontosan mit, és hogyan mérjünk ahhoz, hogy az egy megfelelő, úgynevezett „endofenotípusként” jól illeszkedjen a genetikai profilhoz. A pszichiátriai genetikában legtöbbször csupán az adott betegség meglétét, illetve hiányát vizsgálják a klinikumban elfogadott kategóriarendszer alapján. A nem klinikai populációk pszichogenetikai vizsgálatában ez a „fekete - fehér” megközelítés általában nem alkalmazható, célravezetőbb a

populáció teljes variabilitásának dimenzionális mérése. A pszichogenetikai asszociáció elemzéseket főként önbeszámolón alapuló skálapontszámok, viselkedéses, neurológiai vagy elektrofiziológiai paraméterek mentén végezték. A szakma egybehangzó véleménye alapján azonban a modern pszichogenetika legfontosabb feladata az új mérőmódszerekre épülő endofenotípusok meghatározása, melyek az emberi működés alapvető történéseit kötik össze a génekkel.

Az itt bemutatott kutatómunkám célja olyan, öröklött emberi jellemzők populációs szintű variabilitását magyarázó összefüggések feltárása, melyekben a genetikai variánsok azonosításán túl a gének és a környezet interakciója is tetten érhető. Az elmúlt két évtized szakmai és módszertani kihívásaira reflektálva az alábbi, konkrét célkitűzéseket fogalmaztam meg, melyek dopaminerg és szerotonerg kandidáns gének és a szakirodalomban már létező, illetve újonnan létrehozott endofenotípusok asszociáció elemzésére épülnek:

- *Elméleti alapon kiválasztott kandidáns dopaminerg és szerotonerg génváltozatok és az impulzivitás vonás összefüggéseinek feltárása.*
- *A dopaminerg neuronok fejlődését szabályzó GDNF génje mint új kandidáns a hangulati dimenziók öröklött hátterében.*
- *Dopaminerg génvariánsok és az áramlat élmény összefüggésének vizsgálata.*

Egy-egy genetikai tényező sokféle fenotípusos jelleg kialakításában játszhat szerepet. Egy öröklött faktor, mely gyermekkorunktól kezdve befolyásolja temperamentumunkat, egyben a külvilág felől érkező jelzésekre való általános érzékenységünket is befolyásolja. Mindezek hatással vannak arra, hogy hogyan viselkedünk. Munafo és munkatársai az emberi megközelítő viselkedéssel kapcsolatos vonások és a D4-es dopamin receptor két legtöbbet vizsgált polimorfizmusának összefüggéseit elemezték (Munafo, Yalcin, Willis-Owen, és Flint, 2008).

- *Ehhez a törekvéshez kapcsolódva célul tűztem ki új, empirikus alapon definiált endofenotípusok azonosítását az elmúlt húsz évben általunk felvett, majdnem kétezer egészséges, fiatal felnőtt személyekből álló minta személyiséggel és hangulattal kapcsolatos önbeszámolóinak integrált elemzésével.*

A gyorsan fejlődő pszichogenetika tudományterületén az utóbbi időben egyre nagyobb hangsúllyal szerepelnek az objektív, viselkedéses méréseken alapuló módszerek. Ezért további kutatásainkban igyekeztem kérdőívek helyett viselkedésen alapuló, objektív módszereket alkalmazni.

- *Korábbi szakirodalmi eredményekből kiindulva teszteltük a csoporthelyzetben felmért hipnázibilitás összefüggését dopaminerg polimorfizmusokkal.*
- *Célul tűztem ki a különböző kognitív feladatokban egyaránt mérhető információ-feldolgozási sebesség endofenotípusának pszichogenetikai elemzését.*

Grady és munkatársainak 2013-ban publikált eredményei nyomán egy fontos kérdést válaszolhattunk meg az elmúlt két évtizedben összegyűjtött, 1801 fős 18-97 éves egészséges személy DRD4 VNTR és életkor adatai alapján.

- *Célom a 7-es allél, mint „túlélő” génváltozat pszichogenetikai elemzése volt, változatos életkori csoportok összehasonlításával.*

Az elmúlt két évtizedben a humán temperamentum és a kognitív teljesítmény örökletes tényezőinek feltárása mellett egyes népbetegségek (depresszió, cukorbetegség), vagy például egyes állati viselkedésminták pszichogenetikai meghatározottságának vizsgálataiban is részt vettem. A jelen disszertációban bemutatott pszichogenetikai eredmények azonban kizárólag az egészséges populáció adatain alapulnak. Ezeket a vizsgálatokat magam terveztem, vezettem és értékeltem, de a munka genetikai részét teljes egészében a Semmelweis Egyetem munkatársai végezték. Az elemzésekhez kezdetben száz, később ezres nagyságrendű mintákat használtunk. Az adatokat számos szakmai-módszertani szempont figyelembevételével elemeztük. Ezeket az aspektusokat a jelen disszertációban részletesen tárgyalom, hiszen kulcsszerepük van abban, hogy e fiatal tudományterület valóban megbízható tudományos eredményekre épülhessen.

2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Mit kódol az „élet könyve”?

Az öröklött információt hordozó DNS mintegy 3 milliárd „betűjének” megfejtése az ezredforduló egyik legfontosabb vívmánya. Az 1990-ben kezdődő „Humán genom projekt” célja az volt, hogy az „élet könyvének” (genomunknak) teljes betűsorrendjét (DNS szekvenciáját) megismerjék egy referencia genom példáján. A több ország együttműködésével és hatalmas anyagi támogatással működő projektet a DNS szerkezet felismerésének ötvenedik évfordulóján, 2003-ban tekintették befejezettnek. A projekt legfontosabb eredménye, azaz maga a DNS szekvencia, és az ehhez kapcsolódó újabb eredmények mindenki számára hozzáférhetők a világhálón (NCBI, 2009).

A „Humán genom projekt” eredményeit felhasználva a „posztgenomikus éra” kutatásai további kérdések megválaszolására irányulnak. Például fontos lenne tudni, hogy mennyiben különbözik két, nem rokon személy genomja? Jelenleg az egyedi eltéréseket kb. 0.5 %-ra becsülik, és a DNS szekvenciákban található egyedi különbségeket polimorfizmusoknak vagy genetikai variánsoknak nevezik. A polimorfizmusokkal kapcsolatos egyik legfontosabb kutatási kérdés, hogy az egyes változatok szisztematikusan együtt járnak-e bizonyos betegségekkel vagy tulajdonságokkal? Elképzelhető, hogy a nem túl távoli jövőben egy újszülöttről megmondható, hogy hajlamos lesz-e például cukorbetegsége vagy Alzheimer kórra annak alapján, hogy hordozza-e adott betegséggel összefüggésbe hozott genetikai rizikóváltozatot. Fontos azonban szem előtt tartani, hogy ez a „jóslat” csupán megnövekedett kockázatra utal, és nem az adott betegség feltétlen bekövetkezésére. Ennek oka, hogy a legtöbb népbetegség multifaktoriális, azaz sokféle génváltozat alakítja egymással és a környezeti tényezőkkel interakcióban, így egyetlen polimorfizmus egyedi hatása várhatóan igen kicsi.

Az utóbbi években elindult az egészséges variabilitásért felelős genetikai polimorfizmusok kutatása is. Ezek a génvariánsok nem okoznak rendellenességeket, de fontos szerepet játszanak az egyének közötti különbségek kialakításában. Például egy fenotípusosan egyszerű, de komplex módon öröklődő, és erősen variábilis fizikai paraméter a testmagasság. Az emberi magasságot meghatározó, számos genetikai tényezőt mára már viszonylag pontosan feltérképezték (Wood és mtsai., 2014). A pszichogenetikai kutatások célkitűzése azoknak a polimorfizmusoknak a megismerése, melyek szerepet játszanak a komplex öröklődésű, pszichológiai jellegek és így az emberi viselkedés variabilitásában. A jelen műben bemutatásra kerülő pszichogenetikai asszociáció vizsgálatok azt tanulmányozzák, hogy bizonyos, elméleti

alapon kiválasztott génváltozatok összefüggést mutatnak-e például az impulzivitás, a hangulati dimenziók, a flow-fogékonyság, a kognitív teljesítmény, a hipnabilitás, vagy az életkor egyéni különbségeivel.

2.2 Asszociáció vizsgálatok a pszichogenetikában

A humán tulajdonságok, rendellenességek vagy betegségek öröklött komponenseinek vizsgálati módszere alapvetően attól függ, hogy az adott jelleget egyetlen gén határozza meg, vagy poligénes rendszer alkotja a genetikai hátteret. Az egyetlen gén variációiból adódó, általában a gének kódoló régióiban elhelyezkedő, úgynevezett monogénes tulajdonságok felismerése egyszerű, mivel öröklődésük Mendel törvényeit követi, és a környezet hatása elhanyagolható. A „Humán genom projekt” eredményei alapján tudjuk, hogy mindössze pár tízezer génünk van, ezek kromoszómális elhelyezkedése és pontos DNS szekvenciája ismert. Így a monogénes betegségeket okozó, mutáns génváltozatok azonosítása viszonylag könnyű feladat. Ezen mutációk felismerésének ugyanakkor igen nagy az egészségügyi-gyakorlati jelentősége, mivel a mutáns, azaz a betegséget előidéző génhiba jelenléte gyakorlatilag százszázalékosan bejósolja az adott betegség kialakulását. Ezért a halálos kimenetelű betegséget okozó mutációk ma már prenatálisan szűrhetők, és –a szülők kívánságára– a terhesség megszakítható. Az is lehetséges azonban, hogy a magzati korban felismert, és egyértelműen egy adott betegséget kódoló mutáció ismerete hozzásegít a születendő gyermek betegségének korai kezeléséhez és esetleges megszüntetéséhez. A monogénes öröklődésű betegségek azonban ritkák, mivel a mutáns génváltozat fenotípusos hatása általában jelentősen befolyásolja a túlélési esélyeket. Így a betegséget okozó genetikai variáns (allél) legtöbbször nem terjed el a populációban.

Az egészséges populáció tulajdonságainak variabilitását vizsgálva is fellelhetőek monogénes öröklésmenetek, bár manapság egyre nehezebb ilyet találni. Érdekes, hogy mennyire kevés, valóban mendeli öröklődésű tulajdonságunk van. Újabban szinte minden, korábban Mendeli monogénes tulajdonságnak tartott jellemzőről kiderül, hogy valójában több gén és a környezet együttes hatása alakítja ki. Ilyenek például a kék szem, vagy a nyelv-pödrés képessége (McDonald, J. H., 2011). Egy érdekes példája a jelenleg is monogénesnek tartott, domináns modell szerint öröklődő jellegeknek az ACHOO (autosomal dominant compelling helioophthalmic outburst syndrome) szindróma. Ez valójában nem betegség, csupán annyit jelent, hogy az illető hirtelen fény hatására eltüsszenti magát. Úgy tűnik, hogy e jelleg teljes mértékben öröklött, így az OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) adatbázisa is

nyilvántartja: ref. No. 100820 (Hamosh, A., 1966). Ez a furcsa, „vicc-szindróma”-ként is hivatkozott jelleg (Hunter, 1990) egy korai felmérés alapján igen gyakori: 23% (Everett, 1964), ugyanakkor csak kevesen tudják, hogy ez egy öröklődő tulajdonság.

A gyakori betegségeket (vagy jellegeket) okozó genetikai változatok csak úgy terjedhettek el a populációban, ha egyenként kicsi a hatásuk. A „Népbetegségek–Gyakori változatok” („Common Disease–Common Variant”) teóriája alapján a népbetegségek genetikai háttere szükségképpen komplex, azaz számos genetikai variáns és a környezeti tényezők együttesen alakítják (Wright és Hastie, 2001). Egyes daganatos betegség típusok, szív és érrendszeri betegségek, cukorbetegség, skizofrénia és számos egyéb betegség hátterében már találtak olyan polimorfizmusokat, melyek fontos rizikófaktorok a betegség kialakulásának szempontjából. Ezek a genetikai tényezők azonban nem „minden vagy semmi” jellegűek, csupán növelik a betegség bekövetkezésének rizikóját.

A legtöbb humán jelleg, így a pszichológiai jellemzők is, túlnyomórészt komplex öröklődésű, poligénes rendszerek. A pszichogenetikai vizsgálatok tehát számos olyan, egyenként kis hatású génnel foglalkoznak, melyek összessége a környezettel együtt alakítja ki az emberi viselkedést. E kis hatású gének vizsgálata módszertanilag nem könnyű feladat, mivel a vizsgált genetikai komponens csak nagyon apró eltérést okoz a fenotípusban. Ugyanakkor ezek a genetikai variánsok (allélok) könnyen elterjedhettek a populációban, hiszen nem csökkentik lényegesen a túlélést, így az allélok gyakorisága viszonylag nagy. Érdeemes megjegyezni, hogy ritka variánsnak tekintik azt az allélt, melynek gyakorisága a vizsgált populációban 5% alatt van. A bemutatásra kerülő munkákban egyáltalán nem foglalkoztunk ritka allélokkal, mert az általunk használt minták mérete ezt nem engedi meg.

2.2.1 Az asszociáció vizsgálatok főbb modelljei

A genetikai asszociáció vizsgálatok célja egy adott tulajdonság kialakulásában résztvevő gének azonosítása. A vizsgálatot egymással rokonságban nem álló résztvevők csoportjain végzik. Valamennyi résztvevőhöz kétféle adat tartozik. Az egyik az adott személy DNS mintájából meghatározott genotípus(ok), a másik a mért fenotípus adott személyre jellemző értéke. A pszichogenetikai asszociáció vizsgálat során statisztikailag igazolható összefüggést keresünk a genetikai és a fenotípusos változók között (Hattersley és McCarthy, 2005). Az „asszociáció vizsgálat” nevében is mutatja, hogy a kimutatott kapcsolat nem feltétlen oksági összefüggés. E vizsgálatok eredményeiből kiindulva további molekuláris kísérletek igazolhatják a biológiai mechanizmusokon alapuló oksági kapcsolatot.

2.2.1.1 Allél és genotípus alapú elemzés

Az asszociáció vizsgálatok genetikai változója általában egy egzakt módon mérhető számérték: az adott polimorfizmus allél („allél alapú elemzés”) vagy genotípus („genotípus alapú elemzés”) gyakorisága a vizsgált populációkban (Hattersley és McCarthy, 2005). Egy polimorfizmusnak legtöbbször két allélja van, és a ritkábban előforduló allélt tekintik rizikófaktornak, a nagyobb gyakoriságú variánst védőfaktornak. Érdeemes megjegyezni, hogy az allél alapú elemzésnél a minta elemszáma megkettőződik, mivel minden embernek két allélja van. A statisztikai hipotézisek tesztelésében alapvető, véletlenszerű és egymástól független mintavételezés gyakorlata ezáltal sérül, ennek ellenére az allél alapú elemzés ma a leggyakoribb módszer valamennyi asszociációs vizsgálatban.

A genotípus alapú elemzés hátránya a kategóriák növekvő száma az allélok számának függvényében. Például, ha az adott polimorfizmusnak két allélja (A és B) van, akkor három genotípus lehetséges: AB heterozigóta és AA, BB homozigóták. A három genotípus közül kettőt gyakran összevonnak a „domináns modell” vagy a recesszív modell” alapján. Domináns modellről akkor beszélünk, ha a rizikóallélról feltételezzük, hogy heterozigóta formában is kifejti hatását, míg recesszív modell esetében a rizikóallél csak homozigóta formában érvényesül. A kodomináns modellben mindhárom genotípus külön kategóriát képvisel. Több allélos rendszereknél a genotípus kategóriák száma ugrásszerűen nő, ezért általában összevonnak a rizikóallélt tartalmazó és nem-tartalmazó genotípus kategóriákat a statisztikai erő növelése érdekében. Ez történik például a dopamin D4-es receptor génvariánsok elemzésénél is.

2.2.1.2 Az eset-kontroll és a dimenzionális modell

Az asszociáció vizsgálatok fenotípusos változója lehet kategorikus (például beteg/nem beteg), vagy lehet kvantitatív (például testmagasság cm-ben kifejezve, vagy egy pszichológiai jellemző skálaértéke). Ennek alapján beszélünk eset-kontroll illetve dimenzionális modellről. A komplex öröklődésű népbetegségek genetikai asszociáció vizsgálatában általában az eset-kontroll modellt használják. Ebben az esetben a csoportosító tényező a fenotípus, azaz egy adott betegség, rendellenesség vagy egyéb tulajdonság megléte vagy hiánya. A vizsgálat során két populációt hasonlítanak össze. Az egyik csoport valamennyi tagja rendelkezik az adott betegséggel, rendellenességgel vagy egyéb tulajdonsággal, a másik a kontroll populáció. A statisztikai elemzés célja, hogy megtudjuk, vajon gyakrabban fordulnak elő a vizsgált genetikai variánsok (allélok vagy genotípusok) az egyik (pl. beteg) csoportban a másik (pl. kontroll)

mintához képest. Ha találunk olyan polimorfizmust, melynek alléljai statisztikai módszerekkel igazolhatóan különböző gyakoriságúak a két csoportban, akkor a vizsgált betegséggel asszociáló polimorfizmust mutattunk ki. A statisztikai analízis során a két minta allél (vagy genotípus) gyakoriság értékeiket hasonlítjuk össze, leggyakrabban χ^2 próbával (ilyen vizsgálatot mutat be például a jelen dolgozat 4.1.4.2 fejezetében a 12. ábra.

A genetikai asszociáció vizsgálatok másik mintavételi elrendezésében, a dimenzionális modellben egyetlen (homogén) populációt vizsgálunk. A jelen dolgozat eredményeinek túlnyomó többségénél ezt a modellt használok. A fenotípus egy kvantitatív klinikai, pszichológiai vagy egyéb paraméter, így minden személyhez tartozik egy skálaérték. A statisztikai elemzés csoportosító változója ebben az esetben az allél vagy genotípus. Például egy csoportosított, genotípus-alapú elemzés során a mintát a személyek genotípusa szerint osztjuk ketté annak alapján, hogy az adott személy hordozza vagy nem hordozza a vizsgált rizikóallélt. A kérdés az, hogy a kétféle genotípus csoportba sorolt személyek fenotípusának átlagértékei mutatnak-e statisztikailag szignifikáns eltérést egymástól. Ebstein és munkatársainak (Ebstein és mtsai., 1996) sokszorosan hivatkozott cikke jó példája a dimenzionális, csoportosított genotípus-alapú elemzésnek. Ebben a pszichogenetikai asszociáció vizsgálatban a minta egy egészséges, fiatal populáció, a vizsgált fenotípusok a személyiség kérdőív skálaértékei, a genotípus a DRD4 gén hosszúság polimorfizmusa, a DRD4 VNTR. Ennek a polimorfizmusnak sokféle allélja van, de nagyrészüik igen ritka. Ezért a dimenzionális modellben csoportosított genotípus kategóriát használtak a 7-es allél jelenléte vagy hiánya alapján. A jelen dolgozatban bemutatott eredményekben is ezt a vizsgálati modellt használtam a DRD4 VNTR vonatkozásában (lásd a 4.1.1, 4.1.3, 4.1.4, 4.2, és 4.2.2 fejezeteket).

2.2.1.3 Kandidáns gén és teljes genomi asszociáció vizsgálatok

A humán genom több tízezer gént és legalább 3 millió genetikai variánst tartalmaz, így általában nem tudjuk az összes lehetséges genetikai variánst vizsgálni. Az összes variáns együttes elemzése a többszörös tesztelés problémája miatt statisztikailag sem lenne célravezető (lásd részletesen a 2.2.2.1 fejezetben). A vizsgálandó gének vagy allélok kiválasztása kétféleképp történhet: előre felállított hipotézis alapján (kandidáns gének) vagy véletlenszerűen (teljes genomi vizsgálat).

A kandidáns géneket elméleti megfontolások alapján választjuk ki. Például megalapozottnak tűnik az a hipotézis, hogy az agyi ingerület átvivő rendszer örökletes elemeinek (például az agyi receptorok genetikai variánsainak) szerepük van a különböző pszichológiai jellegek

kialakításában. A jelen dolgozatban bemutatásra kerülő vizsgálatokban ezt az eljárást követtük. Szakirodalmi eredmények alapján választottuk ki az asszociáció vizsgálatainkban alkalmazott kandidáns géneket, melyeket a 2.3.1 fejezetben részletesen bemutatok. A bizonyítás során egy genetikailag független egyedekből álló mintában minden személyre meghatározzuk a vizsgált fenotípusos jellemzőket illetve a személyek kandidáns génváltozatait. Az asszociáció vizsgálat során azt a kérdést tesszük fel, hogy statisztikai módszerekkel kimutatható-e egyes kandidáns génvariánsok együtt járása a fenotípusos jelleg bizonyos értékeivel. Amennyiben pozitív, azaz statisztikailag szignifikáns összefüggést kapunk, akkor igazoltuk, hogy ez a kandidáns gén részt vesz a vizsgált jelleg átörökítésében (Taylor, Choi, Foster, és Chanock, 2001).

A teljes genomi asszociáció analízis (genom wide association study, GWAS) semmilyen apriori hipotézist nem alkalmaz a vizsgálandó genetikai variánsok vonatkozásában. Még az sem kritérium, hogy a kiválasztott polimorfizmus valamilyen gén területén legyen, sőt, a legtöbb vizsgált genetikai faktor a géneken kívül helyezkedik el. Ezért itt génvariánsok helyett genetikai markerekről beszélünk. Ennél az eljárásnál minden egyes résztvevő többszázezer genetikai markerét határozzák meg az úgynevezett DNS-chip technológiával. A cél a teljes genetikai állomány (genom) fizikai lefedése. A genetikai markerek és fenotípusos paraméterek meghatározását a kandidáns gén vizsgálatoknál is alkalmazott asszociáció analízis követi. A GWAS módszer használhatóságának fő limitálója a többszörös (többszázezres) tesztelésre való korrekció szükségessége, mely általában csak igen nagy minta (tipikusan sok tízezer, esetleg több százezer résztvevő) esetében ad pozitív eredményeket. Ezért az ilyen vizsgálatok legtöbbször széles nemzetközi kollaborációval jönnek létre. Fontos megjegyezni, hogy a GWAS platformokon vizsgált egyetlen betűcseréből adódó genetikai variánsok (single nucleotide polimorfizmus, azaz SNP) kiválasztásának módszerei, továbbá az asszociáció elemzés statisztikai módszerei még nem kiforrottak (De, Bush, és Moore, 2014). Szintén probléma, hogy módszertani okok miatt a GWAS egyáltalán nem vizsgálja a genetikai variánsok egy másik formáját, a hosszúság polimorfizmusokat. A jelen dolgozatban főként ilyen típusú kandidáns polimorfizmusok és különböző pszichológiai jellegek összefüggését vizsgáltam.

Az egészséges populáció variabilitásának témakörében kiemelkedő a „GIANT” (Genetic Investigation of Anthropometric Traits) projekt, melynek legjobban kidolgozott vizsgálata az emberi testmagasság genetikai meghatározottságára vonatkozik. A kutatás során több mint 250 ezer résztvevő GWAS vizsgálata alapján közel 700 genetikai variánst azonosítottak a testmagasság genetikai hátterében (Wood és mtsai., 2014). A pszichiátriai genetika területén

egy további jól ismert, és jelentős eredményeket produkáló konzorcium a Psychiatric Genetic Consortium (PGC, <https://www.med.unc.edu/pgc>), melynek egyik legfontosabb eredménye a skizofrénia mintegy 128 genetikai markerének azonosítása volt közel 37 ezer beteg és több mint 110 ezer kontroll vizsgálatával (Ripke és mtsai., 2014). Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a komplex öröklődésű jellegek és rendellenességek genetikai meghatározottságában valóban nagyon sok gén vesz részt. Érdekes azt is megjegyezni, hogy a GWAS vizsgálatok egyik legfontosabb hozománya, hogy gyakran új kandidáns géneket vetnek fel, melyek szerepe további, kandidáns gén asszociáció vizsgálatokban tanulmányozható.

2.2.2 Az asszociáció vizsgálatok módszertani buktatói

Az asszociáció vizsgálatokkal kapcsolatos legfontosabb kritika mind a kandidáns génvizsgálatok, mind pedig a GWAS eredmények változó reprodukálhatósága. Az inkonzisztens eredmények publikációját gyakran követi intenzív vita az ellentmondások forrásáról (Paterson, Sunohara, G A, és Kennedy, J L, 1999). Így alakultak ki fokozatosan az asszociáció vizsgálatok módszertanával kapcsolatos alapvető elvárások, melyek magukba foglalják például a helyes mintavételi eljárásokat, a genetikai módszer megbízhatóságának ellenőrzését és a megfelelő fenotípusos adatfelvételt.

2.2.2.1 Hamis pozitív eredmények és a többszörös tesztelés problémaköre

Egy pszichogenetikai asszociációt bemutató első eredményt tipikusan több ellentmondó eredmény követ, melynek igen sokféle oka lehet. A statisztikai hipotézis-vizsgálat elsőfajú hibája a hamis pozitív eredmény, melyet okozhat például a többszörös tesztelés során kapott „véletlenül” szignifikáns asszociáció (McDonald, 2014; Petschner, Bagdy, és Tóthfalusi, 2015). Ha az első vizsgálatot viszont sikerül egy független mintán megismételni, hihetetlen mértékben lecsökken annak valószínűsége, hogy mindkét esetben csupán „véletlenül” szignifikáns genetikai összefüggést mutattunk ki. Kutatócsoportunkban éppen ezért sokéves gyakorlat, hogy a szignifikáns genetikai összefüggések érvényességének gyors tesztjeként a kereszt-validálás módszerét alkalmazzuk (Geisser, 1975). A mintát random félbe vágva megvizsgáltuk, hogy vajon a minta mindkét felén megmutatkozik-e ugyanaz az irányú genetikai összefüggés (még ha az összefüggés esetleg nem is lesz a minta mindkét felén szignifikáns).

A genetikai módszerek rohamos fejlődésével az utóbbi időben párhuzamosan nőtt az egy-egy tanulmányban vizsgált genotípusok száma (Weir és Laurie, 2010). A kandidáns génvizsgálatokban ma már egyszerre több gént, vagy egy gén több polimorfizmusát szokás

vizsgálni. Nem beszélve a teljes genom vizsgálatokról, ahol egyszerre akár egymillió polimorfizmust is tesztelhetnek. Így a pszichogenetikai asszociációvizsgálatok eredményeit bemutató közlemények mára már „kötelező eleme” a többszörös tesztelésre való korrekció, mely leggyakrabban a rendkívül rigorózus Bonferroni korrekciót jelenti (Dunn, 1961). Ez az eljárás ugyan valóban drasztikusan lecsökkenti a statisztikai hipotézis-vizsgálatok I.-fajú hibájából adódó hamis pozitív eredmények valószínűségét, ugyanakkor egyben erőteljesen megnöveli a II.-fajú hiba valószínűségét is, melynek következtében gyakran nem realizálódik egy valójában létező asszociáció (Perneger, 1998).

2.2.2.2 Mintavételi torzítások

A populáció stratifikációból eredő problémák

„Egyszer volt, hol nem volt, volt egyszer egy etnogenetikus, aki arra volt kíváncsi, hogy egyesek miért esznek pálcikával, mások miért nem...” E mondattal kezdődik, és egy rendkívül kedves példamesével folytatódik a pszichogenetikai asszociációvizsgálatok egyik legfontosabb módszertani cikke, mely „Vigyázz a pálcikával való evés génjével” címmel az egyik legrangosabb folyóirat, a Molecular Psychiatry hasábjain látott napvilágot az ezredfordulón (Hamer és Sirota, 2000). Ebben a példamesében az egyszeri etnogenetikus olyan (pl. amerikai) populációból választott mintát, melyben több etnikum (pl. feketék, fehérek, kínaiak) is reprezentálva volt. Ha a populáció genetikai rétegződését figyelmen kívül hagyjuk, akkor könnyen felfedezhetjük a SUSHI (Successful-Use-of-Selected-Hand-Instruments) génvariáns. A valóságban azonban nyilvánvaló, hogy kulturális és nem genetikai okokból különbözött az evés módjának fenotípusos megjelenése ebben a populációban. A vizsgált fenotípus hátterében hibásan azonosított SUSHI génvariáns a populáció stratifikáció miatt volt gyakoribb azoknál, akik a többiekhez viszonyítva kiválóan tudtak pálcikával enni.

Az evolúciós szinten relatíve izolált populációk (pl. kaukázusi, orientális, afrikai, stb.) lényegesen különbözhetnek egyes polimorfizmusok allélfrekvenciáiban (E. Wang és mtsai., 2004). Ezért a pszichogenetikai asszociáció vizsgálatok számára az a legmegfelelőbb minta, amely csak egyféle humán szubpopulációt (pl. kaukázusi) foglal magába. A jelen disszertációban bemutatásra kerülő eredmények ebbe a csoportba tartoznak. Eset-kontroll vizsgálatoknál az is elfogadott eljárás, hogy minden szubpopuláció azonos arányban legyen képviselve a kétféle csoportban. Ezért például a nagy mintaszámú, nemzetközi eset-kontroll vizsgálatokban nemcsak beteg, de kontroll mintát is beküld minden résztvevő ország.

A változatos etnikumú személyek pszichogenetikai feltérképezésében ezt a statisztikai alapproblémát tovább árnyalja annak lehetősége, hogy egy adott fenotípus, például a személyiségvonások mérésére kidolgozott önbeszámoló, nem feltétlenül ugyanazt a konstruktumot méri az eltérő szubpopulációkban.

Szelektált mintavételezés

A mintavételi torzítások egy érdekes típusa a szelektált mintavételezés, melynek leggyakoribb példája az, amikor egy nagy mintaszámú, kérdőíves felmérésnél kiválasztanak egy adott dimenziót, és ennek szélső értékeihez tartozó személyek genotípusát határozzák meg. Például Ilyen vizsgálatot végeztek például Ekelund és munkatársai (1999), ahol a Temperamentum és Karakter kérdőívet 4773 személy töltötte ki, de a genetikai vizsgálatba csak 190 személyt vontak be, akik az újdonságkeresés dimenziójának skáláján szélső értékeket értek el. Eredményeik szerint a magas újdonságkeresési pontszámmal rendelkezők csoportjában nem a 7-es, hanem jóval ritkább 2-es és 5-ös ismétlődésű allélok voltak gyakoribbak.

Ilyen, szelektált mintavételű vizsgálatokat elsősorban a pszichogenetikai kezdeti fázisában végeztek, amikor a genetikai költség még lényegesen nagyobb volt, mint a fenotípus felvétele. Azonban ezt az eljárást már az első ilyen munkák megjelenésekor is élesen bírálta egyik összefoglalójában például Ebstein, ahol a pszichogenetika ellentmondó eredményeinek forrásait tárgyalta (Ebstein, Zohar, Benjamin, és Belmaker, 2002). Hasonló tanulságot vont le Munafo is egy több mint 30 tanulmányt feldolgozó metaanalízis eredményeit összegezve, mely az újdonságkeresés, az élménykeresés és az impulzivitás dimenziókat tömörítő, úgynevezett megközelítő vonások és a hosszú DRD4 génvariáns kódoló 7-es allél közötti kandidáns génvizsgálatok eredményeit összegzi (Munafo és mtsai., 2008). Szerinte feltételezhető, hogy a szelektált és a nem-szelektált minták genetikai analízisének hatásmérete különbözik és az is valószínűsíthető, hogy az extrém értékek genetikai architektúrája különbözhet a teljes mintában fellelhető kontinuitástól. Mivel mások is hasonló következtetésre jutottak (pl. Pergadia és mtsai., 2006), kutatási modelljeinkben minden esetben a teljes minta vizsgálatát alkalmazzuk.

2.2.2.3 A genotípus meghatározása

A genotípusokat mérő módszereknek is lehetnek technikai buktatói. Például a 4.1.1, 4.1.3, 4.1.4, 4.2, és 4.2.2 fejezetekben tárgyalt kandidáns gén, a DRD4 VNTR vonatkozásában felmerült, súlyos technikai probléma a 7-es allél szelektív kiesésének lehetősége a mérés során. Technikai okok miatt ugyanis a hosszú és rövid allélt is tartalmazó mintákban a rövidebb

gyorsabban sokszorosítódik meg, mint a hosszabb. Így ezek a minták tévesen 7-es allélt nem hordozóként jelenhetnek meg, és ez a hiba alapvetően rossz irányba terelheti az asszociáció vizsgálatot. A problémát felismerve azonban kidolgozhatók olyan mérési körülmények, melyek mellett az allél vesztes sokkal kevésbé valószínű (Ronai és mtsai., 2000). A bemutatásra kerülő munkákban a kollaboráló molekuláris genetikai laboratórium az alkalmazott genotipizálási módszereket egyenként validálta két, független módszer használatával. Ezen felül minden elemzett genotípus adathalmaz esetében teszteltük a Hardy–Weinberg egyensúlyt, melyet a módszerek részletes leírásánál a 3.1.1 fejezetben mutatok be). A nagyobb volumenű DNS chip vizsgálatokban további paramétereket is szokás megadni a genetikai módszer minőségére vonatkozóan. Ilyen például a „call rate” mérőszáma, mely jelzi, hogy a vizsgálati személyek hány százalékánál sikerült a genotípus meghatározása egy adott polimorfizmusra. A sok polimorfizmust szimultán vizsgáló „DNS chip” esetében ez az érték jellemzően nem éri el a 100%-ot, azaz a polimorfizmusok vizsgálata egyes személyeknél technikai okok miatt sikertelen. Kezdeti vizsgálatainkban azért nincsen megadva ez az érték, mert a genetikai méréseket többször megismételtük részben a megbízhatóság ellenőrzése céljából, részben pedig azért, hogy minden résztvevő genotípusát meghatározzuk. A chip technológia bevezetésével azonban az ismételt mérések anyagi és technikai okok miatt nehézkesek. Ezért a genetikai vizsgálatot úgy tervezik, hogy a minta egy részét (általában 10 %-ot) duplán tesznek fel a DNS chipre, és ezzel ellenőrzik a reprodukálhatóságot. Összegezve a genotípus meghatározása távolról sem abszolút egyértelmű és tévedés mentes, ezért a genotipizáló módszerek minőségellenőrzésére nagy gondot kell fordítani.

2.2.2.4 A „Hiányzó örökletesség” problémaköre

Jelenleg azt gondoljuk, hogy egy adott tulajdonság vagy betegség valamennyi genetikai tényezőjét akkor ismerjük, ha e génhatások összege megegyezik az ikervizsgálattal kapott örökölhetőség mértékével. Ezt az azonosságot azonban eddig egyedül a testmagasság vizsgálata esetében sikerült megközelíteni. A testmagasság örökölhetősége mintegy 80%, tehát a környezeti tényezők csupán 20%-ban befolyásolják e fizikai jellemző egyéni variabilitását. A 2.2.1 fejezetben említett GIANT projekt 2014-ben közzétett eredményei szerint ezidáig a fenotípusos összvariancia mintegy 20%-60%-ának háttérében azonosítottak genetikai (Wood és mtsai., 2014).

A pszichológiai jellemzők és pszichiátriai zavarok esetében az eddig megismert, összes rizikófaktor együttes hatása jelenleg sokkal kisebb, mint az adott jelleg vagy rendellenesség

ikervizsgálatokkal meghatározott örökletessége. Ezt nevezik a „Hiányzó örökletesség” („Missing heritability”) problémájának, mely először 2008-ban robbant be a köztudatba (Maher, 2008). Mi lehet ennek az oka? A probléma jelentőségét alátámasztja, hogy az elmúlt nyolc évben majdnem nyolcvan olyan közlemény jelent meg címében ezzel a fogalommal, melyet a PubMed referált. A legfrissebb közleményekből néhány érdekes és nagyon is valószínű magyarázatot kiválogatva elsősorban statisztikai (G.-B. Chen, 2016), illetve epigenetikai (Trerotola, Relli, Simeone, és Alberti, 2015) okokat találunk. Szintén nagyon meggyőző a gén–környezet interakciót, mint a legfontosabb „hiányzó” mozaikdarabot hangsúlyozó elképzelés. Nem elhanyagolható az sem, hogy a vizsgálati résztvevők korától is függhet az egyes genetikai hatások relevanciája (Reynolds és Finkel, 2015).

Az elemzésbe bevont endofenotípusoknak is hihetetlenül nagy jelentősége van. Kézenfekvő, hogy a testmagasság genetikai faktorait azért sikerült ilyen jól feltérképezni, mert a mért fenotípus egyértelműen definiált és egyszerűen mérhető kvantitatív paraméter, így a vizsgálati személyek köre igen nagy lehet. Általánosan is kimondhatjuk, hogy a komplex öröklődésű jellegek genetikai hátterének teljesebb megértését –többek között– az eddig vizsgált fenotípusoknál jobban definiálható, kvantitatív és hatékonyan mérhető endofenotípusok kidolgozásában látják.

2.3 Az asszociáció vizsgálatok genetikai oldala

A jelen disszertációban komplex öröklődésű endofenotípusok és néhány genetikai polimorfizmus asszociáció vizsgálatának eredményeit mutatom be. Ezért az alábbi két fejezetben részletesebben kitérek a „kandidáns gén” és a „polimorfizmus” fogalmaira, majd bemutatom a jelen dolgozatban tárgyalásra kerülő kandidáns gének legfontosabb jellemzőit (lásd az 1. és 2. táblázatokban felsorolva). Az ezt követő fejezetekben az „endofenotípus” fogalmát és a dolgozatban vizsgált endofenotípusok szakirodalmi hátterét részletezem.

2.3.1 A kandidáns gének kiválasztása

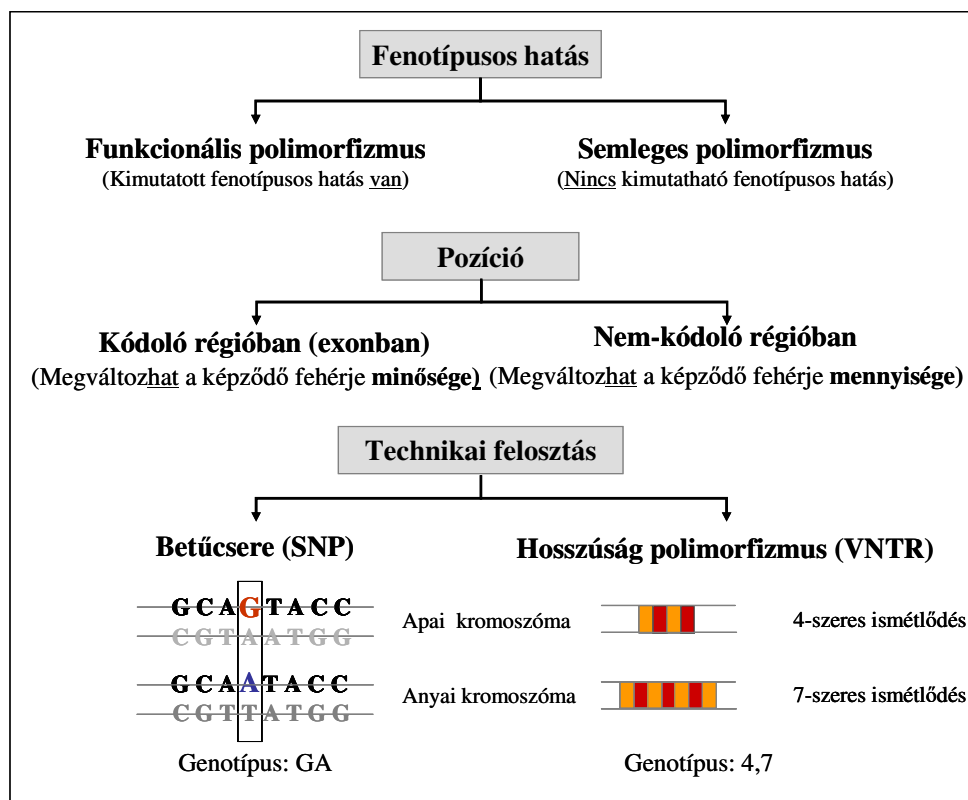
A pszichogenetikai asszociáció vizsgálatok kandidáns génjeit legtöbbször funkciójuk alapján választják ki, a jelen dolgozatban is nagyobbreszt ilyen vizsgálatokat mutatok be. Így ezekben tipikusan olyan kandidáns gének szerepelnek, melyek az idegi folyamatok kulcsfontosságú fehérjéit kódolják. A kémiai ingerület-átvitel főszereplője maga a neurotranszmitter, mint például a dopamin vagy a szerotonin. Ugyan a dopamin és a szerotonin nem fehérjék, tehát nincs génjük, de megfelelő működésükhöz fehérjékre van szükség. Például a jelen dolgozatban

vizsgált katekol-O-metiltranszferáz (COMT) gén produktuma a dopamin lebontásáért felelős COMT enzim. A dopamin és szerotonin neurotranszmittereket felfogó receptorok is fehérjék, melyek génjei gyakran kandidáns örökletes tényezők a pszichogenetikai mérésekben. A jelen műben a dopaminerg receptorok közül a 2-es (DRD2) és a 4-es (DRD4) receptorok génjei szerepelnek, míg a szerotonerg receptorok közül az 1A (HTR1A) és az 1B (HTR1B) receptorok egyes polimorfizmusait választottuk ki. A transzporter fehérjék szerepe szintén fontos, hiszen azzal, hogy a neurotranszmittert visszaszívják a szinaptikus részből, megszüntetik az ingerületet. A szerotonin transzporter (SLC6A4) például nemcsak fontos kandidáns gén a pszichogenetikában, de a fehérje terméke egy fontos farmakológiai célpont például a depresszió kezelésében.

Fontos, hogy a kandidáns génnek több változata (allélja) forduljon elő a vizsgált populációban, azaz polimorf legyen. Kiemelkedő szerepe van az úgynevezett funkcionális polimorfizmusoknak, melyeknél molekuláris biológiai vizsgálatokkal eltérést mutattak ki az egyes allélok által kódolt fehérje mennyiségében vagy minőségében, esetleg egyes agyterületeken képződő eljárások vagy más módszerek alapján igazolták az allélokhöz kapcsolódó receptor sűrűség különbségeit.

2.3.2 Polimorfizmusok és allélok

A kandidáns gén polimorfizmusainak helyzetét tekintve beszélünk a fehérjét kódoló gének exonjaiban (a kódoló régióban) elhelyezkedő variációkról. Ezek gyakran megváltoztatják a génről képződő fehérje szerkezetét. Az ilyen variánsok legtöbbször súlyos betegségeket okoznak, így a pszichogenetikai vizsgálatokban ritkán szerepelnek. Ha a genetikai variánsok nem a kódoló szakaszokban vannak, akkor gyakran semleges hatású a polimorfizmus, azaz nem függ össze a fenotípussal. Egy semleges polimorfizmusoknak is lehet azonban jelző (marker) funkciója, ha genetikai értelemben kapcsolt egy funkcionális polimorfizmushoz. A nem-exonális polimorfizmusok közül azok a variánsok befolyásolják legvalószínűbben a fenotípust, melyek a gén előtt (promoter) vagy után (3'UTR) elhelyezkedő, a gének kifejeződését szabályozó szekvenciákban található variációk, és így hatással lehetnek a génről képződő fehérje (pl. receptor) mennyiségére (lásd 1. ábra).



1. ábra. A polimorfizmusok csoportosítási lehetőségei

Formai szempontból a polimorfizmusok két fő típusát különböztetjük meg (Sasvári-Székely, Székely, Nemoda, és Rónai, 2003). A polimorfizmusok egyik típusában a genetikai információsorozat egy adott helyén egyetlen betű (bázis) változik meg, ez az úgynevezett SNP (single nucleotide polymorphism). A humán populációban több mint 150 millió SNP-t azonosítottak. Ezek listáját lásd például a National Center for Biotechnology Information (NCBI) dbSNP adatbázisában („dbSNP Home Page”, 1998) „humán” kulcsszóra keresve. Érdekes még megjegyezni, hogy 2008-ban James D. Watson teljes diploid genomját a referencia genommal összehasonlítva azt találták, hogy két, nem rokon ember mintegy 3 millió SNP-ben különbözik (Wheeler és mtsai., 2008).

A genetikai variánsok másik fő típusa, a VNTR (variable number of tandem repeats). A hosszúság polimorfizmus abból adódik, hogy egyes genetikai információrészletek egymás után többször ismétlődnek, és az egymást követő ismétlődések száma eltérő az egyes emberekben. Ez a polimorfizmus gyakori a genomban, de nagyon ritkán fordul elő a gének kódoló részeiben, mivel ezáltal a kódolt fehérje szerkezete jelentősen megváltozhat. A jelen dolgozatban ugyanakkor az egyik legtöbbet vizsgált génváltozat a DRD4 VNTR, mely a dopamin D4-es receptor harmadik exonjában, azaz a kódoló részben található hosszúság polimorfizmus (lásd részletesen a 2.3.3.1 fejezetben).

Alléloknek nevezzük az egyes genetikai variánsokat. SNP-k esetében általában csak 2 allél fordul elő. Például a DRD4 gén előtt elhelyezkedő, promoter régióban (a gén előtti, –521-es pozícióban) az egyik allélban C, a másik allélban T fordul elő. Ez a DRD4 –521 CT SNP-je (röviden jelölve: DRD4 –521 CT, mivel a C és a T betű felsorolása magába foglalja, hogy ez egy betűcsere, azaz SNP), melyet szintén részletesen vizsgáltunk.

Hosszúság polimorfizmusok esetében azonban több allél is előfordulhat a populációban, de egy emberben egy adott VNTR maximum kétféle allélja szerepelhet: az egyiket az anyjától, a másikat az apjától örökölte. A DRD4 gén kiemelt fontosságú allélja a szakirodalomban és a jelen dolgozatban is a 7-es allél, azaz egy olyan DRD4 génvariáns, amely a harmadik exonban 7 ismétlődést tartalmaz. Ugyanakkor a populációban előfordulnak 2,3,4,5,6,8,9 és 10 ismétlődést tartalmazó allélok is.

2.3.3 A jelen disszertációban tárgyalt kandidáns gének, polimorfizmusok és allélok

A pszichológiai jellegek és pszichiátriai rendellenességek legfontosabb kandidáns génjei a neurotranszmitter rendszerrel kapcsolatosak. Jelen dolgozatban két fontos jelátvivő, a dopamin és a szerotonin rendszerének egyes komponenseivel foglalkozunk. A neurotranszmisszió legfontosabb résztvevői a jeltovábbító receptorok, valamint a jelet termináló transzporterek és a neurotranszmittereket bontó enzimek. A receptoroknak általában számos típusa található meg az emberi szervezetben, míg a transzporterek és bontó enzimek diverzitása sokkal kisebb.

2.3.3.1 A dopaminerg rendszer

A dopaminerg rendszer legfontosabb komponensei a D1-D5 dopamin receptorok, a dopamin transzporter és a dopamin bontásért felelős katekol-O-metiltranszferáz enzim (COMT). A dopamin receptorok az idegsejtek felszínén találhatók, és ha a dopamin szint megfelelően magas a szinaptikus résben, akkor megkötik a dopamint így továbbítva a kémiai ingerület. A dopamin receptor-családhoz tartozó fehérjék szerkezetük és funkciójuk szempontjából nagyon hasonlóak. Génjeik egy közös ősi génből származnak, de már az evolúció korai szakaszában több változat alakult ki. Funkcionális szempontból két fő típust különböztetünk meg: a D1-szerű (D1-es és D5-ös) és a D2-szerű (D2-es, D3-as és D4-es) receptorokat. A D1-szerű receptorok növelik, míg a D2-szerűek csökkentik a ciklikus AMP szintjét. Mivel a ciklikus AMP a neurotranszmisszió sejten belüli jelátvivő molekulája, a D1-szerű receptorok aktiváló, míg a D2-szerűek gátló hatást váltanak ki. Az ötféle emberi dopamin receptor mindegyikének

számos genetikai variánsa létezik, közülük a D4-es receptor (DRD4) gén rendelkezik a legtöbb változattal (Missale, Nash, Robinson, Jaber, és Caron, 1998).

A dopaminerg polimorfizmus vizsgálatok egy új kandidáns génje a GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor, azaz glia sejtvonal-eredetű neurotrofikus faktor), melynek fehérje terméke a dopaminerg neuronok növekedési faktora (Lin, Doherty, Lile, Bektesh és Collins, 1993). Elnevezése onnan származik, hogy eredetileg egy glia sejtvonalból izolálták. A GDNF gén több szervben (pl. idegrendszer, vese, here) kifejeződik és a RET (Rearranged During Transfection) nevű receptorhoz kapcsolódva fejti ki sokrétű hatását. Így a GDNF fehérjének központi idegrendszeri hatása mellett fontos perifériás szerepe is. Nyilvánvaló, hogy a GDNF gén kifejeződésének zavarai közrejátszhatnak a dopamin rendszerhez kapcsolódó neuropszichiátriai rendellenességek kialakulásában. Parkinson kórban például felvetődik a GDNF fehérje lehetséges szerepe a terápiában (d'Anglemont de Tassigny, Pascual, és López-Barneo, 2015).

Az 1. táblázatban összefoglaltam a jelen dolgozatban tárgyalásra kerülő dopaminerg géneket, a szakirodalomban használatos elnevezéseiket és számaikat (HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute, 2007). Minden génre vonatkozóan megadtam a jelen dolgozatban vizsgált polimorfizmusokat és azok alléljait.

Gén	Polimorfizmus teljes neve	Polimorfizmus rövid neve	Allélok
DRD2 (dopamin D2-es receptor gén) HGNC:3023	DRD2 957 CT SNP (rs6277)	DRD2 957 CT	C, T
ANKK1 (Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 gene; 1-es számú ankyrin ismétlődést és kináz domént tartalmazó gén) HGNC:21027	DRD2/ANKK1 <i>TaqIA</i> SNP (rs1800497)	DRD2/ANKK1 <i>TaqIA</i>	C (A2), T (A1)
DRD4 (dopamin D4-es receptor gén) HGNC:21027	DRD4 48 bp VNTR	DRD4 VNTR	1,2,3,4, 5,6,7,8,9,10
DRD4 (dopamin D4-es receptor gén) HGNC:21027	DRD4 -521 CT SNP (rs1800955)	DRD4 -521 CT	C, T
COMT (Catechol-O-MethylTransferase gene; katekol-O-metiltranszferáz gén) HGNC:2228	COMT Val ¹⁵⁸ Met SNP (rs4680)	COMT Val/Met	Met (A), Val (G)

Gén	Polimorfizmus teljes neve	Polimorfizmus rövid neve	Allélok
GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor gene – glia sejt vonal-eredetű neurotrofikus faktor gén) HGNC:4232	GDNF rs1981844 SNP	GDNF rs1981844	A, C
	GDNF rs3096140 SNP	GDNF rs3096140	C, T
	GDNF rs3812047 SNP	GDNF rs3812047	A, G
	GDNF rs2973041 SNP	GDNF rs2973041	A, G
	GDNF rs2910702 SNP	GDNF rs2910702	A, G
	GDNF rs1549250 SNP	GDNF rs1549250	G, T
	GDNF rs2973050 SNP	GDNF rs2973050	C, T
	GDNF rs11111 SNP	GDNF rs11111	A, G

1. táblázat. A jelen disszertációban tárgyalt dopaminerg polimorfizmusok

Az első oszlopban a gének rövid (nagybetűs) nevét a HUGO gén elnevezési bizottság (HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) at the European Bioinformatics Institute, 2007) alapján tüntettem fel, jelölve a HGNC számot is. Ha a polimorfizmus típusa egy betű cserével járó SNP, akkor 2 allélja van és rendelkezik egy úgynevezett rs számmal („dbSNP Home Page”, 1998). Az allélok neve általában a kétféle DNS betű (a bázisok első betűje), melyek az adott helyen lehetségesek. Ha az SNP megváltoztatja az aminosav kódot, akkor meg lehet adni az eredeti és a megváltozott aminosavak 3 betűs jelét is (például Val: valin, ami Met: metioninra változik) és egy szám jelzi a változás helyét a fehérjében (például 158 bázispárral a fehérje start kodonja után). Az VNTR típusú hosszúság polimorfizmus esetében kettő vagy több allélváltozat is lehetséges. Itt az allél neve az a szám, ahányszor a szekvencia ismétlődik a génben.

A D2-es dopamin receptor gén (DRD2) vizsgált polimorfizmusai

A dopaminerg rendszeren belül a D2-es receptorok kulcsszerepet töltenek be - többek között - az agy jutalmazó és önmegerősítő mechanizmusában, a mozgás szabályozásában, valamint tanulási és figyelmi funkciókban. Emellett nagyon fontos gyógyszer-célpontok például a skizofrénia kezelésében, ezért genetikai vizsgálatuk korán elkezdődött. A DRD2 gén a 11-es kromoszómán helyezkedik el (11q.23.2)¹. Mivel a korai genetikai módszerek gyakran azon alapultak, hogy egy adott enzim a vizsgált allélok közül az egyiket elvágta, a másikat nem, a DRD2 három leggyakrabban vizsgált SNP-jének nevében ma is a hasító enzim nevét (*TaqI*, a *termus aquaticus* nevű baktériumból előállított 1-es típusú enzim) használják előszeretettel, és például *TaqIA*-ként referálják az adott SNP-t. A *TaqIA* a leggyakrabban vizsgált

¹ Kromoszómális lokalizáció a HGNC alapján: http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:3023

polimorfizmus, melynek A1-es allélját csökkent receptor sűrűséggel hozták összefüggésbe. Az erre vonatkozó eredmények ellentmondásait egy 2016-ban megjelent metaanalízis pontosította, mely egyértelmű összefüggést talált a DRD2 *TaqIA* polimorfizmus és a receptor sűrűség között (Gluskin és Mickey, 2016).

2004-ben kiderült, hogy a *TaqIA* polimorfizmus valójában nem a DRD2 génben van, hanem a közelében található ANKK1 (ankyrin repeat and kinase domain containing 1) nevű génben (Neville, Johnstone, és Walton, 2004). Ezért a továbbiakban ezt a polimorfizmust DRD2/ANKK1 *TaqIA*-nak nevezzük. Mivel a polimorfizmus az ANKK1 egyik exonjában van, a *TaqIA* génvariánsok aminosav cserét okoznak (Glu713Lys), és ezzel megváltozik a fehérje szerkezete és nagy valószínűséggel a funkciója is. Ezek után az a kérdés, hogy hogyan befolyásolja az ANKK1 fehérje a D2 receptorok sűrűségét? Erre vonatkozó ismereteink nem teljesek, de feltételezhető, hogy az ANKK1 fontos, szabályozó szerepet tölt be a D2-es receptorok működésében (Hoenicka és mtsai., 2010).

A DRD2 receptor sűrűséggel összefüggésbe hozott másik polimorfizmus a C957T, mely ugyan exonban van, de nem változtatja meg a kód jelentését, azaz nem befolyásolja a fehérje minőségét. Ennek ellenére úgy gondolják, hogy ez a polimorfizmus szerepet játszhat a DRD2 gén kifejeződésében feltehetőleg a mRNS stabilitásának szintjén (Duan és mtsai., 2003). Feltételezhető, hogy a T allél jelenléte nagyobb mRNS stabilitással és így magasabb receptor sűrűséggel jár együtt (Hirvonen és mtsai., 2004).

A D4-es dopamin receptor gén (DRD4) és vizsgált polimorfizmusai

A DRD4 receptor az agy számos területén kimutatható, bár előfordulása ritkább, mint a D2-es dopamin receptoré. Érdekes módon a legtöbb D4-es receptor a retinában található, de jelen van a prefrontális kéregben, az amygdalában, a hipotalamuszban, a hipofízisben, a bazális ganglionok területén és az agykéreg számos neuronján is. Specifikus funkciója ma még kevésbé ismert, bár állatkísérletek alapján feltételezhető, hogy a mozgásszabályozás területén (is) lehet szerepe. Ezt támasztja alá például az a megfigyelés, hogy a DRD4 génkiütött egerek kevesebb spontán lokomotoros aktivitást és felágaskodást mutattak nem génkiütött társaikhoz képest, viszont hiperérzékenyebbé váltak a kokain, a metamfetamin és az etanol lokomotoros stimuláló hatására (Rubinstein és mtsai., 1997).

A DRD4 gén a 11-es kromoszóma rövid karján (11p15.5)² helyezkedik el, és igen variábilis: eddig több mint 90 SNP-t és számos hosszúság polimorfizmust írtak le ebben a kromoszómális régióban (Gelernter, Kennedy, van Tol, Civelli, és Kidd, 1992). A jelen dolgozatban ezek közül csupán két, a pszichogenetikai szakirodalomban részletesebben vizsgált polimorfizmussal kapcsolatos eredményeket mutatok be: ezek a –521 CT és a DRD4 VNTR.

A DRD4 gén kifejeződését szabályozó, úgynevezett promoter területén található a –521 CT, mely a leggyakrabban vizsgált DRD4 SNP. Miután ez a polimorfizmus nem a gén fehérje kódoló részében, hanem a promoterében található, a polimorfizmus nem a fehérje minőségét, hanem a mennyiségét változtathatja meg. *In vitro* kísérletek arra utalnak, hogy T allél esetében 40%-kal kevesebb fehérje képződik, mint a C változat mellett (Okuyama, Ishiguro, Toru, és Arinami, 1999).

A legtöbbet vizsgált DRD4 polimorfizmus a DRD4 gén fehérjét kódoló területén, a harmadik exonban előforduló VNTR. E hosszúság polimorfizmus ismétlődő egysége 48 betű (bázispár) kiterjedésű, mely minimum 2-szer, maximum 10-szer ismétlődhet (Van Tol és mtsai., 1992). A DRD4 VNTR alléljainak elnevezése az ismétlődések számán alapul (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, illetve 10). A DRD4 VNTR genotípusa igen változatos lehet, mivel ezek a fenti allélokból képzett, két allélt tartalmazó kombinációk, melyben az allélok lehetnek egyformák (homozigóta) vagy különbözőek (heterozigóta). Kaukázusi populációban a leggyakoribb allél 4 ismétlődést tartalmaz, így a leggyakoribb genotípus a 4,4. A második leggyakoribb a 7 ismétlődést tartalmazó forma, így a második leggyakoribb genotípus a 4,7. Mivel kettőnél kevesebb ismétlődést tartalmazó allélt ez idáig nem találtak, feltételezik, hogy két egység feltétlenül szükséges a fehérje funkciójához. Populációs vizsgálatok során kiderült, hogy az allél gyakoriságok igen eltérőek az egyes népcsoportokban. A 4-es allél frekvenciája például 16%-tól 96%-ig változik, és a natív dél-amerikai népcsoportok kivételével minden vizsgált populációban ez az allél a leggyakoribb. Kaukázusi populációban a 7-es allél gyakorisága 20,6%, a 2-es allélé 8,2%, a többi változat meglehetősen ritka (Chang, Kidd, Livak, Pakstis, és Kidd, 1996).

Az evolúciós szempontból fiatalnak tartott 7-es allél széleskörű elterjedését pozitív szelekciós mechanizmussal magyarázzák (Ding és mtsai., 2002). Funkcionális szempontból a 7 ismétlődést tartalmazó receptorról feltételezik, hogy kevésbé hatékony (azaz kevésbé gátol),

² Kromoszómális lokalizáció a HGNC alapján: http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:3025

mint az általánosabban elterjedt, 4 ismétlődést tartalmazó változat (Van Tol, 1998), azonban ezt molekuláris bizonyítékok nem támasztják alá egyértelműen. A legvalószínűbb, hogy a különböző számú ismétlődést tartalmazó D4-es receptorokban a jelátviteli mechanizmusokban szerepet játszó fehérjék kapcsolódási felületének nagysága különböző (Asghari, és mtsai., 1995). Ugyanakkor az ismétlődések száma és a kifejtett hatás között nem húzható közvetlen párhuzam (pl. nem a legrövidebb vagy a leghosszabb a „legjobb”). A négy ismétlődést tartalmazó változat tűnik a legjobb hatásfokú jelátvivő rendszernek, míg az ennél rövidebb vagy hosszabb változatok szuboptimálisak (Jovanovic, Guan, és Van Tol, 1999). Bár a DRD4 VNTR a gén legtöbbet vizsgált polimorfizmusa az asszociáció vizsgálatokban, az egyes variánsok molekuláris-funkcionális eltéréseit eddig nem sikerült egyértelműen tisztázni.

A COMT gén és vizsgált polimorfizmusa a Val/Met

A dopamin szignál erősségét jelentősen befolyásolja a dopamin mennyisége. Ezért a dopamin lebontásért felelős katekol-O-metiltranszferáz enzim (COMT) fontos szerepet játszik a dopamin szinttel kapcsolatos agyi válaszreakciókban. A 22-es kromoszóma hosszú karján (22q11.21)³ elhelyezkedő COMT génről kétféle fehérjetermék íródhat át. Az egyik hosszabb, ez a membránhoz kötött forma (MB-COMT), amelynek az agyban van kiemelt szerepe, míg a másik (S-COMT) 50 aminosavval rövidebb, amely főképp a májban és a vesében képződik (Lundstrom és mtsai., 1995). A továbbiakban csupán az agyi enzimről (MB-COMT) lesz szó.

A COMT gén sokat vizsgált polimorfizmusa a gén 1947-es pozíciójában előforduló GA (rs4680), mely a kifejeződő fehérjében egy aminosav cserét (Val/Met) eredményez. A valint (Val) tartalmazó enzim aktivitása 3-4-szerese a metionint (Met) tartalmazó formának, ami feltehetően nagyobb hőstabilitásának köszönhető (Mannisto és Kaakkola, 1999). Így Val variáns esetében feltehetően gyorsabb a dopamin bontása, tehát alacsonyabb a dopamin szint.

A GDNF gén és vizsgált polimorfizmusai

A GDNF gén az 5. kromoszóma rövidebb karján helyezkedik el (5p13.1-p12)⁴. A gén eredetileg 4 exont tartalmaz, azonban az elsődleges RNS splicing (intronok kivágódása) folyamatában az intronok mellett elveszti az első exont is, így valójában csak 3 exonról beszélhetünk. Azt is leírták, hogy legalább kétféle splicing (intronok kivágódása) működik a GDNF mRNS képződése során, melynek eredményeként a 2. exon vagy benn marad vagy

³ Kromoszómális lokalizáció a HGNC alapján: http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:2228

⁴ Kromoszómális lokalizáció a HGNC alapján: http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:4232

kiesik, létrehozva egy rövidebb és egy hosszabb izoformát. A kivágódást követő RNS érési folyamatokban további variációk is létrejöhetnek, melynek eredményeképp végül legalább négyféle GDNF izoforma keletkezhet (Grimm, Holinski-Feder, Teodoridis, Scheffer, Schindelhauer, Meitinger és Ueffing, 1998). Az egyes izoformák funkcionális eltérései még nem teljesen tisztázottak.

A GDNF génben számos SNP található, melyek funkcionális vonatkozásai még nem ismertek. A vizsgálandó SNP-k kiválasztása során három szempontot vettünk figyelembe. Egyrészt azokat a polimorfizmusokat vizsgáltuk, melyekkel kapcsolatban fellelhetők voltak korábbi szakirodalmi közlemények. Másrészt célunk volt az is, hogy a kiválasztott SNP-k „lefedjék” a teljes gént, azaz a gén teljes területén szétszórva, lehetőleg különböző kapcsoltsági csoportokban legyenek jelen. A harmadik szempont az volt, hogy a kiválasztott polimorfizmusok ritkább (úgynevezett minor) allél frekvenciája nagyobb legyen, mint 5%, azaz ne legyen túl ritka. A kiválasztott SNP-k funkciója jelenleg még nem ismert, de feltételezhető, hogy ezek azok, melyek a splicing folyamatának közelében vannak, így befolyásolhatják a GDNF izoformák kialakulását. Valamennyi SNP-t –a jelen szakirodalmi követelményeknek megfelelően– az rs számukkal jelöljük, ami ugyan egy kicsit nehézkes, de egyértelmű és jelenleg a legelfogadottabb elnevezés (lásd 1. táblázat).

2.3.3.2 A szerotonerg rendszer

A szerotonerg pályarendszer a dopamin rendszerrel együtt alakítja érzelmeinket, diszfunkciója hangulatzavarok kialakulásához vezethet. Emellett számos agyi funkció szabályozásában is részt vesz. A szerotonerg neuronok az agytörzs mediális és dorzális raphe magvaiból kiindulva a központi idegrendszer csaknem minden részébe eljutnak, és az agytörzs felé is leágaznak. A felszálló rostokon keresztül, melyek a limbikus rendszerrel, a törzsdúcokkal, a talamusszal, a hipotalamusszal és a frontális kéreggel biztosítanak összeköttetést, az alvás és a táplálékfelvétel, illetve a hőháztartás szabályozásában vesznek részt. A raphe magvak leszálló ágai a nyúltvelőben és a gerincvelőben játszanak fontos szerepet a motoros működés és a fájdalomkontroll kialakításának folyamatában (Piñeyro és Blier, 1999).

A szerotonin rendszerből három gén egy-egy polimorfizmusát határoztuk meg, melyeket a szakirodalom alapján válogatunk ki. A 2. táblázatban foglaltam össze a vizsgált szerotonerg kandidáns géneket, hivatalos neveiket és számukat a HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute, 2007) alapján. Minden génre vonatkozóan

megadtam a jelen dolgozatban vizsgált polimorfizmusokat és azok alléljait, valamint azt, hogy a jelen disszertáció mely fejezetében kerülnek említésre.

Gén	Polimorfizmus teljes neve	Polimorfizmus rövid neve	Allélok
HTR1A 5-hydroxytryptamin (szerotonin) receptor 1A gén HGNC:5286	HTR1A -1019 CG SNP (rs6295)	HTR1A -1019 CG	C, G
HTR1B 5-hydroxytryptamin (szerotonin) receptor 1B gén HGNC:5287	HTR1B 1997 AG SNP (rs13212041)	HTR1B 1997 AG	A, G
SLC6A4 solute carrier family 6 member 4 gene; szerotonin transzporter gén (HGNC:11050)	SLC6A4 5-HTTLPR	5-HTTLPR	14 vagy s (short), 16 vagy l (long)

2. táblázat. A jelen disszertációban tárgyalt szerotonerg polimorfizmusok

A magyarázatot lásd az 1. táblázatnál.

A szerotonerg rendszer legfontosabb komponensei a szerotonin receptorok és a szerotonin transzporter. A szerotonin (5-hidroxitriptofán, HT) által közvetített ingerület átvitele különféle receptorok (HTR) közvetítésével jöhet létre. Jelenleg 7 fő receptor családot és 14 altípust ismerünk (Alex és Pehek, 2007). A szerotonin receptor gén polimorfizmusok széles köréből a rendszer pszichogenetikai szempontból leggyakrabban vizsgált variánsait, az 1A (HTR1A) és 2B (HTR2B) gének egy-egy SNP-jét vizsgáltuk.

A sokat vizsgált szerotonin transzporter génnek sokféle neve volt, ezekből a leggyakrabban használt változat a SERT (szerotonin transzporter gén), azonban bizonyos okok miatt a gén nevét megváltoztatták, új neve SLC6A4 („Solute Carrier Family 6 Member 4” - oldott anyagokat szállító 6. családjának 4-es tagja). A szerotonin transzporter gén által kódolt fehérje a szerotonin szinaptikus részből való visszaszívásáért felelős. A preszinaptikus sejt plazmamembránjában helyezkedik el, és kulcsszerepe van az intracelluláris neurotranszmitter raktár feltöltésében, valamint az extracelluláris térben hozzáférhető szerotonin szint csökkentésében. Ezt támasztja alá a szerotonin transzporter génkiütött egerek vizsgálata is. Ezekben az állatokban megfigyelték, hogy több agyi terület extracelluláris szerotonin szintje kb. a hatszorosára emelkedett, míg a szöveti neurotranszmitter szint jelentősen csökkent (Torres, Gainetdinov, és Caron, 2003). A transzporter fehérje a szerotonin rendszer egész

területén kimutatható, az idegrendszeren kívül megtalálható még a vérlemezkéken, a gyomor-bélrendszerben és a mellékvesevelőben is. Agyi gátlása emeli a szinaptikus rés szerotonin szintjét, tehát erősíti a jelet. Ezért a szerotonin transzporter fehérje működését gátló gyógyszerek (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) közismert hangulatjavítók, antidepresszánsok. A hangulati zavarok kezelésén kívül szorongásos kórképekben, étkezési zavarok esetén és szkizofréniában is használják ezeket a gyógyszereket (Silver, 2004).

Szerotonin receptor 1A (HTR1A) gén és vizsgált polimorfizmusa a -1019 CG

Az 1-es típusú szerotonin receptorok autoreceptorok, így az 1A típus is, azaz aktivációja gátolja a szerotonerg neuronok működését. Génkiütött egerek vizsgálata alapján ennek a receptornak kiemelt szerepe van a szorongásos és félelmi reakciókban (Parks, Robinson, Sibille, Shenk, és Toth, 1998). A HTR1A receptor gén az 5-ös kromoszóma hosszú karján, az 5q12.3⁵ régióban helyezkedik el, jelen műben vizsgált polimorfizmusa a -1019 CG. Ez a polimorfizmus a promoter régióban található, és igazoltan funkcionális polimorfizmus, azaz hatással van a kódolt receptor mennyiségére. Molekuláris vizsgálatok alapján a G allél megváltoztatja a szerotonin 1A receptor gén promoteréhez kapcsolódó transzkripciós faktor kötőhelyét, és így növeli a receptor mennyiségét. A gátló autoreceptorok mennyiségének növelése pedig csökkenti a szerotonerg szignált, mely megnövekedett szorongáshoz, depresszióhoz és félelemhez vezethet (Lemondé és mtsai., 2003).

A szerotonin receptor 1B (HTR1B) és vizsgált polimorfizmusa az 1997 AG

A szerotonin receptorok 1-es típusai autoreceptorok, azaz gátolják a szerotonin neurotranszmitterek kibocsájtását a szinaptikus résbe. Ezek közül csupán az 1B receptorok találhatók meg az agykéregben, ezért antagonistáit előszeretettel alkalmazzák a depresszió kezelésében (Marcoli, Maura, Munari, Ruelle, és Raiteri, 1999). A HTR1B gén a 6-os kromoszómán helyezkedik el (6q13)⁶. Ugyan a génnek sokféle polimorfizmusa ismert, de funkcionális szempontból a legjobban jellemzett a gén után (3' irányban) elhelyezkedő 1997 AG. Érdekes itt megemlíteni, hogy míg korábban csak a gén előtt (5' irányban) elhelyezkedő promoter polimorfizmusokra koncentráltak, az utóbbi időben a molekuláris biológusok egyre több figyelmet szentelnek az úgynevezett 3'UTR (3' untranslated region, azaz a 3' nem átírt szekvenciák)-ban található mikroRNS kötőhelyeknek. Ennek oka, hogy a mikroRNS

⁵ Kromoszómális lokalizáció a HGNC alapján: http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:5286

⁶ Kromoszómális lokalizáció a HGNC alapján: http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:5287

bekötődése jelentősen hatással lehet a keletkező fehérje mennyiségére. A jelen dolgozatban vizsgált 1997 AG egy úgynevezett mikroRNS kötőhely polimorfizmus, ahol az A allél jelenlétében be tud kötődni a mikroRNS és így csökkentheti a képződő fehérje mennyiségét. A G variáns esetében viszont a mikroRNS kötőhely elromlott, és így a kötődés (és a gátlás) sokkal kisebb mértékű (Jensen és mtsai., 2009).

A szerotonin transzporter gén (SLC6A4) és vizsgált polimorfizmusa az 5-HTTLPR

A szerotonin transzporter génje (SLC6A4) a 17-es kromoszóma hosszú karján, a 17q11.2⁷ régióban található. A 14 exont és 13 intront tartalmazó gén kódoló régiója nagymértékben konzervált, így a genetikai vizsgálatok középpontjában a promoter hosszúság polimorfizmusa, az 5-HTTLPR (5-Hydroxytryptophan Transporter Linked Polymorphic Region, 5-hidroxitriptofán transzporterhez kapcsolt polimorf régió) áll. Az 5-HTTLPR-ben egy 20-23 bp hosszúságú szekvencia ismétlődik egymás után tipikusan 14-szer (rövid, „short”, s) vagy 16-szor (hosszú, „long”, l). Az egymást követő ismétlődéseinek szekvenciája nem teljesen azonos, kissé eltérhetnek hosszúságukban (20-23 bp) és szekvenciájukban is. Ezenkívül léteznek ritka változatok (14-22 ismétlődés) is, melyeket a jelen dolgozat nem tárgyal.

Miután a polimorfizmus a szerotonin transzporter promoter régiójában fordul elő, genetikai variánsai hatással lehetnek a keletkezett fehérje mennyiségére. A leggyakrabban előforduló variációk funkcionális vizsgálata során a homozigóta, 16 ismétlődést tartalmazó genotípus esetében 2-3-szor nagyobb transzkripciót tapasztaltak, mint a rövidebb, 14 ismétlődést tartalmazó allél jelenléte esetén (Heils és mtsai., 1996), azaz a rövid allél génje kevésbé intenzíven íródik át.

2.4 Az asszociáció vizsgálatok fenotípus oldala

A fenotípusos jellemzés az asszociáció vizsgálatok egyik fontos és problémás pontja (lásd részletesen a „Hiányzó örökletesség” lehetséges okai című (2.2.2) fejezetben). A fenotípus lehet egy meghatározott klinikai diagnosztikai kategória megléte illetve hiánya (eset/kontroll elrendezés), ebben az esetben a kiválasztott diagnosztikai rendszer, valamint a beválasztási és a kizárási kritériumok pontos meghatározása kulcsfontosságú. A klinikai kategóriák azonban köztudottan nagyon heterogének, ezért egyre jobban elterjedőben van az a nézet, hogy az

⁷ Kromoszómális lokalizáció a HGNC alapján: http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:11050

igen/nem jellegű fenotípusok helyett kvantitatív mérőszámok alapján jellemezhető skála típusú jellemzőket, úgynevezett endofenotípusokat érdemes mérni.

2.4.1 Az endofenotípus fogalma

Az endofenotípus, mint biológiai fogalom egy korai Science cikkből származik, mely a kromoszómák szerkezeti variabilitásának fontosságát hangsúlyozta a szöcskék földrajzi megoszlásának magyarázatában (John és Lewis, 1966). Míg az eloszlást külső (fizikai vagy viselkedéses) jegyek nem magyarázták megfelelően, a belső, mikroszkopikus jegyeket tömörítő „endofenotípusuk” alapján ez lehetséges volt.

A pszichiátriai genetikában az endofenotípus fogalmát, mint biokémiai vagy mikroszkopikus elemzés által feltárható „belső fenotípust” elsőként a skizofrénia örökletességét több mint 50 éve (ez év nyaráig) aktívan kutató Irving Gottesman és munkatársai említették (Gottesman, Shields, és Meehl, 1972). Később, e fogalmat tovább pontosítva, a komplex neuropszichiátriai betegségek klinikai diagnózisát helyettesítő jellegként definiálták, mely közvetlenül kapcsolódik a betegség genetikai háttérhez (Gottesman és Gould, 2003). Erre azért volt szükség, mert a pszichiátriai rendellenességek esetében nem mindig egyértelmű a betegség kategória-alapú diagnózisa, jellemző a különböző betegség-kategóriák komorbiditása, ugyanakkor a genetikai tényezők nem feltétlenül ezekhez a betegség-kategóriákhoz kapcsolódnak. Mára az endofenotípus fogalma rendkívül elterjedt a pszichiátria–pszichológiai szakirodalomban. A PubMed által hivatkozott folyóiratokban az ezredforduló óta 240 embereket vizsgáló tanulmány és összefoglaló címében szerepel.

A fenotípus kifejezés magában foglal bármilyen jelleget, betegséget, amit genetikai faktorokkal kapcsolatban vizsgálunk. Az endofenotípus kifejezés a pszichológiai–pszichiátriai genetika fogalomtárában ezzel szemben egy olyan jellemző, amely standardizált, objektív módszerekkel jól mérhető kvantitatív jelleg, és genetikai meghatározottságot mutat. (Flint és Munafo, 2007; Freimer és Sabatti, 2003). További tanulmányok és összefoglalók az endofenotípus fogalmát tovább pontosították, lásd e témában írt talán legfrissebb angol nyelvű (Glahn és mtsai., 2014) illetve munkacsoportunk magyar nyelvű (Kotyuk, Sasvári-Szekely, és Székely, 2014) összefoglalóit. Ezekből a jelen disszertációhoz kapcsolódó legfontosabb megfontolásokat kiemelve:

- Fontos, hogy a mért endofenotípus az adott betegséggel (vagy jelleggel) összefüggésben, de a klinikai státusztól függetlenül és reprodukálhatóan jellemezze azt. Ez talán az

endofenotípus legproblémásabb pontja, mivel a környezeti hatások (betegségek esetében például a gyógyszerek) kivédhetetlenül befolyásolják a mért endofenotípus értékeket. Cukorbetegknél például a glukóz tolerancia teszt jobb endofenotípus lehet, mint a vércukorszint, mivel ez akkor is jellemzően a normálistól eltérő eredményt ad, ha a beteg megfelelő kezelés alatt áll és vércukorszintje normális.

- Ma már általánosan elfogadott az az alapelv, hogy egy-egy endofenotípus nem feltétlenül feleltethető meg egyetlen betegségnek, hanem jellemzően több betegségcsoportban is megtalálható, sőt esetenként egészséges populációban is mérhető. A pszichiátriai betegségek diagnosztikai rendszere ugyanis általában nem egy-egy jól elkülöníthető, biológiai háttér-mechanizmuson alapszik. Így, a biológiai mechanizmusokra épülő endofenotípus valamely végpontja, dimenzionális jellegénél fogva, jellemző lehet egy vagy több betegségre.
- Arra a kérdésre, hogy mit nevezhetünk endofenotípusnak, a válasz egyszerűen az, hogy a fenti alapelveknek megfelelő bármilyen változó lehet endofenotípus. A pszichogenetikai asszociációvizsgálatokban eddig tipikusan önbeszámolón alapuló skálapontszámokat, viselkedéses, neurológiai vagy elektrofiziológiai paramétereket mértek, de a szakma egybehangzó véleménye alapján korunk egyik legfontosabb feladata új, esetenként nem feltétlenül a hagyományos mérőmódszerekre épülő endofenotípusok meghatározása. A jelen disszertációban 4.1.3 és 4.1.4 fejezeteiben leírt eredmények munkacsoportunk erre tett kísérleteit foglalják össze.
- Fontos gyakorlati alapelv, hogy az endofenotípus mérésére használt pontosan körülhatárolt vizsgálati eljárás viszonylag gyors és könnyen alkalmazható legyen, hiszen a pszichogenetikai tesztelés tipikusan nagy elemszámú mintákat igényel. Mivel az emberi működés megértésének szempontjából kulcsfontosságú az eredmények különböző populációkban történő megismétlése, jellemzően a nemzetközileg standardizált módszerek kerülnek előtérbe.

A pszichogenetikai asszociáció vizsgálatok egyik fontos célja a megfelelő endofenotípusok kifejlesztése. Ezek széleskörű használata nagymértékben segítheti a kandidáns génvizsgálatok reprodukálhatóságát, illetve közelebb vihet az emberi viselkedés és zavarai hátterében meghúzódó biológiai mechanizmusok megismeréséhez. Flint és Munafò a pszichiátriában jelenleg használatos endofenotípusok hat csoportját különbözteti meg (2007): anatómiai, egyedfejlődéssel kapcsolatos, elektrofiziológiai, metabolikus, érző funkciókkal kapcsolatos, valamint pszichológiai endofenotípusok. Ez utóbbi kategóriában elsősorban a személyiség és

a kognitív funkciók kvantitatív mérésére vannak példák. A jelen dolgozatban bemutatásra kerülő endofenotípus vizsgálatok is ide tartoznak.

2.4.2 A személyiségdimenziók pszichogenetikai vizsgálata

2.4.2.1 A személyiség dimenziók Cloninger-féle pszicho-biológiai modellje

Két-három évtizede, amikor a „Humán genom projekt” első öt éves programját még csak tervezték („Human Genome Project’s Five-Year Plan - National Human Genome Research Institute”, 1991), a személyiség elméletalkotói már javában vitatkoztak a személyiség különböző aspektusait megragadó vonásokról. Ekkor készültek az ezeket felmérő első önbeszámolón alapuló új mérőmódszerek is. A vita leghevesebb pontja az volt, hogy hány dimenzióval lehet legpontosabban leírni a személyiség egészét. A különböző elméletek által javasolt dimenzió-szám legkevesebb 3 (H. J. Eysenck, 1947; Gray és MacNaughton, 1982), legtöbb 16 (Raymond B Cattell, 1950) volt, de legtöbbször 5 dimenziót tartottak megfelelőnek (Digman és Inouye, 1986; L. R. Goldberg, 1990; Hogan, 1983; McCrae és Costa, 1985). Ugyanakkor meglehetősen egyöntetűen elfogadták a személyiségvonások biológiai megalapozottságát és örökletességét (Marvin Zuckerman, 2003).

A későbbiekben Cloninger pszicho-biológiai modellje (1987) és az erre épülő temperamentum és karakter kérdőív alapozta meg a személyiség pszichogenetikai vizsgálatainak fenotípus oldalát. A gyermek és felnőtt személyiséget vizsgáló, más személyiség modellekben is rendre megjelennek ugyanazok a kulcs dimenziók, melyek az elmúlt pár évtized temperamentummal kapcsolatos genetikai vizsgálataiban, mint endofenotípusok felmerültek. A jelen disszertáció 4.1.3 fejezetében tárgyalt „reaktivitás” például a gyermekkori temperamentum egyik fontos fogalma (Kagan, Snidman, és Arcus, 1998), de az új ingerrel szembeni megközelítő viselkedést - különböző elnevezésekkel - szinte minden személyiségmodellben megtaláljuk. A különböző személyiség modellek részletes bemutatása és egymásnak való megfeleltetése túlmutat a jelen disszertáció határain. Az alábbiakban a dolgozatban bemutatásra kerülő endofenotípusokat megalapozó elméleteket, módszereket, és örökletességüket alátámasztó ikervizsgálatok eredményeit foglalom össze. Szintén összefoglalom ezen endofenotípusok és a dolgozatban tárgyalásra kerülő kandidáns gének asszociáció vizsgálatainak szakirodalmi hátterét is.

Az elmúlt húsz évben a személyiség öröklött alapjait igen sok tanulmány vizsgálta, az eredmények azonban esetenként ellentmondásosak voltak. A legtöbb vizsgálat elsősorban a temperamentum skálák kandidáns génvizsgálataira koncentrált Cloninger hétfaktoros

személyiség-modelljére alapozva (Cloninger, Svrakic, és Przybeck, 1993). Ez a modell azt hangsúlyozza, hogy a személyiség öröklött jegyei a temperamentum dimenziókban jelennek meg, míg a karakter felnőtt korban alakul ki, és szerepe az örökletes viselkedésmódok finomhangolása az egyén önmagáról alkotott képe alapján.

A modell első változatában (Cloninger, 1987) három, egymástól biológiailag független személyiség összetevőt különített el: az újdonságkeresést (novelty seeking), a ártalomkerülést (harm avoidance) és a jutalomfüggőséget (reward-dependence). Ezek a dimenziók a modell szerint már kora gyermekkorban megmutatkoznak. A három összetevő egy-egy környezeti ingerre adott automatikus, adaptív válasz megnyilvánulásait jelenti: egy új inger beindítja, a veszély leállítja, a jutalom pedig fenntartja a viselkedéses választ. Ezt a három jellemzőt a temperamentum dimenzió összetevőiként azonosították, melyek a személyiség öröklött jegyeit tükrözik.

Az elmélet alapján kidolgozott kérdőív első verziója a Tridimensional Personality Questionnaire, vagy röviden TPQ (Cloninger, Przybeck, és Svrakic, 1991). Cloninger és munkatársai 1993-ban továbbfejlesztették az eredeti modellt, és a fentebb említett három dimenzió mellett elkülönítették a kitartás dimenziót (persistence) is, amely eredetileg a jutalom-függőség alfaktoraként szerepelt (Cloninger és mtsai., 1993). Ebben a modellben a személyiség temperamentum összetevőire ráépülő karakterdimenziókat is leírták a szerzők. A szerzők hipotézise szerint a temperamentum összetevők az öröklött komponensek által determinált válaszok kialakításában játszanak szerepet felnőtt korban is. Az újdonságkeresés alapvető fontosságú az automatikus választendenciák kialakításában, míg az ártalomkerülés, jutalomfüggőség és kitartás dimenzióknak a viselkedés megszüntetésében, illetve jutalmazó hatások esetében a válasz fenntartásában van szerepük. Ezeket az automatikus választendenciákat azonban a tapasztalat során tanult elemek módosíthatják. Cloninger ezeket karakter tényezőknek nevezte (pl. ilyen az inger fontossága, érdekessége). Ugyanakkor az önirányultság (self-directedness), együttműködés (cooperativeness) és transzcendencia (self-transcendence) karakterdimenziói - a temperamentum összetevőkkel ellentétben - csak felnőttkorban teljeseznek ki.

A modell alapfeltevése, hogy a személyiségzavarok típusai a temperamentum változók mentén különíthetők el, míg a karakterdimenziók befolyásolják azt, hogy az adott személyiség általánosságban normálisan vagy zavartan funkcionál-e. A temperamentum illetve karakter skálák egyértelmű elkülönítése lehetővé teszi a személyiség, illetve az egyéni viselkedés kapcsolatának árnyaltabb magyarázatát: egy extrém temperamentummal rendelkező egyén is

lehet jól adaptálódott, hasznos tagja a társadalomnak, amennyiben ezt a környezet, és karakterének kedvező összjátéka lehetővé teszi. Ezzel szemben az alacsony önirányultság és együttműködés valószínűsíti a személyiségzavart átlagos temperamentum esetében is.

A Temperament and Character Inventory (TCI) a négy temperamentum, illetve három karakter jellemző mérésére kidolgozott, önbeszámolón alapuló kérdőív (Cloninger és mtsai., 1993). E kérdőív Bánki M. Csaba által készített (Rózsa, Kállai, Osváth, és Bánki, 2005) magyar fordítását alkalmaztam az újdonságkeresés és kitartás temperamentum dimenziókkal kapcsolatos korábbi, a jelen disszertációban nem részletezett pszichogenetikai elemzéseinkben (Ronai és mtsai., 2001; Székely, Ronai, és mtsai., 2004). Ezt a kérdőívet szintén használtam reaktivitás, visszahúzóds és motiváció faktorok kialakításánál, melyek pszichogenetikai asszociáció elemzését a 4.1.4 fejezet mutatja be.

2.4.2.2 Szerotonerg és dopaminerg polimorfizmusok a temperamentum dimenziók hátterében

A „Kaland gén” története

A dopamin D4-es receptor fehérje szerkezetét kódoló „kaland gén” története 1996-ban indult el két azóta is sokat idézett Nature közleménnyel (Benjamin és mtsai., 1996; Ebstein és mtsai., 1996), és ez a téma mind a mai napig foglalkoztatja a szakma nagyjait (Székely, A., Sasvári-Székely, M., és Pléh, C., 2004). A gén III. exonjában egy 48 bázispár hosszúságú, egymás után változó számban előforduló, ismétlődő szakasz található. A 7 darab ismétlődést tartalmazó változat (7-es allél) azért vált olyan népszerűvé, mert ez a leggyakoribb „hosszú” allél. Ennek gyakorisága a kaukázusi populációban is elegendően magas ahhoz, hogy statisztikailag összehasonlíthatók legyenek a 7-es verziót hordozók és az ezt a variánst nem hordozók csoportjainak átlagos skálaértékei. Nemrég például „A csodálatos hetes” címmel (Pappa, Mileva-Seitz, Bakermans-Kranenburg, Tiemeier, és van IJzendoorn, 2015) jelent meg egy igen kritikus összefoglaló tanulmány a Neuroscience and Biobehavioral Reviews hasábjain a 7-es allél és a gyermekkori viselkedés megannyi aspektusának lehetséges összefüggéseiről. A 46 mintából összevont, több mint 13 ezer gyermek és fiatal felnőtt adatának metaanalízise fontos módszertani problémákra hívja fel a figyelmet. Kimutatták például, hogy az eredmények reprodukálhatóságát erősen befolyásolja az, hogy a genetikai variánsok csoportosítása (például 7-es vs. nem 7-es, vagy hosszú vs. rövid, vagy 4-es vs. nem 4-es) azonos módon történt-e az egyes vizsgálatokban. A közlemény azt is hangsúlyozta, hogy a DRD4 VNTR variánsaihoz kapcsolódó molekuláris funkciók ismeretének hiányában csak a sötétben tapogatózunk. Már korábban is megjelentek hasonlóan szkeptikus közlemények. Ezek közül talán a leghíresebb az

„Újdonság vagy badarság?!” című (Paterson és mtsai., 1999), mely az első néhány évben született ellentmondó eredményekre kísérelt meg pontot tenni.

Ebbe a nemzetközi szinten is igen forrongó témakörbe kapcsolódott be munkacsoportunk két, korábbi tanulmánnyal (Ronai és mtsai., 2001; Szekely, Ronai, és mtsai., 2004). A TCI temperamentum dimenziókkal kapcsolatban nem igazoltuk a 7-es allél és az újdonságkeresés összefüggését (Szekely, Ronai, és mtsai., 2004), mely eredménnyel a „kaland gén” ellentáborát (Comings és mtsai., 1999; Gelernter és mtsai., 1997; Jonsson és mtsai., 1998; Malhotra és mtsai., 1996; Sander és mtsai., 1997; Vandenberg, Zonderman, Wang, Uhl, és Costa, 1997) gazdagítottuk. Ugyanakkor összefüggést mutattunk ki az akkor még csak keveset vizsgált kitartás temperamentum dimenzió és a DRD4 VNTR között (Szekely, Ronai, és mtsai., 2004), mely egybecseng egy korábbi, 136 fős német kutatás eredményeivel (Strobel, Wehr, Michel, és Brocke, 1999). Eredményeink (a német tanulmánnyal ellentétben) markáns nemi különbséget mutattak: a magyar mintában csak a férfiakban volt kimutatható a DRD4 VNTR 7-es változat jelenléte és az alacsonyabb kitartás értékek összefüggése. Érdekes áttekinteni, hogy milyen tételekből áll össze a „kitartás” temperamentum dimenzió:

- Nem jellemző, hogy kitartóan tovább dolgozom akkor is, amikor mások már régen abbahagyták.
- Nem jellemző, hogy mindig jobban hajtom magam másoknál, mert mindent a lehető legjobban akarok megcsinálni.
- Biztosan többre is képes lennék, de nem látom értelmét a szükségesnél jobban hajtani magam.
- Nem jellemző, hogy a legtöbb embernél keményebben dolgozom.
- Elégedett vagyok azzal, amit elértem, és nem vágyom sokkal többre.
- Gyakran abbahagyom a munkát, ha jóval tovább tart, mint eredetileg gondoltam.
- Nem jellemző, hogy másoknál jobban törekszem mindig mindenben a tökéletességre.
- Nem jellemző, hogy gyakran a kimerülésig hajszolom magam és többet próbálok teljesíteni, mint amennyire a képességeim futják.

Véleményünk szerint elképzelhető, hogy a nőkben azért nem tudtuk kimutatni a 7-es allél és az alacsonyabb kitartás értékek összefüggését, mert ezt elfedte a nőkkel szembeni társadalmi elvárás hatása. Azaz a nők egy része nem akarta bevallani, hogy ő bizony nem dolgozik keményebben másoknál, vagy gyakran abbahagyja a munkát, ha tovább tart, mint gondolta, stb. Ebstein már egy korai összefoglaló tanulmányában (Ebstein, 2006) javasolta, hogy a pszichogenetikai asszociáció vizsgálatokban az önbeszámolókon alapuló, torzító hatásokat kitett endofenotípusok helyett objektív, nem önbeszámolón alapuló endofenotípusokat dolgozzunk ki és alkalmazzunk. A kitartás dimenzióhoz kapcsolható feladat-független válaszügy és a DRD4 VNTR összefüggésével kapcsolatban erre munkacsoportunk is kísérletet tett, melynek eredményeit a 4.2.2 fejezet részletezi.

Összefoglalva úgy tűnik, hogy a 7-es allél mégsem a „kalandkeresés” génváltozata. Egy több mint 30 tanulmányt feldolgozó metaanalízis tanulságai alapján nincs egyértelmű összefüggés az újdonságkeresés, élménykeresés és impulzivitás dimenziókat tömörítő megközelítő vonások és a „hosszú” DRD4 génvariánst kódoló 7-es allél között (Munafo és mtsai., 2008). Ugyanakkor már az ezredfordulón felmerült, hogy a ugyanennek a génnek egy másik polimorfizmusa, a –521 CT (rs1800955, mely a gén promoter régiójában található, és feltehetően a gén kifejeződését szabályozza,) az újdonságkeresés dimenzió fontos genetikai tényezője lehet (Okuyama és mtsai., 2000). Ez volt az első olyan vizsgálat, ahol a DRD4 gén kódoló szakaszát megelőző promoter polimorfizmusok és a temperamentum dimenziók összefüggését vizsgálták. Ez a genetikai variáns a gén kódoló szakaszának kezdőpontja előtt 521 bázispárral található, ezért jelzik negatív számmal. Az egypontos nukleotid variáció T variánsa a D4-es receptorok gyengébb átíródását eredményezi a japán vizsgálat szerint, mint a C változat. A 86 egészséges japán férfit vizsgáló tanulmány eredményei alapján a T variánst nem hordozó, azaz CC genotípusú férfiak újdonságkeresése volt a legmagasabb. Ezt az eredményt –jelentős nemi hatást is kimutatva– 2001-ben reprodukáltuk, és a nemzetközi mezőnyben másodikként, a szakma egyik legnívósabb lapjának hasábjain közzeltük (Ronai és mtsai., 2001). A japán vizsgálat (Okuyama és mtsai., 2000) résztvevői mind férfiak voltak, ugyanakkor a magyar mintát nemek szerint megbontva érdekes módon azt tapasztaltuk, hogy a férfiaknál nem mutatható ki a –521 CT polimorfizmus és a temperamentum dimenzió összefüggése, míg nőknél az asszociáció szignifikáns volt. A további vizsgálatok a –521 CT polimorfizmussal kapcsolatban szintén ellentmondásosak voltak. Ugyanakkor a korábban már említett, megközelítő vonásokat vizsgáló metaanalízis eredménye szerint - a DRD4 hosszúság polimorfizmusával szemben - a –521 CT egypontos nukleotid variáció összefügg az újdonságkereséssel és az impulzivitással (Munafo és mtsai., 2008).

A dopaminerg-szerotonerg egyensúly fontossága

A temperamentumot meghatározó örökletes tényezők molekuláris genetikai architektúrája igen komplex. Ugyanakkor a szakirodalomban egyetértenek abban, hogy a kandidáns gének közül kiemelt szerepe van azon dopaminerg és szerotonerg génváltozatoknak, melyek az agyi ingerület átvitel fontos fehérjéit kódolják (Ebstein, 2006; Ebstein, Benjamin, és Belmaker, 2000; Reif és Lesch, 2003). Ilyen például a D4-es dopamin receptor polimorfizmusai vagy a szerotonin transzporter fehérje kifejeződését szabályzó 5-HTTLPR, lásd például az újszülött (Papageorgiou és Ronald, 2013), illetve felnőtt (Clauss, Avery, és Blackford, 2015) temperamentumra vonatkozó legújabb összefoglalókat.

A DRD4 gén és a TCI újdonságkeresés dimenzió asszociációjának felfedezésével egy időben jelent meg egy másik, úttörő vizsgálat, mely az 5-HTTLPR és a NEO-PI-R személyiség kérdőív neuroticizmus faktora közötti összefüggést mutatta be (Lesch és mtsai., 1996). Elektrofiziológiai és biokémiai kutatások tanulsága szerint a dopamin–szerotonin rendszer egyensúlya rendkívül fontos az agyi működésben (De Deurwaerdère és Di Giovanni, 2016). A gyermekkori figyelemhiányos hiperaktivitás (Oades, 2008), illetve az újszülött temperamentum (Holmboe, Nemoda, Fearon, Sasvari-Szekely, és Johnson, 2011) pszichogenetikai vizsgálataiban a mai napig aktívan kutatják a dopaminerg-szerotonerg interakciókat. Ugyanakkor a felnőtt temperamentum pszichogenetikai asszociáció elemzéseiben kevés olyan vizsgálat van, melynél a dopaminerg és szerotonerg génváltozatokat egyazon genetikai profilban vizsgálták volna. Munkacsoportunk korábban kimutatta az 5-HTTLPR és a DRD4 VNTR polimorfizmusok interakciós hatását (Szekely és mtsai., 2004) az ártalomkerülés vonatkozásában, mely a jelen disszertáció fontos kiindulópontja. A legmagasabb átlagos ártalomelkerülés pontszámú csoport a 5-HTTLPR 14-szeres ismétlődésű változata mellett 7-szeres ismétlődésű DRD4 VNTR genotípussal is rendelkezett. Hasonló interakciót írtak le a DRD4 VNTR és az 5-HTTLPR vonatkozásában egy másik munkában is (Strobel, Lesch, Jatzke, Paetzold, és Brocke, 2003), melyben harmadik kandidáns génváltozatként a dopamin rendszer egy másik tagja, a COMT is szerepel. A COMT és az 5-HTTLPR között pedig Benjamin és munkacsoportja (Benjamin és mtsai., 2000) találtak összefüggést. A gén–gén interakciók eredményei felhívják a figyelmet arra, hogy a neurotranszmitter rendszerek hatásai nehezen különíthetők el, mivel egymással szoros kölcsönhatásban hatnak a személyiség alakulására.

2.4.2.3 A temperamentum dimenziók öröklött háttérének vizsgálata teljes genom analízissel

A temperamentum dimenziók örökletessége 30-50% (Plomin, DeFries, Knopik, és Neiderhiser, 2013), és igen valószínű, hogy viszonylag sok gén variánsai alakítják e viszonylag nagy mértékben öröklődő, humán jelleget. Ugyanakkor több mint ötezer ausztrál személy teljes genom analízise alapján egyetlen vizsgált SNP variáció sem mutatott érdemleges összefüggést a TCI temperamentum dimenziókkal (Verweij és mtsai., 2010). Ez tulajdonképpen nem meglepő, hiszen a teljes genom analízis statisztikai erő problémája okán (Chabris és mtsai., 2013) az ötezer tesztelt személy nem is olyan sok. Ha nem találnak genomi szinten szignifikáns összefüggéseket, azért vizsgálni szokták a legerősebb asszociációkat mutató polimorfizmusokat. Ezek között azonban a DRD4 egyetlen temperamentum dimenzióval kapcsolatban sem szerepelt. A Cloninger-féle temperamentum dimenziók egy újabb teljes genom analízise finn és ausztrál mintákon felvett kérdőíves adatok egyesítésével összesen

11.000 személy 1,2 millió SNP-jét vizsgálta meg (Service és mtsai., 2012). Eredményeik hasonlóak voltak. Egyetlen SNP-vel kapcsolatban sem sikerült szignifikáns asszociációt kimutatni. Érdekes azonban megjegyezni, hogy a szignifikancia többszörös tesztelésre korrigált szintje ebben a teljes genom vizsgálatban $p < 1,25 \times 10^{-8}$ volt. Sajnos más statisztikai módszerek alkalmazásával sem sikerült olyan gént vagy molekuláris biológiai útvonalat azonosítani, melynek egy cloningeri temperamentum dimenzióval való összefüggésének valószínűsége meghaladta volna a többszörös (1,2 millió!) tesztelésből adódó véletlen hatást.

Mivel a személyiség háttérében nem is feltételezünk kifejezetten nagy hatásméretű genetikai tényezőket, ezek detektálása teljes genom analízissel (GWAS) nem könnyű. Ráadásul a GWAS-ban alkalmazott, több mint 1 millió SNP kiválasztása nem a variánsok funkcionális hatásán, hanem az elhelyezkedésükön alapul. Ugyanis az SNP szelekció fő kritériuma a teljes genom egyenletes lefedése, függetlenül az adott genomiális szakaszok funkciójától. Egy másik probléma a GWAS vizsgálatok kiválasztott polimorfizmusaival kapcsolatban, hogy ezek elsősorban SNP-k, és –technikai okok miatt– nem foglalják magukba a hosszúság polimorfizmusokat. Így például a GWAS vizsgálatokban –technikai okok miatt– nem szerepel sem a DRD4 VNTR, sem az 5-HTTLPR annak ellenére, hogy a kandidáns génvizsgálatok ezen allélok számos fontos pszichogenetikai összefüggését mutatták ki.

2.4.3 A dolgozatban tárgyalt, önbeszámolón alapuló endofenotípusok szakirodalmi háttére

2.4.3.1 Az impulzivitás vonás mint endofenotípus

Az emberi viselkedés egyik kulcsa az impulzivitás, mely gondos tervezés nélküli, kockázatos viselkedésre hajlamosít anélkül, hogy az egyén számba venné az ezzel járó negatív következményeket (Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz, és Swann, 2001). Egy kurrens összefoglaló tanulságai alapján az impulzivitás öröklött, ám önmagában is rendkívül összetett jellemző, melynek szélső értékei többféle pszichiátriai rendellenességhez is kapcsolhatók (Bevilacqua és Goldman, 2013). Az impulzivitás mint személyiségvonás kérdőíves módszerekkel jól mérhető, és ikervizsgálatok egybehangzó eredményei alapján az önbeszámolókkal felmért impulzivitás vonás örökletessége 45-50% (Bezdjian, Baker, és Tuvblad, 2011; Congdon és Canli, 2008).

Az impulzív viselkedés kihat a döntéshozatalra, agresszív megnyilvánulásokat is okozhat, és alapul szolgálhat különböző addiktív, vagy éppen figyelemhiányos hiperaktív viselkedésformákhoz is (pl. Evenden, 1999). Az impulzív viselkedés egyes aspektusait nem

kérdőíves módszerrel, hanem a legkülönbözőbb laboratóriumi tesztekkel mérik. Érdeemes megjegyezni, hogy az önbeszámolók alapján és a viselkedéses módszerekkel tesztelt impulzivitás családvizsgálatai hasonló mértékű örökletességet állapítottak meg (Bezdzian és mtsai., 2011), ugyanakkor a kandidáns génvizsgálatok eredményei távolról nem azonosak. A jelen disszertációban a viselkedéses aspektusokat nem tárgyalom részletesen, mivel valamennyi, az impulzivitással kapcsolatos, pszichogenetikai asszociáció eredményeinkhez kérdőíves módszerrel gyűjtöttük az adatokat. Az alábbiakban bemutatom az impulzivitás főbb modelljeit és azt a mérőeszközt, melyet a szakirodalomban a leggyakrabban használnak. Ezt követően térek ki a kérdőíves módszerekkel felmért impulzivitás vonás és a szerotonerg, illetve dopaminerg polimorfizmusok ellentmondásos pszichogenetikai asszociáció eredményeire.

Impulzivitás modellek és a Barratt Impulzivitás Skála

Az elmúlt évek során kialakított impulzivitás modellek különböző módon és eltérő számú szempont mentén ragadták meg ezt a konstruktumot. Az egy vagy többdimenziós modellekhez rendszerint önálló mérőeszközök tartoznak, melyek közül az egyik legelterjedtebb a Barratt Impulzivitás Skála (Barratt, 1965), melynek legtöbbet használt verziója a BIS-11 (Patton, Stanford, és Barratt, 1995). Az impulzivitás kutatásának nemzetközi egyesülete (<http://www.impulsivity.org/>) célul tűzte ki az impulzivitás mérésének standardizálását, weboldalukon jó áttekinthető és szabadon hozzáférhető tesztek találhatók, például a BIS-11 skála fordításai, illetve egyes, kapcsolódó viselkedéses tesztek. A főbb modellek mindegyikében hangsúlyos a biológiai és genetikai faktorok szerepe. Ezen hipotézisek legfőbb pontjait alább foglaltam össze.

A legkorábbi, az impulzivitást is tárgyaló személyiség elmélet Eysencké, mely erőteljes fiziológiai és genetikai alapokra épült (H. J. Eysenck, 1947). Két alapvető faktora az extraverzió–introverzió, illetve a neuroticizmus–stabilitás, melyekhez később kapcsolták hozzá a pszichoticizmus (Eysenck, H. J. és Eysenck, S. B. G., 1975) és hazugság (S. B. G. Eysenck, Eysenck, és Barrett, 1985) faktorokat. Eysenck az extraverzió egyéni különbségeit egy agytörzsi képlet, a felszálló retikuláris aktiváló rendszer (ARAS) személyenként eltérő válaszkészségével hozta összefüggésbe, mely eltérő kérgi arousal szinteket eredményez. Az elmélet azt hangsúlyozza, hogy van egy optimális kortikális arousal szint, mely magas szintű teljesítményt eredményez. Az extrovertált személy jellemzően „alul-stimulált”, így szinte „szomjazza” az optimális működéséhez szükséges külső „arousal-keltő” eseményeket. Az introvertált személynél ez pont fordítva van, neki nyugalomra van szüksége az optimális működéshez, mivel éppen elég belső aktivációval rendelkezik. Az impulzivitást eredetileg az

extraverzió alfaktoraként kezelték (S. B. G. Eysenck és Eysenck, 1963), később azonban az impulzivitás szerkezetének részletes mérésére külön kérdőívet szerkesztettek (S. B. G. Eysenck és Eysenck, 1978). Az elemzések alapján az impulzivitás a kiterjesztett személyiség modell pszichoticizmus faktorával mutatott összefüggést.

Gray pszicho-biológiai személyiség elméletében a korábbi, elsősorban eysencki gondolatokból kiindulva a jutalomra és a büntetésre való érzékenység alapján állított fel dimenziókat (Gray, J., Liebowitz, M., és Gelder, M., 1987). A ma már leginkább „Reinforcement Sensitivity Theory”-ként emlegetett elképzelésben három alapvető rendszer különül el, mellyel jól magyarázhatók az impulzivitás és a szorongás egyéni különbségei. A viselkedést aktiváló (Behavioral Activation System: BAS) rendszer a jutalomra reagál. Az impulzív személyek vélhetően aktív BAS rendszerrel rendelkeznek, és tipikusan képtelenek gátolni azokat a viselkedéseket, melyek a jutalom elérését célozzák. A viselkedést gátló (Behavior Inhibition System: BIS) rendszer a büntetésre reagál. A szorongó személyek érzékenyebbek e rendszer jelzéseire, és gyakrabban élnek át félelmet és szomorúságot. A harmadik rendszer a támadásra vagy menekülésre készítő (Fight/Flight System- FFS), mely alapvetően az averzív ingerekre reagál. Az eredeti elméletet többször átdolgozták, azonban az impulzivitás viselkedéses aktiváló rendszere (a BAS), illetve az ehhez kapcsolt agyi struktúrák (elsősorban a dopaminerg pályarendszerek) a modell alternatív változataiban továbbra is megtalálhatók (Gray és MacNaughton, 1982).

Zuckerman élménykeresés skálája (Sensation Seeking Scale) szorosan kapcsolódik a 2.4.2.1 fejezetben tárgyalt Cloninger-féle újdonságkereséshez, illetve Eysenck arousal-elméletéhez. Az élménykeresés (Marvin Zuckerman, Eysenck, és Eysenck, 1978) illetve a későbbi, impulzív élménykeresés (Marvin Zuckerman, Michael Kuhlman, Thornquist, és Kiers, 1991) dimenziókat Zuckerman egy olyan pszicho-biológiai modellben tárgyalja, amelyben a neurotranszmitterek közül a dopamin, a szerotonin, illetve a noradrenalin szerepét emeli ki. Szerinte a megközelítő viselkedések hátterében elsősorban a dopamin rendszer jutalmazással összefüggő részei állnak, a viselkedéses gátlás többnyire a szerotonerg rendszerrel függ össze, míg az általános arousal változásaiért alapvetően a noradrenerg rendszer felelős. Elképzelése szerint e rendszerek optimális és összehangolt működése mellett funkcionál megfelelően a személy.

A Barratt Impulzivitás Skála (BIS) e konstruktum mérésének egyértelműen legelterjedtebb klinikai és kutatási mérőeszköze (Stanford és mtsai., 2009). Barratt korai kutatási érdeklődésének középpontjában a szorongás és impulzivitás interakciója által befolyásolt

kognitív és motoros teljesítmény állt (Barratt, 1959). A skálát eredetileg a szorongás dimenziótól független impulzivitás vonás egydimenziós mérésére tervezte (Barratt, 1959). A kérdőív későbbi, továbbfejlesztett változatai már több faktoros felépítésűek, azonban a faktorok számáról máig is heves vita folyik (lásd pl. Reise, Moore, Sabb, Brown, és London, 2013). A kérdőív három fő faktora a kognitív impulzivitás, a motoros impulzivitás és a tervezés hiánya faktorok, melyek mindegyike két alskálából tevődik össze (a fenti fő faktorok sorrendjében: figyelem és kognitív instabilitás, mozgásos aktivitás és kitartás, illetve önkontroll és kognitív komplexitás). Azonban legtöbbször a skála összpontszámát tartják az impulzivitás, mint egységes konstruktum megfelelő mérőszámának (Stanford és mtsai., 2009). Az egyes változatok közül a 30-tételes BIS-11 kérdőív a legelterjedtebb, melyet a szerzők 1995-ben publikáltak (Patton és mtsai., 1995). A disszertációban bemutatásra kerülő vizsgálatainkhoz a BIS-11 kérdőív magyar fordítást Varga Gáborral együtt készítettük (G. Varga és mtsai., 2012).

Szerotonerg és dopaminerg polimorfizmusok az impulzivitás hátterében

Az impulzivitással kapcsolatos pszicho-biológiai modellek az e vonást jellemző, megközelítő viselkedés hátterében a dopaminerg rendszerek szerepét hangsúlyozzák, míg a viselkedést gátló funkciók hiányát a szerotonerg rendszerek működéséhez kötik (Carver és Miller, 2006; Cloninger, 1987; Gray és MacNaughton, 1982; Marvin Zuckerman, 2003). Az örökletesség és a biológiai háttértényezők kutatásainak eddigi eredményei szerint a legfőbb tanulság az, hogy az impulzivitás és a genetikailag polimorf dopaminerg-szerotonerg neurotranszmitter rendszerek összefüggése megalapozott (Dalley és Roiser, 2012). Ezeket az eredményeket részleteiben vizsgálva azonban az látható, hogy az egészséges személyek önbeszámolóí alapján mért impulzivitás vonás kandidáns génvizsgálatainak eredményei rendkívül ellentmondásosak. A jelen disszertáció témájához szorosan kapcsolódó eredményeket alább összegzem.

Az impulzivitással kapcsolatos legkorábbi kandidáns génvizsgálatok a szerotonin transzporter gén 5-HTTLPR polimorfizmusa és a Neuroticizmus, valamint annak egyik alskálája, az N5-Impluzivitás között mutatott ki szignifikáns asszociációt (Greenberg és mtsai., 2000; Lesch és mtsai., 1996). 2003-ban a BIS-11 kérdőívvel felmért impulzivitás és az 5-HTTLPR asszociációját egy 123 fős japán férfiakon végzett vizsgálatban is igazolták (Sakado, Sakado, Muratake, Mundt, és Someya, 2003). Ebben a vizsgálatban az impulzivitás főskálán, illetve a figyelmi alskálán átlagosan magasabb pontszámot értek el azok, akik kizárólag a szerotonin transzporter gén rövid változatát hordozták.

Később, nagyobb (300-400 fős) mintákon végzett kandidáns génvizsgálatokban is alkalmazták a BIS önbeszámolón alapuló impulzivitás skálát, bár e vizsgálatok fókuszja nem az önbeszámolón alapuló mérőeszköz pszichogenetikai asszociáció elemzése volt. Amerikai felnőttek (Racine, Culbert, Larson, és Klump, 2009) mintáján sikerült ismételtén igazolni, hogy az 5-HTTLPR rövid változata mellett magasabb az impulzivitás pontszám, ezen felül a 2A jelű szerotonin receptor gén (5-HT2A) egyik polimorfizmusával (T102CT vagy rs6313) is találtak asszociációt (ezt a kandidáns gén polimorfizmust a jelen disszertációban nem vizsgáltam). Észet gyermekek mintáján az 5-HTTLPR önmagában nem mutatott szignifikáns összefüggést az önbeszámoló alapján felmért impulzivitással, de a vérlemezékben mért MAO enzimaktivitásával interakcióban igen (Paaver, Kurrikoff, Nordquist, Orelund, és Harro, 2008).

Bagdy György munkacsoportja, egy több mint 700 fős, változatos életkorú, többségében nőkből álló, nem klinikai, magyar mintán az impulzivitás önbeszámoló alapú mérőeszközei (köztük a BIS-11) és a jelen disszertációban is vizsgált HTR1A (rs6295) polimorfizmusának pszichogenetikai asszociációját vizsgálta. Eredményeik alapján a G allél szignifikáns ($p = 0,008$) additív hatása mutatkozik meg az impulzivitás pontszámokban: GG genotípus mellett a BIS összpontszám $59,2 (\pm 0,7)$, GC genotípus mellett $57,1 (\pm 0,5)$, CC genotípus mellett pedig $56,1 (\pm 0,7)$ volt. Emellett a BIS motoros és kognitív alskáláján, valamint Eysenck impulzivitás alskáláján is szignifikáns genetikai asszociációt mutattak ki (Benko és mtsai., 2010).

A dopaminerg rendszer összefüggése az impulzivitással nyilvánvaló (Luke D. Smillie és Jan Wacker, 2015). Ennek ellenére, az egyes dopaminerg polimorfizmusokat tesztelő 100-200 fős vizsgálatok, melyek a BIS-11 kérdőívet is használták, nem találtak szignifikáns asszociációt az önbeszámolón alapuló impulzivitás pontszámok és egyes dopaminerg polimorfizmusok között (Congdon, Lesch, és Canli, 2008; Eisenberg és mtsai., 2007; Kasparbauer és mtsai., 2015). Ugyanakkor számos kutatásban vizsgálták a dopaminerg polimorfizmusok és az impulzivitáshoz kapcsolódó újdonságkeresés temperamentum dimenzió összefüggéseit, de az eredmények ellentmondásosak (lásd bővebben a 2.4.2.2 fejezet „kaland gén”-ről szóló fejezetét). Egy kurrens, de rendkívül alacsony létszámú (82 fős) vizsgálatban a jelen disszertációban is bemutatásra kerülő COMT polimorfizmus és a BIS egyik alskálája között mutattak ki asszociációt (Soeiro-De-Souza, 2013).

Magyar szerzők tollából született meg nemrégiben az a tanulmány, melyben a jelen disszertációban is vizsgált dopaminerg COMT gén négy polimorfizmusát (rs933271, rs740603, rs4680 és rs4646316) és az önbeszámoló alapján felmért impulzivitás, illetve a végrehajto funkciók összefüggéseit térképezték fel. Ehhez egy 1267 fős manchesteri és egy 942 fős

magyar mintán vettek fel kérdőíves adatokat, köztük a Eysenck-féle impulzivitás skálát (S. B. G. Eysenck és Eysenck, 1978), és e két, nagy létszámú minta párhuzamos elemzését végezték el modern statisztikai eszközökkel. Ez a fajta megközelítés, mely két, nagy létszámú, független populáción megismételt eredményeket mutat be, igen fontos a pszichogenetikai eredmények megbízhatósága szempontjából (Moore, Asselbergs, és Williams, 2010). Az eredmények alapján az egyedi COMT gén polimorfizmusok egyike sem asszociált az impulzivitás pontszámokkal, így a jelen disszertációban is vizsgált Val/Met (rs4680) polimorfizmus sem. Azonban, ha az elkülönített genotípusok helyett a haplotípusokat (a négy, vizsgált COMT genotípus együttes kombinációját) használták a pszichogenetikai elemzésben, akkor az egyesített mintán szignifikáns összefüggést kaptak egyes COMT haplotípusok és az impulzivitás skálaértékei között. Ráadásul a két, független populáción azonos mintázatot sikerült kimutatni, és a vizsgálat viselkedéses részének eredményei ezekkel konzekvenssek voltak.

2.4.3.2 A szorongás és a depresszió hangulati dimenziók

Hangulati dimenziók és a Hospital Anxiety and Depression Scale

A szorongás és depresszió hangulati dimenziók alapvetően befolyásolják érzéseinket és viselkedésünket, és a szélsőséges hangulati állapotokra való hajlam részben öröklött. A szorongásos zavarok örökletessége 32% körüli (Kessler, 2002), a major depresszió heritabilitása hasonló mértékű (37%-os), azonban a bipoláris depresszió örökletessége jóval magasabb: 75% (Sullivan, Daly, és O'Donovan, 2012).

A szorongás és a depresszió hangulati dimenziók szakirodalma esősorban klinikai jellegű, melynek részletes bemutatása túlmutat e disszertáció keretein. Ugyanakkor érdemes kitérni arra, hogy a krónikus szorongás és depresszió hangulati dimenziói megtalálhatóak a személyiség különböző elméleteiben. Gondoljunk például a hippokratészi melankolikus személyiségtípusra vagy Gray személyiségdimenzióira, melyeket a jutalomra és a büntetésre való érzékenység alapján állított fel (Gray, J., Liebowitz, M., és Gelder, M., 1987), lásd részletesen a 2.4.3.1 fejezetben. E gondolatokból kinőtt „Reinforcement Sensitivity Theory” elmélet alapján jól magyarázhatók az impulzivitás és a szorongás egyéni különbségei.

A hangulati dimenziók mérésére kidolgozott számos kérdőív közül olyat kívántam használni az szorongás endofenotípusának mérésére, mely a szakirodalomban széles körben elterjedt, azonban nem a klinikai, hanem elsősorban az egészséges spektrumra koncentrál. Ilyen a Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) kérdőív, melyet nem pszichiátriai, hanem

egyéb okok miatt kórházi ellátásra szorulóknak (pl. rákbetegek) hangulatának felmérésére fejlesztettek ki (Zigmond és Snaith, 1983). A rövid, de két skálát (szorongás, depresszió) magába foglaló önbeszámoló egy hangulati „gyorsteszt”, mely széles körben elterjedt mind a klinikai gyakorlatban mind pedig a kutatásokban. A HADS kérdőívet⁸ mára már 115 nyelvre lefordították, és a fordításokat a kérdőív kiadója, a GL Assessment gondozza. A kérdőív magyar fordítását a Magyar Hospice Alapítvány kutatási programjában készítettük el, és egy nagy létszámú onkológiai minta adatai alapján validáltuk (Muszbek és mtsai., 2006). A kérdőív magyar neve „Kórházi Szorongás és Depresszió Skála”, azonban a kérdőívre leggyakrabban HADS-ként hivatkoznak még a magyar elnevezést használó cikkek is. Így a jelen dolgozatban én is a kérdőív angol nevét vagy a HADS rövidítést használom.

Egy több mint 700, HADS kérdőívet használó tanulmány összefoglaló elemzése alapján (Bjelland, Dahl, Haug, és Neckelmann, 2002) a kérdőív alkalmas változatos populációk hangulati dimenzióinak jellemzésére. A kérdőív jól alkalmazható mind a szomatikus mind a pszichiátriai betegek, mind pedig az egészséges személyek hangulatának jellemzésére, illetve ezek összehasonlítására. A kérdőív egyértelmű előnye az, hogy csupán 14 tételből áll, így kitöltése körülbelül 5-10 percet vesz igénybe, és a pontozás is elvégezhető néhány perc alatt. 7 tétel méri a szorongás, 7 pedig a depresszió mértékét, melyek vegyesen kerülnek bemutatásra. Mindkét skála tartalmaz egyenes és fordított tételeket is, mely meggátolja az automatikus válaszadást. A kérdőív egyes tételeire adott válaszok pontértéke 0-3ig változhat, így maximum 21 pont lehet egy-egy skála összpontszáma, mely 0-7-ig normális, 8-10-ig közepes, 11 fölött pedig súlyos pszichés állapotra utal.

GDNF: a dopamin rendszer új kandidáns génje

A dopaminerg rendszer egyik fő szabályozója a dopaminerg idegsejtek növekedési faktora, a GDNF (glia sejt vonal-eredetű neurotrofikus faktor). Ezért nem véletlen, hogy ezt a fehérjét gyógyszerként próbálják alkalmazni a dopaminerg neuronok degenerációjával járó Parkinson kór terápiájában (d'Anglemont de Tassigny és mtsai., 2015). Ugyanakkor a GDNF gén polimorfizmusait eddig csak kevésbé vizsgálták. Szerepe először a skizofrénia vonatkozásában merült fel egy korai GWAS során (Suarez és mtsai., 2006), de az eredmények megerősítésére vonatkozó kísérletek ellentmondásosak voltak. A GDNF polimorfizmusok más, pszichiátriai vonatkozású asszociáció vizsgálata ismert még a bipoláris zavarral (Safari és mtsai., 2014), metamfetamin függőséggel (Yoshimura és mtsai., 2011), valamint Tourette-szindrómával

⁸ <https://www.gl-assessment.co.uk/products/hospital-anxiety-and-depression-scale-hads/>

(Huertas-Fernández és mtsai., 2015) kapcsolatban. Ezeket az elszórt eredményeket azonban (tudomásom szerint) még nem erősítették meg független vizsgálatok. Mindezek alapján új kihívás volt a GDNF polimorfizmusok és a hangulati jellemzők asszociáció vizsgálata. A GDNF és a hangulati dimenziók összefüggésére vonatkozó eredményeink tehát úttörő jellegűek a szakirodalomban.

2.4.3.3 A flow-fogékonyság

Az áramlat (flow) élmény és mérése

A szorongás egyfajta ellen-pólusaként is felfogható áramlat élmény, amely egy olyan, különleges mentális állapot, mely világos célok irányába mutató, erőfeszítést igénylő, de önmagában is jutalom-értékű feladat megoldása közben jelentkezik (Csikszentmihalyi, 1975, 1991). Ezt az állapotot intenzív, fókuszált figyelem jellemzi, miközben egy magas fokú kontroll érzése mellett a személy én-tudatossága elhalványul és elvész az idő-érzék. Flow-állapot akkor alakulhat ki, amikor a személy intenzív és osztatlan figyelmet szentel egy számára kihívást jelentő feladatnak, melynek egyértelmű célja van, és a személy tudja, hogy aktuálisan milyen messze van e cél megvalósulásától. E sajátos mentális állapot kognitív, affektív, neurológiai és pszichofiziológiai összefüggéseit sokan vizsgálták. Így több, részben azonos elveket felhasználó magyarázó elmélet született az áramlat élménnyel kapcsolatban (lásd a flow-kutatások átfogó áttekintésében: Engeser, 2012). A pszichofiziológiai szemléletű megközelítésekben a jelenség affektív és kognitív komponense mellett az optimális fiziológiai aktivitás komponensének fontosságát hangsúlyozzák, mely megalapozza a feladat hatékony megoldását (lásd Peifer, 2012 összefoglalóját).

Vannak olyanok, akik gyakran, mások kevesebbszer élnek át áramlat élményt. Korai munkáiban Csikszentmihályi Mihály (1991) „autotelikus személyiségként” jellemezte azokat az egyéneket, akik az átlagosnál több áramlatélményről számoltak be. Ezek a személyek arról is beszámoltak, hogy figyelmüket rugalmasan tudják irányítani, és nem túlzottan én-tudatosak, kíváncsiság és kitartás jellemzi őket (lásd Baumann, 2012 összefoglalóját). De hogyan mérhető objektíven ez a rendkívül személyes élmény? A flow-élmény mérése egy igen komoly kihívás, mellyel több munkacsoport is próbálkozott (lásd Moneta, 2012 összefoglalóját). A mérőmódszerek között megtalálható többféle interjú, mellyel elsősorban a flow dimenzióit igyekeztek azonosítani, majd e dimenziók mérésére különféle kérdőíveket dolgoztak ki a kutatók. A legújabb, magyar nyelvű változatot Oláh Attila munkacsoportja dolgozta ki (Magyaródi, Nagy, Soltész, Mózes, és Oláh, 2013). A flow-élmény önbeszámolón alapuló

mérésének alapvető problémája az, hogy az élményt utólagosan értékeli a résztvevő. Így ezek a kérdőívek számos torzító tényezőt rejtenek magukban az áramlat-élmény felidézése (és nem átélése) következtében. Az Élményértékelő Mintavételi Eljárással (Csikszentmihalyi, Larson, és Prescott, 1977) a vizsgálati személyek hétköznapi teendőik végzése közben, egy csipogó jelzései alapján, véletlenszerű időközönként válaszoltak kérdésekre az aktuális élményállapotukra vonatkozóan. E módszer problémája az lehet, hogy amennyiben a csipogás éppen egy áramlat élmény közben történik, az kizökkenti a személyt, és így nem tudja ezt az élményt megfelelően értékelni. Az áramlat élmény viselkedéses, neurológiai és elektrofiziológiai mérésére számos kutatócsoport fókuszál (pl. hazánkban Soltész, Magyaródi, Mózes, Nagy, és Oláh, 2012), azonban a laboratóriumi körülmények között kiváltott flow-élmény újabb problémákat vet fel (lásd pl. Mózes, Magyaródi, Soltész, Nagy, és Oláh, 2012).

A jelen vizsgálatban a flow-fogékonyság mérésére Ullén és munkatársai (2012) által kidolgozott papír-ceruza kérdőív, a jelen kutatás keretei között adaptált magyar verzióját használtuk (Gyurkovics és mtsai., 2016), melyet bővebben a 3.5.2 fejezet mutat be.

A flow-fogékonyság örökletessége és a dopaminerg rendszer

Egy svéd ikervizsgálat (Mosing és mtsai., 2012) eredményei alapján az önbeszámolóval felmért flow-fogékonyság mérsékelten örökletes. A kutatók Ullén és munkatársainak kérdőívét (2012) egy internetes adatgyűjtés során vették fel, 444 iker párral és 2049 olyan ikerrel, akinek nem szerepelt az ikertestvére ebben a vizsgálatban. A kutatók az élet három területén kérdeztek rá az áramlat élmény gyakoriságra, ezek a háztartás körüli teendők, a munka és a szabadidős tevékenységek. A becsült örökletességi mutató 29%-os volt a szabadidős tevékenységeknél, 35% a házkörüli teendőknel, és 33% a munka közben átélt flow-fogékonyságra. A mindhárom területet felölelő flow-fogékonyság összpontszám örökletessége 41% volt. A szerzők elgondolása szerint a gének közül a dopaminerg funkciókat kódoló géneknek lehet szerepe, különösen az agyi jutalmazási, illetve az impulzus-kontrollt vezérlő rendszerek génjeinek. E munkacsoport egyik legújabb kutatásában kimutatta, hogy a flow-fogékonyság összefüggésben áll bizonyos dopaminerg agyi biokémiai jellemzők egyéni különbségeivel. A szerzők 25 személyen alkalmaztak PET-scant, és összefüggést mutattak ki a striátum területén mérhető D2-es dopamin receptor sűrűség és a flow fogékonyság összpontszáma között (de Manzano és mtsai., 2013), melyet Ullén és munkatársainak kérdőívével (2012) mértek ($r = 0,4$, $p = 0,02$). Úgy tűnik, tehát, hogy elméleti alapon és empirikus bizonyítékok alapján is logikus összefüggéseket keresni a dopaminerg kandidáns gének és a flow-fogékonyság között, azonban

tudomásunk szerint a flow-fogékonyság és a dopaminerg polimorfizmusok összefüggéseit eddig még nem vizsgálták.

2.4.4 A dolgozatban tárgyalt viselkedéses endofenotípusok szakirodalmi háttere

2.4.4.1 A hipnózis iránti fogékonyság

Korábban sokan úgy gondolták, hogy az akaratgyenge, behódolásra hajlamos emberek könnyebben hipnotizálhatók. A szakirodalmi adatok alapján azonban ez az elgondolás téves, mert a behódolást mérő személyiségtesztek skálaértékei nem mutatnak szignifikáns összefüggést a standard indukciós körülmények között elért hipnózis mélységgel, azaz a hipnabilitással (Bányai, 2008). A hipnózis iránti fogékonyság igen markáns, empirikusan tesztelhető jellemző. Ez a tulajdonság longitudinális vizsgálatok eredményei alapján stabil, vonás jellegű: egy adott személy hipnabilitási pontértéke évtizedek múltán újból felmérve is rendkívül hasonló eredményt mutat (Morgan, Johnson, és Hilgard, 1974; Piccione, Hilgard, és Zimbardo, 1989). A Pszichológiai Intézet Affektív Pszichológiai Intézeti Központjában évtizedek óta vizsgálják ezt a tulajdonságot nemzetközileg standardizált mérőeszközökkel. Ilyen például a Stanford Hipnotikus Szuszeptibilitási Skála (SHSS): A, B és C forma (Weitzenhoffer és Hilgard, 1959), a Harvard Hipnabilitási Csoportskála (HGHS): A forma (Shor és Orne, 1962), illetve a Waterloo-Stanford Szuszeptibilitási Csoportskála (WSGC) (Bowers, 1998).

A Stanford Egyetem hipnózis kutató laboratóriumában három évtizede végzett ikerkutatások eredményei azt mutatták, hogy a hipnózis iránti fogékonyság részben örökletes (Morgan, 1973; Morgan, Hilgard, és Davert, 1970). A kiterjedt kutatásban 140 ikerpárt vizsgáltak, és igen magas ($h^2 = 64\%$) heritabilitási indexet kaptak. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy ebben a kutatásban gyermekek hipnabilitását mérték. Később egy orosz felnőtt ikerkutatásban az egypetűjű ikerpároknál 78,3%-os, míg a kétpetűjű ikerpároknál 61,5%-os konkordancia értékeket mutattak ki (Bauman és Bul', 1981). Ezekből a konkordancia mutatókból számolt örökletesség⁹ igen alacsony, csupán 34%-os. Ebben a kutatásban a hipnabilitást egy egyszerű, 3-fokozatú skálán mérték. Intézetünkben Prof. Bányai Éva vezetésével egy nagyléptékű, felnőttek részvételével végzett ikerkutatás zárult le 2006-ban (Bányai, 2008), melynek eredményei alapján az örökletesség mértéke közepes ($h^2 = 44\%$). Mindez arra enged

⁹ A közlemény alapján alkalmazott számolási mód a konkordancia értékekből: $(0.783 - 0.615) \times 2 = 0,34$.

következtetni, hogy a felnőttkori hipnabilitás esetében az öröklött tényezők mellett jelentős szerephez jutnak a környezeti hatások is.

Hipnabilitás, kitartás és figyelmi képességek

Bányai Éva összefoglalója alapján (Bányai, 2008) az erősen hipnabilis személyek kitartóbban képesek figyelmüket koncentrálni még monoton feladatokra is, mint a kevésbé fogékony személyek, s eközben hatékonyan szűrik a figyelmet elterelő ingereket. Kezdetben ezt a megfigyelést csupán önkitöltős kérdőívek adatai támasztották alá, később azonban ezt viselkedéses tesztek alapján, illetve eseményhez kötött agyi potenciálok vizsgálatával is sikerült megerősíteni. Az erősen hipnabilis személyeket továbbá nagyfokú rugalmasság jellemzi, mivel könnyebben változtatják meg szelektív figyelmük fókuszát, mint a gyengén fogékony személyek. Az erősen hipnabilis személyek fájdalomcsökkentő képessége is jobb, mely valószínűleg a szelektív figyelem hosszú idejű fenntartásának képességével függ össze. Ugyanakkor munkacsoportunk újabb vizsgálatai során nem találtunk összefüggést több, különböző figyelmi teljesítmény teszt eredménye és a hipnabilitás mértéke között (K. Varga, Németh, és Szekely, 2011).

Lichtenberg és munkatársainak eredményei arra utalnak, hogy összefüggés mutatható ki a hipnabilitás és bizonyos személyiségvonások között (Lichtenberg, Bachner-Melman, Ebstein, és Crawford, 2004). A tanulmány eredményei alapján a hipnabilitás és a Temperamentum és Karakter (TCI) kérdőívvel mért „kitartás” temperamentum vonás közötti korreláció értéke alacsony, de szignifikáns: $r = +0,27$ ($p < 0,01$), tehát a hipnózis iránt fogékonyabb személyek kitartóbbnak vallják magukat az önbeszámolás kérdőíven. Ugyanakkor más személyiség dimenziókkal kapcsolatban (újdomságkeresés, ártalomelkerülés és jutalomfüggőség) a szerzők nem tapasztaltak lineáris kapcsolatot. A fókuszált figyelmi képességet ez a munkacsoport kérdőív alapján mérte fel, és más munkacsoportok eredményeihez hasonlóan alacsony, de szignifikáns, pozitív összefüggést mutattak ki az abszorpció készség és a hipnabilitás között.

A hipnózis neuropszichofiziológiai elmélete (Crawford, 1994; Crawford és Gruzelier, 1992) alapján a hipnotikus fogékonyság olyan képesség, mely a kognitív figyelmi szűrés hatékonyságával függ össze. Ezt az elméletet széleskörű neurobiológiai vizsgálatok támasztják alá. Mágneses magrezonancián alapuló képalkotó eljárást használó vizsgálatok eredményei alapján anatómiai különbséget is sikerült kimutatni a jól hipnotizálható és hatékony figyelmi, illetve szűrőfunkciókkal bíró személyek anterior corpus callosumában, mely a prefrontális kérgi területek közötti kapcsolatot biztosítja (Horton, Crawford, Harrington, és Downs, 2004).

Egyes agyterületek szerepe igen fontos a hipnózisban, például azok, amelyek a hatékony fájdalomkontroll alatt a fájdalom szenzoros és affektív komponensének szétválasztásáért felelősek (Bányai, 2008).

A standard indukció során mért hipnózismélység kandidáns génvizsgálatai

Ikervizsgálatok tanulsága alapján a hipnózis iránti fogékonyság részben öröklött tulajdonság, így fontos kérdés, hogy mely gének vesznek részt az átörökítésben. Az ezredfordulót követően két munkacsoport egybehangzó eredményei azt mutatták, hogy a dopamin rendszer metabolizmusában szerepet játszó COMT gén Val/Met polimorfizmusa (rs4680) összefügg a hipnózis iránti fogékonysággal (Lichtenberg, Bachner-Melman, Gritsenko, és Ebstein, 2000; Raz, 2005). Ezekben a vizsgálatokban a hipnózis iránti fogékonyságot diádikus helyzetben mérték az SHSS:C, azaz a Stanford Hipnotikus Szuszeptibilitási Skála (Weitzenhoffer és Hilgard, 1962) alapján. Ez egy olyan standard helyzet, ahol csak a hipnózist végző hipnotizőr és a hipnotizált személy van jelen, és a hipnabilitási pontszámot a hipnotizőr határozza meg a szuggesziókra adott reakció alapján. Lichtenberg és munkatársai 109 izraeli személy bevonásával végezték a vizsgálatot, és a három genotípus csoport átlagos hipnabilitási értékei a 0-12 fokú skálán a következők voltak: Val/Val homozigóták: 4,5 ($\pm 2,9$), Val/Met heterozigóták: 6,6 ($\pm 2,5$), és Met/Met homozigóták: 5,2 ($\pm 3,0$). A COMT dopamin bontó enzim Val/Met polimorfizmusának hipnabilitással való asszociációját Raz munkacsoportja egy független, 80 fős amerikai mintán erősítette meg. Eredmények szintén azt mutatták, hogy a Val/Met heterozigóta csoport átlagos hipnabilitása magasabb volt, mint akár a Val/Val, akár a Met/Met homozigóták átlagos értékei. Ez a munkacsoport azt is kimutatta (Raz, Fossella, McGuinness, Sommer, és Posner, 2003), hogy a hipnózis iránti fogékonyság nem mutat összefüggést más génváltozatokkal, például a dopamin D3-as és D4-es receptor polimorfizmusokkal, illetve a DAT 1 dopamin transzporter 3' UTR régiójában található hosszúság polimorfizmussal.

A közelmúltban két, újabb tanulmány jelent meg a COMT Val/Met polimorfizmus és a hipnózis iránti fogékonyság összefüggéséről, de ezek negatív eredménnyel zárultak. Egy olasz tanulmányban (Presciuttini és mtsai., 2014), szelektált mintavételi eljárást alkalmazva 53 magas és 49 alacsony hipnabilitású személy két COMT variánsának (COMT Val/Met és egy másik, szintén ebben a génben található, rs4818 jelű SNP) megoszlását tesztelték eset-kontroll elrendezésben. A szerzők nem igazolták egyik polimorfizmus szignifikáns asszociációját sem (a COMT Val/Met eloszlása a magasan hipnabilis csoportban: Val/Val: 42%, Val/Met: 53% és Met/Met: 58%, míg az alacsonyan hipnabiliseknél Val/Val: 58%, Val/Met: 48% és Met/Met:

42%). Ebben a tanulmányban a Stanford Hipnotikus Szuszeptibilitási Skálát (SHSS: A) használták, mely diádikus helyzetben mér. Egy ausztrál vizsgálatban (Bryant, Hung, Dobson-Stone, és Schofield, 2013) 185 személy vett részt magnófelvételtől lejátszott, csoport helyzetben mért hipnózisban, ahol a Harvard Hipnabilitási Csoportskálát (HGHS: A) használták. Ebben a vizsgálatban sem találtak szignifikáns asszociációt a COMT Val/Met polimorfizmus és a hipnabilitás között, jóllehet, a szerzők diszkussziója alapján ez a tanulmány módszereiben alapvetően különbözik a korábbi asszociáció vizsgálatoktól, hiszen itt hipnotizőr nélküli, interperszonális aspektust mellőző helyzetben mérték a hipnózis iránti fogékonyságot.

Egy szintén a közelmúltban megjelent, érdekes tanulmány (Rominger és mtsai., 2014) egy 105 fős, nőkből álló, német csoporton vizsgálta a hipnózis iránti fogékonyság, az egyes genetikai tényezők (COMT Val/Met és 5-HTTLPR) valamint a figyelmi kontroll folyamatok összefüggéseit. A Stanford Hipnotikus Szuszeptibilitási Skála (SHSS: C) kiscsoportos német verziója előtt a személyek kognitív feladatokat hajtottak végre, mely a Stroop feladathoz hasonlóan gátlási képességet tesztelt. Az eredmények a COMT polimorfizmus és a figyelmi kontroll szignifikáns önálló főhatása mellett szignifikáns interakciót is mutattak e két faktor között. A legmagasabb hipnabilitási pontszámot a magas figyelmi kontroll funkciókkal jellemezhető Met/Met homozigóták mutatták.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a hipnózis iránti fogékonyság kis létszámú kandidáns génvizsgálatai közül a COMT Val/Met polimorfizmussal való összefüggését vizsgálták a legalaposabban. Öt, munkacsoportból 3 megerősítette a pszichogenetikai asszociációt, 2 nem talált szignifikáns összefüggést. Fontos megjegyezni, hogy mind az öt tanulmányban más-más módszerrel mérték a hipnabilitást, hol egyéni, hol csoporthelyzetet alkalmazva, illetve egy tanulmányban (mely a legnagyobb mintaszámú, negatív eredményt publikáló munkacsoport volt) magnófelvétel segítségével zajlott a standard indukció. Az is érdekes, hogy abból a három tanulmányból, amely a COMT Val/Met polimorfizmus és a hipnabilitás szignifikáns asszociációjáról számolt be, csak kettőben egyezik meg a hipnózis iránti fogékonyság magas pontszámát valószínűsítő genotípus. A jelen disszertációban bemutatott eredmények akkor születtek, amikor még csupán az első két kutatás eredményei láttak napvilágot (Lichtenberg és mtsai., 2000; Raz, 2005), melyek egybehangzó eredménye az volt, hogy a COMT heterozigóta Val/Met genotípusa mellett legmagasabb a diádikus helyzetben felmért hipnabilitás pontszám. Munkacsoportunk ezekből kiindulva tesztelte a csoporthelyzetben felmért hipnabilitás összefüggését több dopaminerg polimorfizmussal.

2.4.4.2 A válaszok sebessége kognitív feladatokban

Azt, hogy valaki milyen jól teljesít egy kognitív feladatban, számos tényező befolyásolja, melyek részben örökletesek. Számít például az, hogy valaki mennyire figyel oda az adott feladatra, vagy hogy mennyire nehéz a feladat. De a kognitív teljesítmény talán legfontosabb összetevője egyfajta egyéni képesség, mely úgy tűnik, hogy legalábbis részben öröklött. Ezt a képességet többnyire az általános intelligencia fogalmaként azonosítják a szakirodalomban.

Az intelligencia örökletessége

Az intelligencia természetéről mindig is heves viták folytak, és e vitának egyik igen kényes pontja az intelligencia örökletessége. Húsz éve jelent meg a „Haranggörbe” című könyv, mely igen nagy vihart ebben a témában (Herrnstein és Murray, 1996). A pszichológus Richard Herrnstein és a politológus Charles A. Murray amellet érveltek, hogy az életben való boldogulás talán legfontosabb tényezője az IQ pontszám, mely pontosabb előre jelzője a keresetnek vagy a munkahelyi teljesítménynek, mint például az iskolai végzettség. A könyv megjelenését neves tudósok kommentárja követte, melyben külön fejezeteket szenteltek az intelligenciát alakító genetikai és környezeti faktorok magyarázatának (Neisser és mtsai., 1996). Talán a legfontosabb konklúzió ezzel kapcsolatban az, hogy mind a környezet, mind pedig a genetikai hatások jelentősek az intelligencia kialakításában, és érdekes módon a gének szerepe nő az életkorral. A legkézenfekvőbb magyarázat szerint a gének és a környezet közötti interakció az, amely az életkor előrehaladtával lehetővé teszi, hogy a személy abban a környezetben töltsön el több időt, melyet genetikai architektúrája révén jobban preferál. E környezet pedig tovább erősíti genetikailag is kódolt jellemvonásait, például az extrovertált vagy az introvertált típusú személyiséget.

Minek nevezzetek?

Általános vita övezi azt, hogy pontosan mit is mérnek az intelligencia tesztek. Egyetlen képességről, vagy több, rész-képességről beszélhetünk? Érdekes, és többszörösen bizonyított eredmény, hogy a rész-képességeket mérő (pl. verbális, emlékezeti, téri-vizuális, számolási) tesztekben elért pontszámok korrelációja minden esetben pozitív (lásd például Neisser és mtsai., 1996 összefoglalójában). Egyesek szerint létezik egy általános, úgynevezett „g” faktor, ami az intelligencia tesztekben közös, általános intellektust jellemzi (az elképzelés első közleménye: Spearman, 1927). Azonban a kutatók távolról sem értenek egyet abban, hogy mit is jelent ez az általános faktor, még az is lehet, hogy ez csupán *statisztikai szabályosság* (Thomson, 1939). Vannak, akik szerint a kognitív feladatok információ feldolgozási hatékonyságát egy

úgynevezett „*sebesség faktor*” befolyásolja alapvetően, mely a feladat típusától függetlenül hat a teljesítményre. Ez a koncepció elsősorban ikervizsgálatok eredményeire támaszkodik (Luciano és mtsai., 2004; McGue, Bouchard, Lykken, és Feuer, 1984; Plomin, 1999). Robert Plomin és Frank M. Spinath összefoglalójában (2002) konkrétan felmerül az az elképzelés, hogy mind a pszichometriai, mind pedig a különböző kognitív tesztekben mért teljesítményt egy mögöttes faktor vezérli, melyet a szerzők „*genetikai g-nek*” neveztek.

A jelen disszertáción túlmutat e problémakör részletes elemzése, azonban az itt bemutatott eredmények szempontjából fontos még megemlíteni a mentális képességek általános faktorának kognitív magyarázatát, az *átfedő feldolgozó folyamatok elméletét* (Process Overlap Theory) elméletét, mely egy magyar szerző tollából származik (Kovacs és Conway, 2016). Ezen elmélet szerint vannak olyan, elsősorban a magasabb rendű kognícióhoz kötődő képességek, melyek számos különböző feladat megoldásához szükségesek (ilyen képességek irányítják például a kognitív kontrollt). Ezek olyan központi végrehajtó folyamatok, melyek az egyes feladatok megoldásához szükséges kognitív tevékenység során átfedésben vannak a terület-specifikus folyamatokkal. Így az intelligencia részképességein átívelő felettes vagy általános faktor egyszerűen annak az eredménye, hogy az átfedés a központi végrehajtó folyamatok és terület-specifikus folyamatok között erőteljesebb, mint a terület-specifikus folyamatok egymás közötti átfedése. Erre az elképzelésre e téma egyik legnevesebb kutatója, Ian J. Deary és munkatársai is reflektáltak, valamint ehhez az elmélethez kapcsolódó kognitív, genetikai és agyi képalkotó eljárások adatait felhasználó elemzéseket végeztek (Deary, Cox, és Ritchie, 2016). Konklúziójuk lényege, hogy konkrét, biológiai adatok alapján végzett, további empirikus tesztek elvégzése segítené elő legjobban az általános intelligencia elméleti kérdéseinek tisztázását.

A kognitív funkciók „általános gének” elmélete

Általános kognitív képességeink genetikai hátterét napjainkban is intenzíven vizsgálják, azonban a hagyományos ikervizsgálati módszerek mellett gyakran igen komplex adatfeldolgozási és statisztikai módszereket is alkalmaznak. A kognitív működés rendszerének biológiai modellezése e téma egyik legújabb megközelítése. Egy munkacsoport például a különböző agyterületeken mért génkifejeződési értékek és a genetikai markerek kombinált paramétereit vetette össze a kognitív funkciókkal és diszfunkciókkal rendszer biológiai eszközöket alkalmazva (Johnson és mtsai., 2015). Egy másik tanulmányban a vonások komplex, genomiális elemzése igazolta, hogy a genetikai hatások jelentős része többféle

kognitív képességet mérő teszt eredményével függ össze (Trzaskowski, Shakeshaft, és Plomin, 2013).

Egy nemrég megjelent összefoglalóban e téma neves elméletalkotói (Plomin és Deary, 2015) az „általános génnek” elméletét hangsúlyozzák (Generalist Genes Hypothesis, lásd bővebben: Plomin és Kovas, 2005). Az elképzelés alapján a legtöbb genetikai hatás nem specifikus, hanem egyaránt hat számos, olyan kognitív funkcióra, mint például a téri vizuális, verbális és végrehajtó funkciók, a memória, vagy éppen az információ-feldolgozás sebessége. Ugyanakkor (annak ellenére, hogy az intelligencia jó indexe az alapvetően közös, öröklött hatásoknak) valószínű, hogy vannak funkció-specifikus genetikai hatások is. Ez logikus, hiszen teljesen más neurokognitív folyamatok vezérlik az egyes kognitív funkciókat.

A „sebesség faktor” genetikai háttere

Eddig elsősorban idősök mintáin végzett vizsgálatokkal próbálták meg feltérképezni az információfeldolgozási sebesség genetikai hátterét. Közel 60 ezer középkorú és idősebb személy kognitív képességeit vizsgáló GWAS például 13 SNP-vel mutatott ki genomi szinten szignifikáns asszociációt, melyek közül csupán négyet azonosítottak már korábban is az Alzheimerrel kór hátterében (Davies és mtsai., 2015). A kognitív információ-feldolgozási sebesség és a genetikai markerek közti összefüggést korábban öt GWAS-ban vizsgálták, tanulmányonként 5-30 ezer 45 év feletti személy adatai alapján. E tanulmányok metaanalízise (Ibrahim-Verbaas és mtsai., 2016) csupán egyetlen polimorfizmust emelt ki, mely a többszörös korrekció után is szignifikánsan asszociált az információfeldolgozás sebességével. Ezt a genetikai variánst (a CADM2 gén rs17518584 SNP-jét) korábban a testtömeggel, a kitartás temperamentum dimenzióval és az autizmussal hozták összefüggésbe, de a kognitív funkciókkal nem.

Az információfeldolgozási sebesség kandidáns génvizsgálatainak egyike asszociációt mutatott ki az Alzheimer kór fontos biomarkere, az APOE $\epsilon 4$ allél és az általános sebesség faktor között egy skót longitudinális vizsgálatban, a 70 évesek csoportjában (Luciano és mtsai., 2009). Ez a tanulmány arra is rámutatott, hogy a talált összefüggés 10 éves korban még nem mutatható ki egyértelműen, mely jól egybevág a fentebb említett ikervizsgálatok azon eredményével, hogy a genetikai háttértényezők szerepe a korrallal nő. Egy angol, időseket vizsgáló tanulmányban (Miyajima és mtsai., 2008) az agy fejlődésében és működésében fontos szerepet játszó BDNF (Brain-derived neurotrophic factor, azaz agyi-eredetű neurotrofikus faktor) gén Val66/Met polimorfizmusa és a kognitív tesztek általános teljesítménymutatója között mutattak ki

asszociációt. Az agyi-eredetű növekedési faktor (BDNF) genetikai variánsai és a hangulati zavarok közti összefüggést a disszertáció 4.1.2.4 fejezetében tárgyalom (BDNF polimorfizmusokat a disszertációban bemutatott kutatások során nem vizsgáltunk).

A figyelmi rendszer összetevői, mint lehetséges endofenotípusok

A kognitív teljesítmény öröklött faktorait kutató, alternatív elképzelés szerint a kognitív rendszert összetevőire bontva érdemes genetikai faktorokat keresni, az egyes részfunkciók (pl. figyelem, memória, verbális működés, stb.) elkülönült elemzése alapján. A legtöbbet vizsgált kognitív részfunkció a figyelmi rendszer, melynek működésében a dopamin rendszer kiemelt fontosságúnak tűnik (Dang, O'Neil, és Jagust, 2012). Mint fentebb említettem, az „általános génnek” elmélete mellett jól megfér ez az elképzelés is, mivel az általános „sebesség faktort” befolyásoló genetikai hatások mellett a figyelmi, a memória vagy a verbális működés alrendszerére specifikus genetika tényezők is hatnak.

A kognitív rendszeren belül a figyelmi rendszert igen részletesen vizsgálták, melynek három összetevőjét (figyelmi készség, figyelmi fókusz, illetve szelektív figyelem) egy specifikusan erre a célra kidolgozott kognitív teszttel, az Attention Network Teszttel (ANT) lehet mérni (Fossella és mtsai., 2002). A *figyelmi készség (alerting)* azt jelenti, hogy a feladatot megoldó személy magas fokú érzékenységet alakít ki, és tart fenn a beérkező ingerekre. A *fókuszált figyelem (orienting)* a feladatot megoldó személy azon képessége, hogy a beérkező ingerekből képes kiszűrni a feladat megoldása szempontjából fontos ingereket. A *végrehajtó funkció (executive control)* olyan figyelmi feladatokban vizsgálható (pl. Stroop feladat), melyekben konfliktus van a beérkező ingerek (egy része) és a célinger között. Ez a funkció azt méri, hogy a személy szelektív figyelmi rendszere mennyire hatékony a konfliktus feloldásában, azaz mennyire képes a feladat megoldását zavaró ingereket kiszűrni, legátolni. Az ANT tesztet kidolgozó munkacsoport adatai alapján ezek a mérőszámok megbízhatóak, és egy 52 ikerpárt magába foglaló vizsgálat szerint a *végrehajtó funkció* mérőszámának örökletességi mutatója 89% (Fossella és mtsai., 2002). A tesztet több kandidáns génvizsgálatban is használták (pl. Konrad és mtsai., 2010; Oedegaard és mtsai., 2010; Sobin, Kiley-Brabeck, és Karayiorgou, 2005; Takarae, Schmidt, Tassone, és Simon, 2009; Thimm és mtsai., 2010). Egyszerűsége miatt a feladat jól alkalmazható klinikai populációk és gyermekek tesztelésére is. A teszt szabadon letölthető a szerzők honlapjáról (Fan, McCandliss, Sommer, Raz, és Posner, 2002). A jelen disszertáció 4.2.2 fejezetében bemutatott eredmények egyik vizsgálati eszköze az ANT volt, melyet a 7.8 melléklet mutat be részletesen.

Dopaminerg gének a figyelem és a figyelemzavar hátterében

Kandidáns génvizsgálatok eredményei alapján a D2-es dopamin receptor gén változatai számos jellemzővel asszociálnak, melyek között szerepel például a skizofrénia, az alkoholizmus, a dohányzás, az ADHD, a szerfüggőség, az impulzivitás és a figyelmi funkciók. A 2.3.3.1 fejezetben részletesen bemutatott DRD2/ANKK1 *TaqIA* polimorfizmusát, mely elsősorban olyan függőségi endofenotípusok vonatkozásában jelentős, mint amilyen például a figyelmi kontroll és gátlási funkciók (Rodríguez-Jiménez és mtsai., 2006). Fossella és munkatársai egészséges személyekkel végeztek fMRI vizsgálatokat, miközben a tesztelt személyek az Attention Network Test (ANT) feladatot végezték. Eredményeik alapján a *TaqIA* polimorfizmus összefüggésben van a feladat megoldása során produkált aktivitásmintázattal egy speciális agyi területen (Fossella, Green, és Fan, 2006).

A D4-es dopamin receptor gén polimorfizmusai közül a DRD4 VNTR polimorfizmusát vizsgálták legtöbbször a figyelem diszfunkciójával jellemezhető gyermekkori zavarral kapcsolatban. Korábban azt tartották, hogy a 7-es allél jelenlétében valószínűbb az ADHD kialakulása (Li, Sham, Owen, és He, 2006). Bellgrove és munkatársai (2005) azt is kimutatták, hogy DRD4 polimorfizmusai közül a DRD4 VNTR mellett a DRD4 –521 CT is szerepet játszik az ADHD-s gyermekek kognitív teljesítményében. Azonban ezeket az asszociációkat az újabb eredmények nem támasztották alá egyértelműen, és egy kurrens metaanalízis összefoglaló eredménye alapján nem mutatható ki szignifikáns összefüggés az ADHD és a DRD4 VNTR 7-es alléljának jelenléte között (Bonvicini, Faraone, és Scassellati, 2016).

A dopamin bontó COMT enzim génje a DRD2 mellett a skizofrénia legtöbbet vizsgált kandidáns génje (Yu, Clyne, Khoury, és Gwinn, 2010). A COMT Val/Met polimorfizmusát széles körben vizsgálják a kognitív funkciókkal kapcsolatban is (Tunbridge, Harrison, és Weinberger, 2006) elsősorban a figyelmi kontroll vonatkozásában (pl. Blasi és mtsai., 2005).

Egészséges személyek figyelmi funkcióinak asszociáció vizsgálatai

Egészséges, és nem kifejezetten idős személyek kognitív működésének genetikai hátterét eddig elsősorban a figyelmi rendszerrel kapcsolatban vizsgálták. Az eredmények alapján a figyelmi feladatok teljesítményét számos öröklött faktor alakítja (Bellgrove és Mattingley, 2008; Fossella, Sommer, Fan, Pfaff, és Posner, 2003; T. E. Goldberg és Weinberger, 2004; Posner, Rothbart, és Sheese, 2007; Voelker, K. Rothbart, és I. Posner, 2016). A kutatók elsősorban arra voltak kíváncsiak, hogy a tesztelt genetikai variánsok hogyan befolyásolják a figyelmi rendszer olyan összetevőinek működését, mint például a figyelem fenntartása, a fókuszált figyelem, a

figyelmi váltás vagy a megosztott figyelem. Endofenotípusként az egyes kognitív feladatokban produkált teljesítményt mérő összpontszámot vagy az átlagos reakcióidő mutatót használták. A rendelkezésre álló szakirodalmi adatok csak kevés, jól reprodukált bizonyítékkal szolgálnak a dopaminerg rendszer (például a DRD4, DRD2, és COMT gének) polimorfizmusai és az egészséges figyelmi funkciók asszociációjával kapcsolatban. Ezek közül a jelen disszertáció szempontjából legfontosabbakat alább foglalom össze.

Fossella és munkatársai (2002) egészséges, fiatal felnőttek vizsgálata alapján a DRD4 gén VNTR polimorfizmusát a végrehajtó funkció működésével hozták kapcsolatba. Négy kandidáns gén (DRD4, DAT, COMT, és MAOA) és a figyelmi összetevőkben produkált teljesítmény kapcsolatát vizsgálták, melyet az Attention Network Test segítségével mértek (lásd a 7.8 mellékletben). Az asszociáció vizsgálat egyik legfontosabb kérdése az volt, hogy a kandidáns gének az általános teljesítményt vagy az egyes figyelmi összetevők működését befolyásolják. A vizsgálatban 220 18-50 éves amerikai személy vett részt. Az eredmények alapján az ANT feladatban mért átlagos válaszügy nem különbözött szignifikánsan a genotípus csoportok között. Az egyes figyelmi rendszereket mérő, specifikus mutatók háttérében sem volt kimutatható egyértelmű genetikai összefüggés. Számos génnel találtak gyenge asszociációt, ilyen például jelen dolgozat szempontjából kulcsfontosságú összefüggés a végrehajtó funkció működése és a DRD4 VNTR polimorfizmus között. Azonban az eredmény csak akkor szignifikáns, ha egy sajátos, módszertani és szakirodalmi szempontból kifogásolható genotípus csoportosítást alkalmaznak a szerzők.¹⁰ Ezt a módszert használva a szerzők azt találták, hogy a figyelmi rendszer végrehajtó funkciója hatékonyabb volt a DRD4 VNTR 2,2 és 7,7 genotípusokat tömörítő csoportban, mint a 2,4; 4,4 és 4,7 genotípusokat tartalmazó összevont csoportban. A szerzők fontosnak tartják a cikk eredményeinek megismétlését nagyobb elemszámú vizsgálatokban. Fő konklúziójukat arra építik, hogy egyik polimorfizmus sem mutatott szignifikáns asszociációt a feladatok összesítéséből származó átlagos reakcióidővel. Ennek alapján a szerzők szerint valószínűsíthető, hogy a genetikai hatások nem általános, hanem specifikus neurológiai funkciók működésében érhetők tetten.

¹⁰ A DRD4 VNTR polimorfizmusnak meglehetősen sok genotípusa van, melyek előfordulási gyakorisága igen különböző az egyes populációkban (Chang, Kidd, Livak, Pakstis, és Kidd, 1996). A genotípusok leggyakoribb csoportosítása a 7-es allél jelenléte alapján történik (lásd bővebben a 2.2.1.2 fejezetben). Fossella és munkatársai a cikkükben leírtak alapján azonban nem ezt, hanem egy meglehetősen furcsa csoportosítást használva találtak szignifikáns asszociációt a DRD4 VNTR és a figyelmi teljesítmény között. Ha a cikkben megadott allél gyakoriságok (2-es allél: 10%, 4-es allél 74%, 7-es allél 14%) alapján kiszámoljuk, hogy hány személy adatait átlagolták a kritikus genotípus csoportban (2,2 és 7,7), láthatjuk, hogy csupán 6 személy: $(0,01+0,0196) \times 200 = 6$ adatait állították szembe az összes többi személy adataival. Ezt az eredményt tehát óvatosan kell kezelni.

2.4.5 A DRD4 VNTR 7-es allél mint a hosszú élettartam egyik kandidáns génvariánsa

A felnőttkori élet hossza variábilis, mely nagyjából 25%-ban tudható be örökletes faktoroknak (Murabito, Yuan, és Lunetta, 2012). Ez más, általunk is vizsgált jellegekhez képest nem jelent túl erőteljes genetikai meghatározottságot. Nem meglepő módon rendkívül sok tanulmány vizsgálta a „hosszú élet titkát”, megpróbálva felfedni azokat a genetikai változatokat, melyek birtokában valószínűbb, hogy valaki hosszú életű lesz. Az eredmények azonban rendkívül ellentmondásosak. 2013-ban jelent meg Angela Brooks-Wilson (egy kanadai rákkutató központ vezetőjének) rendkívül tanulságos összefoglalója, melyben a hosszú élet öröklött faktorairól szóló megannyi vizsgálati eredményt tárgyalja (Brooks-Wilson, 2013). Az összefoglaló alapján két kandidáns gén, az Alzheimer kór örökletes tényezőjeként jól ismert APOE, illetve a sejthalál (apoptózis) szabályozásának egyik tényezője, a FOXO3A gén egyes változatai szignifikánsan asszociálnak a megnövekedett élettartammal. Más genetikai variánsok asszociációja ugyan nem éri el a genomális tesztelésre korrigált szignifikancia szintjét, de úgy tűnik, fontos szerepük van az élethosszal kapcsolatos molekuláris mechanizmusok útvonalainak kijelölésében. Ugyanakkor egy-egy gén önálló hatása a várható élettartammal kapcsolatban csak igen csekély, valószínűleg sokkal markánsabb szerepe van a gén–környezet interakcióknak és az epigenetikai folyamatoknak.

A hosszú élettel kapcsolatos kutatások egy sajátos, némileg különálló csoportját képezik a különösen hosszú életet megélt személyek vizsgálatai. A legtöbb kutató egyetért abban, hogy a száz évesek titka valami egészen másnak tűnik, például vannak olyan családok, amelyeknél családi hagyomány a száz-gyertyás torta. Az extrém hosszú élet családi halmozódását kutatva Perls és munkatársai arra mutattak rá, hogy az extrém hosszú élet háttérében valószínűbb, hogy elsősorban genetikai és nem környezeti okai vannak (T. Perls és mtsai., 2000). Azonban nem csupán arról van szó, hogy ezek a személyek kisebb valószínűséggel hordoznak betegségekre hajlamosító génváltozatokat (Thomas Perls és Terry, 2003). Ennél többről van szó. Valószínűleg olyan genetikai variánsokat örökítenek át generációról generációra, melyek úgy mond „képesse teszik őket” a hosszú életre (longevity enabling genes). Érdekes, hogy a hosszú élet örökletes meghatározóit vizsgáló teljes genom kutatások azt mutatták ki, hogy a százéves populáció genetikai profiljára egyáltalán nem jellemző a népbetegségekkel összefüggő, ismert rizikó gének hiánya (Gierman és mtsai., 2014). Vagyis a hosszú élet nem a betegségekre hajlamosító genetikai faktorok hiányával függ össze. Más vizsgálatok szerint az élethossz egyik genetikai faktora az immunrendszer gyengítésén keresztül csökkenti túlélési

esélyeinket (Szilágyi és Fust, 2008). Az is valószínűsíthető, hogy egyes személyiségvonások, például a lelkiismeretesség, segítik a túlélést (Eaton és mtsai., 2012).

Grady és munkacsoportja egy 310 fős, 90 év feletti populáció és majdnem háromezer 7-45 éves, származásukban illesztett fiatal DRD4 VNTR variánsainak gyakoriságát elemezve azt találták, hogy a 7-es allélt hordozók aránya 66%-al magasabb az idősebb populációban (Grady és mtsai., 2013). Ez az eredmény különösen a nőkre volt jellemző; 90 év felett 78%-al több nő hordozta a 7-es allélt, mint 45 év alatt ($p = 1,7 \times 10^{-9}$). Ezek az eredmények genomiális szinten is szignifikánsak. Eset-kontroll elemzésen alapuló eredményeiket jól kiegészítik azok az önbeszámolón alapuló, dimenzionális eredmények, melyek szerint az idősek közül a 7-es allélt hordozókat erőteljesebb fizikai aktivitás jellemzi. Szintén ebben a tanulmányban mutatták be a különböző környezetben nevelt DRD4 génkiütött és kontroll egerekkel kapcsolatos eredményeiket is. Az egerek élettartamának elemzése azt mutatta, hogy a stimulációban gazdag környezet életet hosszabbító hatása a DRD4 génkiütött egereknél nem érvényesül. A környezethez való hatékony adaptáció egyik kulcsfontosságú eleme tehát ez a gén, melynek variánsait a hosszú élettel kapcsolatban a jelen disszertációban is elemeztük.

3 MÓDSZEREK

A disszertációban interdiszciplináris kutatócsoportunk szerteágazó munkájának azon részére koncentráltam, mely egészséges, fiatal személyek kérdőíves és viselkedéses adatain alapul. Az adatfelvételt 1998-ban kezdtem el, majd több hullámban, különböző célokkal és folyamatosan gyűjtöttük azt a több mint 2500 fős mintát, melynek részmintáit az itt bemutatandó, legfontosabb eredményekhez felhasználtuk. A résztvevőket tipikusan a pszichogenetikai kutatásainkat bemutató népszerűsítő előadásainkon toboroztuk, a személyek önkéntes alapon vettek részt a vizsgálatokban. A mintavételi eljárás tehát nem valószínűségi alapon történt, ráadásul a pszichogenetikai asszociáció elemzések kritériumai alapján genetikailag független személyeket vizsgáltunk, így ügyelnünk kellett a rokonok kiszűrésére is. A résztvevők informált beleegyezését követően fenotípusos adatfelvétel történt, valamint fájdalommentes módszerrel DNS mintát is gyűjtöttünk (lásd részletesen a 7.2 mellékletben). Valamennyi vizsgálat protokollját az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (TUKÉB) engedélyezte¹¹. A résztvevők genetikai és fenotípusos adatait a személy identitását fel nem fedő, egyedi kóddal jelöltük, mely 2 nagybetűből (TT, IZ, NC, SA, SB) és egy sorszámból (1-999-ig) állt. A 3. táblázatban összefoglaltam a jelen munkában felhasznált (részben átfedő) minták számát az eredmények részben bemutatott endofenotípusok szerint.

Vizsgálat és endofenotípus	TT minta (1998-2003)	IZ-NC minta (2004-2010)	RC minta (2009-2010)	SA-SB minta (2011-2016)	Összes adat
I. Impulzivitás		392	295		687
II. Hangulat		413	254	41	708
III. Flow-fogékonyság	2	79		241	321
IV. Új faktorok	154	591	283	834	1862
V. Hipnábilitás		127			127
VI. Válasz-sebesség	120	125			247
VII. Életkor	223	686	283	609	1801
Összes résztvevő: 2563	241	869	326	1127	

3. táblázat. A vizsgálatban résztvevők száma minták és vizsgálatok szerint

¹¹ Az engedélyek számai: 6008/34/ETT/2002; 323-87/2005-1018EKU; 84-52/2008-1018EKU (95/PI/08.); 4514-0/2010-1018EKU (294/PI/10).

Az első adatfelvételi hullám (TT jelű minták 1998-2003) célja a temperamentum személyiségvonás felmérése volt, melyből két, ebben a disszertációban nem részletezett közlemény született (Ronai és mtsai., 2001; Szekely, Ronai, és mtsai., 2004). Ebben a vizsgálatban főként egyetemista, de elsősorban nem pszichológus hallgatók vettek részt. Egy nemzetközi kollaboráció keretei között a személyek egy részétől kognitív reakcióidő adatokat is felvettünk, melyeket a második adatfelvételi hullámban gyűjtött viselkedési adatokkal együtt dolgoztunk fel. Támogatások: NATO-LST.CLG.977502 (2000-2002); NKFP1A/008/2002 (2002-2005).

A második adatfelvételi hullámban (2004-2010) felvett IZ mintákat két poszt-doktori kutatási ösztöndíj keretei között vettük fel, az NC jelű mintákat pedig klinikai minták egészséges, nembn és korban illesztett kontrolljaként gyűjtöttük. Ebben a kutatásban pszichológus hallgatók és érdeklődő önkéntesek mellett rendészeti és rendőrtiszti főiskolás hallgatókat is teszteltünk (RC jelű minták 2009-2010). E kutatások keretei között születtek meg a disszertációban bemutatott impulzivitással (G. Varga és mtsai., 2012), a hipnabilitással (Szekely és mtsai., 2010) és az információfeldolgozási sebességgel (Szekely és mtsai., 2011) kapcsolatos közleményeink. Támogatások: OTKA-K42730 (2003-2006); GVOP-3.1.1-2004-05-0324/3.0 (2004-2007); OTKA-K48576 (2005-2008); Magyar Zoltán poszt-doktori ösztöndíj (2005-2006); MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (2007-2011); NIH-FIRCA-1R03TW007656-01A1 (2007-2010); ETT-254/07 (2009-2011).

A harmadik adatfelvételi hullám jelenleg is zajlik (SA és SB jelű minták 2011-től). Ebben a nem klinikai mintában minél szélesebb életkori csoportban vettünk fel kérdőíveket, kognitív, és biometria adatokat. A hangulati dimenziók elemzését (Kotyuk, Keszler, és mtsai., 2013), a reaktivitás és visszahúzódás új endofenotípusait, a flow fogékonysággal kapcsolatos (Gyurkovics és mtsai., 2016) és az életkor mentén végzett elemzéseinket (Szekely és mtsai., 2016) a korábban gyűjtött adatokkal egyesített adatbázisok alapján végeztük. Támogatások: OTKA-K81466 (2010-2014); OTKA-K83766 (2011-2015); OTKA-K100845 (2012-2016).

Az izolált és kódszámmal ellátott DNS mintákat a Semmelweis Egyetem Molekuláris Genetikai Laboratóriumának biobankjában tároljuk, mely jelenleg több mint 10.000 mintát tartalmaz. Egy adott kutatási kérdés megválaszolásához szakmai szempontok alapján választottuk ki a DNS mintákat és a meghatározandó genotípusokat. Ezt követően a Molekuláris Genetikai Laboratórium kollaboráló munkatársai határozták meg a kiválasztott

polimorfizmusokat a legmegfelelőbb genotipizálási módszereket alkalmazva, melyekhez általában a DNS minták csupán egy töredékére volt szükség. A génvizsgálatok eredményeit egy közösen kidolgozott internetes adatbázisban rendszereztük (a Genodata adatbázist: <http://kutatas.net/genodata/> a 7.1 melléklet mutatja be részletesen). A statisztikai elemzések során –a kódszám alapján– egyesítettük a genotípusokat a részletes fenotípusos jellemzéssel.

Az alábbi két fejezetben részletesen bemutatom a pszichogenetikai elemzések genotípus profiljának (3.1 fejezet) és fenotípus profiljának (3.2 fejezet) módszertani aspektusait, majd bemutatom a jelen disszertációban eredményeit megalapozó vizsgálatokat (3.3 - 3.9 fejezetek) és a pszichogenetikai elemzésekhez szükséges módszertani eredményeket. Az alábbi, 3. táblázatban összefoglaltam, hogy a jelen dolgozatban felhasznált, részben átfedő minták közül hány szerepel az egyes vizsgálatokban. A könnyebb követhetőség kedvéért az egyes endofenotípusokat feltérképező vizsgálatokat római számmal jelöltem mind a módszerek, mind pedig az eredmények részben.

3.1 Genotípus profil

A kb. 5 perces DNS mintavételi eljárás során (lásd 7.1 melléklet) a személyek arcuk belső felületéről egy vattapálcával néhány perces dörzsöléssel vettek le szájhámsejteket. Minden személy legalább két, független mintát adott (pl. NC743A és NC743B jelű minták) melyeket mélyhűtőben tároltunk, majd a Semmelweis Egyetem Molekuláris Genetikai Laboratóriumába szállítottuk. Az „A” és „B” mintákból kollaboráló munkatársaink külön-külön tisztították a DNS-t (Boor és mtsai., 2002), így ha az izolálás valamilyen okból nem sikerült, általában rendelkezésünkre állt a másik minta. A mintavételi eljárás sajátosságaiból adódóan ritkán, de előfordult, hogy csak nagyon kevés sejt volt a mintavételi pálcán, így nem sikerült a genetikai profil meghatározásához elegendő DNS-t izolálni. Olyan eset is előfordult, hogy a személy utólag visszavonta a DNS vizsgálatban történő részvételét, biológiai mintáját ez esetben megsemmisítettük. A laboratórium az izolált és kódolt DNS mintákat -20C°-on (mélyhűtőben) tárolja. Az egyes személyek kódszámaihoz általában többféle polimorfizmus genotípus adatai tartoznak, ez polimorfizmusonként mindig két szám vagy két betű az alléloknak megfelelően. A statisztikai elemzések során a szakmai kérdéshez kapcsolódó részletes fenotípusos jellemzés adatait egyesítettük a megfelelő genetikai adatokkal, azaz egy vagy több polimorfizmus genotípus értékeivel. A felhasznált fenotípusos és genetikai adatok megbízhatóságát minden

esetben ellenőriztük, melynek alapelveit az alábbi fejezetekben, az egyes vizsgálatokhoz kapcsolódó eredményeket pedig a 3.3 - 3.9 fejezetekben mutatom be.

3.1.1 A genetikai adatok megbízhatósága

A genetikai profilban a személyek vizsgált polimorfizmusainak genotípusai szerepelnek. Minden egyes genotípus két betű vagy két szám. De vajon mennyire megbízhatók ezek az adatok? Az egyik módszertani buktató maga a mintavételezés, melynek talán leglényegesebb tényezője az, hogy a vizsgált biológiai minta valóban az adott személy, és kizárólag az adott személy DNS állományát tartalmazza megfelelő mennyiségben és minőségben. A vérmintából történő elemzés kézenfekvő, ha a személyektől –valamilyen orvosi beavatkozás miatt– amúgy is vennének vért. Azonban egészséges önkéntesek pszichogenetikai vizsgálataihoz lényegesen egyszerűbb, higiénikusabb, és olcsóbb a nem invazív (szájhámsejtből történő) mintavételi eljárás, melyet neves kutatók már húsz évvel ezelőtt is javasoltak (Freeman és mtsai., 1997). Mára már vizsgálatok ezrei használják ezt a számunkra is bevált módszert, melynek azonban néhány alapvető technikai buktatója (Giamanco, C. M., 2008) gyakran okoz fejtörést. Az adatokat felvevő és a mintavételt irányító vizsgálatvezetők kapnak egy mintavételi protokollt, melynek részeként meg kell győződni például arról is, hogy levett minta esetleg nem fertőzött-e egy másik humán DNS-el (pl. a személy nem fogyasztott-e anyatejet, vagy nem csókolózott-e a mintavételt megelőző kb. 60 percben, stb.). A mintavétel protokoll szerinti elvégzése azért is fontos, hogy megfelelő legyen a szájhámsejtekből nyerhető DNS mennyisége és minősége (Mahfuz, Cheng, és White, 2013) mert a túl kevés vagy rossz minőségű minta befolyásolhatja a genotipizálás eredményeit. A genetikai meghatározás megfelelő módszerének kiválasztása szintén kulcsfontosságú. Például előfordulhat, hogy a jelen disszertációban is tárgyalt dopamin D4-es receptor egyik polimorfizmusának heterozigóta formáját homozigótaként azonosítják a korábbi módszerekkel, ez az úgynevezett allél kiesés. Ezeknek a hibáknak az elkerüléséhez a Semmelweis Egyetemen dolgozó kollégáink is hozzájárultak megfelelő genotipizálási eljárások kidolgozásával (Ronai és mtsai., 2000, 2004). Szokás továbbá két, alternatív módszerrel meghatározni a genotípust, melyet a Molekuláris Genetikai Laboratórium rutinszerűen alkalmaz, különösen az új módszerek bevezetésénél.

A kérdőívek pszichometriai vizsgálataihoz hasonlóan, populációs szinten is lehetséges a genetikai adatok megbízhatóságának tesztelése. Ilyen a kapott genetikai adathalmaz Hardy–Weinberg egyensúlyának tesztelése. Ha nincs szelekciós nyomás, azaz nem kifejezetten káros vagy hasznos egyik allél sem, akkor az egyes genotípus frekvenciák értékei a mért allél

frekvenciából kiszámíthatók (Hardy, 1908). Ha a számított genotípus gyakoriság és a mért genotípus gyakoriság jól egyezik, akkor a minta egy genetikai egyensúlyban lévő populációt reprezentál. Az egyezés egyben a genotipizáláshoz használt molekuláris genetikai módszer megbízhatóságát is igazolja.

SNP-k esetében tipikusan 2 féle allél fordul elő, ennek gyakoriság értékeit p és q -val szokás jelölni. Ha egy adott polimorfizmusnak több mint két variánsa van, ami gyakori a hosszúság polimorfizmusoknál, akkor a két, leggyakoribb allél alapján szokás tesztelni a Hardy–Weinberg egyensúly meglétét. A mért allélfrekvenciákból egyszerű szorzással számoljuk ki a genotípus gyakoriság elméleti értékeit (4. táblázat).

allélok	C	T		
mért gyakoriságok	p	q		$p+q=1$
genotípusok	CC	CT	TT	
elméleti gyakoriságok	p^2	$2pq$	q^2	$p^2+2pq+q^2 = 1$
mért gyakoriságok	x	y	z	

4. táblázat. Genetikai adatok megbízhatóságának tesztelése a Hardy–Weinberg egyensúly alapján

A táblázatban egy CT SNP szerepel példaként, ahol az egyik allélt C-vel, a másik allélt T-vel jelöljük. Az egyensúly feltételezi, hogy az ivarsejtekben található allélok az utódokban véletlenszerűen találkoznak. A táblázat adatai alapján C találkozási C-vel $p \times p = p^2$ valószínűséggel jön létre, tehát a CC genotípus elméleti gyakorisága p^2 , ugyanígy a TT genotípus elméleti gyakorisága q^2 . C és T allélokat tartalmazó heterozigóta ivarsejtek kombinációjának valószínűsége $2pq$, ezen felül más esemény nem lehetséges, így ezek összege 1. Ha a Hardy–Weinberg egyensúly a vizsgálati mintában érvényesül, ez igazolja a genotipizálási módszer megbízhatóságát, valamint a minta homogenitását. Ha az egyensúly nem érvényesül, akkor általában az alkalmazott genotipizálási módszert érdemes felülvizsgálni.

A Hardy–Weinberg egyensúly feltétele, hogy a mért genotípus gyakoriságok (melyeket x , y és z jelöl a 4. táblázatban) nem térnek el szignifikánsan az allél gyakoriságokból számított elméleti genotípus gyakorisági értékeitől (melyeket p^2 , $2pq$ és q^2 jelöl a 4. táblázatban). A bemutatásra kerülő valamennyi pszichogenetikai vizsgálatban Khi négyzet próbák alapján teszteltük a Hardy–Weinberg egyensúlyt.

3.1.2 A vizsgálatokban alkalmazott allél, genotípus és haplotípus kategóriák

Az allél és genotípus alapú elemzések logikáját a 2.2.1.1 fejezet mutatja be. A statisztikai elemzés szempontjából kritikus a különböző genotípusok megfelelő csoportosítása (összevonása), hiszen előfordul, hogy egy génváltozat annyira ritka, hogy nem érdemes külön

csoportként kezelni. Ráadásul az ismétlődési polimorfizmusok a genotípusok száma gyakran jóval több, mint három, így szükségszerű a csoportosítás. A szakirodalomban változatos módon csoportosítják a genotípusokat, és ezek az eltérések gyakran megnehezítik az eredmények összehasonlítását (lásd pl. a DRD4 VNTR témájában készült összefoglalót: Pappa és mtsai., 2015). A jelen dolgozatban minden polimorfizmus esetében ugyanazt a csoportosítást alkalmaztam, melyeket az Eredmények részben részleteztek.

SNP-k esetében maximum 3 genotípus kategóriával számolhatunk (4. táblázat). Ez akkor jó megoldás, ha a heterozigóta genotípus fenotípusos értékei a két homozigóta közé esnek, ami intermedier öröklésmenetre vagy kodominanciára utal. Előfordul azonban, hogy a heterozigóta csoport fenotípusos hasonlósága alapján összevonható valamelyik homozigóta csoporttal domináns vagy recesszív öröklődés esetében. A 4. táblázat példája alapján a C allél dominanciáját feltételezve összevonható a CC és a CT csoport, amennyiben e két utóbbi csoport fenotípusos értékei nem különböznek lényegesen. Az így kialakított, összevont genotípus kategóriák használata a szakirodalomban általánosan elfogadott. Ritkán előfordul a heterozigóta csoport kiemelése és a két homozigóta kategória összevonása is. Ez az összevonási mód azonban biológiai szempontból nem jól értelmezhető, de ha szakmailag indokolt, használható. A szakirodalomban találunk példát ilyen elemzési elrendezésre is, azonban a jelen disszertációban ilyen összevonást nem alkalmaztam.

VNTR-ek esetében a helyzetet komplikálja, hogy általában kettőnél több allélváltozatuk van. Így ezek kombinálódásával nagyon sokféle genotípus jöhet létre (lásd 5. táblázat). Azonban bármennyi is a lehetséges allélok száma, általában egy vagy két allél a gyakori, a többi nagyon ritka. A ritka allélokat nem ajánlatos teljesen kihagyni az elemzésből, mert ez irányítottan torzítja az adatokat. Ehelyett összevonásokat használunk.

Allélok	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9	2,10
3		3,3	3,4	3,5	3,6	3,7	3,8	3,9	3,10
4			4,4	4,5	4,6	4,7	4,8	4,9	4,10
5				5,5	5,6	5,7	5,8	5,9	5,10
6					6,6	6,7	6,8	6,9	6,10
7						7,7	7,8	7,9	7,10
8							8,8	8,9	8,10
9									9,10
10									10,10

5. táblázat. A DRD4 VNTR lehetséges genotípusainak gyakorisága

A táblázat vízszintes és függőleges fejlécében a lehetséges allélok vannak feltüntetve; a szám az ismétlődő egységek számát jelenti. A genotípus elvben két, tetszőleges allél kombinációját jelenti. Az ábrán sötétebb kiemelés jelöli a gyakoribb genotípusokat, a 7-es allélt tartalmazó genotípusokat vastagon szedtem.

Az 5. táblázat bemutatja a DRD4 VNTR ismert alléljait és elvben lehetséges genotípusait. Itt a leggyakoribb allél a 4-es, a második leggyakoribb a 7 ismétlődést tartalmazó forma. Érdeemes megjegyezni, hogy a szakirodalmi eredmények alapján a 7-es a legérdekesebb változat, melynek jelenléte a személyekben számos fenotípusos jelleggel asszociál. Ezért a DRD4 genotípusok leggyakoribb, a szakirodalomban általánosan elfogadott felosztása annak alapján történik, hogy az adott személy hordozza-e 7-es allélt akár heterozigóta, akár homozigóta formában („van 7-es”), vagy nem hordozza („nincs 7-es”). Emellett persze más csoportosítás is lehetséges.

3.2 Fenotípus profil

A pszichogenetikai vizsgálatokban az elemzés függő változója a fenotípus profil, amely sokféle lehet (lásd bővebben a 2.4.1 fejezetben). Az itt bemutatásra kerülő eredményekben ezek a változók alapvetően kétfélék. Az I.-III. vizsgálatban a szakirodalomban gyakran használt önbeszámolók skálapontszámait használtam, míg a IV. vizsgálatban a személyiséggel és hangulattal kapcsolatos kérdőíves adatok integrált elemzésével új, empirikus alapon definiált változókat dolgoztam ki.

A 4.1 fejezetben bemutatásra kerülő elemzéseinkben az adott fenotípusos jelleg skálapontszámát a felvett nyers adatokból hoztuk létre az adott kérdőív kiértékelési útmutatójának megfelelően. Amennyiben a kérdőív kitöltése egy adott személynél hiányos volt, a hiányzó pontszámot (vagy pontszámokat) a skálaátlaggal helyettesítettük, de csak abban az esetben, ha az adott skála tételeinek kevesebb mint a 30%-a hiányzott. Ellenkező esetben az adott skálapontszámot nem elemeztük. A kérdőívek kitöltöttsége mintáktól függően 99,5%-99,9%-os volt. A pszichometriai hagyományoknak megfelelően a Cronbach-alfa mutatók alapján győződünk meg a skálák megbízhatóságáról, melynek értékeit vizsgálatonként részletezem a 3.3 - 3.6 fejezetekben.

A 4.2 fejezetben olyan pszichogenetikai vizsgálatok eredményeit mutatom be, melyek viselkedéses adatokon alapuló, új endofenotípusok. A személyek hipnabilitását csoporthelyzetben, a szakirodalomban már publikált standard eljárás alapján mértük fel (V. vizsgálat), melynek módszertanát a 3.7 fejezet mutatja be. A kognitív működéssel kapcsolatos, feladat-független reakcióidő változót több, különböző kognitív reakcióidő feladat nyers adatainak standardizálásával dolgoztuk ki (VI. vizsgálat), melynek módszereit részletesen a 3.8 fejezet tárgyalja.

A 4.2.2 fejezetben egy rendkívül egyszerű endofenotípust, az életkort teszteltük (VII. vizsgálat). Ehhez azokat az életkori adatokat használtuk fel, melyeket a személyek a DNS mintavétellel egyidejűleg adtak meg (3.9 fejezet).

3.3 I. vizsgálat: Az impulzivitás genetikai faktorai

Az National Institutes of Health által támogatott, több éves¹², amerikai-magyar kollaborációs vizsgálat célja olyan magatartásformák genetikai és pszichológiai háttértényezőinek feltárása volt, mely az egyént, vagy másokat veszélyezteti. A projekt külföldi témavezetője a pszichiátriai területen dolgozó Karlen Lyons-Ruth volt (Harvard Medical School, Department of Psychiatry, Cambridge, MA, USA), a genetikai munkát Sasvári Mária (Semmelweis Egyetem, Budapest) vezette. Ezen a projekten belül az általam vezetett munkacsoport feladata az volt, hogy feltérképezzük az önbeszámolók alapján tesztelt impulzivitás, agresszió és hangulati dimenziók nem klinikai spektrumát és annak genetikai hátterét. Közel 700 személyt vontunk be ebbe a vizsgálatba, és kifejezetten törekedtünk arra, hogy ne csak pszichológus egyetemista résztvevőkkel dolgozzunk. Ugyanis fontosnak tűnt, hogy az elemzett fenotípusok szempontjából kellően variábilis adatokat kapjunk, és kulcskérdés volt az önbevallás hitelessége. A kérdőívek jellegére való tekintettel teljesen anonim adatfelvételt alkalmaztunk. Pszichológus és más érdeklődő hallgatók részvétele mellett a Rendőrtiszti Főiskola és az Adyligeti Rendészeti Szakközépiskola kiváló terepnek bizonyult arra, hogy nagy létszámú, genetikailag független, fiatal és nemben kiegyenlített kaukázusi felnőtt mintával dolgozhassunk.

3.3.1 Minta és eljárás

A vizsgálatban 18-33 év közötti magyar személyek vettek részt önkéntes alapon (lásd a 3. táblázatban az IZ, NC és RC mintákat). Az adatgyűjtést négy felsőoktatási intézményben végeztük: az Eötvös Loránd Tudományegyetem Pszichológia szakán, a Rendőrtiszti Főiskolán és az Adyligeti Rendészeti Szakközépiskolában, valamint a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen. A résztvevőket a pszichogenetikai kutatásainkat bemutató, népszerűsítő előadásokon toboroztuk, részvételüket 1500 Ft-os ajándékutalvánnyal honoráltuk. A vizsgálat végére összesen 687 genetikailag független személy rendelkezett érvényes

¹² Témátámogatások: Fogarthy International Research Collaborative Award: NIH-FIRCA 1R03TW007656-01A1 (témavezető: Sasvári Mária), Magyary Zoltán posztdoktori ösztöndíj, MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj.

impulzivitás pontszámmal és genetikai adattal legalább egy olyan polimorfizmusra, melyet ebben a vizsgálatban teszteltünk. Az elemzett mintának 43,4%-a férfi, 56,6%-a nő, átlagéletkoruk 20,7 ($\pm 2,4$) év. A résztvevők egy kérdőíves battériát töltöttek ki, melyben szerepelt a Barratt Impulzivitás Skála is, melyet a 7.3 melléklet mutat be részletesen.

3.3.2 Eszközök: impulzivitás fenotípus profil a BIS-11 kérdőív magyar verziója alapján

A Barratt Impulzivitás Skála BIS-11 verzióját (Patton és mtsai., 1995) Varga Gáborral fordítottuk magyar nyelvre a fordítás-vissza fordítás módszerével. Az új fordítás érthetőségét és a konzekvens teszt kitöltést a kutatás kezdete előtt egy elővizsgálattal teszteltük, melynek eredményei alapján a teszt jól használható.

A magyar változat megbízhatóságát egy országos reprezentatív minta ($N = 2457$) és a jelen disszertációban is alkalmazott felsőoktatási minta ($N = 687$) explorátoros és konfirmátoros faktoranalízise is alátámasztotta (Varga, G., 2014).

A BIS-11 kérdőív 30 tétele közül 11 fordított, a személyek négyfokú Likert-skálán pontoztak: 1-Soha/Ritkán, 2-Néha, 3-Gyakran, 4-Majdnem mindig / Mindig. Az impulzivitás profil mérőszámainak kialakításához a kiértékelési útmutató alapján (Patton és mtsai., 1995) számoltuk ki az impulzivitás főskála és a három alskála egyéni értékeit (figyelmi impulzivitás, motoros impulzivitás, illetve a tervezés hiánya). A kérdőív tételeit és skáláit a 7.3 melléklet mutatja be, a pszichometriai mutatókat a 6. táblázat részletezi. A 30 tételes impulzivitás főskála belső konzisztenciáját tesztelő Cronbach-alfa mutató értéke 0,80 volt, amely megfelelő. A három alskála szintén megfelelő belső konzisztenciát mutatott. Annak ellenére, hogy egyes tételek item maradék korrelációja igen alacsony, ezek elhagyásával sem emelkedne meg jelentősen a skálák egészének belső konzisztenciája.

Figyelmi impulzivitás Cronbach- α = 0,65	N	Item átlaga	Item szórása	Item maradék korreláció	Cronbach- α az item elhagyásával
item05	683	1,9	0,71	0,42	0,60
item06	683	2,6	0,90	0,29	0,64
item09*	683	2,0	0,72	0,40	0,61
item11	683	2,1	0,93	0,41	0,60
item20*	683	2,1	0,77	0,19	0,66
item24	683	1,6	0,76	0,19	0,66
item26	683	2,2	0,80	0,49	0,58
item28	683	1,6	0,77	0,41	0,61

Motoros impulzivitás Cronbach- α = 0,58	N	Item átlaga	Item szórása	Item maradék korreláció	Cronbach- α az item elhagyásával
item02	678	1,8	0,69	0,44	0,51
item03	678	2,5	0,85	0,10	0,59
item04	678	1,8	0,77	0,34	0,53
item16	678	1,4	0,74	0,21	0,56
item17	678	1,9	0,72	0,44	0,51
item19	678	2,0	0,76	0,52	0,49
item21	678	1,3	0,60	0,13	0,57
item22	678	2,0	0,86	0,30	0,54
item23	678	2,0	0,83	0,02	0,61
item25	678	1,6	0,84	0,30	0,54
item30*	678	1,7	0,75	0,01	0,60

Tervezés hiánya..... Cronbach- α = 0,63	N	Item átlaga	Item szórása	Item maradék korreláció	Cronbach- α az item elhagyásával
item01*	683	1,9	0,76	0,52	0,56
item07*	683	2,1	0,96	0,42	0,57
item08*	683	2,0	0,84	0,33	0,60
item10*	683	2,4	1,00	0,32	0,60
item12*	683	1,9	0,70	0,54	0,56
item13	683	1,6	0,86	0,24	0,62
item14*	683	2,2	0,81	0,25	0,61
item15	683	2,1	0,91	0,14	0,64
item18	683	2,0	0,74	0,22	0,62
item27*	683	2,2	0,91	0,04	0,66
item29*	683	2,1	0,93	0,24	0,62

6. táblázat. A magyar nyelvű Barratt Impulzivitás Skála pszichometriai jellemzői

A skálák itemeinek megjelenési sorrendjét a kérdőívben számozással jeleztem,

* jelzi a fordított pontozású tételeket. A kérdőívet a 7.3 melléklet mutatja be.

Az impulzivitás profil és a kor összefüggését elemezve nem mutattunk ki szignifikáns összefüggést. Az impulzivitás főskála összpontszáma 34-90-ig változott, a teljes minta átlaga 58,24 ($\pm 9,39$) volt, az alskálákra jellemző alapstatisztikai értékeket és a nemek átlagpontszámait a 7. táblázat mutatja be. A nők átlagos impulzivitása valamivel magasabb

volt, mint a férfiaké, különösen a figyelmi impulzivitás alskálán. Ez a nemi különbség kétmintás t-próbával tesztelve az impulzivitás összpontszám esetében tendenciózus $t(685) = 1,764$, $p = 0,078$, míg a figyelmi impulzivitás alskála esetében szignifikáns $t(685) = 2,052$, $p = 0,041$. Az eredmények alapján a nem mint kovariáns szerepel a pszichogenetikai asszociáció vizsgálatokban.

BIS-11 kérdőív		N	Átlag	Szórás	Szignifikancia
Impulzivitás főskála	férfiak	299	57,5	9,4	$p = 0,076$
	nők	388	58,8	9,3	
Figyelmi impulzivitás alskála	férfiak	299	15,7	3,6	$p = 0,041$
	nők	388	16,2	3,3	
Motoros impulzivitás alskála	férfiak	299	19,6	3,6	ns
	nők	388	19,8	3,8	
Tervezés hiánya alskála	férfiak	299	22,2	4,3	ns
	nők	388	22,7	4,4	

7. táblázat. Az impulzivitás profil nemi különbségei

3.3.3 Kandidáns dopaminerg és szerotonerg polimorfizmusok

Az impulzivitás profil összefüggését három dopaminerg (2.3.3.1 fejezet) és három szerotonerg (2.3.3.2 fejezet) kandidáns gén polimorfizmusaival teszteltük. A meghatározott genotípusok alapján mért genotípus gyakoriságot minden polimorfizmus esetében összehasonlítottuk a 3.1.1 fejezetben bemutatott Hardy–Weinberg egyensúly alapján számolt elméleti gyakorisági értékekkel, hogy igazoljuk a pszichogenetikai elemzésekben alkalmazott genotípus profil megbízhatóságát (8. táblázat). A DRD4 VNTR esetében a leggyakoribb két allél alapján számoltuk ki a három fő genotípusra a Hardy–Weinberg egyensúlyhoz szükséges elméleti gyakorisági értékeket.

Az elméleti és a mért genotípus eloszlás különbségét tesztelő khi négyzet próba eredménye egyik genotípus esetében sem mutatott szignifikáns eltérést, mely alátámasztja a használt genotípus profil megbízhatóságát. A dopaminerg DRD2/ANKK1 *TaqIA* génvariánsok esetében tendenciózus eltérés volt a mért, illetve számolt gyakorisági értékekben, azonban ez legvalószínűbben annak tudható be, hogy e polimorfizmus T allélja igen ritka (2-3% körüli).

Kandidáns gén *	Polimorfizmus	Genotípus	N	Mért gyakorisági érték (%)	Elméleti gyakorisági érték ** (%)	Khi ² próba
DRD4	VNTR	4 4	323	65,8	64,9	p = 0,44
		4 7	145	29,5	31,3	
		7 7	23	4,7	3,8	
ANKK1	<i>TaqIA</i> (rs1800497)	CC	455	66,6	67,6	p = 0,08
		CT	213	31,2	29,2	
		TT	15	2,2	3,2	
COMT	Val/Met (rs4680)	Met/Met	199	29,3	29,1	p = 0,89
		Met/Val	336	49,4	49,7	
		Val/Val	145	21,3	21,2	
SLC6A4	5-HTTLPR	14 14	120	17,6	16,6	p = 0,38
		14 16	317	46,4	48,3	
		16 16	246	36,0	35,1	
HTR1A	-1019 CG (rs6295)	CC	183	26,6	25,0	p = 0,70
		CG	321	46,7	50,0	
		GG	183	26,6	25,0	
HTR1B	1997 AG (rs13212041)	AA	432	63,0	63,7	p = 0,24
		AG	231	33,7	32,2	
		GG	23	3,4	4,1	

8. táblázat. Az impulzivitással kapcsolatban vizsgált génváltozatok gyakorisága

*A génnek teljes nevét lásd az 1. és 2. táblázatokban. **Az allélgyakoriságokból a Hardy–Weinberg egyensúly alapján kiszámolt elméleti gyakoriság. A DRD4 VNTR esetében csak a két leggyakoribb allél három genotípusának gyakoriság értékei vannak feltüntetve (a táblázatban nincsenek feltüntetve a ritkább genotípusok, melyek nyers gyakorisági értékei: 22: 5db, 23: 6db, 24: 101db, 25: 1db, 27: 22db, 29: 1db, 33: 1db, 34: 28db, 37: 6db, 45: 5db, 46: 5db, 48: 7db, 57: 2db, 67: 2db, 78: 3db.)

A genetikai adatok megbízhatósága szempontjából fontos még megjegyezni, hogy a genotípus gyakoriság értékek egyetlen polimorfizmus esetében sem különböztek szignifikánsan a nemek szerint megosztott almintákban. Hasonlóképpen nem volt szignifikáns eltérés a genotípusok gyakorisági értékeiben akkor, ha a teljes mintát az adatfelvétel helyszíne alapján, vagy a mintavételi hullámok alapján csoportosítottuk.

3.4 II. vizsgálat: Hangulati dimenziók és a GDNF polimorfizmusok

A második vizsgálathoz tartozó genetikai és fenotípusos adatok gyűjtését több projekt¹³ keretében végeztük 2007-től 2011-ig. Az elemzés modern módszerekre és egy merész ötletre épült. Merész ötletnek nevezhető, hogy a kiválasztott kandidáns gént, a GDNF-et eddig a pszichogenetikában csupán egy-két elszórt tanulmányban vizsgálták (például a drogfüggőséggel kapcsolatban Yoshimura és mtsai., 2011). Ezek a tanulmányok elsősorban a dopaminerg neuronok fejlődését szabályzó GDNF fehérjére, a GDNF gén termékére vonatkoznak. Mivel a Parkinson-kór a dopaminerg neuronok pusztulásával jár, elképzelhető, hogy a szabályozó fehérje adása gyógyító hatású lehet (d'Anglemont de Tassigny és mtsai., 2015). Mivel magát a GDNF gént keveset vizsgálták, polimorfizmusainak funkcionális hatása sem ismert. Így az alább bemutatandó asszociáció vizsgálathoz a polimorfizmusok kiválasztása nem szakirodalmi ismeretek vagy elméleti megfontolások alapján történt, hanem az úgynevezett teljes gén lefedési módszerrel. Ez hasonlít a GWAS vizsgálatok módszeréhez, csak itt nem a teljes genom, hanem egyetlen gén teljes területén vizsgáljuk a genetikai variánsokat. Arra azonban nincs mód, hogy a gén valamennyi polimorfizmusát meghatározzuk (a dolgozat írásakor 1301 SNP-t tart nyilván a GeneCards humán géneket listázó adatbázisa¹⁴), de erre nincs is szükség. Elegendő, ha a gén valamennyi kapcsoltsági csoportjából választunk egy-két SNP-t, mely reprezentálni fogja az adott kapcsoltsági csoportot.

Az SNP-k szelekciója a GDNF gén vizsgálata esetében tehát nem funkciójuk, hanem elhelyezkedésük alapján történt. 8 db SNP-t választottunk ki, melyek tesztelése a több mint 700 személy DNS mintáján a „kézi” genotipizálásnál modernebb módszert igényelt. Ezért került alkalmazásra a kollaboráló Molekuláris Genetikai Laboratóriumban az akkoriban bevezetett OpenArray (nyitott chip) rendszer. Érdemes szót ejteni arról, hogy a mintákból (melyeket 5 éven keresztül gyűjtöttük), a tesztelni kívánt polimorfizmusok (melyeket hetekig tartó munkával választottunk ki) lemerése e nagy hatékonyságú (és persze eléggé költséges) molekuláris genetikai rendszerrel 1-2 óra alatt történik meg. Azonban az automatizált rendszerrel kapott adatok ellenőrzése és gondos kiértékelése megint csak hetekig tartó munka. A kiértékelésnek igen fontos része a genotipizálás megbízhatóságának tesztelése, amely részint a minták 15%-ának kettős felvitelével, részint pedig a Hardy–Weinberg egyensúly

¹³ Témátámogatások: Fogarthy International Research Collaborative Award: NIH-FIRCA 1R03TW007656-01A1 (témavezető: Sasvári Mária). A Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal, Alkalmazott Kutatás-fejlesztés pályázata: GVOP - 3.1.1 - 2004 – 05 - 0324 /3.0 (témavezető: Sasvári Mária). Az Országos Tudományos Kutatási alapprogramok pályázata: OTKA K K100845 (témavezető: Veres-Székely Anna), OTKA K 81466 (témavezető: Sasvári Mária), OTKA CK 80289 (témavezető: Faludi Gábor).

¹⁴ <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GDNF&keywords=gdnf>

ellenőrzésével (lásd 2.2.2.3 fejezet) történt. Az eredmények végső ellenőrzése és a hiányzó genetikai adatok pótlása céljából a legfontosabb SNP-k (rs3812047 és rs3096140) genotípusait a Molekuláris Genetikai Laboratórium munkatársai egy független, „kézi” méréssel is meghatározták a minta egy kisebb hányadán. Ebből adódik, hogy a sikeres genotipizálási arány ennél a két SNP-nél jóval magasabb, mint a többi SNP-nél (lásd a 12. táblázat utolsó oszlopának értékeit).

3.4.1 Minta és eljárás

A vizsgálatra a résztvevők önkéntes alapon jelentkeztek, a legkorábbi és legkésőbbi adatgyűjtési hullámot kivéve minden adatgyűjtési hullámból szerepel itt adat (lásd a 3. táblázatban az IZ, NC, RC és SA mintákat). Az elemzésbe olyan 18-35 év közötti, genetikailag független, magyar személyeket válogattunk be, akiket önbevallás alapján nem kezeltek semmilyen pszichiátriai problémával, illetve a HADS kérdőíven (2.4.3.2 fejezet) érvényes szorongás és depresszió skálaértékekkel, valamint 5 vagy ennél több érvényes GDNF genotípussal rendelkeztek. Az elemzett 708 fős minta 46,3%-a férfi, 53,7%-a nő, átlagéletkoruk 21,3 ($\pm 3,4$) év.

A mintában 169 pszichológus hallgató, 217 rendőr hallgató, valamint 322 további, többségében szintén valamely felsőoktatási intézmény hallgatója szerepelt, akik a kutatásainkat népszerűsítő különböző rendezvényeken jelentkeztek a vizsgálatra. E három almintá nemi aránya, valamint átlagos szorongás és depresszió átlaga markánsan különbözött (lásd 9. táblázat), azonban a három minta genotípus eloszlása egyetlen tesztelt GDNF genotípus esetében sem különbözött szignifikánsan (lásd a 7.4 mellékletben). Mindezek alapján a pszichogenetikai elemzésekben a teljes mintát használtuk.

Alminták	N	Életkor	Férfiak aránya	Szorongás átlagpontszám	Depresszió átlagpontszám
Pszichológus hallgatók	169	18–35 20,32($\pm 2,74$)	16,6%	0-18 (6,7 $\pm$ 3,39)	0-12 (2,9 $\pm$ 2,39)
Rendőr hallgatók	217	18–35 20,27($\pm 2,08$)	73,3%	0-17 (4,2 $\pm$ 3,19)	0-16 (2,2 $\pm$ 2,54)
Egyéb önkéntesek	322	18–35 22,57($\pm 3,96$)	43,5%	0-19 (6,4 $\pm$ 3,52)	0-13 (3,0 $\pm$ 2,60)
Teljes minta	708	18–35 21,33($\pm 3,39$)	46,3%	0-19 (5,8 $\pm$ 3,54)	0-16 (2,8 $\pm$ 2,55)

9. táblázat. A vizsgált személyek almintáinak jellemzői

A gyakorisági adatok eltéréseit tesztelő Khi-négyzet próba, illetve az átlagpontszámok eltéréseit tesztelő ANOVA elemzések minden esetben szignifikáns ($p < 0,001$) eltérést mutattak.

3.4.2 Eszközök: A HADS kérdőív magyar verziójának szorongás és depresszió skálái

A résztvevők az adatfelvétel különböző hullámaiban különböző kérdőíves battériát töltöttek ki, melyek mindegyikében szerepelt a jelen vizsgálatban fenotípusként alkalmazott, önbeszámolón alapuló, hangulati skálákat mérő HADS kérdőív (2.4.3.2 fejezet). A kérdőív magyar fordítását korábban a fordítás-visszafordítás módszerével készítettük el, és egy nagy létszámú onkológiai beteg minta adatai alapján validáltuk a Magyar Hospice Alapítvány kutatási programjában (Muszbek és mtsai., 2006). A HADS kérdőív 14 tételből áll, 7 méri a szorongás, 7 pedig a depresszió mértékét, melyek vegyesen kerülnek bemutatásra. A személyek a válaszok kiválasztásával értékelik az egyes állításokat, melyek pontszáma az adott skálán 3-tól 0-ig változik (a szorongás skála egyik tétele például: „Feszültnék és zaklatottnak érzem magam” 3: Legtöbbször, 2: Gyakran, 1: Időnként, 0: Egyáltalán nem). Hat tétel fordított pontozású (a depresszió skála egyik tétele például: „Tudok nevetni, és a dolgok vidám oldalát is észreveszem” 0: Ugyanúgy, mint eddig, 1: Már nem annyira, 2: Sokkal kevésbe, mint eddig, 3: Egyáltalán nem). Mindkét skála összpontszáma 0-21 pont, mely szakirodalmi adatok alapján 0-7-ig normális, 8-10-ig közepes, 11 fölött pedig súlyos pszichés állapotra utal (Bjelland és mtsai., 2002).

A 10. táblázat a jelen vizsgálatban alkalmazott 708 fős minta alapján részletezi a szorongás és depresszió skálák alapstatisztikáit és a skálák belső konzisztenciáját tesztelő pszichometriai mutatók értékeit. Mind a szorongás, mind pedig a depresszió skála belső konzisztenciája megfelelő (a Cronbach-alfa mutatók értéke 0,75, illetve 0,68 volt). Az item maradék korreláció értékek azt jelzik, hogy szinte minden tétel hasznos eleme a skáláknak. A 11-es szorongás item (Nyughatatlan vagyok, mintha állandóan mehetnékem lenne), illetve a 14-es depresszió item (Tudok élvezni egy jó könyvet, egy rádió- vagy TV-műsort) elhagyásával 0,04-el nőnének a skálák Cronbach-alfa mutatóinak értékei. Azonban ez a növekedés nem jelentős, így változatlanul kívántuk alkalmazni a nemzetközi szakirodalomban jelen formájában használt skálákat a pszichogenetikai elemzésekben.

Szorongás Cronbach- α = 0,75	N	Item átlaga	Item szórása	Item maradék korreláció	Cronbach- α az item elhagyásával
item01a	703	0,98	0,80	0,59	0,69
item03a	703	0,83	0,84	0,40	0,74
item05a	703	0,74	0,77	0,60	0,69
item07a*	703	0,86	0,79	0,51	0,71
item09a*	703	0,76	0,74	0,56	0,70
item11a	703	1,25	0,91	0,19	0,79
item13a	703	0,37	0,64	0,53	0,71
item01a	703	0,98	0,80	0,59	0,69

Depresszió Cronbach- α = 0,68	N	Item átlaga	Item szórása	Item maradék korreláció	Cronbach- α az item elhagyásával
item02d*	707	0,31	0,63	0,54	0,60
item04d*	707	0,21	0,51	0,59	0,60
item06d	707	0,33	0,61	0,49	0,61
item08d	707	0,92	0,66	0,22	0,69
item10d	707	0,33	0,68	0,30	0,67
item12d*	707	0,39	0,62	0,49	0,62
item14d*	707	0,27	0,65	0,18	0,70

10. táblázat. A magyar nyelvű HADS kérdőív szorongás és depresszió skáláinak jellemzői

A skálák itemeinek megjelenési sorrendjét a kérdőívben számozással jeleztem,

* jelzi a fordított pontozású tételeket.

Elemeztük a szorongás és depresszió fenotípusos profiljának összefüggését az életkorral, mely ebben a szűk életkori tartományban nem mutatott szignifikáns korrelációt. A szorongás skála összpontszáma 0-19-ig változott, a teljes minta átlaga 5,8 ($\pm 3,54$) volt. A depresszió skála összpontszáma 0-16-ig változott, a teljes minta átlaga 2,75 ($\pm 2,55$) volt. A két skála korrelációja 0,54 ($p < 0,0001$).

HADS kérdőív		N	Átlag	Szórás	Szignifikancia
Szorongás	férfiak	328	5,02	3,4	$p < 0,001$
	nők	380	6,47	3,5	
Depresszió	férfiak	328	2,76	2,7	ns
	nők	380	2,75	2,4	

11. táblázat. A szorongás és a depresszió profil nemi különbségei

A skálákra jellemző alapstatisztikák értékeit és a nemek átlagpontszámait a 11. táblázat mutatja be. A nők átlagos szorongás pontszáma majdnem másfél ponttal magasabb volt, mint a férfiaké, a kétmintás t-próba eredménye szignifikáns $t(706) = 5,553$ ($p < 0,001$). Az eredmények alapján a nem mint kovariáns szerepel a pszichogenetikai asszociáció vizsgálatokban.

3.4.3 A GDNF gén vizsgált polimorfizmusai

Ebben a vizsgálatban egyetlen kandidáns gén, a GDNF (lásd az 1. táblázatban) több polimorfizmusát vizsgáltuk. A polimorfizmusok kiválasztása a korábban ismertetett szempontok (2.3.3.1 fejezet) alapján történt, melyek röviden a következők. Az adott minta megbízható statisztikai feldolgozásához csak olyan SNP-ket választottunk, melyek minor allél gyakorisága meghaladta az 5%-ot. A fő szempont az volt, hogy a kiválasztott SNP-k „teljesen lefedjék” a gént, azaz minden kapcsoltsági csoportot reprezentáljon legalább egy SNP. A feltétlen szükségesnél több SNP-t két ok miatt nem volt érdemes vizsgálni: az egyik a vizsgálat viszonylag költséges volta, a másik az eredmények többszörös tesztelésre történő korrekciójának szükségessége. Ezen szelekciós és optimalizációs feltételeknek 8 GDNF SNP felelt meg, melyek meghatározását a Semmelweis Egyetem munkatársai nyitott DNS chip rendszer alkalmazásával végezték el (lásd a 2.2.2.3 fejezetet is).

A mért genotípus gyakorisági értékeket minden polimorfizmus esetében összehasonlítottuk a 3.1.1 fejezetben bemutatott, Hardy–Weinberg egyensúly alapján számolt elméleti gyakorisági értékekkel, hogy igazoljuk a pszichogenetikai elemzésekben alkalmazott genotípus profil megbízhatóságát (12. táblázat). E táblázatban szerepel az egyes polimorfizmusok sikeres genotipizálási aránya is, mely viszonylag magas (az rs3812047 és rs3096140 genotípusait egy független, „kézi” méréssel is meghatározták a minta egy kisebb hányadán, mely megemelte a sikeres genotipizálási arányt). A minta 15%-ának kettős felvitelével ellenőrzött genotipizálás egyezési aránya 98,2%-os. Az elméleti és a mért genotípus eloszlás különbségét tesztelő khi négyzet próba eredménye egyik genotípus esetében sem mutatott szignifikáns eltérést (lásd a 12. táblázat χ^2 próba értékeit). Mindezek alapján a használt genotípus profil megbízhatósága megfelelő.

A férfiak és nők GDNF genotípus gyakoriságai adatait Khi-négyzet próbák segítségével hasonlítottam össze (7.5 melléklet). Egyik genotípus gyakorisága sem különbözött szignifikánsan a férfiaknál és a nőknél, tehát a nemek genetikai eltéréseiből adódó hatásokkal nem kellett számolnunk a pszichogenetikai asszociáció elemzésekben. Amint azt korábban már jeleztem, a genotípus gyakoriság értékek az adatfelvételi hullámok alapján megosztott almintákban sem különböztek (7.4 melléklet).

dbSNP No.*	Genotípus	N	Mért gyakorisági érték %	Elméleti gyakorisági érték** (%)	Khi ² próba	Sikeres geno- tipizálási arány
rs1981844	GG	313	55,1	56,0	p = 0,537	80,2%
	CG	224	39,4	37,7		
	CC	31	5,5	6,3		
rs3812047	GG	542	76,6	76,4	p = 0,962	100,0%
	GA	154	21,7	22,0		
	AA	12	1,7	1,6		
rs3096140	TT	316	48,0	48,3	p = 0,928	92,9%
	TC	283	43,0	42,4		
	CC	59	9,0	9,3		
rs2973041	AA	488	70,6	70,2	p = 0,727	97,6%
	AG	182	26,4	27,2		
	GG	21	3,0	2,6		
rs2910702	AA	380	54,8	55,1	p = 0,911	98,0%
	GA	270	38,9	38,3		
	GG	44	6,3	6,7		
rs1549250	TT	235	33,5	33,3	p = 0,970	99,0%
	TG	339	48,4	48,8		
	GG	127	18,1	17,9		
rs2973050	CC	237	40,6	42,0	p = 0,340	82,3%
	TC	282	48,4	45,6		
	TT	64	11,0	12,4		
rs11111	AA	535	75,9	75,2	p = 0,321	99,6%
	AG	153	21,7	23,0		
	GG	17	2,4	1,8		

12. táblázat. A hangulati dimenziókkal kapcsolatban vizsgált GDNF SNP-k gyakorisága

A táblázatban a GDNF gén polimorfizmusai a genomban való elhelyezkedésük sorrendjében kerülnek bemutatásra, az egyes genotípusok pedig a növekvő gyakoriság sorrendjében szerepelnek.

*Mivel mindegyik polimorfizmus típusa SNP, megkülönböztetésükre a szakirodalomban elfogadott referencia szám szerepel („dbSNP Home Page”, 1998). **Az allélgyakoriságokból a Hardy–Weinberg egyensúly alapján kiszámolt elméleti gyakoriság.

3.5 III. vizsgálat: A flow fogékonyság mint endofenotípus

A harmadik vizsgálatot egy lelkes tudományos diákkörös hallgatóm, Gyurkovics Máté ötletei és igen aktív közreműködése ihlette. A 2012-től 2014-ig zajló kutatásban¹⁵ részben a már korábban már felvett TT, IZ és NC minták genetikai adataihoz kapcsoltuk hozzá az utólag felvett Flow-fogékonyság kérdőívet, részben pedig a személyek az SA és SB adatfelvételekhez kapcsolódóan töltötték ki azt. A Flow-fogékonyság kérdőívet egy svéd munkacsoport dolgozta ki és használta az áramlat élménnyel kapcsolatos kutatásaiban (2.4.3.3 fejezet), melyet a jelen vizsgálat keretei között fordítottunk le magyar nyelvre (3.5.2 fejezet és 7.6 melléklet). A svéd munkacsoport ikerkutatásai rámutattak arra, hogy a flow-fogékonyságnak van genetikai háttere, de azt nem kutatták, hogy milyen gének állnak a flow-fogékonyság egyéni különbségeinek hátterében. Tudomásunk szerint az alábbi eredmények elsőként mutatnak ki az áramlat-élmény öröklődésének hátterében álló polimorfizmust.

Az III. vizsgálatban a dopamin receptorok három, kandidáns genetikai variánsát vizsgáltunk meg a flow-fogékonysággal összefüggésben. A D2-es dopamin receptor, mint lehetséges kandidáns gén vizsgálatát az indokolta, hogy korábban összefüggést találtak a striátális D2-es receptor sűrűség és a flow fogékonyság között (de Manzano és mtsai., 2013). A DRD2 génvariánsok közül egyrészt vizsgáltuk a DRD2/ANKK1 *TaqIA* polimorfizmusát, mivel ezt az SNP-t több vizsgálat összefüggésbe hozta a D2-es receptor sűrűséggel, és ezt az asszociációt egy 2016-os metaanalízis megerősítette (Gluskin és Mickey, 2016). A másik kiválasztott DRD2 polimorfizmus a 957CT (rs6277) volt, mivel korábban egy munkacsoport kimutatta, hogy ez a polimorfizmus még kifejezettebben összefügg a D2-es receptor fehérje mennyiségével (Hirvonen és mtsai., 2004). A DRD4 VNTR vizsgálatát saját, az impulzivitás és a DRD4 VNTR asszociációját igazoló előzetes eredményeink (4.1.1.1 fejezet) és az áramlat élményt megnehezítő impulzivitással kapcsolatos szakirodalmi eredmények indokolták. A korábban már említett svéd munkacsoport eredményei alapján a magas impulzivitás mellett nehezebb a folyamatos figyelmi fókusz, mely megnehezíti a flow-csatornába való belépést, illetve az abban való bennmaradást (De Manzano és mtsai., 2013; Mosing és mtsai., 2012). Mindezek alapján azt vártuk, hogy a DRD4 VNTR 7-es allélját hordozó személyek magasabb flow-fogékonyságról számolnak be.

¹⁵ Témaámogatás: az Országos Tudományos Kutatási alapprogramok pályázata: OTKA K K100845.

3.5.1 Minta és eljárás

Az elemzésbe olyan 18-46 év közötti, genetikailag független, magyar személyeket válogattunk be, akiket önbevallás alapján nem kezeltek semmilyen pszichiátriai problémával, illetve a Flow-fogékonyság kérdőíven legalább egy érvényes skálaértékkel, valamint a három tesztelt dopaminerg polimorfizmus közül legalább egy érvényes genotípussal rendelkeztek. Az elemzett 321 fős minta 27,6%-a férfi, 72,4%-a nő, átlagéletkoruk 21,4 ($\pm 3,7$) év.

3.5.2 Eszközök: a flow-fogékonyság új endofenotípusát mérő, magyar nyelvű kérdőív

A Flow-proneness kérdőívet (Ullén és mtsai., 2012) Gyurkovics Mátéval fordítottuk magyar nyelvre. A kérdőív (melyet a 7.6 melléklet mutat be részletesen) az áramlat-élmény jellegzetes kísérőjelenségeinek gyakoriságára kérdez rá három különböző tevékenység-típus mellett. Ezek a szabadidős tevékenységek, a kötelező tevékenységek (az eredeti svéd kérdőívben a munka, az általunk használt magyar változatban a tanulás), illetve a ház-körüli tevékenységek. Minden tevékenység dimenzióban 7 kérdés ismétlődik, melyek közül az első tétel fordított. A tételekre adott válaszok 5-fokú értékeinek átlagpontszámából határozhatók meg az egyes dimenziók, illetve a főskála átlagpontszáma.

A jelen vizsgálat első fázisában olyan személyektől kértük a kérdőív internetes verziójának kitöltését, akiktől korábbi vizsgálatainkban már vettünk DNS mintát. 148 személy adatait elemezve arra jutottunk, hogy a kérdőív az adott (főként egyetemista) populáció szempontjából adaptációt igényel, így munka, mint kötelező tevékenység helyett a tanulmányokra kérdeztünk rá, illetve elhagytuk a ház körüli teendőkkel kapcsolatos skálát. A kutatás további részében 173 személy papír-ceruza formátumban válaszolt a módosított kérdőív kérdéseire.

A válaszok koherenciáját tesztelő Cronbach-alfa mutató értéke 0,70 volt a flow-fogékonyság főskálájára, a három tevékenység dimenziójának pszichometriai mutatói is hasonlóak voltak, az item-specifikus statisztikai értékeket a 13. táblázat részletezi. A szabadidős tevékenységek közben átélt flow gyakoriságát mérő skála belső konzisztenciáját tesztelő Cronbach-alfa mutató értéke 0,67 volt, a kötelező tevékenységek (munka vagy tanulás) közben átélt tevékenységeké 0,70, a szabadidős tevékenységeké pedig 0,60. Minden tétel item maradék korrelációja megfelelő volt, ezek elhagyásával nem emelkedne meg jelentősen a skálák egészének belső konzisztenciája. Az önbeszámoló alapján a személyek a szabadidős tevékenységek közben tapasztalnak legtöbbször olyanok élményeket, melyek az áramlat-élményt jellemzik. A 317 személy, aki a szabadidős tevékenységek skálára válaszolt, átlagosan

3,7-os értékelést adott az 1-5-ig terjedő skálán. A kötelező (N = 236) és a ház körüli tevékenységek (N = 148) átlagpontszáma alacsonyabb volt, mindkettő 3,5.

Szabadidős tevékenységek Cronbach- α = 0,67	N	Item átlaga	Item szórása	Item maradék korreláció	Cronbach- α az item elhagyásával
item01*	317	3,78	0,91	0,28	0,66
item02	317	3,60	0,97	0,50	0,60
item03	317	3,66	0,92	0,46	0,61
item04	317	3,94	0,88	0,31	0,66
item05	317	3,19	1,02	0,31	0,66
item06	317	3,67	0,87	0,36	0,64
item07	317	4,20	0,76	0,49	0,62

Kötelező tevékenységek Cronbach- α = 0,70	N	Item átlaga	Item szórása	Item maradék korreláció	Cronbach- α az item elhagyásával
item08*	236	3,12	1,10	0,43	0,66
item09	236	3,53	0,95	0,42	0,67
item10	236	3,86	0,92	0,50	0,65
item11	236	4,17	0,81	0,17	0,72
item12	236	3,20	1,07	0,35	0,69
item13	236	3,38	0,90	0,50	0,65
item14	236	3,25	1,04	0,52	0,64

Ház körüli tevékenységek Cronbach- α = 0,60	N	Item átlaga	Item szórása	Item maradék korreláció	Cronbach- α az item elhagyásával
item15*	148	3,78	1,00	0,25	0,58
item16	148	2,99	1,29	0,39	0,53
item17	148	4,04	0,87	0,35	0,55
item18	148	3,97	0,98	0,34	0,55
item19	148	2,84	1,12	0,23	0,59
item20	148	4,09	0,75	0,15	0,60
item21	148	3,02	0,86	0,51	0,49

13. táblázat. A magyar nyelvű Flow-fogékonyság kérdőív skáláinak jellemzői

A skálák itemeinek megjelenési sorrendjét a kérdőívben számozással jeleztem,

* jelzi a fordított pontozású tételeket. A kérdőívet a 7.6 melléklet mutatja be

A nők több flow-élményről számoltak be, a főskálán nők átlaga 3,64, míg a férfiaké 3,47 ($p = 0,001$). A nemi különbség minden tevékenység típus esetében jellemző (14. táblázat).

Flow élmény gyakorisága		N	Átlag	Szórás	Szignifikancia
Szabadidős tevékenységek	férfiak	87	3,57	,56	p = 0,002
	nők	230	3,78	,50	
Kötelező tevékenységek közben	férfiak	66	3,38	,61	p = 0,04
	nők	170	3,55	,57	
Ház körüli tevékenységek közben	férfiak	33	3,38	,54	p = 0,06
	nők	115	3,58	,53	

14. táblázat. A flow-fogékonyság nemi különbségei

A flow-fogékonyság és az életkor összefüggését elemezve nem találtunk szignifikáns összefüggést. A három skála korrelációit a 15. táblázat mutatja be. A szabadidős tevékenységek és a kötelező tevékenységek közben átélt flow-gyakoriság közepesen erős ($r = 0,39$, $p < 0,001$), csak úgy, mint a szabadidős tevékenységek és a ház körüli tevékenységek közben átélt áramlatélmények gyakorisága ($r = 0,36$, $p < 0,001$). Ugyanakkor úgy tűnik, nincs lineáris összefüggés a kötelező tevékenységek és a ház körüli tevékenységek közben átélt flow élmények gyakoriságában. A Flow-fogékonyság összpontszámával minden tevékenység skálaértéke erősen korrelál.

A flow élmények gyakorisága	Szabadidős	Kötelező	Ház körüli
Szabadidős tevékenységek közben			
Kötelező tevékenységek közben	$r = 0,39^{**}$ (N = 232)		
Ház körüli tevékenységek közben	$r = 0,36^{**}$ (N = 148)	ns (N = 65)	
Mindhárom tevékenység közben	$r = 0,82^{**}$ (N = 317)	$r = 0,81^{**}$ (N = 236)	$r = 0,74^{**}$ (N = 148)

15. táblázat. A Flow-fogékonyság egyes dimenzióinak korrelációja

^{**}p < 0,001.

Az eredmények alapján a nem mint kovariáns szerepel a pszichogenetikai asszociáció vizsgálatokban, illetve az egyes tevékenységtípusokban jellemző flow-fogékonyság genetikai összefüggéseit a nemek almintában is elemeztük.

3.5.3 Kandidáns dopaminerg D2-es és D4-es receptor gén polimorfizmusok

A flow-élménnyel kapcsolatban a D2-es dopamin receptor *TaqIA* polimorfizmusának genotipizálása és a DRD4 VNTR meghatározása a korábbiakban alkalmazott módszerek szerint történt (3.3.3 fejezet). A DRD2 957CT (rs6277) mérésére valós idejű PCR módszert alkalmaztuk. A genotípust meghatározó módszerek ellenőrzése céljából összehasonlítottuk a mért allél frekvenciákat a 3.1.1 fejezetben bemutatott, Hardy–Weinberg egyensúly alapján számolt elméleti gyakorisági értékekkel (16. táblázat). Eredményeink igazolták a pszichogenetikai elemzésekben alkalmazott genotípus profil megbízhatóságát.

Kandidáns gén*	Polimorfizmus	Genotípus	N	Mért gyakorisági érték (%)	Elméleti gyakorisági érték** (%)	Khi ² próba
DRD4	VNTR	4 4	158	69,3	69,4	p = 0,99
		4 7	64	28,1	27,8	
		7 7	6	2,6	2,8	
DRD2	<i>TaqIA</i> (rs1800497)	CC	170	70,8	70,1	p = 0,73
		CT	62	25,8	27,2	
		TT	8	3,3	2,6	
DRD2	957CT	CC	70	21,8	21,8	p = 0,99
		CT	160	49,7	49,8	
		TT	91	28,3	28,4	

16. táblázat. A flow-fogékonysággal kapcsolatban tesztelt dopaminerg polimorfizmusok

*A gének teljes nevét lásd az 1. és 2. táblázatokban. **Az allélgyakoriságokból a Hardy–Weinberg egyensúly alapján kiszámolt elméleti gyakoriság. A DRD4 VNTR esetében csak a két leggyakoribb allél három genotípusának gyakoriság értékei vannak feltüntetve (a táblázatban nincsenek feltüntetve a ritkább allélok genotípusai, melyek nyers gyakorisági értékei: 22: 3db, 23: 5db, 24: 34db, 26: 1db, 27: 10db, 33: 2db, 34: 9db, 36: 1db, 37: 3db, 45: 5db, 46: 2db, 48: 5db, 57: 1db, 67: 1db, 78: 1db.)

A 321 fős teljes minta mellett a pszichogenetikai elemzésben használt egyes tevékenység típusok kisebb létszámú almintáinak Hardy–Weinberg elemzése is alátámasztotta a használt genotípusok megbízhatóságát: a genotípusok elméleti és a mért gyakorisági eloszlását összehasonlító Khi négyzet próba eredménye egyik minta esetében sem volt szignifikáns.

A genetikai adatok megbízhatósága szempontjából azt is teszteltük, hogy a genotípus gyakoriság értékek különböznek-e a nemek, vagy a kérdőív kitöltés típusa szerint megosztott almintákban. Az eredmények nem mutattak szignifikáns eltérést a genotípusok gyakorisági értékeiben egyik szempont szerinti csoportosításban sem.

3.6 IV. vizsgálat: A temperamentum és a hangulat integrált elemzése

Az impulzivitás, a temperamentum és a hangulati dimenziók együttes elemzésének ötletét a jelen disszertáció megírása közben felmerült kérdések ihlették. Az elemzésekben felhasznált kérdőíves adatokat 1998 és 2015 között, folyamatosan gyűjtöttük (lásd részletesen a 0. módszerek fejezet bevezetőjében). A kérdőíves adatok mintavétel és résztvevők szerinti megoszlását a 17. táblázat szemlélteti.

		Összes résztvevő	Kérdőíves adatok		
			TCI	BIS	HADS
Mintavétel	1. TT minta (1998-2000)	8,3% (154)	14,5% (154)	0,1% (1)	0,1% (1)
	2. IZ-NC minta (2007-2011)	31,7% (591)	13,3% (141)	34,6% (565)	34,4% (587)
	3. RC minta (2009-2010)	15,3% (284)	-	17,3% (283)	16,7% (284)
	4. SA-SB minta (2011-2014)	44,7% (833)	72,1% (764)	48,0% (783)	48,99% (833)
Résztvevők	érdeklődő önkéntes	29,3% (546)	27,9% (295)	22,7% (371)	22,9% (390)
	pszichológus hallgató	11,8% (219)	-	13,2% (215)	12,8% (218)
	rendőr hallgató	15,2% (284)	-	17,3% (283)	16,6% (284)
	hallgatók és az általuk bevont önkéntesek	43,7% (813)	72,1% (764)	46,8% 763	47,7% (813)
Összesen		1862	1059	1632	1705

17. táblázat. Az összevont adatbázis résztvevőinek megoszlása az egyes minták és a felvett kérdőívek szerint

TCI: a Temperament and Character Inventory kérdőív Bánki M. Csaba által készített magyar fordítása. BIS: a Barratt Impulzivitás Skála BIS-11 verziójának magyarra fordított változata. HADS: a Hospital Anxiety and Depression Scale magyar verziója.

A Temperament and Character Inventory (TCI) kérdőív Bánki M. Csaba által készített (Rózsa és mtsai., 2005) magyar fordítását használtuk az újdonságkeresés, ártalomkerülés, jutalomfüggőség és kitartás temperamentum dimenziók mérésére. 295 személy töltötte ki a TCI kérdőív hosszabb verzióját, míg több mint 760 személy a rövid, 56 tételes TCI kérdőív kérdéseire válaszolt. Több mint 1500 személytől rendelkezünk a Barratt Impulzivitás Skála BIS-11 verziójának magyarra fordított változata alapján felmért impulzivitás, illetve a

szorongás és a depresszió jellemzőit leíró önbeszámolóval (Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS), mely kérdőívek módszertani részleteit a 3.3 és a 3.4 fejezet mutatja be.

Mindhárom kérdőív adatainak nagy része az utolsó adatfelvételi hullám során gyűjtött (SA-SB) mintákból származik, akik szinte kizárólag fiatal egyetemisták voltak (pszichológus hallgatók, illetve az általuk bevont, többnyire szintén felsőoktatásban tanuló hallgatók). Ez a 800 fős minta nem szerepel a korábbi fejezetben bemutatott, már publikált asszociációs vizsgálatokban, mivel az adatok jelentős része 2011 után került felvételre.

Kérdőívek és skálák	Item Skála		Alapstatisztikák					Reliabilitás	
			N	min	max	Átlag	Szórás	N	Cronbach-alfa
Személyiségvonások	112 tételes TCI Újdonságkeresés	40 0-1	295	3	40	21,6	6,3	293	0,80
	112 tételes TCI Ártalomkerülés	35 0-1	295	0	31	13,9	6,2	293	0,83
	112 tételes TCI Jutalomfüggőség	24 0-1	295	4	23	15,8	4,0	294	0,71
	112 tételes TCI Kitartás	8 0-1	295	0	8	4,3	2,2	294	0,71
	56 tételes TCI Újdonságkeresés	8 1-5	764	11	40	24,0	5,3	764	0,71
	56 tételes TCI Ártalomkerülés	6 1-5	763	6	30	16,6	4,4	763	0,67
	56 tételes TCI Jutalomfüggőség	8 1-5	762	13	40	28,5	5,0	762	0,67
	56 tételes TCI Kitartás	5 1-5	762	5	25	16,7	3,8	762	0,77
	BIS Figyelmi impulzivitás	8 1-4	1632	8	30	17,2	3,8	1624	0,70
	BIS Motoros impulzivitás	11 1-4	1633	11	35	20,5	4,0	1620	0,62
	BIS Tervezés hiánya	11 1-4	1633	12	38	22,3	4,3	1623	0,64
Hangulat	HADS szorongás	7 0-3	1705	0	21	6,2	3,6	1701	0,77
	HADS depresszió	7 0-3	1705	0	20	2,8	2,7	1701	0,70

18. táblázat. Az új endofenotípusok kialakításához felhasznált skálák jellemzői

A TCI, a BIS és a HADS kérdőívek skáláinak legfontosabb jellemzőit, illetve a jelen vizsgálatban résztvevő személyek önbeszámolón alapuló skálapontszámainak alapstatisztikáit és a skálák reliabilitás mutatóit a 18. táblázat foglalja össze.

A skálák megbízhatóságát Cronbach-alfa mutatók alapján ellenőriztük (lásd a 18. táblázat jobb oldali oszlopában), melyek eredménye arra utal, hogy azok megbízhatóan mérik az adott temperamentum vonásokat és hangulati jellemzőket. Ezek a skálák tehát alkalmasak lehetnek arra, hogy faktorelemzés alapján definiált összevonásukkal genetikai elemzésre alkalmas endofenotípus dimenziókat határozzunk meg.

Az új, lehetséges endofenotípusok kialakításának lépésekeit az eredmények részben tárgyalom (4.1.4.1 fejezet). A reaktivitás, visszahúzódás és motiváció újonnan létrehozott dimenzióinak pszichogenetikai asszociáció elemzéséhez két alapvető szempont alapján választottuk ki a kandidáns géneket. Egyrészt korábbi eredményeinkre alapozva teszteltünk minden olyan polimorfizmust, mely szignifikáns asszociációt mutatott valamely, az új endofenotípusokat felépítő skálával. Másrészt csak akkor végeztük el az asszociáció elemzést, ha legalább 500 személy érvényes genotípus és fenotípus adattal rendelkezett. E kritériumoknak öt dopaminerg és három szerotonerg gén polimorfizmusai feleltek meg, az elemzés eredményeit a 31. táblázat részletezi.

3.7 V. vizsgálat: A hipnózis iránti fogékonyság kandidáns génjei

Az V. vizsgálat¹⁶ adatfelvételét a Magyary Zoltán posztdoktori ösztöndíjpályázatom egy éves kutatási programjának keretei között végeztük el a 2005–2006-os tanévben Bányai Éva és Varga Katalin hipnózis munkacsoportjával kollaborációban. A legfontosabb eredményeket a Hipnózis XVII. Nemzetközi Konferenciáján, illetve a Pszichiátriai Genetika XIV. Világkongresszusán tartott előadásokban mutattam be. Emellett a disszertációban bemutatott eredményeket a hipnózis szakterületén talán legjelentősebb nemzetközi folyóiratban publikáltuk (Szekely és mtsai., 2010). A kutatás legfontosabb kérdése az volt, hogy a leggyakrabban vizsgált, dopaminerg kandidáns génváltozatok közül melyek vesznek részt a hipnózis iránti fogékonyság vonás átörökítésben.

¹⁶ Témátámogatások: Magyary Zoltán posztdoktori ösztöndíj, MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj.

3.7.1 Minta és eljárás

A csoport helyzetben mért hipnózisban 162 személy vett részt, melyek közül 158 18-33 éves résztvevő rendelkezett érvényes hipnabilitási mérőszámmal (4 személy különböző okokból nem fejezte be a hipnózist). Közülük 127 személy rendelkezett minden tesztelt polimorfizmusra és fenotípusos változóra érvényes adattal, átlagéletkoruk 22,9 ($\pm 4,1$). Nemi megoszlásuk 26% férfi és 74% nő.

3.7.2 Eszközök: A hipnabilitás csoporthelyzetben mért endofenotípusa

A személyek hipnabilitását a jelen vizsgálatban csoporthelyzetben mértük fel. A WSGC-t, azaz a Waterloo-Stanford Szuszeptibilitási Csoportskálát Bowers és munkatársai fejlesztették ki az SHSS:C diádikus verziója alapján (1998). A mérőeszköz magyar nyelvű adaptációját intézetünkben Gősiné Greguss Anna készítette el (1999). A 6-12 fős, csoportos indukciós eljárás során egy képzett hipnotizőr olvasta fel a standard szuggesztiókat, miközben egy másik hipnotizőr a szupervíziót végezte. Jelen volt továbbá 2-4 képzett megfigyelő is, akik a hipnotizált személyek szuggesztiókra adott viselkedéses válaszait pontozták, ebből számoltuk ki a megfigyelői csoportskála objektív mutatóját. A megfigyelők pontozási rendszerében szuggesztióként 1 pontot kapott a személy, ha végrehajtotta a próbát, illetve 0 pontot, ha azt nem hajtotta végre. A 12 szuggesztió pontszámainak összege a WSGC megfigyelői csoportskála, mely 0-12ig változhat. A hipnózist követően a hipnotizált személy szubjektív élményeit maga is skálázta egy standardizált kérdőív alapján (Kirsch, Milling, és Burgess, 1998), melyből szintén egy 0-12 pontig terjedő skálaérték számolható ki. Így a hipnózis iránti fogékonyság megfigyelők által megítélt skálaértékei és a szubjektív (önbeszámolón alapuló) mérőszámai összevethetők.

A vizsgálatunkban részt vett férfiak és nők WSGC átlagpontszámait a 19. táblázat mutatja be. A nők átlagpontszáma ugyan fél ponttal magasabb, de sem a megfigyelői, sem a szubjektív skála alapján nem volt szignifikáns eltérés a nemek átlagpontszámait között. Mindkét skála pontszámait 0-11ig változtak, ebben a mintában nem volt 12-es hipnabilitású személy, mely a legmagasabb WSGC pontérték.

WSGC csoportskála		N	Átlag	Szórás	Szignifikancia
<i>megfigyelői pontszám</i>	férfiak	33	4,4	2,7	ns
	nők	94	5,0	2,5	
<i>szubjektív pontszám</i>	férfiak	33	4,0	2,7	ns
	nők	94	4,4	2,5	

19. táblázat. A hipnabilitást mérő WSGC csoportskála átlagértékei nem bontásban

A hipnózis iránti fogékonyság egyik mérőszám alapján sem mutat összefüggést a korrallal (a korreláció értéke egyik csoportskála esetében sem szignifikáns, nullához közeli). Ugyanakkor szignifikáns eltérést mutatott a megfigyelői és a szubjektív skálaértékek átlaga. Az átlagos megfigyelői skálaértékek az összetartozó mintás t-próba alapján tesztelve mind a férfiaknál ($p = 0,035$), mind pedig a nőknél ($p = 0,001$) szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint az átlagos szubjektív pontszámok. A két skála együtt járása igen magas, a Pearson-féle korrelációs együttható értéke a teljes mintára $0,896$ ($p < 0,001$).

A vizsgálatban alkalmazott WSGC megfigyelői csoportskála alapján mért átlagos hipnabilitás: $4,84 (\pm 2,57)$ alacsonyabb, mint a hipnózis iránti fogékonyság korábbi pszichogenetikai vizsgálatában (Lichtenberg és mtsai., 2004) alkalmazott SHSS:C diádikus skála átlaga: $5,77 (\pm 2,80)$. A két átlag egymintás t-próba alapján szignifikánsan különbözik $t(126) = -4,075$ ($p < 0,001$).

A szuggesztiók pszichometriai jellemzőit 20. táblázat mutatja be. A Waterloo-Stanford Szuszeptibilitási Csoportskála magyar verziójának megfigyelői és szubjektív skáláit felépítő 12 hipnózis indukció konzisztensen méri ezeket a konstruktumokat: A 127 résztvevő nyers pontszámai alapján a megfigyelői skála Cronbach-alfa mutatója $0,685$, a szubjektív skáláé $0,693$. Mindkét skálán jellemző, hogy az első és utolsó szuggesztiók item-maradék korrelációja a többi item értékeihez viszonyítva alacsonyabb ($0,1-0,2$ körüli, lásd a táblázatban félkövérrel szedve). Ez azt jelzi, hogy e próbák viselkedései, illetve szubjektíven megélt eredménye nem annyira konzisztens a hipnabilitás skálát felépítő többi próba eredményével. Azonban mivel e szuggesztiók elhagyásával nem emelkedne jelentősen a skála egészének konzisztenciáját jellemző Cronbach-alfa érték, a nemzetközileg standard, egészszleges skálapontszámot használtuk a pszichogenetikai elemzésekben.

Szuggesztíó	A megfigyelői értékelés mutatói				A szubjektív értékelés mutatói			
	Item átlaga	Item szórása	Item maradék korreláció	Cronbach- α az item elhagyásával	Item átlaga	Item szórása	Item maradék korreláció	Cronbach- α az item elhagyásával
1. (kar-süllyedés)	0,80	0,41	0,21	0,68	0,43	0,50	0,18	0,70
2. (kézmozgás)	0,55	0,50	0,31	0,67	0,58	0,50	0,23	0,69
3. (szűnyog élmény)	0,29	0,46	0,30	0,67	0,20	0,41	0,32	0,68
4. (íz-élmény)	0,42	0,50	0,42	0,65	0,46	0,50	0,44	0,66
5. (karmerevedés)	0,70	0,46	0,38	0,66	0,65	0,48	0,40	0,66
6. (álom)	0,31	0,46	0,30	0,67	0,28	0,45	0,32	0,68
7. (kar- mozdúthatatlanság)	0,51	0,50	0,48	0,64	0,46	0,50	0,51	0,65
8. (életkor regresszió)	0,48	0,50	0,29	0,67	0,48	0,50	0,34	0,67
9. (zenehallucináció)	0,17	0,38	0,42	0,65	0,15	0,36	0,42	0,67
10. (negatív vizuális élmény)	0,13	0,34	0,33	0,67	0,13	0,33	0,33	0,68
11. (poszthipnotikus automatikus írás)	0,22	0,42	0,29	0,67	0,20	0,41	0,28	0,68
12. (poszthipnotikus amnézia)	0,26	0,44	0,16	0,69	0,25	0,44	0,20	0,69

20. táblázat. A WSGC 12 hipnózis indukciójának pszichometriai jellemzése

Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy a WSGC csoportskála megfigyelői pontszáma koherens, a hipnózis iránti fogékonyság megbízható mérőeszköze, mely szoros kapcsolatot mutat az egyén szubjektív értékelésével. Így ez a mérőszám lehetséges endofenotípusként alkalmazható a pszichogenetikai vizsgálatokban, a fenotípusos jelleg nemtől és kortól független. Mintánkban ez mérőszám a diádikus helyzethez képest alacsonyabb átlagot mutat valószínűleg azért, mert ebben a vizsgálatban nem volt 12 pontos, magas hipnabilitást mutató személy. Azonban a szakirodalmi adatokhoz képest tapasztalt eltérés az átlagpontszámok abszolút értékeiben feltételezhetően nem befolyásolják a pszichogenetikai asszociáció eredményeket, mivel egy adott csoport fenotípusos eloszlását kapcsoljuk ugyanazon csoport polimorfizmusaihoz.

3.7.3 Kandidáns dopaminerg polimorfizmusok

A hipnózis örökletességét megalapozó kandidáns géneket valószínűleg azok között a gének közt kell keresnünk, melyek az idegi működés bonyolult rendszerét modulálják. Ezek közül a szakirodalomban a dopamin bontó COMT enzim génjének Val/Met polimorfizmusát tanulmányozták a legrészletesebben (lásd részletesen a 2.4.4.1 fejezetben). A COMT polimorfizmus mellett további három dopaminerg génváltozat (DRD4 VNTR, DRD4–521 CT, DRD2/ANKK1 *TaqIA*, lásd részletesen a 2.3.3.1 fejezetben) szerepét is megvizsgáltuk, mivel

ezek a hipnabilitással szorosan összefüggő kognitív jellemzők örökletes faktorai szakirodalmi adatok vagy korábbi kutatások alapján (2.4.4.2 fejezet).

A vizsgált gének egyes változatainak Hardy–Weinberg egyensúlya a genetikai adatok megbízhatóságát igazolja (3.1.1 fejezet). A 21. táblázat adatai alapján a mintában tapasztalt, illetve a Hardy–Weinberg törvény alapján számolt genotípus gyakoriságok jól egyeznek (az eloszlások eltérését tesztelő χ^2 -próba nem mutat szignifikáns különbségeket). Ez az eredmény a mintavétel és a genetikai analízis megbízhatóságát igazolja.

A génváltozatok nemi megoszlása egyik polimorfizmus esetében sem különbözött szignifikánsan, így genotípus gyakoriságbeli eltérések nem indokolják a nem mint kovariáns használatát az asszociáció elemzésekben alkalmazott variancia analízis során.

A pszichogenetikai asszociációk elemzésénél a szakirodalomban elterjedt nincs 7-es / van 7-es felosztást alkalmaztam a DRD4 VNTR genotípusok esetében (lásd 3.1.2). A DRD2/ANKK1 *TaqIA* T allélja igen ritka, így ezekben az asszociáció elemzésekben a szakirodalomban általánosan alkalmazott, összevont genotípus kategóriákat alkalmaztam (T nincs / T van).

Kandidáns gén*	Polimorfizmus	Genotípus	N	Mért gyakorisági érték (%)	Elméleti gyakorisági érték** (%)	χ^2 próba
DRD4	VNTR	4 4	55	61,8	62,7	p = 0,86
		4 7	31	34,8	32,9	
		7 7	3	3,4	4,3	
	–521 CT (rs1800955)	CC	28	22,0	23,1	p = 0,90
		CT	66	52,0	49,9	
		TT	33	26,0	27,0	
DRD2/ ANKK1	<i>TaqIA</i> (rs1800497)	CC	88	69,3	70,3	p = 0,69
		CT	37	29,1	27,1	
		TT	2	1,6	2,6	
COMT	Val/Met (rs4680)	Met/Met	30	23,6	24,6	p = 0,91
		Met/Val	66	52,0	50,0	
		Val/Val	31	24,4	25,4	

21. táblázat. A hipnabilitással kapcsolatban vizsgált génváltozatok gyakorisága

*A gének teljes nevét lásd az 1. és 2. táblázatokban. **Az allélgyakoriságokból a Hardy–Weinberg egyensúly alapján kiszámolt elméleti gyakoriság. A DRD4 VNTR esetében csak a két leggyakoribb allél három genotípusának gyakoriság értékei vannak feltüntetve (a táblázatban nem tüntettük fel a ritkább genotípusokat, melyek nyers gyakorisági értékei: 23: 1db, 24: 19db, 27: 9db, 34: 2db, 37: 3db, 45: 2db, 57: 1db, 78: 1db.)

3.8 VI. vizsgálat: A kognitív teljesítmény és a dopaminerg rendszer polimorfizmusai

Az, hogy egy vizsgálati személy milyen gyorsan reagál egy reakcióidő vizsgálat során, nyilvánvalóan egyéni adottságoktól is függ, egyeseknek például tipikusan gyorsabb, míg másoknak lassabb a válaszidejük. Vannak olyanok, akik töretlen lendülettel képesek több száz próbát megoldani egy monoton tesztben, mások erre képtelenek.

Korábbi pszichogenetikai asszociáció eredményeink azt mutatták, hogy a DRD4 gén kódoló régiójában található 7-es típusú VNTR változat alacsonyabb kitartás pontszámokkal függ össze, de ez az összefüggés csak a férfiakban volt kimutatható, nőkben nem (Szekely, Ronai, és mtsai., 2004), melynek lehetséges okait a 2.4.2.2 fejezetben részleteztem. Ezekkel a tapasztalatokkal felvértezve, és David Balota (Washington Egyetem) munkacsoportjánál tett látogatásom alkalmával fogalmazódott meg bennem egy érdekes pszichogenetikai vizsgálat koncepciója. Elképzelésem szerint a standardizált válaszügy, mely a különböző, kognitív feladatokban mért reakcióidő adatokból alakítható ki, a 2.4.4.2 fejezetben bemutatott információfeldolgozási sebesség faktor hasznos mérőszáma lehet. Ennek egyéni különbségeit, mint lehetséges endofenotípust, a dopaminerg polimorfizmusokkal összefüggésben teszteltük.

3.8.1 Minta és eljárás

Ezt az elemzést olyan magyar, fiatal felnőtt személyek adatai alapján teszteltük (TT, IZ és NC minták), akik 1998-2010-ig részt vettek a Pszichogenetikai Kutatócsoportban zajló reakcióidő vizsgálatokban, valamint hozzájárultak a fájdalommentes DNS mintavételhez is¹⁷. A résztvevők szűrése kizárólag az önbevalláson alapuló, esetleges pszichiátriai kezelési előzmény alapján történt. Jellemzően a felsőoktatási tanulmányokat végző, lelkes pszichológus, bölcsész és orvosegyetemi hallgatók jelentkeztek a vizsgálatokra. A sikeresen izolált DNS-el és fenotípus adattal rendelkező 245 személy nemi aránya 26% férfi és 74% nő, életkoruk 18-33 éves korig változott, az átlagéletkor 22.9 (± 4.1) év volt.

¹⁷ Tématámogatások: NATO-LST.CLG.977502 (2000-2002); OTKA-K48576 (2005-2008); Magyary Zoltán posztdoktori ösztöndíj (2005-2006); MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (2007-2011); NIH-FIRCA-1R03TW007656-01A1 (2007-2010).

3.8.2 Eszközök

3.8.2.1 A résztvevők egyéni kognitív teljesítményét mérő feladatok

A pszichogenetikai vizsgálatokhoz hat kognitív reakcióidő feladat adatait használtuk fel. Minden személy csak egy feladatban vett részt. A *Simon feladat* egy egyszerű inger-válasz helyzetben méri a figyelmi teljesítményt, pontosabban az irreleváns ingerek gátlásának képességét (Simon, 1969). A disszertációban bemutatott verziót Prof. David Balota (Washington University, St. Louis) kognitív pszichológiai csoportja dolgozta ki egy figyelmi battéria részeként az Alzheimer kórban szenvedő betegek kognitív teljesítményének felmérésére (Castel, Balota, Hutchison, Logan, és Yap, 2007). Ebben az egyszerű feladatban a résztvevők (N = 123) gombnyomással jelezték a képernyőn megjelenő célinger (jobbra vagy balra mutató nyíl) irányát, függetlenül attól, hogy az a képernyőn hol jelent meg (jobb, vagy baloldalon). A Simon feladat jelen vizsgálatban alkalmazott magyar adaptációjának részletes leírását a dolgozat 7.9 melléklete tartalmazza.

A többi résztvevő (N = 122) öt kognitív feladat (lásd 22. táblázat) valamelyikét végezte el egy beszéd folyamatokat vizsgáló, interkulturális kutatás standardizáló eljárásának részeként (Szekely, Jacobsen, és mtsai., 2004). Ők vagy magyar nyelven neveztek meg egy random módon bemutatott, több száz képből álló sorozatot, vagy a képekre adott leggyakoribb válaszok szókiolvasási illetve szóismétlési feladataiban vettek részt. A magyar résztvevőkkel végzett vizsgálat eredeti célja az volt, hogy egy kiterjedt képi ingeranyag interkulturális standardját hozzuk létre magyar nyelven (lásd: <https://crl.ucsd.edu/experiments/ipnp/>). A kutatás további célja az volt, hogy a vizsgálat résztvevőitől gyűjtött szájnyalakahártya minták alapján elvégezzük a válaszügy egyéni különbségeinek genetikai asszociáció elemzését.

A vizsgálat során a személyek egy képernyő előtt ültek, fejükön fejhallgató, válaszaikat mikrofon segítségével rögzítettük. Az öt feladatban az alábbi ingerek és modalitások valamelyike szerepelt (lásd 22. táblázat): látott képek (melyek cselekményeket ábrázoltak), látott szavak (tárgyak illetve igék), hallott szavak (tárgyak illetve igék). A 30-60 perces feladatok során a személyeket arra kértük, hogy hangosan, röviden, egy vagy két szóval nevezzék meg a képernyőn megjelenő képeket, vagy olvassák ki a képernyőn megjelenő szavakat, illetve ismételjék meg a hallott szavakat amilyen gyorsan csak tudják. A válaszokat

rövid (1-2 másodperces intervallumon belül random váltakozó) szünet után újabb inger követte¹⁸. Egy feladatban csak egyféle inger és instrukció szerepelt.

3.8.2.2 A fenotípusos adatok jellemzése és a feladat-független reakcióidő endofenotípusa

Az asszociáció elemzésekhez a nyers reakcióidő adatokból csak a pontosan regisztrált, helyes válaszokat tartottuk meg. A hat feladat legfontosabb jellemzőit a 22. táblázat foglalja össze.

<i>A feladatok jellemzői</i>			<i>N</i>	<i>Reakcióidő (ms)</i>	
<i>Feladat</i>	<i>Inger típusa</i>	<i>Válasz típusa</i>		<i>Átlag</i>	<i>Szórás</i>
Simon feladat	nyilak	gombnyomás	123	513	71
Szókiolvasási feladat igékkel	látott szavak	verbális válasz	15	499	48
Szókiolvasási feladat főnevekkel	látott szavak	verbális válasz	14	501	56
Szóismétlési feladat igékkel	hallott szavak	verbális válasz	30	830	148
Szóismétlési feladat főnevekkel	hallott szavak	verbális válasz	29	845	129
Képmegnevezési feladat igékkel	képek	verbális válasz	34	1387	226

22. táblázat Az asszociációelemzésekhez használt kognitív feladatok jellemzői

Az átlag és szórás értékek ezredmásodpercben (ms) vannak megadva. A genetikai asszociáció elemzések eredményeinek bemutatásánál (4.2.2 fejezet) a hat feladatot az itt bevezetett rövidítésekkel jelöltem.

A Simon feladatban ez azt jelenti, hogy a személy helyesen a jobb, vagy a bal gombot nyomta le a jobbra vagy balra mutató nyilat ábrázoló inger megjelenését követő 5 másodpercben. A szókiolvasási és szóismétlési feladatokban arra is ügyeltünk, hogy a helyes válasz reakcióidejét valóban pontosan a szó kimondásának kezdetén regisztráltuk-e¹⁹.

¹⁸ A soron következő inger bemutatását megelőző, random módon váltakozó idejű szünet elősegíti a személy figyelmi orientációját, és meggátolja a válaszadás ritmusának automatizálódását, mely a reakcióidő mérést torzítaná. A vizsgálat módszertani aspektusait részletesen bemutató közlemény: (Szekely és mtsai., 2003).

¹⁹ A választ érzékelő mikrofon egyes esetekben a választ megelőző levegővételre reagált, vagy csupán a válasz második, vagy harmadik szótagjának elhangzásakor rögzítette a reakcióidőt. Ezt a személy mögött ülő kísérletvezető regisztrálta a számítógép képernyőjének szélén megjelenő hangdetektálási jelzések alapján. Az ilyen pontatlan reakcióidővel rögzített válaszokat nem tartottuk meg. A vizsgálat módszertani aspektusainak részleteit bemutató közlemény: (Szekely és mtsai., 2003).

A képmegnevezési feladatban a helyes válasz bármilyen értelmes kifejezés lehetett, például a 2. ábra cselekményt ábrázoló képét legtöbbször a „tüsszent” szóval nevezték meg, de előfordult más, a képet helyesen leíró válasz is, pl. „tüsszög”, „köhög”, „prüszköl”, vagy „hacizik”. Itt tehát megtartottunk minden pontosan regisztrált, az adott képet röviden leíró választ, még akkor is, ha az nem a képet leíró legmegfelelőbb kifejezés volt.



2. ábra. A képmegnevezési feladat egy ingere

Az asszociáció elemzések első lépésében feladatonként teszteltük a DRD4 VNTR és a reakcióidő összefüggését. Azonban egy-egy feladatban esetenként csak kevés személy vett részt, ezért nem különböztettük meg a feladatokat szófajonként ott, ahol ezt a statisztikai elemzés nem indokolta. Például az igékkel és főnevekkel végzett szókiolvasási feladatok átlagos reakcióideje nagyon hasonló volt (ezeket a feladatokat a 22. táblázatban világosszürke háttér jelzi), ezért ezeket egy feladatként kezeltük az egyéni különbségek genetikai hátterének elemzésénél. Hasonlóképpen jártunk el az igékkel és főnevekkel végzett szóismétlési feladatok esetében is, mivel a mintában tapasztalt átlagos reakcióidők között itt sem volt szignifikáns különbség (sötétszürke háttérrel kiemelve az 22. táblázatban).

Az asszociáció elemzések második lépésében egy olyan endofenotípust hoztunk létre, mely a feladat típusától független skálán méri a személy információ feldolgozási sebességét. A cél az volt, hogy minden személyt a általa végzett feladat során mért összes válaszában átlagos reakcióidejével jellemezzük. Az egyes feladatok átlagos válaszadási ideje azonban eltérő volt. Ezért a személyenként átlagolt reakcióidő értékeket feladatonként standardizáltuk. Így minden személy esetében kaptunk egy egyénre jellemző reakcióidő mérőszámot, mely feladattípustól függetlenül azt jelzi, hogy a személy általában hány ezredmásodperc alatt volt képes helyes válaszokat adni. Ez mérőszám a feladat-független válaszügyességi lehetséges endofenotípusa.

3.8.2.3 Kor és nem mint a kognitív teljesítményt befolyásoló tényezők

A kognitív feladatokban résztvevők átlagos reakcióidő teljesítménye nem volt lineáris kapcsolatban az életkorukkal (a korrelációs értékek nullához közeli voltak mind a nyers, mind pedig a standardizált reakcióidő adatoknál). Ennek oka valószínűleg az, hogy a személyek zöme (80%-uk) 18-25 éves volt. Ugyanakkor a hat feladatból kettő esetében szignifikáns különbségek mutatkoztak a férfiak és a nők egyéni teljesítményében: A *Simon* figyelmi feladatban, ahol a személyek gombnyomással reagáltak, a férfiak átlagosan 42ms-al voltak gyorsabbak, mint a nők $t(122) = -2.966$, ($p = 0,004$). A verbális feladatok közül pedig

a főnevekkel végzett szókiolvasási feladat mutatott szignifikáns eltérést a nemek összehasonlításánál: a férfi résztvevők átlagosan 84 ezredmásodperccel válaszoltak lassabban $t(12) = 4.291$, ($p = 0,001$), mint a nők. Ezek az eltérések indokolták, hogy a pszichogenetikai elemzésekben a nemet mint kovariánst figyelembe vegyük.

3.8.3 *Kandidáns dopaminerg génváltozatok*

A vizsgálatban szereplő kandidáns dopaminerg génváltozatokat a szakirodalmi adatok alapján választottuk ki. Ezeket a genetikai polimorfizmusokat az ADHD előfordulásával és a kognitív funkciók működésével is kapcsolatba hozták (lásd 2.4.4.2 fejezet). A DRD4 VNTR polimorfizmus mellett a DRD4 gén egyik másik polimorfizmusát (–521 CT) is bevontuk a vizsgálatba. Teszteltük továbbá a D2-es dopamin receptor DRD2/ANKK1 *TaqIA* polimorfizmusát, valamint a dopamin bontó COMT Val/Met génvariánsait. A genotípusok meghatározása a Semmelweis Egyetem Molekuláris Genetikai Laboratóriumában történt.

A vizsgálatban mért polimorfizmusok génváltozatainak eloszlását az 23. táblázat összegzi. A mintavétel valamint a genetikai módszerek megbízhatóságát igazoló Hardy–Weinberg egyensúlyt (3.1.1 fejezet) minden vizsgált polimorfizmus esetében igazoltuk a mért gyakoriság értékek és az allélfrekvenciák alapján számított, várt gyakoriságértékek összehasonlításával. A Khi2-próba eredményei alapján egy esetben sem különböztek szignifikánsan a mért és a Hardy–Weinberg egyensúly alapján számolt genotípus gyakorisági értékek. A DRD2/ANKK1 *TaqIA* polimorfizmusok esetében tendenciózus eltérést tapasztaltunk a mért, illetve a számolt gyakorisági értékekben. Ennek oka az, hogy a ritka T allélt homozigóta formában a mintában csupán 2 személy hordozta, míg e változat elméleti gyakorisága 7. Ezért az asszociáció elemzésekben a összevont genotípus kategóriákat alkalmaztuk (T nincs/T van) a szakirodalomnak megfelelően.

Kandidáns gén*	Polimorfizmus	Genotípus	N	Mért gyakorisági érték (%)	Elméleti gyakorisági érték** (%)	Khi ² próba
DRD4	VNTR	4 4	114	62,6	63,9	p = 0,56
		4 7	63	34,6	32,1	
		7 7	5	2,8	4,0	
	-521 CT (rs1800955)	CC	43	19,5	20,7	p = 0,76
		CT	115	52,0	49,6	
		TT	63	28,5	29,7	
DRD2/ ANKK1	TaqIA (rs1800497)	CC	160	65,9	68,1	p = 0,06
		CT	81	33,3	28,9	
		TT	2	0,8	3,0	
COMT	Val/Met (rs4680)	Met/Met	73	30,7	30,1	p = 0,93
		Met/Val	115	48,3	49,5	
		Val/Val	50	21,0	20,4	

23. táblázat. A kognitív működéssel kapcsolatban vizsgált génváltozatok gyakoriság értékei

*A gének teljes nevét lásd az 1. és 2. táblázatokban. **Az allélgyakoriságokból a Hardy–Weinberg egyensúly alapján kiszámolt elméleti gyakoriság. A DRD4 VNTR esetében csak a két leggyakoribb allél három genotípusának gyakoriság értékei vannak feltüntetve (a táblázatban nem tüntettük fel a ritkább genotípusokat, melyek nyers gyakorisági értékei: 22: 2db, 24: 31db, 27: 7db, 28: 1db, 34: 7db, 37: 8db, 38: 1db, 45: 2db, 46: 1db, 48: 2db, 78: 1db.)

3.9 VII. vizsgálat: A hosszú élettartam és a DRD4 VNTR

Érdekes közlemény keltette fel a figyelmünket nemrég (Grady és mtsai., 2013), melyben az általunk is sokat vizsgált DRD4 VNTR 7-es allélját az élettartammal hozták összefüggésbe amerikai populációban. Mivel rendelkezésünkre állt az elmúlt két évtizedben, munkacsoportunk által összegyűjtött, több mint másfél ezer, egészséges személy DRD4 VNTR polimorfizmusa (TT, IZ-NC, RC és SA-SB minták),²⁰ érdemesnek tűnt megpróbálni reprodukálni ezt az eredményt a hazai mintán. Ráadásul Grady és munkacsoportja a fiatalok és szuperidősek két életkori csoportját hasonlította össze, míg az általunk gyűjtött, változatos életkorú minta lehetővé tette az életkori csoportok kontinuumának részletes elemzését. Már az első elemzések eredményei is egyértelműen jelezték, hogy ez a genetikai asszociáció a magyar mintában is jelen van, azonban nagy fejtörést okozott, hogy miért csökken a hosszú élettartammal összefüggést mutató 7-es alléljának gyakorisága a 76-85 éves, és különösen a 86

²⁰ Témátámogatások: az elemzésben felhasznált minták zömét a korábbi fejezetekben bemutatott kutatások keretei között gyűjtöttük és a DRD4 VNTR meghatározása is korábban történt. Az újonnan felvett idősebb mintákkal kapcsolatos adatfelvételt és az elemző munkát az OTKA-K81466 és OTKA-K100845 támogatta.

éve feletti korcsoportban. Viszonylag kevesen estek ebbe a korcsoportokba, mivel a kognitív teljesítmény kor-függő csökkenésének genetikai faktorait vizsgáló korábbi kutatásban (OTKA-K81466) kifejezett kritérium volt az, hogy a személyek például a Stroop feladatot el tudják végezni, így nem a kifejezetten idős korosztályra koncentráltunk. Bircher Julianna lelkes közreműködésével azonban igen rövid idő alatt pótoltuk a hiányosságot, és további magyar, 85 év feletti „szuperidősektől” vettünk mintát, ezzel megháromszorozva az eredetileg tesztelt legidősebb korcsoport elemszámát. Ez utóbbi mintavétel személyeit ismeretségi alapon kerestük fel, ügyelve a vizsgálatban korábban részt vett rokonok kiszűrésére.

Az 1801 fős, 18-97 éves minta 42%-a volt férfi, a minta átlagéletkora 30,4 (± 17.8) év volt. A pszichogenetikai vizsgálatokhoz a 18-97 éves életkori skálát intervallumokra osztottuk az alábbi két kritérium mentén: a csoportban minimum 25 személy szerepeljen és az intervallumok lehetőleg 10 éves időtartamokat öleljenek fel. Az így kialakított nyolc korcsoport legfontosabb jellemzőit a 24. táblázat foglalja össze.

Korcsoportok		N	Nemi arány		Elemszám mintavétel szerint			
			Férfiak	nők	TT	IZ-NC	RC	SA-SB
	18-25	1202	41,8%	58,2%	182	429	279	312
	26-35	156	54,5%	45,5%	40	39	5	72
	36-45	67	41,8%	58,2%	1	23	0	43
	46-55	220	44,1%	55,9%	0	189	0	31
	56-65	26	42,3%	57,7%	0	4	0	22
	66-75	32	31,2%	68,8%	0	2	0	30
	76-85	27	18,5%	81,5%	0	0	0	27
	86-97	71	26,8%	73,2%	0	0	0	71
	Teljes minta	1801	42%	58%	223	686	284	608

24. táblázat. Az elemzett korcsoportok és a teljes minta jellemzői

A legfiatalabb (1202 fős) korcsoportunk 18 és 25 év között volt, majd szabályosan 10 éves intervallumokat felölelve következett hat korcsoport. A legidősebb, 71 fős korcsoportunk 86-97 éves volt, mivel csupán egyetlen személy volt 95 év feletti. Ezekben a korcsoportokban elemeztük a DRD4 VNTR 7-es allélt hordozók arányát (lásd 4.3.1 fejezet).

4 EREDMÉNYEK

A disszertációban interdiszciplináris kutatócsoportunk szerteágazó munkájának azon részére koncentráltam, mely egészséges, fiatal személyek kérdőíves és viselkedéses adatain alapszik, mivel ezeket a vizsgálatokat én vezettem. A vizsgálatok részletes leírását a 3. fejezet tárgyalja a kapcsolódó módszertani jellegű eredményekkel együtt. Ilyenek például a genotípus és fenotípus adatok megbízhatóságával vagy a fenotípusos jellemzők kialakításával kapcsolatos, illetve a nemek közti különbségeket leíró eredmények. A jelen fejezetben tehát kizárólag a pszichogenetikai eredményekre koncentráltam, melyek bemutatását a közvetlenül ezekhez kapcsolódó szakirodalmi előzmények és érdekességek vezetik be. Egy-egy eredményhez a legfontosabb következtetéseket is hozzákapcsoltam; minden fejezet végén összefoglalás és az eredmények értelmezése könnyíti e terjedelmes mű jobb érthetőségét.

A 4.1 fejezet azokat az endofenotípusokat tárgyalja, melyeket a résztvevők önbeszámolóí alapján képeztünk (ilyenek a szakirodalomban is sokat kutatott temperamentum dimenziók, köztük az impulzivitás vonás, a hangulati jellemzők és a flow-fogékonyság). E fejezet talán legérdekesebb eredményei e kérdőíves skálák faktoranalízise alapján kialakított új endofenotípusok igazolása, például a reaktivitás működésmódot alakító genetikai profil meghatározásával.

Azonban a pszichogenetikai szakirodalomban jellemző újabb törekvések nyomán munkacsoportunk is kísérletet tett objektív, nem kérdőíves adatokon alapuló endofenotípusok kidolgozására is, melyeket a 4.2.2 fejezet tárgyal részletesen, ilyen például a reakcióidő adatokon alapuló információ feldolgozási sebesség. Szintén ebben a fejezetben mutatom be a hipnózis helyzetben viselkedéses megnyilvánulások alapján kódolt hipnabilitás endofenotípust.

Végül a 4.2.2 fejezet egy rendkívül egyszerű fenotípusos jelleg, az életkor és a DRD4 7-es allél összefüggését vizsgálja. Ez a génváltozat saját, a jelen disszertációban is részletezett eredményeink alapján más endofenotípusokkal is mutat pszichogenetikai asszociációt, melyek együttesen is jól értelmezhetők: a DRD4 VNTR 7-es allélt hordozók impulzivitása valamint reaktivitása alacsonyabb, kognitív feladatokban válaszaik sebessége lassabb. A disszertáció utolsó fejezetének tanulságai alapján még az is jellemző a 7-es allélt hordozókra (elsősorban a nőkre), hogy tovább élnek.

4.1 Önbeszámolón alapuló endofenotípusok

A pszichogenetika egyik legnevesebb kutatója, Richard P. Ebstein 1996-ban, a *Nature Genetics* hasábjain publikálta az újdonságkeresés és a dopamin D4-es receptor hosszúság-polimorfizmusának (DRD4 VNTR asszociációját (Ebstein és mtsai., 1996). Ez a közlemény egy lavinát indított el a humán temperamentum genetikai asszociációinak feltérképezésében (magára a cikkre mára már több mint 1400-szor hivatkoztak), pedig e korai kutatási eredmény csupán egyetlen polimorfizmus és 124 izraeli fiatal önkéntes, a TCI kérdőívre adott igen–nem válaszain alapult. Alig 4 év alatt számos különböző populáción tesztelték a 7-es allél és az újdonságkeresés asszociációját: hat közlemény megerősítette, hat viszont nem talált szignifikáns összefüggést. Munkacsoportunk 1998-ban fiatal felnőttek temperamentum jellemzőinek felméréseivel kapcsolódott be ezekbe a korai vizsgálatokba. Az elmúlt 15 évben a humán temperamentum egészséges és kóros formáinak genetikai meghatározottságát 9 közleményben publikáltuk, illetve egy tanulmányunk kutyák aktivitás-impulzivitás endofenotípusának összefüggését tárgyalja a DRD4 génvariánsokkal. Ebből a témakörből a legérdekesebb eredményeinket a 4.1.1 és a 4.1.4 fejezetekben mutatom be részletesen.

Az önbeszámolón alapuló mérésekben doktorandusz és diákkörös hallgatóim igen tevékenyen vettek részt. Az újdonságkereső temperamentummal rokon impulzivitás vonás és a dopaminerg és szerotonerg rendszer néhány kandidáns génjének összefüggéseit Varga Gáborral vizsgáltuk egy nagy létszámú fiatal felnőtt minta kérdőíves adatai alapján (G. Varga és mtsai., 2012), melynek eredményeit a 4.1.1 fejezetben részletezem. További kutatásaink egy új és „merész” lépése volt egy olyan gén bevonása a pszichogenetikai elemzésekbe, melynek változatait egészen 2013-ig csupán pszichiátriai kórképekkel kapcsolatban vizsgálták. A dopaminerg neuronok fejlődésében kulcsfontosságú szerepet játszó GDNF fehérjét kódoló gén a pszichogenetika szakirodalmában teljesen újnak számított. A GDNF variánsok részletes pszichogenetikai asszociáció elemzését Kótyuk Eszterrel végeztük, és két ritka génváltozat szerepét sikerült igazolnunk a szorongás hátterében egészséges fiatal felnőttek kérdőíves adatai alapján (Kótyuk, Keszler, és mtsai., 2013), ezt tárgyalja a 4.1.2 fejezet. A szorongás egyfajta ellen-pólusaként is felfogható flow-élmény egy különleges mentális állapot, mely világos célok irányába mutató, erőfeszítést igénylő, de önmagában is jutalom-értékű feladat megoldása közben jelentkezik. A flow-fogékonyság örökletes vonását mérő kérdőívet Gyurkovics Máté adaptálta magyar nyelvre, majd ezt a jellemzőt a szakirodalomban elsőként vizsgáltuk endofenotípusként (Gyurkovics és mtsai., 2016). Az eredményeket a 4.1.3 fejezet mutatja be.

A pszichogenetikai asszociáció vizsgálatok fő árama mára jellemzően a komplex, gén–környezet interakciókat is feltérképező kutatási kérdésekre koncentrál. A legújabb megközelítések egy-egy fenotípus köré csoportosítva igyekeztek áttekinteni az elmúlt 15 év (általában ellentmondásos) szakirodalmi eredményeit. Például a temperamentum pszichogenetikai vizsgálatában egy igen jól ismert munkacsoport 36 olyan tanulmány metaanalízisét végezte el, melyek a megközelítő viselkedéshez kapcsolódó személyiségjegyek (újdomságkeresés, extraverzió, élménykeresés és impulzivitás) és a DRD4 géneváltozatok összefüggéseit vizsgálták (Munafo és mtsai., 2008). Ehhez a kutatási irányhoz kapcsolódva több mint 1800 személy temperamentum és hangulattal kapcsolatos önbeszámolóinak látens struktúrájából kiindulva a szakirodalomban új endofenotípusokat azonosítottunk. Ezt a munkát az önbeszámolón alapuló endofenotípusok bemutatását záró 4.1.4 fejezet tárgyalja. A pszichogenetikai elemzések módszertani megfontolásait szem előtt tartva a disszertációban bemutatott eredményekben hangsúlyt kapnak a nemek közötti összehasonlítások.

4.1.1 I. vizsgálat: Szerotonerg és dopaminerg géneváltozatok az impulzivitás háttérében²¹

Az impulzivitást, mint örökletes vonást, önbeszámoló alapján mérik, melyek közül a Barratt Impulzivitás Skála (Barratt, 1965) a legelterjedtebb. A pszicho-biológiai modellek e gondos tervezés nélküli, kockázatos viselkedés háttérében elsősorban a dopaminerg és szerotonerg neurotranszmisszió által vezérelt neurobiológiai rendszerek szerepét hangsúlyozzák (pl. Cloninger, 1987; Gray és MacNaughton, 1982; Marvin Zuckerman, 2003). Ezt a feltételezést az elmúlt harminc év impulzív viselkedéssel kapcsolatos genetikai és neurobiológiai vizsgálatai megerősítik (Bevilacqua és Goldman, 2013). A pszicho-biológiai magyarázat szerint e vonást jellemző megközelítő viselkedés háttérében a dopaminerg rendszerek szerepe hangsúlyos, míg az impulzív viselkedéssel összefüggő gátló funkciók hiányát a szerotonerg rendszerek működéséhez kötik modellek (lásd részletesen a 2.4.3.1 fejezetben). Mindezek alapján az impulzivitás és a dopaminerg - szerotonerg neurotranszmitter rendszerek genetikai polimorfizmusainak asszociáció kutatása megalapozott. Ilyen jellegű vizsgálatokba kapcsolódott be munkacsoportunk 2003-ban, egy pszichiátriai kollaboráció keretei között. Az ön- és másokat veszélyeztető magatartásformák genetikai és pszichológiai háttértényezőit vizsgáló nemzetközi projektet Karlen Lyons-Ruth (Harvard Medical School) és Sasvári-

²¹ A fejezetben tárgyalt eredményeket bemutató közlemény: Varga G, Szekely A, Antal P, Sarkozy P, Nemoda Z, Demetrovics Z, Sasvari-Szekely M. (2012). Additive effects of serotonergic and dopaminergic polymorphisms on trait impulsivity. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 159 B:(3) pp. 281-288. [IF: 3,231] Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259185>

Székely Mária (Semmelweis Egyetem) vezették. Az én feladatomban elsősorban az volt, hogy az impulzivitás, az agresszió és a hangulati dimenziók nem klinikai spektrumának pszichogenetikai asszociáció vizsgálatát elvégezzem egészséges fiatal felnőttek kérdőíves adatainak elemzése alapján. A 700 fős anonim vizsgálatban pszichológus egyetemisták és rendőrtiszti főiskolás fiatal felnőttek vettek részt (lásd részletesen a 3.3 fejezetben).

Az impulzivitás pszichogenetikai asszociáció vizsgálatához három dopaminerg és három szerotonerg kandidáns gén egy-egy polimorfizmusát választottuk ki, elsősorban molekuláris funkciójuk illetve az impulzivitással kapcsolatos korábbi szakirodalmi eredmények alapján. A dopaminerg kandidáns gének a következők voltak: a dopamin neurotranszmisszióban kulcsszerepet betöltő dopamin D2-es (DRD2/ANKK1) és D4-es receptor (DRD4) gének, valamint a jel terminálásában fontos szerepet játszó COMT génje. Ezen kandidáns gének kiválasztott polimorfizmusait a 2.3.3.1 fejezet tárgyalja részletesen. A szerotonin rendszer három kandidáns génje a szerotonin transzporter (SLC6A4), valamint az 1A és az 1B típusú szerotonin receptorok (HTR1A és HTR1B) génjei, melyek vizsgált polimorfizmusait a 2.3.3.2 fejezet mutatja be. A korábbi kutatások alapján (lásd részletesen a 2.4.2.2 és 2.4.3.1 fejezetekben) azt vártuk, hogy ezek a szerotonerg és dopaminerg genetikai variánsok egymással szoros összefüggésben alakítják az impulzivitás önbeszámolón alapuló endofenotípusát. Az alábbi fejezetekben először külön-külön elemzem e két szerotonerg rendszer impulzivitás vonással kapcsolatos pszichogenetikai asszociációit a korábbi szakirodalmi eredményekhez hasonlóan. Ezután megkísérlem a gén-gén interakciók, illetve az esetleges additív genetikai hatások kimutatását e két rendszer polimorfizmusainak együttes elemzésével.

A polimorfizmusok pszichogenetikai asszociáció elemzését variancia analízis alapján végeztük, mely elemzések függő változója az impulzivitás profil valamelyik mérőszáma volt (3.3.2 fejezet), a csoportosító változó pedig az adott polimorfizmus genotípus csoportjai (3.3.3 fejezet). A nem mint kovariáns minden elemzésben szerepelt. Korábbi szakirodalmi eredmények alapján nem volt egyértelmű, hogy a vizsgált polimorfizmusok egyes alléljainak hatásai domináns vagy additív jellegűek-e. Így nem volt nyilvánvaló, hogy a genotípus kategóriák közül melyek összevonhatóak. Ezért az eredményeket bemutató táblázatokban (exploratív jelleggel) minden genotípus csoport mellé rendeltünk átlagos impulzivitás pontszámokat, és azokat az egyes genotípusok fenotípusos mintázata alapján vontuk össze.

4.1.1.1 Kandidáns dopaminerg génváltozatok és az impulzivitás asszociáció elemzése

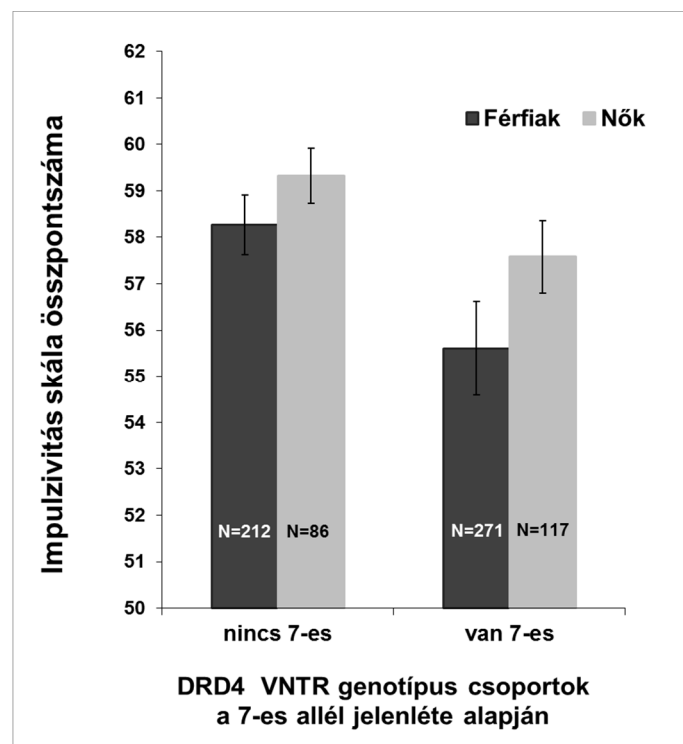
A három kandidáns dopaminerg polimorfizmus és az impulzivitás főskála összefüggését egyszempontos variancia analízis alapján teszteltük, melyben a nem, mint kovariáns szerepelt. Az eredményeket a 25. táblázat mutatja be. Mivel a D4-es dopamin receptor hosszúság polimorfizmusának számos, lehetséges genotípusát a szakirodalomban többféle módon is csoportosítják, a táblázatban az impulzivitás átlagos értékeit megadtam külön-külön valamennyi genotípusra (csoportosítás nélkül), valamint a szakirodalomban leggyakrabban használt csoportosításra is (nincs 7-es allél vs. van 7-es allél).

Kandidáns polimorfizmusok	Genotípusok	N	Impulzivitás pontszám	Szignifikancia
DRD4 VNTR	(2 2)	5	55,8 (±14,77)	p = 0,077
	(2 3)	6	59,6 (±7,59)	
	2 4	101	58,8 (±9,16)	
	(2 5)	1	40,0	
	2 7	22	59,9 (±8,65)	
	(2 9)	1	66,0	
	(3 3)	1	57,0	
	3 4	28	59,0 (±8,26)	
	(3 7)	6	53,8 (±2,40)	
	4 4	323	59,0 (±9,50)	
	(4 5)	5	59,2 (±12,40)	
	(4 6)	5	56,8 (±17,77)	
	4 7	145	57,1 (±9,08)	
	(4 8)	7	57,4 (±13,27)	
	(5 7)	2	55,5 (±17,68)	
	(6 7)	2	46,5 (±0,71)	
	7 7	23	54,0 (±7,34)	
	(7 8)	3	53,3 (±11,02)	
DRD2/ANKK1 <i>TaqIA</i>	Nincs 7-es allél	483	58,9 (±9,54)	p = 0,006
	Van 7-es allél	203	56,7 (±8,88)	
	CC	455	58,6 (±9,54)	p = 0,247
	CT	213	58,0 (±9,09)	
	TT	15	54,9 (±8,60)	
COMT Val/Met	Nincs T (A1) allél	455	58,5 (±9,55)	p = 0,292
	Van T (A1) allél	228	57,8 (±9,07)	
	Met/Met	199	59,3 (±9,89)	p = 0,138
	Met/Val	336	57,8 (±9,36)	
	Val/Val	145	54,9 (±8,75)	
COMT Val/Met	Nincs Val allél	199	59,3 (±9,89)	p = 0,047
	Van Val allél	481	57,7 (±9,17)	

25. táblázat. Az impulzivitás és három dopaminerg génváltozat asszociáció elemzése

A 3%-nál alacsonyabb előfordulási gyakoriságú genotípusok zárójelben szerepelnek.

A csoportosítás nélkül genotípusok közül sok olyan van melyben az elemszám nagyon alacsony (gyakoriságuk 3% alatti), így a variancia analízis tendenciózus eredménye ($p = 0,077$) nem tűnik megbízhatónak. Ugyanakkor érdemes megfigyelni, hogy azok között, akik a DRD4 VNTR 4-es allélját homozigóta formában hordozzák (a személyek fele ilyen genotípusú) viszonylag magas volt az impulzivitás összpontszáma, átlagosan $59 (\pm 9,5)$. Szintén viszonylag népes (101 fős) azoknak a csoportja, akik a 2-es és a 4-es „rövid” allélokat hordozzák, és ebben a csoportban is viszonylag magas az impulzivitás átlagértéke: $58,8 (\pm 9,2)$. Ugyanakkor a hosszabb, 7-es allélt is tartalmazó, 145 fős csoportban alacsonyabb ez az érték: $57,1 (\pm 9,1)$ pont. Így a 7-es allél jelenléte illetve hiánya alapján létrehozott genotípus csoportok összehasonlító elemzése indokolt, mely statisztikailag szignifikáns elérést mutat a 7-es allél jelenléte alapján: $F(1,683) = 7,524$ ($p = 0,006$), $\eta^2 = 0,011$, $erő = 0,782$. Az asszociáció vizsgálat eredményei alapján a dopamin D4-es receptor hosszúság polimorfizmusának 7-es allélját hordozók átlagos impulzivitása szignifikánsan alacsonyabb: $56,7 (\pm 8,9)$, mint azoké, akik nem hordozták ezt a variánst: $58,9 (\pm 9,5)$. Fontos megjegyezni, hogy a hatásméret mutatója nem jelez erőteljes különbséget a 7-es allél jelenléte alapján csoportosított minták átlagos impulzivitása között, ez a polimorfizmus csupán 1%-át magyarázza az impulzivitás összvarianciájának. A nem mint kovariáns hatása nem szignifikáns, a pszichogenetikai asszociáció mindkét nemben azonos irányú (3. ábra).



3. ábra. A DRD4 VNTR 7-es allél és az impulzivitás asszociációja nemi bontásban

Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos impulzivitás értékeinek standard hibáját jelölik.

A dopamin D2-es receptor DRD2/ANKK1 *TaqIA* polimorfizmusa nem mutatott szignifikáns összefüggést az impulzivitás összpontszámmal. Fontos megjegyezni, hogy az asszociáció szempontjából kritikus minor allélt csupán 15 személynél hordozta homozigóta formában. Ennek a csoportnak ugyan alacsonyabb volt az impulzivitás pontszáma, mint a két másik csoporté azonban a különbség nem volt szignifikáns (25. táblázat).

A dopamin jel terminálisáért felelős COMT gén Val/Met polimorfizmusának három genotípusa különböző impulzivitás átlagot mutatott, azonban ez nem volt szignifikáns (25. táblázat). A Val allél jelenléte alapján összevont genotípus csoportok pszichogenetikai asszociációja szignifikáns $F(1,677) = 3,954$, ($p = 0,047$), $\eta^2 = 0,006$, erő = 0,510. A Val allélt hordozók impulzivitása alacsonyabb, azonban az impulzivitás összpontszámok különbsége a két csoportban nagyon csekély (1,6 pont), a COMT génvariánsok az impulzivitás összvarianciájának kevesebb, mint fél százalékát magyarázzák.

A nem mint kovariáns nem mutatott szignifikáns főhatást vagy interakciót az impulzivitás dopaminerg polimorfizmusokkal kapcsolatos asszociáció elemzéseiben (25. táblázat).

4.1.1.2 Kandidáns szerotonerg génváltozatok és az impulzivitás asszociáció elemzése

A jelen vizsgálatban három, a szakirodalmi eredmények alapján kiválasztott szerotonerg polimorfizmus pszichogenetikai asszociációját is teszteltük. Az egyszempontos varianciaanalízis függő változója az előző fejezetben is elemzett Barratt Impulzivitás Skála összpontszáma volt, a csoportosító változó az adott gén három variánsa, a nem pedig kovariánsként szerepelt. Az eredményeket a 26. táblázat szemlélteti.

Kandidáns polimorfizmusok	Genotípusok	N	Impulzivitás pontszám	Szignifikancia
SLC6A4 5-HTTLPR	14 14	120	57,7 ($\pm 9,79$)	$p = 0,382$
	14 16	317	58,8 ($\pm 9,76$)	
	16 16	246	57,9 ($\pm 8,68$)	
HTR1A -1019 CG	CC	183	58,8 ($\pm 10,15$)	$p = 0,696$
	CG	321	57,9 ($\pm 8,66$)	
	GG	183	58,3 ($\pm 9,84$)	
HTR1B 1997 AG	AA	432	59,0 ($\pm 9,36$)	$p = 0,004$
	AG	231	56,5 ($\pm 9,11$)	
	GG	23	59,7 ($\pm 10,60$)	
	Nincs G allél Van G allél	432 252	59,0 ($\pm 9,36$) 56,8 ($\pm 9,27$)	$p = 0,003$

26. táblázat. Az impulzivitás és három szerotonerg kandidáns polimorfizmus asszociáció elemzése

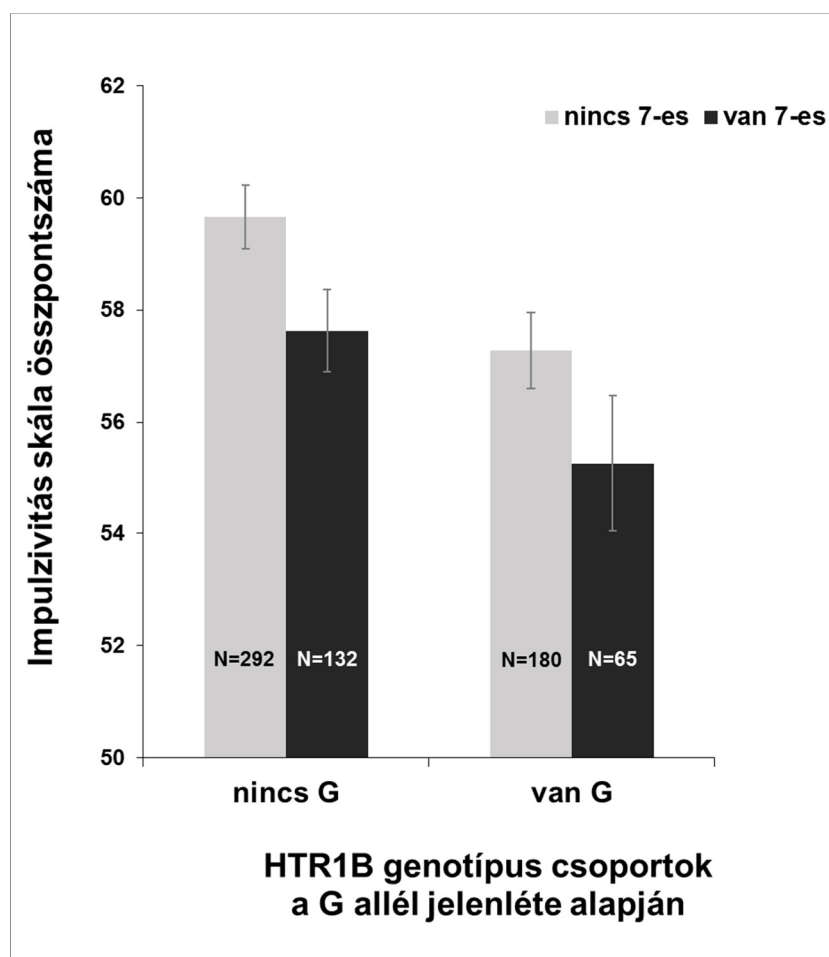
Érdekes módon a szakirodalomban legtöbbet vizsgált hosszú (16) vs. rövid (14) 5-HTTLPR allélokat hordozók impulzivitásának átlagos pontszámai nem különböztek szignifikánsan. Hasonlóképpen nem találtunk szignifikáns pszichogenetikai asszociációt a szerotonin receptor 1A génjének promoter régiójában található polimorfizmussal sem, melyet korábban egy magyar munkacsoport vizsgált az impulzivitással kapcsolatban nagy létszámú mintán (Benko és mtsai., 2010).

Ugyanakkor a szerotonin receptor 1B génjének különböző genotípusait hordozó személyek eltérő impulzivitás átlagpontszámot mutattak. A két homozigóta genotípus csoport átlagos impulzivitás összpontszáma markánsan magasabb volt, mint a heterozigótáké $F(2,666) = 5,550$, ($p = 0,004$), $\eta^2 = 0,016$, $erő = 0,854$. Azonban a G (minor) allél rendkívül ritka, és a GG homozigóta csoport igen kicsi (23 fő). Ezért logikus volt az elemzést egy olyan csoportosítással is elvégezni, ahol a G allél jelenléte vagy hiánya alapján hoztuk létre az összevont genotípus csoportokat. A G allél jelenléte alapján csoportosítva a mintát azt tapasztaltuk, hogy a G allél jelenlétében szignifikánsan alacsonyabb az impulzivitás összpontszáma, mint az ezt a variánst nem hordozó személyek csoportjában $F(1,667) = 8,805$, ($p = 0,003$), $\eta^2 = 0,013$, $erő = 0,842$. Meg kell azonban jegyezni, hogy a hatásméret mindkét elemzésben rendkívül alacsony. Szignifikáns nemi főhatást vagy interakciót egyik szerotonerg polimorfizmussal kapcsolatos asszociáció elemzésben sem tapasztaltunk.

4.1.1.3 A dopaminerg és a szerotonerg polimorfizmusok együttes elemzése

Az impulzivitás korábbi kandidáns génvizsgálataiban a szakirodalomban többnyire vagy a dopamin, vagy pedig a szerotonin rendszert vizsgálták. Az itt bemutatott vizsgálatok legfontosabb célja a korábbi eredmények alapján kiválasztott dopaminerg és szerotonerg polimorfizmusok gén-gén interakciós hatásainak feltárása volt, melyet ez a viszonylag nagy létszámú minta lehetővé tett. A kétszemponos variancia analízisbe azokat a polimorfizmusokat vontuk be, melyek a dopaminerg (4.1.1.1 fejezet) és szerotonerg (4.1.1.2 fejezet) asszociációvizsgálatok legmarkánsabb genetikai faktorai voltak. Az elemzés függő változója az impulzivitás összpontszám volt, a csoportosítás a DRD4 VNTR 7-es alléljának és a HTR1B G alléljának megléte vagy hiánya alapján történt. A nem mint kovariáns szerepelt az elemzésben. Az eredményeket a 4. ábra szemlélteti, melyen jól látható mindkét polimorfizmus független, önálló hatása, azonban interakciót nem tudtunk kimutatni. A dopaminerg DRD4 VNTR főhatása szignifikáns, ugyanakkor a hatásméret rendkívül csekély: $F(1,664) = 5,990$, ($p = 0,015$), $\eta^2 = 0,009$, $erő = 0,686$. Ugyanez jellemző a szerotonerg HTR1B polimorfizmus és

az impulzivitás összefüggésére is: $F(1,664) = 7,8510$, ($p = 0,005$), $\eta^2 = 0,012$, $erő = 0,799$. Ahogy az várható volt, a legalacsonyabb átlagos impulzivitás a DRD4 VNTR 7-es allélt és HTR1B G allélt hordozó (65 fős) csoportot jellemezte: $55,3 (\pm 9,8)$, míg ezen allélokat nem hordozók (292 fős) csoportjában markánsan magasabb $59,66 (\pm 9,7)$ átlagos impulzivitás összpontszámot tapasztaltunk. A nem mint kovariáns hatása szintén szignifikáns volt.

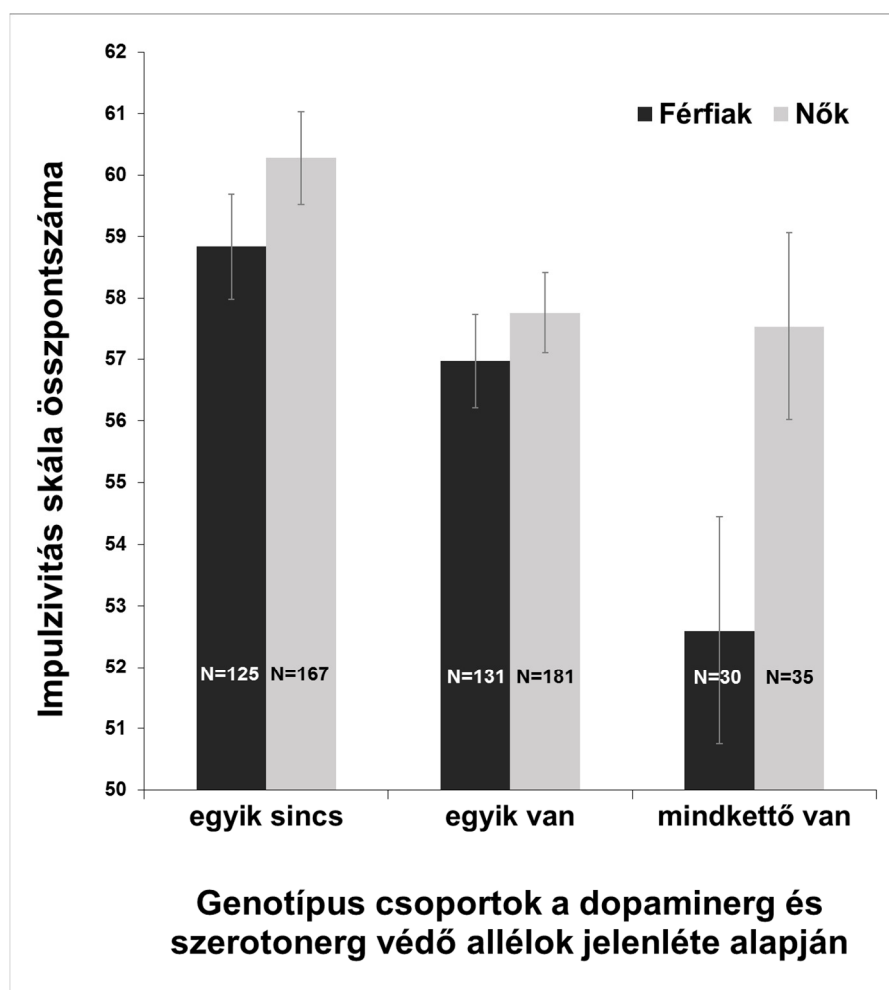


4. ábra. A Dopaminerg és a szerotonerg polimorfizmusok kölcsönhatása az impulzivitás vonatkozásában

Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos impulzivitás értékeinek standard hibáját jelölik.

Ezután az asszociációt mutató dopaminerg és szerotonerg polimorfizmusok lehetséges interakcióját vizsgáltuk meg a nemekkel. A genetikai profil alapján létrehoztunk egy csoportosító változót az impulzivitás szempontjából kritikus allélok (a DRD4 VNTR 7-es, illetve HTR1B G) jelenléte alapján. Az ennek megfelelően kialakított genotípus csoportok a következők voltak: nincs védő allél, egyik védő allél jelen van, illetve mindkét védő allél jelen van (akár homozigóta, akár heterozigóta formában). Azért beszélhetünk „védő” allélokról, mert ezeket az allélokat tartalmazó genetikai variánsok alacsonyabb impulzivitást

valószínűsítették. A kétszemponos varianciaanalízis egyik csoportosító változója tehát a védő allélok jelenléte alapján képzett genotípus csoportok voltak, a másik csoportosító változó a nem volt. Függő változóként pedig az impulzivitás összpontszámot használtuk.

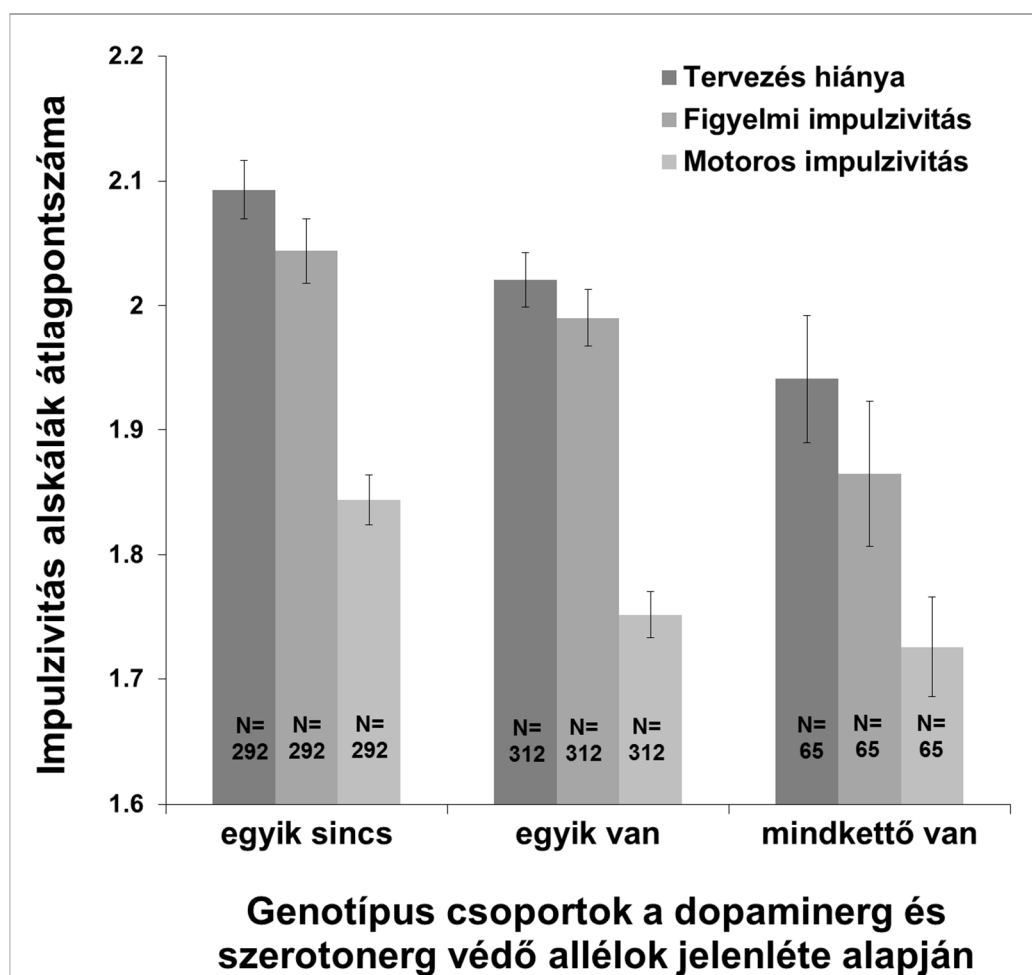


5. ábra. Az impulzivitás és a dopaminerg-szerotonerg polimorfizmusok összevont vizsgálata nemi bontásban

Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos impulzivitás értékeinek standard hibáját jelölik.

Az eredményeket a 5. ábra mutatja be, melyen jól látható az impulzivitás szempontjából védő allélok összeadódó hatása mind férfiak, mind pedig nők esetében. A kétszemponos varianciaanalízis eredménye szignifikáns nemi főhatást mutatott: $F(1,663) = 6,751$, ($p = 0,01$), $\eta^2 = 0,01$, erő = 0,737. A védő allélok jelenlétének főhatása szintén szignifikáns volt: $F(2,663) = 7,955$, ($p = 0,0004$), $\eta^2 = 0,02$, erő = 0,955. A genetikai és nemi faktorok között nem tapasztaltunk szignifikáns interakciót.

Az impulzivitás dopaminerg és szerotonerg védő alléljainak összeadódó hatását megvizsgáltuk az impulzivitás három alskáláját használva is, hiszen korábbi szakirodalmi eredmények alapján (Benko és mtsai., 2010) elképzelhető, hogy a pszichogenetikai asszociáció nem mindegyik impulzivitás összetevőre jellemző. Ehhez az elemzéshez minden személyre meghatároztunk egy olyan impulzivitás profilt, ahol a három alskála egyénre jellemző átlagértékét számoltuk ki (és nem az összpontszámot), hogy a skálák egymással is közvetlenül összehasonlíthatók legyenek. Az impulzivitás típusa (figyelmi impulzivitás, a motoros impulzivitás és a tervezés hiánya alskála átlagpontszámok) jelentették a vegyes kétszemponos variancia analízis összetartozó mintás szempontját. A független szempont pedig a 5. ábrán is bemutatott dopaminerg és szerotonerg védő allélok jelenléte alapján létrehozott genotípus csoportok voltak: nincs védő allél, egyik védő allél jelen van, vagy mindkét védő allél jelen van. A nem mint kovariáns szerepelt az elemzésben. Az eredményeket a 6. ábra szemlélteti.



6. ábra. A dopaminerg-szerotonerg védő allélok összefüggése az impulzivitás alskálákkal

Az Y-hibásávok a genotípus csoportok átlagos impulzivitás értékeinek standard hibáját jelölik.

Érdekes, hogy nincs interakció az impulzivitás típusa és a genetikai faktor között, vagyis az impulzivitás különböző alskáláinak genetikai mintázata nagyon hasonló. Az impulzivitás típusának szignifikáns főhatása a pontszámok összvariáciájának csupán 1%-át magyarázta: $F = 8,116$, ($p = 0,001$), $\eta^2 = 0,01$, erő = 0,945. Az ábrán markánsan elválnak az erőteljesebb tervezés hiánya és figyelmi impulzivitás, míg a motoros impulzivitás alskálán jellemzően alacsonyabbak a pontszámok. A genetikai főhatás markáns és szignifikáns volt, a DRD4 VNTR 7-es és a HTR1B G allélok összeadó hatását mutatta, a megmagyarázott variancia hányad 2%: $F(2,665) = 7,819$, ($p = 0,0004$), $\eta^2 = 0,023$, erő = 0,952. A nem mint kovariáns hatása szignifikáns volt, de alig 1%-ot magyaráz meg az összvariáciából: $F(1,665) = 4,581$, ($p = 0,03$), $\eta^2 = 0,007$, erő = 0,570. Ugyanezt az elemzést nemként elvégezve nagyon hasonló eredményeket és mintázatot kapunk. Ebben az elemzésben a genetikai főhatás szignifikancia szintje férfiaknál $p = 0,003$, nőknél $p = 0,03$. A megmagyarázott variancia hányad férfiaknál 4%, nőknél 2% volt.

4.1.1.4 Az eredmények értelmezése

Szakirodalmi adatok alapján az impulzív megnyilvánulásokhoz valószínűleg magas dopamin szint és alacsony szerotonin szint társul. Az impulzivitás önbeszámolón alapuló genetikai vizsgálatainak kiinduló hipotézise az volt, hogy a dopaminerg és szerotonerg neurotranszmisszió kulcsfontosságú molekuláris összetevőit kódoló gének egyes variánsai összefüggést mutatnak az önbeszámoló alapján felmért impulzivitás pontszámokkal. Korábbi szakirodalmi eredmények alapján az impulzivitás vonáshoz elsősorban a szerotonerg polimorfizmusok kapcsolhatók (lásd 2.4.3.1 fejezet utolsó alfejezetét). Ugyanakkor az impulzivitással rokon újdonságkeresés vonás háttérében számos, általunk is vizsgált dopaminerg génváltozattal kapcsolatban közöltek (többnyire rendkívül ellentmondásos) eredményeket (2.4.2.2 fejezet). Az impulzivitást tárgyaló pszicho-biológiai modellek központi eleme az olyan megközelítő viselkedés, mely tipikusan jutalom-vezérelt, és csak igen nehezen gátolható (lásd részletesen a 2.4.3.1 fejezet első alfejezetét). Mindezek alapján logikus, hogy a jutalmazási rendszerek révén a dopamin, a gátló rendszerek kapcsán pedig a szerotonin rendszer egyes öröklött elemei kapcsolhatók ehhez a vonáshoz.

Eredményeink alátámasztották ezt a feltételezést: a korábbi szakirodalmi eredmények és elméletek alapján kiválasztott dopaminerg polimorfizmusok közül a DRD4 VNTR, a szerotonerg polimorfizmusok közül pedig a HTR1B polimorfizmusai mutattak szignifikáns összefüggést az impulzivitással. A vizsgált minta eredményei konzekvensek mind az

impulzivitás főskála, mind pedig e fenotípusos konstruktum figyelmi, motoros és tervezés hiánya komponenseinek tekintetében. Az 6. ábra tanulsága alapján minél több védő alléllal rendelkező csoportot vizsgálunk, annál alacsonyabbak az önbeszámoló alapján regisztrált impulzivitás pontszámok. Ez a tendencia figyelhető meg akkor is, ha a beérkező információk nem adekvát szűrésére visszavezethető figyelmi impulzivitás és a motoros gátlás hiányából fakadó impulzivitást vizsgáljuk. Ugyanezt a genetikai összefüggést látjuk a tervezés hiányára visszavezethető impulzivitás endofenotípusánál is, ahol a személy az azonnali jutalmat részesíti előnyben akkor is, ha ez kisebb, mint az, amelyre várni kell.

A dopaminerg rendszer három vizsgált polimorfizmusa közül a DRD4 VNTR asszociációja nem meglepő, hiszen az újdonságkereséssel kapcsolatos szakirodalom is ezt a dopaminerg variánst vizsgálta a legtöbbet. Az első pszichogenetikai vizsgálat ebben a témában a 7-es allél mellett magasabb újdonságkeresést azonosított (Ebstein és mtsai., 1996). Az ezt követő vizsgálatok metaanalízise alapján azonban nem mutattak ki szignifikáns asszociációt az újdonságkeresés, extraverzió, élménykeresés, vagy impulzivitás és a DRD4 VNTR polimorfizmus között (Munafo és mtsai., 2008). Az itt bemutatott, 687 fős mintához hasonló méretű mintán még nem vizsgálták a DRD4 VNTR és az önbeszámoló alapján felmért impulzivitás vagy más, ezzel rokon vonás összefüggését. Congdon és kollégái (2008) egy 86 fős, többségében nőkből álló minta adatait elemezték, Eisenberg és mtsai (2007) pedig 168 személyt vizsgáltak az impulzivitás vonással kapcsolatban, de egyikük sem mutatott ki szignifikáns összefüggést a DRD4 VNTR polimorfizmussal (melynek oka lehet a kis elemszám is).

Ami igazán érdekes, az az, hogy az itt bemutatott eredményeink alapján a 7-es allélt hordozó személyek impulzivitása nem magasabb, hanem éppen hogy szignifikánsan alacsonyabb ($p = 0,006$), mint azoké, akik nem hordozták ezt az öröklött variánst. Az asszociáció mindkét nemben jellemző és azonos irányú volt. Saját, az újdonságkeresés temperamentum dimenzióval kapcsolatos, korábban közölt adataink is ebbe az irányba mutatnak (Szekely, Ronai, és mtsai., 2004), illetve a jelen disszertációban e megközelítő, vagy „reaktív” viselkedésekhez kapcsolható vonások integrált pszichogenetikai vizsgálata is ebbe az irányba mutat (lásd a 4.1.4.2 fejezetben). Eredményeink jól összeeszenek egy kurrens fMRI vizsgálatban találtakkal, ahol markáns eltérést mutattak ki a DRD4 7-es allélt hordozó vs. nem hordozó személyek motoros viselkedési gátlást irányító neurális hálózatának működésében (Mulligan, Kristjansson, Reiersen, Parra, és Anokhin, 2014). A 7-es allélt hordozóknál kisebb aktivitást

tapasztaltak a feladat (sikeres) megoldása során azokban agyi régiókban, melyek a viselkedéses gátlást irányítják, mint azoknál, akik ezt a allélt nem hordozták.

Ugyanakkor e kis létszámú vizsgálat 23db 7-es allélt hordozójának kognitív teljesítménye nem különbözött a 39db 7-es allélt nem hordozó személyétől a go/no go feladatban produkált pontosság vagy válaszsebesség mutatóiban és impulzivitás pontszámuk is nagyon hasonló volt a BIS-11 kérdőív alapján.

A DRD2/ANKK1 *TaqIA* polimorfizmus egy viszonylag régóta és sokat vizsgált variáns, melyet többféle viselkedéssel hoztak összefüggésbe, például a figyelem és figyelemzavar egyik legmarkánsabb kandidáns génje (lásd 2.4.4.1 fejezet). Ugyanakkor e polimorfizmus és az impulzivitás között nem írtak le pszichogenetikai asszociációt, és a jelen vizsgálatban sem mutattunk ki ilyen összefüggést. A dopamin metabolizmusában szintén szerepet játszó Katekol-O-metiltranszferáz gén egyik funkcionális polimorfizmusa, a COMT Val/Met-el kapcsolatban viszont találtunk egy gyenge asszociációt, melyet korábbi szakirodalmi eredmények a kognitív figyelmi funkciókkal hoztak összefüggésbe: lásd részletesen Tunbridge, Harrison, és Weinberger (2006) összefoglalóját, illetve a jelen disszertáció hipnabilitással kapcsolatos bevezetőjét a 2.4.4.1 fejezetben és eredményeit a 4.2.1 fejezetben. A COMT Val variánsát kódoló allélt hordozók impulzivitása alacsonyabb volt, mely jól egybevág azzal, hogy e variáns mellett feltehetően gyorsabb a dopamin bontása, tehát alacsonyabb a dopamin szint, mint a másik allél jelenlétében.

A szerotonerg rendszer polimorfizmusai közül sem a szakirodalomban legtöbbet vizsgált szerotonin transzporter variánsokkal (5-HTTLPR), sem a szerotonin receptor 1A génjének (HTR1A) promoter régiójában található polimorfizmussal nem találtunk összefüggést. Ez utóbbi polimorfizmust korábban egy magyar munkacsoport vizsgálta egy igen nagy létszámú mintán az impulzivitással kapcsolatban (Benko és mtsai., 2010).

Ugyanakkor a HTR1B általunk vizsgált 1997 AG polimorfizmusa és az impulzivitás között szignifikáns pszichogenetikai asszociációt mutattunk ki ($p = 0,003$): a G allél jelenlétében szignifikánsan alacsonyabb volt az impulzivitás összpontszáma, mint az ezt az allélt nem hordozó személyek csoportjában. A HTR1B gén többféle polimorfizmusát vizsgálták az alkoholizmus, az öngyilkosság és az impulzív agresszió vonatkozásában (New és mtsai., 2001), azonban általunk vizsgált 1997 AG funkciói csak nemrég került a figyelem középpontjába, így nem csoda, hogy a korábbi, impulzivitással kapcsolatos asszociáció-vizsgálatokban még nem szerepel. Ez a genetikai változat egy mikroRNS kötőhely polimorfizmus, mely a képződő

HTR1B fehérje mennyiségét befolyásolja (Jensen és mtsai., 2009). A G variáns jelenlétében a mikroRNS kötőhely elromlik, és így a mikroRNS kötődése (és gátlása) sokkal kisebb mértékű, tehát fokozott a HTR1B fehérje szintézise. A HTR1B egy autoreceptor, mely gátolja a szerotonin neurotranszmitterek kibocsátását a szinaptikus részbe (lásd bővebben a 2.3.3.2 fejezetben). A mikroRNS szabályozó mechanizmusokról jelenleg még viszonylag keveset tudunk, de az bizonyos, hogy fontos szerepük van a fehérjék kifejeződésének sejt-szintű szabályozásában, és így mind a szerotonin, mind pedig a dopamin rendszerek működésében.

A jelen disszertáció egyik fontos elemzési szempontja a vizsgált dopaminerg és szerotonerg gének interakció elemzése. Állati és humán agyi folyamatait vizsgáló kísérletek tanulságai alapján az impulzív viselkedés hátterében e két rendszer interakciója az egyik kulcstényező (Dalley és Roiser, 2012). A dopamin és szerotonin transzmisszió érzékeny egyensúlyra rendkívül fontos például a figyelemhiányos hiperaktivitás impulzív tüneteinek kialakulásában (Oades, 2008) is. Ezzel összhangban eredményünk alapján mind a dopaminerg rendszer, mind pedig a szerotonerg rendszer elemei részt vesznek az önbeszámolón alapuló impulzivitás egyéni különbségeinek kialakításában.

A jelen disszertációban bemutatott dopaminerg és szerotonerg allélok szignifikáns összeadódó hatása az impulzivitásra ($p = 0,0004$) azonos mintázatot mutatott az impulzivitás főskálán és alsókálán. Azok a személyek jellemezték önmagukat a legalacsonyabb impulzivitás pontszámokkal, akik hordozták mind a dopaminerg DRD4 7-es, mind pedig a szerotonerg HTR1B G génváltozatokat. Ezeket az eredményeket bayesianus statisztikai módszerekkel történő elemzés is megerősítette (Sarkozy, P. és mtsai., 2011). Az általunk tapasztalt hatások mérete azonban igen kicsi. Ennek egyik lehetséges oka a kérdőíves felmérés torzítása, melybe a nemek közti különbségekből fakadó (akár nemenként eltérő) elvárás-jellemzők hatásai is közre játszhatnak. A nem mint kovariáns minden elemzésben szerepelt, azonban szignifikáns főhatást csak a szerotonerg polimorfizmusokkal kapcsolatban mutattunk ki. A gének és a nemek között nem volt szignifikáns interakció. Az elemzések a férfiak és nők mintáin többnyire azonos eredményt mutattak. Elképzelhető, hogy árnyaltabb képet kapnánk a dopaminerg és szerotonerg rendszereket kódoló genetikai faktorok interakciós hatásairól akkor, ha az impulzivitást viselkedéses tesztek alapján mérnénk fel. E témakör viselkedésen, illetve pszichofiziológiai méréseken alapuló vizsgálata egyértelműen indokolt, melynek első lépéseit már meg is tettük a Pszichogenetikai Kutatócsoportban zajló elektrodermális aktivitás mérésével.

4.1.2 II. vizsgálat: A dopaminerg neuronok fejlődését szabályozó GDNF és a szorongás²²

Számos tanulmány számolt be a dopamin neuronok differenciációját és túlélését elősegítő GDNF fehérje szérumszint változásairól és ennek lehetséges farmakológiai felhasználásáról. Ugyanakkor igen kevés azoknak a vizsgálatoknak a száma, amely a GDNF gén polimorfizmusaival foglalkozik. Alább bemutatom a szorongás és egyes GDNF genetikai változatainak szignifikáns asszociációját, egy 708 fős, egészséges, magyar, fiatal felnőtt minta alapján, melyet ebben a témakörben a szakirodalomban elsőként publikáltunk (Kotyuk, Keszler, és mtsai., 2013). A tesztelt SNP-k kiválasztása elsősorban lokalizációjuk alapján történt (lásd részletesen a 3.4.3 fejezetben). Mivel az allélok domináns vagy recesszív jellegéről nem állt rendelkezésünkre semmilyen adat, a kurrens szakirodalmi gyakorlatnak megfelelően allél alapú elemzést (2.2.1.1 fejezet) végeztünk a pszichogenetikai asszociáció elemzések során. Az exploratív jellegű pszichogenetikai asszociáció elemzéseket követően a Bonferroni korrekció után is szignifikáns összefüggést mutató GDNF variánsok haplotípus elemzését is elvégeztük. A jelen vizsgálatban a többszörös tesztelés szükségességét (lásd 2.2.2.1 fejezet) az indokolta, hogy a SNP-k kiválasztása - a teljes genom analízisekhez hasonlóan - elsősorban elhelyezkedésük alapján történt. Arra törekedtünk, hogy a kiválasztott SNP-k „teljesen lefedjék” a gént, azaz minden kapcsoltsági csoportot reprezentáljon legalább egy SNP.

4.1.2.1 A nyolc kiválasztott GDNF SNP és a hangulati dimenziók összefüggéseinek elemzése

A kiértékelés első fázisában minden GDNF SNP asszociációját külön-külön vizsgáltuk. A polimorfizmusok pszichogenetikai asszociáció elemzését variancia analízis alapján végeztük, mely elemzések függő változója az HADS kérdőív alapján felállított hangulati profil szorongás, illetve depresszió mérőszáma volt (3.4.2 fejezet), a csoportosító változó pedig az adott polimorfizmus alléljai (3.4.3 fejezet). A nem mint kovariáns minden elemzésben szerepelt, mivel a szorongás dimenzióban szignifikáns nemi eltérést tapasztaltunk. Az elemzések eredményeit a 27. táblázat mutatja be. A szorongás dimenzióval négy SNP mutatott összefüggést. Ezek a következők: rs3812047: $F(1,1413) = 11,541$ ($p = 0,0007$), $\eta^2 = 0,008$, erő = 0,924; rs3096140: $F(1,1313) = 10,282$ ($p = 0,0014$), $\eta^2 = 0,008$, erő = 0,893; rs2910702: $F(1,1385) = 8,527$ ($p = 0,0036$), $\eta^2 = 0,006$, erő = 0,831; rs1549250: $F(1,1399) = 6,252$ ($p =$

²² A fejezetben tárgyalt eredményeket bemutató közlemény: Kotyuk E, Keszler G, Nemeth N, Ronai Z, Sasvari-Szekely M, Szekely A. (2013). Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) as a Novel Candidate Gene of Anxiety. *PLOS ONE* 8:(12) p. e80613. [IF: 3,534]
Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24324616>

0,0125), $\eta^2 = 0,004$, erő = 0,705. Jól látható, hogy megfelelő statisztikai erő mellett az elemzések szignifikáns eredményei csak igen kis méretűek.

dbSNP No.*	Allélok	N	MAF**	Szorongás	p-érték	Depresszió	p-érték
rs1981844	C	286	0,252	6,16 ($\pm 3,87$)	0,0749	3,04 ($\pm 2,83$)	0,0243
	G	850		5,71 ($\pm 3,41$)		2,64 ($\pm 2,53$)	
rs3812047	A	178	0,126	6,68 ($\pm 3,72$)	0,0007^B	2,93 ($\pm 2,55$)	0,3294
	G	1238		5,68 ($\pm 3,50$)		2,73 ($\pm 2,55$)	
rs3096140	C	401	0,305	6,29 ($\pm 3,48$)	0,0014^B	2,80 ($\pm 2,51$)	0,7651
	T	915		5,59 ($\pm 3,55$)		2,75 ($\pm 2,54$)	
rs2973041	G	224	0,162	5,64 ($\pm 3,81$)	0,5232	3,01 ($\pm 2,81$)	0,0825
	A	1158		5,80 ($\pm 3,50$)		2,69 ($\pm 2,51$)	
rs2910702	G	358	0,258	6,27 ($\pm 3,62$)	0,0036	2,83 ($\pm 2,58$)	0,5942
	A	1030		5,60 ($\pm 3,52$)		2,74 ($\pm 2,56$)	
rs1549250	G	593	0,423	6,07 ($\pm 3,68$)	0,0125	2,90 ($\pm 2,67$)	0,0534
	T	809		5,56 ($\pm 3,38$)		2,63 ($\pm 2,43$)	
rs2973050	T	410	0,352	6,11 ($\pm 3,63$)	0,0566	2,85 ($\pm 2,69$)	0,3977
	C	756		5,65 ($\pm 3,50$)		2,72 ($\pm 2,54$)	
rs11111	G	187	0,133	5,78 ($\pm 3,86$)	0,8409	2,97 ($\pm 2,67$)	0,2213
	A	1223		5,79 ($\pm 3,49$)		2,72 ($\pm 2,54$)	

27. táblázat. A szorongás és depresszió valamint a GDNF allélok asszociáció elemzése

A GDNF gén polimorfizmusait a genomban való elhelyezkedésük sorrendjében mutatom be, az egyes allélok pedig növekvő gyakoriságuk sorrendjében szerepelnek a táblázatban. *Mivel mindegyik polimorfizmus típusa SNP, megkülönböztetésükre a szakirodalomban elfogadott referencia számot használtam („dbSNP Home Page”, 1998). ** MAF: minor allél (a ritkább allél) frekvenciája. A szignifikáns eredményeket félkövérrel szedtem. ^BA Bonferroni korrekció után is szignifikáns eredmény: $p < 0,003$.

Minden esetben a ritkább (minor) allél jelenlétében volt magasabb az átlagos szorongás pontszám a gyakoribb (major) allél mellett jellemző átlagpontszámhoz képest. A kovariancia elemzések mindegyikében szignifikáns ($p < 0,001$) hatása volt a nemnek, mint kovariánsnak, mely a szorongás skála összvarianciájának 4% körüli értékét magyarázta.

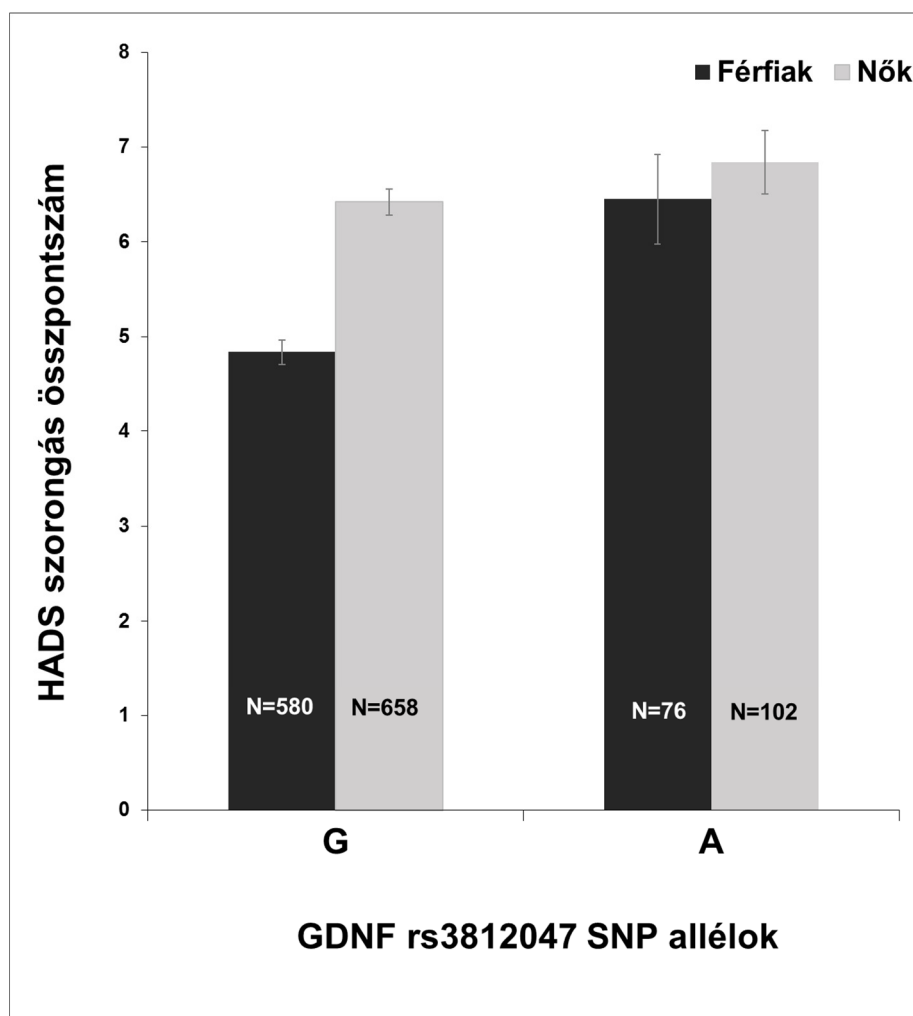
Mivel a GDNF gén több polimorfizmusát is vizsgáltuk, az általánosan használt Bonferroni korrekciót alkalmaztuk az eredményekre (lásd 2.2.2.1 fejezet). A Bonferroni korrekció során a nominális szignifikancia szokásos 5%-os szignifikancia értékét elosztottam az elvégzett elemzések számával (2×16). Így a Bonferroni korrekció alapján módosított szignifikancia szintje 0,003125 volt. Ennek alapján két SNP pszichogenetikai asszociációja szignifikáns, ezek az rs3812047 és az rs3096140. Az rs3812047 A allél mellett 6,68-as szorongás átlagpontszám volt megfigyelhető, míg a G allél mellett ez az érték 5,68 volt. Az rs3096140 polimorfizmus C allélja mellett 6,29, a T allél mellett 5,59 volt a szorongás skála átlaga.

A depresszió alszála egyetlen GDNF SNP-vel mutatott szignifikáns összefüggést (rs1981844). Itt, az előzőekhez hasonlóan, a ritka allél mellett magasabb depresszió pontszám volt jellemző a major alléllal rendelkezőkhöz képest $F(1,1133) = 5,086$ ($p = 0,0243$), $\eta^2 = 0,004$, $erő = 0,615$. Ez az összefüggés azonban a többszörös tesztelésre való korrekció után nem szignifikáns. Az, hogy a depresszió skála és a GDNF polimorfizmusok között nem sikerült szignifikáns összefüggéseket kimutatni, elképzelhető, hogy az úgynevezett padló-hatásnak köszönhető, hiszen a nem klinikai, fiatal felnőtt minta átlagosan igen alacsony depresszió pontszámokkal jellemezte önmagát, mint ahogyan az várható volt. A szorongás skála összpontszámának szórása markánsan magasabb (a teljes minta átlaga $5,8 \pm 3,54$), mint a depresszió skáláé (a teljes minta átlaga $2,75 \pm 2,55$). A depresszió pontszámok kovariancia elemzésében a kovariánsként használt nemnek nem volt szignifikáns hatása.

4.1.2.2 A szorongást befolyásoló GDNF rizikóallélok és a nemek interakciója

Mivel a nem mint kovariáns hatása a szorongás pszichogenetikai asszociáció elemzésekben szignifikáns volt, megvizsgáltam, hogy kimutatható-e interakció a nemek és a szorongás szempontjából rizikót jelentő GDNF allélok jelenléte között. A kétszemponos varianciaanalízis függő változója a HADS szorongás skála összpontszáma volt, a csoportosító változók a nem, illetve az adott GDNF polimorfizmus rizikóalléljai voltak.

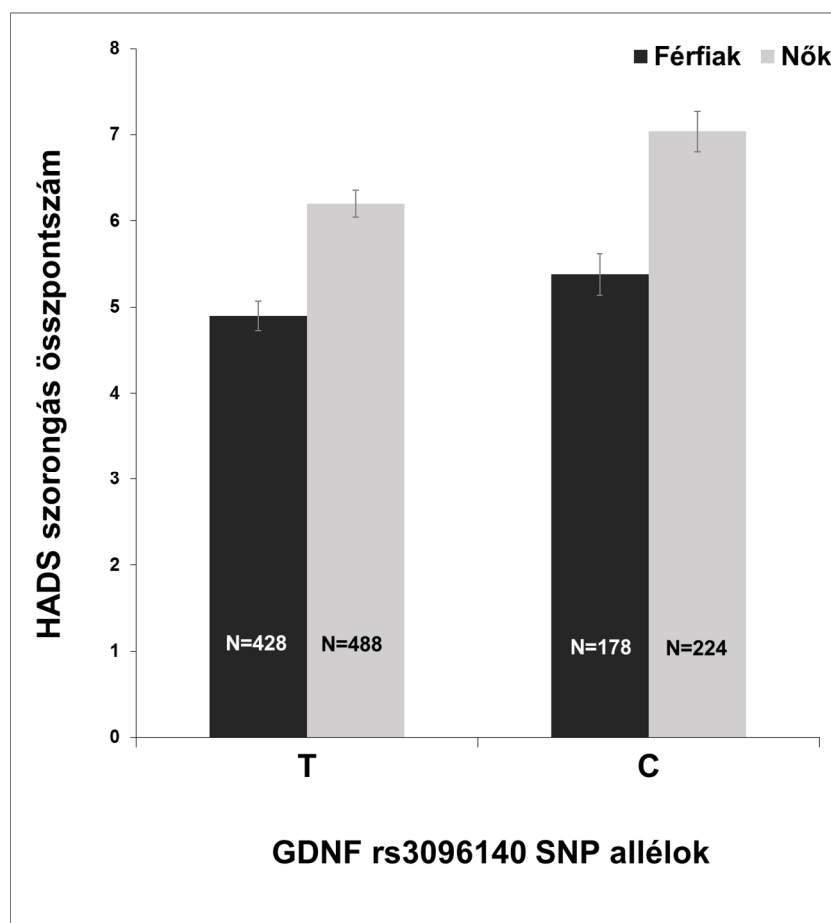
Az rs3812047 allélváltozatainak asszociáció eredményeit a 7. ábra szemlélteti. A szignifikáns genetikai főhatás mellett $F(1,1412) = 13,391$ ($p = 0,0002$), $\eta^2 = 0,009$, $erő = 0,955$ a nemi főhatás is szignifikáns volt $F(1,1412) = 12,48$ ($p = 0,0004$), $\eta^2 = 0,009$, $erő = 0,942$. Mindkét főhatás majdnem 1%-át magyarázza a szorongás összpontszámok variálódásának. Az rs3812047 minor (A) allélja mellett jellemzően magasabb volt a szorongás pontszám, és a nők általában magasabb szorongás pontszámmal jellemezték önmagukat. A főhatások mellett szignifikáns interakciót is tapasztaltunk a nemek és a polimorfizmus között $F(1,1412) = 4,539$ ($p = 0,033$) $\eta^2 = 0,003$ $erő = 0,567$. Az rs3812047 és a szorongás összefüggése kifejezettebb volt a férfiak esetében a nőkhez képest. A férfiak szorongás átlagpontszáma az A allél mellett 6,42, a G allél mellett pedig 4,84 volt. Ehhez képest a nők kisebb különbséget mutattak: az A allél mellett 6,84, a G allél mellett 6,42 volt a szorongás átlagpontszámuk.



7. ábra. A GDNF rs3812047 és a szorongás asszociációja nemek szerint

Az Y-hibasávok az átlagos szorongás értékek standard hibáját jelölik az adott allélváltozat mellett.

Az rs3096140 allélváltozatainak asszociáció eredményeit a 8. ábra mutatja be. A kétszemponos variancia analízis e GDNF polimorfizmus esetében szignifikáns polimorfizmus főhatást $F(1,1312) = 9,664$ ($p = 0,002$) $\eta^2 = 0,007$, erő = 0,874, valamint szignifikáns nemi főhatást mutatott $F(1,1312) = 49,233$ ($p < 0,0001$) $\eta^2 = 0,036$, erő = 1,000, azonban nem tapasztaltunk szignifikáns interakciót a nemek és az allélváltozatok között. A nők szorongás értékei magasabbak voltak, mint a férfiaké, és mind a férfiaknál, mind a nőknél az rs3096140 minor (C) allélja mellett volt magasabb a szorongás átlagpontszám.



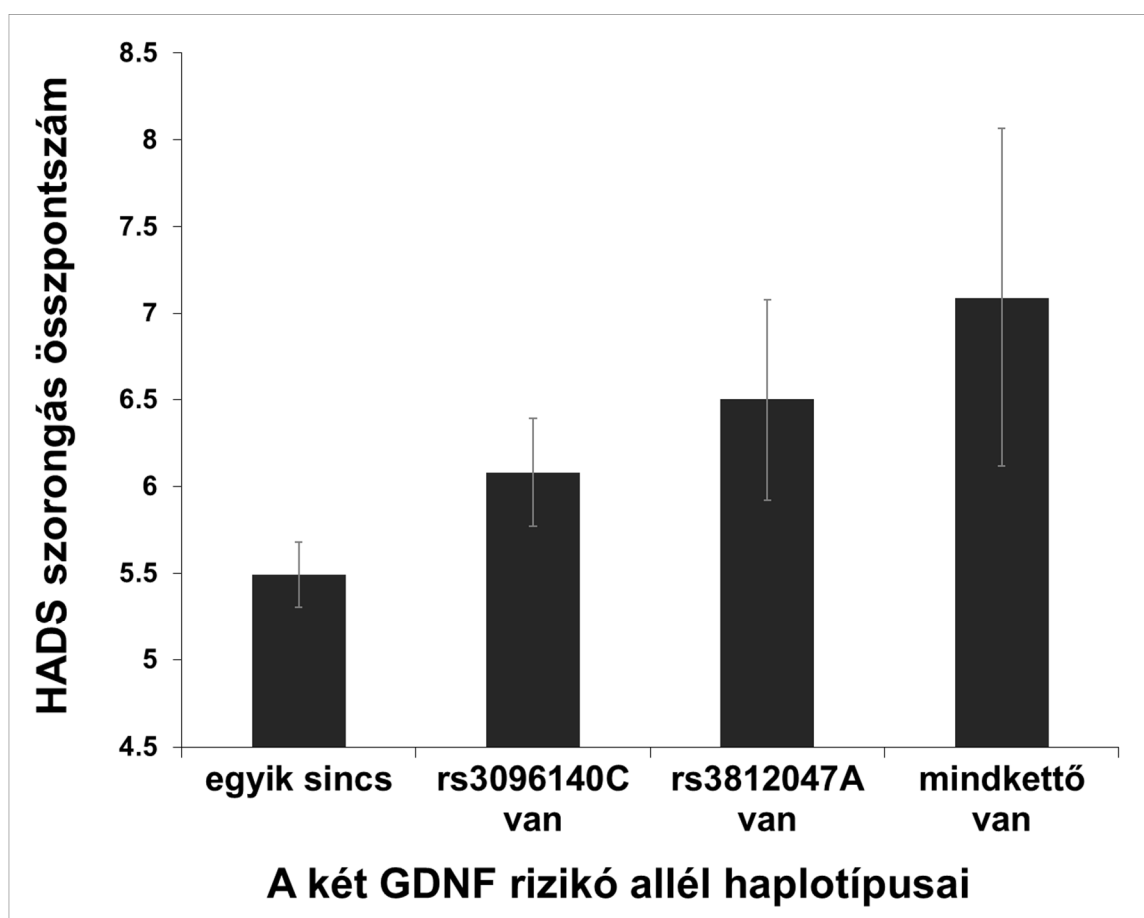
8. ábra. A GDNF rs3096140 és a szorongás asszociációja nemek szerint

Az Y-hibasávok az átlagos szorongás értékek standard hibáját jelölik az adott allélváltozat mellett.

4.1.2.3 A GDNF és a szorongás dimenzió haplotípus elemzése

Mivel a szorongás hangulati dimenzióval szignifikáns asszociációt mutató két GDNF SNP egyáltalán nem kapcsolt, érdemes volt elvégezni az azonos kromoszómán lévő allélkombinációk asszociáció elemzését, azaz a haplotípus vizsgálatot. Ehhez a PHASE 2.0.2 verziójú programmal (Stephens és Donnelly, 2003; Stephens, M. J., Smith, N., és Donnelly, P., 2004; Stephens, Smith, és Donnelly, 2001) készítettünk el egy olyan adatbázist, melyben személyenként szerepelt a vizsgált 8 SNP két haplotípus kombinációja (például ACTAATAC és ATGGACGG annál a személynél, aki az alábbi génavariációkat hordozta: rs11111: AA, rs2973050: CT, rs1549250: TG, rs2910702: AG, rs2973041: AA, rs3096140: TC, rs3812047: AG, rs1981844: CG). Majd a szorongást befolyásoló két SNP rizikóallél (az rs3812047 A allélja és az rs3096140 C allélja) mentén hoztunk létre 4 haplotípus csoportot, melyek a következők: (1) a haplotípusban nincs jelen egyik GDNF rizikóallél sem, (2) az rs3096140 C allél jelen van, (3) az rs3812047 A allél jelen van, illetve (4) mindkét rizikóallél jelen van.

A haplotípusok pszichogenetikai asszociációját tesztelő egyszempontos variancia analízisben a szorongás függő változójának átlagpontszámait e haplotípus csoportok mentén hasonlítottuk össze, a nem mint kovariáns szerepelt az elemzésben. Az eredményeket a 9. ábra mutatja be: Az ábrán jól látható, hogy a rizikóallélok számával arányosan nő a szorongás skálaértéke. Ez azt jelenti, hogy az általunk azonosított, két rizikóallél haplotípus kombinációi egyértelmű, additív hatást mutatnak a szorongás endofenotípusára. Ha a két SNP egyik rizikóallélja sem volt jelen, a szorongás átlagpontszáma 5,49 volt. Az rs3096140 C rizikóallélja mellett magasabb volt a szorongás skála átlaga (6,08), az rs3812047 A rizikóallélja mellett pedig 6,50 volt. Mindkét rizikóallél mellet tapasztaltuk a legmagasabb szorongás átlagpontszámot (7,09-et). A haplotípus csoportok és a szorongás endofenotípus asszociációja szignifikáns volt: $F(3,1411) = 6,323$ ($p = 0,0003$), $\eta^2 = 0,01$, erő = 0,967. A GDNF haplotípusok a szorongáspontszám összvarianciájának 1%-át magyarázták. A nem mint kovariáns hatása szignifikáns volt a szorongás átlagpontszámra $F(1,1411) = 59,729$ ($p < 0,001$), $\eta^2 = 0,041$, statisztikai erő = 1,000.



9. ábra. A GDNF haplotípusok összefüggése a szorongással

Az Y-hibasávok az átlagos szorongás értékek standard hibáját jelölik az adott haplotípus változat mellett.

4.1.2.4 Az eredmények értelmezése

A hangulatzavarok kialakulását a környezeti tényezők mellett öröklött faktorok is befolyásolják. Az affektív és szorongásos zavarok, valamint a major depresszió örökletessége 30-40% körüli, a bipoláris depresszió heritabilitása 75% (Kessler, 2002; Sullivan és mtsai., 2012). Keveset lehet azonban tudni arról, hogy vajon mely polimorfizmusok állnak az öröklődés hátterében. A szerotonin és dopamin neurotransmitter rendszerek receptorai, transzporterei és a lebontást végző enzimek mellett a szakirodalomban egy új kutatási irány az idegsejtek kifejlődését és életben maradását szabályzó növekedési (trofikus) faktorok vizsgálata.

Ezeket a fehérjéket kódoló gének közül a pszichiátriai-genetikai és pszichogenetikai asszociáció kutatások fókuszában eddig elsősorban az agyi-eredetű növekedési faktor (BDNF) gén polimorfizmusainak vizsgálta állt. A BDNF genetikai változatai és a hangulati zavarok összefüggését is részletesen kutadják. Egy melankolikus depressziós betegekkel végzett vizsgálat például asszociációt mutatott ki a BDNF Val66Met variánsok és a betegek agyi struktúrájának egyéni különbségei között, kiemelve, hogy ezek az öröklött különbségek a kezelés hatékonyságát is befolyásolhatják (Cardoner és mtsai., 2013). Egy depressziót vizsgáló kurrens metaanalízis 22 közlemény adatait dolgozta fel, melyek ugyanezzel a BDNF polimorfizmussal kapcsolatban a stressz, mint fontos környezeti faktor szerepét hangsúlyozták a depresszió kialakulásában (Hosang, Shiles, Tansey, McGuffin, és Uher, 2014). Természetesen negatív eredmények is megjelentek, például a múlt évben egy kiterjedt magyar major depressziós gyermek mintán (elsősorban a melankolikus depressziót és a BDNF Val66Met polimorfizmust vizsgálva) nem mutattak ki szignifikáns asszociációt (Rimay és mtsai., 2015). Szintén magyar szerzők tollából született meg az a tanulmány, mely a szerotonerg rendszer vizsgálatán túl a BDNF szerepét hangsúlyozza a szorongásos zavarok kialakulásában (Faludi, Gonda, Bagdy, és Dome, 2012).

Egy másik növekedési faktor kifejezetten a dopaminerg neuronok fejlődésében és differenciációjában játszik szerepet. Ez az úgynevezett glia-eredetű növekedési faktor (GDNF), melynek génjét a jelen fejezetben bemutatott kutatás keretei között vizsgáltuk. Szakirodalmi eredmények alapján a szerotonin rendszer mellett a dopamin rendszer is fontos szerepet tölt be a hangulat irányításában (Diehl és Gershon, 1992; Ruhé, Mason, és Schene, 2007), így a GDNF fontos kandidáns gén lehet a depresszió és a szorongás hátterében. A GDNF pszichiátriai-genetikai és pszichogenetikai vonatkozásait eddig még csak igen kevés vizsgálat elemezte. Egy viszonylag kis létszámú mintán tesztelték egyes GDNF polimorfizmusok és a bipoláris zavar

lehetséges összefüggéseit, azonban az asszociáció eredményeinek többszörös tesztelésre történt korrekciója után a szignifikancia szint nem érte el a kívánt értéket (Safari és mtsai., 2014). A depresszió és a GDNF összefüggéseit a genetikai megközelítés helyett a GDNF fehérje vérben (a szérumban vagy a plazmában) mért szintjét vizsgálták a szakirodalomban. A keringésben jelen levő fehérjék mennyiségi mérése a klinikai vizsgálatok gyakori és fontos markere, azonban kérdéses, hogy a periférián keringő GDNF fehérje mennyisége összefüggést mutat-e az agyi fehérje szintekkel. Mindenesetre a különböző típusú depresszióban szenvedő, változatos életkorú betegcsoportokban voltak akik magasabb (pl. Rosa és mtsai., 2006; X. Wang és mtsai., 2011), mások alacsonyabb (pl. Diniz és mtsai., 2012; Tseng, Lee, és Lin, 2013) GDNF szintet mértek a kontrollhoz képest. Egy kurrens, 12 tanulmányt összefoglaló metaanalízis eredménye alapján a depresszióban szenvedő betegek GDNF szintje a vérben alacsonyabb a kontrol személyekhez képest. A közlemény konklúziója szerint a publikált eredmények heterogenitását a különböző tanulmányokban használt eltérő módszerek valamint a minták életkorbeli különbségei okozzák (Lin és Tseng, 2015).

A jelen vizsgálat fő célkitűzése a GDNF gén egyes polimorfizmusai és a szorongás, valamint a depresszió hangulati dimenziók feltáró pszichogenetikai elemzése volt, hiszen a hangulati dimenziókkal kapcsolatos kandidáns génvizsgálatokban eddig csak a BDNF gén polimorfizmusait vizsgálták. Egy 708 fős, nem klinikai minta HADS kérdőívvel felmért szorongás és depresszió pontszámainak egyéni különbségeit vizsgáltuk a GDNF nyolc polimorfizmusával összefüggésben (rs1981844, rs3812047, rs3096140, rs2973041, rs2910702, rs1549250, rs2973050, rs11111). Az asszociáció vizsgálat eredménye alapján a HADS szorongás skála összpontszáma mint endofenotípus egyértelmű összefüggést mutatott a GDNF allélvariánsokkal (27. táblázat). Jellemzően a kevésbé gyakori (minor) allél mellett tapasztaltunk magasabb szorongás pontszámokat.

Az eredmények többszörös tesztelésre való korrekciója után a legerősebb összefüggést mutató két SNP-t vizsgáltuk tovább. Az rs3812047 A, illetve az rs3096140 C allélja volt a magasabb szorongás összpontszámokkal szignifikáns összefüggést mutató rizikóallél (a szignifikancia szintje az SNP-k sorrendjében $p = 0,0007$ és $p = 0,001$ volt). E rizikóallélok jelenlétében szignifikánsan magasabb szorongás átlagpontszám volt jellemző. Ezért haplotípus elemzéssel teszteltük a két GDNF SNP együttes hatását a szorongás endofenotípusára. Az eredmények alapján a két rizikóallél haplotípus kombinációi egyértelmű, additív hatását a 9. ábra szemlélteti, a rizikóallélok számával arányosan nő a szorongás pontszáma. Fontos megjegyezni, hogy munkacsoportunk további, pszichiátriai genetikai eredményei alapján e két GDNF

polimorfizmus és a szorongás asszociációját az itt bemutatott egészséges populáción túl klinikai mintában is azonosítottuk (Kotyuk, Németh, és mtsai., 2013).

A szorongás alskála átlagértékei nőknél jellemzően magasabbak voltak, mint férfiaknál, mely jól összecseng a hangulati dimenziók nemi eltéréseit bemutató szakirodalmi eredményekkel (Christiansen, 2015; Feingold, 1994; Lewinsohn, Gotlib, Lewinsohn, Seeley, és Allen, 1998; McLean, Asnaani, Litz, és Hofmann, 2011). Azt is megvizsgáltuk, hogy van-e interakció a hangulati dimenziókat alakító nemi és genetikai hatások között. Az rs3096140 GDNF polimorfizmust vizsgálva nem tapasztaltunk szignifikáns interakciót a nemek és az allélváltozatok között, mivel a minor (C) allél mellett mindkét nem nagyjából ugyanannyival magasabb szorongás pontszámokról számolt be a másik allélt hordozókhoz képest. Ugyanakkor az rs3812047 GDNF polimorfizmus minor (A) allélja mellett ugyan mindkét nem magasabb szorongás átlagpontszámot mutatott, de a minor allél hatása kifejezettebb volt a férfiaknál mint a nőknél: a rizikóallélt hordozók és nem hordozók átlagpontszámának különbsége a nőknél kevesebb mint fél pont volt, míg férfiaknál több mint másfél pont volt (a szignifikáns interakciót a 7. ábra szemlélteti).

A pszichológiai–pszichiátriai szakirodalomban széles körben vizsgált BDNF Val66Met polimorfizmusait egy munkacsoport egyetemisták stressz-reaktivitásával kapcsolatban vizsgálta. Ők a jelen vizsgálat eredményeihez hasonlóan szignifikáns interakciót mutattak ki a nemek és az idegrendszer növekedési faktorait kódoló BDNF génnek variánsai között (Shalev és mtsai., 2009). Ebben a vizsgálatban a hormonszint, a vérnyomás, valamint a szívritmus biometria változói alapján a Val/Val homozigóta férfiak erőteljesebb stressz-reakciót mutattak a szociális kihívásra, mint a heterozigóták. Nőkben viszont pont ellentétes mintázatot találtak, a Val/Val homozigóta nők stresszre adott válasza volt a legalacsonyabb. Ezek az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy érdemes lehet az önbeszámolón alapuló módszerek helyett viselkedéses helyzetben, többféle biometria mutatóval, azaz objektív endofenotípusok alapján mérni az egyes polimorfizmusokat hordozó férfiak és nők hangulati változásait. Kutatócsoportunkban a jelen dolgozatban bemutatott kérdőíves adatok mellett az elmúlt két év kutatómunkája eredményeként igen gazdag pszichofiziológiai méréseken alapuló adatbázisok teszik lehetővé a jövőben e problémakör részletes vizsgálatát.

Eredményeinket nehéz összehasonlítani mások kutatásaival, mivel a hangulati faktorok, illetve kifejezetten a szorongás vonatkozásban nem történtek még olyan vizsgálatok, melyekben a GDNF lett volna a kandidáns gén. Érdemes azonban összefoglalni egy hasonló jellegű munka eredményeit, melyeket egy japán kutatócsoport a GDNF gén polimorfizmusai és a drogfüggés

vonatkozásában publikált. Yoshimura és munkatársai nyolc GDNF polimorfizmust teszteltek 219 metamfetamin függő és 383 kontrol személynél (2011). Meg kell jegyezni, hogy a kapcsoltsági csoportok eloszlása nem teljesen azonos a kaukázusi és az orientális populációkban, de a japánok által tesztelt SNP-k közül kettő saját vizsgálatainkban is szerepel (rs2910702 és rs1549250). E két SNP és a szorongás dimenzió összefüggése kimutatható volt az itt bemutatott vizsgálatban (a szignifikancia szintje az SNP-k sorrendjében $p = 0,004$ és $p = 0,01$), azonban ezek a hatások a Bonferroni korrekció után nem maradtak szignifikánsak. A japán csoport eset-kontroll elemzése a függők és kontroll személyek genotípus gyakoriságát összehasonlítva nem mutatott ki szignifikáns asszociációt vizsgált GDNF polimorfizmusokkal. Viszont szignifikáns összefüggést mutattak ki a függőség súlyossága és az általunk is vizsgált rs2910702 valamint az (általunk nem vizsgált) rs2910704 variánsai között. A szignifikancia szintje az rs2910702-re $p = 0,007$, az rs2910704-re $p = 0,003$ volt, és a rs2910704 asszociációja a függőség súlyosságával a többszörös tesztelés korrekciója után is szignifikáns maradt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a kvantitatívan mérhető endofenotípusok nagyobb esélyt adnak a genetikai összefüggések kimutatására. Ugyanakkor az eredmények azt is demonstrálják, hogy az eltérő populációk génszerkezete is erősen eltérhet, tehát nem feltétlen ugyanazokat az SNP-eket érdemes vizsgálni, illetve nem feltétlenül ugyanazon polimorfizmusokra kapunk összefüggéseket ugyanazon kandidáns gén esetében. Ennek oka többféle lehet, például az eltérő kapcsoltsági csoportok illetve az egyes polimorfizmusok eltérő allél frekvenciája.

Egy kaukázusi populáción végzett, kurrens pszichiátriai genetikai családvizsgálat (Huertas-Fernández és mtsai., 2015) eredményei azonban igen jól illeszkednek a jelen tanulmány rs3096140 jelű polimorfizmusával kapott eredményekhez. Huertas-Fernández és munkatársainak eredményei alapján az rs3096140 minor (C) allélja a Tourette-szindróma szignifikáns rizikófaktor (a $p = 0,00015$), melynek jelenléte 2,4-szeresére emeli a gyermekkori pszichiátriai kórkép rizikóját. A tanulmány egy független, kisebb létszámú replikációs vizsgálat alapján is igazolta a Tourette szindróma és a GDNF rs3096140 C allél szignifikáns összefüggését. Ezek a szakirodalmi eredmények jól összecsengenek a jelen fejezetben bemutatott eredményeinkkel, mivel ugyanezen allél mellett magasabb értékeket kaptunk a szorongás dimenzióban.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az általunk kimutatott összefüggés a GDNF egyes polimorfizmusai és a szorongás jellemzői között új a szakirodalomban. Mivel a GDNF is egy növekedési faktor, ezek az eredmények jól illeszkednek a viszonylag kiterjedten vizsgált másik

trofikus faktor, a BDNF eredményeihez, valamint ahhoz a néhány vizsgálathoz, mely a GDNF és a drogfüggőség illetve a Tourette szindróma között mutatott ki szignifikáns összefüggést. A különböző fenotípusok, mint például a drogfüggőség, a Tourette szindróma és az általunk vizsgált szorongás fenotípusok közös genetikai faktora arra utalhat, hogy a GDNF genetikai variánsai talán a szorongás dimenzióján keresztül függenek össze ezen komplex kórképek rizikójával. Ennek a hipotézisnek az igazolására azonban további vizsgálatok szükségesek.

4.1.3 III. vizsgálat: A flow-fogékonyság új endofenotípusa²³

A flow-fogékonyság mérsékeltten örökletes vonását a szakirodalomban elsőként vizsgáltuk endofenotípusként. Ezt a különleges mentális állapotot vannak, akik igen gyakran élik át, őket „autotelikus személyiségként” jellemezte Csíkszentmihályi Mihály, az áramlat-élmény atyja (1991). A pszichogenetikai asszociáció vizsgálathoz azt a rövid kérdőívet használtuk (Ullén és mtsai., 2012), melyet a jelen kutatás keretei között adaptáltunk (863.5.2 fejezet). Genetikai markerként a D2-es dopamin receptor két polimorfizmusát és a DRD4 VNTR-t választottuk. A DRD2 kandidáns gén jellegét azok az adatok támasztották alá, melyek szerint a flow élmény gyakorisága, mint vonás, összefügg a D2-es dopamin receptor striátum területén mérhető mennyiségével (de Manzano és mtsai., 2013). A DRD2 gén egyik tesztelt polimorfizmusa a 4.1.1.1 fejezetben, az impulzivitás vonás kapcsán tárgyalt DRD2/ANKK1 *TaqIA* polimorfizmus, mely egy kurrens metaanalízis szerint összefügg a D2-es receptor sűrűséggel (Gluskin és Mickey, 2016). A DRD2 957CT (rs6277) kiválasztását pedig az indokolta, hogy egy funkcionális vizsgálat eredménye szerint ez a polimorfizmus még erőteljesebb összefüggést mutat a D2-es receptor fehérje mennyiségével (Hirvonen és mtsai., 2004). A DRD4 VNTR génvariánsait pedig azért teszteltük a flow-fogékonysággal kapcsolatban, mert saját, korábbi eredményeink alapján a 7-es allélt hordozók impulzivitása alacsonyabb (4.1.1.1 fejezet), és szakirodalmi eredmények alapján alacsony impulzivitás mellett könnyebb az áramlat élmény kialakulása (De Manzano és mtsai, 2013; Mosing és mtsai, 2012). Így elvárásunk az volt, hogy a DRD4 VNTR 7-es allélját hordozó személyek flow-fogékonysága magasabb.

²³ A fejezetben tárgyalt flow-fogékonyság endofenotípust bemutató közleményünk: Gyurkovics M, Kotyuk E, Katonai ER, Horvath EZ, Vereczkei A, Szekely A. (2016). Individual differences in flow proneness are linked to a dopamine D2 receptor gene variant. *Consciousness and Cognition* 42 pp. 1-8. [IF: 2,182] Link: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053810016300265>

A három kandidáns dopaminerg polimorfizmus és az áramlatélmény gyakoriságát mérő flow-fogékonyság főskála összefüggését egyszempontos variancia analízissel értékeltük, melyben a nem mint kovariáns szerepelt. Az eredményeket a 28. táblázat részletezi.

Kandidáns polimorfizmusok	Genotípusok	N	Flow-fogékonyság összpontszám	Szignifikancia
DRD4 VNTR	(2 2)	3	3,62 ($\pm 0,53$)	p = 0,922
	(2 3)	5	3,84 ($\pm 0,50$)	
	2 4	34	3,66 ($\pm 0,43$)	
	(2 6)	1	3,71	
	2 7	10	3,71 ($\pm 0,36$)	
	(3 3)	2	3,89 ($\pm 0,45$)	
	(3 4)	9	3,48 ($\pm 0,44$)	
	(3 6)	1	3,90	
	(3 7)	3	3,55 ($\pm 0,33$)	
	4 4	158	3,54 ($\pm 0,42$)	
	(4 5)	5	3,47 ($\pm 0,22$)	
	(4 6)	2	3,61 ($\pm 0,35$)	
	4 7	64	3,64 ($\pm 0,57$)	
	(4 8)	5	3,60 ($\pm 0,35$)	
	(5 7)	1	3,71	
	(6 7)	1	4,07	
	(7 7)	6	3,80 ($\pm 0,22$)	
	(7 8)	1	3,36	
	Nincs 7-es allél	225	3,57 ($\pm 0,42$)	p = 0,092
	Van 7-es allél	86	3,66 ($\pm 0,51$)	
DRD2/ANKK1 <i>TaqIA</i>	CC	170	3,59 ($\pm 0,42$)	p = 0,319
	CT	62	3,62 ($\pm 0,47$)	
	TT	8	3,60 ($\pm 0,52$)	
DRD2 957CT	CC	70	3,61 ($\pm 0,38$)	p = 0,210
	CT	160	3,55 ($\pm 0,44$)	
	TT	91	3,65 ($\pm 0,50$)	

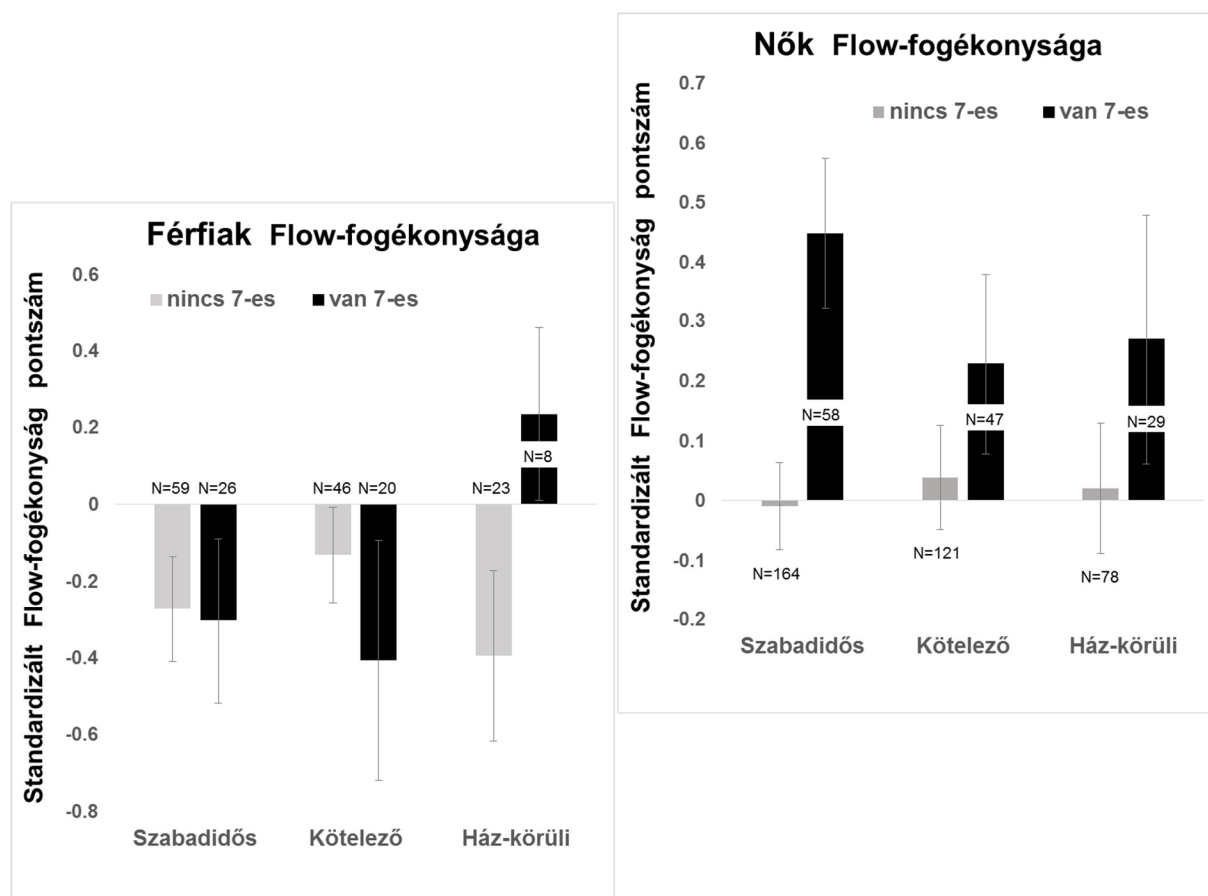
28. táblázat. A Flow-fogékonyság főskála és három dopaminerg polimorfizmus összefüggése

A 3%-nál alacsonyabb előfordulási gyakoriságú genotípusok zárójelben szerepelnek.

A flow-fogékonyság összpontszámának átlagos értékei a D4-es receptor kódoló régiójában található hosszúság-polimorfizmus (DRD4 VNTR) szerint a csoportosítás nélkül statisztikai elemzésre nem alkalmasak az egyes csoportok alacsony elemszáma miatt. Így korábbi szakirodalmi és saját eredményeink alapján a 7-es allél jelenléte illetve hiánya alapján hoztunk létre összevont genotípus csoportokat, melyek összehasonlító elemzése tendenciózus elérést mutat: a 7-es allélt hordozók flow-gyakoriságának pontszámai egy kicsit magasabbak, $F(1,308) = 2,852$ ($p = 0,092$), $\eta^2 = 0,009$, $erő = 0,391$. Ugyanakkor a nem mint kovariáns hatása erőteljes és szignifikáns volt $F(1,308) = 10,039$ ($p = 0,002$), $\eta^2 = 0,032$, $erő = 0,885$. A férfiak és nők

almintáit külön-külön elemezve azt tapasztaltuk, hogy míg férfiaknál nem volt szignifikáns különbség a flow-fogékonyság összpontszámában, addig a 7-es allélt hordozó nők átlagos flow-fogékonysága szignifikánsan magasabb: 3,75 ($\pm 0,46$), mint azoké a nőké, akik nem hordozzák ezt a génváltozatot: 3,61 ($\pm 0,42$). $F(1,222) = 4,716$ ($p = 0,031$), $\eta^2 = 0,021$, erő = 0,580.

Kíváncsiak voltunk, hogy vajon a 7-es allélt hordozó, illetve nem hordozó nők és férfiak áramlat élmény gyakorisága különbözik-e az egyes tevékenységek mentén. Ehhez az áramlat élmény három tevékenység-specifikus dimenzióját egyenként standardizáltuk, hogy redukáljuk a módszerek részben bemutatott tevékenységek szerinti különbségekből adódó variálódást. Az eredményeket a 10. ábra szemlélteti, melyen az Y tengely 0 értéke a teljes minta átlagát jelenti az adott tevékenység típusban. Az ábrán jól látható, hogy a nők minden dimenzióban több flow élményről számolnak be, amint a férfiak. Az is nyilvánvaló, hogy a DRD4 VNTR 28. táblázatban bemutatott, tendenciózus genetikai hatása a nők almintájából származik. A 7-es allélt hordozó nők minden tevékenység típusban több áramlat élményről számoltak be, mint az ezt a génvariánst nem hordozó nők. A dopamin D4-es receptor fehérjét kódoló génváltozatok nőknél szignifikáns összefüggést mutattak a flow-fogékonysággal a szabadidős tevékenységek dimenzióban: $F(1,220) = 10,153$ ($p = 0,002$), $\eta^2 = 0,044$, erő = 0,887. A többi dimenzióban nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést egyik nemnél sem.



10. ábra. Tevékenység-specifikus flow-fogékonyság asszociáció vizsgálata férfiakkal és nőkkel

Az Y-hibásávok az átlagos flow-fogékonyság értékek standard hibáját jelölik az adott géneváltozat mellett.

4.1.3.1 Az eredmények értelmezése

Az áramlat élmény, mint endofenotípus korábban nem szerepelt a szakirodalomban. Még senki nem végzett a flow élményekkel kapcsolatosan pszichogenetikai asszociáció vizsgálatot. Ugyanakkor ikervizsgálatok alapján ez a tulajdonság örökletes (Mosing és mtsai., 2012), és összefügg a striátum területén mérhető D2-es dopamin receptor sűrűséggel (de Manzano és mtsai., 2013). Mindezek alapján logikus volt a flow-fogékonyságot, mint lehetséges endofenotípust a dopaminerg rendszer polimorfizmusaiával összefüggésben vizsgálnunk. Az összehasonlításhoz a fent említett svéd munkacsoport által kidolgozott Flow-fogékonyság kérdőívet használtuk, mely három tevékenységi dimenzió mentén méri az áramlat-élményt jellemző tapasztalatok gyakoriságát. Például magas flow-fogékonyság értékeket jelent, ha a személy úgy nyilatkozik, hogy „soha nem kezdek el unatkozni, vagy hogy „majdnem minden nap előfordul, hogy annak a nehézségi szintje, amit éppen csinálok, pontosan összhangban van a képességeimmel”, stb.). A kérdőív magyar adaptációját a 7.6 melléklet mutatja be.

A DRD2 génvariánsok közül az egyik vizsgált polimorfizmus a DRD2/ANKK1 *TaqIA* volt, mivel ez az SNP egy kurrens összefoglaló alapján egyértelműen befolyásolja a D2-es receptor sűrűséget (lásd Gluskin és Mickey, 2016 összefoglalója alapján). A témában eddig megjelent, képalkotó eljárásokkal készült tanulmányok eredményeit összegezve a kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy a polimorfizmus ritkább (minor) változata szignifikánsan összefügg az alacsonyabb striátrális D2 receptor sűrűséggel ($p = 0,0002$) a nem klinikai mintában (elemszám: 194 fő). Másrészt, a neuropszichiátriai betegek mintáiban nem tapasztaltak hasonló hatást. Azonban a jelen disszertációban bemutatott eredmények alapján a flow-fogékonyság nem mutatott szignifikáns asszociációt ezzel a polimorfizmussal (28. táblázat). Ennek számos oka lehet. A legvalószínűbb, hogy az elemzés szempontjából kritikus minor allél meglehetősen ritka, a jelen mintában csupán 8 személy hordozta ezt a génváltozatot homozigóta formában. Az is elképzelhető, hogy a képalkotó eljárásokkal kimutatható különbség nem okoz olyan markáns hatást a viselkedésben, hogy az tetten érhető legyen az asszociációvizsgálatok viszonylag robosztus módszerével. Erre utal a klinikai mintán végzett képalkotó eljárások negatív eredménye is.

A DRD2 957CT polimorfizmusát Gyurkovics Máté kezdeményezésére tanulmányoztuk. Korábban egy munkacsoport kimutatta, hogy ez a polimorfizmus szintén összefügg a D2-es receptor fehérje mennyiségével. A szerzők felvetik, hogy a korábban, az ANKK1-gyel kapcsolatban leírt molekuláris mechanizmushoz képest a DRD2 957CT egy alternatív molekuláris működésen keresztül fejti ki hatását a D2-es receptor sűrűsége, mely kifejezettebb, mint a DRD4/ANKK1 *TaqIA* ritka alléljáé (Hirvonen és mtsai., 2004). Az itt bemutatott munkában ez a polimorfizmus a flow-fogékonyság főskálával nem mutatott szignifikáns asszociációt (28. táblázat). Ugyanakkor a kötelező tevékenységeket felépítő munka és tanulmányok alkálákkal kapcsolatban meglepő, a kapcsolódó szakirodalmi adatokra épülő hipotézisnek ellentmondó eredményeket kaptunk (Gyurkovics és mtsai., 2016). Mivel az elemzett csoportok elemszáma igen kicsi, ezek az eredmények exploratív jellegűek.

E fejezet talán legérdekesebb eredménye a korábban az impulzivitással kapcsolatban már bemutatott DRD4 VNTR 7-szeres ismétlődésű variánsával kapcsolatos. Korábbi eredményeink szerint a 7-es allélt hordozók impulzivitása alacsonyabb, melyet a 4.1.1.1 fejezet mutat be részletesen. Ez az asszociáció férfiaknál és nőknél is jellemző volt (3. ábra). Szakirodalmi eredmények alapján alacsony impulzivitás mellett könnyebben alakul ki az áramlat élmény, mivel a magas fokú kontroll lehetővé teszi például a fókuszált figyelem folyamatos fenntartását (De Manzano és mtsai., 2013). A jelen disszertációban bemutatott pszichogenetikai asszociáció

vizsgálatban elvárásunk az volt, hogy a DRD4 VNTR 7-es allélját hordozó személyek flow-fogékonysága magasabb lesz. A flow-fogékonyság főskálán a várt irányban, de csupán tendenciózus asszociációt tapasztaltunk (28. táblázat). A tevékenység-specifikus flow-fogékonyság és a DRD4 VNTR nemekre bontott részletes elemzéséből azonban egyrészt az derült ki, hogy a 7-es allélt hordozó nők minden tevékenység típusban több áramlat élményről számoltak be, mint az ezt az allélt nem hordozó nők, másrészt, hogy ez az összefüggés a szabadidős tevékenységek dimenzióban szignifikáns ($p = 0,002$).

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a szakirodalomban elsőként végeztünk pszichogenetikai asszociáció vizsgálatot az áramlat élménnyel kapcsolatban. Valószínűsítettük a flow-fogékonyság endofenotípus jellegét, és a dopamin receptorok polimorfizmusaival kapcsolatos eredményeink jól illeszkednek saját, korábbi, az impulzivitással kapcsolatos eredményeinkhez. Megállapítottuk, hogy DRD4 VNTR 7-es allélját hordozó nők önbeszámolóik alapján kevésbé impulzívak, és gyakrabban élnek át áramlat élményt, elsősorban szabadidős tevékenységek közben. Ezek az eredmények azonban exploratív jellegűek, mivel viszonylag kis elemszámú minták elemzése alapján születtek, és további megerősítésre szorulnak. A flow-fogékonyság endofenotípusának fenotípusos oldalát is érdemes lenne tovább fejleszteni, és önbeszámolók helyett az áramlat élmény pszichofiziológiai jellemzőit vizsgálni. Ehhez kiváló módszertani alapot nyújtanak azok a hazánkban végzett kutatások, melyek a flow élményt kísérő jellemzőket számítógépes játék közben vizsgálják (Soltész, P., Mózes, T., Magyaródi, T., Nagy, H., és Oláh, A., 2014).

4.1.4 IV. vizsgálat: Új endofenotípusok azonosítása kérdőíves adatok integrált elemzésével

Egy-egy genetikai tényező sokféle fenotípusos jelleg kialakításában játszhat szerepet. Mivel egyes öröklött faktorok gyermekkorunktól kezdve befolyásolják temperamentumunkat, egyúttal hatással lehet a külvilág felől érkező jelzésekre való általános érzékenységünkre, és nyilvánvalóan szerepük lesz viselkedéses válaszaink kialakításában is. A korai pszichogenetikai vizsgálatokban jellemzően e komplex, környezettel szorosan összehangolt működés vonás jellegű aspektusainak genetikai elemeit igyekeztek megragadni, tipikusan egy adott jelleg (pl. újdonságkeresés) és egy kandidáns gén (pl. DRD4 VNTR) asszociáció-vizsgálatán keresztül. Később a pszichogenetika és pszichiátriai genetika szakirodalmában megjelentek olyan törekvések is, melyek egy-egy „működésmód” genetikai összetevőit igyekeztek azonosítani. Ilyen volt például Munafo és munkatársainak (2008) az egyik metaanalízise és egy, az eredményekhez szorosan kapcsolódó célzott adatfelvételen alapuló

vizsgálata, mely az emberi *megközelítő viselkedéssel* kapcsolatos vonások és a D4-es dopamin receptor két legtöbbet vizsgált polimorfizmusának összefüggéseit kutatta. Munafo és munkatársai 36 olyan egészséges fiatal felnőtteken végzett pszichogenetikai asszociációvizsgálat eredményeit dolgozták fel, melyek a megközelítő viselkedéshez kapcsolódó személyiségjegyek (újdonságkeresés, extravertió, élménykeresés és impulzivitás) és a DRD4 VNTR összefüggését elemezték. Az 1675 DRD4 VNTR hosszú allélt hordozó és 3918 hosszú allélt nem hordozó, különböző etnikai populációkból származó (fenotípus vagy genotípus szempontjából nem szelektált) személyek adatainak elemzése igen változatos eredményeket mutatott az egyes tanulmányokban. E vizsgálatok metaanalízise alapján azt a következtetést vonták le, hogy a megközelítő személyiségvonások nem mutatnak szignifikáns összefüggést a DRD4 VNTR polimorfizmussal. Érdekes azonban belegondolni abba, hogy a metaanalízist nagymértékben nehezítette, hogy különböző etnikumú és életkorú, egyenként igen kicsiny (gyakran 100 fő alatti) minták eredményeit kellett együttesen elemezni. A szerzők azt is megjegyezték, hogy a nemek közti különbségek ugyan nyilvánvalók ebben a temperamentum dimenzióban, azonban részletes adatok hiányában ezt nem tudták elemezni. A szerzők ugyan nem említik, de a 36 tanulmányban nyilvánvalóan nem egyezett a résztvevők beválogatási kritériuma, illetve valószínűleg nagyon eltérő módon motiválták a személyeket a vizsgálatban való részvételre.

Kétség kívül szerencsés viszont az a törekvés, hogy ne egy-egy kérdőív adataira, hanem a személyek hasonló „működésmódját” tükröző többféle önbeszámolóra (vagy akár viselkedéses adatokra is) támaszkodva, nagy létszámú minták pszichogenetikai asszociáció elemzése alapján vizsgáljuk az emberi vonások örökletes hátterét. Így olyan új endofenotípusok alakíthatók ki, mint például a Munafo és munkatársai által megfogalmazott megközelítő működésmód.

Ehhez a kezdeményezéshez kapcsolódva munkacsoportunk egy kiterjedt (több mint 1800 fős) egészséges fiatal felnőtt személyekből álló minta személyiséggel és hangulattal kapcsolatos önbeszámolóit használta fel, melynek adatait a szakirodalomban korábban még nem alkalmazott, új módon elemeztünk. A korábbi vizsgálatokkal ellentétben, empirikus alapon (faktoranalízis alapján) határoztuk meg, hogy a vizsgálatba bevont Cloninger-féle Temperamentum és Karakter Kérdőív (TCI), a Barratt Impulzivitás Skála (BIS), valamint a Kórházi Szorongás és Depresszió Skála (HADS) mely skálái tartoznak össze. Célunk olyan lehetséges endofenotípusok azonosítása volt összevont, nagy elemszámú adatbázisok alapján, melyek a személyiségvonások és a hangulati dimenziók közös jellemzőit ragadják meg. A

korábbi eredmények alapján a kandidáns genetikai variánsokkal ezután pszichogenetikai asszociáció elemzéseket végeztünk az így kialakított, lehetséges endofenotípus faktorokon.

4.1.4.1 Új endofenotípusok kialakítása temperamentum és hangulati jellemzők alapján

Az új endofenotípusok kialakításának első lépéseként a már korábban bemutatott asszociáció-vizsgálatokban részt vett 18-33 éves fiatal felnőttek önbeszámolókon alapuló adataiból egy összevont, közös adatbázist alakítottunk ki ($N = 1862$), a közeli (legalább 50%-os genetikai átfedést mutató) rokonok kiszűrésével. A TCI kérdőívvel felmért Cloninger-féle temperamentum jellemzők (2.4.2.1 fejezet), az BIS alapján mért impulzivitás (2.4.3.1 fejezet) és a HADS önbeszámoló hangulati (2.4.3.2 fejezet) skáláit felhasználva faktoranalízis alapján igyekeztünk megragadni az asszociáció elemzésre alkalmas endofenotípus dimenziókat.

E három kérdőív skáláinak nyers összpontszámait z-transzformáltuk, így olyan, a személyiség és a hangulati jellemzők közös elemzésére alkalmas mérőszámokat kaptunk, melyek minden személy esetében leírták, hogy az adott résztvevő adott tulajdonsága hány szórással és milyen irányban tér el az átlagos szinttől. Mivel a TCI kérdőív hosszabb (112 tételes, igen-nem válaszon alapuló) és rövidebb (56 tételes, 5-fokú Likert skálás) verzióját is használtuk, ezeket az adatokat külön-külön standardizáltuk, majd ezután a standard értékeket már skálánként összevonva használtuk a faktorelemzésben.

Új dimenziók létrehozása a három kérdőív skáláinak faktoranalízise alapján

851 személy rendelkezett mindhárom kérdőív adataival. Ezt az almintát felhasználva a temperamentum, impulzivitás és hangulati dimenziók skáláin főkomponens analízist hajtottunk végre (varimax forgatással), mely elemzés célja az volt, hogy empirikus alapon redukáljuk a személyiség és hangulati skálákat, megragadva azt, ami e jellemzőkben közös (ezek az asszociáció elemzésre alkalmas lehetséges endofenotípus dimenziók). Az elemzés háromfaktoros megoldást eredményezett, melyet a 29. táblázat mutat be.

Az első faktor forgatás utáni saját értéke 2,6 (a megmagyarázott variancia-hányad: 28,3%), melyen erőteljesen súlyozódik a három impulzivitás skála, illetve az újdonságkeresés temperamentum dimenzió, így ezt a dimenziót „*reaktivitás*”-nak kereszteltük. A második faktor forgatás utáni saját értéke szintén magas, 2,0 (a megmagyarázott variancia-hányad: 22,0%), mely a szorongás és a depresszió hangulati dimenziói mellett az ártalomelkerülés temperamentum dimenziót is magában foglalja, így ez a faktor a „*visszahúzóds*” nevet kapta.

			I. faktor	II. faktor	III. faktor	Kommunalitás
Reaktivitás	Motoros impulzivitás	BIS	0,810			0,80
	Tervezés hiánya	BIS	0,803		-0,216	0,83
	Újdonságkeresés	TCI	0,800	-0,258		0,71
	Figyelmi impulzivitás	BIS	0,669	0,358		0,71
Visszahúzóds	Szorongás	HADS	0,120	0,834	0,134	0,70
	Depresszió	HADS		0,749	-0,256	0,62
	Ártalomkerülés	TCI	-0,198	0,705	-0,156	0,64
Motiváció	Jutalomfüggőség	TCI			0,833	0,77
	Kitartás	TCI	-0,315	-0,172	0,615	0,70

29. táblázat. Személyiségvonások és hangulati dimenziók faktoranalízisének eredménye

A faktorok magyarázó erejére vonatkozóan a rotáció utáni adatok szerepelnek (a 0,1 alatti értékeket nem tüntettem fel és az adott faktorhoz tartozó faktorsúlyokat félkövér kiemelés jelöli). A kommunalitás mérőszáma azt jelzi, hogy a három faktor az adott tétel hány százalékát magyarázza.

Az elemzés harmadik faktora jóval gyengébb (a forgatás utáni saját érték: 1,2, a megmagyarázott variancia-hányad pedig csupán: 13,7%), mely a jutalom-függőség és a kitartás temperamentum dimenziókat egyesíti, így az elnevezése „*motiváció*” lett.

Egyes skálák kevésbé határozottan kötődnek egy adott faktorhoz, mint mások. Például a tervezés hiánya egy impulzivitás skála, mely alapvetően a *reaktivitás* faktoron szerepel erőteljes pozitív töltéssel (0,810), ugyanakkor gyenge, negatív töltéssel megjelenik a *motiváció* faktoron is (-0,216). Az újdonságkeresés személyiségskála, mely szintén jellemzően a *reaktivitás* faktoron súlyozódik (0,803), negatív töltéssel a *visszahúzóds* faktoron jelenik meg. Ugyanakkor a figyelmi impulzivitás skála (mely szintén elsősorban a *reaktivitás* faktoron súlyozódik magas, pozitív irányú: 0,669-es töltéssel), érdekes módon szintén pozitív töltéssel szerepel a *visszahúzóds* faktoron (0,358). Említésre méltó, hogy a *motiváció* faktor, melyen alapvetően és kizárólagosan súlyozódik (0,833) a jutalomfüggőség személyiségdimenzió, viszonylag erős pozitív töltéssel (0,615) szintén tartalmazza a kitartás személyiségdimenziót is. A kitartás kisebb és ellentétes irányú töltéssel megjelenik a *reaktivitás* (-0,315) faktoron is.

A reaktivitás, visszahúzóds és motiváció dimenziók pontszámai

A reaktivitás, a visszahúzóds és a motiváció faktorok látens struktúrájából kiindulva minden résztvevőnél kiszámoltuk e három dimenzió skálaértékeit. Ehhez az adott faktoron legmagasabban súlyozódó skálák rendelkezésre álló adatainak z-transzformált értékeit átlagoltuk. Ezzel a módszerrel a lehető legtöbb személyt (N = 1862) tudtuk bevonni a faktorokat felhasználó további elemzésekbe, mivel egy adott személy már akkor is bekerült az elemzésbe, ha egy adott faktor csak egyetlen skáláján rendelkezett érvényes adattal. A faktorokra jellemző alapstatisztikákat és a faktorok együtt járását, valamint a faktorokra jellemző nemek közti különbségeket a 30. táblázat felső fele részletezi.

N = 1862		Alapstatisztikák					Korrelációk		Nemek közti különbségek		
		N	min	max	Átlag	Szórás	I.	II.	férfi	nő	p
Teljes minta	Reaktivitás (I.)	1833	-2,93	3,06	-0,01	0,83	–		-0,02 (N=783)	-0,00 (N=1050)	ns
	Visszahúzóds (II.)	1861	-2,25	5,28	-0,01	0,85	0,11** (N=1832)	–	-0,10 (N=791)	0,05 (N=1070)	**
	Motiváció (III.)	1060	-2,17	2,02	0,00	0,75	-0,17** (N=1060)	-0,18** (N=1060)	-0,21 (N=425)	0,15 (N=635)	**
Trimmet minták	Reaktivitás (I.)	1828	-2,30	2,45	-0,01	0,82	–		-0,03 (N=779)	0,00 (N=1049)	ns
	Visszahúzóds (II.)	1846	-2,25	2,52	-0,04	0,79	0,13** (N=1812)	–	-0,12 (N=785)	0,02 (N=1061)	**
	Motiváció (III.)						-0,16** (N=1055)	-0,15** (N=1053)			

30. táblázat. A reaktivitás, a visszahúzóds és a motiváció jellemzői

A táblázat felső felében a teljes minta, míg az alsó felében a szélsőséges, azaz a 3 szórást meghaladó értékek kiszűrésére alkalmazott aszimmetrikus trimmeléssel létrehozott minta jellemzői láthatók. A motiváció faktornál nem volt szükség trimmelésre. A szignifikancia szintje: ** (p<0,001)

Míg az első két faktor adattal rendelkező személyeinek száma több mint 1800, a harmadik (motiváció) faktorra kisebb a fenotípusos adatbázis (mivel ez a faktort kizárólag a két TCI skála alapján képeztük). A teljes minta átlag értékei mindhárom faktoron 0 körüliek, mely arra utal, hogy a motiváció faktor több mint 1000 fős, illetve a reaktivitás és visszahúzóds faktorok több mint 1800 fős mintáinak átlagértékei nem különböznek jelentősen a mindhárom kérdőívet kitöltő 851 fős mintáétól, melyeken a z-transzformációt végeztük. Ugyanakkor a három faktor

közül csupán a motiváció eloszlása nem tért el szignifikánsan a normális eloszlástól. A reaktivitás faktor ferdesége 0,3, csúcsossága 0,01, míg a visszahúzóds faktor ferdesége 1, csúcsossága pedig 1,8 volt a teljes mintán (a faktorok eloszlását a 7.7 melléklet bal oldala mutatja be részletesen). A visszahúzóds faktoron egy személy extrém magas (5,3-as pontszámot) kapott, de 14 további személynél is 3 szóráson felüli értékeket tapasztaltunk, míg a másik két faktoron kevésbé voltak jellemzőek a 3 szóráson felüli értékek.

Mivel az asszociáció elemzések igen érzékenyek a szélsőséges értékekre, és a minta-elemszám kifejezetten nagy volt, trimmelést alkalmaztunk az adatokon azon faktorok esetében, ahol a szélsőséges értékek 3 szóráson kívül estek. Például három személynek volt 3 szórás (azaz 2,49) fölötti reaktivitás értéke és két személy reaktivitása volt -2,49 alatti, így ezen a faktoron elhagytuk a minta három legmagasabb és két legalacsonyabb értékét. A visszahúzóds faktor viszont erőteljesen jobbra elnyúló volt, itt 15 személy rendelkezett 3 szóráson (2,55) felüli értékekkel, ugyanakkor a minta legkisebb értéke (-2,25) nem haladta meg a 3 szórás értéket, így itt csupán a 15 extrém magas adatot trimmeltük az eloszlás jobb széléről. Az így kialakított trimmelt mintákat használtuk az alább részletezett asszociáció elemzésekben, melyek összefoglaló adatait a 30. táblázat alsó fele részletezi, a minták eloszlását pedig a 7.7 melléklet jobb oldalán találjuk.

A 3 szóráson belüli trimmelt minták eloszlásai jól láthatóan jobban közelítik a normális eloszlást, de a Kolmogorov-Smirnov és a Shapiro-Wilk tesztek továbbra is szignifikáns ($p < 0,01$) eltérést jeleztek mind a reaktivitás, mind pedig a visszahúzóds skálák esetében. A trimmelt mintán a reaktivitás faktor ferdesége 0,3, csúcsossága -0,2, a visszahúzóds faktor ferdesége 0,6-ra csökkent, csúcsossága pedig 0,2-re. (A motiváció faktoron nem volt szükség trimmelésre). A faktoranalízis alapján meghatározott reaktivitás és visszahúzóds igen gyenge, de pozitív kapcsolatban áll egymással, ami némileg meglepő, ha a faktorokat felépítő skálákat nézzük. A magasabb impulzivitás érthető, hogy az erőteljesebb hangulati mintázattal rokon, de az újdonságkeresés és az ártalomelkerülés dimenziók már nehezebben összeegyeztethetőek. A reaktivitás faktoron sem a teljes mintán sem pedig a szelektált mintán nem tapasztaltunk különbségeket a nemek között, míg a visszahúzóds és motiváció faktorokon mindkét mintán szignifikánsan magasabbak a nők átlagértékei. A nemet mint kovariánst ezért bevontuk a pszichogenetikai asszociáció elemzésekbe. A korrall egyik faktor sem mutatott szignifikáns összefüggést.

Pszichogenetikai asszociáció elemzés, melynek alapján két új faktor endofenotípus

Az újonnan kialakított *reaktivitás*, *visszahúzódás* és *motiváció* dimenziók pszichogenetikai elemzésébe azokat a polimorfizmusokat vontuk be, melyek korábbi eredményeink alapján szignifikáns asszociációt mutattak valamely, az új endofenotípusokat felépítő skálával, valamint amelyekre a 30. táblázatban bemutatott trimmelt mintákban is legalább 500 személy érvényes genotípussal rendelkezett. E kritériumoknak öt dopaminerg és három szerotonerg gén polimorfizmusai feleltek meg. A motiváció faktor esetében az elemszám kritérium alapján három génváltozat nem volt elemzésre alkalmas, így ezen a faktoron csupán a DRD4 VNTR, a COMT Val/Met, valamint az 5-HTTLPR polimorfizmusokat tudtuk elemezni. A polimorfizmusok egyes genotípusainak nemi megoszlását tesztelve kizárólag a HTTLPR polimorfizmus esetében tapasztaltunk szignifikáns nemek közti különbséget ($p = 0,016$; a rövidebb, 14-szeres ismétlődésű allél gyakoribb volt a nőkben).

Első lépésben a faktorok és polimorfizmusok közötti asszociációkat egyszempontos varianciaanalízis alapján teszteltük, ahol az adott faktor mint függő változó, egy adott polimorfizmus genotípusai mint csoportosító változók, a nem pedig mint kovariáns szerepeltek. Az elemzések összefoglaló adatait a három faktorra a 31. táblázat mutatja be. Ebben az összefoglaló táblázatban csupán az asszociációk iránya és szignifikancia szintje, valamint a minta elemszáma szerepel. Ahol a nem kovariánsnak szignifikáns hatása volt, ott minden esetben teszteltük a nemek és a genotípusok lehetséges interakcióját is, mely azonban egyik esetben sem volt szignifikáns.

	<i>Dopaminerg polimorfizmusok</i>					<i>Szerotonerg polimorfizmusok</i>		
	DRD4 VNTR (7-es)	DRD2/ANKK1 (T)	COMT Val/Met (Met)	GDNF rs3096140 (C)	GDNF rs3812047 (A)	SLC6A4 5-HTTLPR (16)	HTR1A rs6295 (C)	HTR1B rs13212041 (G)
Reaktivitás	↓*** (N=1639)	— (N=645)	— (N=1263)	↑* (N=604)	— (N=651)	— (N=1515)	— (N=702)	↓** (N=702)
Visszahúzódás	— (N=1659)	— (N=639)	— (N=1264)	↑* (N=604)	↑*** (N=651)	— (N=1536)	↑* (N=705)	— (N=705)
Motiváció	— (N=877)		↓+ (N=696)			— (N=757)		

31. táblázat. Az új endofenotípus faktorok asszociáció elemzéseinek eredményei

A tesztelt kandidáns gének neve alatt zárójelben a szakirodalmi eredmények alapján kiemelt rizikó vagy védő allél szerepel. A szignifikáns pszichogenetikai asszociáció irányát nyilak jelzik: az adott faktoron az adott kandidáns allél mellett magas (↑) vagy alacsony (↓). Az asszociációk szignifikancia szintjeinek jelzései: + $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$. Az 500 alatti elemszámú mintákat nem elemeztük.

Az eredmények alapján két faktor, a reaktivitás és a visszahúzódas háttérében sikerült egyértelműen genetikai rizikófaktorokat azonosítani, így ezek új endofenotípusok. Az alábbi fejezetekben bemutatom ezek részletes, a nemek közti eltéréseket is feltáró asszociáció elemzéseit a dopaminerg és a szerotonerg polimorfizmusokkal. Az eredmények bemutatásánál kitérek a több genetikai védő vagy rizikó tényezőt tömörítő összevont genetikai profilok elemzésére is.

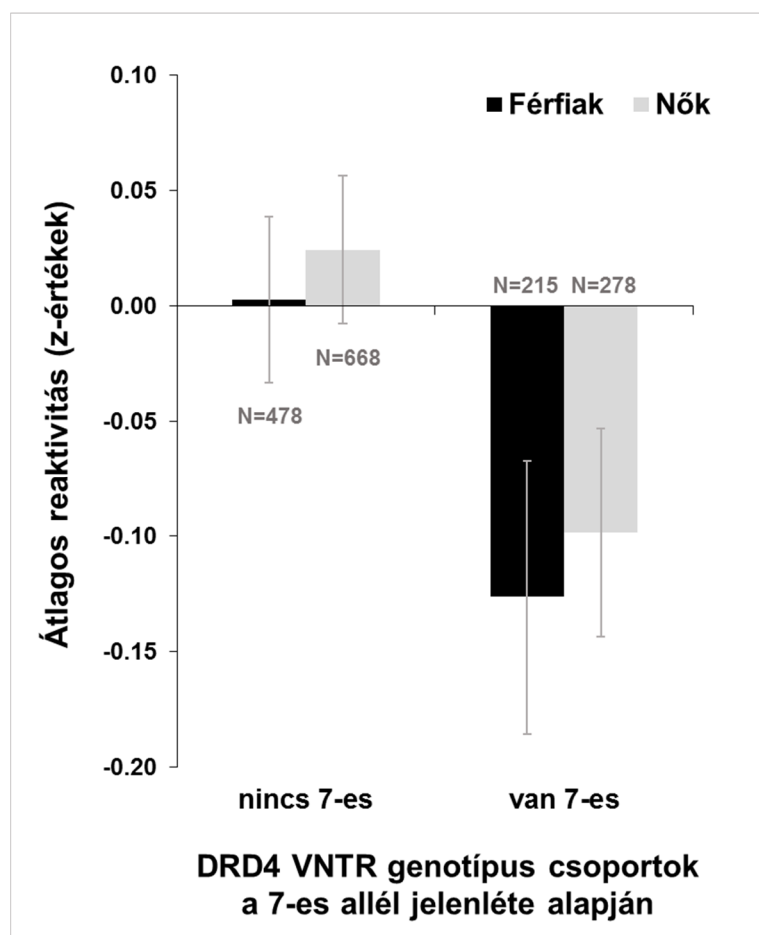
4.1.4.2 A reaktivitás endofenotípust befolyásoló dopaminerg és szerotonerg allélváltozatok

A dopaminerg DRD4 VNTR 7-es allélja mellett alacsonyabb reaktivitás jellemző

A pszichogenetikai szakirodalom talán legtöbbet vizsgált, de egyértelműen legtöbbet vitatott genetikai variánsa a korai szakirodalomban „kaland gén”-ként is elhíresült dopaminerg DRD4 VNTR 7-szeres ismétlődésű változat (Ebstein és Belmaker, 1997; Székely, A. és mtsai., 2004). Ez a variáns azonban a szakirodalom eredmények metaanalízise (Munafo és mtsai., 2008) alapján sem, és munkacsoportunk korábbi, a jelen disszertációban nem részletezett eredményei alapján (Székely, Ronai, és mtsai., 2004) sem mutatott szignifikáns asszociációt az újdonságkereséssel. Hozzáteszem, hogy e publikációban leírt saját mintánkban a 7-es allélt hordozó személyek alacsonyabb (és nem magasabb) átlagos újdonságkeresést mutattak ($N = 53$, átlag = 21,3 pont), mint azok, akik ezt az allélt nem hordozták ($N = 104$, átlag = 22,4 pont). Ehhez jól illeszkednek azok a 4.1.1 fejezetben tárgyalt, szignifikáns eredmények, melyek szerint az impulzivitás vonás pontszámai alacsonyabbak voltak e génvariáns mellett ($N = 203$, átlag = 56,7 pont), mint ennek hiányában ($N = 483$, átlag = 58,9 pont), lásd részletesen a 25. táblázatban.

Az újdonságkeresés és impulzivitás skálákat tömörítő *reaktivitás* endofenotípus egy 1639 fős adatbázis elemzése alapján a DRD4 VNTR 7-es alléljával hasonló eredményeket mutatott (lásd az összefoglaló adatokat a 31. táblázatban). Az általunk, kaukázusi mintában tapasztalt trend tehát pont ellentétes a „kaland gén” elképzeléssel: a DRD4 VNTR 7-es allélja úgy tűnik, hogy nem növeli, hanem inkább csökkenti az újdonságkereséssel, impulzivitással vagy kalandkereséssel rokon *reaktivitást*.

A *reaktivitás* DRD4 VNTR 7-es allél asszociációt férfiaknál és nőknél egyszempontos variancia analízis alapján teszteltük, melynek eredményei szerint az összefüggés mindkét nemre egyaránt jellemző (ezt mutatja be a 11. ábra).



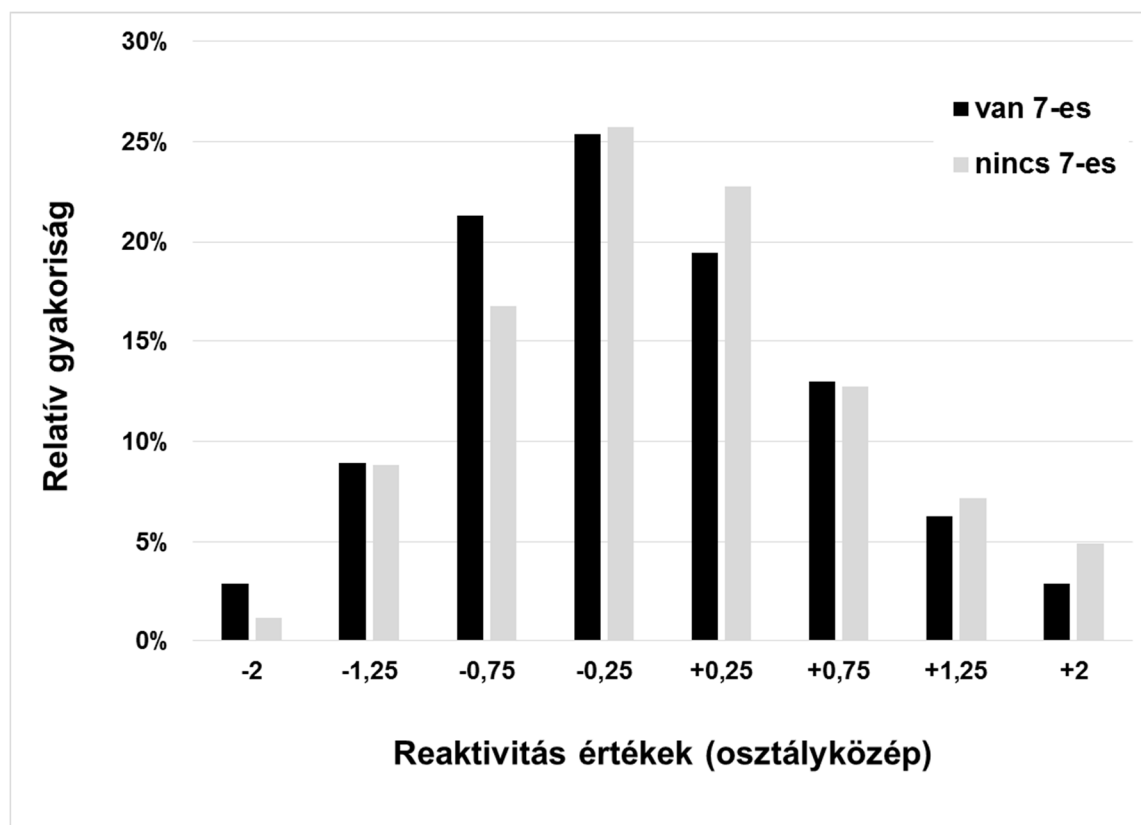
11. ábra. A DRD4 VNTR 7-es allél és a reaktivitás asszociációja nemi bontásban

Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos reaktivitás értékeinek standard hibáját jelölik.

A férfiak 693 fős mintáján a 7-es allélt nem hordozók ($N = 478$) z-transzformált *reaktivitás* átlagpontszáma 0 körüli, míg a 7-es allélt hordozók ($N = 215$) reaktivitás átlaga 0,12 szórásnnyival alacsonyabb. Az összefüggés szignifikancia szintje marginális $F(1,691) = 3,719$ ($p = 0,05$), $\eta^2 = 0,005$, erő = 0,486. A 946 nő közül azok, akik nem rendelkeznek DRD4 7-es alléllal ($N = 668$) 0,02 körüli reaktivitás átlagpontszámot mutatnak, míg a 7-es allélt hordozók ($N = 278$) átlaga alacsonyabb: -0,09. A pszichogenetikai asszociáció nőknél szignifikáns $F(1,944) = 4,547$ ($p = 0,03$), $\eta^2 = 0,005$, erő = 0,568.

Nem meglepő, hogy a 7-es allél és az alacsonyabb reaktivitás összefüggése a teljes mintán is szignifikáns $F(1,1637) = 8,335$ ($p = 0,004$), $\eta^2 = 0,005$, erő = 0,823, azonban a hatásméret rendkívül alacsony (0,5%), hiszen nem arról van szó hogy e génváltozat markánsan alacsonyabb reaktivitást kódolna. Valószínűleg nem minden 7-es allélt hordozót jellemez alacsonyabb reaktivitás, illetve ez a génvariáns valószínűleg a személyek többségénél csak igen kicsi elérést okoz. A rendelkezésünkre álló 1639 fős adatbázis lehetővé teszi, hogy ezeket a

feltételezéseket megvizsgáljuk, melyhez a mintát 7-es allélt hordozókra ($N = 493$) és az ezt a variánst nem hordozókra osztottuk ($N = 1146$). A reaktivitás értékek relatív gyakoriságát a két csoportban a 12. ábra szemlélteti, melyből egyértelműen látszik, hogy minden érték-kategóriában találunk 7-es allélt hordozókat és nem hordozókat.



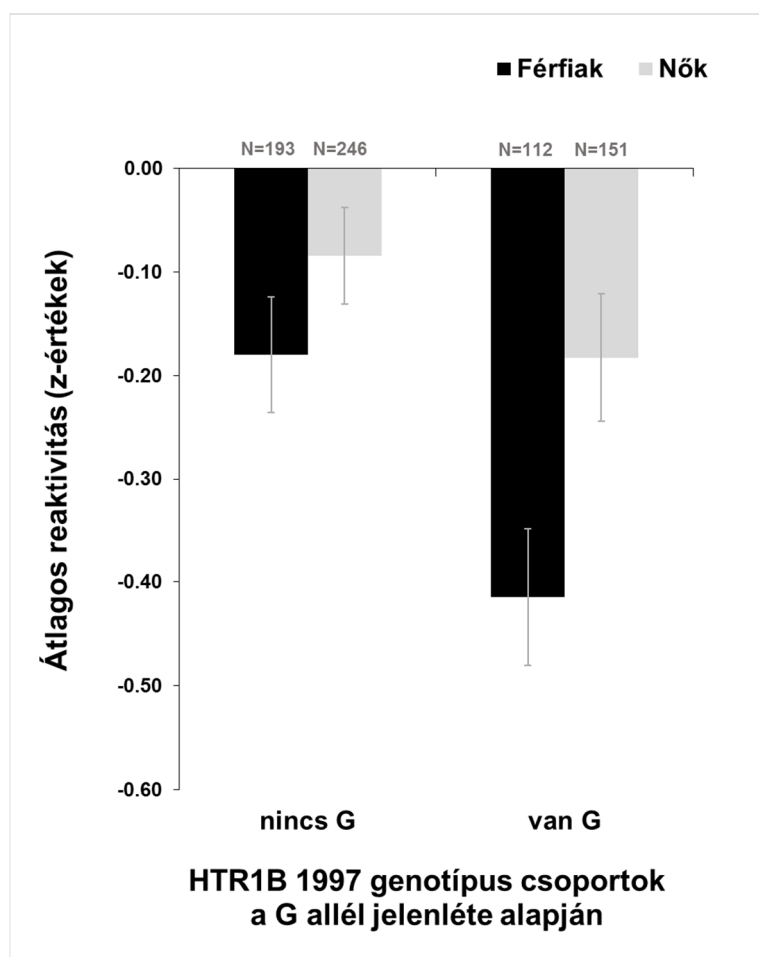
12. ábra. A DRD4 7-es allélt hordozók és nem hordozók reaktivitás adatainak eloszlása

Azonban míg a -2 osztályközéppel jelölt (-2,5-től -1,5-ig terjedő) reaktivitás kategóriában az összes 7-es allélt hordozó személy 3%-a található, addig az összes nem hordozó személyeknek csupán 1%-át jellemzik ilyen alacsony reaktivitás értékek. Hasonlóképpen a -1,5 és 1 határértékek közötti reaktivitás kategóriában (melynek osztályközepét a 12. ábra a -1,25-ös reaktivitás érték jelöli) a 7-es allélt hordozók 21%-a, míg az ezt a variánst nem hordozóknak csupán 17%-a található. A reaktivitás z-transzformált értékeinek pozitív kategóriái esetében pont fordított a helyzet: itt rendre a 7-szeres ismétlődést nem hordozó személyek relatív gyakorisága magasabb. 2x8-as Khi-négyzet próbával tesztelve a hordozók és a nem hordozók megoszlását szignifikáns eredményt kapunk ($\text{Khi}^2 = 13,947$ szabadságfok = 6,1622 ($p = 0,03$)). A sorba-rendezhető alternatívák Jonckheere–Terpstra tesztje (Everitt, 1992) azt mutatja, hogy a növekvő reaktivitás értékekkel jellemezhető csoportokban szignifikánsan csökken a 7-es allélt hordozók aránya ($p < 0,007$).

A szerotonerg HTR1B rs13212041 G allélja mellett a férfiaknál alacsonyabb a reaktivitás

A reaktivitás endofenotípuson tehát alacsonyabb pontszámot hajlamosít a fentebb tárgyalt dopaminerg receptor exonális ismétlődési polimorfizmusának 7-es allélja. Azonban a 31. táblázatban bemutatott, átfogó asszociáció elemzés eredményei alapján további két genetikai variáns is szerepet játszik a reaktivításban.

A HTR1B szerotonerg receptor egyik mikroRNS kötőhely polimorfizmusának G allélja mellett szintén alacsonyabb a reaktivitás. Ezt a pszichogenetikai asszociációt férfiaknál és nőknél egyszempontos variancia analízis alapján teszteltük, melynek eredményeit a 13. ábra szemlélteti. Ez a polimorfizmus láthatóan a férfiaknál van szignifikáns összefüggésben a reaktivitás endofenotípussal: $F(1,303) = 6,995$ ($p = 0,009$), $\eta^2 = 0,023$, erő = 0,751, a nőknél nem: $F(1,395) = 0,908$ ($p = 0,201$), $\eta^2 = 0,004$, erő = 0,248.



13. ábra. A HTR1B 1997 G allél és a reaktivitás asszociációja nemi bontásban

Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos reaktivitás értékeinek standard hibáját jelölik.

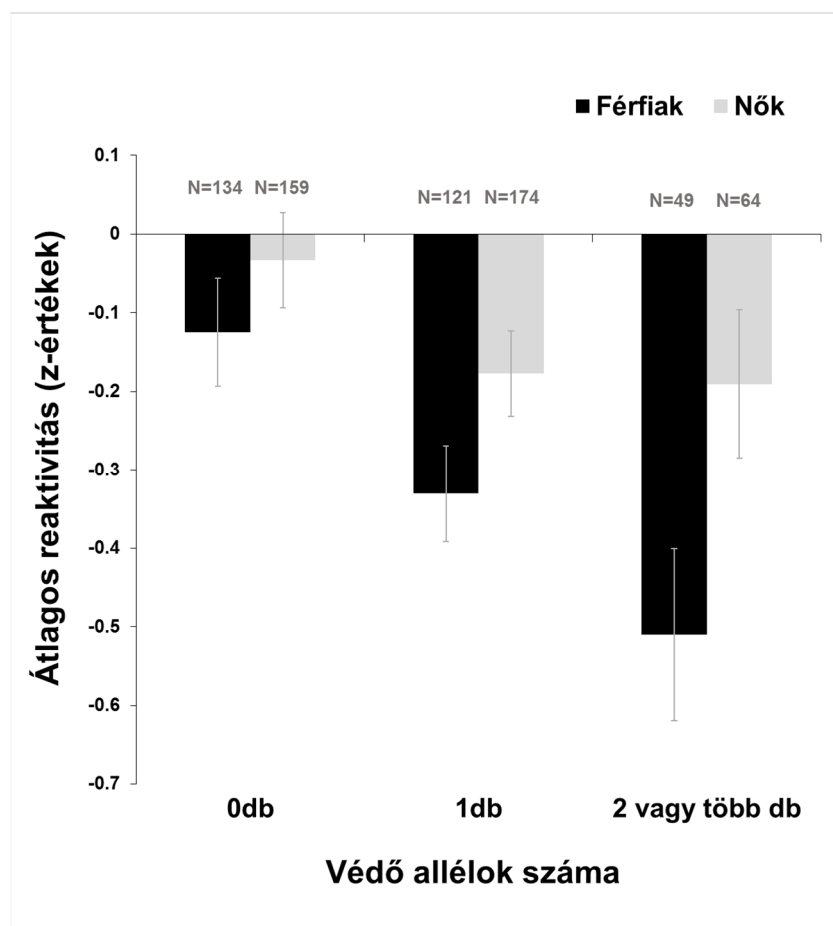
A korábbi szakirodalmi eredmények (Jensen és mtsai., 2009) alapján magasabb HTR1B expressziót eredményező G allélt hordozó férfiak jellemzően alacsonyabb értékekkel jellemezték magukat a reaktivitás endofenotípus mentén. Ez nem meglepő, hiszen a reaktivitás endofenotípus alapvetően az impulzivitás skálákból épül fel (az impulzivitás és a HTR1B polimorfizmus összefüggését a 4.1.1 fejezet részletezi).

Dopaminerg és szerotonerg allélok összeadódó védőhatása a reaktivitásra

A dopaminerg és a szerotonerg genetikai asszociációkat összefoglaló 31. táblázat tanulsága szerint tehát a tesztelt polimorfizmusok közül két „védő” és egy „rizikó” allél befolyásolja a reaktivitás endofenotípust. Alacsonyabb reaktivitásra hajlamosít a 4.1.4.2 fejezetben bemutatott dopamin D4-es receptor gén hosszúság polimorfizmusának 7-szeres ismétlődésű változata és a fentebb bemutatott HTR1B szerotonerg receptor mikroRNS kötőhely 1997 AG ritkább, G allélja is. Valószínűsíthető, hogy e két polimorfizmus hatása összeadódik, tehát minél több „védő” allélt hordoz valaki, annál alacsonyabb a reaktivitása.

E hipotézis teszteléséhez kialakított mintába bevontuk azokat, akiknek volt reaktivitás, DRD4 VNTR és HTR1B genotípus adatuk (N = 710). A genotípus profilból három kategóriát alakítottunk ki annak megfelelően, hogy a reaktivitás szempontjából védő allélok közül hányat hordoztak, függetlenül attól, hogy ezek mely génekhez tartoztak, illetve hogy azonos vagy különböző gének alléljai voltak-e. Az első kategória a védő allélok hiányát kódolta, a második kategóriába pedig azok tartoztak, akik a két polimorfizmus közül az egyiket heterozigóta genotípust hordoztak (tehát összesen egy védő alléllal rendelkeztek). Végül a harmadik kategóriába soroltuk a két vagy több védő allélt hordozókat. Elméletileg összesen négy védő allél jelenléte volt lehetséges, azonban ezek a védőallélok ritkák, így ilyen személy nem is szerepelt az itt tesztelt 710 fős mintában. Három védő allélt is csupán 12 személy hordozott, közülük 5 férfi és 7 nő volt.

A dopaminerg és a szerotonerg allélok összeadódó hatását a reaktivitásra kétszemponos variancia analízis alapján teszteltük, figyelembe véve a nemek közti különbségeket is (14. ábra).



14. ábra. Átlagos reaktivitás a védő allélok száma szerint nemi bontásban

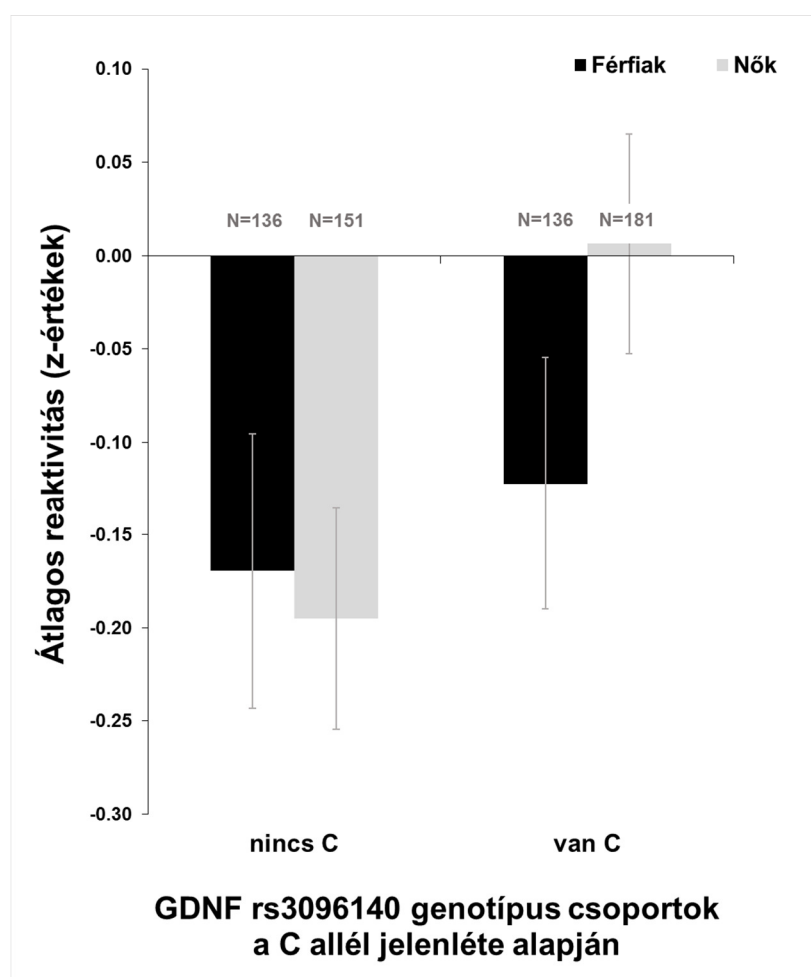
Az x tengelyen a védő allélok száma szerepel, mely allélok a dopaminerg DRD4 VNTR 7-es és a szerotonerg HTR1B rs13212041 G. Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos reaktivitás értékeinek standard hibáját jelölik.

A függő változó a reaktivitás z-transzformált értéke, a két csoportosító változó pedig a nemek, illetve a védő allélok mennyisége voltak. Az eredmények alapján összefüggés van a rizikóallélok száma és a reaktivitás endofenotípus között: $F(2,695) = 6,866$ ($p = 0,001$), $\eta^2 = 0,02$, erő = 0,922. A nemek hatása is szignifikáns: $F(1,695) = 9,024$ ($p = 0,003$), $\eta^2 = 0,01$, erő = 0,851, azonban nem tapasztaltunk szignifikáns interakciót a nemek és a védő allélok között. Az asszociáció erőteljesebben jellemzi a férfiakat: itt a dopaminerg 7-es és a szerotonerg G védő allélok jelenlétében markánsan alacsonyabb a reaktivitás (egy allél mellett 0,2 szórással, illetve kettő, vagy ennél több allél mellett már 0,4 szórással alacsonyabb, mint a védő allélok teljes hiányában). A nőknél kisebb ez a különbség: itt a védő allélokat (egyet vagy kettőt) hordozó csoportban egyaránt nagyjából 0,2 szórással kisebb az átlagos reaktivitás. Összefoglalva, tehát a DRD4 VNTR 7-es és a HTR1B rs13212041 G védő allélok jelenlétében mindkét nemet alacsonyabb reaktivitás endofenotípus jellemzi.

A magasabb reaktivitást és a GDNF rs3096140 C allél összefüggése nőkre jellemző

A dopamint termelő idegsejtek fejlődésében és fennmaradásában kulcsszerepet töltenek be az úgynevezett növekedési (trofikus) faktorok. Ilyen például a munkacsoportunk által vizsgált glia-eredetű növekedési faktor, a GDNF. E fehérjék szabályozása alatt álló neurotrofikus mechanizmusok sérülése szakirodalmi adatok alapján közre játszhat a depresszió kialakulásában (lásd részletesen a 2.4.3.2 fejezetben), tehát feltételezhető, hogy az ezt a rendszert kódoló GDNF polimorfizmusok összefüggésben vannak az egészséges személyek személyiség és hangulati endofenotípusaival is. A 31. táblázat eredményei alapján a GDNF fehérjét kódoló gén rs3096140 egy pontos polimorfizmusának C allélja magasabb *reaktivitásra* hajlamosít (e polimorfizmus és a szorongás asszociációját lásd bővebben a 4.1.2.1 fejezetben).

A GDNF C allél és a reaktivitás összefüggését, a korábbi gyakorlatnak megfelelően nemi bontásban, egyszempontos variancia analízis alapján elemeztünk, az eredményeket a 15. ábra szemlélteti.



15. ábra. A GDNF rs3096140 C allél és a reaktivitás asszociációja nemi bontásban

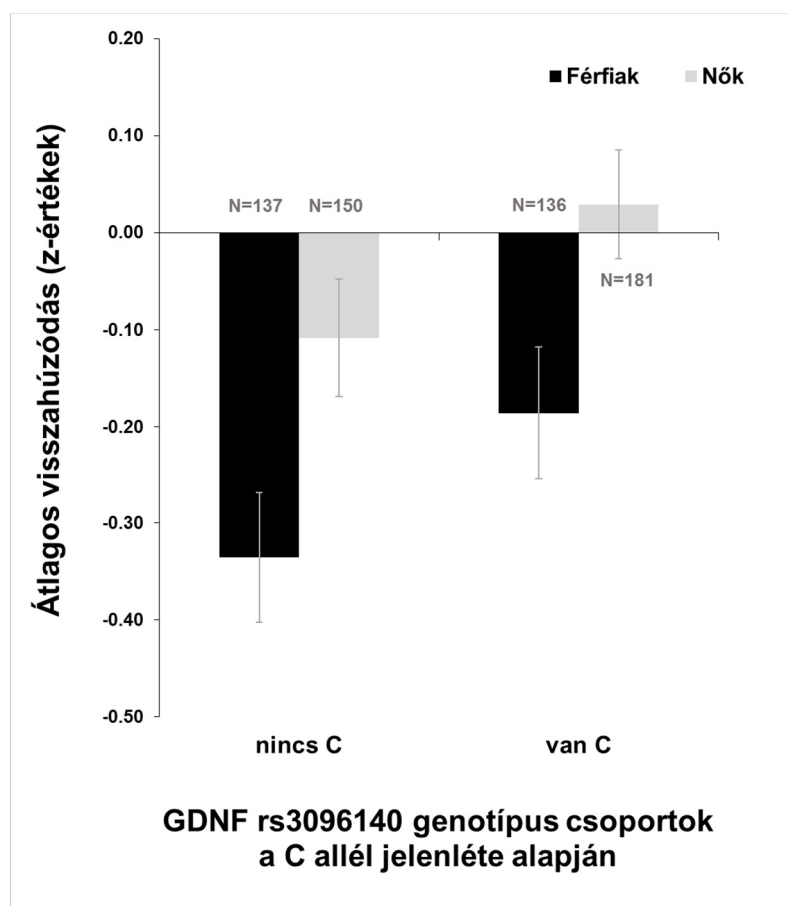
Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos reaktivitás értékeinek standard hibáját jelölik.

Az ábrán jól látható, hogy férfiaknál nem volt jellemző a GDNF rs3096140 C allél és a reaktivitás asszociációja $F(1,270) = 0,223$ ($p = 0,637$), $\eta^2 = 0,001$, erő = 0,076. Ugyanakkor a nők almintáján szignifikáns összefüggést tapasztaltunk: a C allélt hordozó nők reaktivitása magasabb volt $F(1,330) = 3,343$ ($p = 0,017$), $\eta^2 = 0,017$, erő = 0,663.

4.1.4.3 Dopaminerg és szerotonerg allélváltozatok a visszahúzó endofenotípus háttérében

A GDNF rs3096140 C allél és a visszahúzó összefüggése nemi bontásban

A GDNF gén rs3096140 egy pontos nukleotid variációja a reaktivitás mellett a visszahúzó endofenotípus pontszámait is növeli (31. táblázat). A férfiak és nők mintáiban egyszempontos variancia analízis alapján teszteltük ezt az összefüggést, melynek eredményeit a 16. ábra szemlélteti. Ugyan mindkét nemben azonos irányú volt a GDNF rs3096140 C allél hatása, azonban a nemekre bontott elemzés alapján sem a férfiaknál [$F(1,271) = 2,447$ ($p = 0,119$), $\eta^2 = 0,009$, erő = 0,344], sem pedig a nőknél [$F(1,329) = 2,769$ ($p = 0,097$), $\eta^2 = 0,008$, erő = 0,382] nem tapasztaltunk szignifikáns genetikai hatást.

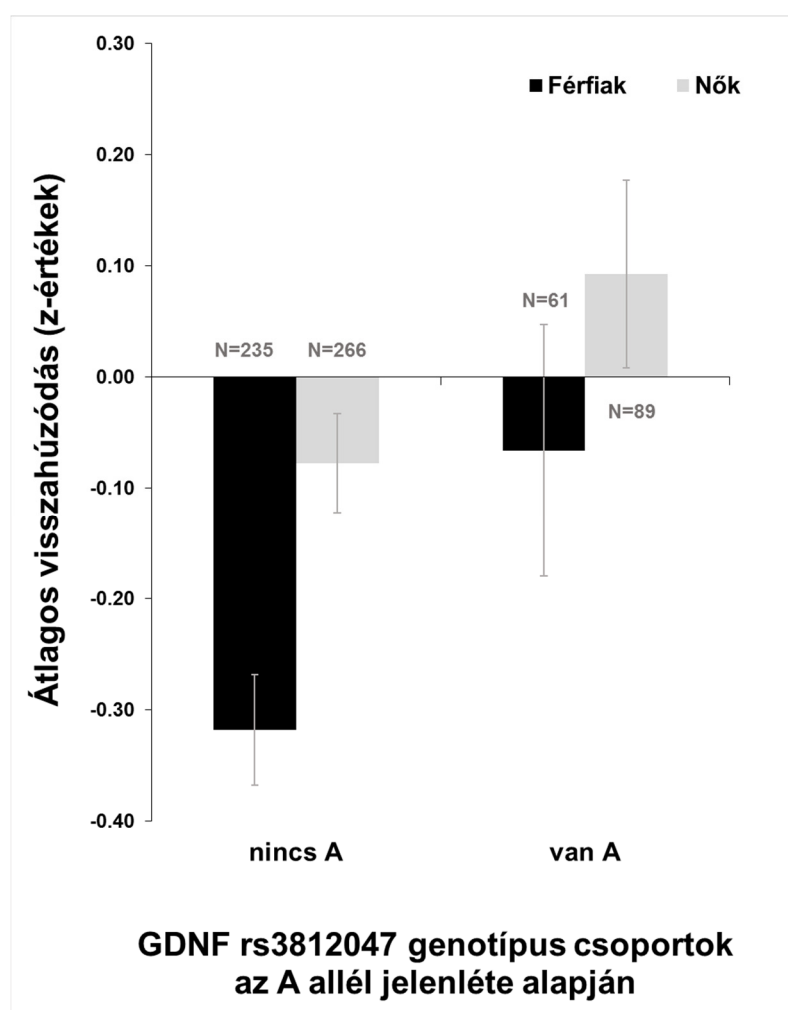


16. ábra. A GDNF rs3096140 C allél jelenléte és a visszahúzó asszociációja nemi bontásban

Az Y-hibaszávok a genotípus csoportok átlagos visszahúzó értékeinek standard hibáját jelölik.

A GDNF rs3812047 A allélját hordozó férfiak visszahúzódnak

A glia-eredetű növekedési faktort kódoló GDNF gén másik, rs3812047 egy pontos nukleotid variációja a 31. táblázat összefoglaló eredményei alapján szintén összefüggést mutat a visszahúzódnás endofenotípussal. A férfiak és a nők mintáiban a korábbi gyakorlatnak megfelelően egyszempontos variancia analízis alapján teszteltük ezt az összefüggést, melynek eredményeit a 17. ábra szemlélteti. A férfiaknál erősebb és szignifikáns volt e polimorfizmus A alléljának visszahúzódnást növelő hatása: $F(1,294) = 4,934$ ($p = 0,027$), $\eta^2 = 0,017$, $erő = 0,600$. A nőknél azonos irányú, de sokkal kisebb eltérés jellemezte az A allélt hordozókat az ezt a változatot nem hordozókhoz képest, a próba eredménye alapján azonban ez a hatás csupán tendenciózus: $F(1,353) = 3,469$ ($p = 0,063$), $\eta^2 = 0,010$, $erő = 0,459$.



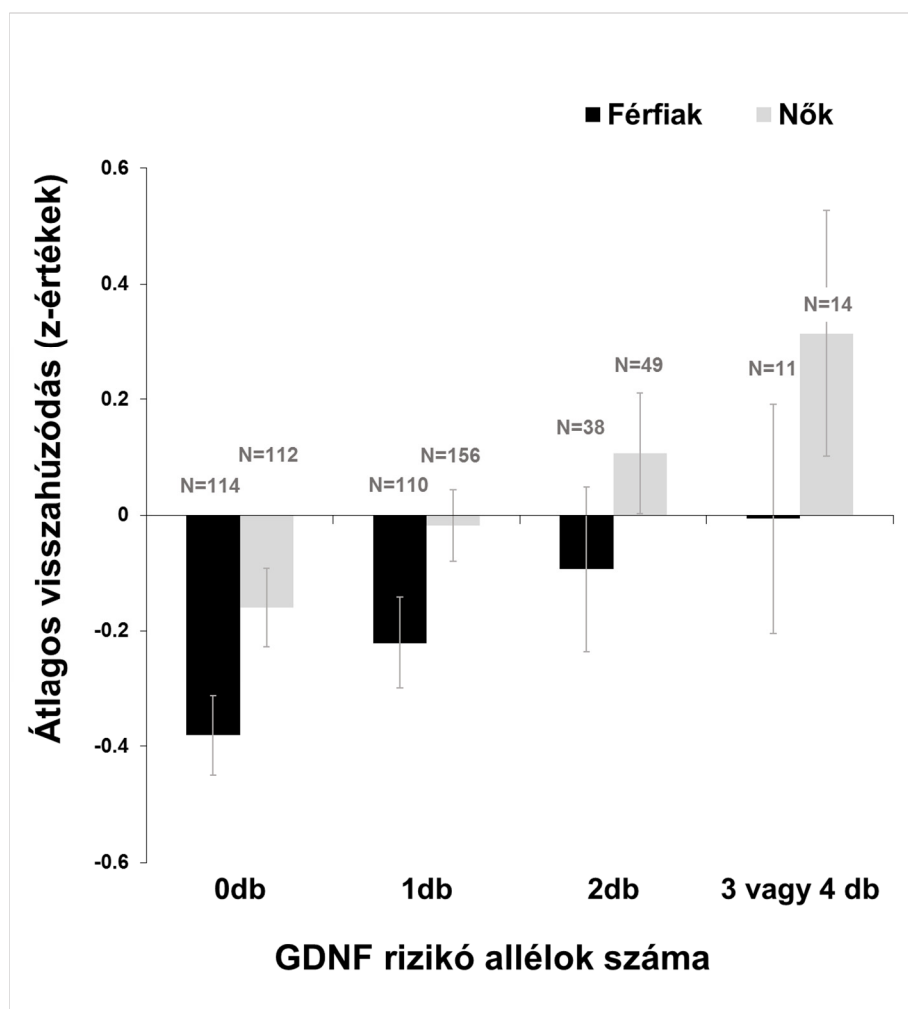
17. ábra. A GDNF rs3812047 A allél és a visszahúzódnás pontszámai nemi bontásban

Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos visszahúzódnás értékeinek standard hibáját jelölik.

Két GDNF polimorfizmus együttes hatása a visszahúzóds endofenotípusra

A fentebb tesztelt dopaminerg GDNF polimorfizmus rs3096140 C, illetve rs3812047 A alléljai mellett mindkét nemnél magasabb visszahúzóds értékeket tapasztaltunk, jóllehet ez a polimorfizmusok különálló elemzéseiben nem minden esetben volt szignifikáns. A következő lépésben a dopaminerg idegsejtek szabályozásában kulcsfontosságú GDNF fehérjét kódoló gének „rizikó” variánsainak együttes hatását térképeztük fel azon a 604 fős mintán, akiknek tagjai rendelkeztek genotípus profillal e két GDNF genotípusra. Elméletileg e két genotípus mentén összesen négy rizikóallélt azonosíthattunk, azonban csupán egyetlen férfi és egyetlen nő rendelkezett ilyen genotípussal. Éppen ezért összesen négy kategóriába soroltuk a személyeket annak megfelelően, hogy hány rizikóallélt hordoztak, függetlenül attól, hogy ezek mely génekhez tartoztak. Az első kategória személyei nem hordozták egyik GDNF polimorfizmus rizikóallélját sem, a második kategóriába azok tartoztak, akik egy heterozigóta rizikó-genotípust hordoztak, a harmadik kategória személyei két rizikóalléllal rendelkeztek, és végül a negyedik kategória személyei összesen három vagy négy rizikóallélt hordoztak.

Kétszemponos variancia analízis alapján teszteltük a két GDNF polimorfizmus együttes hatását a visszahúzódsra, figyelembe véve a nemek közti különbségeket is. A függő változó a visszahúzóds endofenotípus z-transzformált értéke, a két csoportosító változó pedig a nemek, illetve a védő allélok száma voltak. Az eredményeket a 18. ábra szemlélteti, melyen jól látható, hogy a GDNF rizikóallélok mellett mindkét nemben magasabbak a visszahúzóds endofenotípus értékei. A genetikai főhatás szignifikáns volt: $F(3,596) = 4,485$ ($p = 0,004$), $\eta^2 = 0,022$, erő = 0,881. A nemi főhatás szintén szignifikáns volt: $F(1,596) = 6,297$ ($p = 0,012$), $\eta^2 = 0,010$, erő = 0,707, a férfiak visszahúzódsabbak. A nemek és a GDNF rizikóallélok nincsenek interakcióban: a 20. ábrán jól látható, hogy a rizikóallélok számával párhuzamosan mindkét nemben 0,1-0,2 szórásnnyival emelkedik a visszahúzóds átlagpontoszáma. Úgy tűnik tehát, hogy a GDNF rs3096140 C, illetve a GDNF rs3812047 A rizikóallélok együttes hatása jól detektálható a visszahúzóds endofenotípusra mindkét nemben.



18. ábra. A visszahúzódság pontszámok alakulása a rizikóallélok száma szerint nemi bontásban

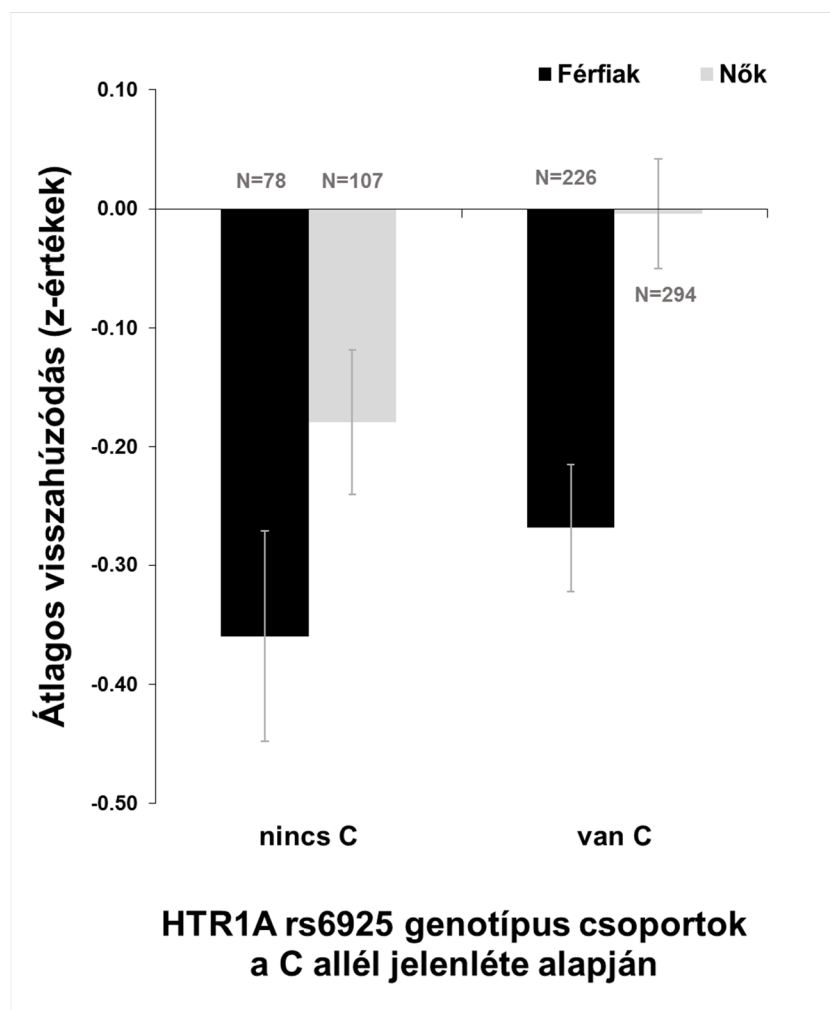
Az x tengelyen a GDNF rs3096140 C, illetve a GDNF rs3812047 A rizikóallélok száma szerepel.

Az Y-hibásávok a genotípus csoportok átlagos visszahúzódság értékeinek standard hibáját jelölik.

A HTR1A rs6295 C allélját hordozó nők visszahúzódnak

A HTR1A autoreceptor a szerotonerg jelátvitelben játszik fontos szerepet. A fehérjét kódoló gén promotor régiójában elhelyezkedő rs6295 C allélja mellett alacsonyabb a génkifejeződés, mint a G allél mellett, mely szakirodalmi eredmények alapján összefügg a hangulattal (lásd bővebben a 2.3.3.2 fejezetben). Ugyanakkor korábbi, impulzivitással kapcsolatos eredményeink alapján nem volt szignifikáns asszociáció a BIS impulzivitás skála és a HTR1A egyes génvariánsai között. Éppen ezért érdekes, hogy a 31. táblázat eredményei alapján a HTR1A rs6295 C allél mellett magasabb visszahúzódság volt jellemző. A férfiak és nők mintáiban egyszempontos variancia analízis alapján tesztelve ezt az összefüggést (lásd 19. ábra) azt láthatjuk, hogy míg férfiakban nem szignifikáns az asszociáció [$F(1,302) = 0,752$ ($p =$

0,386), $\eta^2 = 0,002$, erő = 0,139], addig a C allélt hordozó nők visszahúzódása szignifikánsan magasabb: $F(1,399) = 4,322$ ($p = 0,038$), $\eta^2 = 0,011$, erő = 0,545.



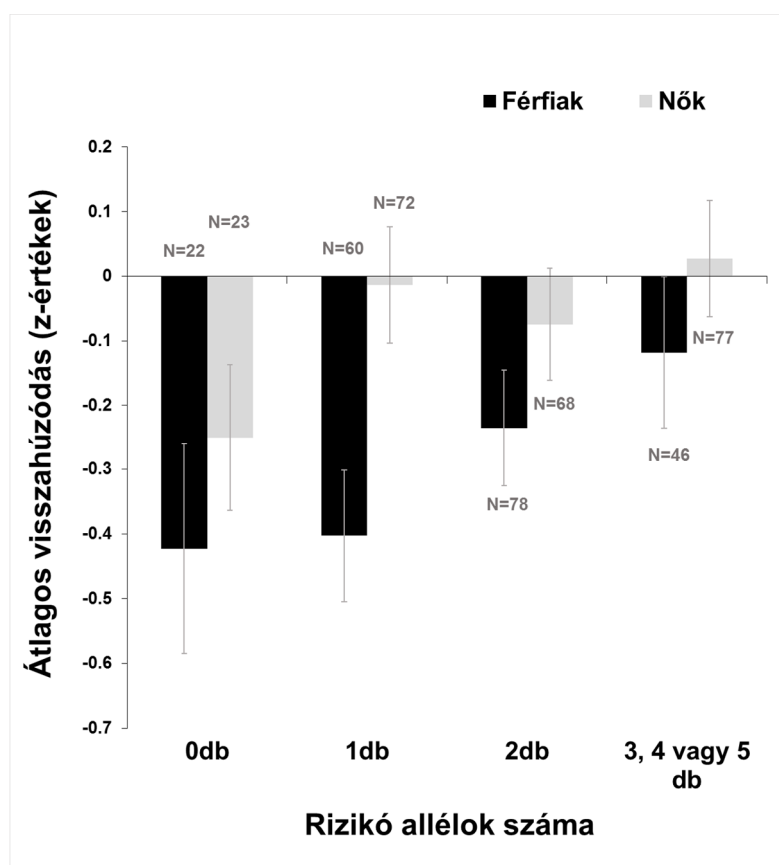
19. ábra. A HTR1A rs6295 C allél és a visszahúzódás asszociációja nemi bontásban
Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos visszahúzódás értékeinek standard hibáját jelölik.

Dopaminerg és szerotonerg rizikóallélok együttes hatása a visszahúzódásra

A tesztelt dopaminerg és szerotonerg polimorfizmusok közül három mutatott szignifikáns összefüggést a visszahúzódás endofenotípussal: a dopamint termelő idegsejtek neurotrofikus mechanizmusok szabályozását végző GDNF fehérje két SNP-je, valamint a szerotonerg HTR1A autoreceptor kifejeződését szabályzó promoter SNP. A GDNF rs3096140 C változat, a GDNF rs3812047 A változat, illetve a HTR1A rs6295 C változat mellett magasabb visszahúzódás pontszámok valószínűsíthetők férfiakban és/vagy nőkben. E „rizikó” allélok összeadó hatását egy olyan mintán ($N = 446$) teszteltük, melyben minden személy rendelkezett visszahúzódás és genotípus adattal egyaránt e három polimorfizmust tekintve. A

genotípus profilból a korábbi gyakorlatnak megfelelően három kategóriát alakítottunk ki annak megfelelően, hogy hány rizikóallélt hordoztak, függetlenül attól, hogy ezek mely génekhez tartoztak. Az első kategória a védő allélok teljes hiányát kódolta (érdekes módon igen kevés személy, 22 férfi és 23 nő tartozott ebbe a kategóriába). A második kategóriába azok tartoztak, akik a három polimorfizmus bármelyikén heterozigóta genotípussal rendelkeztek (tehát összesen egy védő allélt hordoztak). A harmadik kategóriába soroltuk a két védő allélt hordozókat, és végül a harmadik kategóriába kerültek azok, akik három vagy ennél több védő allélt hordoztak. Elméletileg összesen hat rizikóallél jelenléte volt lehetséges, azonban ilyen személy nem volt az adatbázisban. 2 férfi és 4 nő hordozott öt védő allélt, illetve 11 férfi és 18 férfi rendelkezett négy rizikóalléllal.

Kétszemponos variancia analízis alapján teszteltük a dopaminerg és a szerotonerg allélok összeadódó hatását a visszahúzódásra, figyelembe véve a nemek közti különbségeket is. A függő változó a visszahúzódás endofenotípus z-transzformált értéke, a két csoportosító változó pedig a nemek, illetve a védő allélok száma volt.

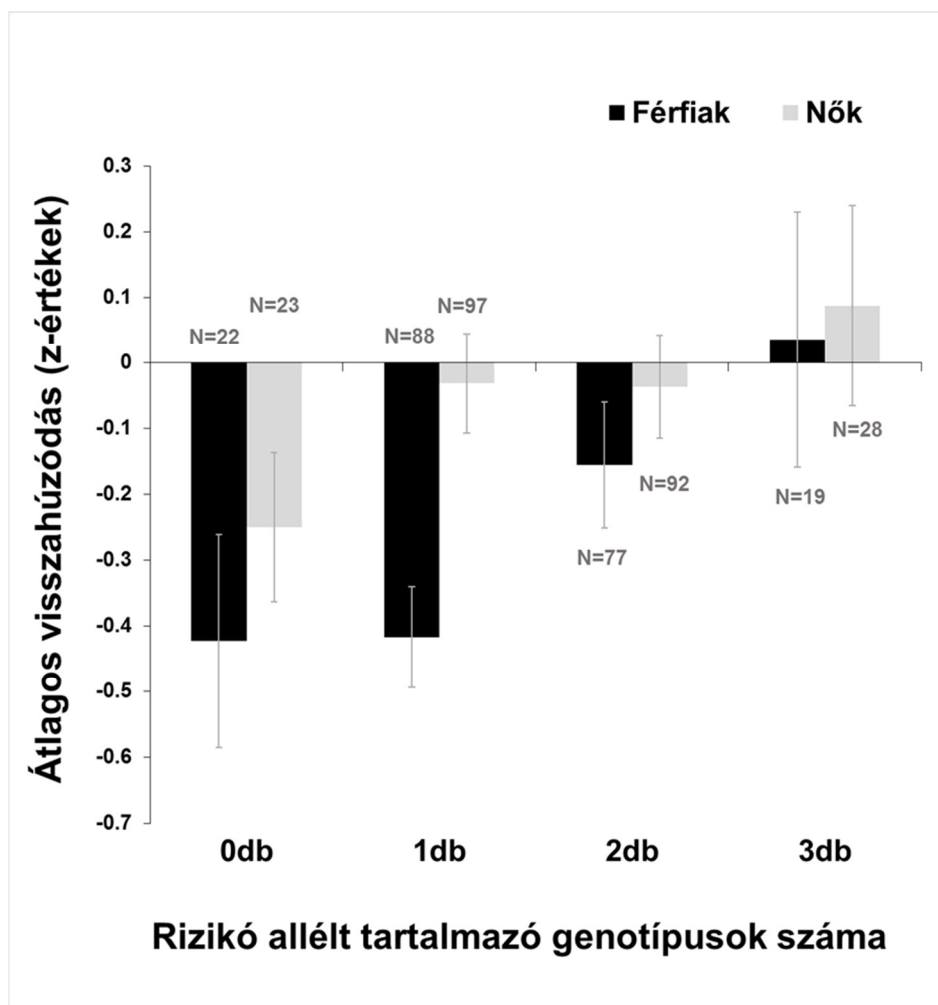


20. ábra. A visszahúzódás a rizikóallélok száma szerint nemi bontásban

Az x tengelyen a rizikóallélok száma szerepel, melyek a GDNF rs3096140 C, a GDNF rs3812047 A és a HTR1A rs6295 C. Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos visszahúzódás értékeinek standard hibáját jelölik.

Az eredményeket a 20. ábra szemlélteti, mely szerint a rizikóallélok száma és a visszahúzódnás endofenotípus közötti pszichogenetikai asszociáció nem szignifikáns: $F(3,438) = 1,837$ ($p = 0,140$), $\eta^2 = 0,012$, $erő = 0,477$. A nemi főhatás szignifikáns volt: $F(1,438) = 7,106$ ($p = 0,008$), $\eta^2 = 0,016$, $erő = 0,758$), a férfiakat általában alacsonyabb visszahúzódnás értékek jellemezték.

Hasonló, de szignifikáns eredményeket kaptunk, amikor nem az allélok száma szerint csoportosítottuk a személyeket, hanem azt vizsgáltuk, hogy a három polimorfizmus közül hányban szerepel rizikóallél (lásd a 21. ábrán).



21. ábra. A visszahúzódnás a rizikóallélok jelenléte szerint nemi bontásban

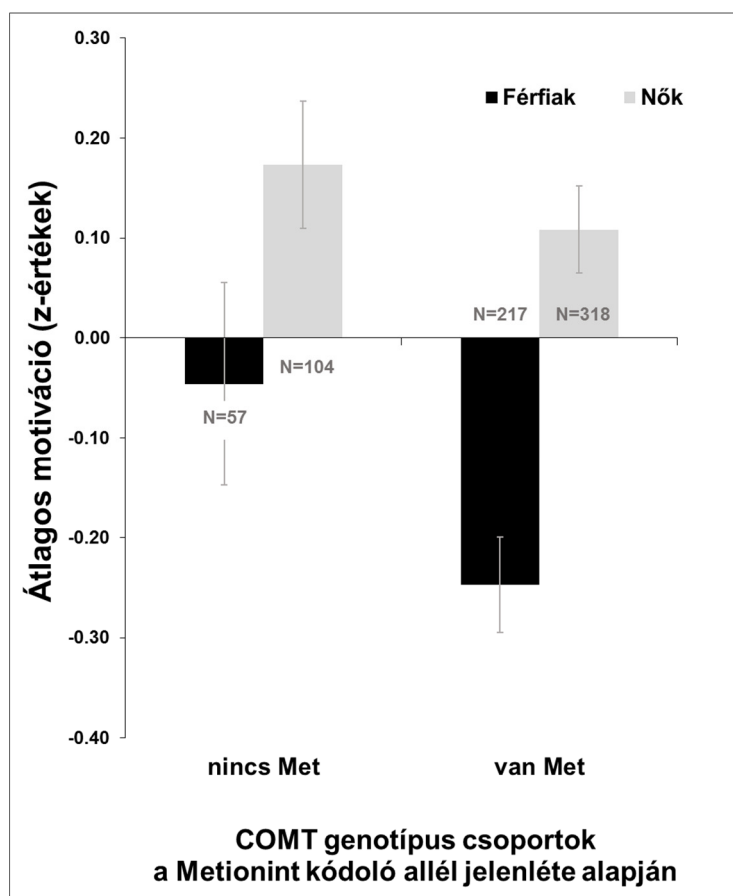
Az x tengelyen a rizikóallélt tartalmazó genotípusok száma szerepel, melyek a GDNF rs3096140 C, a GDNF rs3812047 A és a HTR1A rs6295 C. Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos visszahúzódnás értékeinek standard hibáját jelölik.

Ezt a genetikai csoportosító változót felhasználva a kétszemponos variancia analízis eredménye szignifikáns genetikai hatást mutat: $F(3,438) = 2,914$ ($p = 0,034$), $\eta^2 = 0,020$, $erő = 0,693$, tehát több rizikóallélt tartalmazó genotípus jelenléte magasabb pontszámmal függ

össze. A nemi főhatás is szignifikáns: $F(1,438) = 4,120$ ($p = 0,043$), $\eta^2 = 0,009$, $erő = 0,526$, vagyis mind a férfiakra, mind pedig a nőkre jellemző az összevont dopaminerg–szerotonerg rizikóallélok együttes hatása a visszahúzódás endofenotípusra. Érdekes módon a férfiaknál a 0 és 1 db rizikóallélt tartalmazó genotípust hordozók, nőknél pedig az 1 és 2 db rizikóallélt tartalmazó genotípust hordozók pontszámai hasonlóak. Azonban az egyes csoportok elemszámát is figyelembe véve ezek a különbségek a véletlen ingadozás problémakörébe tartozhatnak. Az viszont egyértelmű, hogy a tesztelt GDNF rs3096140 C, GDNF rs3812047 A, illetve HTR1A rs6295 C genetikai variánsok jelenléte mindkét nemben erőteljesebb visszahúzódást eredményezett.

4.1.4.4 A COMT Val/Met variánsainak összefüggése a motiváció endofenotípussal

A faktoranalízis eredményeként létrehozott harmadik lehetséges endofenotípus, melyet a faktort felépítő kitartás és jutalomfüggőség skálák alapján motivációnak kereszteltünk, a 31. táblázat eredményei alapján a COMT Val/Met génvariánsaival tendenciózus asszociációt mutatott. A férfiak és a nők mintáiban egyszempontos variancia analízis alapján tesztelve ezt az összefüggést azt tapasztaltuk, hogy mindkét nemben alacsonyabbak a motiváció átlagértékei az A allél jelenlétében (lásd a 22. ábrán). Azonban míg férfiaknál továbbra is tendenciózus volt ez az asszociáció [$F(1,272) = 3,600$ ($p = 0,059$), $\eta^2 = 0,013$, $erő = 0,1472$], a nőknél nem volt szignifikáns genetikai hatás: $F(1,420) = 0,593$ ($p = 0,442$), $\eta^2 = 0,001$, $erő = 0,120$.



22. ábra. A COMT Metionint kódoló allél és a motiváció összefüggése nemi bontásban

Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos motiváció értékeinek standard hibáját jelölik.

4.1.4.5 Az eredmények értelmezése

Az ebben a fejezetben tárgyalt eredmények megerősítik, hogy az (egyenként igen kismértékű) genetikai faktorok valószínűségi alapon, egymást kiegészítve befolyásolják az alapvető temperamentum és hangulati jellemzőket. Nyilvánvaló, hogy ennek következtében viselkedésünk is genetikailag meghatározott egyéni különbségeket mutat, melynek empirikus vizsgálatát alább, a 4.2 fejezetben tárgyalom. Ebben a fejezetben olyan eredményeket mutattam be, melyek a pszichogenetika szakterületének legújabb irányzatához kapcsolódva, nem egy-egy kérdőív skáláit, hanem bizonyos működésmódokat valószínűsítő endofenotípusokat vizsgál. A három önbeszámolón alapuló mérőeszköz integrált elemzése alapján létrehozott *reaktivitás*, *visszahúzódság* és *motiváció* dimenziók összefüggéseit a dopaminerg és szerotonerg rendszer kandidáns polimorfizmusaival teszteltük egy nagy létszámú minta alapján.

A 31. táblázatban összefoglalt eredmények tanulsága szerint a *reaktivitás* és a *visszahúzódság* alapvető működésmódjai összefüggést mutatnak az agyi ingerület-átvitelben kulcsfontosságú

D4-es dopamin receptor (DRD4), illetve a dopaminerg neuronok fejlődését szabályozó növekedési faktor (GDNF), valamint a szerotonerg receptorok (HTR1A és HTR1B) polimorfizmusai. A *motiváció* faktor és a vizsgált kandidáns gének közt nem mutattunk ki szignifikáns genetikai asszociációt. A temperamentum korai elméleteiben (Cloninger, 1987) még fellelhető az az elv, hogy egy adott neurotranszmitter vagy enzim egy adott személyiségvonáshoz kapcsolható. Azonban más elméletalkotók egyértelműen hangsúlyozták a dopaminerg és a szerotonerg neurotranszmitter rendszerek interakcióját (Gray, J. A., 1988; M. Zuckerman, 1995) a személyiségvonások kialakításában, melynek neurobiológiai alapjai igen összetettek (De Deurwaerdere és Di Giovanni, 2016). Jelen vizsgálat eredményei alapján a reaktivitás, illetve a visszahúzódás endofenotípusok szempontjából rizikó vagy védő dopaminerg és szerotonerg allélok összevonásával olyan genetikai profilokat határoztunk meg, melyek alapján kevésbé vagy inkább jellemző működésmód valószínűsíthető. Például a GDNF rs3096140 C, illetve a GDNF rs3812047 A rizikóallélok együttes hatása erőteljesebb visszahúzódást eredményezett mindkét nemben ($p = 0,004$, lásd 18. ábra). Hasonlóképpen a DRD4 VNTR 7-es és a HTR1B rs13212041 G védő allélok jelenlétében mindkét nemre kevésbé erőteljes reaktivitás volt jellemző ($p = 0,001$, lásd 14. ábra). Ezek az eredmények összhangban vannak azzal a kurrens elképzeléssel, hogy a szerotonerg rendszer modulálja a dopaminerg receptorok működését, például a szerotonin receptorok befolyásolhatják a dopaminerg neuronok aktivitását (De Deurwaerdere és Di Giovanni, 2016).

Érdekes módon a tesztelt endofenotípus faktorokra semmilyen asszociációt nem tapasztaltunk a pszichológiai-pszichiátriai szakirodalomból jól ismert dopamin bontást végző COMT gén legismertebb Val/Met variánsaival, illetve a szerotonin transzporter fehérjét kódoló 5-HTTLPR génváltozataival (pedig rendre több mint 1000 fő adatait teszteltük).

Az asszociáció elemzések legmarkánsabb eredménye a DRD4 VNTR 7-szeres ismétlődésű változatának összefüggése a reaktivitással. Az itt alkalmazott módszer jól illeszkedik Munafo és munkatársainak megközelítő működésmódhoz kapcsolódó kérdőíves vizsgálatokat elemző tanulmányához (2008), amely nem talált összefüggést a DRD4 VNTR 7-es allél és a megközelítő viselkedést kódoló temperamentum dimenziók között. Ez a metaanalízis 36 különálló, rendkívül heterogén vizsgálat eredményeit dolgozta fel, és adatok hiányában nem elemezte a nemek közti eltéréseket. A disszertációban bemutatott vizsgálatunkban viszont hasonlóan nagy létszámú (1639 fős), de sokkal kevésbé heterogén 18-33 éves fiatal felnőtt különböző kérdőíveken adott önbeszámolón alapuló adataiból alakítottunk ki egy összevont, közös adatbázist, és ennek segítségével teszteltük például a megközelítő működésmódhoz

hasonló (az újdonságkeresés és az impulzivitás dimenziókat tömörítő) reaktivitás faktor pszichogenetikai asszociációját. Egy kurrens, a figyelemhiányos hiperaktivitás és a DRD4 VNTR 7-es allélját vizsgáló metaanalízis arra hívja fel a figyelmet, hogy markáns különbség van a genetikai hatás irányában a különböző etnikumú populációk között, valamint hogy különösen az európai–kaukázusi publikációkat jellemzi súlyponteltolódás a csupán pozitív eredmények közlésének irányában (Nikolaidis és Gray, 2010). Könnyen előfordulhat, hogy a korábbi reaktivitás típusú vonásokat vizsgáló tanulmányokban is fellelhető ez a torzítás.

A jelen fejezetben tárgyalt DRD4 VNTR 7-es allél és a reaktivitás összefüggésének iránya alapvetően ellentmond a temperamentummal kapcsolatos pszichogenetikai szakirodalom kezdeti eredményeinek, melyek a DRD4 VNTR 7-es allélját, mint „kaland” génvariánst írták le (Benjamin és mtsai., 1996; Ebstein és mtsai., 1996). Eredményeink szerint a 7-es allélt hordozó nők és férfiak egyértelműen alacsonyabb (és nem magasabb) reaktivitást mutattak. Fontos azonban megjegyezni, hogy e genetikai hatás mértéke rendkívül kicsi, ugyanakkor hihetetlenül konzekvens. A 12. ábra eredményei azt mutatják, hogy nem arról van szó, hogy a 7-szeres ismétlődést hordozók reaktivitása minden esetben alacsonyabb, mint az ezt a variánst nem hordozóké. Az asszociáció arra utal, hogy minden reaktivitás övezetben megtaláljuk mindkét génvariáns hordozóit, azonban az átlag alatti reaktivitás övezetekben konzekvensen magasabb a 7-es allélt hordozók aránya, míg az átlag feletti övezetekben rendre több 7-es allélt nem hordozó személyt találunk ($p < 0,007$). Ez az eredmény jól illeszkedik a DRD4 VNTR 7-es allél pozitív szelekciós elméletéhez (Ding és mtsai., 2002). Szintén jól értelmezhető a 7-es allélt hordozók alacsonyabb reaktivitása, ha arra gondolunk, hogy ez az allél az idősebb populációkban feldúsul (Grady et al., 2013), melyet saját eredményeink is alátámasztanak (lásd bővebben a 4.2.2 fejezetben). Ugyan ez mind a mai napig vita tárgya, de véleményem szerint igen ellentmondásos lenne, ha az idősebb populációban feldúsuló „túlélő génvariáns” impulzív, veszélyeket kereső magatartást kódolna, ahogyan ezt a közlemények egy része bemutatta (lásd bővebben a 2.4.2.2 fejezetben).

Összefoglalva tehát a temperamentum és a hangulati dimenziók alapján új endofenotípusok azonosítására tett kísérletünk eredményeit, levonhatjuk azt a következtetést, hogy egy adott működésmódot meghatározó vonásokat mérő kérdőívek adatai összevonhatók, és faktoranalízis alapján felettes dimenziók alakítható ki, melyek a pszichogenetikai asszociáció vizsgálatok ígéretes endofenotípusai lehetnek. Ilyen például a reaktivitás endofenotípusa, mely összefüggést mutat a DRD4 VNTR 7-es alléljával: e variánst hordozók reaktivitása alacsonyabb.

4.2 Viselkedéses endofenotípusok

4.2.1 V. vizsgálat: A COMT Val/Met szerepe a hipnabilitásban²⁴

A szakirodalmi eredményekből kiindulva (melyeket a 2.4.4.1 fejezetben foglaltam össze) a hipnózis iránti fogékonyság feltehetően összefügg a COMT Val/Met polimorfizmussal, bár az eredmények ellentmondásosak. A jelen eredmények publikálását megelőző időszakban Lichtenberg és Raz munkacsoportja szignifikáns asszociációt talált a COMT Val/Met polimorfizmus és a diádikus helyzetben mért hipnózis iránti fogékonyság között (Lichtenberg és mtsai., 2000; Raz, 2005). A hipnabilitási pontszámot a hipnotizőr a szuggesztiókra való reakció alapján határozta meg, melyek a Val/Met heterozigóta csoportban voltak átlagosan a legmagasabbak, a másik két (homozigóta) COMT genotípusokhoz képest, vagyis egyéni hipnózis helyzetben a COMT gén Val/Met genotípusa tűnt a legoptimálisabbnak a magas hipnabilitás szempontjából. Ezen kezdeti eredményekből kiindulva interdiszciplináris kutatócsoportunk a csoporthelyzetben mért hipnabilitás és négy kandidáns dopaminerg polimorfizmussal összefüggését tesztelte.

A vizsgált dopaminerg génvariánsok olyan molekuláris mechanizmusok kulcsfontosságú összetevőit kódolják, melyek szakirodalmi eredmények alapján fontosak a hipnózis idegi folyamataiban, vagy korábbi eredmények alapján kapcsolódnak a hipnabilitás vonásához kapcsolható figyelmi gátlással, illetve személyiséggel összefüggő jegyekhez (lásd a 2.4.4.1 fejezetben). A dopamin D4-es receptor hosszúság polimorfizmus saját, itt nem részletezett eredményeink alapján összefügg a kitartás dimenzióval (Szekely, Ronai, és mtsai., 2004), illetve a hosszantartó figyelmet igénylő feladatokban mért válaszüddővel (4.2.2.1 fejezet), melyek a hipnózis szempontjából releváns jellemzők. A dopamin D4-es receptor promotor régiójában található –521 CT polimorfizmus feltételezhetően a D4-es receptor fehérje mennyiségét szabályozza. A DRD2/ANKK1 *TaqIA* a figyelem és a figyelemzavar egyik kandidáns polimorfizmusa, és szakirodalmi adatok alapján különösen fontos szerepe van szerfüggők figyelmi kontrolljában és a gátlási funkciók szabályozásában. A COMT működése különösen fontos a prefrontális kéregben, ahol más dopamin bontó enzimek (pl. DAT) hiányában kiemelt szerepet kap a dopaminerg működés optimális szintjének fenntartásában.

²⁴ A fejezetben tárgyalt eredményeket bemutató közlemény: Szekely A, Kovacs-Nagy R, Banyai EI, Gosi-Greguss AC, Varga K, Halmai Z, Ronai Z, Sasvari-Szekely M. (2010). Association Between Hypnotizability and the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphism. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* 58:(3) pp. 301-315. [IF: 1,842] Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20509070?dopt=Abstract>

4.2.1.1 Dopaminerg polimorfizmusok összefüggése a WSGC alapján mért hipnabilitással

A pszichogenetikai asszociáció elemzésekhez a személyeket genotípusuk alapján csoportosítottam és egyszempontos variancia analízissel vizsgáltam meg a hipnabilitás, mint függő változó átlagértékeit az így kialakított csoportokban (32. táblázat). Kovariánsok használata nem volt indokolt (lásd a 3.7.2 fejezet korrrel és nemekkel kapcsolatos elemzéseit).

Kandidáns polimorfizmusok	Genotípusok	N	WSGC megfigyelői pontszám	Szignifikancia
DRD4 VNTR	Nincs 7-es allél	79	4,81 (±2,56)	p = 0,247
	Van 7-es allél	48	4,90 (±2,60)	
DRD4 -521 CT (rs1800955)	CC	28	4,14 (±3,00)	p = 0,151
	CT	66	4,85 (±2,42)	
	TT	33	5,42 (±2,37)	
DRD2/ANKK1 <i>TaqIA</i>	CC	88	4,98 (±2,64)	p = 0,677
	CT	37	4,54 (±2,47)	
	TT	2	4,50 (±0,71)	
	Nincs T (A1) allél	88	4,98 (±2,64)	p = 0,376
	Van T (A1) allél	39	4,54 (±2,40)	
COMT Val/Met	Met/Met	30	4,10 (±2,22)	p = 0,016
	Met/Val	66	4,68 (±2,60)	
	Val/Val	31	5,90 (±2,57)	

32. táblázat. A hipnabilitás átlagos értékei egyes kandidáns génváltozatok mellett

A tesztelt génváltozatok közül a COMT Val/Met polimorfizmusai alapján kialakított csoportok átlagos hipnabilitása különbözött szignifikánsan $F(2,124) = 4,246$ ($p = 0,016$), $\eta^2 = 0,064$, $erő = 0,734$. A magas fogékonyság optimális genotípusa eredményeink alapján a Val/Val genotípus volt. A gén 1947-es pozíciójában elhelyezkedő SNP a kifejeződő fehérjében egy aminosav cserét (Val/Met) eredményez. Az adott helyen valint (Val) tartalmazó dopamin bontó enzim aktivitása a szakirodalmi eredmények szerint magasabb, mint a metionint (Met) tartalmazó formáé. Eredményeink alapján a WSGC megfigyelői skálán elért átlagos hipnabilitási pontszám a homozigóta Val/Val genotípusú csoportban volt a legmagasabb (átlagosan 5,9 pont). A heterozigóta Met/Val genotípust hordozó személyek fogékonysága alacsonyabb volt (átlagosan 4,68 pont). Végül a legkevésbé fogékony csoport a Met/Met homozigóta személyeké, akiknek átlagos pontszáma 4,10 volt. Mivel a heterozigóta genotípust hordozók fenotípusos megjelenése a két homozigóta variáns fenotípusos jellegzetességeinek köztes állapotát tükrözi, összeadódó örökletes hatásról beszélhetünk. E különbségek

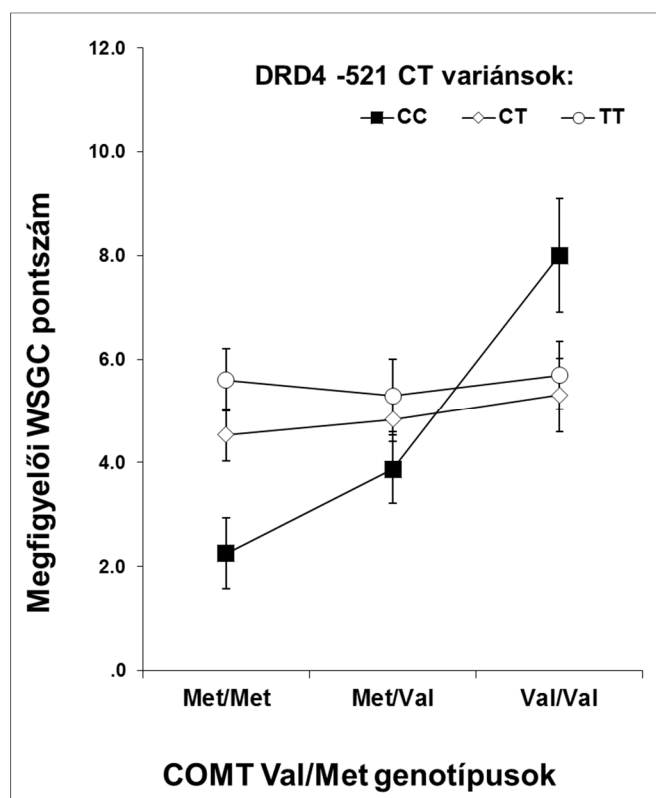
hatásmérete jelentős, a COMT Val/Met genotípusok a megfigyelői hipnabilitás pontszámának összvarianciájából 5,4%-ot magyaráznak.

Más genotípus csoportok átlagértékeit vizsgálva nem tapasztaltunk szignifikáns pszichogenetikai asszociációt. A DRD4 génről termelődő fehérjék mennyiségét feltehetően befolyásoló –521 CT esetében a CC genotípust hordozók átlagos hipnabilitása 4,14 volt, ezzel szemben a T allélt is hordozó heterozigóta genotípus mellett tapasztalt átlagos WSGC érték 4,85 volt, a homozigóta TT genotípusú személyek hipnabilitása pedig átlagosan 5,42 volt. Azonban ezek a különbségek nem szignifikánsak ($p = 0,151$).

E két dopaminerg polimorfizmust együtt elemezve érdekes interakciót tapasztaltunk. Fontos azonban megjegyezni, hogy a DRD4 –521 CT és COMT Val/Met polimorfizmusok kilenc féle genotípus kombinációt eredményeznek, és az egyes kombinációk elemszáma meglehetősen alacsony. Ebben az elemzésben a kétszemponos variancia analízis függő változója a WSGC megfigyelői pontszám volt, csoportosító változói pedig a –521 CT és a COMT Val/Met polimorfizmusok egyes kombinációi. Az eredményeket a 23. ábra szemlélteti, melyen jól látható a két genetikai hatás interakciója. A tesztelt két dopaminerg génváltozat közül csak a dopamin bontó fehérjét kódoló COMT Val/Met főhatása szignifikáns: $F(2,118) = 6,037$ ($p = 0,003$), $\eta^2 = 0,093$, erő = 0,877. A két polimorfizmus interakciója szintén szignifikáns: $F(4,118) = 2,906$ ($p = 0,025$), $\eta^2 = 0,090$, erő = 0,769. Az összefüggések hatásmértéke is jelentős, azonban az interakciós hatás szempontjából legjelentősebb –521 CC és COMT Val/Val hordozók csupán 5-en, illetve a –521 CC és COMT Met/Met genotípusú személyek csak 8-an voltak. Mindezek alapján ezt az eredményt fenntartással kell kezelnünk, és érdemes egy nagyobb elemszámú minta alapján megismételni az interakció-elemzést.

23. ábra. Dopaminerg interakció a hipnabilitásban

Az Y-hibasávok az átlagos WSGC pontszámainak standard hibáját jelölik az egyes, kombinált genotípus csoportokban.

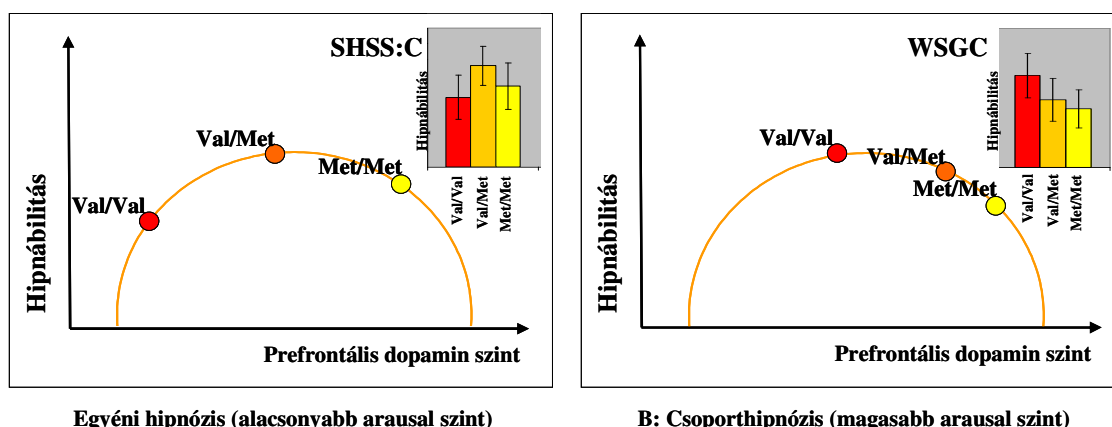


4.2.1.2 Az eredmények értelmezése

Ebben a fejezetben a hipnózis folyamatának egy igen fontos, empirikusan tesztelhető jellemzőjét vizsgáltam, a standard indukciós eljárásokkal tesztelhető hipnabilitást. Szakirodalmi adatok alapján ez a tulajdonság stabil, vonás jellegű, örökletes jellemző. Az egyéni különbségek hátterében korábban egy dopaminerg génváltozat, a COMT Val/Met szerepét igazolták, azonban az ezzel kapcsolatos későbbi eredmények ellentmondásosak (lásd részletesen a 2.4.4.1 fejezetben). Öt tanulmányból 3 megerősítette a COMT Val/Met polimorfizmus pszichogenetikai asszociációját, míg 2 nem talált szignifikáns összefüggést. Az itt bemutatott eredmények a 3 megerősítő publikációhoz csatlakoznak.

A hipnabilitás egy komplex fenotípusos jelleg, mérési módja és a mérés körülményei jelentősen befolyásolhatják nemcsak a szignifikáns asszociáció kimutathatóságát, de a magas hipnabilitás optimális genotípusát is. Jelen vizsgálatunkban a Val/Val, míg ennek publikációját megelőző két tanulmányban a Val/Met tűnt a magas hipnabilitás szempontjából optimális genotípusnak. Talán a legfontosabb különbség saját vizsgálatunk és a korábbi mérések közt az, hogy a jelen vizsgálatban a hipnabilitást csoport helyzetben mértük (WSGC), ezzel szemben Lichtenberg és Raz munkacsoportjai *egyéni* hipnózist (SHSS:C) alkalmaztak a hipnózis iránti fogékonyság felmérésére (Lichtenberg és mtsai., 2000; Raz, 2005).

Egy korábbi összefoglaló a kognitív funkciók és a prefrontális kéreg dopamin szintjével kapcsolatban fordított U-alakú összefüggést feltételezett (Tunbridge, Harrison, és Weinberger, 2006). Az összefoglaló azt is kiemeli, hogy a prefrontális kéreg dopamin szintjét számos tényező befolyásolja. Kurrens vizsgálati eredmények bizonyítéka szerint például amfetamin jelenlétében más COMT fehérjetípus biztosít optimális működést a hatékony kognitív működéshez, mint alaphelyzetben. Kimutatták ugyanis, hogy a magas aktivitású dopamin bontó fehérjét kódoló Val/Val genotípusú személyek kognitív teljesítménye alaphelyzetben szuboptimális volt a Wisconsin kártyaválogatási feladatban, míg amfetamin adagolása mellett pont ez a genotípus csoport teljesített a legjobban (Mattay, és mtsai., 2003). Hasonlóképpen magyarázhatjuk talán azt is, hogy a magas hipnabilitás optimális COMT genotípusa eltérő egyéni, illetve csoporthelyzetben. A 24. ábra ezt az elméleti megközelítést mutatja be.



24. ábra. A COMT genotípusok és a hipnózis helyzetek feltételezett összefüggése

A kognitív funkciókhoz hasonlóan valószínűleg a mély hipnózis eléréséhez is fontos a prefrontális működés optimális szintje. Értelmezésem szerint az egyéni hipnózis helyzetben ezt az optimális szintet a legtöbb embernél a Val/Met genotípus biztosítja, mivel ez a heterozigóta genotípus tartalmazza az valint tartalmazó aktívabb enzimet és a metionint tartalmazó kevésbé aktív formát is. Ezzel szemben az általunk vizsgált csoporthelyzetben a Val/Met heterozigóta genotípus már nem optimális, mivel feltételezhetően a környezeti tényezők hatására az egyéni helyzethez képest fokozottabb az arausal szint. A legtöbb embernél csoporthelyzetben a fokozottabb dopamin bontást biztosító Val/Val genotípus biztosít optimális szintet a mély hipnózishoz optimális dopamin koncentrációjának eléréséhez.

Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a későbbi, –a jelen adatok publikálását követő időszak– három hipnabilitás COMT Val/Met asszociáció vizsgálata közül kettő nem talált összefüggést a COMT polimorfizmus és a hipnózis iránti fogékonyság között sem egyéni, sem pedig hangszalagról vezetett csoporthelyzetben (Bryant és mtsai., 2013; Presciuttini és mtsai., 2014). E tanulmányok eredményeinek összevetésekor alapvető probléma az alkalmazott módszerek számos aspektusának különbsége, melyek közül csupán egy az egyéni, illetve csoportos helyzet. Nyilvánvaló, és a személyek arausal szintje szempontjából fontos tényező lehet például az interperszonális helyzet hiánya Bryant és munkatársainak tanulmányában.

Összességében talán érdemes kiemelni, hogy a hipnabilitás egy komplex fenotípus, melynek mérésére többféle eljárás ismert a szakirodalomban, és ez indokolhatja az ellentmondó eredményeket. Az is valószínű, hogy a COMT polimorfizmus a környezeti tényezőkön felül más genetikai faktorokkal interakcióban alakítja az olyan vonásokat, mint például a hipnabilitás. Ebben a fejezetben két dopaminerg génváltozat interakcióját elemző eredményeket is bemutattam (23. ábra), melyhez hasonló dopaminerg-serotonerg interakciót

tárgyal egy kurrens tanulmány (Rominger és mtsai., 2014). Bár az interakciós vizsgálatok rendkívül fontosak, és a valósághoz jobban közelítő eljárások, az alacsony elemszámok okán ezek az eredmények egyelőre még inkább tájékoztató jellegűek, és nagyobb elemszámmal végzett vizsgálatok szükségesek a megerősítéséhez. A hipnotizálhatóság vizsgálata azonban időigényes, amellet szakképzett hipnotizőröket igényelnek, így a nagy mintaszámú vizsgálat nehezebben kivitelezhető.

4.2.2 VI. vizsgálat: A feladat-független, kognitív válaszüő és a DRD4 VNTR ²⁵

A kognitív képességek ikervizsgálatok és modern genomikai kutatások alapján részben örökletesek (lásd részletesen a 2.4.4.2 fejezetben). Azonban meglepően keveset tudunk arról, hogy pontosan mely gének vesznek részt e képességek átörökítésében. Mára már elfogadott az az elképzelés, hogy a különböző tesztekkel mért kognitív képességek háttérében valamiféle közös faktor azonosítható, melynek markáns része genetikai meghatározottságú (Plomin és Deary, 2015). Tehát logikus, hogy egy ilyen fajta endofenotípust érdemes az egyedi génhatások feltérképezése során mérni. Meg kell azonban jegyezni, hogy abban az időben, amikor az alább bemutatásra kerülő vizsgálatokat elvégeztük, a kognitív tesztek háttérében álló közös faktor elképzelése még nem volt ennyire népszerű. Inkább a különböző feladatokra jellemző teljesítménymutatók kandidáns génjeit kerestek, és a kognitív rendszert felépítő elemekre specifikus genetikai hatásokat igyekeztek azonosítani (lásd Fossella és Casey, 2006 összefoglalójában).

A bemutatásra kerülő elemzés célja egy általános információ feldolgozási sebesség endofenotípusának kialakítása a különböző kognitív feladatokra standardizált válaszüő változó mentén. A korábbi szakirodalmi eredmények alapján a genetikai tényezőt a dopaminerg polimorfizmusok körében kerestük. A vizsgálatban nagyszámú résztvevő reakcióidő adataival dolgoztunk, a személyek különböző feladatokban vettek részt.

Kutatásunk során nem a specifikus kognitív teljesítmény jellemzőkre voltunk kíváncsiak, mint például a gátlás, vagy a verbális képességek. Az általános feldolgozási sebesség endofenotípusával azt mértük, hogy a személy (az átlaghoz képest) milyen gyorsan volt képes helyes válaszokat adni az általa végzett (bármilyen) kognitív feladatban. Az egyénre jellemző reakcióidő átlag mutatóját feladatonként standardizáltuk (lásd a 3.8.2.2 fejezetben), így a

²⁵ A fejezetben tárgyalt eredményeket bemutató közlemény: Szekely A, Balota DA, Duchek JM, Nemoda Z, Vereczkei A, Sasvari-Szekely M. (2011). Genetic factors of reaction time performance: DRD4 7-repeat allele associated with slower responses. *Genes Brain and Behavior* 10:(2) pp. 129-136. [IF: 3.476] Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807239?dopt=Abstract>

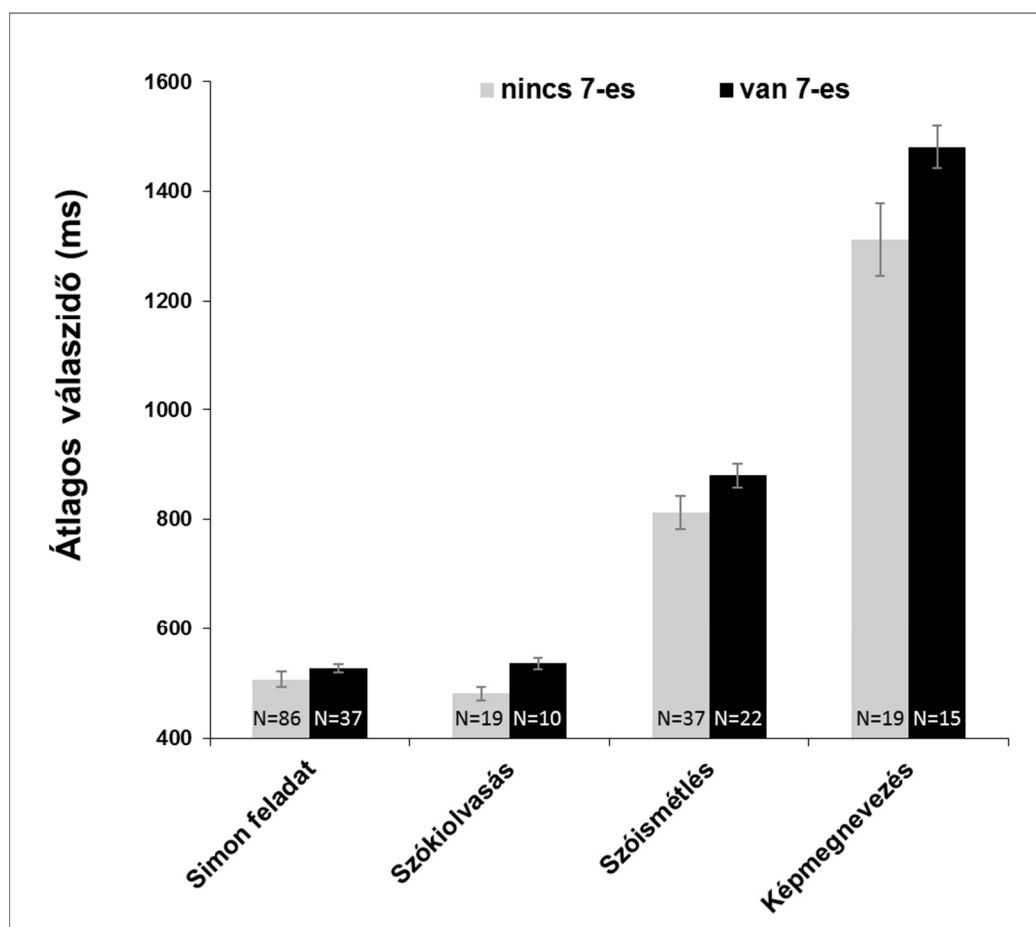
különböző feladatokban mért válaszügy adatokat összevonva, viszonylag nagyszámú résztvevő adatain végezhetünk asszociációelemzéseket.

A genetikai asszociációvizsgálatban hat kognitív feladat reakcióidő adatait dolgoztuk fel, minden személy csak egy feladatban vett részt. A feladatok igen változatosak voltak, mind a bemutatott ingerek, mind pedig a válaszok szempontjából (nyilak, képek, írott, vagy hallott szavak alapján a személyek gombnyomással vagy verbális válasszal reagáltak). Mivel a hat feladat nehézségi szintje markánsan különbözött, a feladatokra jellemző, átlagos reakcióidő értékek 500 és 1400 ezredmásodperc között variáltak (lásd a 22. táblázat adatait a 3.8.2.1 fejezetben). Ahhoz, hogy a személy a teljesítmény szempontjából sikeres válaszokat produkáljon, mindegyik feladatban szükség volt arra, hogy folyamatosan koncentráljon az instrukcióban megadott szempontokra, például arra, hogy folyamatosan gyors és pontos válaszokat adjon. Az egyes személyek reakcióidő teljesítményében markáns különbségek mutatkoztak (lásd a 22. táblázat szórás-mutatóit). Még az egyszerűbb feladatok teljesítményének átlagos ingadozása is 50-70 ezredmásodperc között váltakozott. A pszichogenetikai elemzések célja az volt, hogy ezeket az egyéni eltéréseket a dopaminrendszer kandidáns génváltozataihoz kapcsoljuk.

4.2.2.1 A DRD4 7-es allélt hordozók átlagos válaszügye

A szakirodalmi adatokból kiindulva első lépésben azt vizsgáltuk meg, hogy a D4-es dopamin receptor gén III. exonjában található, változó számban ismétlődő szekvencia (DRD4 VNTR) hogyan befolyásolja a különböző feladatok reakcióidő teljesítményét. Mivel ennek a génszakasznak sokféle allélvariációja létezik, a személyek reakcióidő adatait egyszempontos variancia analízis alapján elemeztük a szakirodalomban legelterjedtebb genotípus csoportosítás alapján (2.2.1.2 fejezet). Első lépésben a négy feladattípusban külön-külön végeztük el az elemzéseket, melyekben az egyénre jellemző válaszügy átlagérték szerepelt függő változóként, a DRD4 VNTR polimorfizmus volt a csoportosító változó, és a nem szerepelt kovariánsként. A 7-es allélt hordozó (van 7-es) és nem hordozó (nincs 7-es) személyek átlagos reakcióidejét összehasonlítva (25. ábra) látható, hogy minden feladattípusban lassabban válaszoltak a 7-es allélt hordozók.

A DRD4 VNTR szerepe elsősorban a nehezebb, verbális feladatoknál nyilvánult meg. A szókiolvasási feladatok esetében a genetikai asszociáció markáns $F(1,26) = 8,081$, ($p = 0,009$, $\eta^2 = 0,237$, statisztikai erő = 0,781). Itt a személyek feladata egyszerűen az volt, hogy a képernyőn megjelenő 520 tárgy vagy 275 cselekmény neveit kiolvassa.



25. ábra. A 7-es allélt hordozók átlagos válaszüzeje minden feladatban lassabb
Az Y-hibasavok az átlagos válaszüze standard hibáját jelölik.

A szóismétlési feladatokban ez az összefüggés kevésbé kifejezett, de szignifikáns ($F(1,56) = 4,086$, $p = 0,048$, $\eta^2 = 0,068$, statisztikai erő = 0,511). Itt a válaszok azért lassabbak, mint a szókiolvasás esetében, mert a reakcióidő mérés az inger megjelenésétől a válasz kimondásáig tartott. Például a pattogatott kukorica szó esetében a személyek általában (de nem mindig) végig hallgatták a teljes szót, mielőtt azt megismételték volna, míg a szókiolvasás esetében gyakran csak néhány szótag elolvasása volt szükséges a válaszadáshoz. Végül a legnehezebb és leghosszabb válaszüzt igénylő feladatban, a képmegnevezésben is jelentős eltérést tapasztaltunk a 7-es ismétlődésű DRD4 VNTR allél jelenléte alapján csoportosított minták teljesítményében $F(1,31) = 4.645$, ($p = 0,039$, $\eta^2 = 0,130$, statisztikai erő = 0,551). Itt a személyek feladata cselekményeket ábrázoló képek megnevezése volt olyan egyszerű, fekete-fehér ábrák alapján, mint amilyen például a 3.8.2.1 fejezetben a 2. ábra. A nemnek, mint kovariánsnak egyik elemzésben sem volt szignifikáns hatása.

4.2.2.2 A standardizált válaszüő és a dopaminerg géneváltozatok

Egy közös, feladat-független, standardizált válaszüő mutató kidolgozását az indokolta, hogy a négyféle feladatban a egyaránt jellemző volt az, hogy a DRD4 7-es allélját hordozók átlagosan lassabban válaszoltak (25. ábra). Így észszerűnek tűnt valamennyi résztvevő reakcióidő adatát együtt elemezni. Ehhez az adott feladat átlagos reakcióidő adatait feladatonként standardizáltuk (lásd a 3.8.2.2 fejezetben). Így született meg a feladat típusától független, standardizált válaszüő paramétere, melynek segítségével lehetőségünk nyílt a különböző kognitív feladatokat elvégző, 247 fős minta együttes asszociáció elemzésére. Az egyszempontos variancia analízisben a standardizált válaszüő mutató függő változóként, a dopaminerg polimorfizmusok csoportosító változóként, a nem mint kovariáns szerepelt.

Az eredményeket a 33. táblázat mutatja be. A DRD4 VNTR géneváltozatok alapján kialakított csoportok átlagos válaszüője szignifikáns különbséget mutatott, a 7-es allélt hordozók a feladat-független, standard válaszüő mérőszáma alapján átlagosan fél szórásnnyival lassabban reagáltak mint azok, akik nem hordozták ezt a génavariánszt $F(1,242) = 15,046$, ($p = 0,0001$, $\eta^2 = 0,059$, statisztikai erő = 0,972). Ez a polimorfizmus a válaszüő összvarianciájának 6%-át magyarázza. A nemnek, mint kovariánsnak nem volt szignifikáns hatása.

Kandidáns polimorfizmusok	Genotípusok	N	Standardizált válaszüő	Szignifikancia
DRD4 VNTR	Nincs 7-es allél	84	0,30 ($\pm 1,05$)	$p = 0,0001$
	Van 7-es allél	161	-0,19 ($\pm 0,87$)	
DRD4 -521 CT (rs1800955)	CC	43	-0,03 ($\pm 0,99$)	$p = 0,953$
	CT	115	-0,01 ($\pm 0,95$)	
	TT	63	0,02 ($\pm 0,95$)	
DRD2/ANKK1 <i>TaqIA</i>	Nincs T allél	160	-0,09 ($\pm 0,92$)	$p = 0,195$
	Van T allél (CT + TT)*	81+2*	0,09 ($\pm 1,03$)	
COMT Val/Met	Met/Met	73	-0,04 ($\pm 1,03$)	$p = 0,913$
	Met/Val	115	-0,04 ($\pm 0,94$)	
	Val/Val	50	0,03 ($\pm 0,98$)	

33. táblázat. Dopaminerg polimorfizmusok összefüggése a standardizált válaszüővel

Az átlag és zárójelben a szóráss értékek ezredmásodpercben (ms) vannak megadva.

* a *TaqIA* ritka genotípusát a jelölés szerint csoportosítottam.

A következő lépésben megvizsgáltuk, hogy vajon kimutatható-e hasonló hatás a dopaminerg rendszert kódoló más polimorfizmusokkal kapcsolatban is, vagy ez a kognitív jellemző specifikusan a DRD4 VNTR 7-es alléljával függ össze? Továbbá, kimutatható-e a géneváltozatok interakciós hatása? A tesztelt dopaminerg polimorfizmusok között szerepel a

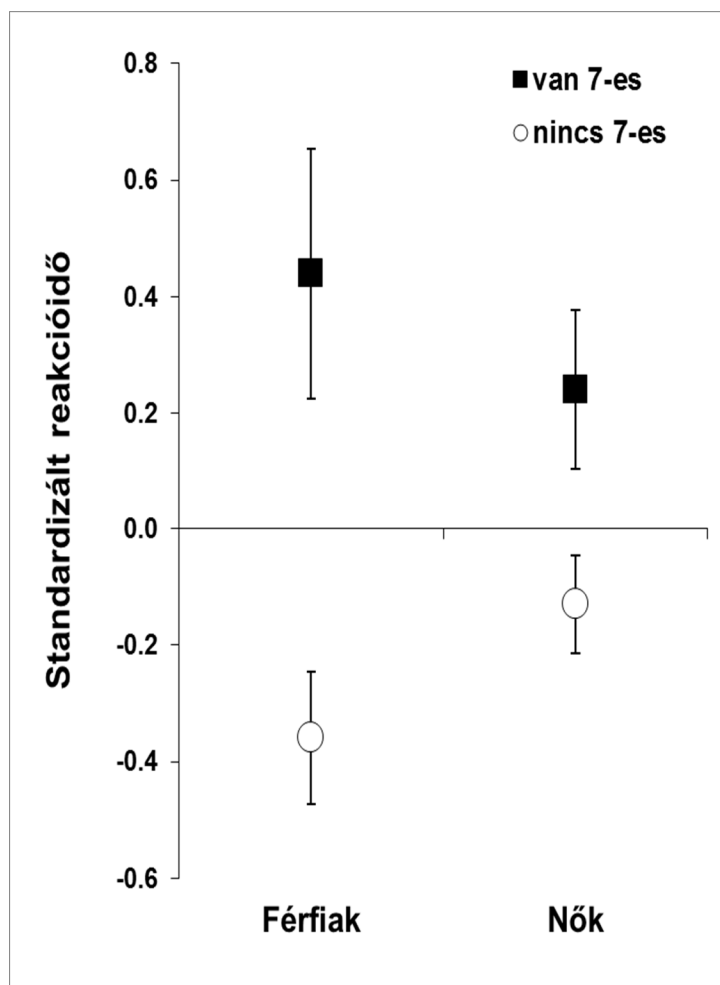
DRD4 gén kifejeződésének mértékét feltételezetten befolyásoló –521 CT, a kognitív teljesítménnyel kapcsolatban sokat vizsgált DRD2/ANKK *TaqIA*, illetve a dopamin bontásáért felelős fehérjét kódoló COMT gén közismert Val/Met polimorfizmusa. A korábbi elemzésekhez elrendezéséhez hasonlóan az egyszempontos variancia elemzések függő változója a standardizált válaszüidő volt, a csoportosító változó egy adott polimorfizmus, a nem pedig kovariánsként szerepelt. Az egyes génváltozatok alapján kialakított csoportok átlagos, feladat-független válaszüidejét, valamint a pszichogenetikai asszociációt tesztelő statisztikai vizsgálatok szignifikancia értékeit a 33. táblázat foglalja össze. Amint ez a táblázat adataiból jól látható, a vizsgált dopaminerg polimorfizmusok, a DRD4 VNTR kivételével, nem mutattak szignifikáns asszociációt a standardizált reakcióüidő értékekkel. Nem tapasztaltunk a válaszüidőt befolyásoló, szignifikáns gén-gén interakciós hatásokat sem.

Összefoglalva, a feladat-független, standardizált válaszüidő létrehozásával egységes endofenotípusként kezeltük a különböző feladatokban produkált kognitív teljesítmény értékeket, mely vélhetően az információ-feldolgozás sebességének mutatója. Ez az általános jellegű, kognitív paraméter szignifikáns asszociációt mutatott egy gyakran vizsgált dopaminerg polimorfizmussal, a DRD4 VNTR-el. Az alábbiakban ezt az összefüggést két szempont szerint vizsgáltuk tovább: az esetleges, nemek közti különbségek mellett azt is feltérképeztük, hogy a DRD4 és a válaszüidő asszociációja nem fáradási hatásnak tudható-e be.

4.2.2.3 A DRD4 VNTR és a válaszüidő asszociációja nemi bontásban

Egy korábbi kutatásunk során markáns nemi különbséget találtunk a DRD4 VNTR és az önbeszámolók alapján felmért kitartás temperamentum dimenzió asszociációjában: a 7-es allél hatása csak a férfiaknál volt kimutatható (Szekely, Ronai, és mtsai., 2004). Így a válaszüidővel kapcsolatban is fontosnak tartottuk a DRD4 VNTR és az információ-feldolgozás sebességét mérő válaszüidő lehetséges nemi eltéréseit megvizsgálni. A kétszempontos variancia analízis függő változója a standardizált reakcióüidő volt, míg a nemek, illetve a DRD4 genotípusok voltak a csoportosító változók. Az eredmények alapján, melyeket a 26. ábra szemléltet, a DRD4 polimorfizmus főhatása szignifikáns volt $F(1,241) = 17.447$ ($p = 0,00004$, $\eta^2 = 0,068$, statisztikai erő = 0,986. Ugyanakkor nem tapasztaltunk sem szignifikáns nemi főhatást, sem pedig interakciót ($p = 0,124$). A DRD4 7-es allél hatását az egyes nemi alcsoportokban kétmintás t-próba alapján is igazoltuk. Azok a férfiak, akik hordozták a 7-es allélt lassabban válaszoltak a kognitív feladatokban, mint azok a férfiak, akik nem hordozták a 7-es allélt: $t(66)$

= -3.613 ($p = 0,001$). A nőknél ugyanez a különbség kisebb mértékű, de a próba eredménye alapján az eltérés szignifikáns: $t(175) = -2.404$ ($p = 0,02$).



26. ábra. A DRD4 7-es allél és válaszügy asszociációja nemi bontásban

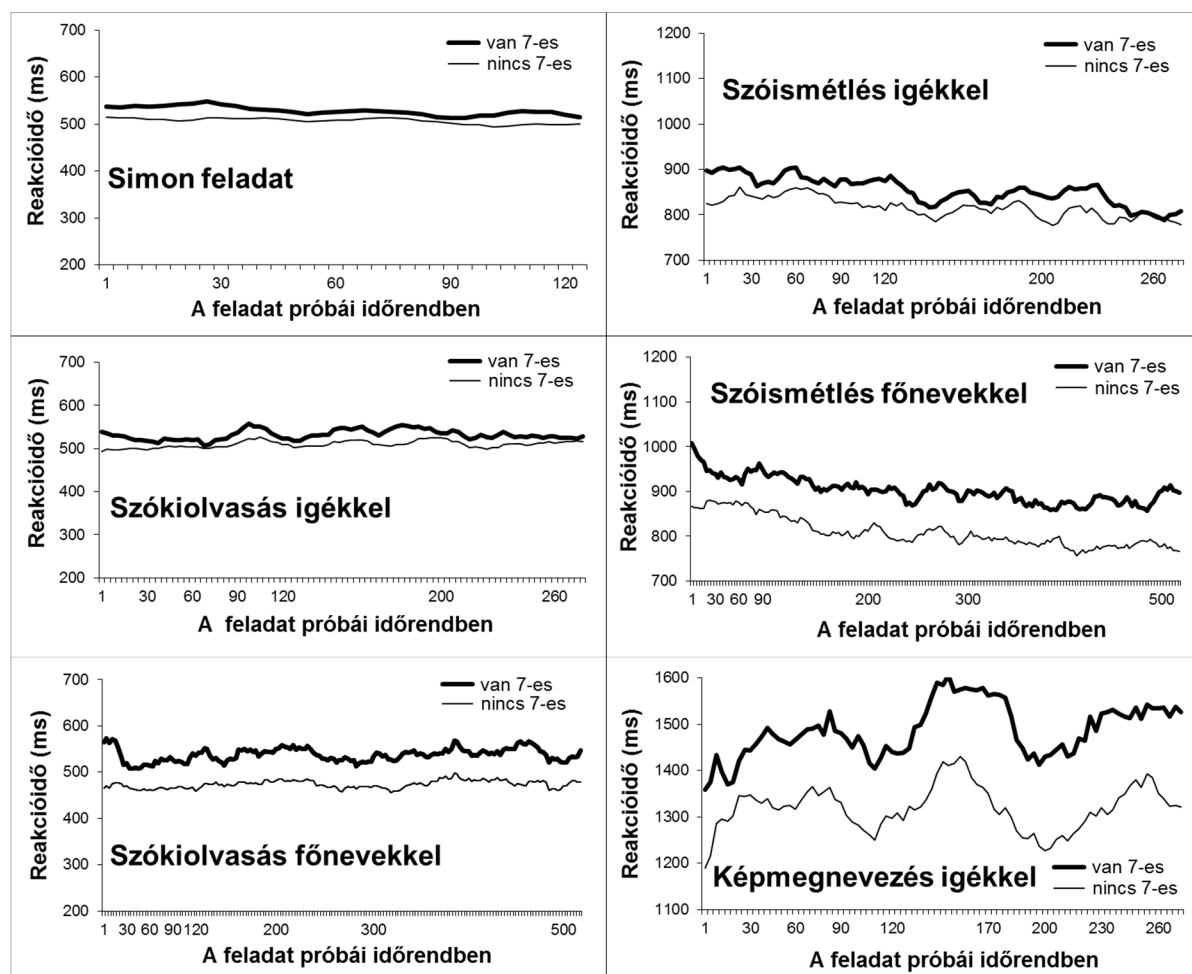
Az Y-hibasávok a standardizált válaszügy átlag standard hibáját jelölik.

4.2.2.4 További elemzési szempontok: fáradás, a feladat hossza, típusa és nehézsége

A fent bemutatott eredmények alapján tehát a dopamin D4-es receptort kódoló gén hosszúság polimorfizmusa részt vesz a kognitív feladatokban jellemző válaszügy egyéni különbségeinek kialakításában: a 7-es allélt hordozók általában lassabban teljesítenek. Azonban fontos kérdés, hogy ez az összefüggés vajon annak köszönhető-e, hogy azok, akik ezt a génváltozatot hordozzák, hamarabb elfáradnak (és így lelassulnak) ennek a meglehetősen hosszú feladatnak a megoldása során. Az is elképzelhető, hogy a 7-es allélt hordozók azért teljesítenek lassabban, mert figyelmük könnyen elkalandozik a rendkívül monoton feladatok megoldása során. Az utóbbi feltételezés logikusan következik a szakirodalmi adatok alapján a DRD4 VNTR

polimorfizmushoz kapcsolható figyelemhiányos hiperaktivitási zavar (ADHD) jellemzőiből. Az ADHD-s gyermekek ugyanis jellemzően hamarabb vesztik el érdeklődésüket egy hosszan tartó, monoton feladat során, mint a többi gyermek.

A kérdés megválaszolásához megvizsgáltuk a 7-es allél alapján csoportosított személyek átlagos standardizált reakcióidejét a feladatok teljes időtartama alatt, az ingerek bemutatásának időrendjében (lásd 27. ábra).



27. ábra. A 7-es allél jelenléte alapján létrehozott genotípus csoportok átlagos válaszüzeje a feladatok teljes időtartama alatt

Az X tengely az adott feladat időtengelye, melyen a feladat próbái vannak jelölve. Az Y tengelyen egy 500ms-os intervallumon belül ábrázoltam a 7-es allélt hordozók (vastag vonal), illetve a 7-es allélt nem hordozók (vékony vonal) átlagos válaszüzejét. A vonalak egy adott pontja húsz, egymás után következő próba átlagos teljesítményét jelöli. (Például a Simon feladat vastag vonalának első értékét úgy számoltuk ki, hogy először átlagoltuk minden személyre külön-külön az adott személy első 20 próbában mért válaszülatenciáját, majd ezeket az értékeket átlagoltuk azoknál a személyeknél, akik hordozták a 7-es allélt). Az alkalmazott eljárás részletes leírása hasonló adatokon a következő publikációban található: (Szekely, és mtsai., 2003).

Az ábrán jól látható, hogy a vastag vonallal jelölt, 7-es allélt hordozó személyek átlagos reakcióideje az egyes feladatsor teljes idejében hosszabb volt, mint azoké, akik ezt a génváltozatot nem hordozzák (vékony vonal). Az is látható továbbá, hogy a genetikai különbség minden feladatban jelen volt, a próbák számától (azaz a feladat hosszúságától) függetlenül. Tehát úgy tűnik, hogy a DRD4 VNTR összefüggése a válaszügyvel nem fáradási hatásoknak tudható be.

Érdekes azonban megjegyezni, hogy a DRD4 7-es allél és a válaszügy összefüggés erőssége jól láthatóan különbözött az egyes feladatokban. A két vonal közötti távolság az egyszerű fókuszált figyelmi feladatban (Simon) a legkisebb, a szókiolvasási és szóismétlési feladatokban nagyobb, a legmarkánsabb különbség pedig a képmegnevezési feladatra jellemző. Pontosan miben különböznek ezek a feladatok? Két fontos eltérés szembeötlő: az egyik a válaszok típusa, a másik pedig a feladat nehézsége, melyet az Y tengelyen megadott 500 ezredmásodperces intervallum határértékei jeleznek.

A feladat típusa alapján úgy tűnik, hogy a verbális válaszokat igénylő feladatokban markánsabban van jelen a DRD4 hatás. Azonban azt is figyelembe kell venni, hogy a verbális feladatok nehezebbek voltak, mint a csupán gombnyomásos felelet-választ igénylő Simon feladat. A Simon feladatban gyors válaszokat adtak a személyek, itt a 7-es allélt hordozók és nem hordozók teljesítménybeli különbsége gyakorlatilag elhanyagolható. A szókiolvasási és szóismétlési feladatokban a személyek válaszai jóval több időt vettek igénybe, és itt a DRD4 hatás is markánsabb. Végül a képmegnevezési feladatban produkálták a személyek a leglassabb válaszokat, és itt különböztek a legjobban a 7-es allélt hordozók és nem hordozók reakciói.

Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a nehezebb próbákat tartalmazó feladatokban erőteljesebb a DRD4 VNTR és a válaszügy összefüggése. Ezt az állítást egy korrelációs elemzés segítségével igazoltuk. Az elemzés során a különböző feladatok minden egyes próbájának nyers reakcióidő adataiból indultunk ki. Az elemzett adatainak megfigyelés egységei a feladatok próbái voltak. Elsőként létrehoztunk egy új, a DRD4 hatás mértékét jelző változót úgy, hogy a 7-es allélt nem hordozó személyek egy adott próbában kapott átlagos reakcióidejét kivontuk a 7-es allélt hordozók átlagos reakcióidejéből. A feladat nehézségét mutató változó pedig az adott próbában produkált összes válasz átlagos válaszügye volt. E két változó közötti szoros, pozitív korreláció $r = +0,46$ ($p < 0,001$), azt jelzi, hogy a feladatok nehezebb próbáiban erőteljesebb a DRD4 VNTR és a válaszügy asszociációja; 7-es allél jelenlétében tipikusan lassabb válaszügy jellemző.

4.2.2.5 Az eredmények megbeszélése–következtetések

A kognitív képességek örökletessége egyértelmű (lásd részletesen a 2.4.4.2 fejezetben), azonban csak keveset tudunk arról, hogy pontosan mely gének vesznek részt e képességek átörökítésében. Az egészséges populáció kognitív teljesítményének vonatkozásában csupán kevés kandidáns génvizsgálat ismeretes, mivel ezidáig inkább a figyelmi deficittel járó rendellenességek, illetve az időskori kognitív hanyatlás állt a kutatások fókuszában. A figyelemmel és a figyelmi deficittel kapcsolatban leggyakrabban vizsgált polimorfizmusok a dopamin D4-es receptor hosszúságpolimorfizmusa (DRD4 VNTR), valamint a COMT és a DRD2 gének variánsai (részletesen lásd a 2.4.4.2 fejezetben).

Az itt bemutatott eredmények a szakirodalomban esőként igazolták a DRD4 VNTR és a feladat-független válaszüő szignifikáns összefüggését egy 247 fős, egészséges, fiatal felnőtt minta adatai alapján. Más dopaminerg polimorfizmusok (DRD4 –521 CT, DRD2/ANKK1 TaqA1 és COMT Val/Met) nem mutattak szignifikáns összefüggést a reakcióüővel. Azok a személyek, akik a DRD4 VNTR 7-es változatát hordozták, lassabban reagáltak a kognitív feladatokban mint azok, akik ezt az allélt nem hordozták. A DRD4 VNTR és az egészséges személyek kognitív feladatokban mért válaszüőjének pszichogenetikai asszociációja a szakirodalomban új, korábban még nem publikált eredmény. A dopamin D4-es receptor gén III. exonjában található hosszúság polimorfizmusnak robosztus és szignifikáns ($p = 0,0001$) összefüggése a válaszüővel a legkifejezettebben a feladat típusától független (standardizált) reakcióüő endofenotípusában nyilvánult meg. Ez az eredmény alátámasztja e téma jeles képviselőinek „általános gének” elméletét, mely szerint vannak olyan közös genetikai hatások, melyek a különböző kognitív funkciókra egyaránt hatnak, a kisebb erejű, funkció-specifikus genetikai hatások mellett (Plomin és Kovas, 2005).

A DRD4 VNTR és a reakcióüő asszociációja jól illeszkedik korábbi eredményeinkhez, ahol szignifikáns kapcsolatot mutattunk ki az egészséges felnőttek kitarás temperamentum dimenziója és a DRD4 VNTR között (Szekely, Ronai, és mtsai., 2004). Feltételezhető ugyanis, hogy a kitarás temperamentum jellemző összefügg a (meglehetősen hosszadalmas) kognitív feladatokban mért átlagos válaszüővel (Szekely, Ronai, és Sasvari-Szekely, 2005). Így elképzelhető, hogy a háttérben egy közös, egyfajta habitusként is felfogható tényező áll, mely összefüggést mutat a dopaminerg transzmissziót moduláló DRD4 VNTR polimorfizmussal.

Ugyanakkor a DRD4 VNTR és a reakcióüő asszociációja mindkét nemnél kimutatható volt, míg korábbi munkákban azt találtuk, hogy csupán a 7-es allélt hordozó férfiak jellemezték

önmagukat alacsonyabb kitartással (lásd részletesen a 2.4.2.2 fejezetben). Ezen látszólagos ellentmondás forrása valószínűleg az önbeszámolókból előforduló torzítás. Például lehetséges, hogy a nők (a férfiakhoz képest) kevésbé ismerik be azt, hogy „nem látják értelmét annak, hogy fölöslegesen hajtsák magukat”, illetve hogy „gyakran nem dolgoznak kitartóan”, így igazodva a nőkkel szembeni társadalmi elvárásokhoz. Ezért is fontos eredmény az itt bemutatott, kitartás temperamentum vonással rokon, de objektív, viselkedéses endofenotípus alapján igazolt genetikai összefüggés.

A jelen vizsgálatban elemzett kognitív feladatokban a személy, miközben észben tartotta az instrukcióban megadott szempontokat, a képernyőn megjelenő ingerekre koncentrált, valamint gyors és pontos válaszokat produkált. Azonban a személyek teljesítményében markáns különbségek mutatkoztak. Eredményeink alapján a reakcióidő teljesítmény egyedi variabilitásának egyik forrása az, hogy a személy hordozza-e a DRD4 VNTR 7-es allélját. Ez az eredmény jól illeszkedik azokhoz a szakirodalmi adatokhoz, melyek szerint a figyelmi problémák nem ADHD-s gyermekek esetében is kapcsolódnak ehhez a rizikóallélhoz (Schmidt, Fox, Perez-Edgar, Hu, és Hamer, 2001).

Az 4.2.2.4 fejezetben bemutatott eredményeink arra utalnak, hogy a DRD4 VNTR és a kognitív feladatokban mért válaszügyesség összefüggése nem fáradási hatásnak tudható be, és a feladatok teljes hosszában jellemző. Úgy tűnik, hogy ezt az asszociációt rövidebb feladatokban éppen olyan megbízhatóan ki lehet mutatni, mint hosszabb feladatokban, de a feladat nehézsége összefügg a genetikai hatás mértékével. A jelenleg rendelkezésre álló adatok elemzése alapján arra következtethetünk, hogy a DRD4 VNTR és a válaszügyesség asszociációja elsősorban olyan feladatokban érvényesül, melyek viszonylag nagy terhet rónak az információ feldolgozási rendszerre. A képmegnevezési feladat, melyben a kép felismerése mellett a válasz előhívása, és annak kimondása is szükséges, tipikusan hosszabb időt igényel, mint egy egyszerű választásos feladatban lenyomni a megfelelő gombot. Ez az eredmény jól összeegyeztethető a közismert ténnyel, hogy a több-próbás kognitív feladatok próbái közül azok, melyekben a személyek rosszabb teljesítményt érnek el, jobb prediktorai az általános intelligenciának, mint azok, melyben a személyek tipikusan jobb teljesítményre képesek (Larson és Alderton, 1990).

Az egészséges személyek kognitív teljesítményét vizsgáló szakirodalmi adatok jellemzően egy adott feladatban mért teljesítménymutató és egy adott kandidáns gén között kerestek összefüggést a közelmúltban. Fossella és munkatársai például dopaminerg polimorfizmusok (köztük a DRD4 VNTR) és az Attention Network Test összefüggését vizsgálta részletesen. A 220 fős asszociációvizsgálat eredményeinek fő konklúziója az, hogy sem az általános

teljesítmény háttérében, sem az egyes figyelmi rendszereket mérő, specifikus mutatók háttérében nem detektálható egyértelműen kandidáns génhatás (Fossella és mtsai., 2002). Fontos azonban megjegyezni, hogy a vizsgálatban használt ANT feladat (7.8 melléklet) nagyon hasonló a disszertációban bemutatott Simon feladathoz (7.9 melléklet), mely az egyszerűbb feladatok közé tartozik, és ahol mi sem mutattunk ki szignifikáns összefüggést a DRD4 VNTR és a válaszügy között.

Fossella munkacsoportjának újabb eredményei azt mutatták, hogy a DRD2/ANKK1 *TaqIA* polimorfizmus ritka (A1-es) változatát hordozók gátlási folyamatokhoz kapcsolható, fMRI-vel mért agyi aktivitás mintázata különbözött azokétól, akik ezt változatot nem hordozták (Fossella, Green, és Fan, 2006). A disszertációban bemutatott feladat-független válaszügy nem mutatott összefüggést ezzel a polimorfizmussal, ahogy más dopaminerg polimorfizmusokkal sem, a DRD4 VNTR kivételével.

A vizsgálatainkban használt, feladat-független válaszügy endofenotípus kiválasztása elméleti szempontból is jelentős. Ugyanis napjaink a legelfogadottabb elképzelése az (Plomin és Deary, 2015), hogy a kognitív képességeket érintő genetikai hatások legnagyobb része nem specifikus. Inkább azt tartják valószínűnek, hogy ezek az öröklött elemek egyaránt hatnak számos rész-funkcióra, mint például a téri vizuális, verbális és végrehajtó funkciókra, a memóriára, vagy éppen az információ-feldolgozás sebességére. Meg kell azonban jegyezni, hogy ez a megközelítési mód még nem volt ennyire elfogadott tíz évvel ezelőtt, amikor a fent bemutatott elemzést elvégeztük.

Manapság azonban egyre több eredmény támasztja alá azt, hogy a különböző kognitív feladatokban produkált teljesítmény együttes genetikai elemzése hozzásegíthet a kognitív teljesítmény örökletes faktorainak megértéséhez. Például egy kurrens tanulmányban több mint százezer, idős személy kognitív teljesítményének genetikai háttérét vizsgálták teljes genom analízissel. Ebben a munkában az információ-feldolgozás sebességét jelölték meg olyan, közös endofenotípusként, melyhez felhasználhatók a változatos kognitív tesztek (pl. Stroop feladat, Trail Making Test) teljesítmény-mutatói (Ibrahim-Verbaas és mtsai., 2016). Érdeemes megjegyezni, hogy 20 különböző, egyenként 1.000-20.000 fővel felvett, különböző teszteket adatait sikerült összevonni ebben a munkában a közös endofenotípus segítségével.

Eredményeink a kurrens szakirodalommal összhangban arra utalnak, hogy egy olyan endofenotípus, melyet több kognitív feladat általános válaszügy mutatójából standardizálással nyerünk, hasznos lehet az általános információ feldolgozási képességre ható kandidáns gének

feltérképezésénél. Eredményeinket tovább gondolva állítható, hogy ezen gének kis egyedi hatásainak méréséhez a legalkalmasabbak az olyan elrendezések lehetnek, amelyben rövid, de aránylag nehéz feladatokat oldanak meg a résztvevők, és a minta a lehető legnagyobb elemszámú és etnikailag homogén. Érdemes lenne továbbá a vizsgált dopaminerg polimorfizmusok mellett további kandidáns géneket is bevonni a vizsgálatba.

4.3 VII. vizsgálat: DRD4 VNTR 7-es és a hosszú élettartam²⁶

Az elmúlt két évtizedben munkacsoportunk biobankjában közel kétezer 18-tól 97 éves, egészséges személy DRD4 VNTR adata gyűlt össze. A pszichogenetikai elemzések során az életkort rendszeresen teszteltük, mint egy-egy humán jellemzővel kapcsolatos genetikai összefüggést befolyásoló kovariánst, azonban magát az életkort, mint endofenotípust nem vizsgáltuk. Amikor Grady és munkacsoportja 2013-ban publikálta, hogy a 7-es allél egy hosszú életre hajlamosító örökletes faktor (Grady és mtsai., 2013), hozzáfogtunk a DRD4 VNTR és az életkor asszociációjának teszteléséhez a saját mintánkon is. Grady és munkatársai esetkontroll összehasonlítást végeztek kaliforniai, származásukban illesztett mintákon. Összevetették a 7-es allélt hordozók gyakoriságát egy 7-45 éves, 2902 fős fiatal személyeket tartalmazó mintában és egy 310 fős 90-109 éves mintában (eredményeiket lásd részletesen a 2.4.5 fejezetben). Ezzel szemben, a rendelkezésünkre álló, változatos életkorú 1801 fős magyar minta lehetővé tette számunkra az életkori csoportok kontinuumának részletes elemzését.

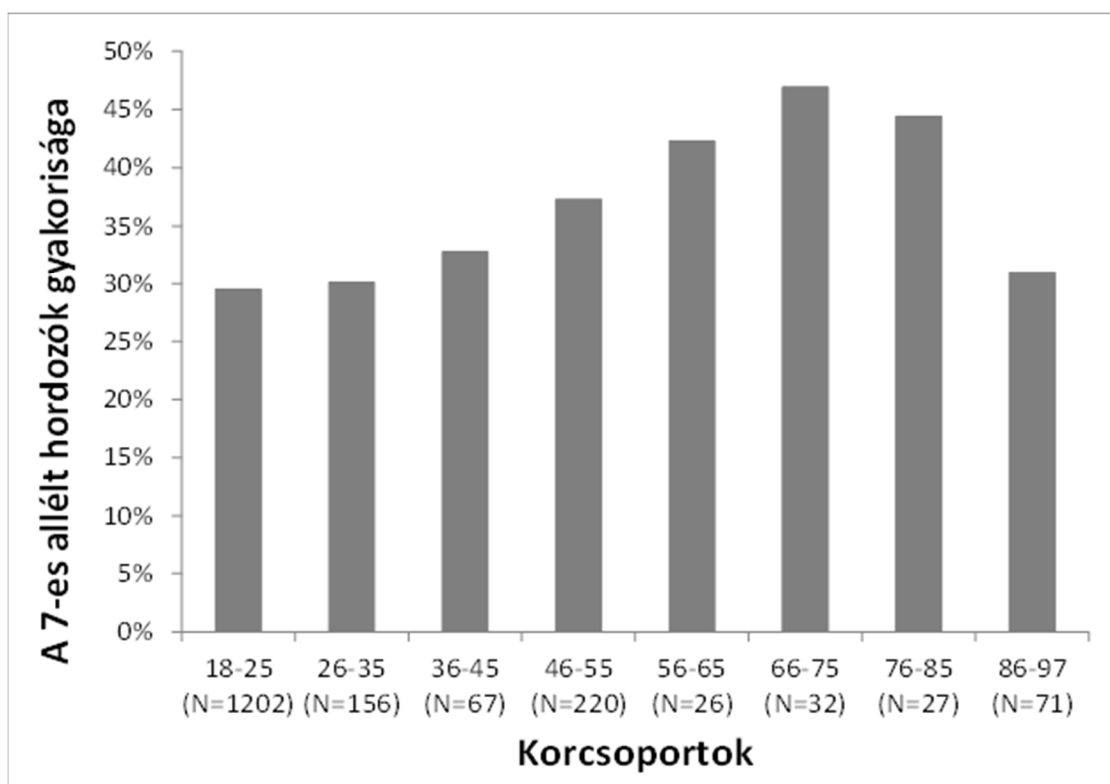
4.3.1 A 7-es allélt hordozók arányának változása a korral

Az 1801 fős mintát nyolc, hozzávetőlegesen 10 éves intervallumokat felölelő korcsoportra bontottuk. Így minden korcsoportban szerepelt minimum 25 személy, illetve egyes korcsoportokban ennél jóval több, hiszen a mintát különböző projektek kapcsán gyűjtöttük (lásd a vizsgálat módszereit részletesen bemutató 3.9 fejezetben). A legfiatalabb (1202 fős) korcsoportunk 18 és 25 év között volt, majd 10 éves intervallumokban következett hat korcsoport (27-től 220 fős elemszámmal). A legidősebb, 71 fős korcsoportunk 86-97 éves volt.

A 28. ábra bemutatja a 7-es allélt hordozók arányát korcsoportonként. A sorba-rendeazhető alternatívák Jonckheere–Terpstra tesztje (Everitt, 1992) szignifikáns ($p = 0,007$) mely azt mutatja, hogy az egymás utáni korcsoportokban szignifikánsan növekszik a 7-es allélt

²⁶ A fejezetben tárgyalt eredményeket bemutató közlemény: Szekely A, Kotyuk E, Bircher J, Vereczkei A, Balota DA, Sasvari-Szekely M, Ronai Z. (2016) Association between age and the 7 repeat allele of the dopamine D4 receptor gene. PLOS ONE, 11(12), Paper e0167753. 10 p. [IF (2015/2016): 3,540]
Link: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0167753>

hordozók aránya. A legfiatalabb (18-25 és 26-35 éves) korosztályokban a személyeknek csupán 29,5%-a, illetve 30,1%-a hordozza ezt a génvariánst, ez az arányszám valamelyest (32,8%-ra) nő a 36-45 éves korcsoportban. A 7-es allél gyakorisága 45 éves kor fölött tovább növekszik (46-55 éveseknél 37,3%, 56-65 éveseknél 42,3% illetve 66-75 éveseknél a legmagasabb; 46,9%). Ezek az eredmények jól illeszkednek Grady és munkacsoportjának eredményeihez (Grady és mtsai., 2013), akik csupán két, szélsőséges csoportot összehasonlítva tapasztalták azt, hogy a legidősebb idős populációban, a 90 év feletti amerikaiaknál 66%-al magasabb a 7-es allélt hordozók aránya, mint a származásukban hasonló 7-45 éves fiataloknál.



28. ábra. A DRD4 VNTR 7-es allélt hordozók aránya korcsoportonként

Azonban 75 éves kor fölött meglepő eredményeket tapasztaltunk a magyar mintán. A 76-85 éveseknél már csak 44,4% a 7-es allélt hordozók gyakorisága, illetve a legidősebb, 86-97 éves korcsoportban ez az arány már csupán 31%, nagyjából annyi, mint a fiataloknál. Fontos kérdés, hogy vajon minek tudható be ez a váratlan csökkenés 75 éves életkor felett. Sajnos a 7-es allél gyakoriságát ilyen részletes korelosztásban még egyetlen tanulmányban sem publikálták, mely lehetővé tenné az adatok közvetlen összehasonlítását. Grady és munkacsoportjának tanulmányában egyáltalán nem vizsgáltak 45 és 90 év közöttieket. Hozzáteszem, hogy amikor ezeket az eredményeket először kiszámoltuk, a 86-97 éves korcsoportban az itt bemutatott 71

személynek csupán a töredéke szerepelt (a gyakorisági értékek viszont szinte azonosak voltak). Először arra gondoltunk, hogy ez az alacsony arányszám csupán a véletlen mintavételezésnek tudható be, és Bircher Julianna lelkes közreműködésével igen rövid idő alatt további magyar „szuperidősektől” vettünk DNS mintát, ezzel megháromszorozva az eredetileg tesztelt minta elemszámát. Az újonnan felvett mintában ugyanilyen alacsony volt a 7-es allélt hordozók gyakorisága, így ez az eredmény nem valószínű, hogy az alacsony mintaszám hibájából adódik.

De vajon a magyar mintánk legidősebb korcsoportjaiban miért van kevesebb 7-es allélt hordozó? Lehetséges, hogy ezt a különbséget a magyar mintára jellemző történelmi események mint környezeti faktorok okozzák. Elképzelhető például az, hogy a 7-es allél elsősorban „békeidőben” jelent szelekciós előnyt, így a ma 75 év feletti magyarok számára, akik átélték át a második világháborút, inkább hátrányt jelentett ez a génvariáns. A környezeti tényezők kiemelt fontosságára utalnak Grady és munkatársai génkiűtött egereken végzett vizsgálatai is (Grady és mtsai., 2013), ahol azt találták, hogy DRD4 gén élethosszabbító hatása deprivált környezetben nem volt jellemző. Grady és munkatársainak feltételezése szerint a 7-es allél egereken és embereknél tapasztalt életet hosszabbító hatása abban nyilvánul meg, hogy a 7-es allélt hordozók hatékonyabban illesztk viselkedésüket egy adott környezethez. Szintén elképzelhető, hogy egy másik (sokakat érintő) történelmi esemény is közrejátszott abban, hogy a 7-es allél ma kevésbé gyakori a 76 éves kor fölötti, mint az ennél fiatalabb idős korcsoportokban. 1956-ban több mint 150 ezer magyar lakos hagyta el az országot, akik zöme (nagyjából 100 ezer) ma 75 év feletti (Hablicsek, László, 2007; KSH, 1991). Elképzelhető, hogy az 56-os kivándorlás jellemzőbb volt a 7-es allélt hordozókra, mint azokra, akik nem hordozták ezt a génvariánst, így csökkentve ennek a korcsoportnak a jelenlegi 7-es allél gyakoriságát. Ezt a magyarázatot támasztja alá az a korai tanulmány is, mely egyes népcsoportok vándorló hajlamának genetikai hátterét kutatva 128 tesztelt allél közül kizárólag a DRD4 VNTR 7-es alléljával kapcsolatban mutatott ki asszociációt (C. Chen, Burton, Greenberger, és Dmitrieva, 1999).

4.3.2 A különböző korcsoportok 7-es allél gyakoriságának nemi megoszlása

Grady és kollégái (Grady és mtsai., 2013) markáns különbségeket találtak férfiak és nők között a 7-es allél korrall járó feldúsulásában (lásd részletesen a 2.4.5 fejezetben), és korábbi, saját eredményeinkben is fontos szempont volt a nemi eltérések ellenőrzése.

Elsőként azt vizsgáltuk meg, hogy jellemzőbb-e a 7-es allélt hordozók előfordulása a férfiakban vagy a nőkben kortól függetlenül. A teljes mintát vizsgálva nem találtunk szignifikáns eltérést a 7-es allélt hordozó férfiak (31,0%) és nők (31,7%) arányában.

Ezt követően a mintánkat két csoportra osztottuk a korábbi szakirodalmi eredményekben is használt 45 éves korhatár mentén, és megvizsgáltuk, hogy a 18-45 éves fiatal, illetve a 46-97 éves idős mintában szignifikánsan különböző-e a 7-es allél gyakorisága. Ezt a dichotóm kor-szerinti csoportosítást alkalmazva azt találtuk, hogy a fiatal mintában markánsan kevesebb (29,8%) a 7-es allélt hordozók aránya, az idős mintához képest (37,8%). Ez a 27%-os növekedés 2x2-es Khi négyzet próba alapján szignifikáns ($\text{Khi}^2 = 8,861$, $\text{df} = 1$, $p = 0,003$), mely Grady és munkacsoportjának eredményeivel összhangban a DRD4 VNTR és az életkor pszichogenetikai asszociációjára utal az általunk tesztelt magyar minta alapján. Kérdés, hogy ez az asszociáció hasonló-e a két nemben, vagy (Gradyék eredményeihez hasonlóan) inkább a nőket jellemzi? Ehhez megvizsgáltuk a 7-es allélt hordozó nők és férfiak gyakoriságát a fiatal és idős mintákban (34. táblázat).

		DRD4 VNTR genotípus csoportok		
		nincs 7-es	van 7-es	Összesen
Férfiak	Fiatal (18-45éves)	430 (69,8%)	186 (30,2%)	616
	Idős (46-97éves)	93 (65,5%)	49 (34,5%)	142
	<i>Összesen</i>	<i>523 (69,0%)</i>	<i>235 (31,0%)</i>	<i>758</i>
Nők	Fiatal (18-45éves)	571 (70,6%)	238 (29,4%)	809
	Idős (46-97éves)	141 (60,3%)	93 (39,7%)	234
	<i>Összesen</i>	<i>712 (68,3%)</i>	<i>331 (31,7%)</i>	<i>1043</i>
Összesen	Fiatal (18-45éves)	1001 (70,2%)	424 (29,8%)	1425
	Idős (46-97éves)	234 (62,2%)	142 (37,8%)	376
	<i>Összesen</i>	<i>1235 (68,6%)</i>	<i>566 (31,4%)</i>	<i>1801</i>

34. táblázat. a DRD4 VNTR genotípus csoportok nemek és életkor szerint

A 2x2x2-es kontingencia táblázat Mantel-Haenszel tesztje szignifikáns ($\text{Khi}^2 = 8,411$, $\text{df} = 1$, $p = 0,004$) eltérést mutatott a nemek között. Eredményeink szerint tehát a DRD4 VNTR 7-es allél és az életkor összefüggése, a szakirodalmi adatokkal egyezően, nőkre specifikus. A férfiak és nők almintáit külön-külön vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a nőknél a 7-es allél gyakorisága a fiatal mintához képest az idős mintában 55%-al emelkedik (29,4%-ról 39,7-re), mely szignifikáns ($\text{Khi}^2 = 8,411$, $\text{df} = 1$, $p = 0,004$). Ugyanakkor a férfiak almintáján a 7-es allélt hordozók száma csupán 14%-al emelkedik (30,2%-ról 34,5%-ra) mely nem szignifikáns.

4.3.3 Az eredmények értelmezése

A pszichogenetikai asszociáció eredmények megbízhatóságának „arany szabálya” a független mintán történő replikáció, melyet bioinformatikai szakemberek is hangsúlyoznak (Moore és mtsai., 2010). Az ebben a fejezetben tárgyalt eredmények jól illeszkednek a szakirodalomban fellelhető egyetlen olyan tanulmányhoz, mely a dopamin D4-es receptor igen sokat vizsgálat hosszúság polimorfizmusának leggyakoribb, 7-szeres ismétlődésű variánsa és a hosszú élet között mutatott ki szignifikáns asszociációt (Grady és mtsai., 2013). Grady munkacsoportja egy kaliforniai minta eset-kontroll elemzése alapján megállapította, hogy a 90 év feletti nőkben 78%-al több a 7-es allélt hordozó a 45 év alatti fiatal nők mintájához képest. Ezt a pszichogenetikai asszociációt sikerült magyar minta alapján is igazolnunk, 55%-al több 7-es allélt hordozót találtunk a 45 év feletti, mint a 45 év alatt nőknél. Fontosnak tűnik, hogy a kor és a DRD4 VNTR asszociációjával kapcsolatban mind a hatás irányát, mind pedig a tapasztalt, nemek közti eltéréseket is sikerült alátámasztanunk. Ez arra enged következtetni, hogy ezt a jelleget valóban kezelhetjük endofenotípusként, melynek alakulásában a DRD4 VNTR fontos szerepet játszik.

Ugyanakkor a széles koreloszlású, kiterjedt magyar minta részletes elemzése érdekes, a gének és a történelmi–politikai események interakciójára utaló eredményeket mutattak. Úgy tűnik, hogy egyes történelmi események nem kedveztek a 7-es allélt hordozóknak, melynek eredményeként a mai Magyarországon élő, 76 év feletti korcsoportban kevesebb azok száma, akik ezt a variánst hordozzák. Hogy mi lehet a DRD4 gén szerepe az élethossz alakulásában, erre az érdekes kérdésre génkiütött egerek modellje alapján sikerült egyfajta választ kapni (Grady és mtsai., 2013). A DRD4 génhíányos egerek deprivált környezetben rövidebb ideig éltek, mint a gén vad típusát hordozó egerek. További érdekes eredmény, hogy a DRD4 génnel rendelkező egerek hosszabb ideig éltek akkor, ha stimulációban gazdag környezetben nevelték őket, míg a génkiütött egerek élettartamát nem befolyásolta az, hogy milyen környezetben nevelkedtek. Génkiütött egerek más vizsgálatai is megerősítik, hogy ezekre az állatokra kevesebb spontán aktivitás jellemző, ugyanakkor érzékenyebbek a kokain stimuláló hatására (Rubinstein és mtsai., 1997). Mindez arra utal, a gének és a környezet egymással szoros interakcióban alakítja a habitust és a viselkedést, legyen szó egerről vagy emberről.

Izgalmas adalék a „hosszú allél történetéhez” az a szál, hogy a sokat vizsgált „csoda 7-es” (Pappa és mtsai., 2015), evolúciós szempontból is igen fiatal. E variáns egyes becslések alapján „csupán” 40 000 éves, míg a populációban legelterjedtebb DRD4 VNTR 4-es változat több mint 300 000 éves. (Ding és mtsai., 2002). E kutatócsoport szerint elképzelhető, hogy a 7-es

allél egy (vagy több) ritka mutáció eredményeként jött létre, és e génváltozat széleskörű elterjedését pozitív szelekciós mechanizmus segítette. 40 ezer éve az emberré válás igen fontos lépcsőfokain lépdelve az adott környezethez való hatékony alkalmazkodás szelekciós előnye nyilvánvaló.

A kivételesen hosszú életet tanulmányozó kutatások tanulsága az, hogy vannak olyan örökletes faktorok, melyek hosszabb életet valószínűsítene (Thomas Perls és Terry, 2003). Az itt bemutatott eredmények és Grady és munkatársainak eredményei arra engednek következtetni, hogy a DRD4 VNTR 7-es allél is egy ilyen tényező, mely bizonyos környezeti feltételek mellett nyilvánul meg.

5 KÖVETKEZTETÉSEK ÉS KITEKINTÉS

A disszertációban bemutatott kutatások néhány pszichológiai jellemző populációs szintű variabilitásának megértését célozzák, melyben a genetikai variánsok azonosításán túl a gének és a környezet interakciójának megértése is szempont. Kutatócsoportommal létrehozott vagy adaptált, önbeszámolókon és viselkedéses méréseken alapuló módszerekkel jellemeztük a különböző vonások, hangulati dimenziók, a flow-fogékonyság, a hipnabilitás és a kognitív teljesítmény egyes aspektusait. A több mint kétezer résztvevőtől származó fenotípusos és genetikai profil pszichogenetikai asszociáció elemzése alapján kimutattuk a dopaminerg és szerotonerg rendszer közös genetikai hatását az impulzivitás vonás hátterében, egy új kandidáns gén szerepét igazoltuk a hangulati dimenziók egészséges spektrumában, és a flow-fogékonyságot elsőként vizsgáltuk a szakirodalomban endofenotípusként. A temperamentum és hangulati jellemzők nagy mintaszámú kérdőíves vizsgálatának integrált pszichogenetikai elemzésével új endofenotípusként definiáltuk a reaktivitást és a visszahúzódot. Új pszichogenetikai eredményekről számoltunk be a hipnabilitás és az információ-feldolgozás sebességének viselkedéses endofenotípusaival kapcsolatban is.

5.1 Mit kódol a 7-es? Kalandvágýból megfontoltság és hosszú élet!

1996-ban a pszichogenetikai kutatások indító motorjaként robbant be a „kaland gén” elképzelés, mely a dopamin D4-es receptor gén egyik variánsa, a 7-es allél és az újdonságkeresés temperamentum dimenzió összefüggését leíró, két neves tanulmány eredményeire épített (Benjamin és mtsai., 1996; Ebstein és mtsai., 1996). Ez a munka számos, önbeszámolón alapuló genetikai asszociáció vizsgálatot indított el, és ehhez a munkához csatlakoztak kutatásaink nemzetközi szinten is jelentős eredményekkel. Elsőként írtunk le szignifikáns pszichogenetikai asszociációt férfiakban az alacsonyabb kitartás és a DRD 7-es allélja között (Szekely, Ronai, és mtsai., 2004), ugyanakkor elemzéseink nem igazolták az eredeti „kaland-gén” elképzelést. Ez utóbbi eredményünk egybevág a későbbi, mintegy évtizednyi kapcsolódó kutatás összefoglaló metaanalízis konklúziójával (Munafó és mtsai., 2008).

Mindemellett a DRD4 VNTR kétségkívül a legérdekesebb, legtöbb pszichogenetikai összefüggést mutató génváltozat az általunk elemzett polimorfizmusok közül. A disszertációban bemutatott eredményeink alapján a dopamin D4-es receptor 7-es variánsát hordozó, fiatal felnőttekre alacsonyabb impulzivitás volt jellemző (G. Varga és mtsai., 2012). Más, hasonló kérdőívekkel és egy majdnem háromszoros elemszámú mintán felmérve ezzel

összhangban azt tapasztaltuk, hogy a 7-es allélt hordozók reaktivitása alacsonyabb. Szintén jellemző a 7-es allélt hordozókra, hogy gyakrabban élnek át áramlat élményt (Gyurkovics és mtsai., 2016), ugyanakkor talán egy kicsit kevésbé „sietnek”, ha arra kérjük őket, hogy minél gyorsabban oldjanak meg relatíve könnyű és unalmas feladatokat (Szekely és mtsai., 2011). Az általunk, kaukázusi mintában tapasztalt trend tehát pont ellentétes a „kaland gén” elképzeléssel: a DRD4 VNTR 7-es allélja úgy tűnik, hogy nem növeli, hanem inkább csökkenti az újdonságkereséssel, impulzivitással vagy kalandkereséssel rokon *reaktivitást*, és ezzel összhangban objektív reakcióidő mutatók is azt jelzik, hogy e variáns hordozók általában „nem sietik” el a válaszadást. Végül más szakirodalmi eredményekkel összhangban bizonyítottuk, hogy a 7-es allél egy olyan örökletes faktor, melyek hosszabb életet valószínűsít (Szekely és mtsai., 2016).

A 7-es alléllal kapcsolatos eredményeink tehát konzisztensen mondanak ellent a „kaland gén” elképzelésnek. A 7-es allélt hordozó személyek általunk kapott jellemzőinek összesítéséből konzekvens kirajzolódik egy nem kalandkereső, inkább megfontolt, hosszú életkort megélő, flow élményekben gazdag ember sémája. Ez a séma azonban természetesen nem minden 7-es allélt hordozó személyre igaz, mivel a 7-es allélt hordozók csoportjainak átlagértékein alapszik.

Az is nagyon valószínű, hogy a 7-es allélt hordozók máshogy viselkednek különböző helyzetekben. Az ehhez kapcsolódó, a dolgozat beadásakor folyamatban lévő motivációs kutatásaink kezdeti eredményei például arra utalnak, hogy a 7-es allélt hordozókra kapott, genetikai különbség okozta információ feldolgozási sebesség deficit nyomtalanul eltűnik, ha a személyek a sikeres megoldásért jutalomra számíthatnak. Ugyanakkor motivált helyzetben mérve az elektrodermális aktivitás biometria mutatóit továbbra is látunk e polimorfizmussal kapcsolatos genetikai asszociációt. A 7-es allélt hordozók erőteljesebb érzelmi „kilengést” mutatnak a nagyobb ráfordítást igénylő, nehezebb feladatok megoldása során, különösen akkor, ha a teszt eredményének „tétje” van. Elképzelhető tehát, hogy motivált helyzetben azért szűnik meg a 7-es allélt hordozók feldolgozási sebesség deficitje, mert nagyobb erőbedobással oldják meg a feladatokat, mint ezt az allélt nem hordozó társaik.

Fontos további feladat lehet annak megértése, hogy pontosan mi az, ami közös a 7-es alléllal összefüggő vonások a viselkedéses, valamint az életkoron alapuló endofenotípusokban. Talán azonosítható egy olyan biológiai működésmód, mely megalapozza a kevésbé impulzív, flow-élményekre fogékony, alaphelyzetben nem sietős, és hosszú életű egyének viselkedését és jellemvonásait. Másrészt további jelleg is felmerülnek a szakirodalomban a 7-es allél hordozókkal kapcsolatban, melyek szintén a gén–környezet interakciók fontosságát

hangsúlyozzák. Egy kurrens kutatás például, melynek vezetője Ebstein (temperamentummal kapcsolatos a pszichogenetikai kutatások elindítója), több mint kétezer kínai diák kérdőíves, viselkedéses és genetikai adatain alapszik. Szofisztikált elemzéseik tanulsága szerint egyértelműen vannak a nemek közt különbségek a DRD4 VNTR genotípusai és a vallási hovatartozás interakciója által mediált altruista viselkedésben (Jiang, Bachner-Melman, Chew, és Ebstein, 2015).

A DRD4 gén és annak változatai más fajok viselkedésével és élettartamával is összefüggnek. A DRD4 génnel rendelkező egerek például hosszabb ideig éltek akkor, ha stimulációban gazdag környezetben nevelték őket, míg a génkiütött egerek élettartamát nem befolyásolta az, hogy milyen környezetben nevelkedtek (Grady és mtsai., 2013). Miklósi Ádámmal és Kubinyi Enikővel végzett kollaborációs vizsgálataink pedig német juhász kutyák szociális impulzivitásával és az itt elemzett DRD4 VNTR-el homológ polimorfizmusokkal mutattak ki összefüggést. Mindez arra utal, hogy egyes gének és a környezet egymással szoros interakcióban alakítja a habitust és a viselkedést, melynek eredménye a legkülönbözőbb fajoknál egyaránt detektálható.

5.2 A mozaik további darabjai

Az asszociáció vizsgálatok egy több ezer darabos kirakó játékhoz hasonlíthatók, melynek még csak néhány fontos darabját ismertük meg. Egyesek szerint ez egy teljesen reménytelen játék, másoknak kihívás, hogy lázas munkával a helyére illesszék az újonnan megismert darabokat, és kitörő lelkesedéssel fogadják, ha például két darab egymáshoz illesztve lokalizálható. A kérdés mindig az, hogy mely gének szerepe azonosítható egy-egy örökletes jellemző hátterében, legyen szó csupán néhány kandidáns gén vizsgálatáról, vagy a teljes genomot feltérképező kutatásról. A disszertációban több dopaminerg és szerotonerg génváltozat vizsgálatát mutattam be különböző endofenotípusokkal kapcsolatban, esetenként tetten érhető, összeadódó hatásukat is kiemelve (lásd például: G. Varga és mtsai., 2012). Továbbá, az általánosan vizsgált dopaminerg kandidáns gének mellett vizsgáltunk olyan, ma még ritkán elemzett kandidáns gént is, mint például a dopaminerg neuronok fejlődéséért felelős trofikus faktor, a GDNF. Kimutattuk, hogy ezek a polimorfizmusok a hangulati dimenziókkal függenek össze, melyeket például a DRD4 VNTR 7-es allél nem befolyásol.

Ugyanakkor a genetikai összefüggéseket gyakran csak másfajta mozaikdarabokkal, például a környezeti hatásokkal együtt lehetséges értelmezni. A gén–környezet interakciók vizsgálata korunk pszichogenetikai kutatásainak egyik központi törekvése. Az emberi viselkedés és a

jelen disszertációban tárgyalt dopaminerg-serotonerg rendszerek valamint a környezet kölcsönhatásáról a kutatók igen sokat elmélkednek (lásd például Keltikangas-Jarvinen és Salo, 2009 összefoglalóját). Ezek közül a legelső, de nagy visszhangot keltő tanulmány arra mutatott rá, hogy a szerotonin transzporter egyik allélja elsősorban akkor válik a depresszió és az öngyilkosság rizikófaktorává, ha a személy korábban stresszes életeseményeket élt át (Caspi és mtsai., 2003).

A disszertációban bemutatott eredmények alapján a hipnózis iránti fogékonyság például úgy tűnik, hogy összefügg a dopamin bontásáért felelős fehérje alternatív formáit kódoló génvariánsokkal. Ezt az asszociációt több tanulmányban is megerősítették, köztük munkacsoportunk is (Szekely és mtsai., 2010). Ezekben a munkákban hol egyéni, hol pedig csoporthelyzetben végezték a hipnózis indukciót, és érdekes módon (valószínűleg a helyzetnek köszönhetően) eltérő volt, hogy melyik génvariáns optimális a mély hipnózis eléréséhez. Valószínű, hogy egyéni hipnózis helyzetben az optimális agyi történések mások, mint amikor a személy –talán feszültebb hangulatban– csoportos helyzetben reagál a hipnotizőr szuggesztióira. Ezek az eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy a polimorfizmusok hatásait a mérési helyzet a sajátos szociális-környezeti tényezői is jelentősen módosíthatják.

5.3 Erősségek, korlátok és módszertani megfontolások

A pszichogenetika fontos alapelve, hogy az asszociáció vizsgálatok eredményei alapján kimutatott polimorfizmusok jelenléte egy személyben nem determinál egyértelműen egy adott viselkedést. Például Caspi és munkatársainak fent említett tanulmányában biztosan volt több száz olyan személy is, aki hordozta a depresszióra hajlamosító genetikai variánst, stresszel teli élete volt, ám mégsem fordult meg a fejében soha az öngyilkosság gondolata. A jelen disszertációban különös figyelmet szenteltem ennek az alapelvnek, gyakran kiterjesztve a közleményekben publikált szűkszavú táblázatokat és magyarázatokat, hogy pontosabb képet kapjon az olvasó a humán temperamentumot és kognitív teljesítményt befolyásoló multifaktoriális rendszer egyes elemeinek szerepéről. Például az, hogy eredményeink alapján a DRD4 VNTR 7-es allél alacsonyabb impulzivitással (vagy reaktivitással) függ össze, egyáltalán nem jelenti azt, hogy ez a génváltozat szélsőségesen alacsony reaktivitásra hajlamosít. A disszertációban 1639 személyt, önbeszámolóik alapján, alacsonytól magas reaktivitású csoportokba soroltam. Ugyan minden érték-kategóriában találunk 7-es allélt hordozókat, de az átlagosnál alacsonyabb reaktivitás értékeket tömörítő csoportokban előfordulásuk jellemzően gyakoribb, mint a többi DRD4 variánst hordozóké.

Az itt bemutatott eredmények erőssége, hogy többnyire több száz, esetleg több mint ezer személy adatait használtuk fel egy-egy asszociáció analízishez, a ritka genotípusokkal kapcsolatos módszertani megfontolásokat szem előtt tartva. Ugyanakkor vizsgálataink fontos korlátja, hogy a mintavétel nem valószínűségi alapon történt. A disszertációban a konkrét eredmények bemutatásán túl igyekeztem rámutatni a pszichogenetika tudományterületének jelenlegi problémáira is (lásd összefoglalva a 2.2.2 fejezetben). Például fontos figyelembe venni, hogy a rigorózan alkalmazott statisztikai korrekció könnyen kiostálhatja az amúgy is kicsiny genetikai hatásokat, ugyanakkor nem garantálja a véletlen hatások kiszűrését.

A pszichogenetikai szakirodalom igen fontosnak tartja a publikált eredmények független populációkon történő megismételhetőségét, mely megerősítheti vagy megkérdőjelezheti az eredetileg talált összefüggés általánosíthatóságát. A disszertációban bemutattunk egy olyan vizsgálatot, melyben teljesen új összefüggést sikerült kimutatnunk egyes GDNF polimorfizmusok és a „szorongás” hangulati dimenzió között (Kotyuk, Keszler, és mtsai., 2013). Ez egy viszonylag nagy, egészséges mintán elvégzett vizsgálat, melyben teljesen exploratív módon határoztuk meg a vizsgálandó genetikai variánsokat, ezért a teljes genom analízis módszereit alkalmazva, az eredmények többszörös tesztelésre való korrekciója után összefüggést mutató két SNP-t vizsgáltuk tovább. Eredményeink igazolása független mintán azonban mindenképpen szükséges, mivel a hangulati faktorok, illetve kifejezetten a szorongás vonatkozásban eddig még egyáltalán nem végeztek olyan vizsgálatot, melyekben a GDNF lett volna a kandidáns gén. Ugyanakkor eredményeinket alátámasztja az, hogy egy független, bipoláris depresszióval diagnosztizált mintán is igazoltuk e két SNP összefüggését a hangulati dimenziók egyéni különbségeivel (Kotyuk, Németh, és mtsai., 2013).

Az önbeszámolókon alapuló pszichogenetikai kutatómunkánk során egyértelmű különbséget kaptunk a férfi és női temperamentum genetikai vonatkozásaiban. Elgondolásom szerint az így kapott nemi különbség forrása nemcsak a női és férfi résztvevők temperamentumának eltérése lehet. Torzító hatásként léphetnek fel a kérdőívek kitöltése során a nemekkel szembeni eltérő társadalmi elvárások is. Ezért további kutatásainkban igyekeztem kérdőívek helyett viselkedésen alapuló, objektív módszereket alkalmazni. A kognitív működéssel kapcsolatos vizsgálatok feladat-független átlagos reakcióidő endofenotípusa például jól jellemezte az egyénre jellemző átlagos információ feldolgozási sebességet. Alkalmazásával elsőként igazoltuk a DRD4 7-es allél és a reakcióidő teljesítmény szignifikáns összefüggését egyszerű számítógépes tesztek alapján (Szekely és mtsai., 2011).

5.4 Hogyan tovább?

A komplex öröklődésű tulajdonságoknál az öröklött elemek a környezettel kölcsönhatásban érvényesülnek. A genetikai komponensek az egyedfejlődés során valószínűleg több lépcsőn keresztül hatnak, és a háttérben lévő biológiai mechanizmusok gyakran még nem tisztázottak (lásd pl. Rebbeck, Spitz, és Wu, 2004). Így a népbetegségek, a pszichiátriai rendellenességek és a normálisnak tekintett, de variábilis humán jellemzők asszociáció vizsgálataiban azonosított genetikai polimorfizmusok hatásai egyénre lebontva jelenleg nem informatívak. Felmerülhet a kérdés, hogy akkor mi a haszna ezeknek a vizsgálatoknak? Elméleti szempontból a komplex rendszerek genetikai faktorainak feltárása nagyban segítheti a biológiai mechanizmusok megismerését. A molekuláris vagy élettani mechanizmusok megismerése révén pedig lehetségessé válik a poligénes rendszer komponenseinek pontosabb térképezése és a rizikófaktorok rendszerének feltárása.

Rendkívül izgalmas és kurrens téma például a kognitív teljesítmény örökletes faktorainak megismerése, mellyel kapcsolatban a legújabb hír egy olyan génváltozat felfedezése ötféle teljes genom analízis metaanalízise alapján, mely a sokszoros tesztelésre való korrekció után is szignifikánsan asszociál az információfeldolgozás sebességével. Ezt a génváltozatot (a CADM2 gén rs17518584) korábban már összefüggésbe hozták a testtömeggel, a kitartás temperamentum dimenzióval és az autizmussal, de kognitív funkciókkal korábban még nem mutattak ki asszociációt. Ezt a variánst mindenképpen érdemes lenne további, a kognitív teljesítménnyel kapcsolatos kandidáns génvizsgálatokban tesztelni, bár meggyőződésem, hogy számos kutatócsoport foglalkozik éppen ezzel e problémával szerte a világon.

Felmerül a kérdés, hogy ha több ezer ember teljes genom analízise kijelöli, hogy melyek az „érdekes” genetikai variánsok, miért foglalkozunk egyáltalán olyan hosszúság polimorfizmusokkal, mint például a DRD4 VNTR. Fontos szem előtt tartani, hogy a GWAS tipikusan nem az összes genetikai variációt teszteli (ez több mint 3 millió SNP-t és rendkívül sok VNTR-t jelentene), és általában VNTR-eket nem is vizsgálnak a teljes genom analízisekben. Az SNP-k kiválasztása viszonylag véletlenszerű, mivel az elhelyezkedés szempontjából reprezentatív SNP-k sokaságban keresik azokat a változatokat, melyek szisztematikusan és erőteljesen függenek össze az adott jelleggel. Ez valahol olyan, mintha a „tűt a szénakazalban” bekötött szemmel keresnénk, és csak az számítana találatnak, ha véletlenül jól megszúrjuk az ujjunkat. Ha viszont már van elképzelésünk arról, hogy mely géneknek lehet szerepe egy adott jelleg örökletességében, valószínűleg célravezetőbb a hipotetikus alapon kiválasztott, kandidáns gén elemzésével történő asszociáció elemzés.

Példánkat folytatva ez azt jelenti, hogy a szénakazalban ott keressük a tűt (nyitott szemmel), ahol úgy gondoljuk, hogy elejtettük azt.

Végül érdekes, és viszonylag kevésbé kutatott, gén–környezet interakciót is feltételező kérdés az, hogy az alaphelyzetben produkált kognitív teljesítményt és egyes genetikai faktorok összefüggését hogyan befolyásolják egy adott helyzet motivációs aspektusai. Ehhez olyan vizsgálatokat terveztünk melyben egy komplex, kognitív vizsgálat-sorozatban szisztematikusan variáltuk a helyzet motivációs tényezőit. A munka során olyan genetikai faktorokat kívánunk azonosítani, melyek a kognitív funkciók és az agyi jutalmazási rendszer kölcsönhatásához kapcsolhatók. A genetikai és a motivációs faktorok interakciós szemléletű elemzésének eredményei alapján árnyaltabb képet kaphatunk arról, hogy egyes kognitív endofenotípusokat mennyiben befolyásolják a helyzeti tényezők motivációs aspektusai. Másképpen kifejezve: bár az ember korántsem „tisztá lappal” születik, az öröklött tényezők realizálódását a környezeti hatások részben vagy egészben felülírhatják.

6 HIVATKOZÁSOK

- Alex, K. D., és Pehek, E. A. (2007). Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacology és Therapeutics*, 113(2), 296–320. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.08.004>
- Bányai, É. I. (2008). A hipnózis szociál-pszichobiológiai modellje [The social-psychobiological model of hypnosis]. In É. I. Bányai és L. Benczúr (Szerk.), *A hipnózis és hipnoterápia alapjai [The basis of hypnosis and hypnotherapy]* (o. 379–445). Budapest: Eötvös University Press.
- Barratt, E. S. (1959). Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Perceptual and Motor Skills*, 9(3), 191. <https://doi.org/10.2466/PMS.9.3.191-198>
- Barratt, E. S. (1965). Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychological Reports*, 16, 547–554. <https://doi.org/10.2466/pr0.1965.16.2.547>
- Bauman, D. E., és Bul', P. I. (1981). [Human inheritability of hypnotizability]. *Genetika*, 17(2), 352–356.
- Baumann, N. (2012). Autotelic Personality. In S. Engeser (Szerk.), *Advances in Flow Research* (o. 165–186). New York, NY: Springer New York. Elérés forrás http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-2359-1_9
- Bellgrove, M. A., Hawi, Z., Lowe, N., Kirley, A., Robertson, I. H., és Gill, M. (2005). DRD4 gene variants and sustained attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of associated alleles at the VNTR and -521 SNP. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 136B(1), 81–6. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30193>
- Bellgrove, M. A., és Mattingley, J. B. (2008). Molecular genetics of attention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 200–212. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.013>
- Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L., és Hamer, D. H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12(1), 81–4.
- Benjamin, J., Osher, Y., Lichtenberg, P., Bachner-Melman, R., Gritsenko, I., Kotler, M., ... Ebstein, R. P. (2000). An interaction between the catechol O-methyltransferase and serotonin transporter promoter region polymorphisms contributes to tridimensional personality questionnaire persistence scores in normal subjects. *Neuropsychobiology*, 41(1), 48–53. <https://doi.org/nps41048> [pii]
- Benko, A., Lazary, J., Molnar, E., Gonda, X., Tothfalusi, L., Pap, D., ... Bagdy, G. (2010). Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B(2), 592–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31025>
- Bevilacqua, L., és Goldman, D. (2013). Genetics of impulsive behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 368(1615), 20120380. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0380>
- Bezdjian, S., Baker, L. A., és Tuvblad, C. (2011). Genetic and environmental influences on impulsivity: A meta-analysis of twin, family and adoption studies. *Clinical Psychology Review*, 31(7), 1209–1223. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.07.005>

- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., és Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*, 52(2), 69–77.
- Blasi, G., Mattay, V. S., Bertolino, A., Elvevag, B., Callicott, J. H., Das, S., ... Weinberger, D. R. (2005). Effect of catechol-O-methyltransferase val158met genotype on attentional control. *J Neurosci*, 25(20), 5038–45.
- Bonvicini, C., Faraone, S. V., és Scassellati, C. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 872–884. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.74>
- Boor, K., Ronai, Z., Nemoda, Z., Gaszner, P., Sasvari-Szekely, M., Guttman, A., és Kalasz, H. (2002). Noninvasive genotyping of dopamine receptor D4 (DRD4) using nanograms of DNA from substance-dependent patients. *Curr Med Chem*, 9(8), 793–7.
- Bowers, K. S. (1998). Waterloo-Stanford Group Scale of Hypnotic Susceptibility, Form C: manual and response booklet. *Int J Clin Exp Hypn*, 46(3), 250–68.
- Brooks-Wilson, A. R. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. *Human Genetics*, 132(12), 1323–1338. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1342-z>
- Bryant, R. A., Hung, L., Dobson-Stone, C., és Schofield, P. R. (2013). The association between the oxytocin receptor gene (OXTR) and hypnotizability. *Psychoneuroendocrinology*, 38(10), 1979–1984. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.03.002>
- Cardoner, N., Soria, V., Gratacòs, M., Hernández-Ribas, R., Pujol, J., López-Solà, M., ... Soriano-Mas, C. (2013). Val66Met BDNF genotypes in melancholic depression: effects on brain structure and treatment outcome. *Depression and Anxiety*, 30(3), 225–233. <https://doi.org/10.1002/da.22025>
- Carver, C. S., és Miller, C. J. (2006). Relations of serotonin function to personality: current views and a key methodological issue. *Psychiatry Res*, 144(1), 1–15.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ... Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386–9. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Castel, A. D., Balota, D. A., Hutchison, K. A., Logan, J. M., és Yap, M. J. (2007). Spatial attention and response control in healthy younger and older adults and individuals with Alzheimer's disease: evidence for disproportionate selection impairments in the Simon task. *Neuropsychology*, 21(2), 170–82. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.2.170>
- Chabris, C. F., Lee, J. J., Benjamin, D. J., Beauchamp, J. P., Glaeser, E. L., Borst, G., ... Laibson, D. I. (2013). Why it is hard to find genes associated with social science traits: theoretical and empirical considerations. *American Journal of Public Health*, 103 Suppl 1, S152–166. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301327>
- Chang, F. M., Kidd, J. R., Livak, K. J., Pakstis, A. J., és Kidd, K. K. (1996). The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum Genet*, 98(1), 91–101.
- Chen, C., Burton, M., Greenberger, E., és Dmitrieva, J. (1999). Population Migration and the Variation of Dopamine D4 Receptor (DRD4) Allele Frequencies Around the Globe. *Evolution and Human Behavior*, 20(5), 309–324. [https://doi.org/10.1016/S1090-5138\(99\)00015-X](https://doi.org/10.1016/S1090-5138(99)00015-X)

- Chen, G.-B. (2016). On the reconciliation of missing heritability for genome-wide association studies. *European Journal of Human Genetics: EJHG*. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.89>
- Christiansen, D. M. (2015). Examining Sex and Gender Differences in Anxiety Disorders. In F. Durbano (Szerk.), *A Fresh Look at Anxiety Disorders*. InTech. Elérés forrás <http://www.intechopen.com/books/a-fresh-look-at-anxiety-disorders/examining-sex-and-gender-differences-in-anxiety-disorders>
- Clauss, J. A., Avery, S. N., és Blackford, J. U. (2015). The nature of individual differences in inhibited temperament and risk for psychiatric disease: A review and meta-analysis. *Progress in Neurobiology*, 127–128, 23–45. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.03.001>
- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, 44(6), 573–88.
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., és Svrakic, D. M. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychol Rep*, 69(3 Pt 1), 1047–57.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., és Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50(12), 975–90.
- Comings, D. E., Gonzalez, N., Wu, S., Gade, R., Muhleman, D., Saucier, G., ... MacMurray, J. P. (1999). Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet*, 88(4), 358–68. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990820\)88:4<358::AID-AJMG13>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990820)88:4<358::AID-AJMG13>3.0.CO;2-G)
- Congdon, E., és Canli, T. (2008). A neurogenetic approach to impulsivity. *J Pers*, 76(6), 1447–84.
- Congdon, E., Lesch, K. P., és Canli, T. (2008). Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(1), 27–32. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30557>
- Crawford, H. J. (1994). Brain dynamics and hypnosis: attentional and disattentional processes. *Int J Clin Exp Hypn*, 42(3), 204–32.
- Crawford, H. J., és Gruzelier, J. H. (1992). A midstream view of the neuropsychophysiology of hypnosis: Recent research and future directions. In E. Fromm és M. R. Nash (Szerk.), *Contemporary hypnosis research* (o. 227–266). New York ; London: Guilford Press.
- Csikszentmihalyi, M. (1975). *Beyond boredom and anxiety*. San Francisco: Jossey-Bass Publishers.
- Csikszentmihalyi, M. (1991). *Flow: The psychology of optimal experience* (Nachdr.). New York: Harper [and] Row.
- Csikszentmihalyi, M., Larson, R., és Prescott, S. (1977). The ecology of adolescent activity and experience. *Journal of Youth and Adolescence*, 6(3), 281–294. <https://doi.org/10.1007/BF02138940>
- Dalley, J. W., és Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*, 215, 42–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.065>
- Dang, L. C., O'Neil, J. P., és Jagust, W. J. (2012). Dopamine Supports Coupling of Attention-Related Networks. *Journal of Neuroscience*, 32(28), 9582–9587. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0909-12.2012>

- d'Anglemont de Tassigny, X., Pascual, A., és López-Barneo, J. (2015). GDNF-based therapies, GDNF-producing interneurons, and trophic support of the dopaminergic nigrostriatal pathway. Implications for Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9, 10. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00010>
- Davies, G., Armstrong, N., Bis, J. C., Bressler, J., Chouraki, V., Giddaluru, S., ... Deary, I. J. (2015). Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N=53 949). *Molecular Psychiatry*, 20(2), 183–192. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.188>
- dbSNP Home Page. (1998). Elérés 2016. szeptember 12., forrás <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>
- De Deurwaerdère, P., és Di Giovanni, G. (2016). Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications. *Progress in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.004>
- de Manzano, Ö., Cervenka, S., Jucaite, A., Hellenäs, O., Farde, L., és Ullén, F. (2013). Individual differences in the proneness to have flow experiences are linked to dopamine D2-receptor availability in the dorsal striatum. *NeuroImage*, 67, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.072>
- De, R., Bush, W. S., és Moore, J. H. (2014). Bioinformatics Challenges in Genome-Wide Association Studies (GWAS). In R. Trent (Szerk.), *Clinical Bioinformatics* (Köt. 1168, o. 63–81). New York, NY: Springer New York. Elérés forrás http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-0847-9_5
- Deary, I. J., Cox, S. R., és Ritchie, S. J. (2016). Getting Spearman off the Skyhook: One More in a Century (Since Thomson, 1916) of Attempts to Vanquish *g*. *Psychological Inquiry*, 27(3), 192–199. <https://doi.org/10.1080/1047840X.2016.1186525>
- Diehl, D. J., és Gershon, S. (1992). The role of dopamine in mood disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 33(2), 115–120.
- Digman, J. M., és Inouye, J. (1986). Further specification of the five robust factors of personality. *Journal of Personality and Social Psychology*, 50(1), 116–123. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.50.1.116>
- Ding, Y. C., Chi, H. C., Grady, D. L., Morishima, A., Kidd, J. R., Kidd, K. K., ... Moyzis, R. K. (2002). Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(1), 309–14. <https://doi.org/10.1073/pnas.012464099>
- Diniz, B. S., Teixeira, A. L., Miranda, A. S., Talib, L. L., Gattaz, W. F., és Forlenza, O. V. (2012). Circulating Glial-derived neurotrophic factor is reduced in late-life depression. *Journal of Psychiatric Research*, 46(1), 135–139. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.09.007>
- Duan, J., Wainwright, M. S., Comeron, J. M., Saitou, N., Sanders, A. R., Gelernter, J., és Gejman, P. V. (2003). Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Human Molecular Genetics*, 12(3), 205–216.
- Dunn, O. J. (1961). Multiple Comparisons among Means. *Journal of the American Statistical Association*, 56(293), 52–64. <https://doi.org/10.1080/01621459.1961.10482090>
- Ebstein, R. P. (2006). The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Molecular Psychiatry*, 11(5), 427–445. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001814>

- Ebstein, R. P., és Belmaker, R. H. (1997). Saga of an adventure gene: novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism. *Mol Psychiatry*, 2(5), 381–4.
- Ebstein, R. P., Benjamin, J., és Belmaker, R. H. (2000). Personality and polymorphisms of genes involved in aminergic neurotransmission. *European Journal of Pharmacology*, 410(2–3), 205–214.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., ... Belmaker, R. H. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12(1), 78–80. <https://doi.org/10.1038/ng0196-78>
- Ebstein, R. P., Zohar, A. H., Benjamin, J., és Belmaker, R. H. (2002). An update on molecular genetic studies of human personality traits. *Applied Bioinformatics*, 1(2), 57–68.
- Eisenberg, D. T., Mackillop, J., Modi, M., Beauchemin, J., Dang, D., Lisman, S. A., ... Wilson, D. S. (2007). Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behav Brain Funct*, 3, 2. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-3-2>
- Ekelund, J., Lichtermann, D., Järvelin, M. R., és Peltonen, L. (1999). Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large Finnish cohort sample. *The American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1453–1455. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.9.1453>
- Engeser, S. (Szerk.). (2012). *Advances in flow research*. New York, NY: Springer.
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146(4), 348–361. <https://doi.org/10.1007/PL00005481>
- Everett, H. C. (1964). Sneezing in response to light. *Neurology*, 14, 483–490.
- Everitt, B. (1992). *The analysis of contingency tables* (2nd ed). London ; New York: Chapman és Hall.
- Eysenck, H. J. (1947). *Dimensions of personality*. New Brunswick, N.J: Transaction Publishers.
- Eysenck, H. J., és Eysenck, S. B. G. (1975). *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire (Junior and Adult)*. Hodder és Stoughton, Kent, UK.
- Eysenck, S. B. G., és Eysenck, H. J. (1963). On the Dual Nature of Extraversion. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 2(1), 46–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1963.tb00375.x>
- Eysenck, S. B. G., és Eysenck, H. J. (1978). Impulsiveness and venturesomeness: their position in a dimensional system of personality description. *Psychological Reports*, 43(3f), 1247–1255. <https://doi.org/10.2466/pr0.1978.43.3f.1247>
- Eysenck, S. B. G., Eysenck, H. J., és Barrett, P. (1985). A revised version of the psychoticism scale. *Personality and Individual Differences*, 6(1), 21–29. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(85\)90026-1](https://doi.org/10.1016/0191-8869(85)90026-1)
- Faludi, G., Gonda, X., Bagdy, G., és Dome, P. (2012). Pharmaco- and therapygenetic aspects in the treatment of anxiety disorders beyond the serotonergic system: a brief review. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: A Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület Lapja = Official Journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 14(4), 221–229.

- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., és Posner, M. I. (2002). Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 340–347. <https://doi.org/10.1162/089892902317361886>
- Feingold, A. (1994). Gender differences in personality: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 116(3), 429–456.
- Flint, J., és Munafo, M. R. (2007). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med*, 37(2), 163–80. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008750>
- Fossella, J., és Casey, B. J. (2006). Genes, brain, and behavior: bridging disciplines. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 6(1), 1–8.
- Fossella, J., Green, A. E., és Fan, J. (2006). Evaluation of a structural polymorphism in the ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1) gene and the activation of executive attention networks. *Cognitive, Affective és Behavioral Neuroscience*, 6(1), 71–78.
- Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Pfaff, D., és Posner, M. I. (2003). Synaptogenesis and heritable aspects of executive attention. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 9(3), 178–183. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10078>
- Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, J. M., Pfaff, D. W., és Posner, M. I. (2002). Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neurosci*, 3, 14.
- Freeman, B., Powell, J., Ball, D., Hill, L., Craig, I., és Plomin, R. (1997). DNA by mail: an inexpensive and noninvasive method for collecting DNA samples from widely dispersed populations. *Behavior Genetics*, 27(3), 251–257.
- Freimer, N., és Sabatti, C. (2003). The human phenome project. *Nat Genet*, 34(1), 15–21. <https://doi.org/10.1038/ng0503-15>
- Geisser, S. (1975). The Predictive Sample Reuse Method with Applications. *Journal of the American Statistical Association*, 70(350), 320. <https://doi.org/10.2307/2285815>
- Gelernter, J., Kennedy, J. L., van Tol, H. H., Civelli, O., és Kidd, K. K. (1992). The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS. *Genomics*, 13(1), 208–10. <https://doi.org/10.1006/geno.1992.1007> [pii]
- Gelernter, J., Kranzler, H., Coccaro, E., Siever, L., New, A., és Mulgrew, C. L. (1997). D4 dopamine-receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality-disorder, and control subjects. *Am J Hum Genet*, 61(5), 1144–52. <https://doi.org/10.1086/301595>
- Giamanco, C. M. (2008). Collecting a Buccal Swab – An Art or a Cinch? Elérés 2015. november 30., forrás <http://www.hitdna.com/images/PDFs/publications/Taking a Buccal Swab.pdf>
- Glahn, D. C., Knowles, E. E. M., McKay, D. R., Sprooten, E., Raventós, H., Blangero, J., ... Almasy, L. (2014). Arguments for the sake of endophenotypes: Examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 165(2), 122–130. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32221>
- Gluskin, B. S., és Mickey, B. J. (2016). Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. *Translational Psychiatry*, 6(3), e747. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.22>
- Goldberg, L. R. (1990). An alternative „description of personality”: the big-five factor structure. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59(6), 1216–1229.

- Goldberg, T. E., és Weinberger, D. R. (2004). Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(7), 325–335. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.05.011>
- Gottesman, I. I., és Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160(4), 636–45.
- Gottesman, I. I., Shields, J., és Meehl, P. E. (1972). *Schizophrenia and genetics; a twin study vantage point*. New York: Academic Press.
- Gősiné Greguss, A. (1999). Waterloo-Stanford Hipnabilitási Csoportskála, C forma (WSGC). (fordítás).
- Grady, D. L., Thanos, P. K., Corrada, M. M., Barnett, J. C., Ciobanu, V., Shustarovich, D., ... Moyzis, R. K. (2013). DRD4 genotype predicts longevity in mouse and human. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(1), 286–291. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3515-12.2013>
- Gray, J. A. (1988). Discussions arising from: Cloninger, CR. A. unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatric Developments*, (4), 377–394.
- Gray, J. A., és MacNaughton, N. (1982). *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. Oxford: Oxford University Press.
- Gray, J., Liebowitz, M., és Gelder, M. (1987). Discussions arising from: Cloninger, CR. A. unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatric Developments*, 5(4), 377–392.
- Greenberg, B. D., Li, Q., Lucas, F. R., Hu, S., Sirota, L. A., Benjamin, J., ... Murphy, D. L. (2000). Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet*, 96(2), 202–16. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000403\)96:2<202::AID-AJMG16>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(20000403)96:2<202::AID-AJMG16>3.0.CO;2-J)
- Gyurkovics, M., Kotyuk, E., Katonai, E. R., Horvath, E. Z., Vereczkei, A., és Szekely, A. (2016). Individual differences in flow proneness are linked to a dopamine D2 receptor gene variant. *Consciousness and Cognition*, 42, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2016.02.014>
- Hablicsek, László. (2007). Az 1956-os kivándorlás népességi hatásai. *Statistikai Szemle*, 85(2)(172). Elérés forrás http://www.ksh.hu/statszemle_archive/2007/2007_02/2007_02_157.pdf
- Hamer, D., és Sirota, L. (2000). Beware the chopsticks gene. *Mol Psychiatry*, 5(1), 11–3.
- Hamosh, A. (1966). OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. Elérés 2016. szeptember 7., forrás <http://omim.org/>
- Hardy, G. H. (1908). Mendelian Proportions in a Mixed Population. *Science*, 28(706), 49–50.
- Hattersley, A. T., és McCarthy, M. I. (2005). What makes a good genetic association study? *The Lancet*, 366(9493), 1315–1323. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67531-9)
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D., és Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66(6), 2621–4.
- Herrnstein, R. J., és Murray, C. A. (1996). *The bell curve: intelligence and class structure in American life* (1st Free Press pbk. ed). New York: Simon és Schuster.

- Hirvonen, M., Laakso, A., Någren, K., Rinne, J. O., Pohjalainen, T., és Hietala, J. (2004). C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Molecular Psychiatry*, 9(12), 1060–1061. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001561>
- Hoenicka, J., Quiñones-Lombrana, A., España-Serrano, L., Alvira-Botero, X., Kremer, L., Pérez-González, R., ... Palomo, T. (2010). The ANKK1 Gene Associated with Addictions Is Expressed in Astroglial Cells and Upregulated by Apomorphine. *Biological Psychiatry*, 67(1), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.012>
- Hogan, R. (1983). A socioanalytic theory of personality. *Nebraska Symposium on Motivation*. *Nebraska Symposium on Motivation*, 55–89.
- Holmboe, K., Nemoda, Z., Fearon, R. M. P., Sasvari-Szekely, M., és Johnson, M. H. (2011). Dopamine D4 receptor and serotonin transporter gene effects on the longitudinal development of infant temperament. *Genes, Brain, and Behavior*, 10(5), 513–522. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00669.x>
- Horton, J. E., Crawford, H. J., Harrington, G., és Downs, J. H., 3rd. (2004). Increased anterior corpus callosum size associated positively with hypnotizability and the ability to control pain. *Brain*, 127(Pt 8), 1741–7. <https://doi.org/10.1093/brain/awh196>
- Hosang, G. M., Shiles, C., Tansey, K. E., McGuffin, P., és Uher, R. (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-7>
- Huertas-Fernández, I., Gómez-Garre, P., Madruga-Garrido, M., Bernal-Bernal, I., Bonilla-Toribio, M., Martín-Rodríguez, J. F., ... Mir, P. (2015). GDNF gene is associated with tourette syndrome in a family study: GDNF Associated with Tourette Syndrome. *Movement Disorders*, 30(8), 1115–1120. <https://doi.org/10.1002/mds.26279>
- HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute. (2007). HGNC database of human gene names. Elérés 2016. szeptember 12., forrás <http://www.genenames.org/>
- Human Genome Project's Five-Year Plan - National Human Genome Research Institute. (1991, 1995). Elérés 2016. szeptember 14., forrás <https://www.genome.gov/10001477/human-genome-projects-fiveyear-plan-19911995/>
- Hunter, K. M. (1990). An N of 1: syndrome letters in the New England Journal of Medicine. *Perspectives in Biology and Medicine*, 33(2), 237–251.
- Ibrahim-Verbaas, C. A., Bressler, J., Dabette, S., Schuur, M., Smith, A. V., Bis, J. C., ... Mosley, T. H. (2016). GWAS for executive function and processing speed suggests involvement of the CADM2 gene. *Molecular Psychiatry*, 21(2), 189–197. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.37>
- Jensen, K. P., Covault, J., Conner, T. S., Tennen, H., Kranzler, H. R., és Furneaux, H. M. (2009). A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors. *Molecular Psychiatry*, 14(4), 381–389. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.15>
- Jiang, Y., Bachner-Melman, R., Chew, S. H., és Ebstein, R. P. (2015). Dopamine D4 receptor gene and religious affiliation correlate with dictator game altruism in males and not females: evidence for gender-sensitive gene × culture interaction. *Frontiers in Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00338>

- John, B., és Lewis, K. R. (1966). Chromosome Variability and Geographic Distribution in Insects. *Science*, 152(3723), 711–721. <https://doi.org/10.1126/science.152.3723.711>
- Johnson, M. R., Shkura, K., Langley, S. R., Delahaye-Duriez, A., Srivastava, P., Hill, W. D., ... Petretto, E. (2015). Systems genetics identifies a convergent gene network for cognition and neurodevelopmental disease. *Nature Neuroscience*, 19(2), 223–232. <https://doi.org/10.1038/nn.4205>
- Jonsson, E. G., Nothen, M. M., Gustavsson, J. P., Neidt, H., Forslund, K., Mattila-Evenden, M., ... Asberg, M. (1998). Lack of association between dopamine D4 receptor gene and personality traits. *Psychol Med*, 28(4), 985–9.
- Jovanovic, V., Guan, H. C., és Van Tol, H. H. (1999). Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants. *Pharmacogenetics*, 9(5), 561–8.
- Kagan, J., Snidman, N., és Arcus, D. (1998). Childhood Derivatives of High and Low Reactivity in Infancy. *Child Development*, 69(6), 1483–1493. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1998.tb06171.x>
- Kasparbauer, A.-M., Merten, N., Aichert, D. S., Wöstmann, N., Meindl, T., Rujescu, D., és Ettinger, U. (2015). Association of COMT and SLC6A3 polymorphisms with impulsivity, response inhibition and brain function. *Cortex*, 71, 219–231. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.07.002>
- Keltikangas-Jarvinen, L., és Salo, J. (2009). Dopamine and serotonin systems modify environmental effects on human behavior: A review. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50(6), 574–582. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2009.00785.x>
- Kessler, R. (2002). Review: major anxiety disorders all have substantive familial aggregation. *Evidence-Based Mental Health*, 5(3), 92–92. <https://doi.org/10.1136/ebmh.5.3.92>
- Kirsch, I., Milling, L. S., és Burgess, C. (1998). Experiential scoring for the Waterloo-Stanford Group C scale. *Int J Clin Exp Hypn*, 46(3), 269–79.
- Konrad, K., Dempfle, A., Friedel, S., Heiser, P., Holtkamp, K., Walitza, S., ... Herpertz-Dahlmann, B. (2010). Familiality and molecular genetics of attention networks in ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B(1), 148–58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30967>
- Kotyuk, E., Keszler, G., Nemeth, N., Ronai, Z., Sasvari-Szekely, M., és Székely, A. (2013). Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) as a Novel Candidate Gene of Anxiety. *PLoS ONE*, 8(12), e80613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080613>
- Kotyuk, E., Németh, N., Halmai, Z., Faludi, G., Sasvári-Székely, M., és Székely, A. (2013). A hangulati dimenziók és a glia-eredetű növekedési faktort kódoló gén polimorfizmusainak összefüggése depresszióval diagnosztizált mintán. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 15(2), 63–72.
- Kotyuk, E., Sasvári-Szekely, M., és Székely, A. (2014). Neurokognitív endofenotípusok a pszichiátriai genetikában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 16(2), 85–90.
- Kovacs, K., és Conway, A. R. A. (2016). Process Overlap Theory: A Unified Account of the General Factor of Intelligence. *Psychological Inquiry*, 27(3), 151–177. <https://doi.org/10.1080/1047840X.2016.1153946>

- KSH. (1991). KSH jelentés az 1956-os disszidálásról. *Regio - Kisebbségtudományi Szemle*, 2(4).
Elérés forrás <http://server2001.rev.hu/msite/data/statisztika.pdf>
- Lemonde, S., Turecki, G., Bakish, D., Du, L., Hrdina, P. D., Bown, C. D., ... Albert, P. R. (2003). Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(25), 8788–8799.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., ... Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527–31.
- Lewinsohn, P. M., Gotlib, I. H., Lewinsohn, M., Seeley, J. R., és Allen, N. B. (1998). Gender differences in anxiety disorders and anxiety symptoms in adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(1), 109–117.
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., és He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, 15(14), 2276–2284. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl152>
- Lichtenberg, P., Bachner-Melman, R., Ebstein, R. P., és Crawford, H. J. (2004). Hypnotic susceptibility: multidimensional relationships with Cloninger's Tridimensional Personality Questionnaire, COMT polymorphisms, absorption, and attentional characteristics. *Int J Clin Exp Hypn*, 52(1), 47–72.
- Lichtenberg, P., Bachner-Melman, R., Gritsenko, I., és Ebstein, R. P. (2000). Exploratory association study between catechol-O-methyltransferase (COMT) high/low enzyme activity polymorphism and hypnotizability. *Am J Med Genet*, 96(6), 771–4.
- Lin, P.-Y., és Tseng, P.-T. (2015). Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: A meta-analytic study. *Journal of Psychiatric Research*, 63, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.004>
- Luciano, M., Gow, A. J., Harris, S. E., Hayward, C., Allerhand, M., Starr, J. M., ... Deary, I. J. (2009). Cognitive ability at age 11 and 70 years, information processing speed, and APOE variation: the Lothian Birth Cohort 1936 study. *Psychol Aging*, 24(1), 129–38.
- Luciano, M., Wright, M. J., Geffen, G. M., Geffen, L. B., Smith, G. A., és Martin, N. G. (2004). A genetic investigation of the covariation among inspection time, choice reaction time, and IQ subtest scores. *Behav Genet*, 34(1), 41–50.
- Luke D. Smillie, és Jan Wacker. (2015). *Dopaminergic Foundations of Personality and Individual Differences*. Frontiers Media SA. Elérés forrás <http://www.doabooks.org/doab?func=fulltext&id=18187>
- Lundstrom, K., Tenhunen, J., Tilgmann, C., Karhunen, T., Panula, P., és Ulmanen, I. (1995). Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. *Biochim Biophys Acta*, 1251(1), 1–10.
- Magyaródi T., Nagy H., Soltész P., Mózes T., és Oláh A. (2013). Egy újonnan kidolgozott Flow Állapot Kérdőív kimunkálásának és pszichometriai jellemzőinek bemutatása. *Pszichológia*, 33(1), 15–36. <https://doi.org/10.1556/Pszicho.33.2013.1.2>
- Maher, B. (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*, 456(7218), 18–21. <https://doi.org/10.1038/456018a>

- Mahfuz, I., Cheng, W., és White, S. J. (2013). Identification of *Streptococcus parasanguinis* DNA contamination in human buccal DNA samples. *BMC Research Notes*, 6, 481.
<https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-481>
- Malhotra, A. K., Virkkunen, M., Rooney, W., Eggert, M., Linnoila, M., és Goldman, D. (1996). The association between the dopamine D4 receptor (D4DR) 16 amino acid repeat polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry*, 1(5), 388–91.
- Mannisto, P. T., és Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev*, 51(4), 593–628.
- Marcoli, M., Maura, G., Munari, C., Ruelle, A., és Raiteri, M. (1999). Pharmacological diversity between native human 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors sited on different neurons and involved in different functions. *British Journal of Pharmacology*, 126(3), 607–612.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702336>
- Marvin Zuckerman. (2003). Biological Bases of Personality. In Theodore Millon, Melvin J. Lerner, és Irving B. Weiner (Szerk.), *Personality and Social Psychology*. John Wiley és Sons, Inc.
- McCrae, R. R., és Costa, P. T. (1985). Updating Norman's „Adequate Taxonomy”: intelligence and personality dimensions in natural language and in questionnaires. *Journal of Personality and Social Psychology*, 49(3), 710–721.
- McDonald, J. H. (2011). *Myths of Human Genetics*. Baltimore, Maryland: Sparky House Publishing.
- McDonald, J. H. (2014). *The Handbook of Biological Statistics* (3rd kiad.). Baltimore, Maryland: Sparky House Publishing. Elérés forrás <http://udel.edu/~mcdonald/HandbookBioStat.pdf>
- McGue, M., Bouchard, T., Lykken, D., és Feuer, D. (1984). Information processing abilities in twins reared apart. *Intelligence*, 8(3), 239–258.
- McLean, C. P., Asnaani, A., Litz, B. T., és Hofmann, S. G. (2011). Gender differences in anxiety disorders: Prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *Journal of Psychiatric Research*, 45(8), 1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.03.006>
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., és Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*, 78(1), 189–225.
- Miyajima, F., Ollier, W., Mayes, A., Jackson, A., Thacker, N., Rabbitt, P., ... Payton, A. (2008). Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain Behav*, 7(4), 411–7. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00363.x>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., és Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1783–93.
- Moneta, G. B. (2012). On the Measurement and Conceptualization of Flow. In S. Engeser (Szerk.), *Advances in Flow Research* (o. 23–50). New York, NY: Springer New York. Elérés forrás http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-2359-1_2
- Moore, J. H., Asselbergs, F. W., és Williams, S. M. (2010). Bioinformatics challenges for genome-wide association studies. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 26(4), 445–455.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp713>
- Morgan, A. H. (1973). The heritability of hypnotic susceptibility in twins. *Journal of Abnormal Psychology*, 82(1), 55–61.

- Morgan, A. H., Hilgard, E. R., és Davert, E. C. (1970). The heritability of hypnotic susceptibility of twins: a preliminary report. *Behav Genet*, 1(3), 213–24.
- Morgan, A. H., Johnson, D. L., és Hilgard, E. R. (1974). The stability of hypnotic susceptibility: a longitudinal study. *Int J Clin Exp Hypn*, 22(3), 249–57.
- Mosing, M. A., Magnusson, P. K. E., Pedersen, N. L., Nakamura, J., Madison, G., és Ullén, F. (2012). Heritability of proneness for psychological flow experiences. *Personality and Individual Differences*, 53(5), 699–704. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2012.05.035>
- Mózes T., Magyaródi T., Soltész P., Nagy H., és Oláh A. (2012). The ways to operationalize flow experience. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 67(1), 57–76. <https://doi.org/10.1556/MPSzle.67.2012.1.5>
- Mulligan, R. C., Kristjansson, S. D., Reiersen, A. M., Parra, A. S., és Anokhin, A. P. (2014). Neural correlates of inhibitory control and functional genetic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychologia*, 62, 306–318. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.033>
- Munafo, M. R., Yalcin, B., Willis-Owen, S. A., és Flint, J. (2008). Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data. *Biol Psychiatry*, 63(2), 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.006>
- Murabito, J. M., Yuan, R., és Lunetta, K. L. (2012). The search for longevity and healthy aging genes: insights from epidemiological studies and samples of long-lived individuals. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 67(5), 470–479. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls089>
- Muszbek, K., Szekely, A., Balogh, E. M., Molnar, M., Rohanszky, M., Ruzsa, A., ... Vadasz, P. (2006). Validation of the Hungarian translation of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Qual Life Res*, 15(4), 761–6.
- NCBI. (2009). Map Viewer. Elérés 2016. november 1., forrás <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/>
- Neisser, U., Boodoo, G., Bouchard, T. J., Jr., Boykin, A. W., Brody, N., Ceci, S. J., ... Urbina, S. (1996). Intelligence: Knowns and unknowns. *American Psychologist*, 51(2), 77–101. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.51.2.77>
- Neville, M. J., Johnstone, E. C., és Walton, R. T. (2004). Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat*, 23(6), 540–5. <https://doi.org/10.1002/humu.20039>
- New, A. S., Gelernter, J., Goodman, M., Mitropoulou, V., Koenigsberg, H., Silverman, J., és Siever, L. J. (2001). Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biological Psychiatry*, 50(1), 62–65. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01108-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01108-8)
- Nikolaidis, A., és Gray, J. R. (2010). ADHD and the DRD4 exon III 7-repeat polymorphism: an international meta-analysis. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5(2–3), 188–193. <https://doi.org/10.1093/scan/nsp049>
- Oades, R. D. (2008). Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Prog Brain Res*, 172, 543–65.

- Oedegaard, K. J., Greenwood, T. A., Johansson, S., Jacobsen, K. K., Halmoy, A., Fasmer, O. B., ... Kelsoe, J. R. (2010). A genome-wide association study of bipolar disorder and comorbid migraine. *Genes Brain Behav.* <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00601.x>
- Okuyama, Y., Ishiguro, H., Nankai, M., Shibuya, H., Watanabe, A., és Arinami, T. (2000). Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Mol Psychiatry*, 5(1), 64–9.
- Okuyama, Y., Ishiguro, H., Toru, M., és Arinami, T. (1999). A genetic polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with expression and schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun*, 258(2), 292–5. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0630>
- Paaver, M., Kurrikoff, T., Nordquist, N., Orelund, L., és Harro, J. (2008). The effect of 5-HTT gene promoter polymorphism on impulsivity depends on family relations in girls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(5), 1263–8. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.03.021>
- Papageorgiou, K. A., és Ronald, A. (2013). “He who sees things grow from the beginning will have the finest view of them” A systematic review of genetic studies on psychological traits in infancy. *Neuroscience és Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1500–1517. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.013>
- Pappa, I., Mileva-Seitz, V. R., Bakermans-Kranenburg, M. J., Tiemeier, H., és van IJzendoorn, M. H. (2015). The magnificent seven: A quantitative review of dopamine receptor d4 and its association with child behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 57, 175–186. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.009>
- Parks, C. L., Robinson, P. S., Sibille, E., Shenk, T., és Toth, M. (1998). Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(18), 10734–10739.
- Paterson, A., Sunohara, G A, és Kennedy, J L. (1999). Dopamine D4 Receptor Gene Novelty or Nonsense? *Neuropsychopharmacology*, 21(1), 3–16. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00115-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00115-8)
- Patton, J. H., Stanford, M. S., és Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6), 768–74.
- Peifer, C. (2012). Psychophysiological Correlates of Flow-Experience. In S. Engeser (Szerk.), *Advances in Flow Research* (o. 139–164). New York, NY: Springer New York. Elérés forrás http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-2359-1_8
- Pergadia, M. L., Madden, P. A. F., Lessov, C. N., Todorov, A. A., Bucholz, K. K., Martin, N. G., és Heath, A. C. (2006). Genetic and environmental influences on extreme personality dispositions in adolescent female twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 47(9), 902–909. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01568.x>
- Perls, T., Shea-Drinkwater, M., Bowen-Flynn, J., Ridge, S. B., Kang, S., Joyce, E., ... Puca, A. A. (2000). Exceptional familial clustering for extreme longevity in humans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(11), 1483–1485.
- Perls, T., és Terry, D. (2003). Genetics of exceptional longevity. *Experimental Gerontology*, 38(7), 725–730.

- Perneger, T. V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 316(7139), 1236–1238.
- Petschner, P., Bagdy, G., és Tóthfalusi, L. (2015). A kis „n”, nagy „P” probléma a neuropszichofarmakológiában, avagy hogyan kontrolláljuk a hamis felfedezések arányát. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 17(1), 23–30.
- Piccione, C., Hilgard, E. R., és Zimbardo, P. G. (1989). On the degree of stability of measured hypnotizability over a 25-year period. *J Pers Soc Psychol*, 56(2), 289–95.
- Piñeyro, G., és Blier, P. (1999). Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacological Reviews*, 51(3), 533–591.
- Plomin, R. (1999). Genetics and general cognitive ability. *Nature*, 402(6761 Suppl), C25-9. <https://doi.org/10.1038/35011520>
- Plomin, R., és Deary, I. J. (2015). Genetics and intelligence differences: five special findings. *Molecular Psychiatry*, 20(1), 98–108. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.105>
- Plomin, R., DeFries, J. C., Knopik, V. S., és Neiderhiser, J. M. (2013). *Behavioral genetics* (Sixth edition). New York: Worth Publishers.
- Plomin, R., és Kovas, Y. (2005). Generalist Genes and Learning Disabilities. *Psychological Bulletin*, 131(4), 592–617. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.4.592>
- Plomin, R., és Spinath, F. M. (2002). Genetics and general cognitive ability (g). *Trends in Cognitive Sciences*, 6(4), 169–176. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01853-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01853-2)
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., és Sheese, B. E. (2007). Attention genes. *Developmental Science*, 10(1), 24–29. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2007.00559.x>
- Presciuttini, S., Gialluisi, A., Barbuti, S., Curcio, M., Scatena, F., Carli, G., és Santarcangelo, E. L. (2014). Hypnotizability and Catechol-O-Methyltransferase (COMT) polymorphisms in Italians. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 929. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00929>
- Racine, S. E., Culbert, K. M., Larson, C. L., és Klump, K. L. (2009). The possible influence of impulsivity and dietary restraint on associations between serotonin genes and binge eating. *J Psychiatr Res*, 43(16), 1278–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.05.002>
- Raymond B Cattell. (1950). *Personality : A Systematic Theoretical and Factual Study*. New York: McGraw-Hill.
- Raz, A. (2005). Attention and hypnosis: neural substrates and genetic associations of two converging processes. *Int J Clin Exp Hypn*, 53(3), 237–58.
- Raz, A., Fossella, J. A., McGuinness, P., Sommer, T., és Posner, M. I. (2003). Using genetic association assays to assess the role of dopaminergic neuromodulation in attentional and hypnotic phenomena. *Paper presented at the Cognitive Neuroscience Society, New York, NY*.
- Rebbbeck, T. R., Spitz, M., és Wu, X. (2004). Assessing the function of genetic variants in candidate gene association studies. *Nat Rev Genet*, 5(8), 589–97. <https://doi.org/10.1038/nrg1403>
- Reif, A., és Lesch, K.-P. (2003). Toward a molecular architecture of personality. *Behavioural Brain Research*, 139(1–2), 1–20.
- Reise, S. P., Moore, T. M., Sabb, F. W., Brown, A. K., és London, E. D. (2013). The Barratt Impulsiveness Scale–11: Reassessment of its structure in a community sample. *Psychological Assessment*, 25(2), 631–642. <https://doi.org/10.1037/a0032161>

- Reynolds, C. A., és Finkel, D. (2015). A meta-analysis of heritability of cognitive aging: minding the „missing heritability” gap. *Neuropsychology Review*, 25(1), 97–112. <https://doi.org/10.1007/s11065-015-9280-2>
- Rimay, T., Benak, I., Kiss, E., Baji, I., Feher, A., Juhasz, A., ... Kapornai, K. (2015). BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events in melancholic childhood-onset depression: *Psychiatric Genetics*, 25(6), 249–255. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000107>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K.-H., Holmans, P. A., ... O’Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rodríguez-Jiménez, R., Avila, C., Ponce, G., Ibáñez, M. I., Rubio, G., Jiménez-Arriero, M. A., ... Palomo, T. (2006). The TaqIA polymorphism linked to the DRD2 gene is related to lower attention and less inhibitory control in alcoholic patients. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 21(1), 66–69. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.05.010>
- Rominger, C., Weiss, E. M., Nagl, S., Niederstätter, H., Parson, W., és Papousek, I. (2014). Carriers of the COMT Met/Met Allele Have Higher Degrees of Hypnotizability, Provided That They Have Good Attentional Control: A Case of Gene–Trait Interaction. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 62(4), 455–482. <https://doi.org/10.1080/00207144.2014.931177>
- Ronai, Z., Guttman, A., Nemoda, Z., Staub, M., Kalasz, H., és Sasvari-Szekely, M. (2000). Rapid and sensitive genotyping of dopamine D4 receptor tandem repeats by automated ultrathin-layer gel electrophoresis. *Electrophoresis*, 21(10), 2058–61.
- Ronai, Z., Szantai, E., Szmola, R., Nemoda, Z., Szekely, A., Gervai, J., ... Sasvari-Szekely, M. (2004). A novel A/G SNP in the -615th position of the dopamine D4 receptor promoter region as a source of misgenotyping of the -616 C/G SNP. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 126B(1), 74–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20112>
- Ronai, Z., Szekely, A., Nemoda, Z., Lakatos, K., Gervai, J., Staub, M., és Sasvari-Szekely, M. (2001). Association between Novelty Seeking and the -521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene. *Mol Psychiatry*, 6(1), 35–8.
- Rosa, A. R., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Ceresér, K. M., Cunha, A. B. M., Quevedo, J., ... Kapczinski, F. (2006). Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neuroscience Letters*, 407(2), 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.08.026>
- Rózsa, S., Kállai, J., Osváth, A., és Bánki, M. C. (2005). *Temperamentum és Karakter: Cloninger pszichobiológiai modellje. A Cloninger-féle Temperamentum és Karakter Kérdőív felhasználói kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó.
- Rubinstein, M., Phillips, T. J., Bunzow, J. R., Falzone, T. L., Dziewczapolski, G., Zhang, G., ... Grandy, D. K. (1997). Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell*, 90(6), 991–1001. [https://doi.org/S0092-8674\(00\)80365-7](https://doi.org/S0092-8674(00)80365-7) [pii]
- Ruhé, H. G., Mason, N. S., és Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*, 12(4), 331–359. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001949>

- Safari, R., Tunca, Z., Ozerdem, A., Ceylan, D., Yazicioglu, C. E., és Sakizli, M. (2014). New alterations at potentially regulated regions of the Glial Derived Neurotrophic Factor gene in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 167, 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.002>
- Sakado, K., Sakado, M., Muratake, T., Mundt, C., és Someya, T. (2003). A psychometrically derived impulsive trait related to a polymorphism in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in a japanese nonclinical population: Assessment by the barratt impulsiveness scale (BIS). *American Journal of Medical Genetics*, 121B(1), 71–75. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20063>
- Sander, T., Harms, H., Dufeu, P., Kuhn, S., Rommelspacher, H., és Schmidt, L. G. (1997). Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics. *Am J Med Genet*, 74(5), 483–7. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19970919\)74:5<483::AID-AJMG5>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19970919)74:5<483::AID-AJMG5>3.0.CO;2-P)
- Sarkozy, P., Marx, P., Millinghoffer, A., Varga, G., Szekely, A., Nemoda, Z., ... Antal, P. (2011). Bayesian data analytic knowledge bases for genetic association studies. *Proceedings for the Workshop on Probabilistic Problem Solving in BioMedicine*, 7/2, 55–67.
- Sasvári-Székely, M., Székely, A., Nemoda, Z., és Rónai, Z. (2003). A genetikai polimorfizmusok pszichológiai és pszichiátriai vonatkozásai. In P. C., G. B., és K. G. (Szerk.), *Kognitív Idegtudomány* (o. 669–685). Budapest: Osiris Kiadó.
- Schmidt, L. A., Fox, N. A., Perez-Edgar, K., Hu, S., és Hamer, D. H. (2001). Association of DRD4 with attention problems in normal childhood development. *Psychiatr Genet*, 11(1), 25–9.
- Service, S. K., Verweij, K. J. H., Lahti, J., Congdon, E., Ekelund, J., Hintsanen, M., ... Freimer, N. B. (2012). A genome-wide meta-analysis of association studies of Cloninger's Temperament Scales. *Translational Psychiatry*, 2, e116. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.37>
- Shalev, I., Lerer, E., Israel, S., Uzefovsky, F., Gritsenko, I., Mankuta, D., ... Kaitz, M. (2009). BDNF Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 382–388. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.09.017>
- Shor, R. E., és Orne, E. C. (1962). Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility, Form A. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA.
- Silver, H. (2004). Selective serotonin re-uptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*, 5(10), 2053–8. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.10.2053>
- Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *J Exp Psychol*, 81(1), 174–6.
- Sobin, C., Kiley-Brabeck, K., és Karayiorgou, M. (2005). Associations between prepulse inhibition and executive visual attention in children with the 22q11 deletion syndrome. *Mol Psychiatry*, 10(6), 553–62. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001609>
- Soeiro-De-Souza, M. (2013). Association of the COMT Met158 allele with trait impulsivity in healthy young adults. *Molecular Medicine Reports*. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1336>
- Soltész P., Magyaródi T., Mózes T., Nagy H., és Oláh A. (2012). The electrophysiology of flow. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 67(1), 77–103. <https://doi.org/10.1556/MPSzle.67.2012.1.6>

- Soltész, P., Mózes, T., Magyaródi, T., Nagy, H., és Oláh, A. (2014). Comparing the flow induction capability of commercial and costume desing in-lab gaming softwares. In *Emotional Intelligence and Psychological Immunity: Empirical Studies in Positive Psychological Perspective* (o. 43–60). Budapest: ELTE Eötvös Kiadó.
- Spearman, C. (1927). *The abilities of man*. New York: Macmillan.
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., és Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385–395.
- Stephens, M., és Donnelly, P. (2003). A Comparison of Bayesian Methods for Haplotype Reconstruction from Population Genotype Data. *The American Journal of Human Genetics*, 73(5), 1162–1169. <https://doi.org/10.1086/379378>
- Stephens, M. J., Smith, N., és Donnelly, P. (2004). Documentation for PHASE, version 2.1. Elérés forrás <http://stephenslab.uchicago.edu/assets/software/phase/instruct2.1.pdf>
- Stephens, M., Smith, N. J., és Donnelly, P. (2001). A New Statistical Method for Haplotype Reconstruction from Population Data. *The American Journal of Human Genetics*, 68(4), 978–989. <https://doi.org/10.1086/319501>
- Strobel, A., Lesch, K. P., Jatzke, S., Paetzold, F., és Brocke, B. (2003). Further evidence for a modulation of Novelty Seeking by DRD4 exon III, 5-HTTLPR, and COMT val/met variants. *Mol Psychiatry*, 8(4), 371–2. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001253>
- Strobel, A., Wehr, A., Michel, A., és Brocke, B. (1999). Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population. *Mol Psychiatry*, 4(4), 378–84.
- Suarez, B. K., Duan, J., Sanders, A. R., Hinrichs, A. L., Jin, C. H., Hou, C., ... Gejman, P. V. (2006). Genomewide linkage scan of 409 European-ancestry and African American families with schizophrenia: suggestive evidence of linkage at 8p23.3-p21.2 and 11p13.1-q14.1 in the combined sample. *American Journal of Human Genetics*, 78(2), 315–333. <https://doi.org/10.1086/500272>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., és O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 13(8), 537–551. <https://doi.org/10.1038/nrg3240>
- Szekely, A., Balota, D. A., Ducheck, J. M., Nemoda, Z., Vereczkei, A., és Sasvari-Szekely, M. (2011). Genetic factors of reaction time performance: DRD4 7-repeat allele associated with slower responses. *Genes, Brain and Behavior*, 10(2), 129–136. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00645.x>
- Szekely, A., D'Amico, S., Devescovi, A., Federmeier, K., Herron, D., Iyer, G., ... Bates, E. (2003). Timed picture naming: Extended norms and validation against previous studies. *Behavior Research Methods Instruments és Computers*, 35(4), 621–633.
- Szekely, A., Jacobsen, T., D'Amico, S., Devescovi, A., Andonova, E., Herron, D., ... Bates, E. (2004). A new on-line resource for psycholinguistic studies. *Journal of Memory and Language*, 51(2), 247–250.

- Szekely, A., Kotyuk, E., Bircher, J., Vereczkei, A., Balota, D. A., Sasvari-Szekely, M., és Ronai, Z. (2016). Association between Age and the 7 Repeat Allele of the Dopamine D4 Receptor Gene. *PloS One*, 11(12), e0167753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167753>
- Szekely, A., Kovacs-Nagy, R., Banyai, E. I., Gosi-Greguss, A. C., Varga, K., Halmai, Z., ... Sasvari-Szekely, M. (2010). Association between hypnotizability and the catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism. *Int J Clin Exp Hypn*, 58(3), 301–15. <https://doi.org/10.1080/00207141003760827>
- Szekely, A., Ronai, Z., Nemoda, Z., Kolmann, G., Gervai, J., és Sasvari-Szekely, M. (2004). Human personality dimensions of persistence and harm avoidance associated with DRD4 and 5-HTTLPR polymorphisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 126B(1), 106–10. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20134>
- Szekely, A., Ronai, Z., és Sasvari-Szekely, M. (2005). A „kitartás” mint lehetséges endofenotípus a pszichogenetikában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 7(2), 55–60.
- Székely, A., Sasvári-Székely, M., és Pléh, C. (2004). A „hosszú allél” története: a dopamin d4-es receptor genetikai polimorfizmusának pszichológiai vonatkozásai. In C., Pléh, G., Kampis, és V., Csányi (Szerk.), *Az észleléstől a nyelvig: a X. MAKOG előadásai* (o. 273–291). Budapest: Gondolat.
- Takarae, Y., Schmidt, L., Tassone, F., és Simon, T. J. (2009). Catechol-O-methyltransferase polymorphism modulates cognitive control in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 9(1), 83–90. <https://doi.org/10.3758/CABN.9.1.83>
- Taylor, J. G., Choi, E. H., Foster, C. B., és Chanock, S. J. (2001). Using genetic variation to study human disease. *Trends Mol Med*, 7(11), 507–12. [https://doi.org/S1471-4914\(01\)02183-9](https://doi.org/S1471-4914(01)02183-9) [pii]
- Thimm, M., Krug, A., Kellermann, T., Markov, V., Krach, S., Jansen, A., ... Kircher, T. (2010). The effects of a DTNBP1 gene variant on attention networks: an fMRI study. *Behav Brain Funct*, 6(1), 54. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-54>
- Thomson, G. (1939). THE FACTORIAL ANALYSIS OF HUMAN ABILITY. *British Journal of Educational Psychology*, 9(2), 188–195. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8279.1939.tb03204.x>
- Torres, G. E., Gainetdinov, R. R., és Caron, M. G. (2003). Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci*, 4(1), 13–25. <https://doi.org/10.1038/nrn1008>
- Trerotola, M., Relli, V., Simeone, P., és Alberti, S. (2015). Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Human Genomics*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40246-015-0041-3>
- Trzaskowski, M., Shakeshaft, N. G., és Plomin, R. (2013). Intelligence indexes generalist genes for cognitive abilities. *Intelligence*, 41(5), 560–565. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2013.07.011>
- Tseng, P.-T., Lee, Y., és Lin, P.-Y. (2013). Age-associated decrease in serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology és Biological Psychiatry*, 40, 334–339. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.09.009>
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., és Weinberger, D. R. (2006). Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*, 60(2), 141–51.

- Ullén, F., de Manzano, Ö., Almeida, R., Magnusson, P. K. E., Pedersen, N. L., Nakamura, J., ... Madison, G. (2012). Proneness for psychological flow in everyday life: Associations with personality and intelligence. *Personality and Individual Differences*, 52(2), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2011.10.003>
- Van Tol, H. H. (1998). Structural and functional characteristics of the dopamine D4 receptor. *Adv Pharmacol*, 42, 486–90.
- Van Tol, H. H., Wu, C. M., Guan, H. C., Ohara, K., Bunzow, J. R., Civelli, O., ... Jovanovic, V. (1992). Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 358(6382), 149–52. <https://doi.org/10.1038/358149a0>
- Vandenbergh, D. J., Zonderman, A. B., Wang, J., Uhl, G. R., és Costa, P. T., Jr. (1997). No association between novelty seeking and dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat alleles in Baltimore Longitudinal Study of Aging participants. *Mol Psychiatry*, 2(5), 417–9.
- Varga, G. (2014). Az impulzivitás genetikai korrelátumai. Budapest: Doktori (PhD) disszertáció, Eötvös Loránd Tudományegyetem.
- Varga, G., Szekely, A., Antal, P., Sarkozy, P., Nemoda, Z., Demetrovics, Z., és Sasvari-Szekely, M. (2012). Additive effects of serotonergic and dopaminergic polymorphisms on trait impulsivity. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 159B(3), 281–288. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32025>
- Varga, K., Németh, Z., és Szekely, A. (2011). Lack of correlation between hypnotic susceptibility and various components of attention. *Consciousness and Cognition*, 20(4), 1872–1881. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.09.008>
- Verweij, K. J. H., Zietsch, B. P., Medland, S. E., Gordon, S. D., Benyamin, B., Nyholt, D. R., ... Wray, N. R. (2010). A genome-wide association study of Cloninger's temperament scales: Implications for the evolutionary genetics of personality. *Biological Psychology*, 85(2), 306–317. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.07.018>
- Voelker, P., K. Rothbart, M., és I. Posner, M. (2016). A Polymorphism Related to Methylation Influences Attention during Performance of Speeded Skills. *AIMS Neuroscience*, 3(1), 40–55. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2016.1.40>
- Wang, E., Ding, Y. C., Flodman, P., Kidd, J. R., Kidd, K. K., Grady, D. L., ... Moyzis, R. K. (2004). The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *Am J Hum Genet*, 74(5), 931–44. <https://doi.org/10.1086/420854>
- Wang, X., Hou, Z., Yuan, Y., Hou, G., Liu, Y., Li, H., és Zhang, Z. (2011). Association study between plasma GDNF and cognitive function in late-onset depression. *Journal of Affective Disorders*, 132(3), 418–421. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.043>
- Weir, B. S., és Laurie, C. C. (2010). Characterizing allelic association in the genome era. *Genetics Research*, 92(5–6), 461–470. <https://doi.org/10.1017/S0016672310000637>
- Weitzenhoffer, A. M., és Hilgard, E. R. (1959). *Stanford Hypnotic Susceptibility Scale, Forms A and B*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Weitzenhoffer, A. M., és Hilgard, E. R. (1962). *Stanford Hypnotic Susceptibility Scale, Form C*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

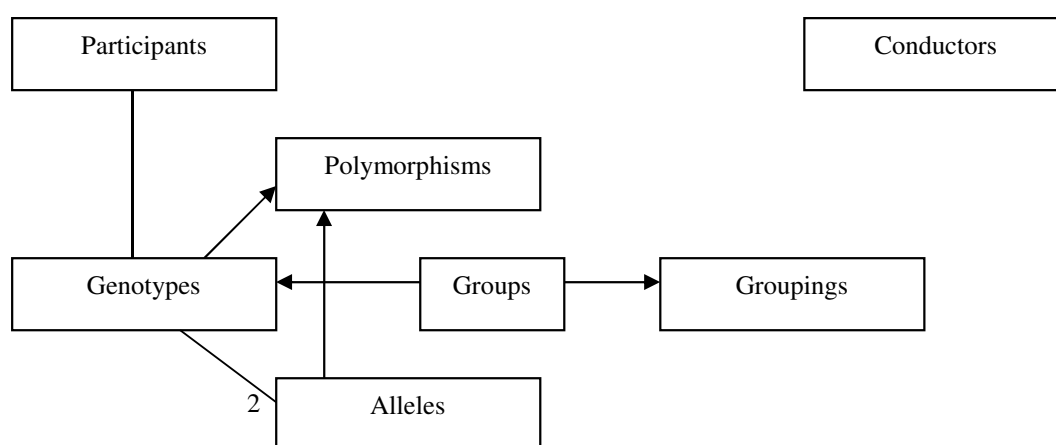
- Wheeler, D. A., Srinivasan, M., Egholm, M., Shen, Y., Chen, L., McGuire, A., ... Rothberg, J. M. (2008). The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature*, 452(7189), 872–876. <https://doi.org/10.1038/nature06884>
- Wood, A. R., Esko, T., Yang, J., Vedantam, S., Pers, T. H., Gustafsson, S., ... Frayling, T. M. (2014). Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nature Genetics*, 46(11), 1173–1186. <https://doi.org/10.1038/ng.3097>
- Wright, A. F., és Hastie, N. D. (2001). Complex genetic diseases: controversy over the Croesus code. *Genome Biol*, 2(8), COMMENT2007.
- Yoshimura, T., Usui, H., Takahashi, N., Yoshimi, A., Saito, S., Aleksic, B., ... Ozaki, N. (2011). Association analysis of the GDNF gene with methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology és Biological Psychiatry*, 35(5), 1268–1272. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.04.003>
- Yu, W., Clyne, M., Khoury, M. J., és Gwinn, M. (2010). Phenopedia and Genopedia: disease-centered and gene-centered views of the evolving knowledge of human genetic associations. *Bioinformatics*, 26(1), 145–6. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp618>
- Zigmond, A. S., és Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67(6), 361–70.
- Zuckerman, M. (1995). Good and Bad Humors: Biochemical Bases of Personality and Its Disorders. *Psychological Science*, 6(6), 325–332. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1995.tb00521.x>
- Zuckerman, M., Eysenck, S. B., és Eysenck, H. J. (1978). Sensation seeking in England and America: Cross-cultural, age, and sex comparisons. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46(1), 139–149. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.46.1.139>
- Zuckerman, M., Michael Kuhlman, D., Thornquist, M., és Kiers, H. (1991). Five (or three) Robust Questionnaire Scale Factors of Personality without Culture. *Personality and Individual Differences*, 12(9), 929–941. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(91\)90182-B](https://doi.org/10.1016/0191-8869(91)90182-B)

7 MELLÉKLETEK

7.1 Genodata adatbázis

A Semmelweis Egyetem Molekuláris Genetikai Laboratóriumával kollaborációban végzett pszichogenetikai kutatómunkánk egyik legfontosabb adata a génvizsgálatok eredménye, melyet egy közösen kidolgozott jelszóval védett internetes adatbázisban rendszereztük: <http://kutatas.net/genodata/>. Az alábbiakban az adatbázis legfontosabb jellemzőit mutatom be:

Az adatbázis szerkezete és legfontosabb funkciói



A rendszer felhasználói a **kutatók** (Conductors). A kutatókról ismert a **felhasználónevük** (username) és a **jelszavuk** (password).

A kutatók létrehozzák a rendszerben a résztvevőket (Participants). Egy résztvevőről ismert a **külső azonosítója** (auxId), **DNS száma** (DNANumber), a **kora** (age) a **neme** (gender), és a **betegcsoportja** (clinicalGroup). Ezek mellé a kutatók új jellemzőket vehetnek fel, amelyek szöveges típusúak.

A rendszerben el vannak tárolva a vizsgált **polimorfizmusok** (Polymorphisms). A vizsgált polimorfizmusok listájához bármelyik kutató új polimorfizmust adhat hozzá. Egy polimorfizmusról ismert az **akronímja**, a **teljes neve** (fullname), a **leírása** (description, pl. szakirodalmi hivatkozásokat itt lehet megadni), és a hozzá tartozó **allélok** halmaza. Egy allélról ismert a **típusa** (type, pl. A, C, G, T, 9, 10, stb.). Egy allél pontosan egy polimorfizmushoz tartozik. Egy polimorfizmushoz több **genotípus** (Genotypes) tartozhat. Egy genotípusnak pontosan két allélja van. Egy polimorfizmushoz olyan genotípusok tartoznak, amelyek alléljai szerepelnek a polimorfizmushoz tartozó allélok között.

Az egy polimorfizmushoz tartozó genotípusokat csoportokba soroljuk (egy polimorfizmushoz többféle csoportosítás is tartozhat). Egy új polimorfizmus felvételekor a rendszer automatikusan generálja az összes genotípust, ami ehhez polimorfizmushoz tartozhat. Ha a polimorfizmushoz tartozó allélok betűk (pl. C és T), akkor a generált genotípusok az összes kiválasztható allélpár közül azok lesznek, amelyekben az allélokhöz tartozó betűk ABC-rendben növekvőek vagy egyformák ($Allél_1 < Allél_2$ vagy $Allél_1 = Allél_2$), pl. CC, CT és TT. Ha a polimorfizmushoz tartozó allélok számok (pl. 9, 10, és 12), akkor a generált genotípusok az összes kiválasztható allélpár közül azok lesznek, amelyekben az allélokhöz tartozó számok sorrendje növekvő vagy egyforma (pl. 99, 910, 912, 1010, 1012, és 1212). Az nem fordulhat elő, hogy egy polimorfizmuson belül betű és szám allélok is vannak. Csak az alábbi betű allélok fordulhatnak elő: A, C, G, T. A szám allélok 1-től 99-ig váltakozhatnak.

A főoldal (index.php)

A felhasználót (kutatót) kezdetben a főoldalon egy bejelentkeztető képernyő fogadja. Miután bejelentkezett, használhatja a rendszert. Látszik egy kimutatás, amiben le van számolva

minden betegségcsoportra, egy betegségcsoporton belül minden polimorfizmusra, hogy hány db genotípus van már feltöltve nemenként az egyes betegcsoportokban.

Bejelentkező:
aszkely
Kijelentkezés
Chipek
áttekintése
Főoldal
Polimorfizmusok
menedzselése
Genotípusok
Résztevéők
jellemzői
Résztevéők
Adatok
exportálása
Adatok
exportálása allél
szerint
Kutatók

Főoldal

Teljes adatbázis

	Fia	Lány	Ismeretlen	Összesen	Hardy
ALDH2_rs886205	0	0	194	194	OK (Kli=0.000; AA: 70; AG: 93; GG: 31)
APOE_rs429358	24	115	10	149	OK (Kli=0.000; TT: 149)
APOE_rs7412	21	108	10	139	OK (Kli=0.000; CC: 139)
BCHE_rs1803274	0	0	0	0	érvénytelen
BDNF_rs6265	1242	1408	158	2808	OK (Kli=0.321; CC: 1811; CT: 894; TT: 103)
CES_rs71647871_143	136	134	3	273	OK (Kli=0.003; AG: 10; GG: 263)
CLPS_rs3748048_rs142027015	130	211	2	343	érvénytelen
CLPS_rs3748051	151	202	1	354	OK (Kli=2.612; AA: 214; AG: 129; GG: 11)
CLPS_rs41270082	102	110	1	213	érvénytelen
CLPS_rs72925892	129	205	2	336	OK (Kli=0.261; AA: 4; AG: 74; GG: 258)
CLPS_rs73404011	118	197	2	317	OK (Kli=0.271; CC: 271; CT: 46)
COMT_rs4680	1939	2192	773	4904	OK (Kli=0.015; AA: 1312; AG: 2445; GG: 1147)
COMT_rs4818	0	0	0	0	érvénytelen
COMT_rs6269	0	0	0	0	érvénytelen

Az Adatok exportálása

genotípusok szerint (exportdata.php)

A felhasználó kiválaszthatja azokat a polimorfizmusokat, melyek adatait szeretné megtekinteni és letölteni. Ugyanitt van módja kiválasztani a résztvevők egyéb jellemzőit, valamint lehetséges a résztvevők szűrése DNS szám alapján (pl. csak az SA kezdetűek mutatása). A

genotípus alapú
lekérdezés mellett
allél alapú
adatbázis
létrehozására is
van mód.

Bejelentkező:
aszkely
Kijelentkezés
Chipek
áttekintése
Főoldal
Polimorfizmusok
menedzselése
Genotípusok
Résztevéők
jellemzői
Résztevéők
Adatok
exportálása
Adatok
exportálása allél
szerint
Kutatók

Adatok exportálása

Adatok exportálása

Polimorfizmusok kiválasztása

Összes kijelölése Összes kijelölés törlése

Exportálás	Akronim	Teljes név	Allélok
☐	ALDH2_rs886205	ALDH2_rs886205	A G
☐	APOE_rs429358	APOE_rs429358	C T
☐	APOE_rs7412	APOE_rs7412	C T
☐	BCHE_rs1803274	BCHE (E1, CHE1) K variant (ALA539THR, CHE*539T, BCHE*539T)	A G
☐	BDNF_rs6265		C T
☐	CES_rs71647871_143	CES1 Gly143(144)Glu	A G
☐	CLPS_rs3748048_rs142027015		CG TG CC TC
☐	CLPS_rs3748051	CLPS_rs3748051	A G
☐	CLPS_rs41270082		C T

7.2 DNS mintavételi eljárás

Előkészítés, melyet a Semmelweis Egyetem Molekuláris laboratóriumában végeznek: A kereskedelemben kapható fültörő pálcák egyik végét le kell vágni, hogy egyértelmű legyen, melyik végen van a minta. A fültörő legyen műanyag szárú, ne legyen rajta semmilyen borítás, kivéve a végeket. Az így előkészített mintavevő pálcákat 4-esével csomagolva sterilizálják.

Mintavételi eljárás: minden személytől két mintát (számA és ugyanazaszámB) veszünk, a számokat a mintavevő csövekre és a kérdőívre ragasztjuk.

- Kérdezzük meg a személyt, ő, illetve testvére részt vett-e már a pszichogenetikai kutatásainkban. Ha igen, Izu/DNS szám alapján keressük meg vagy jegyezzük le, hogy pontosan kije és mikor vett részt!
- Kérdezzük meg a személyt, hogy mikor evett utoljára. Ha ez egy órán belül történt, kérjük meg, hogy öblítse ki a száját (mivel szeretnénk elkerülni, hogy morzsák kerüljenek a DNS mintába).
- Kérjük meg a személyt, hogy a fültörő pálcát vattás végével törölgesse az orcája belső felét mialatt lassan elszámol 20-ig, majd a pálcát **a vattás végével lefelé** helyezze el az egyik csőben (mindegy hogy A-ban vagy B-ben). Ismétlje meg ezt még egyszer, ugyanazon az oldalon egy másik felületet törölgetve, és ezt is tegye a műanyag csőbe. Zárja le az első csövet.
- Ismétlje meg ugyanezt a másik oldali belső orcafelület alsó és felső területén, és ezt a két pálcát tegye vattával lefelé a másik műanyag csőbe. Zárja le a második csövet. **MINDKÉT CSÖVET HELYEZZÜK A MÉLYHŰTŐBE!!!**

Győződjünk meg arról, hogy ugyanaz a szám van az A és B csöveken, valamint a kérdőíven..

FONTOS, hogy az orca különböző területeiről vegyék a mintát, mindkét oldalról. Olyan érzése alakuljon ki a személynek, mintha tisztítaná az arc belső felületeit, de nem kell nagyon dörzsölni! Fontos azonban, hogy **nem** nyálát gyűjtünk, hanem szájhám sejteket. Szintén fontos, hogy a levett minták néhány óránál tovább ne álljanak szobahőmérsékleten, és kerüljük a felolvasztást–újra fagyasztást.)

Minden személytől A és B DNS mintát veszünk, kivéve azoktól, akik „bázis” személyek – tőlük további C és D, stb. mintákat veszünk, de más időpontban (min 1 nap különbséggel) – ők az NC0 csoportba kerülnek.

7.3 Az I. vizsgálatban alkalmazott Barratt Impulzivitás Skála

Az impulzivitás méréséhez a BIS-11 kérdőívet (Patton és mtsai., 1995) Varga Gáborral fordítottuk magyar nyelvre. A kérdőív 30 tételből áll, melyekből 11 tétel fordított (*), három alskálája a Figyelmi impulzivitás (F), a Motoros impulzivitás (M) és a Tervezés hiánya (T). Az impulzivitás főskála pontszám a három alskála pontszámainak összege.

Skála és jelleg		Soha/Ritkán Néha Gyakran Majdnem mindig/ Mindig			
		1	2	3	4
T*	1. Gondosan megtervezem a feladataimat.	1	2	3	4
M	2. Gondolkodás nélkül cselekszem.	1	2	3	4
M	3. Gyorsan döntök.	1	2	3	4
M	4. Könnyelmű vagyok.	1	2	3	4
F	5. Nem figyelek oda a dolgokra.	1	2	3	4
F	6. Cikáznak a fejemben gondolatok.	1	2	3	4
T*	7. Jó előre megtervezem az utazásaimat.	1	2	3	4
T*	8. Nagy az önuralmam.	1	2	3	4
F*	9. Könnyen tudok koncentrálni a dolgokra.	1	2	3	4
T*	10. Teszek félre pénzt.	1	2	3	4
F	11. Fészkelődök olyankor, amikor hosszabb ideig csendben, ülve kellene maradnom.	1	2	3	4
T*	12. Alaposan át szoktam gondolni a dolgokat.	1	2	3	4
T*	13. Stabil munkahelyre törekszem.	1	2	3	4
T	14. Gondolkodás nélkül kimondom a dolgokat.	1	2	3	4
T*	15. Szeretek bonyolult problémákon gondolkodni.	1	2	3	4
M	16. Váltogatom a munkahelyeimet / iskoláimat.	1	2	3	4
M	17. Gondolkodás nélkül, az első benyomásom alapján, azonnal cselekszem.	1	2	3	4
T	18. Könnyen megunom az elméleti kérdéseken való töprengést.	1	2	3	4
M	19. A pillanat hevében cselekszem.	1	2	3	4
F*	20. Kitartó gondolkodó vagyok.	1	2	3	4
M	21. Váltogatom a lakhelyeimet.	1	2	3	4
M	22. Hirtelen ötlettől vezérelve vásárolok.	1	2	3	4
M	23. Egyszerre csak egy dolgon tudok gondolkozni.	1	2	3	4
F	24. Váltogatom a hobbijaimat.	1	2	3	4
M	25. Többet költök, mint amennyit keresek.	1	2	3	4
F	26. Gondolkodás közben elkalandozik a figyelmem.	1	2	3	4
T	27. Jobban érdekel a jelen, mint a jövő.	1	2	3	4
F	28. Nyugtalanná válok, amikor csendben, ülve kellene maradnom.	1	2	3	4
T*	29. Szeretem a fejtörőket, rejtvényeket, bonyolult feladványokat.	1	2	3	4
M*	30. Foglalkoztat a jövő.	1	2	3	4

7.4 A II. vizsgálat almintáinak GDNF genotípus eloszlása

A II. vizsgálat 708 fős mintájában 169 pszichológus hallgató, 217 rendőr hallgató, valamint 322 további, többségében szintén valamely felsőoktatási intézmény hallgatója szerepelt, akik a kutatásainkat népszerűsítő különböző rendezvényeken jelentkeztek a vizsgálatra. E három almintá nem aránya, valamint átlagos szorongás és depresszió átlaga markánsan különbözött (lásd 9. táblázat), azonban a három minta genotípus eloszlása egyetlen tesztelt GDNF genotípus esetében sem különbözött szignifikánsan, melyet az alábbi táblázat mutat be részletesen. Mindezek alapján a pszichogenetikai elemzésekben a teljes mintát használtuk.

dbSNP No.*	Genotípus	Pszichológus hallgatók		Rendőr hallgatók		Egyéb önkéntesek	
		N	%	N	%	N	%
rs1981844	GG	73	57,9%	91	51,7%	149	56,0%
	CG	45	35,7%	77	43,8%	102	38,4%
	CC	8	6,4%	8	4,5%	15	5,6%
rs3812047	GG	122	72,2%	168	77,4%	252	78,3%
	GA	41	24,3%	48	22,1%	65	20,2%
	AA	6	3,5%	1	0,5%	5	1,5%
rs3096140	TT	71	43,8%	106	52,5%	139	47,1%
	TC	72	44,5%	81	40,1%	131	44,4%
	CC	19	11,7%	15	7,4%	25	8,5%
rs2973041	AA	123	75,5%	149	69,0%	216	69,2%
	AG	36	22,1%	60	27,8%	86	27,6%
	GG	4	2,4%	7	3,2%	10	3,2%
rs2910702	AA	88	52,7%	124	58,5%	168	53,3%
	GA	65	38,9%	75	35,4%	130	41,3%
	GG	14	8,4%	13	6,1%	17	5,4%
rs1549250	TT	60	35,9%	76	35,2%	99	31,1%
	TG	74	44,3%	102	47,2%	163	51,3%
	GG	33	19,8%	38	17,6%	56	17,6%
rs2973050	CC	52	40,6%	82	46,1%	103	37,2%
	TC	55	43,0%	82	46,1%	145	52,3%
	TT	21	16,4%	14	7,8%	29	10,5%
rs11111	AA	129	76,8%	160	73,7%	246	76,9%
	AG	34	20,2%	54	24,9%	65	20,3%
	GG	5	3,0%	3	1,4%	9	2,8%

A GDNF gén (lásd az 1. táblázatban) polimorfizmusait a genomban való elhelyezkedésük sorrendjében mutatom be, az egyes genotípusok pedig gyakoriságuknak megfelelő növekvő sorrendben szerepelnek a táblázatban. *Mivel mindegyik polimorfizmus típusa SNP, megkülönböztetésükre a szakirodalomban elfogadott referencia számot használtam („dbSNP Home Page”, 1998).

7.5 A II. vizsgálatban szereplő férfiak és nők GDNF genotípus eloszlása

A II. vizsgálat 708 fős mintájában férfiak és nők GDNF genotípus gyakoriságai adatait Khi-négyzet próbák segítségével hasonlítottam össze, melyet az alábbi táblázat mutat be. Egyik genotípus gyakorisága sem különbözött szignifikánsan férfiakkal és nőknél, tehát a nemek genetikai eltéréseiből adódó hatásokkal a jelen asszociációelemzésekben nem kellett számolnunk.

dbSNP No.*	Genotípus	Genotípus gyakoriság			
		férfiak		nők	
		N	%	N	%
rs1981844	GG	148	56,1	165	54,3
	CG	104	39,4	120	39,5
	CC	12	4,5	19	6,2
rs3812047	GG	257	78,4	285	75,0
	GA	66	20,1	88	23,2
	AA	5	1,5	7	1,8
rs3096140	TT	152	50,2	164	46,2
	TC	124	40,9	159	44,8
	CC	27	8,9	32	9,0
rs2973041	AA	229	70,7	259	70,5
	AG	86	26,5	96	26,2
	GG	9	2,8	12	3,3
rs2910702	AA	183	56,6	197	53,1
	GA	122	37,8	148	39,9
	GG	18	5,6	26	7,0
rs1549250	TT	112	34,3	123	32,9
	TG	163	49,8	176	47,1
	GG	52	15,9	75	20,0
rs2973050	CC	114	41,9	123	39,6
	TC	136	50,0	146	46,9
	TT	22	8,1	42	13,5
rs11111	AA	242	73,8	293	77,7
	AG	77	23,5	76	20,2
	GG	9	2,7	8	2,1

A GDNF gén (lásd az 1. táblázatban) polimorfizmusait a genomban való elhelyezkedésük sorrendjében mutatom be, az egyes genotípusok pedig gyakoriságuknak megfelelő növekvő sorrendben szerepelnek a táblázatban. *Mivel mindegyik polimorfizmus típusa SNP, megkülönböztetésükre a szakirodalomban elfogadott referencia számot használtam („dbSNP Home Page”, 1998).

7.6 A III. vizsgálatban alkalmazott Flow-fogékonyság kérdőív

A Flow-proneness kérdőívet (Ullén és mtsai., 2012) Gyurkovics Mátéval fordítottuk magyar nyelvre, majd a jelen vizsgálat főként egyetemista résztvevőikhez illesztettük. A kérdőív minden tevékenység dimenzióban 7 kérdés alapján méri fel az adott tevékenység közben átélt flow élmények gyakoriságát, az első tétel fordított. Kutatásunkban (az előzetes tesztelés tapasztalatai alapján) a munka, mint tevékenység helyett a tanulmányokra kérdeztünk rá (mint kötelező tevékenységre), a ház körüli teendőkkel kapcsolatos skálát pedig kihagytuk a további adatgyűjtésből.

Az így létrehozott magyar nyelvű Flow-fogékonyság kérdőív 7-7 azonos tétele a szabadidős tevékenységek és a kötelező tevékenységek közben átélt flow élmények gyakoriságát méri a tételekre adott válaszok 5-fokú értékeinek átlagpontszámával. Az eredeti kérdőívben szerepelt egy harmadik skála is (azonos kérdésekkel), mely a ház-körüli teendők közben átélt flow gyakoriságára kérdezett rá.

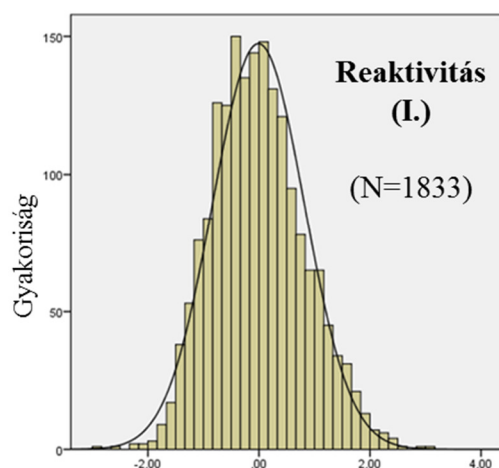
Kérlek, válaszolj az alábbi kérdésekre!

Amikor szabadidődet töltöd el, milyen gyakran fordul elő, az hogy...	Soha	Ritkán (egyszer-kétszer)	Néha (több mint egy-két alkalommal)	Gyakran	Minden nap, vagy majdnem minden nap
... unatkozni kezdesz?*	1	2	3	4	5
... úgy érzed, hogy annak a nehézségi szintje, amit éppen csinálsz, pontosan összhangban van a képességeiddel?	1	2	3	4	5
... egyértelműen kirajzolódik előtted egy cél, és azok a lépések is, amik elvezethetnek hozzá?	1	2	3	4	5
... tudatában vagy annak, mennyire jól vagy rosszul teljesítesz abban, amit csinálsz?	1	2	3	4	5
... úgy érzed, csak egy dologra összpontosítasz?	1	2	3	4	5
... úgy érzed, teljesen uralmad alatt tartod az eseményeket?	1	2	3	4	5
... úgy érzed, roppant élvezetes az, amit csinálsz?	1	2	3	4	5
Amikor tanulsz vagy tanulmányaidkal foglalkozol, milyen gyakran fordul elő, az hogy...	Soha	Ritkán (egyszer-kétszer)	Néha (több mint egy-két alkalommal)	Gyakran	Minden nap, vagy majdnem minden nap
... unatkozni kezdesz?*	1	2	3	4	5
... úgy érzed, hogy annak a nehézségi szintje, amit éppen csinálsz, pontosan összhangban van a képességeiddel?	1	2	3	4	5
... egyértelműen kirajzolódik előtted egy cél, és azok a lépések is, amik elvezethetnek hozzá?	1	2	3	4	5
... tudatában vagy annak, mennyire jól vagy rosszul teljesítesz abban, amit csinálsz?	1	2	3	4	5
... úgy érzed, csak egy dologra összpontosítasz?	1	2	3	4	5
... úgy érzed, teljesen uralmad alatt tartod az eseményeket?	1	2	3	4	5
... úgy érzed, roppant élvezetes az, amit csinálsz?	1	2	3	4	5

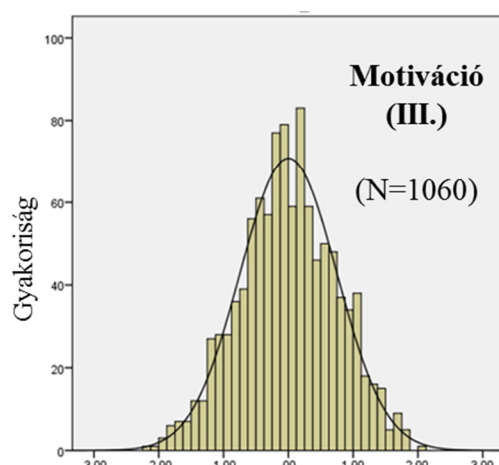
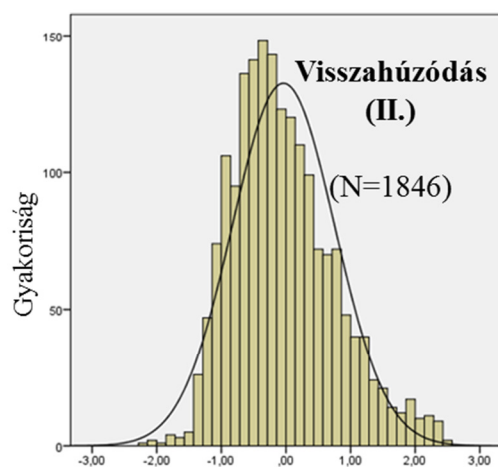
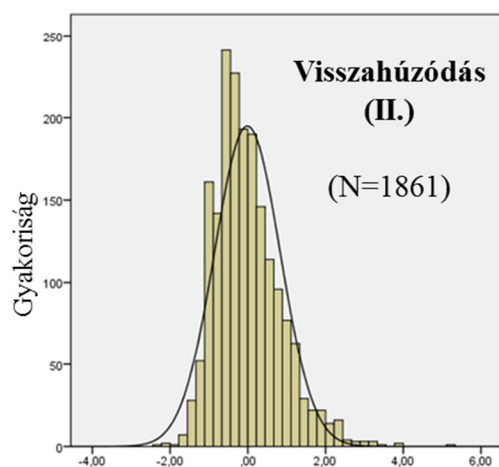
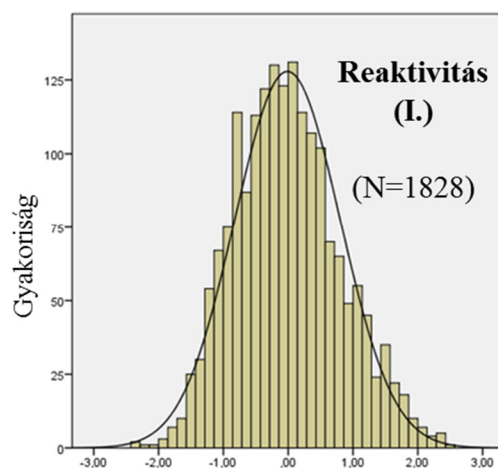
7.7 A IV. vizsgálat faktoranalízis-alapú endofenotípusainak eloszlása

A 4.1.4.1 fejezetben kialakított új endofenotípus faktorok eloszlása a teljes és a trimmelt mintákon. A motiváció faktoron nem volt szükség trimmelésre, mivel itt nem volt 3-szóráson felüli adat.

Teljes minta



Trimmelt minták



7.8 Az Attention Network Test (ANT)

Fossella és munkatársai egy olyan egyszerű reakcióidő feladatot dolgoztak ki (ANT), mely a figyelmi rendszer három összetevőjét képes mérni; ezek a figyelmi készség, a figyelmi fókusz, illetve a szelektív figyelem (J. Fossella, és mtsai., 2002).

Az ANT feladatban a személy az instrukció alapján az egyes próbákban elsőként megjelenő fixációs „+” jelre fókuszál a számítógép képernyőjén (kivéve, ha a célinger megjelenését megelőzően²⁷ csillagok jelzik számára, hogy a célinger a fixációs kereszt alatt vagy fölött fog megjeleníteni), miközben jobb és bal mutatóujját készenlétben tartja a számítógép két gombján. A célinger 5 db rövid vízszintes vonal közvetlenül egymás mellett a képernyőn, a vonalak végein azonos vagy különböző irányba mutató nyilak lehetnek (pl. $\longrightarrow$, $\longrightarrow\longrightarrow\longrightarrow\longrightarrow\longrightarrow$, vagy $\longleftarrow\longleftarrow\longleftarrow\longleftarrow\longleftarrow$). A személy feladata, hogy a *középső* nyíl irányának megfelelően minél gyorsabban nyomja le a gombot a jobb vagy bal mutatóujjával.

Vannak olyan próbák, ahol nincs csillag a fixációs kereszt  megjelenése után, itt egy idő után a célinger jelenik meg (a fixációs kereszt fölött, alatt, vagy középen). Más próbákban a

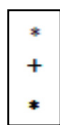
fixációs kereszt helyén  vagy a alatta és fölött is megjelenő csillagok  csupán azt jelzi, hogy a vonalak hamarosan meg fog jelenni a célinger. Végül vannak olyan próbák, ahol

a  vagy  jelzések alapján a személy tudja, hogy a célinger a fixációs kereszt alatt, illetve felett fog megjeleníteni. A célinger típusai és a figyelmi fókuszot orientáló jelzések random váltakoznak a kb. 15 perces feladat próbái során. A három figyelmi rendszer működési hatékonyságát minden személynél az egyes próba-típusokban mért átlagos reakcióidő összehasonlításával elemezték:

A figyelmi készség rendszer működését a célinger megjelenését jelző csillag hatása alapján

vizsgálták: a jelzés nélküli  próbákban produkált átlagos reakcióidőből kivonták a dupla

²⁷ Az ANT feladatban a 100 ezredmásodpercig látható csillag mindig 400 ezredmásodperccel előzte meg a célingert. Ez probléma lehet, mivel a személyek a feladat nehézségétől független reagálási ritmusba kerülhetnek.

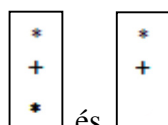


jelzést követő próbák átlagos reakcióidejét. Minél nagyobb ez a mérőszám, annál hatékonyabb a személy figyelmi készsége.

A **fókuszált figyelmi rendszer** működését a személy figyelmét a térben felfelé vagy lefelé



orientáló jelzések hatása mutatta: a középen megjelenő csillag (mely nem ad információt a célinger helyéről) próbáinak átlagos reakcióidejéből kivonták a térben orientáló jelzéseket



használó próbák (és) átlagos reakcióidejét. Minél nagyobb ez a mérőszám, annál hatékonyabb a személy figyelmének irányításában.

A **végrehajtó funkció** működését (a *szelektív figyelmi funkció* hatékonyságát) a célinger alapján mérték fel. Abban a próbában, ahol csupán egy nyíl van középen (pl. —←—) a középső nyílhoz, mint célingerhez képest semleges a többi inger. Kongruens az a próba, ahol a középső nyílnek megfelelően a többi is jobbra vagy balra mutat (pl. ←←←←←). És végül inkongruens minden más próba (pl. →→←→→, ←←→←←), ahol a személynek a középső nyíllal ellentétes „zavaró” nyilakból származó konfliktust fel kell oldania a helyes válaszhoz. E *konfliktus feloldásához szükséges időt* úgy számolták ki, hogy az inkongruens próbák átlagos reakcióidejéből kivonták a kongruens próbákban produkált átlagos válaszütemeket. Ha ez a különbség kicsi, akkor a személy a kongruens próbákhoz hasonlóan hatékonyan oldja meg az inkongruens próbákat is. Ha azonban a végrehajtó funkciót jellemző mérőszám értéke nagy, akkor a személy a kongruens próbákban mutatott reagálási sebességéhez képest jellemzően lassabban oldja meg a feladatot a konfliktusos információt is tartalmazó próbákban.

Összefoglalva tehát az ANT feladatban tesztelt három figyelmi funkció működési hatékonyságát jellemző mérőszámok:

- A *figyelmi készség* hatékonyságát mérő ezredmásodperc érték tehát arról ad információt, hogy egy átlagos próbában mennyi időt spórol az egyén számára, ha van a célinger megjelenésére utaló jelzés. A nagyobb érték hatékonyabb információ feldolgozásra utal.
- A *fókuszált figyelem* hatékonyságát mérő szám azt mutatja meg, hogy mennyivel gyorsabb a személy, ha a jelzés téri információt is közvetít számára, ha ez a szám nagy, a figyelem irányítása jó.
- Végül a *szelektív figyelmi funkció* mérőszáma arról ad számot, hogy milyen hatékony az egyén figyelmi rendszere a célingerrel konfliktusban álló, „megtévesztő” ingerek mellett. Itt azonban a nagyobb érték a végrehajtó funkciók kevésbé hatékony működését jelzik.

7.9 A Simon teszt magyar adaptációja

Az itt bemutatott kognitív reakcióidő feladatokat Prof. David Balota (Washington University, St. Louis) kognitív pszichológiai csoportja dolgozta ki egy figyelmi battéria részeként az Alzheimer kórban szenvedő betegek kognitív teljesítményének felmérésére (Castel és mtsai., 2007). A Simon feladat eredeti verziója vizuális téri feldolgozás figyelmi teljesítményét, illetve az irreleváns ingerek gátlásának képességét méri egy egyszerű inger-válasz helyzetben (Simon, 1969). A feladat jelen verziójában a személy az instrukció alapján a fixációs „+” jelre fókuszál a számítógép képernyőjének közepén, miközben jobb és bal mutatóujját készenlétben tartja a számítógép két gombján. A célinger egy jobbra vagy balra mutató nyíl, mely a képernyő közepén, jobb, vagy baloldalon jelenik meg. Ennek megfelelően a kongruens próbák azok, ahol a nyíl iránya és a megjelenés helye azonos (pl. jobbra mutató nyíl a jobb oldalon jelenik meg). Ezzel szemben az inkongruens próbákban a nyíl iránya és a megjelenés helye ellentétes (pl. balra mutató nyíl jelenik meg a jobb oldalon). Semleges próbák azok, ahol középen jelenik meg a jobbra vagy balra mutató nyíl. A feladat pontos leírását alább, Baranyay Máté szakdolgozatának kézírata tartalmazza.

A személyek válasza tipikusan lassabb az inkongruens próbákban. A figyelmi fókuszálás költségét a feladat inkongruens és kongruens próbáiban produkált átlagos válaszügy különbsége adja meg. A jelen dolgozat elemzéseiben használt változók:

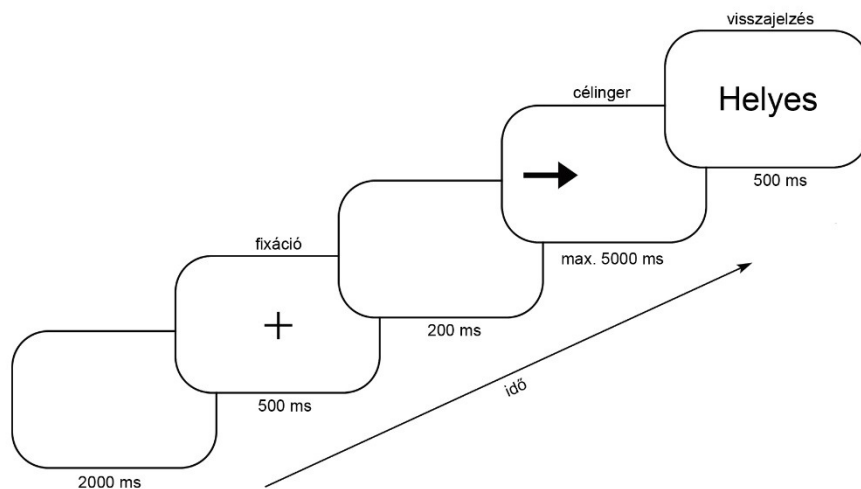
Simon válaszhelyesség	A feladatban produkált helyes válaszok százalékos aránya.
Simon RI semleges	A semleges próbák helyes válaszainak átlagos válaszügye (ezredmásodpercben).
Simon RI kongruens	A kongruens próbák helyes válaszainak átlagos válaszügye (ezredmásodpercben).
Simon RI inkongruens	Az inkongruens próbák helyes válaszainak átlagos válaszügye (ezredmásodpercben).
Simon hatás	Az inkongruens és kongruens próbákban produkált átlagos válaszügy különbsége, mely általában pozitív. Minél magasabb ez az érték, annál nagyobb a figyelmi fókuszálás költsége, azaz a téri vizuális feldolgozásban konfliktust okozó ellenoldali hely információjának kiszűrése.

A Simon feladat részletes leírása

A feladat során a képernyőn mindig egy nyíl jelenik meg, ami vagy balra vagy jobbra mutat. Ennek a nyílnek három lehetséges felbukkanási helye van: a képernyő közepe, bal oldala vagy jobb oldala. (A középső ponthoz képest vízszintesen egyenlő távolságra van a két szélső pozíció.) Vagyis összesen hat különböző inger fordulhat elő: mindhárom helyen, mindkét irányba mutathat a nyíl. A feladat során a képernyőn megjelenő nyíl irányát kell detektálni, erre kell választ adni, az előfordulási helytől függetlenül. Ha a nyíl balra mutat, bal kézzel, ha jobbra mutat, jobb kézzel kell jelezni a számítógép billentyűzetének segítségével. Ennek megfelelően az ingereket három kategóriába tudjuk sorolni: kongruens, inkongruens és semleges. Kongruens a jobb oldalon jobbra illetve a bal oldalon balra mutató nyíl. Inkongruens a jobb oldalon balra illetve a bal oldalon jobbra mutató. A képernyő közepén megjelenő nyílak semlegesnek számítanak.

A feladat gyakorlással indul, ami 12 próbát tartalmaz, mindhárom kategóriából négyet, véletlenszerű sorrendben. A gyakorlást követően összesen 120 ingerre kell válaszolni. A lehetséges variációk egyenlő számban fordulnak elő, vagyis összesen 40 kongruens, 40 inkongruens és 40 semleges próba van, melyek véletlenszerű sorrendben következnek egymás után.

Minden próba két másodpercig (2000 ms) tartó üres képernyővel kezdődik. Ezután fél másodpercre (500 ms) megjelenik a képernyő közepén a fixációs kereszt. Az instrukció szerint a vizsgálati személyeknek ekkor erre kell nézniük. Ezután 0,2 másodpercig (200 ms) ismét üres a képernyő, majd megjelenik az inger, vagyis a nyíl. A válaszgomb leütésekor a nyíl eltűnik és a program rögtön visszajelzést ad a válasz helyességét illetően, ami fél másodpercig látható. A képernyő közepén megjelenik a „Helyes!” vagy a „Téves!” felirat. Ha 5 másodpercig nem érkezik válasz, akkor a nyíl eltűnik és a „Nem érkezett válasz.” üzenet jelenik meg. A Simon feladat elrendezését a(z) alábbi ábra szemlélteti.



(Baranyay Máté szakdolgozatának kézírata alapján - 2010)