

## Zárójelentés

### A gyermekkori viselkedés zavarainak kapcsolata a monoaminerg neurotranszmisszió genetikai változatosságával

A leggyakoribb gyermekpszichiátriai rendellenességek a figyelmi működés, illetve a szociális viselkedés zavaraihoz kötődnek. Így pl. a figyelemhiányos hiperaktivitás (ADHD) az iskoláskorúak 3-7.5%-át<sup>1</sup>, a kóros agresszióval járó viselkedési zavar (conduct disorder, CD) a 8-16 évesek 5-10%-át érinti<sup>2</sup>. A kora gyermekkori viselkedési zavarok a későbbiekben társas, valamint iskolai teljesítmény és beilleszkedési problémákhoz vezethetnek, és megnövelik a felnőtt pszichiátriai zavarok kialakulásának valószínűségét is.

Klasszikus viselkedésgenetikai vizsgálatok mind a figyelem, mind az agresszív viselkedés esetében kimutattak örökölhetőséget. A figyelemhiányos hiperaktivitás esetében az örökölhetőség igen magas, átlagosan 0.7-0.8 volt<sup>3</sup>, míg a viselkedési zavarok esetében ennél alacsonyabb, és az értékekben nagyobb változatosságot mutató heritabilitást kaptak (0.2-0.8).<sup>4</sup> A gyermekkori agresszió háttérben mind szülői beszámolókból, mind egyéb forrásból származó adatok alapján kimutatható genetikai hatás<sup>5</sup>. Felnőttek esetében átfedést találtak az agresszió és impulzivitás genetikai háttérben<sup>6</sup>. A figyelmi és szociális viselkedés zavarai gyakran az agresszióval együttesen jelennek meg. Viselkedészavaros gyermekekre a jutalommal kapcsolatos stimulusok erőteljesebben hatnak, mint a jutalommal nem járó stimulusok<sup>2</sup>, továbbá kevésbé tudják válaszaikat legátolni, vagyis a kivitelező funkciók deficitje is kimutatható náluk<sup>7</sup>.

A figyelmi működés zavarának és az agresszióknak a komorbiditása legalábbis részben annak tulajdonítható, hogy kialakításukban átfedő agyterületek és neurotranszmitter rendszerek vesznek részt. Mindkét funkcióban központi szerepet játszik a prefrontális cortex. Az agresszív viselkedés szabályozásában meghatározó amygdala működését a prefrontális kéreg befolyásolja<sup>8</sup>. Feltételezhető, hogy a szerotonin meghatározó szerepet játszik az agresszív viselkedéssel kapcsolatos idegrendszeri folyamatokban. Pszichiátriai kezelés alatt álló agresszív betegeknél alacsonyabb szerotonin metabolit szintet mértek<sup>9</sup>, viselkedési zavarral diagnosztizált fiúknál pedig ugyanez a metabolitszint prediktálta a 2-3 év múlva tapasztalt agresszió szintjét<sup>10</sup>. Ezek, és egyéb hasonló eredmények alapján arra következtettek, hogy a szerotonin gátolja az impulzív agressziót<sup>8</sup>. A szerotonin transzporter, valamint az egyik szerotonin receptor génjét a figyelemhiányos hiperaktivitással is összefüggésbe hozták. A figyelem különböző komponenseinek (mozgósítás, orientáció, kivitelező kontroll) szabályozásában kimutatták még a noradrenalin, a kolinerg rendszer és a dopamin meghatározó szerepét. A prefrontális cortex alapvető jelentőséggel bír a figyelem szabályozásában is, különös tekintettel a kivitelező funkciókra<sup>11</sup>. A mezokortikális dopaminerg pálya szerepe feltehetően az információszűrés<sup>12</sup>. Ha a dopamin szintje eltér az optimálistól, akkor vagy nem jön létre az irreleváns ingerek kiszűrése (túl alacsony dopamin szint), vagy már lényeges információk sem jutnak át.

Ha a neuropszichológiai funkciók sérülése oksági kapcsolatban áll a viselkedészavarral, ezen belül az agresszióval, akkor feltételezhető, hogy ezek a gyerekek kevésbé képesek időben távolabbi célok elérése érdekében szervezni a viselkedésüket. Ezt alátámasztani látszik, hogy azok az óvodás gyermekek, akik rosszabbul teljesítettek késleltetett jutalom teszteken, serdülőkorukban kevésbé tudtak megküzdeni a frusztrációval és a haraggal<sup>13</sup>.

A jelen kutatás a gyermekkori figyelmi funkciók, valamint viselkedési problémák genetikai háttérét vizsgálta egy longitudinális kutatás (BCsV) részeként. Így lehetőség nyílt az egyidejű összefüggések vizsgálata mellett az egyes viselkedési fenotípusok fejlődésének nyomon követésére, biológiai, pszichológiai rizikó-, illetve protektív faktorok azonosítására.

- a. A viselkedés longitudinális jellemzőinek és a kandidáns gének kapcsolatának elemzésétől genetikai rizikófaktorok<sup>a</sup> azonosítását reméltük.

<sup>a</sup> A **katekol-o-metiltranszferáz (COMT)** gén polimorfizmusa a fehérje 158. aminosavjában valint vagy metionint kódol. A valint tartalmazó enzimváltozat nagyobb hatékonysággal vesz részt a dopamin lebontásában. A **dopamin transzporter (DAT1)** gén 3'UTR, a gén átródását befolyásoló szakaszán van egy 9- vagy 10-szer ismétlődő szakasz. A DAT a dopaminnak a szinaptikus részből való eltávolításában játszik szerepet. A polimorfizmus funkcionális hatása nem egyértelmű, viszont asszociáció vizsgálatokban összefüggést mutat pl. a figyelemzavaros hiperaktivitással. A monoamin neurotranszmitterek lebontási folyamatában szerepet játszó **monoaminoxidáz A (MAO-A)** enzim génjének szabályozó szakaszában 30 bázispár 2-5-ször ismétlődhet. A 4-szeres ismétlődésű allél esetében magasabb enzimaktivitást mértek, ami alacsonyabb monoamin szintet eredményez. A **D4 dopamin receptor (DRD4)** gén kódoló szakaszán 48 bázispár 2-10 ismétlődése és a promotor régió -521 C/T nukleotidpolimorfizmusa feltehetően a transzkripciót befolyásolják. A 7-szeres ismétlődésű illetve a T allél esetében alacsonyabb transzkripció aktivitást mértek. A **szerotonin transzporter** gén szabályozó szakaszán 22 bázispár ismétlődik 14- vagy 16-szor (**5-HTTLPR**), és a gén második intronjában 17 bázispár ismétlődik (**STin2**), leggyakrabban 10- és 12-szer. Mindkét polimorfizmus a transzkripció mértékét befolyásolja: az 5-HTTLPR 16-szoros és a STin2 12-szeres allélja nagyobb mértékben íródik át, tehát alacsonyabb szerotonin szinthez vezet.

- b. A BCsV korábbi szakaszaiból származó (anyai beszámolón ill. megfigyelésen alapuló) temperamentum- és kötődés-adatok a figyelem és agresszió, valamint a kivitelező funkció fejlődésének viselkedési és kapcsolati előzményeire világíthatnak rá.

A gyermekek viselkedéséről közvetlen megfigyeléssel, valamint anyai kérdőívek segítségével gyűjtöttünk információt. 7.5 éves korban három kísérleti helyzetet alkalmaztunk. A figyelmi működést az *Attention Network Test (ANT)*<sup>14</sup> segítségével mértük fel, amely egy 20-30 perces, gyermekek számára adaptált számítógépes teszt. Lehetővé teszi a három figyelmi rendszer, a mozgósítás, az orientáció, valamint a kivitelezés ellenőrzése külön tanulmányozható. Az egyes figyelmi rendszerek működési hatékonyságát reakcióidőkkel jellemezzük. A jutalom késleltetésének képességét a *Mischel-féle paradigmában*<sup>15</sup> teszteltük. Ebben a gyermek választási helyzetbe kerül: kisebb vagy nagyobb jutalmat választhat. Az előbbi azonnal megkapja, míg az utóbbit csak később, a gyermek számára kiszámíthatatlan időpontban. A nagyobb jutalom választása esetén a gyermek egyedül marad a kísérleti szobában (a jutalom jelenlétében), ahol egy csengővel jelezheti a kísérletvezetőnek, ha nem bírja tovább a várakozást. A döntéshozatalt és tervezést az *Iowa kártyajáték*<sup>16</sup> alkalmazásával vizsgáltuk. A kártyajáték során a gyerekek kisebb és nagyobb nyereséget, illetve veszteséget jelentő kártyapakliból húzhatnak lapokat saját választásuk szerint úgy, hogy végül minél nagyobb legyen a nyereségük.

A temperamentumról és viselkedési problémákról anyai kérdőívekkel nyertünk információt. A Rothbart-féle Gyermekkori viselkedési kérdőív (CBQ)<sup>17</sup> a temperamentum teljes tartományát leírja. Az anyák konkrét viselkedések előfordulási gyakoriságát jellemzik 7-fokú skálán. A viselkedési problémák jellemzésére 3 kérdőívet alkalmaztunk: a Gyermekviselkedési Kérdőívet<sup>18,19</sup> (Child Behavior Checklist, CBCL), a Képességek és nehézségek kérdőívet (SDQ)<sup>20</sup>, valamint a figyelemhiányos hiperaktivitás szindrómára jellemző viselkedéseket egészséges populációban detektálni képes SWAN<sup>21</sup> kérdőívet.

## **RÉSZLETES SZAKMAI BESZÁMOLÓ**

### **I. Módszertani eredmények**

A jelen kutatásban több kísérleti módszer magyarországi bevezetése is megtörtént. Sikeresen alkalmaztuk mindhárom tervezett paradigmát: a figyelmi működést vizsgáló ANT-ot, a jutalom késleltetésének képességét mérő Mischel-féle paradigmát, és a döntéshozatalt és tervezést felmérő Iowa kártyajátékot. A késleltetett jutalmi helyzet értékelésére a szakirodalmi eredményekből merítve, de azt kiegészítve Tóth Hajnalka szakdolgozóval közösen új értékelő rendszert dolgoztunk ki<sup>22</sup>.

### **II. A 7.5 és 6 éves kori adatok összefüggései**

1. Az önszabályozás fejlődését kívántuk nyomon követni a késleltetett jutalmi helyzetben. Azt feltételeztük, hogy ez a képesség összefüggést mutat a kivitelező figyelem működésével, tehát azok a gyerekek, akik gyengébb teljesítményt nyújtanak a figyelmi tesztben, különösen a kivitelezés kontrolljában, rövidebb ideig képesek jutalomra várni. Az eredmények ezt nem támasztották alá. Ugyancsak feltételeztük az önszabályozás és a kártyajátékban a kedvező stratégia alkalmazásának összefüggését. A jutalomra való várakozás és a kedvező stratégia választása között gyenge korrelációt ( $r=0.24$ ) mutattunk ki: minél tovább tudott egy gyermek várakozni, annál nagyobb nyereséget ért el a kártyajáték során. A kedvezőbb stratégiát alkalmazó gyerekek gyorsabban voltak képesek mozgósítani a figyelmüket a számítógépes figyelemvizsgálatban ( $r=-0.31$  és  $-0.27$ , a stratégiai játék első és második felében).

A temperamentum (CBQ faktorok) nem függött össze sem a jutalomra való várakozás időtartamával, sem pedig a kártyajátéknál a kedvező stratégia alkalmazásával. A számítógépes teszt segítségével jellemzett orientáció viszont mérsékelt negatív korrelációt mutat ( $-0.36$ ) a negatív affektivitás temperamentum faktoral. Ez az összefüggés alátámasztja Rothbart és Posner elméletét, miszerint a jó figyelmi működés hozzájárul a negatív érzelmi állapotok szabályozásához.

2. A jutalomra való várakozás alatt mutatott viselkedéselemek előfordulása alapján várakozási stratégiákat tudtunk elkülöníteni. A gyermekek egy része *passzívan* viselkedett a várakozás alatt, míg egy másik csoportjuk valamilyen, nem a jutalomra irányuló *tevékenységgel* igyekezett magát elfoglalni. A harmadik csoportba azok a gyermekek tartoznak, akik nagyon sokat néztek a *jutalomra*, nem terelték figyelmüket valamilyen más cselekvésre, vagy váltak *passzívvá*. Ugyan gyakran próbálkoztak verbális

öngátlással, azonban mégsem tudták figyelmüket hatékonyan elterelni a jutalomról. Ez a jutalomfókuszú csoport szignifikánsan rövidebb ideig volt képes várakozni, mint az előző két csoport.

A különböző viselkedési stratégiát mutató gyermekek azonban nem különböztek a másfél évvel korábban CBCL segítségével mért problémapontszámokban. A SWAN figyelemzavaros hiperaktivitás tüneteit felmérő kérdőív hiperaktivitás skáláján tendencia erősségű nem-csoport interakció adódott. A *jutalomfókuszú* lányok mutattak legkevesebb hiperaktivásra utaló viselkedést (kevesebbet a *tevékeny* lányoknál és a *jutalomfókuszú* fiúknál).

7.5 éves korban a Képességek és Nehézségek Kérdőív (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ) segítségével mértük a viselkedési problémákat. A csoportok egyetlen skálán különböztek egymástól: a *jutalomfókuszú* gyerekek több kortárskapcsolati problémáról számoltak be, mint a *tevékeny* vagy *passzív* gyerekek.

A várakozási stratégia alapján képzett csoportok sikeressége a kártyajátékban nem különbözött.

3. A kísérleti helyzetekben (Mischel-féle paradigma, számítógépes figyelmi teszt és a stratégiai kártyajáték) gyengébb teljesítményt nyújtó gyermekekről feltételeztük, hogy édesanyjuk több viselkedési problémáról számol be.

A 6 éves hiperaktivitás (SWAN) gyenge korrelációt mutatott a számítógépes tesztben mért kivitelező kontrollal. Azok a gyermekek, akik több hiperaktív viselkedést mutattak, nagyobb reakcióidővel reagáltak a figyelmet elterelő ellentétes ingerekre ( $r=0.23$ ). A CBCL társas problémák skálája mérsékelt összefüggést mutatott a figyelem mozgósításával ( $r=0.28$ ). 7.5 éves korban az SDQ pozitív társas (proszociális) viselkedés skálája mutatott összefüggést az orientáció sebességével ( $r=0.26$ ).

A 6 éves korban SDQ-val mért nagyobb viselkedési probléma és összesített probléma pontszám rövidebb várakozási idővel járt együtt ( $r = -0.25$  és  $-0.26$ ) a késleltetett jutalmi helyzetben.

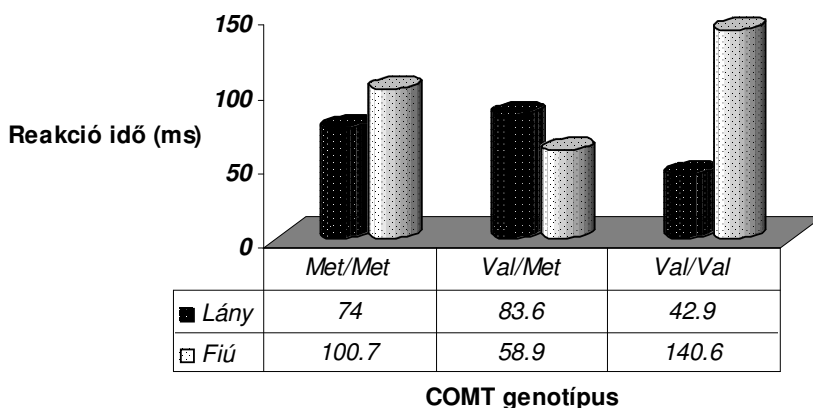
### **III. A viselkedési adatok genetikai asszociációi**

#### **1. A számítógéppel vezérelt kísérletben mért figyelem genetikai asszociációi**

A figyelem három komponense (figyelem mozgósítása, orientáció, kivitelező figyelem) esetében gén-nem és gén-gén interakciókat is azonosítottunk.

Az orientáció sebességét a gyermek nemének és a COMT genotípusnak az interakciója befolyásolta. A Val/Val genotípusú fiúk mutatták a leglassabb orientációt: reakcióidejük szignifikánsan hosszabb volt, mint az azonos genotípusú lányoké, vagy a Val/Met genotípusú fiúké.

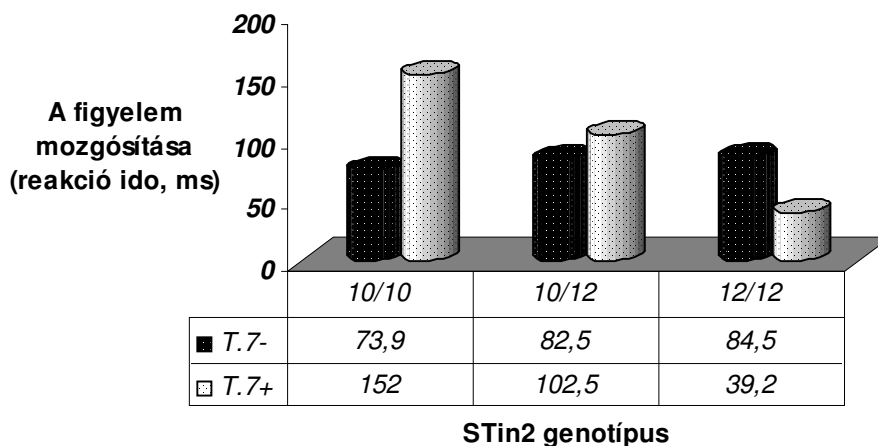
#### **A COMT genotípus és a gyermek nemének hatása az orientáció gyorsaságára**



A figyelem mozgósításával kapcsolatban gén-gén interakciót mutattunk ki: a szerotonin transzporter STin2 genotípusa és a DRD4 gén haplotípusa együttesen befolyásolta a figyelmet. Azoknál a gyerekeknél, akik rendelkeztek a DRD4 gén 7-szeres ismétlődésű allél és a promotor régió a -521 lokuszában a T allél által meghatározott haplotípusával (T.7+ haplotípus), a 10-szeres ismétlődésű STin2 allél jelenléte fokozatosan növeli a reakcióidőt. Ennek eredményeképpen, a homozigóta STin2 (10/10 és 12/12) genotípusú csoportokban ellentétes irányú a DRD4 haplotípus és a figyelem mozgósításának összefüggése. Ez

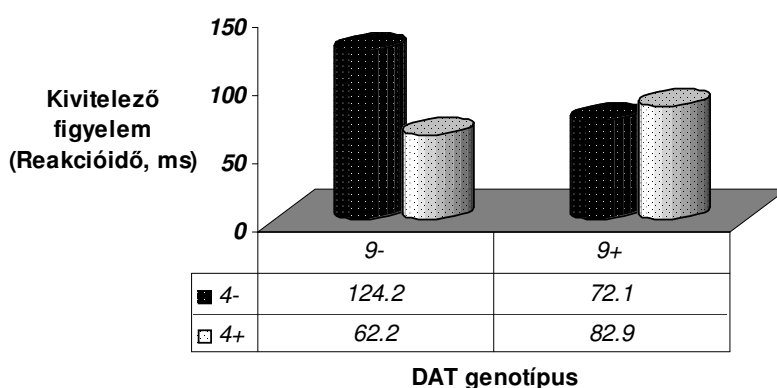
összhangban van a dopamin és szerotonin rendszerek reciprok kapcsolatát leíró ideglettani eredményekkel<sup>23</sup>. A két monoamin rendszer kölcsönösen gátolhatja egymást (pre- vagy posztzinaptikusan, a sejttesten vagy a projekciós területeken).

### A szerotonin transzporter gén 2. intron és a DRD4 gén haplotípus hatása a figyelem mozgósítására



A kivitelező figyelemmel a dopamin transzporter (DAT1) és a monoaminoxidáz A (MAOA) genotípusok kombinációja mutatott szignifikáns összefüggést. Azok a gyerekek leglassúbbak az egymásnak ellentmondó információk feldolgozásában, akikből hiányzik mind a DAT gén 9-szeres, mind a MAOA gén 4-szeres ismétlődésű allélja. Az eredmény összhangban van korábbi, felnőtteken kimutatott genetikai asszociációk mintázatával: ott a MAOA és DAT gének főhatását írták le<sup>24</sup>. A MAOA 4-szeres alléljának hiányában, és a DAT 10-szeres alléljának jelenlétében a kísérleti személyek kevésbé hatékonyan válaszoltak ellentmondó ingerekre.

### A dopamin transzporter és a monoamin-oxidáz A együttes hatása a kivitelező figyelemre



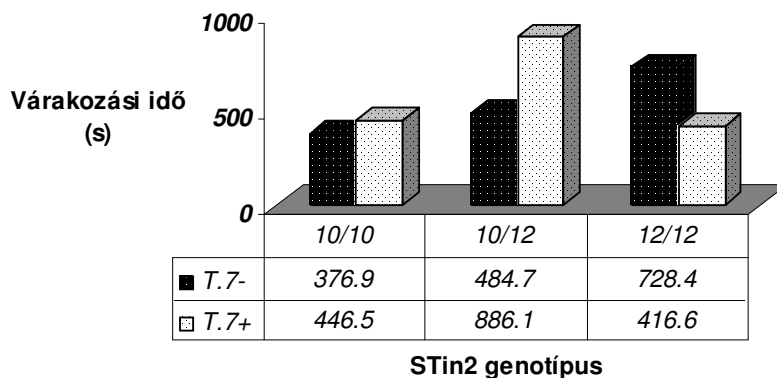
## 2. A késleltetett jutalomra való várakozás genetikai asszociációi

A késleltetés esetében gén-gén interakciós hatásokat mutattunk ki a szerotonin transzporter és a DRD4 gének polimorfizmusai között. A DRD4 gén két polimorfizmusából képzett haplotípus<sup>b</sup> és a szerotonin transzporter intronjának hosszúságpolimorfizmusa (STin2) együttesen befolyásolja a várakozás képességét. Azok a gyerekek tudtak a jutalomra legtovább várni, akik egyidejűleg rendelkeztek a DRD4 T.7+ haplotípusával és a

<sup>b</sup> Hasonló összefüggést kapunk akkor is, ha nem a komplex DRD4 haplotípust, hanem csak a DRD4 hosszúságpolimorfizmus genotípusát vonjuk be az elemzésbe.

STin2 heterozigóta (10/12) genotípusával. Azoknál a gyerekeknél, akik nem hordozták a T.7+ haplotípust, a STin2 12-szeres ismétlődésű alléljának jelenléte növelte a várakozás idejét.

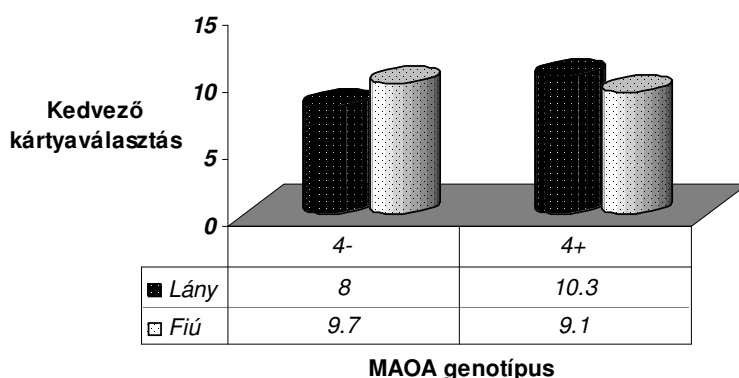
### Várakozási idő a DRD4 haplotípus és a STin2 genotípus függvényében



### 3. A stratégiai kártyajáték eredményességének genetikai asszociációi

A kedvező kártyaválasztásban MAOA genotípus-nem interakciós hatást mutattunk ki. Az első 20 választás során a legtöbb kedvező kártyaválasztást a 4-szeres ismétlődésű alléllal rendelkező lányoknál figyeltük meg (a 4+ genotípusú lányok több „jó” kártyát húztak, mint a 4- genotípusú lányok, és a 4+ genotípusú fiúk). Klinikai és egészséges felnőttek mintákon a szerotonin és a dopamin szintet befolyásoló transzporterek és metabolizáló enzimek hatását vizsgálták hasonló paradigmában. A COMT és a MAOA gének polimorfizmusainak, valamint az 5-HTTLPR szignifikáns hatását mutatták ki. Ugyan nemi különbségről nem számoltak be, de a MAOA gén magas aktivitású 4-szeres ismétlődésű allélja esetében a kártyajáték során javult a kísérleti személyek teljesítménye<sup>25</sup>, ami összhangban van az általunk a lányok almintájára kapott eredménnyel.

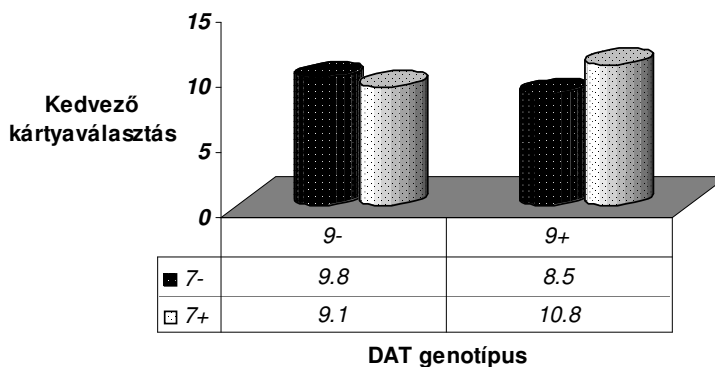
### A nem és a MAOA genotípus együttes hatása a kedvező kártyaválasztásra



A második 20 kártya stratégiai választásának sikerességében két gén-gén interakciót mutattunk ki.

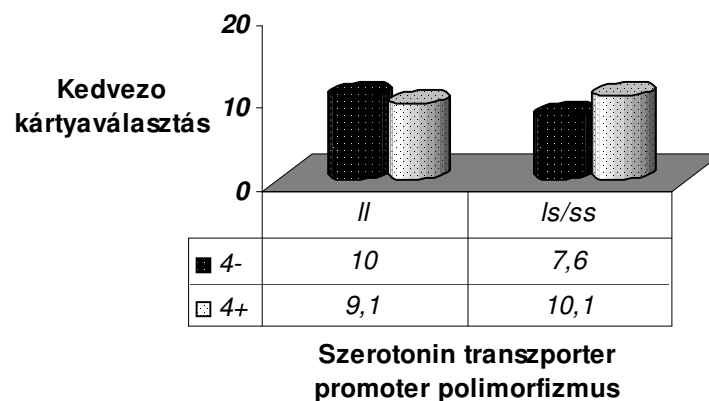
A dopaminerg hatás a DRD4 és DAT genotípusok interakciójában mutatkozott meg. Azok a gyerekek választottak legsikeresebben, akik mind a DAT 9-szeres, mind pedig a DRD4 7-szeres ismétlődésű alléljával is rendelkeztek. Ez az eredmény arra utal, hogy alacsonyabb dopamin-szint és alacsonyabb szintű dopaminerg jelátvitel mellett jobb stratégiai tanulás történik. Ez az eredmény összhangban van annak a felnőtteken végzett vizsgálatnak az eredményével, amelyben a COMT Val/Val genotípusú (tehát a feltehetően alacsonyabb dopamin szinttel rendelkező) személyek mutattak hatékonyabb stratégiát<sup>26</sup>.

### A DAT és a DRD4 r7 együttes hatása a kedvező kártyaválasztásra a második 20 húzás során



A MAOA és az 5-HTTLPR genotípusok interakciója esetében kérdéses, hogy pontosan milyen mechanizmus(ok)on keresztül érvényesül a hatás, mivel az MAOA mind a szerotonint, mind (kisebb mértékben) a dopamint is bontja. Azok a gyerekek választottak legkevesebbszer kedvezően, akik rendelkeztek a szerotonin transzporter rövid alléljával, és nem rendelkeztek a MAOA gén 4-szeres ismétlődésű alléljával. Ez a genotípus kombináció feltételezhetően magasabb szerotonin szintet eredményez (kevesebb transzporter molekula, valamint kevésbé hatékony bontóenzim). Felnőtt vizsgálatokban szintén a magasabb szerotonin-szint eredményességet csökkentő hatását írták le<sup>25,27</sup>.

### A MAOA és a szerotonin transzporter promoter polimorfizmusának együttes hatása a kedvező kártyaválasztásra az utolsó 20 húzás során



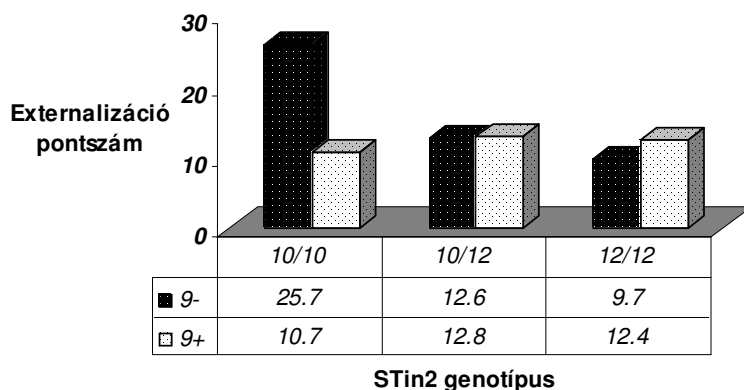
## 2. Agresszió, impulzivitás és viselkedési problémák (6 éves kori CBCL és Gyermekkori viselkedési kérdőív)

2.1. A *CBCL* skálák segítségével mért viselkedési problémák közül genetikai hatás csak az externalizáció, illetve az agresszió esetében volt kimutatható.

A COMT genotípus önálló főhatást gyakorolt mindkét változóra. Azok a gyerekek, akik heterozigóták, kevesebb externalizációt, illetve agressziót mutattak, mint a Val/Val homozigóták.

Az externalizációval kapcsolatban egy gén-gén interakciót is megfigyeltünk a szerotonin és dopamin transzporterek génjei között. Azok a gyerekek mutatták a legtöbb externalizációra utaló viselkedést, akiknek a homozigóta 10/10 STin2 genotípus mellett nincs 9-szeres ismétlődésű DAT alléljük.

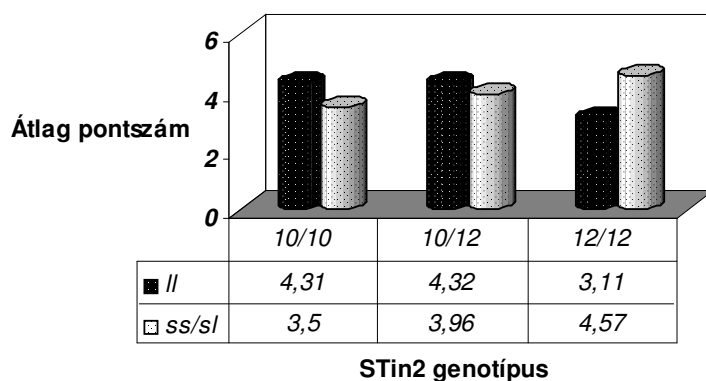
### A STin2 és a DAT genotípusok együttes hatása az externalizációra



2.2. A *Gyermekkori viselkedési kérdőív* impulzivitás skálájával kapcsolatban kimutattuk a COMT gén önálló főhatását. Azok a gyerekek, akik homozigóták a Met allélra, 6 évesen kisebb mértékű impulzivitást mutattak.

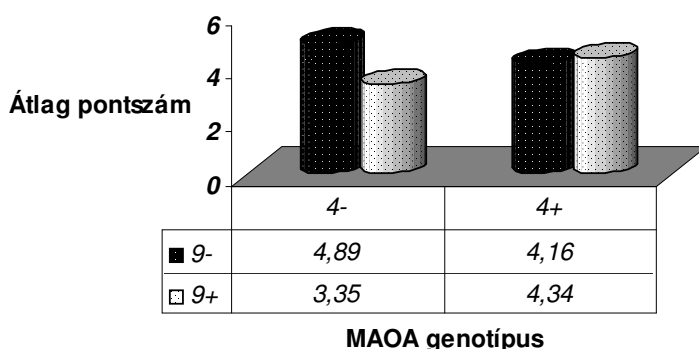
A főhatáson túl gén-gén interakciókat is azonosítottunk. Kimutattuk a szerotonin transzporter gén általunk vizsgált két polimorfizmusának (5-HTTLPR, STin2) interakcióját. Azok a gyerekek, akik rendelkeztek az 5-HTTLPR rövid alléljával és homozigóta 12/12 volt a STin2 genotípusuk, impulzívabbak voltak azoknál a gyerekeknél, akiknél a homozigóta 12/12 genotípus az 5-HTTLPR homozigóta hosszú genotípusával párosult, és azoknál, akiknek a STin2 genotípusra heterozigóták.

### A szerotonin transzporter gén polimorfizmusainak együttes hatása az impulzivitásra



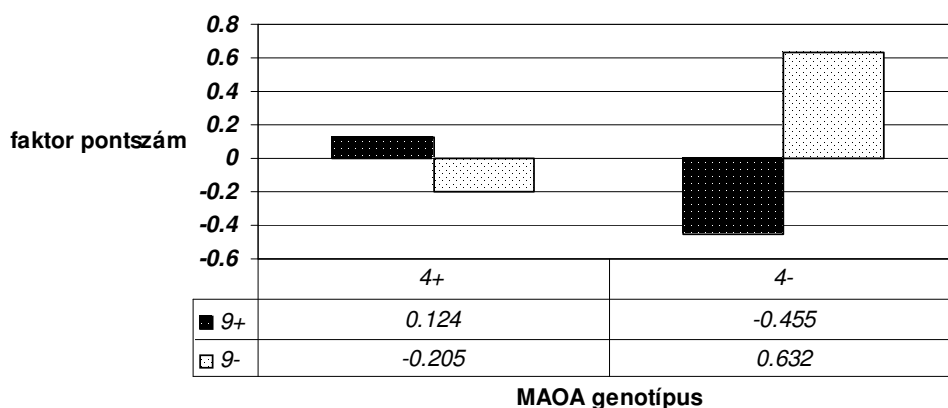
Az impulzivitás mértékével a MAOA és a DAT genotípusok együttes hatása is összefüggött. Azok a gyerekek a legkevésbé impulzívak, akik nem rendelkeznek a MAOA 4-szeres ismétlődésű alléljával, de rendelkeznek a DAT 9-szeres ismétlődésű alléljával. Azok a gyerekek a legimpulzívabbak, akik sem a MAOA 4-szeres ismétlődésű, sem pedig a DAT 9-szeres ismétlődésű alléljával nem rendelkeznek. Az ő esetükben magasabb dopamin és szerotonin szinteket feltételezhetünk.

### A MAOA és a DAT genotípusok együttes hatása az impulzivitásra



A skálákból képzett faktorok közül az extraverzió/lendületesség faktorra szintén a MAOA és DAT genotípusok együttes hatása érvényesül. Azok a gyerekek a leglendületesebbek, akik sem a MAO-A 4-szeres ismétlődésű, sem pedig a DAT 9-szeres ismétlődésű alléljával nem rendelkeznek.

### A MAOA és a DAT genotípusok együttes hatása az extraverzió/lendületesség faktorra



A temperamentum egyéb jellemzőin is kimutattunk genetikai hatásokat. A negatív emocionalitással kapcsolatban a szerotonin transzporter gén polimorfizmusainak önálló főhatásai voltak szignifikánsak. Azok a gyerekek mutatták a legtöbb negatív érzelmet, akik a STin2 12/12 genotípusával, vagy az 5-HTTLPR homozigóta hosszú genotípusával rendelkeztek.

### III. A BCsV korábbi szakaszaiból származó adatokkal várt összefüggések:

#### *1. A korai temperamentum szerepe a gyermekkori viselkedésben*

Nem vártunk egyszerű összefüggést a csecsemőkori temperamentum és a gyermekkori figyelmi/viselkedési problémák között a szülői gondozás minőségének és környezeti hatásoknak a fejlődési folyamatot befolyásoló szerepe miatt. Várakozásainknak megfelelően mérsékelt korrelációt mutattunk ki a csecsemőkori (12 hónaposan felvett) Csecsemő Viselkedési Kérdőív temperamentum skálából faktorelemzéssel létrehozott pozitív és negatív emocionalitás valamint a 6 éves temperamentum (Gyermekekori Viselkedési Kérdőív) között. Nagyobb mértékű csecsemőkori pozitív emocionalitás esetén a gyermekek 6 éves korban jobb gátló kontrollt ( $r=0.32$ ), több mosolyt ( $r=0.22$ ) mutattak, jobban élvezték az alacsony intenzitású stimulusokat ( $r=0.24$ ) és jobb volt az önszabályozásuk ( $r=0.32$ ). A csecsemőkori negatív emocionalitás fordított arányban állt a 6 éves kori gátlókontrollal ( $r=-0.25$ ), nyugtathatósággal ( $r=-0.25$ ) és önszabályozással ( $r=-0.26$ ), valamint egyenesen arányos volt a félelemmel ( $r=0.28$ ), félénkséggel ( $r=0.26$ ), negatív emocionalitással ( $r=0.34$ ) és haraggal ( $r=0.25$ ).

A csecsemőkori negatív emocionalitás pozitívan korrelált a gyermekkori hiperaktivitással (SDQ, 6 éves,  $r=0.27$ ), érzelmi tünetekkel (SDQ, 6 éves,  $r=0.26$ ), teljes probléma pontszámmal (SDQ, 6 éves,  $r=0.30$ ),



valamint a CBCL segítségével mért internalizációval ( $r=0.22$ ) és externalizációval ( $r=0.23$ ). A csecsemőkori pozitív emocionalitás fordítottan arányos a későbbi figyelmi problémákkal (SWAN, 6 éves,  $r= -0.24$ ), viselkedési problémákkal (SDQ, 6 éves,  $r= -0.30$ ), kortárs kapcsolati problémákkal (SDQ, 6 éves,  $r= -0.25$ ) és teljes probléma pontszámmal (SDQ, 6 éves,  $r= -0.26$ ). A várakozásoknak megfelelően azonban pozitív a korreláció a proszociális viselkedéssel (SDQ, 7.5 éves,  $r=0.24$ ).

A csecsemőkori temperamentum nem mutatott összefüggést a 7.5 éves korban laboratóriumi helyzetekben megfigyelt viselkedéssel.

Feltételeztük, hogy a temperamentum életkori változásának mintázata összefüggésben lehet a gyermekkori jellemzőkkel. Ahhoz, hogy ezt vizsgálhassuk, a csecsemő és gyermekkori temperamentum faktorok segítségével klasztereket hoztunk létre. Az így kapott 4 csoport jelentősen eltért az életkori mintázatokban. Az első csoportban konzisztensen dominált a negatív emocionalitás és ezek a gyerekek 6 évesen gyengébb önszabályozást mutattak („konzisztens negatív”). A második csoportot minden életkorban a negatív emocionalitás alacsony szintje és 6 évesen a legjobb önszabályozás jellemezte („jó önszabályozás”). A harmadik csoport csecsemőkori magas pozitív, gyermekkori magas negatív emocionalitást mutatott („pozitívból negatív”). A negyedik csoportot csecsemőkori alacsony emocionalitás (pozitív és negatív), gyermekkori viszonylag alacsony önszabályozás, és a legmagasabb extraverzió/lendületesség jellemezte („magas extraverzió”).

Az egyes klaszterekbe tartozó gyerekek nem különböztek a számítógépes tesztben mért figyelmi jellemzőkben, vagy a jutalomkésleltetési képességükben. Az első 20 kártyahúzás stratégiai sikerességét a nem és a klaszterbe tartozás együttesen befolyásolta. A jó önszabályozású és a magas extraverzióval jellemezett gyerek csoportjaiban a lányok több jó választást mutattak.

A temperamentum alapú klaszterekben eltért a különféle, 6 éves korban mért problémák gyakorisága, intenzitása. A SWAN kérdőívvel mért figyelemhiány és hiperaktivitás tünetekben szignifikáns csoport-hatás érvényesült. A jó önszabályozással jellemezett csoport kevesebb figyelemhiányos tünetet mutatott, mint a konzisztensen negatív és a magas extraverziójú csoportok. A jó önszabályozású csoportban kevesebb hiperaktivásra utaló viselkedést figyeltek meg az anyák, mint a magas extraverziójú csoportban. Ugyancsak szignifikáns a csoport-hatás az SDQ kérdőív skáláin. A jó önszabályozású gyerekeknek alacsonyabb a hiperaktivitás pontszáma, mint a konzisztensen negatív emocionalitású és a magas extraverziójú gyerekeknek. A jó önszabályozású és a magas extraverziójú gyermekek kevesebb érzelmi tünetet mutatnak, mint a konzisztensen negatív emocionalitású és a pozitívból negatívba váltó gyermekek csoportjai. A jó önszabályozás szintén védőfaktor lehet a viselkedési problémák megjelenésével szemben, mivel ez a gyerekcsoport kevesebb ilyen problémát mutatott, mint a konzisztensen negatív és a magas extraverziójú gyerekek. A konzisztensen negatív emocionalitású gyerekek több kortárskapcsolati problémát mutattak, mint a magas extraverziójú gyerekek, míg a jó önszabályozású gyerekeket az előző két csoportnál több proszociális viselkedés jellemezte. A CBCL vizsgált skáláin szintén szignifikáns volt a temperamentum klaszterek hatása. A magas önszabályozású és a magas extraverziójú gyerekek kevesebb internalizációs problémát mutattak, mint a konzisztensen negatív emocionalitású, és a pozitívból negatívba váltó gyermekek. A jó önszabályozással kevesebb externalizációs probléma (főképp agresszivitás) járt, mint a konzisztens negatív emocionalitással és magas extraverzióval.

Láthatjuk tehát, hogy a jó önszabályozási képesség, és konzisztensen alacsony negatív affektivitás sikeres kombinációt jelent a gyermekkori viselkedési problémák elkerülésében. Ugyancsak megfigyelhető, hogy eltérő életkori változás-mintázat eltérő típusú problémákkal párosul. Ez arra utal, hogy az optimális korai fejlődés biztosítása lecsökkenti a gyermekkori pszichopatológia kialakulásának valószínűségét.

### **3. Az anya-csecsemő és anya-gyermek kötődés szerepe a gyermekkori viselkedésben**

a. A biztonságos vagy bizonytalan kötődés kontinuitása (csecsemőkori és 6 éves kor között) nem függött össze a viselkedési problémák 6 éves kori megjelenésével, illetve a kísérleti helyzetekben mutatott viselkedéssel.

b. A csecsemő- és gyermekkori között a dezorganizált kötődés kontinuitása csak tendencia erősségű, a gyermek neme által moderált összefüggést mutatott azzal, hogy mennyi ideig voltak képesek a gyerekek a késleltetett jutalomra várni. Azok a lányok vártak a leghosszabb ideig, akiknél a dezorganizált kötődés nem mutatott folytonosságot. A kártyajáték előnyös stratégiájával és a figyelmi működéssel nem mutatott összefüggést a dezorganizált kötődés stabilitása. Ugyancsak nem függött össze a kötődés kontinuitása a viselkedési problémák megjelenésével. Megvizsgáltam, vajon az egyidejű dezorganizált kötődés figyelembe

vétele befolyásolja-e a temperamentum életkori változásán alapuló klaszterekben a viselkedési problémákat, de a fentebb részletezett összefüggéseken kívül újabbakat nem találtam.

#### **IV. Összefoglalás**

Kutatásunkban a kora gyermekkori viselkedési problémák kialakulását befolyásoló tényezők vizsgálatát tűztük ki célul. Ennek érdekében csecsemőkortól nyomon követtük a temperamentum alakulását, valamint a gondozói környezet hatását, amit a kötődési kapcsolat minőségével jellemeztünk. Ugyancsak vizsgáltuk a csecsemő saját genotípusának hatását.

Mérsékelt összefüggést találtunk a hat éves korban kísérleti helyzetben mért figyelmi, stratégiai, és jutalomkésleltetési képesség, valamint a gyermek temperamentuma és a viselkedési problémák tünete között. A korreláció mértéke nem meglepő, hiszen komplex viselkedéseket vizsgáltunk. Azok a gyermekek, akik kedvezőbb stratégiai döntéseket hoztak, hosszabb ideig várhoztak a jutalomra és gyorsabban mozgósították a figyelmüket. Az orientáció sebessége csökkent a negatív affektivitás növekedésével. Több hiperaktív viselkedés együtt járt a figyelem kísérleti elterelhetőségével. Több viselkedési és egyéb problémával jellemezhető gyermekek rövidebb ideig voltak képesek a jutalomra várakozni.

Mind a megfigyelt, mind a kérdőívvel mért viselkedések esetében sikeresen írtunk le molekuláris genetikai asszociációkat, amelyek többsége gén-gén kölcsönhatást jelentett.

A számítógépes figyelemteszt esetében azok a genotípusok párosultak rosszabb teljesítménnyel, amelyeknél magasabb dopamin és szerotonin szintet feltételezhetünk (COMT Val/Val, STin2 10/10 genotípusok, DAT 10-szeres allél hiánya, MAOA 4-szeres allél hiánya). Párhuzam vonható a nemzetközi szakirodalomban egy nagyobb felnőtt mintán leközölt eredményekkel. Gyermekek esetében eddig csak egy túlságosan kis elemszámú mintán próbáltak meg genetikai hatást azonosítani, így eredményeink újdonságot jelentenek a fejlődépszichológia számára.

A nyereség maximalizálásához stratégiai döntést igénylő feladat során a kognitív teljesítmény mellett az érzelmszabályozás befolyását is feltételezhetjük. Ennek megfelelően, olyan genotípusú gyermekek mutattak jobb teljesítményt, akiknél alacsonyabb dopamin és szerotonin szintek feltételezhetők (MAOA 4-szeres allél jelenléte, DAT 10-szeres allél jelenléte, STin2 10/10 genotípus, DRD4 7-szeres ismétlődésű allél jelenléte). Tudomásunk szerint a szakirodalomban gyermekek esetében ez az első genetikai asszociációvizsgálat ilyen paradigmával.

A jutalom késleltetésének képességében szintén a dopaminerg jelátvitelt befolyásoló DRD4 gén és a szerotonerg tónust módosító STin2 polimorfizmus szerepét mutattuk ki.

Eredményeink azt sugallják, hogy az agresszió, impulzivitás és externalizáció mértékét szintén a szerotonerg és a dopaminerg rendszerek interakciója befolyásolja. Több változó esetében is kimutatható az MAOA gén hatása, ami megfelel a szakirodalomban leközölteknek. A MAOA gén (korai bántalmazó környezetben) több különböző mintában is összefüggést mutatott a túlzott agresszió és az externalizáció kialakulásának valószínűségével<sup>28</sup>. A szerotonerg hatás mechanizmusával, különösen a MAOA enzimmel kapcsolatban felmerül annak a lehetősége, hogy nem az aktuális szerotonin-szint befolyásolásán keresztül hat<sup>c</sup>, hanem a perinatális agyfejlődést befolyásolja.

A genetikai asszociációk rávilágítottak a különböző viselkedések ideglettani szabályozásában megmutatózó átfedésekre, ami hozzájárul a fenotípusok korrelációjának magyarázatához.

A temperamentum stabilitása várokozásainknak megfelelően mérsékelt. A változás mintázata azonban összefüggést mutat a viselkedési problémák kialakulásával. A csecsemőkori pozitív emócionális és figyelem inkább protektív faktort, a korai negatív emócionális viszont inkább rizikó tényezőt jelent a fejlődés szempontjából.

Noha vártuk a kötődés (disz)kontinuitásának hatását, ezt nem tudtuk kimutatni sem a viselkedés normális variabilitásával, sem pedig a gyermekkori viselkedési problémák tüneteivel kapcsolatban.

#### *Előkészületben lévő publikációk*

Gyermekkori viselkedési problémák felismerésének lehetőségei rövid kérdőívvel II: Az ADHD szimptomák és normális viselkedés kérdőív (SWAN) magyar változata.

<sup>c</sup> noha az anterior cingulum szabályozásában kimutattak szerotonerg hatást, valamint a 4-szeres allél hiányában alacsonyabb prefrontális cortex aktivitást

Gene-gene interactions influence strategic decision-making in the IOWA Gambling Task in a normal child sample  
Serotonergic and dopaminergic modulation of executive attention in children.

## Irodalom

- <sup>1</sup> Goldman, L.S., Genel, M., Bezman, R.J., Slanetz, P.J. (1998) Diagnosis and treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs. American Medical Association, *JAMA*, 279:1100-1107.
- <sup>2</sup> Hill, J. (2002) Biological, psychological and social processes in the conduct disorders. *J. Child Psych. Psychiatr.*, 43:133-164.
- <sup>3</sup> Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K., Harrington, R. (1999) Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br. J. Psychiatry*, 174:105-111.
- <sup>4</sup> Simonoff, E. (2001) Genetic influences on conduct disorder. In J. Hill, B Maughan (szerk) *Conduct disorder in Childhood and adolescence*, Cambridge, CUP, 204-234.
- <sup>5</sup> DiLalla, L.F. (2002) Behavior genetics of aggression in children: Review and future directions. *Developmental Review*, 22(4):593-622.
- <sup>6</sup> Seroczynski, A.D., Bergeman, C.S., Coccaro, E.F. (1999) Etiology of the impulsivity/aggression relationship: Genes or environment? *Psychiatry Research* 86:41-57.
- <sup>7</sup> Seguin, J.R., Boulerice, B., Harden, P.W., Tremblay, R.E., Pihl, R.O. (1999) Executive functions and physical aggression after controlling for Attention Deficit Hyperactivity Disorder, general memory and IQ. *J. Child Psych. Psychiatr.*, 40:1197-1208.
- <sup>8</sup> Davidson, R.J., Putnam, K.M., Larson, C.L. (2000) Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation – a possible prelude to violence. *Science*, 289:591-594.
- <sup>9</sup> Virkkunen, M., Goldman, D., Nielsen, D.A., Linnoila, M. (1995) Low brain-serotonin turnover rate (low CSF 5 HIAA) and impulsive violence. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 20(4):271-275.
- <sup>10</sup> Kruesi, M.J.P., Hibbs, E.D., Zhan, T.P. Keysor, C.S., Hamburger, S.D. Bartko, J.J., Rapoport, J.L. (1992) A two-year prospective follow-up study of children and adolescents with disruptive behaviour disorders. *Arch. General Psychiatry*, 49:429-435.
- <sup>11</sup> Fan, J., McCandliss, B.D., Sommer, T., Raz, A., Posner, M.I. (2001) Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J. Cogn. Neurosci.*, 14:340-347.
- <sup>12</sup> Tzschentke, T.m. (2001) Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog. Neurobiol.*, 63:241-320.
- <sup>13</sup> Mischel, W., Shoda, Y. and Rodriguez, M.L. (1989): Delay of gratification in children. *Science*, 244, 933-938.
- <sup>14</sup> Rosario Rueda, M., Fan, J., McCandliss, B.D., Halparin, J.D., Gruber, D.B., Pappert Lercari, L., Posner, M.I. (2004) Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychologia*, 42:1029-1040.
- <sup>15</sup> Mischel, W., Shoda, Y. and Rodriguez, M.L. (1989): Delay of gratification in children. *Science*, 244, 933-938.
- <sup>16</sup> Garon, N., Moore, C. (2004) Complex decision-making in early childhood. *Brain and Cognition*, 55:158-170.
- <sup>17</sup> Putnam, S.P. (2003) Development and Assessment of Short and Very Short Forms of the Children's Behavior Questionnaire. Biennial meeting of Society for Research in Child Development, Tampa, FL.
- <sup>18</sup> Achenbach, T.M. (1991) *Manual for the Child Behavior Checklist*, 4-18 d 1991 profile. kézikönyv, University of Vermont, Dept. of Psychiatry.
- <sup>19</sup> Gádoros, J. (1995) Gyermekviselkedési Kérdőív, kézirat.
- <sup>20</sup> Birkás E, Lakatos K, Tóth I, Gervai J (2008). Gyermekkorai viselkedési problémák felismerésének lehetőségei rövid kérdőívvel I: A Strengths and Difficulties Questionnaire magyar változata. *Psychiatria Hungarica*, 23(5), 358-365.
- <sup>21</sup> Swanson, J. Schuck, S., Mann, M., Carlson, C., Hartman, K., Sergeant, J., Clevenger, W., Wasdell, M., McCleary, R. Categorical and dimensional definitions and evaluations of symptoms of ADHD: The SNAP and the SWAN Rating Scales. www.ADHD.net
- <sup>22</sup> Tóth, H. (2007) *A késleltetett jutalmazás vizsgálata 7.5 éves korban*. Szakdolgozat. ELTE PPK
- <sup>23</sup> Millan, M. J., Lejeune, F., Gobert, A. (2007) Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. *Journal of Psychopharmacology*, 14, 114-138.
- <sup>24</sup> Fossella, J., Sommer, T., Fan, J, Wu, Y., Swanson, J.M., Pfaff, D.W., Posner, M.I. (2002) Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neuroscience*, 3:14
- <sup>25</sup> Jollant, F., Buresi, C., Guillaume, S., Jaussent, I., Bellivier, F., Leboyer, M., Castelnau, D., Malafosse, A., Courtet, P. (2007) The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 144B(5):615-24.
- <sup>26</sup> Roussos, P., Giakoumaki, S.G., Pavlakis, S., Bitsios, P. (2008) Planning, decision-making and the COMT rs4818 polymorphism in healthy males. *Neuropsychologia*, 46(2), 757-63.
- <sup>27</sup> da Rocha, F.F., Malloy-Diniz, L., Lage, N.V., Romano-Silva, M.A., de Marco, L.A., Correa, H. (2008) Decision-making impairment is related to serotonin transporter promoter polymorphism in a sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *Behav Brain Res.*, 195(1):159-63.
- <sup>28</sup> Kaufman, J., Yang, B-Z., Douglas-Palumberi, H., Houshyar, S., Lipschitz, D., Krystal, J. H., Gelernter, J. (2004): Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 17316-17321.