

GENETIKAI HATÁSOK A KORAI KÖTŐDÉS FEJLŐDÉSÉBEN

Rövid cím: ugyanaz vagy GÉNEK ÉS KÖTŐDÉS

Gervai Judit^a, Tóth Ildikó^{a,b}, Lakatos Krisztina^a

^a MTA TTK Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézet

^b ELTE PPK Pszichológiai Intézet, Fejlődés- és Klinikai Gyermekpszichológia Tanszék

Email:

gervai.judit@ttk.mta.hu

toth.ildiko@ttk.mta.hu

lakatos.krisztina@ttk.mta.hu

Kapcsolattartó szerző:

Gervai Judit

MTA TTK KPI, 1519 Budapest, Pf. 286.

Telefon: +36-1-382-6817

Email: gervai.judit@ttk.mta.hu

ABSZTRAKT

Bowlby elmélete megjósolta, és a következő évtizedek számos empirikus vizsgálata bizonyította, hogy a korai kötődési viselkedés különféle mintázatainak megjelenését elsősorban a gondozói viselkedés érzékenységének eltérései okozzák. Metaelemzések szerint azonban ezek csak harmadát magyarázzák a kötődési viselkedés varianciájának. A gondozási környezet mellett az 1990-es években felmerült a csecsemők egyéni jellemzőinek, pl. temperamentumának befolyása is a kötődés fejlődésére. A molekuláris genetikai módszerek fejlődése a genetikai vizsgálatok érzékenységének növekedését eredményezte, és 2000-ben kutatócsoportunk publikált elsőként a csecsemőkori kötődés egyéni változatosságának háttérben álló specifikus génhatásokról.

Tanulmányunkban áttekintjük, hogy a humán genom projekt eredményeinek köszönhetően miként bővült tudásunk az elmúlt 15 év során. Az áttekintett kutatások fő kérdései, hogy a környezeti tényezők mellett mely gének mely változatai gyakorolnak befolyást a csecsemők kötődési viselkedésére, ezek hogyan befolyásolják a kötődés egyéni változatosságát, s milyen kölcsönhatásban lehetnek a környezeti tényezőkkel. Áttekintjük a bizonyítékokat, amelyek azt sugallják, hogy az idegrendszerben kifejeződő bizonyos gének különböző változatai hozzájárulhatnak a gondozói környezetre való eltérő csecsemőkori érzékenységhez (gén-környezet kölcsönhatások), továbbá hogy a gondozói viselkedés korai eltérései különbözőképpen befolyásolhatják egyes, a kötődés fejlődésében fontos gének működését (epigenetikai hatások).

Kulcsszavak: csecsemőkori kötődés; génpolimorfizmus; genetikai asszociáció-vizsgálat; dopamin D4 receptor, szerotonin transzporter, epigenetikai szabályozás, replikációs nehézségek

ABSTRACT

Bowlby's theory of attachment predicted, and subsequent empirical research has confirmed, that the development of different patterns of early attachment behaviour primarily depends on variations in the sensitivity of caregiving. However, according to meta-analyses, these caregiving variations account for only a third of the variance in infants' attachment behaviour. From the 1990s, it has been increasingly recognised that infants' individual characteristics, such as their temperaments, may influence the development of attachment. Methodological advances in the field of molecular genetics have increased the sensitivity of genetic studies and, in 2000, our research group was the first to publish evidence of specific genetic effects underlying the individual variability of infant attachment behaviour.

Below, we review the recent advances in knowledge arising from emerging findings of the Human Genome Project. The main questions addressed by the studies reviewed concern variants of specific genes that may affect infants' attachment behaviour. They also address the nature of the genetic influences and their potential interplay with environments. We review evidence suggesting that different alleles of specific genes that are preferentially expressed in the brain may contribute to infants' differential susceptibility to the caregiving environments (gene-environment interactions), and also that early differences in caregiving may differentially influence the expression of genes that are important for attachment development (epigenetic effects).

Keywords: infant attachment; gene polymorphism; genetic association study; dopamine D4 receptor; serotonin transporter; epigenetic regulation; replication difficulties

KORAI KÖTŐDÉS: EVOLÚCIÓS ALAPOK, EGYÉNI VÁLTOZATOSSÁG

Ma szinte fejlődéslelektani közhely, hogy a korai kötődés, vagyis a csecsemő és gondozója között az első életév folyamán kialakuló speciális, *személyre szóló* kapcsolat életfontosságú mind a kezdeti túlélés, mind a későbbi fejlődés szempontjából. A testi szükségletek kielégítésén túlmenően, a korai tapasztalatoknak jelentős alakító hatásuk van a gyermekek majdani lelki egészségére, közösségbe való beilleszkedésére és személyiségfejlődésére. John Bowlby (1969/1982) evolúciós gondolati keretben megfogalmazott kötődési elmélete szerint az emberi újszülött olyan összehangolt viselkedési mechanizmusokkal jön a világra, amelyek az evolúció során a túlélési esélyek növelésére szelektálódtak. A gyermek és gondozója közötti testi közelséget biztosító viselkedéseket rendes körülmények közt a kívülről észlelt veszélyhelyzet, illetve a belső stresszállapotok aktiválják. A kötődési kapcsolatok az első életév során a gondozókkal való mindennapi tapasztalatok alapján alakulnak ki. A csecsemők észlelik a jelzéseikre adott válaszok minőségét és megbízhatóságát, mentális reprezentációt alkotnak gondozóikról, saját személyükről és hatékonyságukról, ez pedig jelentős mértékben szabályozza viselkedésüket (bővebben Tóth, 2011).

A kötődési kapcsolatok változatossága

A csecsemők gondozóhoz való kötődésének egyéni változatossága viselkedésük megfigyelésével tanulmányozható, különösen olyan feszültséget keltő helyzetben, amelyben a testi közelséget kereső és fenntartó viselkedés aktiválódik. Az Idegen Helyzet Tesztet arra tervezték, hogy a csecsemők felderítő és kötődési viselkedése közötti egyénre jellemző egyensúlyt mérjék (Ainsworth & Wittig, 1969). Az egymást követő rövid epizódok során egy idegen személy belépése és közeledése, valamint a gondozó kétszeri, néhány perces távozása a csecsemőt általában feldúlja. A csecsemők eltérő viselkedése alapján azonosíthatók a párokra jellemző kötődési mintázatok, illetve e mintázatok esetleges dezorganizáltságának

mértéke. A *biztonságos* (B) kötődésű csecsemő érzelmi kommunikációja nyílt, képes a gondozóhoz fordulni biztonságért, majd távolodva újra felfedező útra indulni. Két *bizonytalan* kötődési stratégiát különböztethetünk meg; az *elkerülő* (A) kötődésű csecsemők a szeparáció után, a gondozó visszatérésekor elkerülik az érintkezést és az interakciót, stresszhelyzetben kevésbé mutatják ki érzelmeiket. *Rezisztens* (C) kötődési csoportba sorolják azokat a csecsemőket, akik a szeparáció alatt és után erőteljes negatív érzelmeket mutatnak, a gondozó visszatérésekor igénylik a testi érintkezést, mégsem nyugszanak meg tőle (Ainsworth, Blehar, Waters & Wall, 1978). Vannak csecsemők, akik félelemtől feldúlt állapotban képtelenek a gondozóhoz fordulni, s akiknek viselkedése a gondozó visszatérésekor nem mutat világos, koherens stratégiát. E dezorganizáltak (D) klasszifikált csecsemők viselkedése a *gondozó jelenlétében* inkohereus, egyidejű vagy egymást követő ellentmondó viselkedéseket, sztereotip mozgásokat, tartós mozdulatlanságot vagy félelmet figyelhetünk meg náluk (Main & Solomon, 1990).

Az utolsó négy évtizedben végzett több ezer vizsgálat alapján a legkülönbözőbb populációkban lehetett becsülni a csecsemők kötődésének gyakorisági megoszlását. Alacsony veszélyeztettségű népességben a megoszlás tipikusan ~60% biztonságos, ~15% elkerülő, ~10% rezisztens és ~15% dezorganizált. Kultúrák közt vannak eltérések, de kultúrákon belül épp olyan nagy különbségek lehetnek, mint kultúrák között (Mesman, van IJzendoorn & Sagi, 2016). Veszélyeztetett, pl. súlyos szegénységben élő vagy bántalmazó családokban (van IJzendoorn, Schuengel & Bakermans-Kranenburg, 1999), serdülő anyák csecsemői közt (Madigan, Moran & Pederson, 2006) drámai mértékben eltér a gyakorisági megoszlás; 0-30% a biztonságos, 20-50% az elkerülő és a rezisztens, és akár 50-80% a dezorganizált kötődésű csecsemők aránya (van IJzendoorn és mtsai, 1999; van IJzendoorn, Goldberg, Kroonenberg & Frenkel, 1992). A korai dezorganizált kötődés kiemelt jelentősége abban áll, hogy azon ritka

korai előjelek közé tartozik, amelyek kapcsolatba hozhatók súlyos gyermekkori viselkedési problémákkal és serdülőkori pszichopatológiával (Lyons-Ruth & Jacobvitz, 2016).

A KÖTÖDÉSI MINTÁZATOK EGYÉNI VÁLTOZATOSSÁGÁNAK KÖRNYEZETI MAGYARÁZATA

Bowlby kötődési elmélete valódi “környezeti elmélet” abban az értelemben, hogy a kötődési viselkedés eltérő egyéni mintázatait a *gondozói viselkedés* egyéni változatosságával magyarázza. E tanulmányban terjedelmi korlátozás miatt nem térünk ki részletesen azokra a környezeti tényezőkre, amelyek hozzájárulnak a gondozói viselkedés, és ezen keresztül a kötődés változatosságához. A terjedelmes szakirodalomról kiváló összefoglalók találhatók (Belsky & Fearon, 2016; Tóth, 2011). Számos kutatás alapján a gondozói szenzitivitás csak kis mértékben ($r = 0,24-0,32$) magyarázta a kötődés biztonságát (DeWolff & van IJzendoorn, 1997). Madigan és munkatársai (2006) 12 vizsgálat metaelemzése alapján megerősítették, hogy a gondozói viselkedés anomáliái (ld. Lyons-Ruth, Bronfman & Parsons, 1999; Novák & Lakatos, 2005) is csak kis részben ($r = 0,34$) adnak magyarázatot a kötődés dezorganizáltságára.

BIOLÓGIAI TÉNYEZŐK SZEREPE A KÖTÖDÉS EGYÉNI VÁLTOZATOSSÁGÁBAN

A gondozói viselkedés elégtelen magyarázó ereje miatt viszonylag hamar felmerült, hogy a kötődés egyéni változatosságának háttérében szerepe lehet a csecsemők egyéni jellemzőinek is. Az első jelölt a kötődési kapcsolat biológiai természetű befolyásolására a temperamentum volt. Az újszülöttek veleszületett képessége saját izgalmi (arousal) és negatív érzelmi (distressz) állapotuk szabályozására meglehetősen egyéni változatosságot mutat, amely többféle, egymással rokon dimenzió mérhető, és visszahat a szülői viselkedésre (Rothbart, 1981; van den Boom, 1994). A temperamentum szerepéről a kötődési kapcsolatok alakulásában kezdettől fogva heves viták folytak, amelyek eredménye úgy összegezhető, hogy

temperamentum és kötődés bár korreláltak, egyik sem képes teljes mértékben magyarázni a másikon megfigyelhető egyéni különbségeket (Vaughn & Bost, 2016).

Különösen érdekes, hogy *újszülöttkori* viselkedési változók összefüggésben voltak a későbbi biztonságos és bizonytalan kötődési besorolással (Calkins & Fox, 1992; Egeland & Farber, 1984; Miyake, Chen & Campos, 1985; van den Boom, 1989; Waters, Vaughn & Egeland, 1980), mert az újszülöttkori szocializációs hatások a későbbi, személyre szóló kötődés szempontjából minimálisak (Marvin, Britner & Russell, 2016). A regensburgi longitudinális vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a viselkedés szerveződésének újszülöttkori éretlensége összefüggésben volt a 18 hónapos kori dezorganizált kötődéssel (Spangler & Grossmann, 1999). Ugyanakkor a fejlődési zavarokkal diagnosztizált gyermekeknél is megfigyelhetők a dezorganizált kötődést jellemző viselkedésformák, ami az ő esetükben nehezíti az esetleges kötődési probléma megállapítását. Az ide vonatkozó kutatási eredményeket összefoglalva Barnett, Butler és Vondra (1999) kétdimenziós magyarázó modellt javasolt, amelyben a biológiai esendőség és a veszélyeztető környezet egyaránt hozzájárul a dezorganizált kötődési viselkedés kifejlődéséhez.

A genetikai változatosság hozzájárulása a kötődés egyéni változatosságához

A kötődési mintázatok egyéni változatosságának hátterében négy évtizedig nem kerestek genetikai tényezőket, talán azért, mert a kötődéskutatásokat szinte teljes mértékben dominálta a környezeti meghatározottság hipotézise. Azt a kérdést, hogy az ismert és bizonyított környezeti tényezők mellett van-e örökölhető komponense a kötődési viselkedés jellegzetességeinek, először Finkel és Matheny (2000) tették fel. A kérdésre a viselkedésgenetika bevált és újabb módszereinek alkalmazásával lehetett választ keresni. A módszertani arzenál elvi alapjairól részletes, magyar nyelvű áttekintést publikáltunk korábban (Gervai, 2009b; Lakatos, 2011), ezért módszertani részletekről csak akkor ejtünk szót, ha a

kötődés genetikai vizsgálatával kapcsolatos eredmények értelmezése szempontjából szükséges.

A kötődési biztonság/dezorganizáltság örökölhetőségének becslése ikervizsgálatokkal

A kötődési biztonság örökletes és környezeti variancia komponenseinek szétválasztására a viselkedésgenetika klasszikus ikervizsgálati módszerét használták. A vizsgálatok középpontjában azonban eredetileg nem a kötődés állt, ezért nagymértékű heterogenitást találunk a gyermekek életkorában és az alkalmazott kötődésvizsgálati módszerekben. Finkel és Matheny (2000) kb. 200 kétéves ikerpárt vizsgált és szignifikáns különbséget talált az egy- és kétpetéjű ikrek anyához való kötődésének hasonlóságában (konkordanciájában), ami a számítások szerint 25% genetikai és 75% nem-közös környezeti varianciakomponenst eredményezett. Egy másik vizsgálatban O'Connor és Croft (2001) 110 ikerpár anyához való kötődését mérte 3 és fél éves korban. Az elemzésben alkalmazott modell a genetikai, a közös környezeti és a nem-közös környezeti variancia 14%, 32% és 53% arányát becsülte, a genetikai hatás azonban statisztikailag nem volt szignifikáns. Bokhorst és munkatársai (2003) 138 ikerpár összehasonlításával csak közös és nem-közös környezeti variancia komponenset különítettek el a kötődési biztonság, és csak nem-közös környezeti hatást mutattak ki a dezorganizált kötődés egyéni variabilitásának hátterében. Jóval nagyobb létszámú, 485 kétéves ikerpárból álló mintán végezte modellszámításait Roisman és Fraley (2008), akik a kötődési viselkedés egyéni variabilitásában ugyancsak a környezeti hatás (gondozás minőségének) szerepét hangsúlyozták. Az általuk számított 17% genetikai variancia nem volt statisztikailag szignifikáns.

Amikor a kvantitatív genetikai vizsgálatok eredményeit értelmezzük, akkor fontos, hogy ne feledkezzünk meg az ikervizsgálatok korlátairól. Az ikrek hasonlóságát korrelációs együtthatókkal és konkordanciákkal mérik. Ha a genetikai hatások fontosak egy vizsgált tulajdonság egyéni változatosságában, akkor az egypetéjű ikerpárok korrelációja vagy

konkordanciája szignifikánsan nagyobb, mint a kétpetéjű ikreké. Az ikerkorrelációk közötti különbség becslése magában hordozza a módszer korlátozott érzékenységét. Ez általában nem olyan nagy probléma a tipikusan 40-50% örökölhetőséggel (genetikai varianciahányaddal) jellemezhető pszichológiai és pszichiátriai jellegek/diagnózisok esetében, de nehezíti teszi kisebb, ám potenciálisan fontos genetikai hatások kimutatását. Becslések szerint egy-egy specifikus génhatás az összetett jellegek varianciájából kevesebb, mint 1%-ot magyaráz (Plomin & Davis, 2009), amelynek megbízható kimutatásához nagy vizsgálati csoportok szükségesek. Visscher (2004) végzett statisztikai-erő számításokat arra, hogy a klasszikus ikervizsgálatban mi a feltétele a környezeti modell elvetésének abban az esetben, ha van valódi genetikai hatás is. E számítások szerint a kötődésre irányuló ikervizsgálatoknak nincs elegendő statisztikai ereje ahhoz, hogy detektálja a genetikai komponensét. Ráadásul, a kvantitatív genetikai számítások rendszerint nem különítik el azt a varianciát, amit az egyén környezetre való érzékenységében a genetikai tényezők okoznak (gén-környezet kölcsönhatás), valamint azt, amit az egyén génjei által irányított tapasztalatszerzés (gén-környezet korreláció) okoz (bővebben Lakatos, 2011). Végül, noha a kvantitatív genetikai módszerek megadják a (viselkedési) jellegek populációs változatosságának háttérében álló genetikai hatások *mértékét*, nem nyújtanak információt sem a specifikus génekről, sem a specifikus környezeti tényezőkről, amelyek a kérdéses (viselkedési) jelleget befolyásolják.

A kötődési biztonság/dezorganizáltság molekuláris genetikai vizsgálata

A becsült vagy feltételezett genetikai hatásokat okozó konkrét gének, génváltozatok utáni „vadászatot” a molekuláris genetikai módszerek fejlődése indította el, még az emberi génállomány teljes meghatározása előtt. A széles körben alkalmazott allél-asszociációs megközelítés egyes génváltozatok és a kiválasztott tulajdonság korrelációját vizsgálja, például azt méri, hogy a kiválasztott tulajdonságú egyének nagyobb arányban hordoznak-e egy specifikus génváltozatot, mint a kontrollcsoport tagjai (eset-kontroll vizsgálatok). Az allél-

asszociációs módszert változó eredménnyel alkalmazták a komplex mentális betegségek vizsgálatában, amelyekben pedig a genetikai tényezők szerepét a magas örökölhetőségi becslések már régen kimutatták. Egyes pszichiátriai zavarok (pl. szkizofrénia, bipoláris zavar, figyelemhiányos hiperaktivitás zavar, autizmus), valamint a személyiségjegyek genetikai hátterének allél-asszociációs vizsgálatában fontos ingerületátvivő anyagok (dopamin, szerotonin, GABA, stb.) agyi szintjét és a jelátvitel hatékonyságát szabályozó gének (pl. dopamin, szerotonin, noradrenalin receptorok és transzporterek) változatainak előfordulását vizsgálták meg (bővebben Lakatos, 2011). Ezek közül a prefrontális kéregben nagyobb mértékben kifejeződő dopamin D4 receptor (DRD4) gén és a szerotonerg szinapszisok szerotonin szintjét csökkentő szerotonin transzporter (SERT)¹ gén változatainak összefüggését tesztelték a korai kötődéssel. A vizsgálatok eredményeit Gervai (2009a), Spangler (2013), majd Bakermans-Kranenburg és van IJzendoorn (2016) tekintette át, Papageorgiou és Ronald (2013) pedig specifikusan a csecsemőkori figyelem, a kötődés és a kognitív fejlődés jelenségeivel kapcsolatos asszociáció-vizsgálatok eredményeit integrálta és értelmezte.

A kötődés első molekuláris genetikai vizsgálatai: a D4 dopamin receptor és szerotonin transzporter gének polimorfizmusa

A dopaminszint és a DRD4 receptorok sűrűsége megnő a prefrontális kéregben (PFC) a csecsemők 6 és 12 hónapos kora között, amikor a PFC-hez köthető funkciók erőteljes fejlődésen mennek át (Diamond, 2001), és az első személyre szóló kötődési kapcsolatok is kialakulnak. A polimorf DRD4 génnek több gyakori, funkcionálisan eltérő változata található az emberi populációkban (Oak, Oldenhof & Van Tol, 2000). Egyik polimorfizmusa 48 bázispár változó számú ismétlődése a gén kódoló szakaszán, amely a receptor molekula

¹ Más, gyakran használt rövidítések: 5-HTT, SLC6A4

szerkezetében egy változó hosszúságú szakaszt eredményez (Van Tol és mtsai, 1992; Lakatos, 2011). Újabb eredmények azt sugallják, hogy a 48-bázispár ismétlődésszáma nemcsak a fehérjeszerkezetet befolyásolja, hanem a génműködésre (génátíródásra) is hatással van (Schoots & Van Tol, 2003; Simpson, Vetuz, Wilson, Brookes & Kent, 2010). Ezt a polimorfizmust allél-asszociációs vizsgálatok összefüggésbe hozták az újszülött-, csecsemő- és felnőttkori temperamentum normális változatosságával (Lakatos, 2009), de a figyelemhiányos hiperaktivitás zavarral is (Nemoda & Tárnok, 2009).

A kötődési viselkedés specifikus genetikai háttéréről elsőként kutatócsoportunk publikált (Lakatos és mtsai, 2000). A Budapesti Családvizsgálatban (BCsV) asszociációt mutattunk ki a DRD4 gén polimorfizmusa és a csecsemők kötődési viselkedése között. A dezorganizált kötődés relatív rizikója a 7-szeres ismétlődésű (7x) génváltozatot hordozó csecsemők közt négyszeres volt, amit tovább fokozott a DRD4 gén szabályozó (promoter) szakaszán lévő –521T génváltozat² jelenléte (Lakatos és mtsai, 2002). A szülői genotípusok elemzése kimutatta, hogy a heterozigóta szülőktől a 7-szeres ismétlődésű allélt (illetve a –521T~7x haplotípust) a *biztonságosan* kötődő csecsemők a várhatónál szignifikánsan *kisebb* arányban, a *dezorganizált* kötődésű csecsemők a várhatónál szignifikánsan *nagyobb* arányban örökölték, valószínűsítve e génváltozatok és a kötődés valódi asszociációját a vizsgált mintában (Gervai és mtsai, 2005).

Ezek az eredmények paradigmaváltást hoztak a kötődéskutatásban. Több új vizsgálatot már a környezeti hatások mellett a genetikai tényezők figyelembevételével terveztek. A komplex, poligénes háttér feltételezése miatt az asszociáció-vizsgálatok más kandidáns génekre is kiterjedtek. Felmerült a szinaptikus szerotonin szintet szabályozó

² A –521 C/T egynukleotidos polimorfizmus potenciálisan funkcionális: egyes molekuláris genetikai vizsgálatok szerint a T változat jelenléte csökkenti a gén átírását (Okuyama és mtsai, 1999), így a keletkező DRD4 receptorfehérje molekulák száma is csökkenhet, ami befolyásolhatja a dopamin jelátvitelt.

serotonin transzporter fehérjét kódoló gén változatainak lehetséges szerepe a kötődés alakulásában. A SERT gén szabályozó szakaszának ismétlési változatai (14-szeres „rövid” és 16-szoros „hosszú”) eltérően befolyásolják a gén átíródását, s ezáltal a szerotonerg szinapszisban aktív szerotonin transzporter molekulák (következésképpen a szerotonin) mennyiségét. A „rövid” változatot szorongással kapcsolatos személyiségvonásokkal, majd hangulatzavarokkal asszociálták (kritikai áttekintést ld. Caspi, Hariri, Holmes, Uher & Moffitt, 2010), így elképzelhető volt, hogy a csecsemők hajlama a szeparációs szorongásra akár genetikai okból is eltérő lehet. A Budapesti Családvizsgálatban a kötődési biztonság és dezorganizáltság nem volt kapcsolatban a SERT gén ismétlési változataival (Lakatos és mtsai, 2003), de a „rövid” génváltozat Barry, Kochanska és Philibert (2008), valamint Spangler, Johann, Ronai és Zimmermann (2009) vizsgálatában összefüggött a bizonytalan, illetve a dezorganizált kötődéssel.

A DRD4 és a SERT gén, valamint a (gondozási) környezet kölcsönhatása a korai kötődésben

Adott génváltozat különböző környezeti feltételek között eltérő fenotípusban nyilvánulhat meg. Gének és környezet ilyenén kölcsönhatása az egyéni fejlődést már korán eltérő utakra terelheti, hosszú távon befolyásolva akár a mentális egészség alakulását is. A tisztán genetikai asszociáció-vizsgálatok mellett egyre inkább teret nyertek a gén-környezet kölcsönhatások felderítésére irányuló vizsgálatok (Lakatos, 2011; Rutter, Moffitt & Caspi, 2006). Megjelentek beszámolók arról, hogy miként módosítja eltérő génváltozatok jelenléte az egyén korai gondozásra adott viselkedési válaszait, fejlődését. Caspi és munkatársai (2003) a több mint 1000 létszámú longitudinális Dunedin vizsgálatban azt tapasztalták, hogy a SERT gén különböző változatai eltérő hatással vannak a negatív életesemények, s ezen belül a gyermekkori bántalmazás és a későbbi depresszió már jól ismert összefüggésére. A „rövid” génváltozatot hordozó személyeknél a bántalmazás, illetve a stressz növekvő mértéke a várakozásnak megfelelően, nagyobb mértékű depresszióval járt, míg a csak „hosszú”

genváltozatot hordozó személyek depresszió tekintetében, akár negatív környezeti feltételek mellett is „védtnek” tűntek. Fontos felfigyelni arra, hogy ebben a vizsgálatban a SERT genváltozatok önmagukban nem függték össze a depresszióval; a genetikai hatás csak abban az esetben mutatkozott, ha a környezeti tényezőket is bevonták az elemzésbe (Caspi és mtsai, 2010).

A dezorganizált kötődés genetikai hátterére vonatkozó vizsgálatokat a BCsV-ban mi is kiterjesztettük a gén-környezet kölcsönhatások vizsgálatára (Gervai és mtsai, 2007). A DRD4 gén 7-szeres ismétlődésű változata, a demográfiai rizikó, az anomáliás/atipikus anyai viselkedés szintje és a dezorganizált kötődés összefüggését az alacsony környezeti rizikójú BCsV és egy, a kötődési problémák szempontjából veszélyeztetett amerikai mintában együttesen elemeztük. A kombinált vizsgálati mintában a dezorganizált kötődési klasszifikáció gyakorisága és a dezorganizáltság szintje egyaránt összefüggött a demográfiai/szociális rizikó mértékével és az atipikus anyai viselkedéssel, de a csecsemő DRD4 genotípusának önmagában nem volt szignifikáns hatása. Ugyanakkor, az atipikus anyai viselkedés és a dezorganizált kötődés ismert kapcsolatát (ld. fentebb) a csecsemő DRD4 genotípusa moderálta. A csecsemők azon csoportjában, amely *nem* hordozta a DRD4 gén 7-szeres ismétlődésű változatát a kapcsolat az *elvárt* módon alakult, vagyis a kevés anomáliás viselkedést mutató, tipikus anyák csecsemőinek kötődési viselkedése kevésbé volt dezorganizált, míg az atipikus anyák csecsemőinek kötődése nagymértékű dezorganizáltságot mutatott. Ezzel szemben, a 7-szeres ismétlődésű genváltozatot hordozó csecsemők dezorganizáltsága köztes szintű volt, és nem függött az anyai viselkedés atipikusságának mértékétől; tehát a 7-szeres ismétlődésű változatot hordozó csecsemők *kevésbé voltak érzékenyek* az anyától jövő ingerekre. Ez a hatásmintázat külön-külön is kimutatható volt a magyar és az amerikai vizsgálati mintában.

Hasonlóképpen, a SERT ismétlési polimorfizmus fentebb említett közvetlen hatása mellett Barry és munkatársai (2008), valamint Spangler és munkatársai (2009) gén-környezet kölcsönhatást is megfigyeltek az anyai válaszkészség és a csecsemők kötődési viselkedésének együttes vizsgálata során. Azt tapasztalták, hogy a „rövid” génváltozatot hordozó csecsemőknél az anyai válaszkészség összefüggött a kötődési biztonsággal, illetve a dezorganizáltsággal. A két „hosszú” génváltozatot hordozó csecsemők esetében ilyen összefüggés nem volt, a mérsékelt válaszkészségű anyák csecsemői is inkább biztonságos kötődésűek voltak.

A DRD4 és a SERT gén és a korai kötődés kapcsolatának replikációja

Az elsőként publikált genetikai hatások replikációja, mint az asszociáció-vizsgálatok esetében oly sokszor, vegyes eredménnyel járt. A DRD4 ismétlési génváltozatok és a korai kötődés közvetlen kapcsolatát – a génváltozatok főhatását – Bakermans-Kranenburg & van IJzendoorn, (2004; 2007), valamint Spangler és munkatársai (2009) tesztelték kisebb mintákon, de nem sikerült reprodukálniuk. Saját kutatásunkban a DRD4 polimorfizmus mellett megvizsgáltuk a SERT génváltozatok összefüggését is a csecsemők viselkedésével és kötődéssel. A „rövid” SERT változatot hordozó csecsemők több félelmi reakciót mutattak, de a „rövid” genotípus nem mutatott összefüggést sem a kötődési biztonsággal, sem a dezorganizáltsággal (Lakatos és mtsai, 2003). Hasonló eredményre jutottak újabban Brumariu, Bureau, Nemoda, Sasvari-Szekely és Lyons-Ruth (2016).

Kutatócsoportunk a közelmúltban egy új, 307 fős mintában replikálta a DRD4 gén és az anyai viselkedés együttes hatását a kötődésre (Lakatos, Tóth, Nemoda, Kende & Gervai, előkészületben). Mint korábban (ld. Gervai és mtsai, 2007), a DRD4 7-szeres ismétlődésű változatát *nem* hordozó csoportban az atipikus anyai viselkedés szignifikáns összefüggésben volt a csecsemők dezorganizált kötődésével, míg a 7-szeres ismétlődésű változatot hordozó csoportban a dezorganizáltság nem függött össze az anyai viselkedés atipikusságával.

Ugyancsak replikáltuk a SERT géneváltozatokra vonatkozó korábbi eredményeinket, mivel azok ebben a mintában sem függtek össze sem a kötődési biztonsággal, sem a dezorganizáltsággal.

Cicchetti, Rogosch és Toth (2011) bántalmazott és nem-bántalmazott kontroll csoportokban vizsgálták mind a DRD4, mind a SERT ismétlési polimorfizmus kapcsolatát a kötődési biztonsággal és dezorganizáltsággal. A bántalmazott csoportban nem volt genetikai hatás, ám a kétéves nem-bántalmazott csoportban a biztonságosan kötődő gyermekek közt kisebb, a dezorganizáltak közt nagyobb arányban találták a DRD4 7-szeres ismétlődésű és a SERT „rövid” géneváltozatokat, ami a DRD4 gén esetében egyezett Lakatos és munkatársai (2000), Gervai és munkatársai (2007), a SERT gén esetében pedig Spangler és munkatársai (2009) eredményeivel.

Raby és munkatársai (2012) a 6 hónapos kori anyai szenzitivitás és a 12, valamint 18 hónapos kori kötődési biztonság kapcsolatát vizsgálták a SERT genotípus függvényében. Ekkor nem sikerült replikálniuk a korábban publikált gén-környezet interakciós hatásokat (Barry és mtsai, 2008; Cicchetti és mtsai, 2011; Spangler és mtsai, 2009), ezzel szemben a „rövid” géneváltozat a szeparációs stresszre adott erőteljesebb reakcióval függött össze. Ez utóbbi eredményük viszont konzisztens a SERT polimorfizmus és a csecsemőkori temperamentum korábban publikált asszociációjával (pl. Auerbach és mtsai, 1999; Auerbach, Faroy, Ebstein, Kahana & Levine, 2001; Brumariu és mtsai, 2016; Lakatos és mtsai, 2003).

Luijk és munkatársai (2011a) két nagyobb, egyenként kb. 500 fős mintában vizsgálták meg egyebek közt a DRD4 és a SERT ismétlési polimorfizmusok és a korai kötődés kapcsolatát. Egyik az észak-amerikai SECCYD (Study of Early Child Care and Youth Development) kutatás etnikailag homogén fehérbőrű alcsoportja, másik a holland Generation R minta, s az eredményeket egy közös cikkben publikálták. A SECCYD populációban kimutatták a DRD4 7-szeres ismétlődésű géneváltozat és az anyai szenzitivitás együttes hatását

a kötődési biztonságra, amelynek iránya megegyezett a Gervai és munkatársai (2007) által publikáltakkal. Ugyanezt az összefüggést azonban nem találták meg a holland mintában, amelyben viszont a SERT „rövid” változatának jelenléte az elvárttal és a korábbi eredményekkel ellentétes irányban függött össze a kötődés biztonságával.

Roisman, Booth-Laforce, Belsky, Burt és Groh (2013) a SECCYD vizsgálat fenti eredményeit némi változtatással újra közölte. Egyes genotípusokat ismételten meghatároztak, így a korábban publikáltakhoz képest (Luijk és mtsai, 2011a) revideálták a genetikai adatok egy részét, amitől a korábban közölt eredmények is kissé megváltoztak. Eltűnt a DRD4 7-szeres ismétlődésű genotípus és az anyai szenzitivitás szignifikáns interakciós hatása a kötődési biztonságra, ám megjelent a SERT „rövid” géneváltozat és az anyai szenzitivitás interakciós hatása a dezorganizált kötődésre, az elvárt és korábban mások által közölt hatással ellentétes irányban. Ebben a cikkben közzétették a SECCYD afro-amerikai alcsoportjára vonatkozó eredményeket is, amelyben a DRD4 7-szeres ismétlődésű változatát hordozó csecsemők nagyobb arányban voltak dezorganizáltak, ami viszont konzisztens Lakatos és munkatársai (2000) magyar mintában elsőként publikált eredményével.

Wazana és munkatársai (2015) a DRD4 géneváltozatok és a korai anyai gondozás minősége mellett a születési súlyt is bevonták a dezorganizált kötődés 3 éves kori vizsgálatába, oly módon, hogy a DRD4 géneváltozatok és a korai anyai szenzitivitás együttes hatását a dezorganizált kötődésre külön is tesztelték a közepes (25-75 percentilis) és az extrém (alacsony és magas) születési súlyú csecsemők csoportjaiban. A teljes mintában – más tényező figyelembevétele nélkül – a DRD4 gén 7-szeres ismétlődésű változatát hordozó gyermekek között kevesebb volt a dezorganizált kötődésű, s ez ellentétes a fentebb idézett más kutatásokkal, amelyekben vagy nem találtak DRD4 főhatást, vagy a 7-szeres ismétlődésű géneváltozat rizikótényező volt. Ugyanakkor, a súlycsoportokat külön vizsgálva azt találták, hogy a közepes súlycsoportban a 7-szeres ismétlődésű géneváltozatot *nem* hordozó

gyermeknél a szenzitivitás és a dezorganizáltság az elvárható kapcsolatban volt (csökkenő szenzitivitás növekvő dezorganizáltsággal járt). A 7-szeres ismétlődésű génváltozatot hordozó gyermekek csoportjában a dezorganizáltság szintje alacsonyabb volt és nem függött össze a gondozói szenzitivitással. Ez az eredmény a Gervai és munkatársai (2007) közepes születési súlyú mintájában találtak részleges replikációjának tekinthető.

További génpolimorfizmusok kapcsolata a kötődés változatosságával

A genetikai tényezők lehetséges szerepének elfogadása a kötődéskutatásban rövid időn belül további génpolimorfizmusok potenciális hatásának vizsgálatához vezetett. Leginkább olyan géneket választottak, amelyeknek funkcionális változatai az idegrendszerben, például az ingerület átvitelben, vagy az anyai viselkedés szabályozásában okozhattak változatosságot. Luijk és munkatársai (2011a), valamint a jórészt azonos adatbázist használó Roisman és munkatársai (2013) egyes monoaminerg ingerület átvitelrel kapcsolatos gének polimorfizmusaival egészítették ki vizsgálatukat, valamint bevonták az anyai (és általában a társas) viselkedést szabályozó oxitocin hormon receptorát kódoló (OXTR) gén két polimorfizmusát is. Egyik esetben sem találtak szignifikáns genetikai, illetve gén-anyai szenzitivitás interakciós hatást.

Luijk és munkatársai (2011b) a Generation R mintában megvizsgálták az egyes szteroid hormonokat kötő mineralokortikoid receptor gén polimorfizmusát és a kötődés közti összefüggést. Azt találták, hogy a gén egyetlen bázispárban (A/G) különböző két változata eltérően befolyásolja az anyai szenzitivitás és a kötődési biztonság kapcsolatát. A csecsemők G változatot hordozó csoportjában az anyai szenzitivitás mértéke összefüggött a kötődési biztonsággal, szemben a csak A változatot hordozó csecsemők csoportjával, amelyeknél a kötődés biztonsága független volt az anyai szenzitivitástól.

A fenti génváltozatok összefüggése a kötődés valamely mértékével további megerősítésre szorul, hiszen látható, hogy a jóval többet vizsgált DRD4 és SERT polimorfizmusok esetében is sok az egymásnak ellentmondó eredmény.

Az utóbbi években elérhetővé vált újabb, a teljes genomra kiterjedő asszociáció vizsgálatot (GWAS)³ is alkalmazták már a fentebb említett Generation R populációban (Pappa és mtsai, 2015). A 657 ismert kötődésű csecsemő több mint kétmillió egy pontos nukleotid polimorfizmusra (single nucleotide polymorphism, SNP) kiterjedő profilját vizsgálták meg a kötődési biztonság és a dezorganizáltság mértékének függvényében. A statisztikai értékelő módszerek három génről (HDAC1, ZNF675, BSDC1) valószínűsítették, hogy szignifikáns kapcsolatba hozható a dezorganizált kötődéssel, és további egyről (BECN1), hogy a kötődés biztonságához van köze. E gének egyike sem volt a korábban vizsgált kandidáns gének közt,⁴ közülük kettőnek ismert a génműködést (HDAC1), illetve az idegrendszer fejlődését (BECN1) befolyásoló funkciója. Figyelemre méltó, hogy két gén (ZNF675, CNTD1) asszociációja valószínűsíthető mind a dezorganizált, mind a biztonságos kötődéssel, ami azt sugallja, hogy ezek genetikai háttere legalább részben közös. Természetesen, ennek a GWAS vizsgálatnak az eredménye is megerősítésre, replikációra szorul.

Replikációs nehézségek a molekuláris genetikai asszociáció-vizsgálatokban

A sokasodó vizsgálatok dacára az eredmények – nem csak a pszichiátriai és pszichológiai genetika területén – még mindig változó sikerrel replikálhatók, ami hátráltatja pl. a

³ A GWAS vizsgálat során a teljes genomot egyenletesen lefedő milliónyi SNP genotípusát határozzák meg, lehetőleg több ezer vagy több tízezer személy génállományában. Az 'eset' és a 'kontroll' csoportok genotípusprofilját összehasonlítva megállapítható, hogy mely génekben található SNP változatok köthetők az 'eset' státuszhoz (ld. Lakatos, 2011).

⁴ Az ismétlési polimorfizmusokat (pl. DRD4, SERT) ezzel a módszerrel nem lehet vizsgálni.

betegségek pontos genetikai hátterének felderítését és a célzottabb terápiák kidolgozását. A nehézségek okainak megállapítása ezért kiemelt jelentőségű. Előfordul, hogy a replikációs probléma módszertani okra, pl. genotípus-meghatározási hibára vezethető vissza, márpedig kis (<3%) hibaarány is ellehetetlenítheti az asszociációk kimutatását, különösen kis létszámú vizsgálati mintákban (Pompanon, Bonin, Bellemain & Taberlet, 2005). A gondosan optimalizált genotípus-meghatározás és a fenotípusok (kötődési klasszifikáció, anyai viselkedés stb.) minél pontosabb mérése csökkentheti a téves eredmények és következtetések veszélyét.

A replikáció sikertelenségének azonban 'legitim' okai is lehetnek. Az eset és kontroll csoportok összevetése során sokszor rejtve maradt a populáció-stratifikáció, vagyis az, hogy az eset és a kontroll csoportok egyazon vizsgálaton belül és vizsgálatok között is a génváltozatok gyakoriságát tekintve eltérő populációból származtak, s ez okozott replikációs problémát. Ez fontos tényező lehet, különösen olyan népességben, pl. az USA-ban, amelyben keverednek a rasszok, vagy akár egy rasszon, pl. a fehérbőrű kaukázusin belül is több távoli területről származnak a lakosok. Mindezeknél sokkal nagyobb és alapvető probléma, hogy a viselkedési jellegeket sok, egyenként igen kis hatású gén befolyásolja (Plomin & Davis, 2009), következésképpen a vizsgálatok csoportméret által korlátozott statisztikai ereje hozzájárulhat az eredmények bizonytalanságához. A genetikai asszociációk replikációját tovább nehezíti, hogy az eset és a kontroll csoportokban eltérő gén-gén és gén-környezet kölcsönhatások fejthetik ki hatásukat, amelyeket tovább bonyolíthatnak az akár egy társadalmon belüli környezeti (kulturális) különbségek is. Komoly tanulság, hogy a sikertelen replikációk okainak kutatása a genetikai háttér mélyebb meismerésével kecsegtet (Greene, Penrod, Williams & Moore, 2009).

A ma már egyre inkább elérhető, teljes genomra kiterjedő asszociáció-vizsgálat (GWAS) alkalmazásának is vannak fontos tanulságai (Plomin, 2013). Ezek ritkán replikáltak

a korábbi kandidáns gén asszociáció-vizsgálatok eredményét, aminek valószínűleg az a legfőbb oka, hogy a vizsgált jellegekre sok gén hat, az egyedi génváltozatok hatásai pedig nagyon kicsik és a vizsgálati minták nem voltak elég nagyok. Másfelől rejtély, hogy még a GWAS elemzések által feltárt genetikai változatosság is csak igen kis százalékát képes magyarázni a vizsgált tulajdonságok varianciájának. Például olyan, az ikervizsgálatok által igazoltan 90%-ban örökletes különbségek okozta változatosságnak, mint amilyen a testmagasságé, a GWAS elemzésekben talált génvariációk csupán 5-10%-át magyarázzák. Ennek a „hiányzó örökölhetőségnek” a hátterében is lehetnek genetikai heterogenitást okozó többszörös gén-gén interakciók, gén-környezet kölcsönhatások, amelyek nehezítik a különböző génváltozatok közvetlen hatásának kimutatását, s az eredmények replikációját.

A GÉN MŰKÖDÉS KÖRNYEZETI SZABÁLYOZÁSA: A KORAI GONDOZÁS EPIGENETIKAI HATÁSAI

Fentebb, a kötődés és a szerotonin transzporter gén polimorfizmusa közötti kapcsolat tárgyalásakor már szó volt arról, hogy a génműködést (a gén átírását) befolyásolhatja a DNS elsődleges szerkezetének (bázissorrendjének) változatossága, ha az a gén szabályozó (pl. promoter) szakaszán van. Ez olyan, a szó szoros értelmében vett genetikai hatás, amely nemzedékeken át öröklődik a szülői ivarsejtek DNS-ével.

Az utolsó két évtized egyik legaktívabb kutatási területe a molekuláris epigenetika, amely azokat a „finomhangoló” mechanizmusokat vizsgálja, amelyek révén a génműködés egyéni változatossága az adott gén *bázissorrendjének megváltozása nélkül* alakul ki. Ilyenkor a DNS-hez vagy a DNS-t a kromatinban⁵ „támasztó” hiszton fehérjékhez néhány atomból álló

⁵ A kromatin a hisztonfehérjék és a DNS kettősspirál komplexe, amelynek spirálisan felcsavarodott szerkezete a sejtek életciklusa során változik, s ez hol jobban, hol kevésbé hozzáférhetővé teszi a géneket a bennük lévő információ átírására, következésképpen a fehérjeszintézis irányítására.

metil-, acetil- vagy foszfátcsoportok kapcsolódnak, s ezek a kémiai módosulások jobban vagy kevésbé hozzáférhetővé teszik a DNS-ben lévő géneket a bennük kódolt információ átírására. A promoter génszakasz metilációja – ma erről tudjuk a legtöbbet – megakadályozhatja a gén átírását, „elnémítja” a gént, amely fehérjeterméke híján diszfunkcionálissá válik. A DNS epigenetikai módosulása, s ennek következtében működésbeli változatossága sokszor környezeti hatásra jön létre.⁶ A módosulások általában tartósak, a génműködés megváltozása többnyire fennmarad az egyéni élet folyamán, sőt különleges esetekben a következő nemzedékre is átörökíthető (bővebben magyar nyelven Nemoda, 2015).

Állatkísérletek, valamint kisebb részben embereken végzett vizsgálatok azt sugallják, hogy a korai tapasztalatok éppen a génműködés ilyen módosulásain keresztül hagynak tartós nyomokat a fejlődő idegrendszerben, befolyásolva a későbbi viselkedést és mentális egészséget. Rágcsálókkal és majmokkal végzett kísérletekből régóta tudjuk, hogy az újszülöttek – akár rövid ideig tartó – elválasztása anyjuktól alapvetően és tartósan befolyásolja a kölykök viselkedését és stresszre adott reakcióit (Sánchez, Ladd & Plotsky, 2001). Az anyától való szeparáció, s különösen a taktilis ingerek hiánya, a rágcsálók kölykeinél a normatívától eltérő élettani (növekedési, hormonális) és viselkedési (vokalizáció, kereső, társas) reakciókat váltanak ki (Hofer, 1995; Kuhn & Schanberg, 1998).

Közel két évtizedes szisztematikus kutatás kimutatta, hogy patkánynőstények eltérő intenzitású gondozói viselkedése a kölykök életének első hetében a felnőtt ivadékok viselkedésében és stresszre való érzékenységében stabil egyéni különbségeket eredményez (Fish és mtsai, 2004; Meaney, 2010). Az eltérő korai gondozás hatására az utódok hippokampuszában lévő sejtek glükokortikoid receptor (GR) génjeinek szabályozó szakasza

⁶ Ez a mechanizmus esetenként magyarázattal szolgál arra, hogy a teljesen azonos DNS bázisszereplő egypetűjű ikrek hogyan különbözhetnek olykor jelentős genetikai meghatározottságú jellegekben (depresszió, cukorbetegség, stb).

különböző mértékben metilált, következésképpen különböző a glükokortikoid receptor sűrűség, ami viszont a felnőtt utódokban tartós eltérést okoz a stressz válaszáért felelős hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (hypothalamus–pituitary–adrenal, HPA) tengely működésében. A korai gondozás minőségének eltérései más agyterületen az alfa-ösztrogén receptor génjének metilációjára is hatással vannak, s így a felnőtt nőstény utódok anyai viselkedése is eltérő lesz, *hasonló a saját anyjuk viselkedéséhez*. Az utódgondozó viselkedés tehát epigenetikai szabályozás útján „öröklődik” a nemzedékek között (Champagne, 2008). Felnőtt egereknél az anyától való korai szeparáció következtében kialakuló „depresszió” nemzedékek közötti átörökítésének hátterében hasonló epigenetikai mechanizmust találtak (Franklin és mtsai, 2010). Anyjuktól elválasztott, társaikkal felnevelt rézuszmajmokon évtizedek óta tanulmányozták a korai szeparáció későbbi kedvezőtlen hatásait, s újabban vizsgálták, hogy mely gének polimorf változatai befolyásolják ezeket a hatásokat, illetve milyen epigenetikai változásokat okozhat az újszülött majmok anyától való korai elválasztása (Dettmer & Suomi, 2014).

Mínt hogy a patkánykísérletekben az agy kis területein, a viszonylag kevés sejtben és rövid génszakaszokon talált metilációs eltérések sokkal kisebbek a más epigenetikai kutatásokban megszokottnál, az eredményeket a szakmai közvélemény meglehetősen (és talán előrevívő) kétellyel fogadta.⁷ A fentebb idézett publikációk leginkább pszichológiai és pszichiátriai területen keltettek feltűnést, mert az eredmények világos mechanizmust kínáltak a korai környezeti feltételek viselkedést, mentális egészséget befolyásoló tartós vagy időben távoli hatására (Buchen, 2010).

⁷ Később a patkánymodellben McGowan és munkatársai (2011) kimutatták, hogy a korai anyai gondozás minősége a felnőtt utódok hippokampuszában nemcsak a GR gén metilációjában okoz eltérést, hanem a gén környezetében jóval kiterjedtebbek a metilációs különbségek.

Az állatokon végzett vizsgálatok eredményeit nyilván nem lehet közvetlenül átvinni emberekre, de az emberi agysejtek génjeinek epigenetikai szabályozása kézenfekvő magyarázatot nyújtana a korai tapasztalatoknak a későbbi viselkedéssel, pl. mentális problémákkal való összefüggésére (pl. van IJzendoorn, Bakermans-Kranenburg & Ebstein, 2011). Epigenetikai vizsgálatokat végezni embereken azonban módszertani okokból nem egyszerű. Az egyik legfontosabb nehézség az, hogy a kromatinmódosulások szövetspecifikusak, márpedig a viselkedésszabályozás szempontjából érdekes agyszövethez élő személyekben nem lehet jutni. Egy, a fenti patkánykísérletekkel rokonítható kutatásban öngyilkos személyek konzervált agyának hippokampuszából nyert szövetben vizsgálták meg a GR gén szabályozó szakaszának metiláltságát. Azt találták, hogy azoknál a személyeknél, akiknek a kórtörténetében gyermekkori bántalmazást dokumentáltak, a GR gén promoter szakaszának metiláltsága nagyobb mértékű volt, mint a balesetben elhunyt kontroll, valamint a nem-bántalmazott öngyilkos személyek hippokampuszában (McGowan és mtsai, 2009).

Epidemiológiai vizsgálatok céljára könnyen nyerhető perifériás (leggyakrabban vér vagy nyál) minták elemzése néhány esetben azt mutatta, hogy különféle korai traumák hatása a már felnőtt egyének genomjának megváltozott metilációs mintázatában is detektálható (áttekintést ld. McGowan & Roth, 2015). A humán vizsgálatok egyik fő iránya azokat az epigenetikai módosulásokat igyekszik felderíteni, amelyek a magzati fejlődés idején anyai hatásokra (táplálkozás, stressz, mentális állapot) következnek be, illetve ezeket igyekszik kapcsolatba hozni a megszületett gyermek fejlődésével.⁸ Az 1944 évi hollandiai éhínség idején fogant és magzati korban éhező személyek későbbi vizsgálata rengeteg tanulsággal járt. Éhezésnek kitett személyektől és más időpontban fogant testvéreiktől nyert vérésejtek összehasonlító vizsgálata több, anyagcseréhez köthető gén eltérő metiláltságát mutatta felnőttkorban (Heijmans és mtsai, 2008; Tobi és mtsai, 2009). Depressziós anyák

⁸ Legjobb tudomásunk szerint a korai kötődéssel kapcsolatban epigenetikai hatás még nem ismert.

újszülöttjeinek köldökzsinórvérből nyert DNS-ében a GR gén nagyobb metiláltságát találták, ami összefüggött a csecsemők későbbi fokozott stressz reaktivitásával (Oberlander és mtsai, 2008). Hasonlóképpen, a GR gén nagyobb mértékű metilációját találták olyan 10-19 éves gyermekek vérésejtjeiben, akiknek anyját várandósságuk idején bántalmazta a partnere (Radtke és mtsai, 2011). Ugyanakkor, epigenetikai szakértők óvatosságra intenek a nem-releváns szövetek DNS-ének elemzésével nyert pozitív eredményekkel kapcsolatban (pl. Åberg & van den Oord, 2011).

ÖSSZEFOGLALÁS

A csecsemők kötődési viselkedése jelentős egyéni változatosságot mutat. Eredeti megfogalmazásában a kötődési elmélet ezt a változatosságot környezeti hatásokkal, a gondozói viselkedés egyéni változatosságával magyarázta. Eszerint a ma optimálisnak tekintett biztonságos kötődés kialakulásának kulcsa a csecsemő jelzéseire adott gondozói válaszok konzisztens szenitivitása. Ez a kizárólagosan környezeti magyarázat mára kiegészült a biológiai tényezőket figyelembe vevő modellekkel. Noha a mérsékelt érzékenységgű és viszonylag kis mintákon végzett ikervizsgálatok vegyes eredményeket szolgáltatottak, molekuláris genetikai eljárásokkal ki lehetett mutatni, hogy a dopaminerg és a szerotonerg ingerület átvitelt szabályozó specifikus gének polimorf változatai moderálják a gondozói viselkedés és a kötődési biztonság, illetve dezorganizáltság korábbról ismert összefüggését. Ezek a gén-környezet kölcsönhatások azt sugallják, hogy a csecsemők örökletesen különbözhetnek a gondozói környezetre való érzékenységben, ami különösen érdekes a későbbi alkalmazkodási problémákat és pszichopatológiát megelőző és sokszor előre jelző dezorganizált kötődés esetében. A szaporodó vizsgálati eredmények még mindig nem mutatnak egységes képet, de nagyobb vizsgálati minták, több kandidáns gén, illetve a teljes genomra kiterjedő elemzések reményt nyújtanak a genetikai háttér felderítésére.

Emlősöknél a génműködés anyai programozása a korai posztnatális periódusban azt sugallja, hogy hasonló epigenetikai szabályozás lehetséges embernél is akár a magzati fejlődés során, akár a születés utáni korai időszakban. Nyitott és alig vizsgált kérdés, bár egy-egy példa akad (Klengel és mtsai, 2013), hogy a genetikai változatosság és a génműködés epigenetikai szabályozása milyen kölcsönhatásban lehetnek egymással a viselkedés (pl. kötődés) változatosságának kialakulásában. E folyamatok további vizsgálata a rohamosan fejlődő eszköztár segítségével hamarosan mélyebb és árnyaltabb képet nyújthat a gondozói viselkedés és a kötődés összefüggéséről, és nemzedékek közötti átörökítéséről.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásak vagyunk a témával kapcsolatos együttműködésért, diskusszióért munkatársunknak, korábbi cikkeink társszerzőjének Nemoda Zsófiának. A tanulmány elkészítését az OTKA K108882 számú pályázata támogatta.

HIVATKOZÁSOK

- Ainsworth, M. D., Blehar, M. C., Waters, E., & Wall, S. (1978). *Patterns of attachment: A psychological study of the Strange Situation*. Hillsdale: Erlbaum.
- Ainsworth, M. D., & Wittig, B. (1969). Attachment and exploratory behavior of one-year-olds in a strange situation. In B. M. Foss, (Ed.), *Determinants of infant behavior* (113-136). London: Methuen.
- Auerbach, J., Geller, V., Lezer, S., Shinwell, E., Belmaker, R. H., Levine J, et al. (1999). Dopamine D4 receptor (D4DR) and serotonin transporter promoter (SERT) polymorphisms in the determination of temperament in 2-month-old infants. *Molecular Psychiatry*, 4, 369-373.
- Auerbach, J.G., Faroy, M., Ebstein, R., Kahana, M., & Levine, J. (2001). The association of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLPR) with temperament in 12-month-old infants. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 777–783.
- Åberg, K., & van den Oord, E. J. C. G. (2011). Epstein–Barr virus transformed DNA as a source of false positive findings in methylation studies of psychiatric conditions. *Biological Psychiatry*, 70, e25–e26.
- Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2004). No association of the dopamine D4 receptor (DRD4) and –521 C/T promoter polymorphisms with infant attachment disorganization. *Attachment and Human Development*, 6, 211-218.
- Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Research Review: genetic vulnerability or differential susceptibility in child development: the case of attachment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 1160-1173.

- Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2016). Attachment, parenting, genetics. In J. Cassidy, & P. R. (Eds.). *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications. 3. ed.* (155-179). New York: The Guilford Press.
- Barnett, D., Butler, C. M., & Vondra, J. I. (1999). Atypical patterns of early attachment: Discussion and future directions. In J. I. Vondra, & D. Barnett (Eds.), *Atypical attachment in infancy and early childhood among children at developmental risk. Monographs of the Society for Research on Child Development, 64*, 172-192.
- Barry, R. A., Kochanska, G., & Philibert, R. A. (2008). G x E interaction in the organization of attachment: mothers' responsiveness as a moderator of children's genotypes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 49*, 1313-1320.
- Belsky, J., & Fearon, P. R. M. (2016). Precursors of attachment security. In J. Cassidy, & P. R. (Eds.), *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications. 3. ed.* (291-313). New York: The Guilford Press.
- Bokhorst, C. L., Bakermans-Kranenburg, M. J., Fearon, R. M. P., van IJzendoorn, M. H., Fonagy, P., & Schuengel, C. (2003). The importance of shared environment in mother-infant attachment security: a behavioral genetic study. *Child Development, 74*, 1769-1782.
- Bowlby, J. (1969/1982). *Attachment and Loss: Volume 1. Attachment*. New York: Basic Books.
- Brumariu, L. E., Bureau, J. F., Nemoda, Z., Sasvari-Szekely, M., & Lyons-Ruth, K. (2016). Attachment and temperament revisited: Infant distress, attachment disorganization, and the serotonin transporter polymorphism. *Journal of Reproductive and Infant Psychology, 34*, 77-89.
- Buchen, L. (2010). In their nurture. *Nature, 467*, 146-148.

- Calkins, S. D., & Fox, N. A. (1992). The relations among infant temperament, security of attachment, and behavioral inhibition at twenty-four months. *Child Development, 63*, 1456-1472.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science, 301*, 386-389.
- Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). Genetic sensitivity to the environment: The case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *American Journal of Psychiatry, 167*, 509-527.
- Champagne, F. A. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in Neuroendocrinology, 29*, 386-397.
- Cicchetti, D., Rogosch, F. A., & Toth, S. L. (2011). The effects of child maltreatment and polymorphisms of the serotonin transporter and dopamine D4 receptor genes on infant attachment and intervention efficacy. *Development and Psychopathology, 23*, 357-72.
- Dettmer, A. M., & Suomi, S. J. (2014). Nonhuman primate models of neuropsychiatric disorders: influences of early rearing, genetics, and epigenetics. *ILAR Journal, 55*, 361-370.
- DeWolff, M., & van IJzendoorn, M.H. (1997). Sensitivity and attachment: A meta-analysis on parental antecedents of infant attachment. *Child Development, 68*, 571-591.
- Diamond, A. (2001). A model system for studying the role of dopamine in the prefrontal cortex during early development in humans: early and continuously treated phenylketonuria. In C. A. Nelson, & M. Luciana (Eds.), *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. (433-472). Cambridge, Mass: The MIT Press.
- Egeland, B., & Farber, E. A. (1984). Infant-mother attachment: Factors related to its development and changes over time. *Child Development, 55*, 753-771.

- Finkel, D., & Matheny, A. P. Jr. (2000). Genetic and environmental influences on a measure of infant attachment security. *Twin Research*, 3, 242-250.
- Fish, E. W., Shahrock, D., Bagot, R., Caldji, C., Bredy, T., Szyf, M., et al. (2004). Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036, 167–180.
- Franklin, T. B., Holger, H., Weiss, I. C., Gräff, J., Linder, N., Michalon, A. et al. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological Psychiatry*, 68, 408–415.
- Gervai, J. (2009a). Environmental and genetic influences on early attachment. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 3, e25.
- Gervai, J. (2009b). Viselkedésgenetika a humán genom megfejtése előtt és után: kvantitatív és molekuláris genetikai alapok. *Pszichológia*, 29, 3–24.
- Gervai, J., Nemoda, Z., Lakatos, K., Ronai, Z., Toth, I., Ney, K., et al. (2005). Transmission Disequilibrium Tests confirm the link between DRD4 gene polymorphism and infant attachment. *American Journal of Medical Genetics, Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 132B, 126–130.
- Gervai, J., Novak, A., Lakatos, K., Toth, I., Danis, I., Ronai, Z., et al. (2007). Infant genotype may moderate sensitivity to maternal affective communications: Attachment disorganization, quality of care, and the DRD4 gene polymorphism. *Social Neuroscience*, 2, 307-319.
- Greene, C. S., Penrod, N. M., Williams, S. M., & Moore, J. H. (2009). Failure to replicate a genetic association may provide important clues about genetic architecture. *PLoS ONE*, 4, e5639.

- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., et al. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.*, *105*, 17046–17049.
- Hofer, M. A. (1995). Hidden regulators. Implications for a new understanding of attachment, separation, and loss. In S. Goldberg, R. Muir, & J. Kerr (Eds.), *Attachment Theory: Social, Developmental and Clinical Perspectives* (203-230). Hillsdale, NJ: The Analytic Press.
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J.C., Pariante, C.M. et al. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*, *16*, 33–41
- Kuhn, C. M., & Schanberg, S. M. (1998). Responses to maternal separation mechanisms and mediators. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *16*, 261-270.
- Lakatos, K. (2009) A csecsemő- és gyermekkori temperamentum molekuláris genetikai háttere. *Pszichológia*, *29*, 25–42.
- Lakatos, K. (2011). A gének és a környezet szerepe az emberi viselkedésben. In I. Danis, M. Farkas, M. Herczog, & L. Szilvási (szerk.). *Biztos Kezdet Kötetek I.: Génektől a társadalomig: a koragyermekkori fejlődés színterei*. (126-165). Budapest: Nemzeti Család- és Szociálpolitikai Intézet. <http://mek.oszk.hu/14800/14803/14803.pdf>
- Lakatos, K., Nemoda, Z., Birkas, E., Ronai, Z., Kovacs, E., Ney, K., et al. (2003). Association of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphisms with infants' response to novelty. *Molecular Psychiatry*, *8*, 90–97.
- Lakatos, K., Nemoda, Z., Toth, I., Ronai, Z., Ney, K., Sasvari-Szekely, M., et al. (2002). Further evidence for the role of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) in attachment disorganization: interaction of the III exon 48 bp repeat and the –521 C/T promoter polymorphisms. *Molecular Psychiatry*, *7*, 27-31.

- Lakatos, K., Toth, I., Nemoda, Z., Kende, L., & Gervai, J. (in prep). Attachment disorganization, quality of care, and the DRD4 gene polymorphism: a replication study.
- Lakatos, K., Toth, I., Nemoda, Z., Ney, K., Sasvari-Szekely, M., & Gervai, J. (2000). Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization. *Molecular Psychiatry*, 5, 633-637.
- Luijk, M. P., Roisman, G. I., Haltigan, J. D., Tiemeier, H., Booth-Laforce, C., van IJzendoorn, M. H. et al. (2011a). Dopaminergic, serotonergic, and oxytonergic candidate genes associated with infant attachment security and disorganization? In search of main and interaction effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52, 1295-307.
- Luijk, M. P., Tharner, A., Bakermans-Kranenburg, M. J., van IJzendoorn, M. H., Jaddoe, V. W., Hofman, A., et al. (2011b). The association between parenting and attachment security is moderated by a polymorphism in the mineralocorticoid receptor gene: evidence for differential susceptibility. *Biological Psychiatry*, 88, 37-40.
- Lyons-Ruth, K., Bronfman, E., & Parsons, E. (1999). Maternal frightened, frightening, or atypical behavior and disorganized infant attachment patterns. In J. I. Vondra, & D. Barnett (Eds.), *Atypical attachment in infancy and early childhood among children at developmental risk. Monographs of the Society for Research in Child Development*, 64, 67-96.
- Lyons-Ruth, K., & Jacobvitz, D. (2016). Attachment disorganization from infancy to adulthood. In J. Cassidy, & P. R. Shaver (Eds.), *Handbook of attachment: Theory, research, and clinical applications 3. ed.* (667-695). New York, NY: The Guilford Press.
- Madigan, S., Bakermans-Kranenburg, M. J., van IJzendoorn, M. H., Moran, G., Pederson, D. R., & Benoit, D. (2006). Unresolved states of mind, anomalous parental behavior, and

- disorganized attachment: a review and meta-analysis of a transmission gap. *Attachment and Human Development*, 8, 89-111.
- Madigan, S., Moran, G., & Pederson, D. R. (2006). Unresolved states of mind, disorganized attachment relationships, and disrupted interactions of adolescent mothers and their infants. *Developmental Psychology*, 42, 293-304.
- Main, M., & Solomon, J. (1990). Procedures for identifying infants as disorganized/disoriented during the Ainsworth Strange Situation. In M. T. Greenberg, D. Cicchetti, & E. M. Cummings (Eds.), *Attachment in the preschool years: Theory, research, and intervention* (121-160). Chicago: University of Chicago Press.
- Marvin, R. S., Britner, P. A., & Russell, B. S. (2016). Normative Development: The Ontogeny of Attachment in Childhood. In J. Cassidy, & P. R. (Eds.), *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications. 3. ed.* (273-290). New York: The Guilford Press.
- McGowan, P. O., & Roth, T. L. (2015). Epigenetic pathways through which experiences become linked with biology. *Development and Psychopathology*, 27, 637-648.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., et al. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12, 342-348.
- McGowan, P. O., Suderman, M., Sasaki, A., Huang, T. C. T., Hallett, M., Meaney, M. J. et al. (2011). Broad Epigenetic Signature of Maternal Care in the Brain of Adult Rats. *PLoS ONE*, 6, e14739.
- Mesman, J., van IJzendoorn, M. H., & Sagi, A. (2016). Cross-cultural patterns of attachment: Universal and contextual dimensions. In J. Cassidy, & P. R. (Eds.), *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications. 3. ed.* (852-877). New York: The Guilford Press.

- Meaney, M. (2010). Epigenetics and the Biological Definition of Gene × Environment Interactions. *Child Development, 81*, 41–79.
- Miyake, K., Chen, S., & Campos, J. J. (1985). Infant temperament, mother's mode of interaction, and attachment in Japan: An interim report. In I. Bretherton, & E. Waters (Eds.), *Growing points of attachment theory and research. Monographs of the Society for Research on Child Development, 50*, 276-297.
- Nemoda, Z. (2015). A génkifejeződés szabályozása eukariótákban, epigenetikai módosulások. In G. Bánhegyi, & S. Sipek (szerk). *Biokémia, molekuláris és sejtbológia egyetemi jegyzet* (101-113). Budapest: Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió.
- Nemoda, Z., & Tárnok, Z. (2009). Monoamin rendszerek érintettsége gyermekkori neuropszichiátriai zavarokban. *Pszichológia 29*, 43–62.
- Novák, A., & Lakatos, K. (2005). Atipikus anyai viselkedés elemzése: az AMBIANCE kódrendszer. *Alkalmazott Pszichológia, VII/4*, 49-58.
- O'Connor, T. G., & Croft, C. M. (2001). A twin study of attachment in preschool children. *Child Development, 72*, 1501-1511.
- Oak, J. N., Oldenhof, J., & Van Tol, H. H. (2000). The dopamine D4 receptor: one decade of research. *European Journal of Pharmacology, 405*, 303-327.
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., & Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics, 3*, 97–106.
- Okuyama, Y., Ishiguro, H., Toru, M., & Arinami, T. (1999). A genetic polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with expression and schizophrenia. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 258*, 292-295.

- Papageorgiou, K. A., & 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 and Biobehavioral Reviews*, *37*, 1500–1517.
- Pappa, I., Szekely, E., Mileva-Seitz, V. R., Luijk, M. P., Bakermans-Kranenburg, M. J., van IJzendoorn, M. H., et al. (2015). Beyond the usual suspects: a multidimensional genetic exploration of infant attachment disorganization and security. *Attachment and Human Development*, *17*, 288-301.
- Plomin, R., & Davis, O. S. (2009). The future of genetics in psychology and psychiatry: microarrays, genome-wide association, and non-coding RNA. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *50*, 63-71.
- Plomin, R. (2013). Child Development and Molecular Genetics: 14 Years Later. *Child Development*, *84*, 104-120.
- Pompanon, F., Bonin, A., Bellemain, E., & Taberlet, P. (2005). Genotyping errors: causes, consequences and solutions. *Nature Review of Genetics*, *6*, 847-59.
- Raby, K. L., Cicchetti, D., Carlson, E. A., Cutuli, J. J., Englund, M. M., & Egeland, B. (2012). Genetic and caregiving-based contributions to infant attachment: unique associations with distress reactivity and attachment security. *Psychological Science*, *23*, 1016-1023.
- Radtke, K. M., Ruf, M., Gunter, H. M., Dohrmann, K., Schauer, M., & Elbert, T. (2011). Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry*, *1*, e21.
- Roisman, G. I., & Fraley, R. C. (2008). Behavior-genetic study of parenting quality, infant – attachment security, and their covariation in a nationally representative sample. *Developmental Psychology*, *44*, 831-839.

- Roisman, G. I., Booth-Laforce, C., Belsky, J., Burt, K. B., & Groh, A. M. (2013). Molecular-genetic correlates of infant attachment: a cautionary tale. *Attachment and Human Development, 15*, 384-406.
- Rothbart, M. K. (1981). Measurement of temperament in infancy. *Child Development, 52*, 569–578.
- Rutter, M., Moffitt, T. E., & Caspi, A. (2006). Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 47*, 226-261.
- Sánchez, M. M., Ladd, C. O., & Plotsky, P. M. (2001). Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Development and Psychopathology, 13*, 419-449.
- Schoots, O., & Van Tol, H. H. M. (2003). The human dopamine D4 receptor repeat sequences modulate expression. *Pharmacogenomics Journal, 3*, 343-348.
- Simpson, J., Vetuz, G., Wilson, M., Brookes, K. J., & Kent, L. (2010). The DRD4 receptor Exon 3 VNTR and 5' SNP variants and mRNA expression in human post-mortem brain tissue. *American Journal of Medical Genetics, Part B (Neuropsychiatric Genetics), 153B*, 1228-1233.
- Spangler, G. (2013). Individual dispositions as precursors of differences in attachment quality: why maternal sensitivity is nevertheless important. *Attachment and Human Development, 15*, 657-672.
- Spangler, G., & Grossmann, K. (1999). Individual and psychological correlates of attachment disorganization in infancy. In J. Solomon, & C. George (Eds.), *Attachment disorganization* (95-124). New York: The Guilford Press.

- Spangler, G., Johann, M., Ronai, Z., & Zimmermann, P. (2009). Genetic and environmental influence on attachment disorganization. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 952-961.
- Tobi, E. W., Lumey, L. H., Talens, R. P., Kremer, D., Putter, H., Stein, A. D., et al. (2009). DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Human Molecular Genetics*, 18, 4046–4053.
- Tóth, I. (2011). Az érzelmi-társas kapcsolatok fejlődése: korai gondozás és kötődés. In I. Danis, M. Farkas, M. Herczog, & L. Szilvási (szerk.). *Biztos Kezdet Kötetek I.: Génektől a társadalomig: a koragyermekkorai fejlődés színterei* (320-372). Budapest: Nemzeti Család- és Szociálpolitikai Intézet. <http://mek.oszk.hu/14800/14803/14803.pdf>
- van den Boom, D. C. (1994). The influence of temperament and mothering on attachment and exploration: An experimental manipulation of sensitive responsiveness among lower-class mothers and irritable infants. *Child Development*, 65, 1457–1477.
- van den Boom, D. C. (1989). Neonatal irritability and the development of attachment. In G. A., Kohnstamm, J. E. Bates, & M. K. Rothbart (Eds.), *Temperament in childhood* (299-318). New York: Wiley.
- van IJzendoorn, M. H., Goldberg, S., Kroonenberg, P. M., & Frenkel, O. J. (1992). The relative effects of maternal and child problems on the quality of attachment: A meta-analysis of attachment in clinical samples. *Child Development*, 63, 840-858.
- van IJzendoorn, M. H., Schuengel, C., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (1999). Disorganized attachment in early childhood: meta-analysis of precursors, concomitants, and sequelae. *Development and Psychopathology*, 11, 225-249.
- van IJzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Ebstein, R. P. (2011). Methylation matters in child development: Toward developmental behavioral epigenetics. *Child Development Perspectives*, 5, 305–310.

- Van Tol, H. H., Wu, C. M., Guan, H. C., Ohara, K., Bunzow, J. R., Civelli, O., et al. (1992). Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 358, 149-152.
- Vaughn, B. E., & Bost, K. K. (2016). Attachment and temperament as intersecting developmental products and interacting developmental contexts throughout infancy and childhood. In J. Cassidy, & P. R. (Eds.), *Handbook of attachment. Theory, research, and clinical applications. 3. ed.* (202-222). New York: The Guilford Press..
- Visscher, P. M. (2004). Power of the classical twin design revisited. *Twin Research*, 7, 505-512.
- Waters, E., Vaughn, B. E., & Egeland, B. R. (1980). Individual differences in infant-mother attachment relationships at age one: Antecedents in neonatal behavior in an urban economically disadvantaged sample. *Child Development*, 51, 208-216.
- Wazana, A., Moss, E., Jolicoeur-Martineau, A., Graffi, J., Tsabari, G., Lecompte, V., et al. (2015). The interplay of birth weight, dopamine receptor D4 gene (DRD4), and early maternal care in the prediction of disorganized attachment at 36 months of age. *Development and Psychopathology*, 27, 1145-1161.