Affektív temperamentumok: híd a major affektív és a szív-érrendszeri betegségek között

Doktori értekezés

Dr. Eőry Ajándék

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola

Témavezető: Prof. Dr. Rihmer Zoltán, az MTA Doktora, címzetes egyetemi tanár
Társ-témavezető: Dr. Torzsa Péter, PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Pikó Bettina, az MTA Doktora, egyetemi docens
Dr. Réthelyi János, PhD, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Túry Ferenc, kandidátus, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Purebl György, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Margittay Erzsébet, kandidátus

Budapest

2014

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke 5
1. Bevezetés 7
1.1. A szív-érrendszeri betegségek szerepe a mortalitásban és a morbiditásban a XXI. század egészségügyi ellátásában 7
1.2. A depresszió és az iszkémiás szívbetegség közötti kétirányú kapcsolat háttere 8
1.2.1. Genetikai mechanizmusok 8
1.2.2. Gyulladásos mechanizmusok 9
1.2.3. Endothel diszfunkció és vérlemezke aktiváció 9
1.2.4. Többszörösen telítetlen omega-3 zsírsav hiány 10
1.2.5. Vegetatív idegrendszeri mechanizmusok 10
1.2.6. Magatartási tényezők 13
1.2.7. Szociodemográfiai jellemzők 13
1.3. Klinikai vizsgálatok a depresszió kezelésének a kardiális szövődményekre és halálozásra kifejtett hatásáról: 14
1.3.1. Antidepresszívum terápia 14
1.3.2. Pszichoterápia és gyógyszeres kezeléssel kombinált pszichoterápia: 16
1.3.3. A klinikai vizsgálatok eredményeinek összefoglalása 17
1.4. A személyiségtényezők és a szív-érrendszeri betegségek közötti összefüggés 20
1.4.1. A-típusú személyiség 20
1.4.2. D típusú személyiség 21
1.5. Az affektív temperamentumok fogalma, jelentősége a major affektív kórképekben és lehetséges szerepe a szív-érrendszeri betegségek hátterében 21
1.5.1. Az affektív temperamentumok jellemzői és a társuló klinikai tényezők 24
1.5.2. Az affektív temperamentumok neurobiológiai háttere 28
1.6. Témafelvetés 33
2. Célkitűzések 36
3. Módszerek 37
3.1 Általános módszertan 37
3.1.1 Minta 37
3.1.2 Mérőeszközök: 39
3.1.3 Alkalmazott statisztikai módszerek: 42
3.2 A vizsgálati beteganyag jellemzői az egyes vizsgálatokban 43

3.2.1 A hipertónia és a domináns affektív temperamentumok összefüggése major affektív betegségben nem szenvedő, alapellátásban gondozott betegpopuláción. 43

3.2.2. Az affektív temperamentumok és az akut kardiális (ACS, AMI) szövődmények összefüggése hipertóniás betegeknél 44

3.2.3. Az affektív temperamentumok és a dohányzás összefüggése alapellátásban gondozott betegeknél 44

3.2.4. Az affektív temperamentumok összefüggése az öngyilkossági kísérlettel és az első és másodfokú rokonok körében elkövetett befejezett öngyilkossággal háziorvosi gondozásban álló betegeknél 45

4. Eredmények: 47

4.1. A hipertónia és a domináns affektív temperamentumok összefüggése major affektív betegségben nem szenvedő, alapellátásban gondozott betegpopuláción. 47

4.1.1. A minta jellemzői (n=251): 47

4.1.2. A hipertónia összefüggése az életmódbeli tényezőkkel és a cukorbetegséggel a mintában: 48

4.1.3. A domináns affektív temperamentumok megoszlása és összefüggése a hipertóniával a vizsgálati mintában 49

4.2. Az affektív temperamentumok és az akut kardiális (ACS, AMI) szövődmények összefüggése hipertóniás betegeknél 50

4.2.1. A minta jellemzői (n=228) 50

4.3. Az affektív temperamentumok és a dohányzás összefüggése alapellátásban gondozott betegeknél 52

4.3.1. A minta jellemzői (n=459) 52

4.3.2. Életkor, iskolai végzettség és pszichometriai tényezők összefüggése a dohányzás fenntartásával 56

4.4. Az affektív temperamentumok összefüggése az öngyilkossági kísérlettel és az első és másodfokú rokonok körében elkövetett befejezett öngyilkossággal háziorvosi gondozásban álló betegeknél 57

4.4.1 A minta jellemzői (n=509) 57

4.4.2 Öngyilkossági kísérlet a mintában és a családi anamnézisben jelentkező befejezett öngyilkosság kapcsolata az affektív temperamentumokkal 59

5. Megbeszélés 62

5.1. A hipertónia és a domináns affektív temperamentumok összefüggése major affektív betegségben nem szenvedő, alapellátásban gondozott betegpopuláción. 62

5.2. Az affektív temperamentumok és az akut kardiális (ACS, AMI) szövődmények összefüggése hipertóniás betegeknél 63

5.3. Az affektív temperamentumok és a dohányzás összefüggése alapellátásban gondozott betegeknél ... 64
5.4. Az affektív temperamentumok összefüggése az öngyilkossági kísérlettel és az első és másodfokú rokonok körében elkövetett befejezett öngyilkossággal háziorvosi gondozásban álló betegeknél ... 67
5.5. Korlátok ... 70
6. Következtetések ... 72
7. Összefoglalás ... 75
8. Summary ... 76
9. Irodalomjegyzék ... 77
10. Saját publikációk jegyzéke: ... 94
10.1 A disszertációhoz kapcsolódó publikációk: ... 94
10.2 A disszertációtól független publikációk: ... 95
11. Köszönetnyilvánítás ... 97

Rövidítések jegyzéke

5-HTTLPR:	a szerotonin transzporter gén promóter régiója
ACEI:	Angiotenzin konvertáló enzim inhibitor
ACTH:	Adrenokortikotrop hormon
ACS:	Akut Koronária Szindróma
AMI:	Akut Miokardiális Infarktus
AP:	Angina Pectoris
BDI:	Beck Depression Inventory, Beck Depresszió Kérdőív
CBT:	Kognitív-viselkedés-terápia
CGI-I:	Clinical Global Impression Improvement
CHD:	Szívkoszorúér betegség
CI:	Konfidencia Intervallum
CIDI:	Composite International Diagnostic Interview
CRH:	Corticotropin Releasing Hormon
CVC:	Kardiális vagus kontroll
CVD:	Kardiovaszkuláris betegségek
DALY:	Egészségkárosodással korrigált életévek (Disability-Adjusted Life Years)
DAT:	Domináns Affektív Temperamentum
DHA:	Doxozahexánsav
DM:	Diabetes Mellitus
DSCL:	Depression Symptom Checklist
EPA:	Eikozapentánsav
FET:	Fisher-féle Egzakt Teszt
GHQ-20:	General Health Questionnaire
HAM-A:	Hamilton Anxiety Rating Scale, Hamilton Szorongás Skála
HPA axis:	Hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely
HRV:	Szívfrekvencia variábilitás
ISZB:	Iszkémiás Szívbetegség
OR:	Odds Ratio, Esélyhányados
POMS:	Hangulati Profil rövidített változata
PVN:	N. Paraventrivularis
RR:	Vérnyomás
SD:	Szórás

TCI:	Temperament and Character Inventory, Temperamentum és Karakter Kérdőív
TIA:	Tranziens Iszkémiás Attack
TEMPS-A:	Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris & San Diego Autoquestionnaire, Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris & San Diego Önjellemző Kérdőív
YLD:	Egészségkárosodásban leélt életévek (Years Lost due to Disability)
YLL:	Elveszített potenciális életévek (Years of Life Lost)

1. Bevezetés

1.1. A szív-érrendszeri betegségek szerepe a mortalitásban és a morbiditásban a XXI. század egészségügyi ellátásában

A WHO Global Burden of Disease 2012-es adatokon alapuló becslése szerint az iszkémiás szívbetegség (ISZB) a felnőtt népességben, az afrikai régió kivételével a világon mindenhol vezető helyen áll a mortalitási listákon (WHO Global Burden of Disease, Adult Mortality, 1990-2012). Az európai régió felnőtt lakosságát (15-70+ év) nemek szerint elemezve férfiaknál minden korcsoportban, nőknél ötven év felett listavezető. Az ötven év alatti kategóriákban nők esetén a daganatos megbetegedések előzik meg.

A betegségteher szempontjából legnagyobb kihívást jelentő húszas listát világviszonylatban az iszkémiás szívbetegség vezeti, mely az egészségkárosodással korrigált életévek 6%-áért felelős. Az unipoláris depresszió a világlistán a kilencedik helyen szerepel, a DALY két százalékáért felel. Amerikában a listavezető ISZB a DALY 6,7%-áért felelős, és második helyen áll az unipoláris depresszió 4,1%-kal. Európában a betegségteher 14%-át az ISZB okozza, melyet a stroke 7,3%-kal, és az unipoláris depresszió 3,8%-kal követ (WHO Global Burden of Disease, DALY Estimates, 2010-2012, WHO regions). A két betegség közötti ismert összefüggés miatt kiszámították az ISZB által okozott, depresszióra visszavezethető, egészségkárosodással korrigált életéveket, mely 2010-ben globálisan 4 millió volt. Ennek legnagyobb részét a betegség miatt elveszített életévek jelentették (3,5 millió YLL), jóval kisebb arányú morbiditással (250.000 YLD), ami a major depressziónak az önálló betegségterhen túli, rejtett kockázatát is mutatja (Charlson és mtsai, 2013). A szív-érrendszeri betegségek és a major depresszió kétirányú kapcsolatának klinikai jelentőségét számos kutatás igazolta. A depresszió 3-4-szeresére növeli a szív-koszorúér betegség (CHD) előfordulási valószínűségét, míg az akut miokardiális infarktuson (AMI) átesett betegek 15-20%-ánál alakul ki major depresszió, jóval nagyobb hányadukban pedig szubklinikus depresszió igazolható (Lichtman és mtsai, 2008). A két betegség együttes jelenléte a prognózist rontja, gyakoribb szövődményekhez, és korai mortalitáshoz vezetve (Lichtman és mtsai, 2014). A morbiditásban és mortalitásban betöltött vezető szerepük miatt került a tudományos érdeklődés középpontjában a háttérben meghúzódó közös mechanizmusok felderítése és a morbiditási és mortalitási mutatókat javító terápiás lehetőségek meghatározása. Az alábbiakban az ezzel a két ponttal kapcsolatos eredményeket szeretném összegezni.

1.2. A depresszió és az iszkémiás szívbetegség közötti kétirányú kapcsolat háttere

A depresszió a visszatérő kardiális események és a halálozás kockázatát 3-4-szeresére növeli. A szívkoszorúér-betegségben szenvedő betegeknél a depresszió növeli a jövőbeni kardiális morbiditás és mortalitás kockázatát. Ezzel szemben, a szívbetegségben szenvedő, és az akut myocardiális infarktuson (AMI) átesett betegeknél a depresszió prevalenciája háromszorosa az egészséges emberekben mérhetőnél (Stapelberg és mtsai 2011). A depresszió és a szívbetegség hátterében levő mechanizmusokat Stapelberg foglalta össze (Stapelberg és mtsai 2011), kialakítva a depresszió és szívbetegség mögötti oki hálózat modelljét. Az alábbiakban az ő modelljére támaszkodva tárgyalom a két betegség hátterében meghúzódó közös folyamatokat, csak a 2011-nél frissebb forrásokkal, illetve az egy kutatási irányvonalat képviselő vizsgálatokkal egészítve azt ki.

1.2.1. Genetikai mechanizmusok

A major depresszió és a szívkoszorúér betegség hátterében meghúzódó közös genetikai mechanizmusokra vannak evidenciák, de a bonyolult kapcsolatrendszer még nincs minden részletében feltárva. A major depresszió hátterében egyik legtöbbet vizsgált polimorfizmus a szerotonin transzporter gén promóter régiójának (5-HTTLPR) genetikai polimorfizmusa. A szerotonin transzporter gén kódolja a szerotonin transzporter fehérjét, amely a szerotonerg neuronokban a szinaptikus résből a szerotonin felvételéért felelős. Az 5-HTTLPR rövid allélja a transzkripció hatékonyságát csökkentve csökkenti a szerotonin transzporter fehérje expresszióját a preszinaptikus neuron sejtmembránjában. A rövid allél jelenléte stresszkeltő életesemény hatására növeli a major depresszió kialakulásának valószínűségét. A rövid allél összefüggést mutatott akut koronária szindróma (ACS) után kialakuló major depresszióval is. Stabil szívkoszorúér-betegségben a rövid allélt hordozóknál nagyobb volt a depresszió kialakulásának kockázata, fokozottan élték meg a stressz-helyzeteket és magasabb volt a noradrenalin-elválasztásuk. A szimpatikus aktivitásfokozódás pedig elősegíti a szívkoszorúér-betegség kialakulását (Stapelberg és mtsai 2011).

A genetikai kapcsolat feltárásában egy másik irányvonal a gyulladással, trombocita-aggregációval, endothel funkcióval és az omega-3 zsírsavanyagcserével összefüggő genetikai variációkat vizsgálja (McCaffery és mtsai 2009). Az eddigi eredmények alapján feltételezhető, hogy az endothel diszfunkcióval és a trombocita-aggregációval kapcsolatos gén-variációk összefüggést mutathatnak a szívbetegekben kialakuló depresszióval.

1.2.2. Gyulladásos mechanizmusok

A gyulladáskeltő citokinek (IL-1, IL-2, IL-6, TNF) és az akut fázis fehérjék (CRP) emelkedett szintje mind depresszióban, mind szívbetegségben (szívelégtelenség, szívkoszorúér betegség, AMI) megfigyelhető. Az IL-1 meggátolja a szerotonin felszabadulását, az IL-1β és a TNF-α aktiválja a szerotonin transzportert, csökkentve a szerotonin elérhetőségét a posztszinaptikus neuron membránjában (Halaris 2013). Az atherosclerotikus elváltozásokról feltételezik, hogy krónikusan jelentkező, alacsony szintű immun-aktivációhoz vezetnek, mely megnövekedett citokin termelést eredményez. A megemelkedett citokin szint ezután depressziós tünetekhez vezet (étvágytalanság, fáradtság, apátia, visszahúzódás). A kapcsolat fordítva is igaz, a gyulladás atherosclerosist idéz elő, és szerepet játszik nemcsak a plakk kialakulásában, hanem rupturájában is, mely ACS-t eredményez (Halaris 2013). Az atherosclerosisról feltételezik, hogy önmagában is közrejátszik mind a depresszió, mind a szívbetegség kialakulásában. Az evidenciák tükrében elmondható, hogy az akut gyulladásnak reflexes idegi kontrollja van, mely a nervus vagus aktivációján keresztül meggátolja a citokin-felszabadulást, és ezzel csökkenti a gyulladásos választ. Feltehető, hogy a vagus ideg diszfunkciója a gyulladásos markerek emelkedett szintjén keresztül fokozza a kardiális morbiditást. Azonban a szívkoszorúér-betegségben jelentkező depresszió a gyulladásos markerektől függetlenül is jelen van, ezért feltételezhető, hogy a kettő közötti kapcsolatot nem ez az egyetlen mechanizmus szabályozza (Stapelberg és mtsai 2011).

1.2.3. Endothel diszfunkció és vérlemezke aktiváció

A véralvadás zavarai és a vaszkuláris endotheliális diszfunkció a vérlemezke-aktiváció növekedésén és az immunsejtek aktiválásán keresztül vezethetnek az érelmeszesedés felgyorsulásához depresszióban szenvedő betegeknél. Az endothel diszfunkció a depresszióban folyamatosan fennálló szubklinikus gyulladás fenotípusaként is felfogható, mely előre jelzi a szív-érrendszeri kockázatot (Halaris 2013). A CRP és a TNFα szintjének növekedésével az értágító hatású nitrogén-monoxid termelődése csökken, míg a sejtfelszíni adhéziós molekulák fokozott expresszióján keresztül a leukociták és a vérlemezkék pro-koaguláns állapotot hoznak létre (Halaris 2013). Az akut pszichés stressz átmeneti endothel diszfunkcióhoz vezet egészséges embereknél. Ugyanakkor a depresszió is az endothel funkció romlásával járt együtt posztmenopauzában levő nőknél és antidepresszívumot nem szedő, diagnosztizált depresszióban szenvedő fiatal betegeknél. ACS-en átesett betegeknél a depressziósok között az ICAM-1 (Shimbo és mtsai 2002) szintje magasabb volt. A depresszió még egészséges egyéneknél is az ICAM-1 emelkedett szintjével jár együtt, amely

a szívkoszorúér-betegség kialakulásának kockázatát fokozza. A depresszió a koszorúerekben elősegíti a vérrögképződést a vérlemezke reaktivitás és aktiváció növekedésén keresztül. Az aktiváció során a vérlemezkék szerotonint termelnek, mely a vérlemezke szerotonin-receptorain úgy hat, hogy elősegíti az aggregációt és az arteriális vasokonstrikciót. Depressziós betegeknél a vérlemezkék szerotonin-receptorai upregulációt mutatnak, a receptorsűrűség növekedésével következményes reaktivitás- és aktiváció-növekedéssel, mely trombózist, arteriális elzáródást és vazokonstrikciót idézhet elő (Shimbo és mtsai 2002, De Abajo 2011). A vérlemezke-aktiváció a gyulladásos citokinek szintjét is megemeli. Az endotheliális diszfunkció és a vérlemezke aktiváció depressziós embereknél atherosclerosist és érkárosodást eredményez. Az atherosclerosis az agyi vérellátás csökkenésén keresztül károsítja a hangulatban és kognícióban szerepet játszó neuronokat és agyi területeket, ezáltal major depressziót okozva (vaszkuláris depresszió hipotézis) (Stapelberg és mtsai 2011).

1.2.4. Többszörösen telítetlen omega-3 zsírsav hiány

Szívbetegeknél jelentkező depresszió hátterében az omega-3 zsírsavak alacsony szérum és vörösvértestszintjét találták. Alacsonyabb volt az omega-3 zsírsav szint depresszióban akkor is, ha ahhoz más betegség nem társult, míg a táplálékkal bevitt eikozapentánsav (EPA) és doxozahexánsav (DHA) csökkentette a depressziót és fokozta az antidepresszívumok hatását (Frasure-Smith és mtsai 2004). Az omega-3 zsírsav alacsony szintje független összefüggést mutat a szívkoszorúér-betegség rosszabb prognózisával. A vörösvértest EPA+DHA szintjét (omega-3 index), mely a tartós omega-3 zsírsav bevitel jelzője, egyre kiterjedtebben alkalmazzák a kardiális halálozás előrejelzésére (von Schacky 2014). A két betegség közti összefüggés hátterében a mitokondriális szinten jelentkező oxidatív stressz felelős, melynek hatására a többszörösen telítetlen (főként az omega-3) zsírsavláncok rövidülnek és telítettségük változik; a lipid-peroxidáció termékei felszaporodnak, metiláció helyett transszulfuráción keresztül csökken a folsav, és növekszik a homocisztein és glutation szint (Assies és mtsai, 2014). Az EPA és DHA különösen koncentráltan van jelen a neuronális szinapszisokban, és fontos szerepet játszik a neurotranszmisszióban és az agyi receptorok működésében. A többszörösen telítetlen omega-3 zsírsavak a gyulladásos mechanizmusokban és az érelmeszesedésben játszanak elsődleges szerepet (Stapelberg és mtsai 2011).

1.2.5. Vegetatív idegrendszeri mechanizmusok

A depresszió által okozott vegetatív idegrendszeri szabályozási zavar a szimpatikus idegrendszer megváltozott funkciójához, a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg (HPA)

tengely aktiválásához és szabálytalan vagus kontrollhoz vezet. Ezek a változások következményes kockázatnövekedést jelentenek a szív- érrendszeri betegségek tekintetében. A depressziós személyeknél fokozott a szimpatikus aktivitás. Nyugalmi szívfrekvenciájuk emelkedett, fizikális stresszorokra adott válaszreakciójuk során megnövekedett szívfrekvencia, csökkent baroreflex szenzitivitás, a kamrai repolarizáció jelentős, a szívfrekvencia csökkent variabilitása észlelhető. Ezek a tényezők emelik a mortalitást és a kardiális morbiditást (Stapelberg és mtsai 2011).

1.1.1.1. Szimpatikus idegrendszer

Major depresszióban a szimpatikus aktivitás megnő, hozzájárulva a major depresszióban tapasztalható szív-érrendszeri morbiditáshoz és mortalitáshoz (Satpelberg és mtsai 2011). A depresszióban jelentkező fokozott szimpatikus tónust jelzi a megnövekedett noradrenalin kiáramlás. Kísérleti körülmények között létrehozott mentális stressz hatására megnövekedett a kardiális katekolamin kiáramlás. Ugyanígy fokozott szimpatikus aktiváció jelentkezik stressz hatására súlyos depressziós tünetek esetén. A stressz-reakció általános jellemzője a szimpatikus idegrendszer aktivációja, amely olyan élettani változásokhoz vezet, mint a megnövekedett szívfrekvencia és az izmok fokozott vérátáramlása. Ezeknek az élettani paramétereknek a változása oki összefüggést mutat az érzelmi stressz és a szív-érrendszeri események között. A legfrissebb vizsgálatok eredményei alapján a szimpatikus idegrendszeri aktivitás nyugalomban és stresszorok hatására szervspecifikus aktiválódást mutat. Mentális stressz hatására a szív kifejezetten aktiválódik, és ez nagyobb kockázatot jelent a szív-érrendszeri betegségek irányába. A szimpatikus idegrendszeri aktiváció elhízásban és metabolikus szindrómában is megjelenik, jelentősen hozzájárulva a metabolikus változásokhoz elhízott emberekben. Ennek jelei a vizeletben található megnövekedett noradrenalin és normetanefrin szint, az izmok efferens rostjainak megnövekedett szimpatikus aktivitása és a noradrenalin kiáramlás a vesékből a véráramba. A szimpatikus aktiváció hatásai elhízott emberekben olyan szív-érrendszeri kóros elváltozásokban nyilvánulnak meg, mint a hipertónián és a vesebetegségen keresztül megnyilvánuló szívkoszorúér-betegség vagy szívelégtelenség (Stapelberg és mtsai 2011).

1.2.5.2. *HPA tengely*

A hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely a stresszre adott élettani válaszreakció legfontosabb rendszere. A depressziós hangulat és a stressz ennek a rendszernek a szabályozási zavarát eredményezi. Stresszkeltő esemény hatására kortikotropint felszabadító hormon (CRH) szabadul fel a hipotalamusz neuronjaiból, adreonkortikotrop

hormon (ACTH) szekréciót triggerelve. Az ACTH kortizol és katekolamin szekréciót eredményez, elsősorban adrenalin, de noradrenalin formájában is, melyek feedback mechanizmussal szabályozzák a tengely aktivitását. A szimpatikus idegrendszer is aktiválódik, megnövekedik a keringő glükóz szint, a szívfrekvencia és a vérnyomás. Depresszióban a HPA tengely aktivációját jelzi a cerebrospinális folyadékban és a hipotalamus paraventrikuláris magjában (PVN) mérhető emelkedett CRH szint, valamint a glucocorticoid hiperszekréció következtében eredménytelen dexamethason-szuppressziós teszt. A depresszió és szívbetegség összefüggését mutatja, hogy depresszióban a CRH magasabb szintje miatti szimpatikus aktivitás megnövekedett átlagos szívfrekvenciát eredményezett, és ez volt az egyik megkülönböztető jel a depressziós és nem depressziós, szív-koszorúér betegségben szenvedő egyének között is. A megnövekedett átlagos szívfrekvencia független kockázati tényezője a fokozott koszorúér plakk-ruptúrának, mely a depresszióban jelentkező fokozott szív-érrendszeri kockázat újabb mechanizmusát mutatja. Az emelkedett szívfrekvencia aritmiával, hirtelen szívhalállal, iszkémiás szívizom elváltozással és szívelégtelenséggel társulhat. Emellett a megnövekedett artériafal stresszen keresztül az érelmeszesedés kockázati tényezője (Stapelberg és mtsai 2011).

1.2.5.3. *A paraszimpatikus idegrendszer: vagus mechanizmusok és a szívfrekvencia variabilitása*

Ezen a területen két fontosabb fogalommal kell megismerkednünk, mely a kardiális morbiditásban és a depresszióban is szerepet játszik. Az egyik a szívfrekvencia variabilitás (HRV), mely azt jelzi, hogy normál szívműködés esetén hogyan változik ütésről ütésre a szívfrekvencia, a szív-érrendszeri igénynek megfelelően. A vegetatív idegrendszer által szabályozott szívfrekvencia az időben kumulálódva komplex, mérhető oszcillációt mutat, és komplexitása fokjelzője a kardiális kontroll működésének. A depresszió és a szívkoszorúér betegség megtöri ezt a szabályozó folyamatot, és csökkenti a szívfrekvencia variabilitását. Szívkoszorúér-betegekben a csökkent HRV a hirtelen halál és a kamrai aritmiák ismert kockázati tényezője. A HRV-n keresztül közvetlen bepillantást nyerhetünk a vagus irányította agyi paraszimpatikus szabályozó mechanizmus szívre kifejtett hatására és vice versa. Ez az erős, közvetlen neurológiai mechanizmus közvetlen kapcsolatot jelent a szívbetegség és a depresszió között. A szívfrekvencia-variabilitás által is jellemzett fiziológiás kardiális egyensúly a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer egymást szabályozó működésének eredménye. A dinamikus egyensúly feletti kontrollt a vagus tónus jelenti (kardiális vagus kontroll, CVC), mely a szimpatikus és a paraszimpatikus rendszer egyensúlyát biztosítja. A magas nyugalmi CVC a szimpatikus és paraszimpatikus szabályozórendszer

kiegyensúlyozott, jó működését jelzi. A CVC mértéke fordítottan arányos a stresszhelyzetekre adott válaszreakcióval, depresszióban csökken. Az irodalom alapján a depresszió és a CVC között oki összefüggés van, a CVC-nek szerepe van a depresszió fenntartásában (Stapelberg és mtsai 2011).

1.2.6. Magatartási tényezők

A depressziós emberek egészségmagatartása általában rossz (dohányzás, fizikai inaktivitás, egészségtelen táplálkozás). Emiatt nagyobb valószínűséggel alakul ki esetükben elhízás és diabetes, melyek a szívbetegségek kockázati tényezői. A depresszió a diabetes kockázati tényezője, a diabetes pedig a szívbetegségé. Depresszióban öt éves utánkövetés során az abdominális elhízás (visceralis zsírlerakódás) szignifikánsan gyakoribb volt, mint depresszióban nem szenvedőknél. A depresszió és az elhízás között is kétirányú kapcsolat figyelhető meg, a hátterükben zajló folyamatok (pl a szimpatikus idegrendszer diszfunkciója) hasonlóak, mint a szívbetegség és a depresszió kapcsolatában. A metabolikus szindróma (elhízás, diabétesz, hiperlipidémia) növelik a szívkoszorúér betegség és az inzulinrezisztencia valószínűségét, de együtt járnak a depresszió emelkedett prevalenciájával is (életkortól, dohányzástól, életmódtól és szocioökonómiai tényezőktől függetlenül). A metabolikus szindróma jelentősen megemeli a teljes és a szív-érrendszeri morbiditást és mortalitást is. A depressziós betegek rosszabb terápiás adherenciája is hozzájárul a rossz egészségmutatók kialakulásához. A depressziós betegek megküzdési stratégiái rosszak, gyengék a szociális készségeik és könnyebben izolálódnak. A rossz szociális háló és a beteg által észlelt érzelmi támogatás hiánya rontja a szívbetegségek prognózisát 2-3-szorosára emelve előfordulási gyakoriságukat, kifejezetten akut miokardiális infarktust követően. Akut miokardiális infarktust követően a pszichés distressz, alacsony önértékelés és a munkahelyi és szociális környezetben beálló funkcióromlás hozzájárulhat a major depresszió kialakulásához. A depressziós betegek nagyobb arányban dohányoznak napi rendszerességgel; és a dohányosoknál háromszor olyan gyakori az AMI, mint a nem dohányzóknál. A fenti magatartási mechanizmusok ellenére elmondható, hogy a depresszió és a szívbetegség kapcsolatában ezek a tényezők – kifejezetten a dohányzás – jellemzően más tényezőkön keresztül fejtik ki a hatásukat a két betegség kapcsolatára (Stapelberg és mtsai 2011).

1.2.7. Szociodemográfiai jellemzők

Ezen belül a legtöbb vizsgálat az életkorral, nemmel, házassági állapottal, iskolázottsággal és az anyagi helyzettel foglalkozott. Az életkor és a nem, mint nem

megváltoztatható tényezők jellemző összefüggést mutatnak a két betegséggel. Míg a depresszió leggyakrabban a fiatal vagy érett korban (35-50 év) jelentkezik, addig a szív-érrendszeri betegségek jellemzően az életkor előrehaladtával alakulnak ki (Baune és mtsai 2012). A nemi eloszlást tekintve a depresszió kétszer gyakrabban alakul ki nőknél a reproduktív életkorban, míg férfiaknál kétszeres a szív- érrendszeri betegségek előfordulása. A módosítható kockázati tényezők közül a házassági állapot a legfontosabb. A vizsgálatok egyhangúan a depresszió nagyobb kockázatát, és korábbi megjelenését mutatják egyedül élőknél (függetlenül attól, hogy soha nem házasodtak meg, vagy esetleg elváltak, külön élnek). Közöttük a szív-érrendszeri mortalitás kockázata két- háromszorosa a házasságban élőkénél. A házastársi kapcsolattal való elégedetlenség két- háromszorosára emelte a szív-érrendszeri megbetegedés valószínűségét, kifejezetten férfiaknál. Az iskolázottságnak a depresszió kialakulásában játszott szerepével kapcsolatos eredmények nagyon ellentmondóak, és nagy valószínűséggel a kulturális háttér függvényét képezik. A szív-érrendszeri betegségeknél azonban a nyolc általánosnál alacsonyabb a végzettség egyértelmű kockázati tényező és összefüggést mutat a gyulladásos markerekkel (CRP, IL-6, monocyta-chemoattractant protein-1 és a szolubilis ICAM-1), mely a közös hátteret támasztja alá. A jövedelemmel kapcsolatos vizsgálatok azt mutatták, hogy a magasabb jövedelem csökkenti a depresszió és a szív-érrendszeri betegségek kockázatát (Baune és mtsai 2012).

1.3. Klinikai vizsgálatok a depresszió kezelésének a kardiális szövődményekre és halálozásra kifejtett hatásáról:

A kilencvenes évek végén és a kétezres évek elején több nagy vizsgálat is irányult a depresszió kezelésének a szívbetegségre gyakorolt hatására, és a téma azóta is élénk tudományos érdeklődés középpontjában áll, mint azt a számos összefoglaló közlemény is bizonyítja (Baumeister és mtsai, 2011, Ramamurthy és mtsai, 2013, Thombs és mtsai, 2013). Az alábbiakban a legjelentősebb vizsgálatok eredményeit mutatom be a korlátok ismertetésével együtt.

1.3.1. Antidepresszívum terápia

1.3.1.2. *SADHART*

A *SADHART* vizsgálatban a **sertralin** hatását vizsgálták major depresszióban szenvedő, miokardiális infarktuson átesett vagy instabil anginás betegeknél (369 beteg) (Glassman és mtsai, 2002). A vizsgálat során azt találták, hogy a teljes mintában a Hamilton

Depressziószkála (HAM-D) pontszáma a kezelés két éve alatt nem változott szignifikánsan a placebo csoporthoz képest a teljes mintában, míg a Clinical Global Impression Improvement Skála (CGI-I) javulást mutatott. Ez a javulás annál kifejezettebb volt, minél súlyosabb volt a depresszió. Azoknál, akiknél a szívbetegség megjelenése előtt is volt már legalább egy major depressziós epizód, és azoknál, akiknél megelőzően kettő vagy több major depressziós epizód jelentkezett és a kiindulási HAM-D pontszám 18 vagy annál magasabb volt, a CGI-I és a HAM-D is szignifikáns javulást mutatott sertralin kezelésre a placebóhoz képest.

1.3.1.3. *CREATE*

A *CREATE* vizsgálatban (**citalopram** 20-40 mg 20 hétig) 284 szívkoszorúér-betegségben szenvedő beteg vett részt, három hónapos utánkövetéssel (Lespérance és mtsai, 2007). Az antidepresszívum kezelésben részesülők Hamilton Depressziószkála pontszámai szignifikáns javulást mutattak a placebóhoz képest. Kevésbé volt eredményes az antidepresszívum kezelés azoknál, akiknek első depressziós epizódjuk jelentkezett, akiknél a depresszió az ACS után alakult ki, és akik angiotenzin konvertáló enzim inhibitor kezelésben részesültek. Nem volt szignifikáns különbség a mortalitásban, az EKG képben (QT táv), és a miokardiális infarktus kialakulásában.

1.3.1.4. *MIND-IT*

A *MIND-IT* vizsgálatba 331 depressziós (BDI, CIDI) beteget vontak be 3-12 hónappal a miokardiális infarktusuk után (Van Melle és mtsai, 2007). Min 8, maximum 24 hét antidepresszívum kezelés (**mirtazapin** 15-45 mg, citalopram vagy egyéb antidepresszívum) után, az infarktus kialakulását követő 1 évvel és 18 hónappal vizsgálták a Beck Depresszió Kérdőív alapján a depressziós tüneteket és nem találtak szignifikáns javulást az általános ellátásban részesülő kontroll csoporthoz képest. Nem volt szignifikáns különbség a kardiális események terén sem. Az antidepresszívum kezelésre nem reagálók között szignifikánsan több kardiális szövődmény jelentkezett egy éves utánkövetés alatt (De Jonge és mtsai, 2007). A beágyazott mirtazapin vizsgálatban (De Jonge és mtsai, 2007, Honig és mtsai, 2007) a Depression Symptom Checklist (DSCL) szignifikáns javulást mutatott 8 és 24 hét után a mirtazapin csoportban, de a Hamilton Depressziószkála nem mutatott javulást a placebóhoz képest. Jelentős volt a testsúlynövekedés a mirtazapin csoportban, de nem volt szignifikáns különbség az EKG képben, a túlélésben és a kardiális szövődmények tekintetében sem.

1.3.2. *Pszichoterápia és gyógyszeres kezeléssel kombinált pszichoterápia:*

1.3.2.2. ***ENRICHD***

Egy másik nagy vizsgálat ebből az időből az *ENRICHD* vizsgálat, mely 28 nappal az infarktus kialakulása után, 2481 betegnél vizsgálta a depresszió kezelésének és az alacsony észlelt szociális támogatás javításának hatását a mortalitásra és a morbiditásra (visszatérő MI vagy halálozás) 6 hónapig tartó célzott kezeléssel (CBT ± SSRI) (Czajkowski és mtsai, 2003). A hatodik hónap végére mind a depressziós tünetekben, mind az észlelt szociális támogatásban a vártnál kisebb, szignifikánsan javulás állt be az intervenciós csoportban. A 29 hónapos utánkövetés során az SSRI-t szedő csoportban a bármilyen okból bekövetkező halálozást és a visszatérő miokardiális infarktusokat együttesen számolva szignifikáns pozitív eredményt találtak (Taylor és mtsai, 2005). A revaszkularizációs eseményeket tekintve nem volt különbség az antidepresszívumot kapó vagy abban nem részesülő depressziós betegek között (Taylor és mtsai, 2005).

1.3.2.3. ***M-HART***

Az *M-HART* vizsgálatba 1376 infarktuson átesett beteget vontak be (Frasure-Smith és mtsai, 1997, Frasure-Smith és mtsai, 2002). A kórházi elbocsátás után a General Health Questionnaire (GHQ-20) alkalmazásával felmérték a distresszt, és akiknél magasnak találták, azoknál képzett nővérek segítségével otthonukban próbálták csökkenteni. A látogatások minimális száma két hónap alatt kettő volt. A GHQ-20 három hónap elteltével, a BDI és a túlélés az egy éves követés elteltével nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. A program hosszú távú hatásának vizsgálatára a betegeket megküzdési stratégiájuk alapján három csoportra osztották: represszor vagy gátolt megküzdési stratégiájúak, és szorongás szempontjából alacsony vagy magas kategóriájúak. A nagyon szorongó férfiaknál a szomatikus tünetek csökkenésén keresztül lehetett javítani a hosszú távú túlélést. Mindkét nemnél csökkentette a hosszú távú túlélést a gátolt megküzdés (Frasure-Smith és mtsai, 2002).

1.3.2.4. ***CREATE***

A *CREATE* vizsgálat során 284 stabil szívkoszorúér-betegségben szenvedő, diagnosztizált major depressziós (HAM-D pontszám 20 felett) beteget randomizáltak négy karba (Lespérance és mtsai, 2007). Az első kettő a klinikai gondozás mellett placebót (1) vagy citalopramot (2) kapott, a második kettőhöz ezek mellett interperszonális pszichoterápiás kezelést is adtak. A hangulat javulását a Hamilton Depressziókálával mérték a kezelés beindítása utáni 3. hónap végén. Sem az első és a harmadik, sem a második és a negyedik kar

összehasonlítása során nem jelentkezett szignifikáns különbség, ami azt jelenti, hogy az interperszonális pszichoterápia nem javította jelentősen a hangulatot. A tizenkettedik hét végére a citalopram szignifikánsan csökkentette a Hamilton Depressziószkála pontszámát (átlagosan 3.3 ponttal) és szignifikáns, 3.5 ponttal alacsonyabb értéket mutatott a placebóhoz képest a Beck Depresszió Kérdőív is.

1.3.2.5. *COPES*

A *COPES* vizsgálatban 237, akut koronária szindrómán átesett, közülük 157 perzisztáló depresszióban szenvedő beteg részesült problémamegoldó terápiában vagy antidepresszívum kezelésben. A terápiát – indításakor – a beteg választhatta meg, később a tünetek változásával összhangban lépcsőzetes kezelést alkalmaztak. A kontroll csoport általános ellátásban részesült (háziorvost értesítették a depresszióról) (Davidson és mtsai, 2010). A depressziós tünetek a Beck Depresszió Kérdőív alapján szignifikánsan csökkentek az intervenciós csoportban (5.7 ponttal), csakúgy, mint a szívinfarktus és az instabil angina előfordulása (3 intervenciós eset, 5 nem depressziós eset, 10 általános ellátás eset).

1.3.2.6. *Bypassing the Blues*

A *Bypassing the Blues* vizsgálatban koszorúér-bypass műtéten átesett, depressziós betegeket (n=302) randomizáltak intervenciós (telefonos nővéri követés) vagy rutin ellátás csoportba (Rollman és mtsai, 2009). Ugyanilyen létszámú koszorúér-bypass műtéten átesett, de nem depressziós beteget is gyűjtöttek megfigyelés céljából. Az intervenciós csoportban a nővérek a háziorvossal és pszichiáterrel tartották a kapcsolatot. A tünetek súlyosságától függően a betegek saját maguk menedzselték depressziójukat (tájékoztató füzet, figyelmes várakozás), vagy antidepresszívumot kaptak. A kontroll csoport rutin ellátást kapott (háziorvosukat tájékoztatták a depresszióról). A Hamilton Depresszió Skála nyolc hónap után szignifikáns csökkenést mutatott az intervenciós csoportban, de az egészséghez kapcsolódó életminőség (HRQL) a javulás ellenére sem érte el a nem depressziós kontroll csoportét. A rehospitalizáció arányában nem mutatkozott különbség.

1.3.3. A klinikai vizsgálatok eredményeinek összefoglalása

A fent említett és a témában végzett egyéb vizsgálatokat összegezve elmondhatjuk, hogy a pszichoterápiának és az SSRI szerekkel végzett antidepresszívum terápiának kismértékű, de klinikailag nem elhanyagolható a hatása a szívkoszorúér-betegségben szenvedők depressziójára (Baumeister és mtsai, 2011). Különösképpen igaz ez a szívinfarktus utáni és stabil koszorúér-betegségben jelentkező depresszió tüneteire (Thombs és mtsai, 2013). A szívinfarktus után kialakuló depresszió jelentősen növeli a mortalitást és a szív-érrendszeri

morbiditást akkor is, ha figyelembe vesszük a szívbetegség súlyosságát és egyéb egészséggel kapcsolatos változókat (BMI, dohányzás, cukorbetegség) (Meijer és mtsai, 2013). Mindazonáltal az antidepresszívum terápia (pszichoterápia és/vagy gyógyszeres kezelés) mortalitásra és a későbbi kardiális események kialakulására vonatkozó eredmények ellentmondásosak. A néhány pozitív eredmény ellenére (Taylor és mtsai, 2005, Davidson és mtsai, 2010) az összefoglaló közlemények a vártnál kisebb mértékű javulásról számolnak be a depresszió kezelésének kardiális végpontokra gyakorolt hatásával kapcsolatban (Baumeister és mtsai, 2011, Ramamurthy és mtsai, 2013). A sikertelenség hátterében többféle magyarázat is állhat.

- A vizsgálatokba bevont betegpopuláció heterogén volt, és a vizsgálatok minősége sem volt megfelelő, ezért az egyes vizsgálatok nem, vagy nehezen összehasonlíthatóak (Baumeister és mtsai, 2011). A heterogén mintában a jótékony és káros hatások kiegyensúlyozhatták egymást, ezzel rontva a terápiás hatékonyságot (Rafanelli és mtsai, 2013)
- Csak kevés klinikai vizsgálatban határozták meg a szűrőmódszerek szenzitivitását és specificitását és alkalmaztak magas szenzitivitású és specificitású eszközöket (Thombs és mtsai, 2013), valamint az önjellemző skálák esetén standardizált vágópontokat (Meijer és mtsai, 2013)
- A betegség kimenetele szempontjából negatív eredményű pszichoterápiás vizsgálatokban előfordult, hogy nem vizsgálták a depressziós betegekre specifikus kimenetelt elkülönítve a másik csoporttól (pl. M-HART) (Ramamurthy és mtsai, 2013). A depresszióhoz társuló személyiségjellemzők és negatív affektivitás, a szorongás, düh, ellenségesség, distressz vagy általános negatív beállítottság ugyanazokon a gyulladásos és vegetatív idegrendszeri háttér-mechanizmusokon keresztül hat, mint a depresszió, megváltoztatva a kezelés eredményét, ha nem veszik figyelembe (Rafanelli és mtsai, 2013).
- Számos vizsgálat hozta összefüggésbe a depressziós epizódok súlyosságát a frissen kialakuló koszorúér-betegséggel és a szív-érrendszeri betegség prognózisával is (Baune és mtsai, 2012). A vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy a depressziós tünetek súlyossága befolyásolhatja az új szív-érrendszeri betegségek kialakulását és az akut kardiális események utáni prognózist is (Baune és mtsai, 2012), bár más vizsgálatok eredményei alapján a minor depresszió és a disztímia is

befolyásolja a kardiovaszkuláris prognózist (Bush és mtsai, 2001, Rafanelli és mtsai, 2010)

- A depresszió különböző típusait nem különítették el (pl. ENRICHD), így az eredményeket befolyásolhatta az ACS utáni spontán javuló, átmeneti depresszió (Ramamurthy és mtsai, 2013). A rossz kardiális prognózis szempontjából potenciálisan jobban érintett depresszió-alcsoportok közé tartozhatnak azok, amelyekben dominálnak a szomatikus tünetek (alvászavar, fáradtság) és az anhedónia; melyeket az antidepresszívum kezeléssel nehéz csökkenteni (Rafanelli és mtsai, 2013). A depresszió alcsoportjait a megjelenés időpontja (életkor) szerint is el lehet különíteni (Baune és mtsai, 2012). Az életkor fontos jellemzője a vaszkuláris depressziónak, mely gyakran 50 éves kor felett jelentkezik és az agyi fehérállomány CT vagy MR által jelzett hiperintenzitásához társulva a depresszió egy markáns alcsoportját képezi. Ennek létjogosultságát támaszthatja alá a CREATE vizsgálatnak az az eredménye, miszerint a későbbi életkorban jelentkező depresszió kevésbé jól reagált citalopram terápiára depressziós szívbetegek esetében.
- A COPES vizsgálatban nemcsak a depresszió alcsoportját választották meg jól azzal, hogy a perzisztáló depressziót kezelték, hanem a betegek választhatták meg a kezelési módot (pszichoterápia vagy antidepresszívum). Ezzel sikerült jó eredményeket elérni mind a depresszió, mind a koszorúér betegség területén (Ramamurthy és mtsai, 2013). Ismert, hogy a szívbetegek esetenként nem fogadják el a depresszió diagnózisát és a kezelés szükségességét, a jó terápiás adherencia és a beteg aktív bevonása a terápiába fokozhatja a kezelés eredményességét (Rafanelli és mtsai, 2013).
- A szív-érrendszeri kockázatot növelheti a depressziós tünetek interakciója egyéb – nem vizsgált – háttértényezőkkel, például a vitális kimerültséggel, reménytelenséggel, demoralizációval, pesszimizmussal és töprengéssel (Rafanelli és mtsai, 2013).

A klinikai vizsgálatok fentebb ismertetett eredményei alapján két tényezőnek van hangsúlyos szerepe a saját kutatásaink vonatkozásában. Az egyik közülük, hogy a major affektív kórképek túlnyomórészt fiatal vagy érett felnőttkorban jelentkeznek, jóval megelőzve a szív-érrendszeri betegségek kialakulását (Baune és mtsai, 2012). A másik az, hogy bizonyos személyiségjegyek (szorongás, düh, ellenségesség) és a negatív affektivitás ugyanazokon a gyulladásos háttérmechanizmusokon keresztül hat, mint ami a depresszió és a szív- érrendszeri betegségek hátterében is meghúzódik (Rafanelli és mtsai, 2013).

Ezek alapján érdemes megvizsgálni a személyiség összefüggéseit a szív- érrendszeri betegségekkel.

1.4. A személyiségtényezők és a szív-érrendszeri betegségek közötti összefüggés

A személyiség magában foglalja a kognitív, affektív és magatartási mintázatot, mely meghatározza az egyén viselkedését élete folyamán (Mischel 2008). A genetikai meghatározottság mellett szociokulturális és interperszonális hatások is befolyásolják (Bouchard Jr 1994).

Az affektív temperamentumok a személyiség genetikailag meghatározott részébe tartoznak, az individuális érzelmi reaktivitásáért (aktivitásszint, ritmus, hangulat, kogníció) felelősek, fiatal felnőttkortól kezdve stabilak (Akiskal, Hirschfeld et al. 1983).

Az affektív temperamentumok optimális megjelenése biztosítja az egyén és az adott társadalom egyediségét, míg szélsőséges megnyilvánulásai a major affektív kórképek szubklinikai megnyilvánulásai, melyek a betegség kialakulását és lefolyását egyaránt meghatározzák (Rihmer, Akiskal et al. 2010).

Az 1970-es években jelent meg az első releváns cikk a jó egészség vagy korai betegség és a temperamentum mint ennek prediktora témakörben (Betz és Thomas 1979). Kifejezetten a szívbetegség incidenciájával kapcsolatban már az ötvenes évektől vizsgáltak speciális magatartásmintákat, melyek közül a legkiemelkedőbb az A-típusú személyiség volt (Rosenmann és mtsai 1976, Friedman 2008).

1.4.1. A-típusú személyiség

Az *A-típusú személyiség* olyan komplex magatartásmintát jelöl, melyben vegyesen fordulnak elő állandó (vonás) és időszakosan jelentkező (állapot) személyiségtényezők. Fő jellemzője az, hogy az egyén a lehető legrövidebb idő alatt szeretné a legtöbb dolgot megszerezni, adott esetben a környezete rovására vagy ellenére (Cosci 2012). 1981-ben az A-típusú személyiséget a National Heart, Lung and Blood Institute a koszorúér-betegség független rizikófaktorának ismerte el, mely számos, ellentmondásos eredményre vezető vizsgálatot eredményezett. Bár magát a komplex magatartásformát már korszerűtlennek tekintik (validitási problémák, komplexitás (Friedman 2008)), bizonyos összetevői; például az ellenségesség, vagy a visszafojtott harag továbbra is koszorúér-betegség kialakulására hajlamosító tényezőkként vannak számon tartva (Cosci 2012). Egy nagyszabású klinikai vizsgálatban a krónikus betegségek esetében jellemző pszichés háttértényezőket vizsgálták (Fava és mtsai, 2012). A koszorúér-betegséggel az ingerlékenység, az A-típusú személyiség jellemzői (nagyfokú munka- és egyéb aktivitás, állandó időhiány, motoros-expresszív

jellemzők, ellenségesség és cinizmus, ingerlékenység, a fizikai és a mentális aktivitás felgyorsítása, intenzív törekvés az eredményességre és elismerésre, nagyfokú versenyszellem) és a szomatikus tünetekkel jelentkező affektív zavarok (Fava és mtsai, 2012) fordultak elő együtt legnagyobb arányban. Az A-típusú személyiség és a bipoláris betegség egyaránt kockázati tényezői a koszorúér-betegség kialakulásának. Az A-típusú személyiség kezdeti megküzdési stratégiái a stresszes vagy kihívással járó életeseményekre egyfajta hiper-reaktivitást mutatnak, amely hasonló jellegű, mint a mániás, hipomániás magatartás. Ismételt kudarcélmények után ez hiporeaktivitásba (tehetetlenségbe és depresszióba) fordul. Ezek a magatartási és affektív átmenetek gyakran láthatóak bipoláris betegeknél (Glass és Contrada 2012).

1.4.2. D típusú személyiség

1995-ben került bevezetésre a *D-típusú, distresszben élő személyiség*, mint a rossz prognózis jelzője koszorúér-betegségben (Denollet és mtsai 1996). Az ilyen típusú emberek fizikai egészségükre ható érzelmi és interperszonális nehézségekre hajlamosak. Két dimenziója a negatív affektivitás (negatív érzelmi állapot különböző szituációkban és időben), a másik a szociális gátoltság, mely a szociális interakciókban jelentkező potenciális veszélyek elkerülésére törekszik (Cosci 2012). A kutatások alapján ez a személyiség negatív irányba befolyásolja a szívbetegséggel kapcsolatos morbiditást és mortalitást; poszttraumás stressz betegségre és vitális kimerülésre hajlamosíthat, aktiválja az immunrendszert és inadekvát terápiás választ eredményez szívbetegségben. Rosszabb prognózist jelez fiatalkori megjelenése, és ha pszichés rizikófaktorokkal társul (depresszió, szorongás, ingerlékenység; alacsony önbecsülés, csökkent jóllét és pozitív affektivitás) (Cosci 2012).

1.5. Az affektív temperamentumok fogalma, jelentősége a major affektív kórképekben és lehetséges szerepe a szív-érrendszeri betegségek hátterében

A fenti összegzésből jól látható, hogy míg a szív-érrendszeri betegségek a depresszióval szoros, kétirányú összefüggést mutatnak, az eddigi vizsgálatok alapján nem állapítható meg pontosan, hogy ennek a heterogén betegségcsoportnak mely összetevői azok, melyek kifejezetten hajlamosítanak a koszorúér-betegség kialakulására vagy a rosszabb prognózisra. Az eddig vizsgált személyiségtípusok vagy túlságosan komplex konstruktumok (pl. A-típusú személyiség), melyek nehezen értelmezhetőek, vagy kiragadott, egyszerű személyiségvonások (pl. ellenségesség). Az affektív temperamentumokra irányuló kutatások eredményei 2005-től váltak széles körben ismertté a kutató társadalomban, azóta világszerte elterjedt a koncepció és a mérésére használt önjellemző kérdőív (Akiskal 2005a. Special

issue.). A temperamentum a személyiség biológiai magva, mely korai életkortól mindvégig meghatározza az egyén érzelmi reaktivitását, aktivitásszintjét és gondolatvilágát (Bouchard 1994, Mischel és mtsai 2008, Pompili és mtsai 2008, Rihmer és mtsai 2010). A személyiség felfogása, mint négy különböző temperamentum-típus metszéspontja, Hippokratészig és Arisztotelészig vezethető vissza (Akiskal és Akiskal 2007). A görög-római orvoslás humorális (testnedvekre vonatkozó) teóriája, mely biológiai és pszichés okokra vezette vissza a jellemvonásokat (Chamorro-Premuzic 2007), a temperamentumokat az érzelmi reaktivitás építőelemeiként tartotta számon (Bouchard 1994) (ld. 1. táblázat).

1. táblázat: az ókori görög temperamentum-felfogás (Eőry és Rihmer 2011)

Típus	**Melankólikus**	**Kolerikus**	**Flegmatikus**	**Szangvinikus**
Pszichés jellemzők	szomorúság	düh	nyugalom	boldogság
Biológiai meghatározók (testnedvek)	Fekete epe többlet	Sárga epe többlet (epehólyag eredetű)	Nyálka felszaporodás (Tüdő eredetű)	Vér szint (jó vérellátottság, erős vér)
viselkedés	Szomorú, depresszív, megfontolt, társaságkerülő, pesszimista	Agresszív, feszült, szeszélyes, impulzív, nyughatatlan	Nyugodt, tompa, lusta, kedvetlen, lassú, irányított, óvatos	Lelkes, pozitív hozzáállású, vidám, magabiztos

Hippocrates (i.e. 460-370)/Galenus (i.sz. 130-200) személyiség/temperamentum elmélete (Chamorro-Premuzic 2007). A képek Johann Lavatertől (circa 1700 A.D.) származnak. Átvéve: Eőry A és Rihmer Z (2011): Az affektív temperamentumok klinikai jelentősége. Psych Hung **26**(3): 144-157

Már Hippokratész és Arisztotelész is úgy tartották, hogy a személyiség szélsőséges megnyilvánulása betegséghez, vagy kimagasló teljesítményhez is vezethet (Akiskal és Akiskal 2007, Pies 2007). Erre az ókori filozófiára alapozta a huszadik század két kimagasló jelentőségű pszichiátere, Kraepelin (Kraepelin 1921), és több mint egy évtizeddel később Kretschmer (Kretschmer 1936) azt az – azóta már alapigazságként elfogadott – elméletet, hogy a mánia és a depresszió között folyamatos átmenet van, mániás-depressziós kevert állapotok jelentkezhetnek, és ebben a temperamentumoknak szerepük van. Kraepelin négy

különböző temperamentum-típust (depresszív, ciklotím, hipertím és irritábilis) definiált, melyeket a major affektív kórállapotok szubklinikai manifesztációjának gondolt. Az affektív temperamentum fogalma Akiskal nevéhez fűződik, aki Schneider depresszív, ciklotím, mániás és irritábilis személyiségtípusait ötvözte Kraepelin felfogásával, aki a jellemző személyiségvonásokat tartotta a hangulatzavarok alapjának. Akiskal felfogásában az affektív temperamentumok az érzelmi reaktivitásnak előnyeit és hátrányait egyaránt hordozzák (Akiskal és mtsai 2005a). A temperamentumokat és az affektív kórképeket spektrum-modellként, kontinuumként szemlélve, a biológiailag stabil temperamentumokon keresztül megtapasztalt (többnyire negatív) életesemények és biológiai stresszorok teljesen kifejlődött affektív kórképekhez vezethetnek (Akiskal és mtsai 1983, Akiskal 1995, Rihmer és mtsai 2010), tehát a temperamentumok az affektív kórképek prekurzorainak, szubklinikai megjelenési formáinak foghatók fel. A másik oldalról nézve viszont a temperamentumok átörökítése biztosítja azt, hogy a különböző értékrend szerint élő társadalmak meg tudják őrizni az adott kulturális értékrendhez tartozó, és az adott társadalomban evolúciós előnyt jelentő személyiség-vonásokat (Gonda és mtsai 2011).

1.5.1. Az affektív temperamentumok jellemzői és a társuló klinikai tényezők

Az egyes temperamentumok jellemző sajátosságainak meghatározásánál tehát az érzelmi reaktivitás (pl. depressziós, labilis, ingerlékeny, boldog), kognitív (pesszimista vagy optimista), pszichomotoros (kevés vagy sok energia) és cirkadián (legjellemzőbben az alvás) jellemzők mellett hangsúlyt fektettek az evolúciós szempontból adaptív vonásokra is (Akiskal és mtsai, 2005, Akiskal és Akiskal 2005). A legfrissebb összefoglaló közlemény eredményei 5170 személy adatai alapján azt mutatják, hogy a temperamentumok nemek szerinti megoszlása különböző. A ciklotím, depresszív és szorongó temperamentumok nőknél gyakrabban fordulnak elő, míg az irritábilis és hipertím temperamentum inkább a férfiakra jellemző (Vázquez és mtsai 2012). Az elemzés alapján megállapítható, hogy a temperamentumok előfordulását az életkor nem befolyásolja (Kawamura és mtsai, 2010, Vázquez és mtsai 2012), egyedül a depresszív temperamentum fordul elő valamivel gyakrabban nőknél az életkor előrehaladtával (Vázquez és mtsai 2012). A temperamentumok nem teljesen függetlenek egymástól. A ciklotím és irritábilis temperamentum, valamint a depresszív és szorongó temperamentum szignifikáns pozitív korrelációt mutatott egymással (Vázquez és mtsai, 2012). Nemek szerint elemezve nőknél erős negatív korreláció mutatkozott a hipertím és irritábilis temperamentum között, míg férfiaknál pozitív korreeláció

a ciklotím és irritábilis temperamentum között. A hipertím temperamentum elkülönül a többi négytől (Vázquez és mtsai 2012).

Az alábbiakban az egyes temperamentumok jellemzőit ismertetem, kiegészítve a nemi jellemzőkkel és a klinikai vonatkozásokkal (elsősorban a major affektív kórképek terén). A temperamentumok vizualizálására kisfilm készült (Kádár Ferenc 2012), mely elérhető az alábbi linken:
http://www.youtube.com/watch?v=aw1N5FMsE1Y&list=UUoOXPn0YsL56wKMGNgp5pu w&index=1&feature=plcp.

1.5.1.2. *Depresszív temperamentum*

A depresszív temperamentumú emberre jellemző a szomorúság és az, hogy negatívan értékeli az életét. Szabálykövető, ragaszkodik a napi rutinhoz és nem szereti a változást. A kritikára érzékeny, önvádló, félénk és visszahúzódó. Ugyanakkor önfeláldozó, és érzékeny az emberi szenvedésre. Szívesebben dolgozik beosztottként, mint főnökként, alvásigénye meghaladja a napi kilenc órát. Az ilyen temperamentumú nők hűségesek a házasságban, tudnak áldozatot hozni családjukért. Evolúciós szempontból nőknél a házastársi kötődés (Akiskal 1998), férfiaknál pedig a munka-orientáció (Akiskal 1993) emelhető ki pozitív jellemzőként. A pszichoterápiás lehetőségek közül a munkaterápia javasolható kezelésükben (Akiskal és Akiskal 2005). Pontszámértékei szignifikánsan magasabbak argentín, német, magyar, koreai, libanoni, portugál (Vázquez és mtsai 2012) és szerb (Ristić-Ignjatović és mtsai 2014) nőknél ugyanezen országbeli férfiakhoz képest.

Klinikai vonatkozások: Normál populációban a depresszív temperamentum (a szorongó és ciklotím temperamentummal együtt) összefüggést mutatott a depressziós tünetekkel és a családi anamnézisben előforduló major affektív kórképekkel. A pozitív családi anamnézisű egyéneknél kétszer gyakoribb volt a domináns temperamentum előfordulása (Lazary és mtsai 2009). A depresszív temperamentum 2-es típusú cukorbetegségben a rossz metabolikus kontroll és a gyenge pszichés adaptáció mediátorának bizonyult (Gois és mtsai 2011).

1.5.1.3. *Hipertím temperamentum*

A hipertím temperamentumra jellemző a legtöbb pozitív vonás: társaságszerető, tréfakedvelő és optimista. Magabiztos és ékesszóló, ötletgazda, kevés az alvásigénye, fáradhatatlan. Tipikus főnök, céltudatos és kockázatvállaló, de gyakran nem veszi észre, ha tolakodó (Akiskal és Akiskal 2005). Alvásigénye kevés. A hipertím temperamentum

befolyásolja a territorialitást, a felfedezést és vezető szerepek alapjául szolgál, nemre való tekintet nélkül (Akiskal és Akiskal 1988, Maremmani és mtsai 2011). Gyakran társul hozzá művészi kreativitás és kiválóság (Akiskal és Akiskal 1988). A hipertím temperamentumú emberek könnyen és jól adaptálódnak a munkahelyi stresszorokhoz, beleértve az interperszonális stressz-helyzeteket is (Sakai és mtsai 2005). A hipertím temperamentum szignifikánsan magasabb arányban fordult elő argentín, német, magyar, libanoni és portugál férfiaknál (Vázquez és mtsai 2012), valamint kínai (Lin és mtsai 2013), hong-kongi (Leung és mtsai 2014) és szerb (Ristić-Ignjatović és mtsai 2014) férfiaknál ugyanezen országbeli nőkhöz képest.

Klinikai vonatkozások: Egy három éves utánkövetéses vizsgálat eredményei alapján a hipertím temperamentum a bipoláris spektrum betegségek prediktora, és összefüggést mutat a pszichopatológiával és a hipomániával (Kodama és mtsai 2014). Egészséges egyéneknél összefüggést találtak a hipertím temperamentum és az A-típusú személyiség között (önjellemző kérdőívek, rövid alvásidő). Az összefüggés alapján felvetődik, hogy a hipertím temperamentum hajlamosít az A-típusú személyiségre, rávilágítva a szív-érrendszeri betegségek kialakulásának hátterében a bipoláris depresszió egy speciális alcsoportjának (bipoláris IV) szerepére, melyben a depresszió hipertím temperamentumú egyéneknél jelentkezik; mániás és hipomániás periódusok nélkül (Wang és mtsai 2011). Az öngyilkossággal szemben az egyetlen védő faktor a hipertím temperamentum (Pompili és mtsai 2008, Rihmer és mtsai 2009).

1.5.1.4. *Ciklotím temperamentum*

A ciklotím temperamentumú ember aktivitásának és hangulatának fő jellemzője a labilitás. Jó az érzékelése, intenzívek az érzelmei, romantikus és kreatív. Önértékelése, szocializációja, energiája nem stabil, egyszerre tehetséges és dilettáns (Akiskal és Akiskal 2005). Gyors hangulatváltások jellemzik (Rihmer és mtsai 2011). Gyakran társul hozzá művészi kreativitás és kiválóság (Akiskal és Akiskal 1988). A ciklotím temperamentum szignifikánsan gyakoribb libanoni, portugál (Vázquez és mtsai 2012) és szerb (Ristić-Ignjatović és mtsai 2014) nőknél ugyanezen országbeli férfiakhoz képest.

Klinikai vonatkozások: A ciklotím temperamentum magas szenzitivitással jelzi a bipoláris II betegséget (Hantouche és mtsai 1998), és magas a prediktív értéke a bipoláris II transzformációra is. A ciklotím temperamentum korai betegségkezdettel, spontán hipomániával járhat (Rihmer és mtsai 2010). A ciklotím temperamentumnak számos sajátos,

negatív jellemzője van az affektív betegség tünetképzésében. Ezek a korábbi kezdet és a jelentősebb családi halmozódás (Maina és mtsai 2010), az atípusos depresszió kialakulása (Perugi és mtsai, 2003) és a rosszabb kimenetelű (gyakoribb relapszusok, maradványtünetek a felépülés során), bipoláris II típusú betegség előrejelzése (Kochman és mtsai 2005). Ezt erősítette meg az a három éves utánkövetéses vizsgálat is, melyben azt találták, hogy a ciklotím/irritábilis temperamentum prediktora volt a bipoláris spektrum betegségeknek, és összefüggést mutatott a kedvezőtlen lefolyással, major depresszív epizódokkal és szenvedélybetegséggel (Kodama és mtsai 2014). Affektív kórképekben szenvedő betegek vizsgálatánál azt találták, hogy az öngyilkosság veszélye olyan temperamentummal társul, melynek depresszív komponense van (depresszív, ciklotím, szorongó vagy irritábilis) (Pompili és mtsai, 2008, Rihmer és mtsai 2009, Vázquez és mtsai 2010). A ciklotím temperamentumú bipoláris I, II és unipoláris major depresszióban szenvedő betegeknél gyakrabban jelentkeztek a betegséget megelőző és az élettartam során kialakuló szuicid késztetések, mint a ciklotím temperamentummal nem rendelkező betegeknél (Akiskal és mtsai 2003, Rihmer és mtsai 2013). A ciklotím temperamentum és az öngyilkossági hajlam között találtak összefüggést nemcsak bipoláris II, de obszesszív-kompulzív betegeknél is. Ez jelzi, hogy az affektív temperamentumok és az öngyilkosság kapcsolata több mint pusztán a major depresszív epizódhoz adódó depresszív személyiség (Rihmer és mtsai 2010).

1.5.1.5. *Irritábilis temperamentum*

Az irritábilis temperamentumra jellemző az ingerlékenység (Rihmer és mtsai 2011). Az ilyen ember szkeptikus, kritikus és házsártos. Gyakran panaszkodik és elégedetlen, türelmetlen, hajlamos a dühre és az erőszakra, szexuálisan féltékeny (Akiskal és Akiskal 2005). Az irritábilis temperamentum szignifikánsan magasabb volt portugál (Vázquez és mtsai 2012) és kínai (Lin és mtsai 2013) férfiaknál ugyanezen országbeli nőkhöz képest.

Klinikai vonatkozások: A major affektív kórképek közül az irritábilis temperamentum a ciklotím temperamentummal együtt a bipoláris I betegséggel mutatott összefüggést (Pompili és mtsai 2014). Ennek ellenére az irritábilis temperamentum szerepe legerősebben a szenvedélybetegség kapcsán merül fel. Kokain és egyéb stimulánsok fogyasztóinál magasabb volt az irritábilis temperamentum pontszám (Moore és mtsai 2005), heroinfüggőknél pedig a nagyobb arányban jelentkező irritábilis (és ciklotím) temperamentum az addikcióra jellemző inger- és újdonságkeresés hátterét magyarázhatja (Maremmani és mtsai 2009). 1380 fiatal felnőtt nikotinfüggőségének, alkoholfogyasztásának és kannabisz használatának hátterében legerősebben az irritábilis, kevésbé erősen a ciklotím temperamentum szerepe mutatkozott

meg (Unseld és mtsai 2012). A munkahelyi stresszorokat vizsgáló japán kutatás eredményei azt mutatták, hogy az irritábilis temperamentumú emberek voltak a legsérülékenyebbek az interperszonális stresszorokra (Sakai és mtsai 2005).

1.5.1.6. *Szorongó temperamentum*

A szorongó temperamentumú embert kontrollálhatatlan aggodalom jellemzi a hétköznapi dolgok miatt is, alaptalan veszélyeztetettség-érzés, szerencsétlenségtől való félelem és fokozott éberség. Képtelen a relaxációra, feszült, nyughatatlan, félős (Akiskal, 1998). Gyakran alakul ki nála gasztrointesztinális distressz. A szorongó temperamentum evolúciós szinten az utódok fennmaradását szolgálja (Akiskal 1998, Akiskal és Akiskal 2005). Generalizált szorongásnál a meditáció, fóbiánál a kognitív-viselkedésterápia jelenthet megoldást (Akiskal és Akiskal 2005). A szorongó temperamentum szignifikánsan magasabb pontszámokat hozott argentín, német, magyar, koreai, libanoni és portugál nőknél (Vázquez és mtsai 2012), valamint hong-kongi (Leung és mtsai 2014) és szerb nőknél (Ristić-Ignjatović és mtsai 2014) ugyanezen országbeli férfiakhoz képest.

Klinikai vonatkozások: A szorongó temperamentum magasabb pontszámmal jelentkezett major depresszióban, mint egyéb I. tengely betegségekben (Pompili és mtsai 2014).

1.5.2. Az affektív temperamentumok neurobiológiai háttere

A temperamentum fogalma önmagában genetikailag meghatározott személyiség-tényezőt jelent (Bouchard Jr 1994, Cloninger 1994). A TEMPS-A által mért affektív temperamentumok genetikai alapjának felderítését számos familiális-genetikai és molekuláris genetikai vizsgálat tűzte ki célul (Vázquez és Gonda 2013). Az affektív temperamentumok fogalmának kifejlesztése a major affektív betegségek spektrum-modelljén alapul, mely a közös genetikai alapot tekinti kiindulópontnak, és erre építi fel a temperamentumokat, mint a major affektív betegségek endofenotípusát, mely egy multikauzális modellben (multiplex gén és környezeti hatások) meghatározza a kialakuló affektív kórkép jellemzőit, lefolyását és prognózisát (Rihmer és mtsai 2010).

1.5.2.1. *Az affektív temperamentumokkal összefüggésbe hozható genetikai eltérések*

1.5.2.1.1. 5-HTTLPR

Az unipoláris és bipoláris major depresszióban szenvedő betegek jelentős részénél áll fenn a centrális szerotonerg funkció zavara. Ennek szabályozásában kulcsfontosságú a szerotonin transzporter fehérje működése, melyet jelentősen befolyásol a szerotonin

transzporter gén (5-HTTLPR) promoter régiójának funkcionális polimorfizmusa. Ennek a polimorfizmusnak „l” és „s” variánsa ismert. A hosszú promoter (l) szakasszal rendelkező gének bazális aktivitása kétszerese a rövidnek (s), és az „l” allélra homozigóta sejtek szerotonin felvétele kétszerese az „s” alléllal rendelkezőknek. Mivel a homozigóta „ss” és a heterozigóta „sl” genotípusok hasonlóképpen viselkednek és hasonlóképpen különböznek az „ll” genotípustól, valószínűsíthető a domináns/recesszív hatás. Az 5-HTTLPR s alléljának szerepét igazolták unipoláris és bipoláris depresszióban, szubklinikus depresszióban, és – a hipertím temperamentum kivételével – az affektív temperamentumok szintjén is, bár az eredmények ellentmondásosak (Gonda és mtsai 2006, Gonda és mtsai 2009, Kiyohara és Yoshimasu 2010). A kutatások eredményei igazolták azt, hogy a depresszív temperamentum, a szubklinikus depresszió és a major depresszió között kontinuum figyelhető meg, míg ugyanez a kontinuum fellelhető a ciklotím/hipertím temperamentum, hipománia és a bipoláris betegség között is. Az eredmények alapján valószínűsíthető, hogy az 5-HTTLPR „s” allélja olyan genetikai érzékenységet jelez, mely hajlamossá teszi az egyént (stresszes életesemények hatására) major affektív kórképek kialakulására (Eőry és mtsai 2011).

Az „s” allélt homozigóta vagy heterozigóta formában hordozók szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el a depresszív, ciklotím, irritábilis és a szorongó temperamentum skálákon (Gonda és mtsai 2006, Gonda és mtsai 2009). A hipertím temperamentum esetén nem volt különbség. A temperamentumok klinikai vizsgálata során is hasonló összefüggést találtak az egyes skálák között, melyeket ennek alapján két „szuperfaktorba” soroltak; az elsőbe a depresszív komponenst is hordozó depresszív, ciklotím, szorongó és irritábilis; míg a másodikba a hipertím tartozik (Blöink és mtsai 2005, Karam és mtsai 2005, Vázquez és mtsai 2007, Rózsa és mtsai 2008, Rihmer és mtsai 2011).

Az 5-HTTLPR „s” alléljának jelenléte nagyobb valószínűséggel eredményez depressziót (Clarke és mtsai, 2010), és depresszióban nagyobb valószínűséggel alakul ki agresszió és ellenségesség. Az „s” allél szerepe az agresszió és ellenségesség kialakulásában ismert (Gonda és mtsai 2009), de a legújabb kutatások szerint az öngyilkos magatartással is kapcsolatba hozható (Gonda és mtsai 2011). Az öngyilkosságok döntő többségét pedig major depresszióban szenvedő betegek követik el (Rihmer 2007). Az „s” allél és a szuicidium kapcsolata részben független a major affektív kórképek és az „s” allél kapcsolatától. A szuicid rizikó növekedése tehát részben azáltal jöhet létre, hogy a major depresszió kialakulásának és az agresszív/hosztilis vonások erősödésének rizikóját növeli meg az „s” allél jelenléte (Gonda és mtsai 2011). Az „s” allél szignifikáns kapcsolatban áll a szorongással és a szorongásra való

hajlammal, a depresszióval, a szomatizációval és az affektív labilitással. A szerotonin transzporter gén promoter régiójának polimorfizmusával kapcsolatos kutatások nem csak pozitív eredményeket hoztak. Egy norvég vizsgálatban például a ciklotím temperamentum kapcsolatát vizsgálva az 5-HTTLPR-rel nem találtak szignifikáns kapcsolatot, akkor sem, ha nemek szerint vizsgálták, és akkor sem, ha 11 pont vagy afeletti temperamentum pontszámérték feletti értékeket néztek (Landaas és mtsai 2011). Egy másik vizsgálatban koreai hallgatók mintáján nem találtak összefüggést a TEMPS-A és az 5-HTTLPR genetikai polimorfizmusa között, míg a ciklotím és az irritábilis temperamentum összefüggést mutatott a DRD4 (dopamin receptor D4) polimorfizmusával (Kang és mtsai 2008). Ezekkel a vizsgálatokkal kapcsolatban érdemes felhívni a figyelmet arra, hogy a kaukázusi népcsoport és az ázsiaiak között jelentős különbség van az 5-HTTLPR genotípusának megoszlásában és a következményes jellemzőkben is (Vázquez és Gonda 2013), míg a norvég vizsgálat arra hívja fel a figyelmet, hogy a különböző tervezésű vizsgálatok (ebben az esetben izoláltan a ciklotím temperamentum összefüggés-vizsgálata) az eredmények összehasonlíthatóságát nagyban befolyásolja (Vázquez és Gonda 2013).

1.5.2.2. *Genetikai polimorfizmusok és az affektív temperamentumok összefüggései*

1.5.2.2.1. A teljes genom vizsgálattal kapcsolatos kis génhatások szerepe

Bár a major affektív kórképek, ezen belül is a bipoláris spektrum betegség genetikai összefüggéseinek feltárásában legjelentősebbek az 5-HTTLPR genetikai variánsaival kapcsolatos vizsgálatok, a teljes genom vizsgálata is érdekes eredményekre vezethet, mert a betegség kialakulásában a genetikai heterogenitásnak és a kis génhatásoknak jelentős szerepe lehet, mely az eredmények ellentmondásosságát is magyarázza (Greenwood és mtsai 2013). Az affektív temperamentumokat, mint a bipoláris betegség kvantitatív fenotípusát vizsgálták 101olyan családban, melyben bipoláris betegség fordult elő, és 51 családot genotipizáltak single nucleotide polimorfizmusokra (SNP). A mintában mind az öt temperamentumot örökletesnek találták, a hipertím temperamentum esetében 21%-os, az irritábilis temperamentum esetében 52%-os örökletességgel. A hipertím temperamentum az 1q44, 2p16, 6q16 kromoszómákhoz; a depresszív temperamentum a 3p21 és a 13q34 kromoszómákhoz; és az irritábilis temperamentum a 6q24 kromoszómához volt köthető, de a teljes genom szignifikancia szintjét nem érték el (Greenwood és mtsai 2013).

1.5.2.2.2. Clock gének

Egy másik vizsgálatban a biológiai ritmust szabályozó négy „clock” gén összefüggését vizsgálták az affektív temperamentumokkal hetven bipoláris betegben (Rybakowski és mtsai,

2014). A hipertím temperamentum az ARNTL gén 3 SNP-jéhez, a szorongó temperamentum ugyanennek a génnek négy SNP-jéhez volt köthető. A ciklotím temperamentum a TIM gén két SNP-jével, a depresszív temperamentum a PER3 gén egy SNP-jével mutatott összefüggést. A CLOCK génnel nem találtak összefüggést (Rybakowski és mtsai 2014). Az ARNTL (más néven BMAL1) gén emlősökben a cirkadián ritmus fenntartásában játszik szerepet, és összefüggésbe hozták a bipoláris betegséggel és a lítium válasszal is. A TIM gén és a PER3 gén is mutattak összefüggést a bipoláris betegség jellemzőivel (Rybakowski és mtsai 2014).

1.5.2.3. *Az affektív temperamentumokkal társuló központi idegrendszeri eltérések*

1.5.2.3.1. Mediális frontális gyrus (MFG)

Egy évtizede folynak kutatások a mediális frontális gyrus szerepéről az emocionális és kognitív működés közötti kapcsolatban és a bipoláris betegségek kialakulásában (Hatano és mtsai 2014). Ez a terület jelentheti a funkcionális kapcsolódási pontot a prefrontális kortex ventrális laterális területe és a limbikus rendszer között. Az érzelmi magatartást szabályozó neuronális hálózatok korai károsodása bipoláris betegségben csökkenti a ventralis prefrontalis hálózatok és a limbikus agyi területek közötti konnektivitást, beleértve az MFG-t is, mely a belső érzelmi kontrollért felelős. Hatvan egészséges japán MRI vizsgálatával azt találták, hogy a hipertím és a ciklotím temperamentum magasabb pontszámai összefüggést mutatnak a bal oldali MFG szürkeállományának megnőtt térfogatával (Hatano és mtsai, 2014). Bár mindkét temperamentum összefüggésben van a bipoláris betegséggel, az eddigi klinikai vizsgálatok az MFG sorvadását mutatták ki bipoláris betegségben. Az elvégzett vizsgálat keresztmetszeti vizsgálat volt, ezért nem enged rálátást a hosszmetszeti képre (Hatano és mtsai, 2014), további vizsgálatok szükségesek a háttér felderítésére.

1.5.2.3.2. Fehérállományi eltérések

T2 súlyozott MRI felvételeken hiperintenzitásként jelentkező fehérállományi eltéréseket figyeltek meg periventrikulárisan (PWMH) és a mélyebb agyi rétegekben (DWMH), melyet vaszkuláris eredettel magyaráznak (Ovbiagele és Saver 2006). A hangulatzavarok és az öngyilkos magatartás hátterében is találtak degeneratív fehérállományi eltéréseket (Pompili és mtsai, 2008). A major affektív kórképek endofenotípusának tartott affektív temperamentumok vizsgálata során a mély agyi területek fehérállományi hiperintenzitása és az egy szuperfaktorba tartozó depresszív, ciklotím, szorongó és irritábilis affektív temperamentum között összefüggést találtak. Ebben a csoportban magasabb volt az öngyilkossági hajlam és a reménytelenség is. A fehérállományi hiperintenzitások túlnyomó

többségben a hangulat szabályozásáért és a hangulatzavarok patofiziológiájáért felelős területeken (centrum semiovale, corona radiata és a frontalis, temporális és parietális kortikális és szubkortikális területek) jelentkeztek. A korábbi vizsgálati eredményekkel összhangban a hipertím temperamentumú személyeknél nem volt jellemző a fehérállományi hiperintenzitás (Serafini és mtsai, 2011).

1.5.2.3.3. Neuronális körök szerepe az öngyilkossági gondolatok és kísérletek hátterében

Egy összefoglaló közlemény (Lippard és mtsai 2014) 57 cikk eredményeit összegezte, melyek közvetlenül vizsgálták az öngyilkossági magatartás különböző aspektusai (kísérletek, letalitás, öngyilkossági gondolatok) és az agyi képalkotó vizsgálatok (sMRI, DTI, SPECT, PET, fMRI) által jelzett eltérések (a fehérállomány és szürkeállomány strukturális és funkcionális változásai, fehérállományi hiperintenzitás, regionális agyi aktivitás, funkcionális kapcsolatok és neurotranszmitter működés) közötti összefüggést. Az összefoglaló közlemény által feltárt eredmények jobban megvilágítják az affektív temperamentumokkal kapcsolatos ismereteket, de fényt vetnek a „vaszkuláris depresszió hipotézis" hátterére is, ezért az alábbiakban ismertetem:

Az öngyilkossági kísérletet elkövető major depressziós, bipoláris depressziós, borderline személyiségzavarban szenvedő és szkizofrén személyeknél az orbitofrontális kéreg szürkeállományának csökkenését; major depresszió és szkizofrénia esetén az amygdala szürkeállományának növekedését találták. Ennek a két területnek az együttes érintettsége az érzelem- és impulzusszabályozás zavarát mutatja. A frontotemporális fehérállományi kapcsolatrendszer is károsodást mutatott, szkizofréneknél az inferior frontális fehérállomány növekedését, bipoláris betegségben szenvedőknél a genu corpus callosi térfogatának csökkenését a szuicid magatartással együtt járó ön-agresszióval és impulzuskontroll zavarral magyarázzák (Lippard és mtsai 2014).

Megnövekedett fehérállományi hiperintenzitást találtak öngyilkossági kísérletet elkövető major depressziós és bipoláris gyermekeknél, fiataloknál, középkorúaknál és idősebbeknél is. Ezek az eltérések sejtvesztéssel, ischaemiával, a perivascularis tér kitágulásával ependyma vesztéssel és ér-eredetű demyelinizációval vannak összefüggésben.

Funkcionális agyi képalkotó vizsgálatokkal bipoláris öngyilkossági kísérletet elkövetőknél az orbitofrontális kéreg hipometabolizmusát és a szerotonerg rendszer érintettségét találták, melyek az öngyilkossági gondolatok, kísérletek és letalitás hátterét mutatják.

Az öngyilkosság folyamatát vizsgálva az öngyilkossági gondolatok hátterében nem, csak a szuicid kísérletek hátterében találtak frontális fehérállományi abnormalitást. Az életkor előrehaladtával vaszkuláris eredetű fehérállományi hiperintenzitás jelentkezhet. A legfrissebb vizsgálatok alapján azonban fiatalabb felnőttekben és serdülőkben is hasonló fehérállományi elváltozásokat találtak, felvetve, hogy alternatív mechanizmus állhat a fehérállományi hiperintenzitás hátterében. Epilepsziás bipoláris vagy major depressziós gyermekekben és serdülőkben a képalkotó vizsgálatok az orbitofrontális kéreg csökkent fehérállományát mutatták azoknál, akiket öngyilkossági gondolatok foglalkoztattak; kifejezettebb fehérállományi hiperintenzitást mutattak azoknál a major depressziós fiataloknál, akik öngyilkossági kísérletet követtek el; és az anterior cingulum szürke- és fehérállomány térfogatának csökkenését azoknál, akik több öngyilkossági kísérletet is elkövettek (Cox Lippard és mtsai, 2014).

1.5.2.3.4. Monoamin funkciók lehetséges szerepe az affektív temperamentumok kialakulásában

Az affektív temperamentumok születési évszakhoz kötődő jellegzetességei alapján a molekuláris genetikai háttér vizsgálatának egyik lehetséges útja a monoamin-gének expressziójának vizsgálata. A nyáron születetteknél a homovanillinsav (mely dopamin metabolit), és a 3-metoxi-4-hidroxifenilglikol (noradrenalin metabolit) szignifikánsan alacsonyabb, mint a télen születetteknél. Az 5-hidroxiindolsav (mely szerotonin metabolit) alacsonyabb a tavasszal születettek között az ősziekhez képest. A különböző születési évszakhoz köthető monoamin funkciók fontos szerepet játszhatnak az affektív temperamentumok kialakulásában (Rihmer és mtsai 2011).

1.6. Témafelvetés

Az affektív temperamentumok a major affektív kórképek, ezen belül pedig hangsúlyosan a bipoláris spektrumbetegség endofenotípusainak tekinthetőek. Egyes háttérben álló gének az affektív temperamentumokra hajlamosítanak, ezáltal fokozva az affektív kórképek kialakulásának valószínűségét. Más gének hatása abban nyilvánul meg, hogy az előző gének által előidézett vulnerábilitásból kialakul-e a betegség (Gonda és mtsai, 2011). A temperamentum érzékenységet jelezhet a negatív affektivitásra, pl a szomorúságra, depresszióra, bűntudatra, ellenségességre, negatív önértékelésre; ezáltal prediktora a distressz-betegségeknek, depressziónak és szorongásnak. Ezek alapján a temperamentum a stressz, distressz, pszichés adaptáció és depressziós tünetek közötti mediátorként fogható fel. A temperamentum az egyén érzelmi reaktivitásának alapállapotát, a bazális affektív tónus variábilitását fejezi ki, mely az affektív betegségek szubklinikai expressziója lehet (Gois és

mtsai 2012). A vizsgálatok alapján az affektív temperamentumok számos ponton befolyásolhatják a hangulatzavarok kialakulását, feltárva a hangulatzavarok eredetét és segítve a nagy rizikójú betegek felismerését. Emellett fontos szerepet játszanak a hangulatzavarok klinikai evolúciójában, beleértve a polaritás irányát (unipoláris vagy bipoláris), az akut epizódok tünetképzését, a betegség prognózisát és a terápiás különbségeket is (Rihmer és mtsai, 2010). Az epizodikusan jelentkező affektív kórképek szerepe a testi betegségek kialakulásában visszatérő természetükben rejlik, melynek alapját az affektív hajlam adja. Az ennek talaján kifejlődő szubklinikai és klinikai tünetek krónikus betegséghez vezetnek, és a környezeti ingerekre adott negatív válaszon keresztül akut kórképek kialakulását okozzák (Suls és Bunde 2005). A bipoláris betegség sajátosan ciklikus természete is kedvez a társbetegségek kialakulásának. A bipoláris betegség és a nem-pszichiátriai kórképek közötti komorbiditás különleges népegészségügyi problémát jelent. A társbetegségek mintegy 4-7 évvel korábban jelentkeznek, jelentősen rontják a betegek aktivitásszintjét a munkahely, család és iskola vonatkozásában, és megrövidítik élettartamukat (Kilbourne 2005). Jellemző az is, hogy a pszichiátriai betegség ellátási költségeinél mintegy 40%-kal magasabb a társbetegségek gyógyítására fordított összeg (Kilbourne 2005). A bipoláris betegségben szenvedőknél az átlagpopulációban mért gyakoriságot meghaladják az érrendszeri betegségek (hipertónia, krónikus szívbetegség és stroke), metabolikus kórképek (elhízás, hiperlipidémia, 2-es típusú cukorbetegség), légzőszervi betegségek, neurológiai kórképek (migrén, sclerosis multiplex, epilepszia), pajzsmirigy betegségek, vesebetegségek, szenvedélybetegségek és a fertőző betegségek (STD, HIV, hepatitis C) is (McIntyre és mtsai 2007).

Az átlagpopulációtól eltérő komorbiditás etiológiáját magatartásbeli, genetikai és a pszichiátriai betegség kezelésével összefüggő tényezőkkel lehet magyarázni (Kilbourne 2005). Az affektív temperamentumok az öröklött, genetikai hajlamon keresztül deríthetnek fényt az összetett kapcsolatra, amely a pszichoszomatikus betegségek új értelmezéséhez is vezethet (Rihmer és mtsai, 2010). A legújabb klinikai vizsgálatok a pszichiátriai betegségektől távolodva a szomatikus betegségekre fókuszálnak. Így szűkebb kutatási témám az intenzív tudományos érdeklődés középpontjában álló szív-érrendszeri betegségek előalakja, a hipertónia; és a major affektív kórképek előalakja, az affektív temperamentumok közötti kapcsolat felderítése. Az egészségmagatartással kapcsolatos kockázati tényezők (dohányzás) mellett a hipertóniával és a szövődményeként megjelenő akut kardiális komplikációkkal való összefüggésének vizsgálata; valamint az affektív temperamentumok

legszorosabb pszichiátriai következményeinek (major affektív kórképek, szuicidium) felderítése az alapellátásban gondozott átlagpopulációban.

2. Célkitűzések

1. Annak meghatározása, hogy eltérő affektív temperamentum profilt mutatnak-e a major affektív kórképekben nem szenvedő, alapellátásban gondozott hipertóniás és a nem hipertóniás betegek.
2. A domináns affektív temperamentumok kapcsolatának vizsgálata a hipertónia egyéb, ismert rizikófaktoraival (életkor, diabetes mellitus, túlsúly/elhízás). Az affektív temperamentumok magyarázó vagy moderátor változók is lehetnek, melyek más változókon keresztül fejtik ki a hatásukat.
3. Az affektív temperamentumok, a diagnosztizált depresszió és a depressziós tünetek (BDI) összefüggésének vizsgálata a hipertónia akut kórházi kezelést igénylő (ACS, AMI) szövődményei esetében. – A vizsgálandó tétel az volt, hogy az antidepresszívum kezelés nem teljes mértékben váltotta be a hozzá fűzött reményeket a kardiális végpontok tekintetében. A depresszió heterogén betegségcsoport, melyet a tünetképzés alapján vizsgálnak. Ezzel szemben a temperamentumok stabilak, jobban körülhatárolhatóak, ezért más oldalról világítják meg az összefüggéseket, és prevenciós célra is alkalmazhatóak.
4. Az affektív temperamentumok és a hipertónia legsúlyosabb életmódbeli rizikótényezője, a dohányzási mintázat (rendszeres dohányos/leszokott/soha nem dohányzó) összefüggéseinek vizsgálata. – Mint moderátor változók, befolyásolhatják az egészségmagatartást és ezen keresztül a szövődmények kialakulását.
5. Az affektív temperamentumok és a dohányzás kapcsolatának vizsgálata nemek szerint. – Mind az affektív temperamentumok, mind a dohányzással kapcsolatos egészségmagatartás különböző a két nemben. Ezért azokra az esetlegesen meglévő különbségekre voltunk kíváncsiak, melyek egy jövőbeli intervenciót nemek szerint specifikusabbá tehetnek.
6. Az affektív temperamentumok (mint a major affektív kórképek előalakjai) és az egészségkárosító magatartásformák (dohányzás) vizsgálatán keresztül a depresszió és a dohányzás kapcsolatának feltárása nem pszichiátriai beteganyagon.
7. Az affektív temperamentumok, az öngyilkossági kísérlet és az első és másodfokú rokonok közötti befejezett öngyilkosság összefüggéseinek vizsgálata.

3. Módszerek

3.1 Általános módszertan

3.1.1 Minta

Vizsgálatunkba összesen 509, vidéki vagy budapesti háziorvosi praxisban gondozott,18 évesnél idősebb felnőtt beteget vontunk be oktató háziorvosaink, háziorvos rezidensek és TDK hallgatók segítségével, 2011-ben. A háziorvosokat és a betegeket is szóbeli és írásbeli információkkal láttuk el a vizsgálatról, a rezidenseknek és a TDK hallgatóknak workshopot rendeztünk és folyamatos kapcsolattartást biztosítottunk a témával kapcsolatban. A részvétel önkéntes volt. A betegeket szóban és írásban tájékoztattuk a vizsgálat menetéről és ezek alapján önkéntes írásbeli beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez.

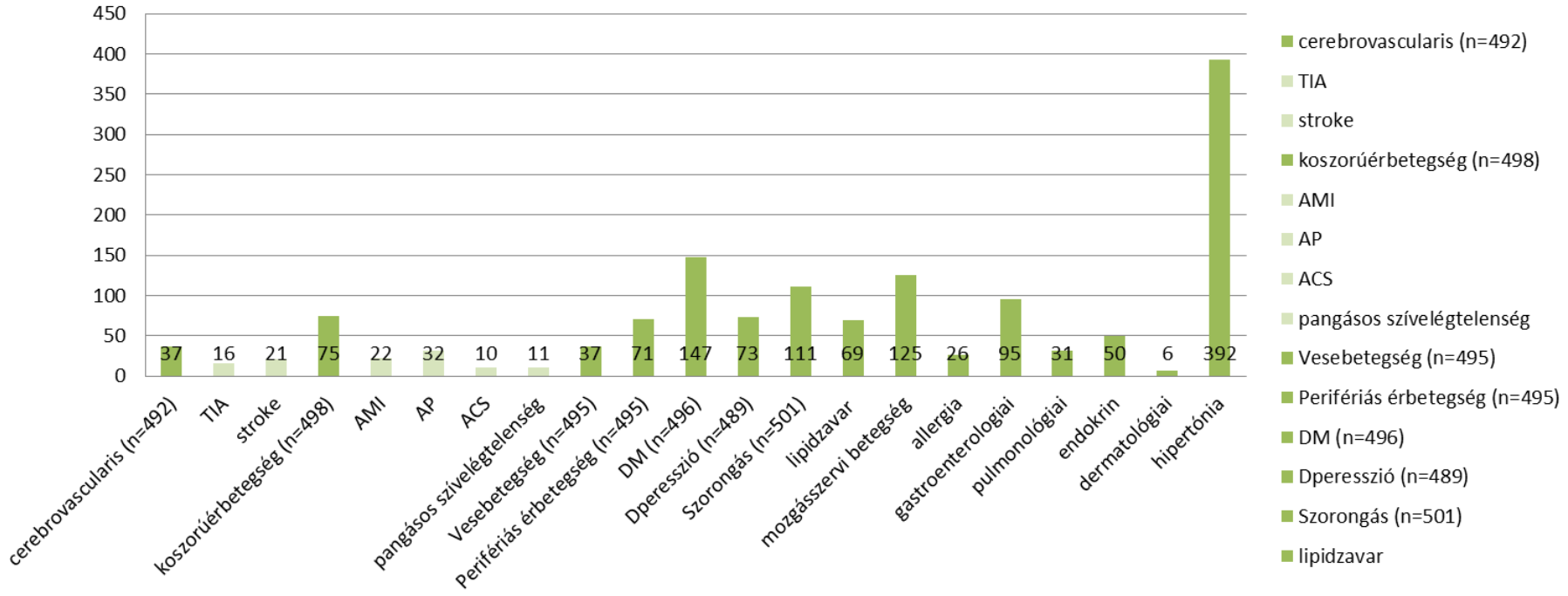
Érdeklődésünk középpontjában a primer hipertóniás betegek álltak, de életkorra és nemre egyeztetett hipertóniában nem szenvedő, normotenziós betegeket (kontroll csoport) is gyűjtöttünk. Krónikus betegségek jelenléte nem volt kizáró tényező, a mintánk krónikus betegségprofilját az 1. táblázat mutatja.

3.1.1.1 Beválasztási és kizárási kritériumok

A vizsgálatba felnőtt, cselekvőképes, magyar anyanyelvű, hipertóniás betegek kerültek beválasztásra, és életkorra, nemre egyeztetett, más betegség miatt háziorvosi gondozás alatt álló, vagy a rendelőt egyéb okból felkereső (17 fő, 3%) nem hipertóniás betegek. A hipertóniás csoport tagjai gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelésben részesültek. A hipertónia diagnózisának idejét rögzítettük. A háziorvos nyújtotta adatok alapján kizártuk a szekunder hipertóniában szenvedőket, valamint nem kerülhettek be a vizsgálatba frissen felismert hipertóniás betegek sem. Nem kerülhettek be a kontroll csoportba azok, akiknek az anamnézisében hipertónia szerepelt és azok sem, akiknél az adatfelvételkor 139/89 Hgmm vérnyomás feletti értéket mértünk.

A vizsgálati beteganyagból 270 fő (három budapesti és egy vidéki praxisból) utánkövetéses vizsgálat céljára is elérhető.

2. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek (n=509 fő) krónikus betegségeinek megoszlása (az előfordulási gyakoriság (db), az oszlopokon számmal jelölve)



3.1.1.2 A vizsgálat menete

Az adatnyerés részben a betegek önbevallásos válaszadásából, részben háziorvosuk adatszolgáltatásából állt. Ez kiegészült még fizikális vizsgálattal (testsúly, testmagasság és haskörfogat mérés) és vérnyomásméréssel. A fizikális vizsgálatot orvostanhallgatók (negyedéves vagy efelett) vagy háziorvos rezidensek végezték, akik kérés esetén a kérdőívek kitöltésében is segítették a betegeket. A rendelésen való megjelenéskor a háziorvos bemutatta az orvostanhallgatót és felajánlotta a betegeknek a részvétel lehetőségét. A vizsgálatba egymásután kerültek be a betegek. Azok a betegek, akik egy éppen zajló felmérés alatt érkeztek a rendelőbe, kimaradtak a vizsgálatból. A vizsgálatban való részvételt kevesebb, mint a betegek 2%-a utasította vissza, a fő indok az időhiány volt.

A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága 2011. január 27-én 842/PI/2011-es számon engedélyezte. A kutatás a Helsinki Deklaráció etikai irányelveinek szellemében jött létre.

3.1.2 Mérőeszközök:

3.1.2.1 Háttér kérdőív

A kérdőívvel a szociodemográfiai adatok mellett (nem, életkor, foglalkozás, lakhely, iskolai végzettség) a szenvedélybetegségekre (alkohol, dohányzás, droghasználat), fizikai aktivitásra, gyógyszerszedésre és kiegészítő terápiák használatára, alvászavarra és elhízással kapcsolatos terápiára (fogyókúra, testmozgás, gyógyszeres kezelés, irányított programok) kérdeztünk rá. Az első és másodfokú rokonok esetében a kardiovaszkuláris (hipertónia, cerebrovaszkuláris és kardiovaszkuláris betegségek, korai szívhalál) és pszichiátriai kórelőzményre (öngyilkosság, ambuláns vagy kórházi pszichiátriai kezelés) vonatkozó adatokat gyűjtöttük össze a betegektől.

A beteg egészségügyi dokumentációja alapján a háziorvos a hipertóniára vonatkozóan (kezdete, típusa) szolgáltatott adatokat, de emellett a szív-érrendszeri és pszichiátriai társbetegségeikről (TIA, stroke, angina pectoris, AMI, ACS, pangásos szívelégtelenség, perifériás érbetegség, cukorbetegség, depresszió és szorongás), a beteg krónikus betegségeiről és gyógyszerszedési szokásairól is nyilatkozott.

3.1.2.2 Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris & San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A)

A TEMPS-A száztíz, igen/nem feleletválasztós kérdést tartalmazó, önjellemző kérdőív, melyet az affektív temperamentumok mérésére H. S. Akiskal irányításával nemzetközi munkacsoport dolgozott ki évtizedes klinikai és kutatómunkával, majd validált és publikált 2005-ben (Akiskal és mtsai, 2005). Az affektív temperamentumokat öt alskálán mérjük a kérdőív segítségével: depresszív (21 kérdés), ciklotím (21 kérdés), hipertím (21 kérdés), irritábilis (21 kérdés, férfiaknál 20) és szorongó (25 kérdés). Az utolsó kérdés átfogóan jellemzi a hangulatot. A kérdőívvel mért affektív temperamentumok vonás (trait) jellegűek és genetikailag determináltak (Akiskal és Akiskal 2007), ebből kifolyólag az élettartam során nem mutatnak jelentős változást (Sakai és mtsai, 2005), meghatározzák, hogy az egyes egyének érzelmileg hogyan reagálnak a külvilág ingereire. Az egyes temperamentumokra nyert pontszámskála-értékek mellett domináns temperamentumokat is meghatározhatunk. Domináns temperamentumról akkor beszélünk, ha a vizsgálati alany pontszáma bármely temperamentum skálán meghaladja a minta standardizált átlagának a kétszeres szórását (mean+ 2SD). A domináns temperamentum kategórikus változó, az adott temperamentum markáns kifejeződését jelzi.

A TEMPS-A kérdőívet több mint harminc nyelvre fordították le és számos országban validálták. A kérdőívet 2006-ban Rihmer Zoltán és Pestality Péter fordította magyarra, és Rózsa Sándor és munkacsoportja validálta (Rózsa és mtsai, 2006). A kérdőív jó belső konzisztenciát mutatott (a magyar normatív mintán a szorongó, hipertím, irritábilis és ciklotím skálán a Cronbach alfa értéke 0,78-0,84 között volt, a depresszív temperamentumnál alacsony az érték, 0,63)

3.1.2.3 Beck Depresszió Kérdőív (BDI)

A Beck Depresszió Kérdőívet a depresszió tüneteinek és mértékének felmérésére fejlesztették ki; és az önjellemző formát kiterjedten alkalmazzák szűrésre és klinikai vizsgálatokban egyaránt. A 21 tételt tartalmazó kérdőív a depresszió affektív, kognitív, motivációs és szomatikus összetevőit méri fel négy pontos (0-3) intenzitási skálán. Három alskáláját (Rózsa és mtsai, 2001) a jobb oldali megjegyzés részletezi, ahol az állítások előtti számok a kérdőív egyes tételeinek a számát jelentik. Az egyes állítások az elmúlt két hétre vonatkoznak. A kérdőív 0-63 pontot tartalmazó skálaként is használható, de kategorikus változóként is. Ez utóbbinál, 10 pont alatti értékek esetén nem vagy minimális depressziós tünetekről, 10-18 pont között enyhe-középsúlyos depressziós tünetekről, 19-29 pont között középsúlyos-súlyos depressziós tünetekről és 30 pont felett súlyos depresszióról beszélhetünk (McDowell 2006). A Beck Depresszió Kérdőív kezdetben strukturált interjú formájú volt, később alakították ki az önjellemző formát. A klinikai értékelés és az önjellemzés a vizsgálatok szerint magas együttjárást mutat (r=0,60-0,90) (Rózsa és mtsai, 2001) A magyar vizsgálatok alapján (Torzsa és mtsai, 2008) a súlyos tünetek megfeleltethetőek a depresszió diagnózisának.

BDI alskálák

Negatív attitűd:

1. szomorúság
2. pesszimizmus
3. kudarcok
5. értéktelenség
6. önbüntetés
7. önutálat
8. önhibáztatás
9. öngyilkosság
10. sírás
14. testkép

Teljesítményzavar:

4. elégedetlenség
11. ingerlékenység
12. visszahúzódás
13. döntésképtelenség
15. munkaképtelenség
17. fáradtság
20. hipochondria

Szomatikus:

16. álmatlanság
18. étvágytalanság
19. súlycsökkenés

1. ábra: A Beck Depresszió Kérdőív alskálái

3.1.2.4 Hamilton Szorongás Skála (HAM-A)

A Hamilton Szorongás Skálával a szorongó betegek tüneteinek súlyosságát mérjük klinikai interjú keretei között. A szorongás tüneteit tizenhárom kategórián keresztül lehet értékelni kvantitatív módon, a tizennegyedik kategória a beteg viselkedését jellemzi. A pszichés (1-6 kategória) és szomatikus tünetek (7-13 kategória) közel azonos súllyal kerülnek

felmérésre. Az egyes kategóriák súlyosságát öt pontos intenzitás-skála jelöli, ahol a 0 jelentése tünetmentesség, az 1 – enyhe, a 2 – mérsékelt, a 3 – súlyos, a 4 pedig a nagyon súlyosan jelentkező tünetekre utal. A skála összpontszáma a 14 kategória pontszámainak összege, 0-53-ig terjedhet. Ha az összpontszám nem haladja meg az ötöt, akkor nincsenek szorongásos tünetek, 6-14 között enyhe szorongásról, tizenöt felett súlyos szorongásról beszélünk. A Hamilton Szorongás Skála alkalmazása mellett szól, hogy a legnagyobb klinikai tapasztalat gyűlt fel ennek az eszköznek a használatával, és hogy idősebb betegek esetében ugyanolyan jól használható, mint fiatalabbaknál (McDowell 2006).

3.1.3 Alkalmazott statisztikai módszerek:

3.1.3.1 Leíró statisztika

Normál eloszlású adatsorok esetén az átlagok (±SD) kerültek kiszámításra, ez az alapértelmezett leíró statisztika az egyes vizsgálatok mintáinak bemutatásánál. Nem normál eloszlású adatsoroknál a medián és az IQR kerültek kiszámításra. Ezek a szövegben külön feltüntetésre kerültek.

3.1.3.2 Egyváltozós elemzések:

Kategorikus változók esetén az egyes csoportok közötti különbség meghatározására Khi-négyzet próbát, cellánként kevesebb, mint öt adat esetén Fisher-féle egzakt tesztet használtunk (1-4 cikk).

Folytonos változók esetén normál eloszlásnál kétmintás t-próbát, nem normál eloszlás esetén Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk (1-4 cikk).

3.1.3.3. Többváltozós elemzések:

Bináris logisztikus regressziót alkalmaztunk a lehetséges magyarázó változók meghatározására (1-3 cikk).

Egyszempontos Varianciaanalízist (One-way ANOVA) (3. cikk): a TEMPS-A, BDI és HAM-A skálák értékének összehasonlítása a dohányos csoportok között férfiak és nők esetében. A varianciák homogenitásának megsértése esetében a Brown-Forsythe F ratio-t alkalmaztuk. Post hoc tesztként a nem egyforma esetszámok miatt a Hochberg's GT2 tesztet, inhomogén alcsoportoknál pedig a Games-Howell tesztet alkalmaztuk (Field 2005).

3.2 A vizsgálati beteganyag jellemzői az egyes vizsgálatokban

3.2.1 A hipertónia és a domináns affektív temperamentumok összefüggése major affektív betegségben nem szenvedő, alapellátásban gondozott betegpopuláción.

3.2.1.1 Minta

Háromszázkettő, tizennyolc éven felüli, gondozott háziorvosi beteg. Vizsgálati csoport (n=212): ismert és gyógyszeresen kezelt primer hipertónia. Kizárási kritériumok: szekunder hipertónia, diagnosztizált major depresszió vagy bipoláris depresszió (kizárásra került: 33hipertóniás és 15 nem hipertóniás beteg), rendszeres antidepresszívum vagy hangulatstabilizáló kezelés. Kontroll csoport (n=90): nem hipertóniás, életkorra és nemre egyeztetett. Kizárási kritériumok: a fentiek mellett a kontroll csoportban a vizsgálat idején mért 139/89 Hgmm feletti vérnyomás (kizárásra került 3 fő).

Az elemzést így 179 primer hipertóniás és 72 normotenzív beteg adatain végeztük el (n=251).

3.2.1.2. *Mérőeszközök:*

Háttér kérdőív, TEMPS-A

3.2.1.3. *Statisztikai elemzések:*

Mivel az életkor, a BMI és a szív-érrendszeri betegségek kapcsolata nem lineáris, a releváns szakirodalom és az irányelvek alapján az adatainkat kategorizáltuk ezeken a változókon.

- Az életkor alapján 60 évesnél fiatalabb és annál idősebb betegcsoportot vizsgáltunk, mert a hipertónia prevalenciája 60 éves kor felett kétszerese a fiatalabb korosztályénak (Hajjar és Kotchen 2003).
- A BMI kategóriák megállapításánál a WHO által ajánlott kategóriákat használtuk, a változó dichotomizálása során a 25 kg/m^2-es értéket tekintettük határértéknek.
- Az affektív temperamentum-skálák értékeit is dichotomizáltuk, a vizsgálatban a domináns affektív temperamentumokat használtuk, melyek a minta átlagához adott kétszeres szórás értékénél magasabb pontszámmal rendelkezőket foglalják magukban. A domináns affektív temperamentumok az adott temperamentum markáns jelenlétét mutatják az egyes egyéneknél, mely az affektív kórképek kialakulásának rizikófaktora lehet a szakirodalom alapján.

A statisztikai elemzés során khi-négyzet vagy Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztunk a kategorikus változók (nem, túlsúly/elhízás, dohányzás, rendszeres testmozgás és krónikus betegségek) különbségének számszerűsítésére a hipertóniás és

kontroll csoport között. Kétmintás t-próbával állapítottuk meg a nemek közötti és a hipertóniás és kontroll csoport közötti életkor-különbséget. Bináris logisztikus regresszió elemzést alkalmaztunk a hipertónia és az életkor, végzettség, testmozgás, dohányzás, túlsúly/elhízás, cukorbetegség és a domináns affektív temperamentumok közötti összefüggés megállapítására. A célváltozó a hipertónia volt.

3.2.2. Az affektív temperamentumok és az akut kardiális (ACS, AMI) szövődmények összefüggése hipertóniás betegeknél

3.2.2.1. Minta

228 primer hipertóniás, rendszeresen gondozott beteg (93 férfi), négy háziorvosi praxisból (három Budapest, egy Zalaegerszeg, utánkövetésre alkalmas minta). Betegcsoport: hipertóniás betegek akut kórházi ellátást igénylő szív-érrendszeri szövődménnyel (akut koronária szindróma [ACS], akut miokardiális infarktus [AMI]) (16 fő; 8/8). Kontroll csoport: hipertóniás betegek akut kórházi ellátást igénylő szív-érrendszeri szövődmény nélkül (212 fő). Kardiovaszkuláris és pszichiátriai anamnézis, 3 hónapnál nem régebbi koleszterinszint-értékek kerültek rögzítésre az elektronikus dokumentációból, életmódbeli kockázati tényezőkkel, valamint a szív-érrendszeri családi anamnézissel.

3.2.2.2. Mérőeszközök:

Háttérkérdőív, TEMPS-A, BDI

3.2.2.3. Statisztikai elemzés

Az egyváltozós elemzések mellett bináris logisztikus regressziót végeztünk (step-forward likelihood ratio (LR) módszerrel). Célváltozó: az akut szív-érrendszeri szövődmények; magyarázó változók: ciklotím temperamentum, depresszió, BDI pontszám, életkor, nem, dohányzás.

3.2.3. Az affektív temperamentumok és a dohányzás összefüggése alapellátásban gondozott betegeknél

3.2.3.1. Minta

459 krónikusan gondozott háziorvosi beteg, dohányzással kapcsolatos kórelőzménye (napi cigarettaszám, az absztinencia hossza években), demográfiai mutatók (életkor, nem) és iskolázottság. Dohányosként definiáltuk azokat, akik napi rendszerességgel cigarettáztak (a vizsgálatban résztvevők kizárólagosan cigarettát szívtak, nem szivaroztak és nem pipáztak) és élettartamuk során legalább száz darabot elszívtak. A „leszokottak” közé azok tartoztak, akik legalább 30 napja nem dohányoztak. Az absztinensek soha életükben nem dohányoztak.

A vizsgálatban a dohányzás kipróbálásával és a dohányzás fenntartásával kapcsolatot mutató magyarázó változókat kerestük. Az első esetben a soha nem dohányzókat hasonlítottuk össze azokkal, akik valaha rágyújtottak (leszokottak és dohányosok). A második esetben a jelenlegi és a leszokott dohányosokat hasonlítottuk össze. A vizsgált magyarázó változók az affektív temperamentumok, depresszió a kórelőzményben, életkor, iskolázottság, BDI és HAM-A skálák voltak.

3.2.3.2. Mérőeszközök:

Háttér kérdőív, TEMPS-A, HAM-A, BDI

3.2.3.3. Statisztikai elemzés:

Egyváltozós tesztek mellett bináris logisztikus regresszió (step forward LR módszerrel), ahol a célváltozó az egyik esetben a soha nem dohányzók /valaha dohányzók voltak (kipróbálás), a másik esetben a jelenlegi/leszokott dohányosok (fenntartás).

3.2.4. Az affektív temperamentumok összefüggése az öngyilkossági kísérlettel és az első és másodfokú rokonok körében elkövetett befejezett öngyilkossággal háziorvosi gondozásban álló betegeknél

3.2.4.1. Minta:

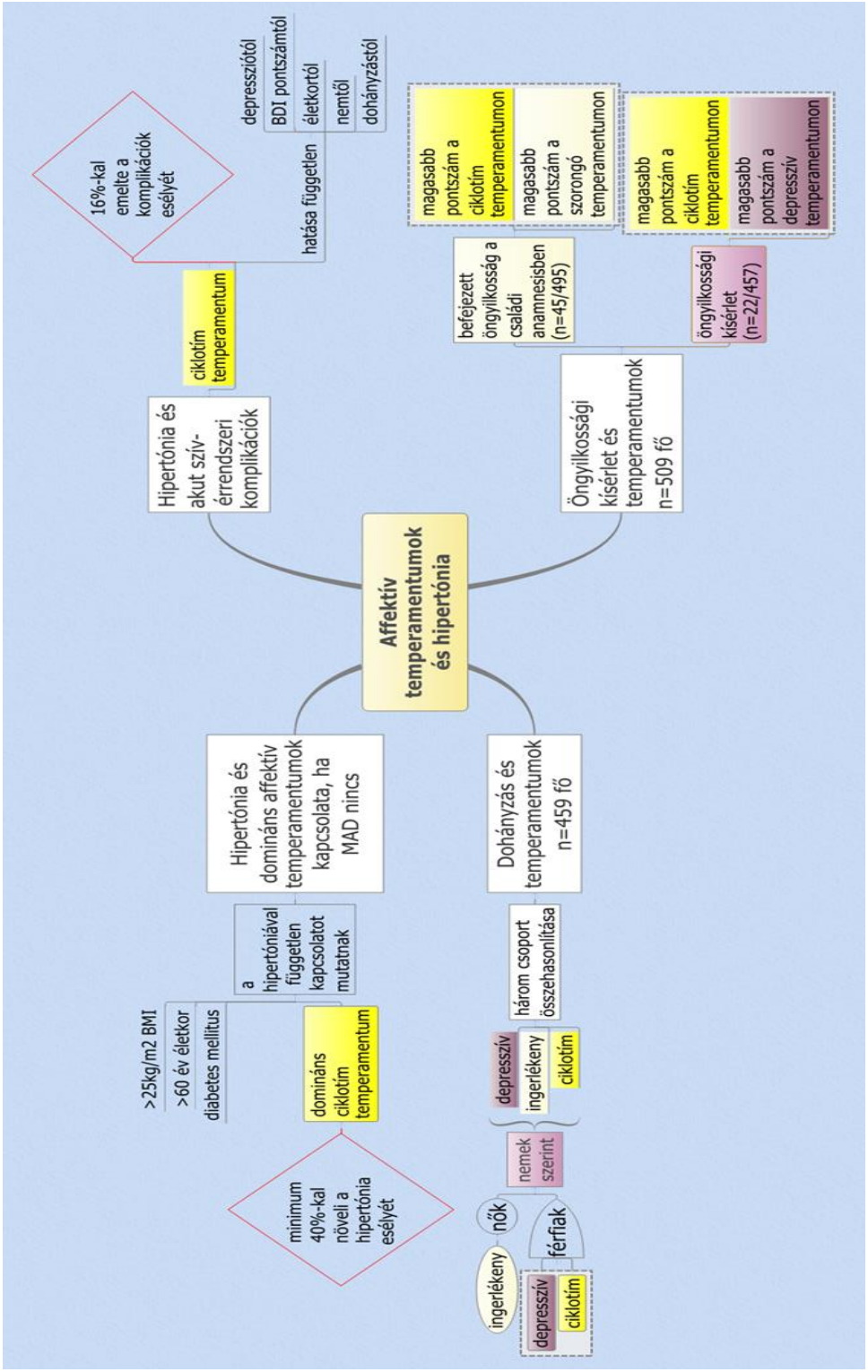
509 alapellátásban gondozott járóbeteg adatait vizsgáltuk. A részletes egyéni pszichiátriai kórelőzmény keretében a szenvedélybetegségekre vonatkozó információkat (alkohol, dohányzás, droghasználat) és az öngyilkossági kísérlet elkövetésére és módjára vonatkozó kérdéseket önbevallásos formában rögzítettük, míg a diagnosztizált major affektív betegségekről az orvosi dokumentáció alapján a háziorvos nyújtott tájékoztatást. A családi anamnézis – önbevallásos módon – a szuicid kísérletekre, a befejezett öngyilkosságra és a pszichiátriai ambuláns vagy osztályos kezelésekre kérdezett rá az első- és másodfokú rokonok körében.

3.2.4.2. Mérőeszközök:

Háttér kérdőív, TEMPS-A

3.2.4.3. Statisztikai vizsgálat:

egyváltozós elemzés



2. ábra a kutatómunka egyes területeiről és az ezeken a területeken elért eredményekről

4. Eredmények:

4.1. A hipertónia és a domináns affektív temperamentumok összefüggése major affektív betegségben nem szenvedő, alapellátásban gondozott betegpopuláción.

4.1.1. A minta jellemzői (n=251):

A 251 fős mintából 179 beteg szenvedett primer hipertóniában (közülük 107 nő). A hipertóniás betegek átlagéletkora 62±14 év volt. A vizsgálat alatt mért szisztolés vérnyomásuk 137±12 Hgmm, míg a diasztolés vérnyomás átlagértéke 82±10Hgmm volt. A hipertónia átlagos fennállásának az ideje 13± 9 év.

A kontroll csoportba tartozó 72 nem hipertóniás járóbeteg között 48 nő volt. Az átlagéletkor a kontroll csoportban 51±15 év. Az átlagos szisztolés vérnyomás 121±11 Hgmm, a diasztolés átlagérték 76±9 Hgmm volt.

A teljes mintában a leggyakoribb krónikus betegségek százalékos aránya így alakult: mozgásszervi (36,1%), lipidanyagcsere-zavar (25,5%), gasztrointesztinális betegségek (25,5%) és cukorbetegség (22,8%).

A 3. táblázat a két csoport demográfiai jellegzetességei mellett a magasvérnyomás-betegség életmódbeli kockázati tényezőit és a jelentősebb krónikus társbetegségek megoszlását mutatja. A hipertóniás betegek idősebbek voltak és nagyobb volt a testtömeg-indexük, mint a nem-hipertóniás kontroll csoportnak. A nemek, a rendszeres testmozgás és krónikus betegségek terén nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

3. táblázat: 251 fő, alapellátásban gondozott krónikus beteg szociodemográfiai és egészségügyi jellemzői

	hipertóniás n=179 n (%)	nem hipertóniás n=72 n (%)	p érték
Idősek (> 60 év)	101 (56)	22 (31)	<0.0001
Nők	102 (57)	48 (67)	0,157
Iskolai végzettség			
- **általános iskola**	38 (21)	11 (15	
- **középiskola**	81 (45)	28 (39)	0,291
- **egyetem/főiskola**	57 (32)	32 (44)	
Magas BMI [a]	135 (75)	32 (44)	<0.0001
Dohányzók	28 (16)	16 (22)	0,324
Rendszeres mozgás[b]	35 (20)	17 (25)	0,426
Cukorbetegség (n=250)	54 (30)	3 (4)	<0.0001
Mozgásszervi betegség[c]	56 (36)	22 (37)	0,916
Lipidanyagcsere zavar[c]	44 (28)	11 (18)	0,136
Gasztrointesztinális betegségek[c]	45 (29)	10 (17)	0,066

[a]Magas BMI: >25 kg/m^2; [b]Rendszeres mozgás: minimum 30 perc aerob mozgás hetente egyszer vagy többször, [c]hiányzó adatok: 35; hipertóniás/nem-hipertóniás betegek aránya: 156/60

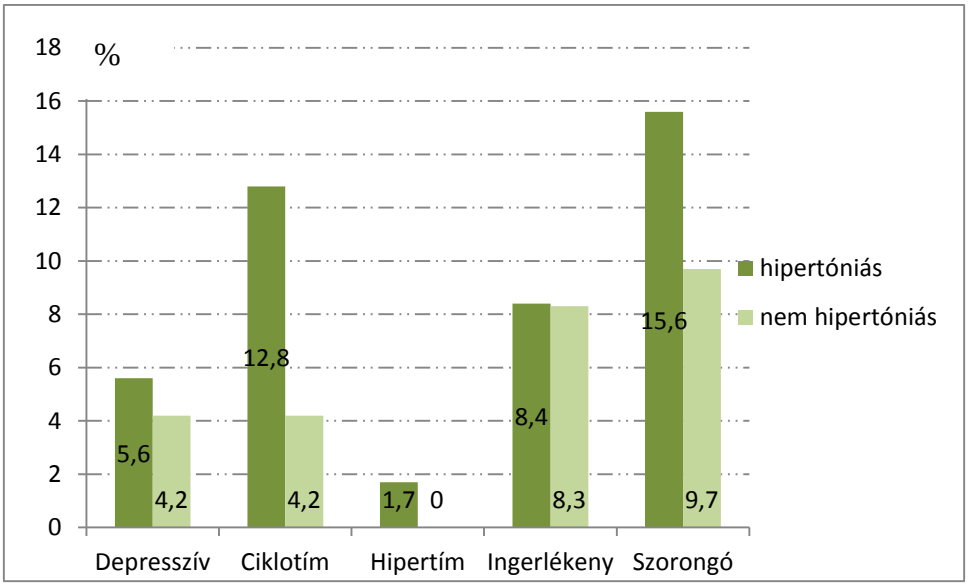
4.1.2. A hipertónia összefüggése az életmódbeli tényezőkkel és a cukorbetegséggel a mintában:

A 250 fős mintán kétváltozós logisztikus regresszió elemzést végeztünk, ahol a függő változó a hipertónia jelenléte vagy hiánya volt. A magyarázó változók a 60 év feletti életkor, nem, magas BMI, dohányzás, rendszeres mozgás és cukorbetegség volt. A krónikus betegségek közül azért a cukorbetegség került be a magyarázó változók közé, mert az ismert kockázati tényezője a szív-érrendszeri betegségeknek.

A 60 év feletti életkor (OR: 4,3; 95%-os CI: 2,2-8,9; p<0,0001), a magas BMI (>25 kg/m^2) (OR: 4,6; 95%-os CI: 2,3-9,6; p<0,0001) és a cukorbetegség (OR: 5,2; 95%-os CI: 1,9-18,5; p<0,003) önálló prediktorai voltak a hipertóniának a mi vizsgálati mintánkban. Ezzel szemben a nem, a rendszeres testmozgás és a dohányzás nem mutatott szignifikáns kapcsolatot.

4.1.3. A domináns affektív temperamentumok megoszlása és összefüggése a hipertóniával a vizsgálati mintában

A teljes mintában összesen 58 főnek volt domináns affektív temperamentuma. A teljes mintában 5,2% volt a domináns depresszív, 10,4% a domináns ciklotím, 1,2% a domináns hipertím, 8,4% a domináns irritábilis és 13,9% a domináns szorongó temperamentumok prevalenciája. A hipertóniás betegek esetében a domináns ciklotím temperamentum szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő, mint a kontroll csoportban (p=0,041, Fisher-féle egzakt teszt). A domináns temperamentumok százalékos arányát a vizsgálati csoportokban a 3. ábra mutatja.



3. ábra: A domináns temperamentumok százalékos aránya a hipertóniás (n=179) és nem hipertóniás kontroll (n=72) csoportban.

A 4. táblázatban szerepelnek a többváltozós elemzés eredményei, mellyel azt vizsgáltuk, hogy összefüggést mutatnak-e a domináns affektív temperamentumok a hipertóniával, és ha igen, akkor az idős kortól (>61 év), magas BMI-től és a diabetes mellitustól független-e ez a kapcsolat. Négy domináns temperamentumot vontunk be az elemzésbe magyarázó változóként; a depresszív, ciklotím, irritábilis és szorongó temperamentumot. A hipertím temperamentumot kizártuk, mert a teljes mintában összesen három fő rendelkezett ilyen temperamentummal. Az eredmények szerint a magas BMI (p<0,0001), a hatvan év feletti életkor (p<0,0001) és a cukorbetegség (p=0,0006) mellett a domináns ciklotím temperamentum (p=0,006) is független prediktora a hipertóniának. A többszörös összehasonlításból adódó alfa-típusú hiba (fals pozitív eredmény) kiküszöbölésére

ellenőrző tesztet alkalmaztunk a négy domináns affektív temperamentumra. Az ellenőrzés után is megmaradt a ciklotím temperamentum szignifikanciája (p=0,024 értékkel).

4. táblázat: A hipertónia prevalenciája és az idős kor, magas BMI, cukorbetegség, domináns depresszív, ciklotím, irritábilis és szorongó temperamentumok közötti összefüggés 251 háziorvosi gondozásban részesülő krónikus betegnél (többváltozós logisztikus regresszió)

	OR (adjusted)	95%-os CI	p érték*
Intercept	0,253	0,12-0,51	0,0002
Idős kor (>60 év)	4,687	2,34-9,95	<0,0001
Magas BMI (>25 kg/m^2)	6,222	3,06-13,30	<0,0001
Diabetes mellitus	7,023	2,53-25,22	0,0006
Domináns affektív temperamentumok			
Depresszív	2,759	0,26-29,24	0,6982
Ciklotím	11,885	1,27-111,17	**0,0236**
Irritábilis	0,388	0,06-2,47	0,5560
Szorongó	1,649	0,35-7,71	0,8587

*Az életkor, magas BMI és cukorbetegség, mint független rizikófaktorok szerepelnek az elemzésben, a konfidencia intervallumok és a p értékek függetlenül lettek meghatározva, 0,05-ös hibahatárral. A domináns affektív temperamentumokat egyszerre teszteltük, és ezért, a fals pozitív eredmény elkerülése érdekében kontrolláltuk őket az alfa típusú hibára. Az eredmények a kontrollált értéket mutatják, 0,05-ös szignifikancia határral.

4.2. Az affektív temperamentumok és az akut kardiális (ACS, AMI) szövődmények összefüggése hipertóniás betegeknél

4.2.1. A minta jellemzői (n=228)

Háziorvosi praxisokban gondozott hipertóniás betegek esetén vizsgáltuk a kórházi ellátást igénylő, akut kardiális szövődmények és az affektív temperamentumok közötti összefüggést. A 228 betegből 93 férfi volt. A minta átlagéletkora 64± 14 év volt. Átlagosan 14± 7 éve volt ismert a hipertónia betegség a vizsgált csoportban. Akut kardiális történés 16 esetben fordult elő, nyolc betegnél ACS, nyolcnál AMI. A két csoport demográfiai és klinikai jellemzőit az 5. táblázat szemlélteti.

5. táblázat. Akut kardiális történéssel szövődött (CC+) és akut kardiális szövődmény nélküli (CC-) esszenciális hipertóniában szenvedő, gondozott háziorvosi betegek demográfiai és klinikai jellemzői (n=228)

	CC+ (n=16)	CC– (n=212)	χ^2teszt	t teszt	p érték
Demográfiai és klinikai jellemzők					
Életkor (év)	70±12	63±14		-1,88	0,060
Férfi nem (fő)	7 (43,8%)	86 (40,8)	0,06		0,815
sysRR (Hgmm)	131±15	137±14		1,63	0,104
BMI	27±4	28±5		0,82	0,415
Dohányzás (fő)	3 (19%)	35 (16,6%)			0,736[a]
se Chol (mmol/l)	4,6±0,9	5,4±1,3		2,68	0,008
HDL chol (mmol/l)	1,4±0,4	1,5±0,4		0,81	0,418
Hipertónia fennállása (Mdn) (évek)	14 (3-27)	12 (7-18)			0,110[b]
CVD 3+ a családi anamnézisben (fő)	5 (33%)	56 (26,8%)	0,302		0,559
Diagnosztizált depresszió (fő)	2 (4,9%)	14 (7,7%)			0,743[a]
Beck Depresszió Kérdőív					
Összpontszám	12,7±8,8	8,2±7,5		-1,84	0,067
Negatív attitűd	3,7±4,5	2,9±3,5		-0,85	0,396
Teljesítményzavar	5,7±3,5	3,6±3,2		-2,39	0,018
Szomatikus tételek	1,9±1,7	1,0±1,2		-2,52	0,012
TEMPS-A kérdőív					
Depresszív	8,8±5,1	7,7±3,6		-1,16	0,246
Ciklotím	8,6±6,0	5,0±4,3		-3,09	0,002
Hipertím	11,9±3,4	11,1±4,8		-0,59	0,553
Irritábilis	4,8±3,7	4,6±3,3		-0,20	0,843
Szorongó	8,5±7,0	7,6±6,1		-0,58	0,561

Az eredmények átlag ± szórás formájában vannak feltüntetve, az ettől eltérő adatokat jelöltük. A hipertónia fennállásának idejénél az átlag mellett a minimum és a maximum értékek láthatóak. A CVD 3+ a családi anamnézisben az első és másodfokú rokonokra vonatkozik, amennyiben három vagy több fordult elő náluk az alábbiakból: hipertónia, stroke, ISZB, hirtelen szívhalál, perifériás érbetegség. [a] Fisher-féle egzakt teszt, [b] Mann-Whitney próba.

A táblázatból jól látszik, hogy a szérum koleszterinszinten kívül (mely alacsonyabb volt az akut kardiális szövődményes csoportban) nem találtunk különbséget az akut kardiális szövődményes és szövődmény nélküli hipertóniás csoportok között sem a demográfiai jellemzőkben, sem pedig a szív-érrendszeri kockázati tényezőkben, vagy a depresszióban. Az affektív temperamentum skálák tekintetében azonban a ciklotím temperamentumon szignifikánsabban magasabb pontszámot értek el azok, akiknél akut kardiális szövődmény alakult ki (p=0,027). A ciklotím temperamentum és az akut kardiális szövődmények közötti kapcsolat meghatározására logisztikus regressziót alkalmaztunk (step forward LR módszerrel), ahol a célváltozó az akut kardiális szövődmények megléte vagy hiánya, a magyarázó változók pedig a ciklotím temperamentum-skálán elért pontszám, a depresszió, a depressziós tünetek (BDI pontszám), életkor, nem és dohányzás voltak. A végső modell statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (χ^2=7,56; p=0,006, Cox&Schnell R^2=0,035). Az akut kardiális szövődmények tekintetében a ciklotím temperamentum prediktor változó [β=0,152; SE=0,054; Wald $\chi^2(1)$=0,79; p=0,005], és hatása a többi magyarázó változótól függetlenül érvényesül, 16%-kal növelve az esélyét az akut kardiális szövődmények kialakulásának (OR=1,16; 95% CI=1,047-1,295). Elemeztük a Beck Depresszió Kérdőív tételeit is és azt találtuk, hogy a skála szomatikus tételei (16, 18, 19) és a teljesítményzavart jelző tételek (4, 11-13, 15, 17, 20) magasabb pontszámokat hoztak az akut kardiális szövődménnyel rendelkező hipertóniás betegek körében. Ezzel szemben a negatív attitűd skála nem mutatott különbséget.

4.3. Az affektív temperamentumok és a dohányzás összefüggése alapellátásban gondozott betegeknél

4.3.1. A minta jellemzői (n=459)

A 2011-ben budapesti és vidéki praxisokban gyűjtött teljes beteganyagból 459 fő rendelkezett minden dohányzásra vonatkozó adattal. Közülük 278 nő volt (61%). A teljes minta 55%-a (252 fő) sosem dohányzott, és a leszokottak aránya (24,4%) is meghaladta a jelenleg is dohányzókét (20,6%). A jelenleg is dohányzók fiatalabbak voltak (54 ± 14 év) mint a soha nem dohányzók (59 ± 15 év) és a leszokottak (62 ± 13 év) (F (2, 419)=7,7;

p=0,001) és iskolai végzettségük is alacsonyabb volt ($\chi^2(4)=21,615$; $p<0,0001$). A dohányzók naponta átlagosan 15 (±8) cigarettát szívtak. Az a 112 fő, aki tartósan leszokott a dohányzásról, átlagosan 16 (±12) évvel az adatfelvétel előtt szokott le.

A 6. táblázat a nemek szerint bontott minta demográfiai, pszichoszociális és temperamentum jellemzőit mutatja dohányos csoportonként.

6. táblázat: Háziorvosi praxisban gondozott betegek (n=459) demográfiai, pszichoszociális és affektív temperamentum jellemzői dohányzási szokásaik szerint, nemenként bontva

	Férfiak (181)			Nők (278)		
Dohányzási jellemző	soha (n=82) 45%	leszokott (n=63) 35%	jelenleg is (n=36 20%)	soha (170) 61%	leszokott (49) 18%	jelenleg is (59) 21%
Életkor, év (SD)	58 (15)	62 (13)	52 (14)	61 (14)	61 (13)	55 (14)
Iskolázottság (általános/közép/felsőfokú; %)	34/33/33	17/37/46	44/36/20*	30/38/32	8/49/43	31/47/22*
Diagnosztizált depresszió, %	5,4	11,3	20,6	14,4	13,0	25,9
TEMPS-A						
Depresszív	6 (0-17)*	6 (2-13)*	8 (3-19)*	9 (0-21)	7 (2-16)	9 (3-20)
Ciklotím	4 (0-19)	5 (0-18)	7 (0-19)	5 (0-25)	5 (0-16)	6 (0-18)
Hipertím	12 (0-20)	12 (1-20)	12 (0-21)	10 (0-21)	11 (2-19)	11 (0-17)
Irritábilis	5 (0-17)	5 (0-15)	6 (0-13)	4 (0-12)**	5 (1-13)	5 (1-17)**
Szorongó	5 (0-26)	6 (0-22)	6 (0-26)	9 (0-25)	7 (0-17)	9 (0-26)
BDI	6 (0-34)	7 (0-31)	9 (0-38)	8 (7)	8 (6)	9 (9)
HAM-A	8 (0-39)	9 (0-41)	9 (0-38)	11 (9)	10 (7)	12 (11)
Napi cigaretta (db)			17 (9)			14 (7)
A leszokás időtartama (év)		16 (13)			15 (12)	

Az egyes változókat átlag (szórás) értékekkel adtuk meg, az ettől eltérő a táblázatban került feltüntetésre. A kérdőívek a pontszámok átlagértékével és (tartománnyal) lettek megadva.
*:p<0,05, **:p<0,01

A férfiak nagyobb arányban próbálták ki a dohányzást életük során, mint a nők ($\chi^2(1)=7,99$; p=0,005), és többen voltak azok is, akik sikeresen le tudtak szokni róla (63,6% versus 45,4%) ($\chi^2(1)=6,94$; p=0,008). Bár a nemdohányzókhoz viszonyítva a depresszió aránya négyszerese volt a dohányzó férfiaknál, a három csoport összehasonlításában ez csak tendenciát mutatott ($\chi^2(2)=5,72$; p=0,057), és nőknél sem volt szignifikáns a különbség. A BDI és a HAM-A pontszámok szintén nem mutattak szignifikáns különbséget a csoportok között, egyik nem esetében sem.

Az affektív temperamentum pontszámok nemenként eltérően alakultak. A férfiak magasabb pontszámot értek el a hipertím (U=20440, p=0,001) és az irritábilis temperamentumon (U=22177, p=0,036), míg a nők a depresszív (U=17914, p<0,0001) és a szorongó (U=17484, p<0,0001) temperamentumon pontoztak magasabban.

A depresszív (F(2, 424)=6,23; p=0,002), a ciklotím (F(2, 424)=7,06; p=0,001) és az irritábilis (F(2, 424)=10,23; p<0,0001) temperamentum pontszámok szignifikánsan különböztek a dohányzási csoportokban. Amikor nemek szerint további elemzéseket végeztünk, a depresszív (Brown-Forsythe F-ratio: F (2, 88,14)=5,07; p=0,008) és a ciklotím (F(2, 178)=3,4; p=0,035) temperamentumok férfiak esetében mutattak szorosabb összefüggést, míg az irritábilis temperamentum nőknél (Brown-Forsythe F-ratio: F(2, 142,3)=7,35; p=0,001). A dohányzó férfiak depresszív temperamentum pontszáma szignifikánsan magasabb volt, mint a sosem dohányzóké (p=0,023) és mint a leszokottaké (p=0,042). A ciklotím temperamentum pontszám is magasabb volt a dohányzóknál, mint a soha nem dohányzóknál, de marginális szignifikanciával (p=0,053). Nők esetében a dohányzók jóval magasabb pontszámokat értek el az irritábilis temperamentumon, mint azok, akik soha nem gyújtottak rá (p=0,003).

4.3.2. Életkor, iskolai végzettség és pszichometriai tényezők összefüggése a dohányzás fenntartásával

A dohányzás fenntartásának vagy a leszokás sikerességének a vizsgálatához az eredeti 459 fős mintából azokat vettük, akik kipróbálták a dohányzást (n=207; leszokottak: n=112, dohányzók: n=95). Kétváltozós logisztikus regresszió elemzéssel (step forward LR módszer) vizsgáltuk, hogy az affektív temperamentumok, a depresszió, a BDI és a HAM-A pontszám, az életkor és az iskolai végzettség közül melyek mutatnak összefüggést a dohányzás fenntartásával (jelenleg is dohányzik). A 7. táblázatból jól látszik, hogy férfiak esetében három összetevő is meghatározó a dohányzás fenntartásában ($\chi^2(3)=22,293$; $p<0,0001$ Cox & Schnell $R^2=0,226$). A depresszív temperamentumon elért magasabb pontszám 30,5%-kal növelte az esélyét a dohányzás fenntartásának. Ezzel ellentétben az életkor negatív összefüggést mutatott a dohányzással, 7%-kal csökkentve annak esélyét magasabb életkorban. A HAM-A skálán elért magasabb pontszámok is negatív összefüggést mutattak a dohányzás fenntartásával. Nőknél az elemzés során két változó került be a magyarázó változók közé, és ezek egyike sem volt kapcsolatban sem a temperamentumokkal, sem a depresszióval vagy a szorongással. Az alacsony iskolázottság 12-szeresére emelte a dohányzás fenntartásának esélyét, míg az életkor ebben az esetben is fordított összefüggést mutatott.

7. táblázat: A dohányzás fenntartásának demográfiai és pszichoszociális prediktorai férfiak és nők esetében (logisztikus regresszió, step forward LR módszer)

	β	SE	Wald χ^2	p	OR	95%CI
Férfiak (n=87)						
Depresszív temperamentum	0,266	0,093	8,208	0,004	1,305	1,09-1,57
Életkor	-0,068	0,021	10,388	0,001	0,935	0,90-0,97
HAM-A	-0,075	0,039	3,819	0,051	0,928	0,86-1,00
Nők (n=91)						
Nem befejezett általános iskola	2,515	0,864	8,474	0,004	12,36	2,27-67,22
Életkor	-0,038	0,018	4,404	0,036	0,963	0,93-0,998

4.4. Az affektív temperamentumok összefüggése az öngyilkossági kísérlettel és az első és másodfokú rokonok körében elkövetett befejezett öngyilkossággal háziorvosi gondozásban álló betegeknél

4.4.1 A minta jellemzői (n=509)

A vizsgált beteganyag 39%-a volt férfi (195 fő). Az átlagéletkor 54 év (szórás: ± 14,5 év; tartomány: 20-90 év). A teljes mintából 73 betegnek (14%) volt diagnosztizált depressziója és 56 (11%) szenvedett szorongásos megbetegedésben. A krónikus megbetegedések prevalenciáját az 2. táblázat szemlélteti.

A 8. táblázat a temperamentum-pontszámokat és a domináns affektív temperamentumok (DAT) arányát mutatja nemek szerint a teljes mintában. A nőknél szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő domináns depresszív temperamentum, a férfiaknál pedig az irritábilis temperamentum jelent meg nagyobb arányban.

8. táblázat: A TEMPS-A átlagpontszámok és a domináns affektív temperamentumok (≤ minta átlagpontszáma ±2 SD) arányának nemek szerinti megoszlása

	TEMPS-A pontszámok, átlag (SD)	DAT, n (%)	DAT nemek szerint (férfi/nő)	DAT nemek szerinti különbsége p érték
Depresszív	7,8 (3,7)	31 (6,1)	5/26	**0,008** ♀
Ciklotím	5,1 (4,4)	30 (5,9)	13/17	0,568
Hipertím	11,2 (4,6)	5 (1)	3/2	0,377
Irritábilis	4,5 (3,3)	31 (6,1)	18/13	**0,023** ♂
Szorongó	7,44 (6,3)	28 (5,5)	10/18	0,843

♀szignifikánsan gyakoribb nőkben, ♂szignifikánsan gyakoribb férfiakban, DAT: domináns affektív temperamentum

A 9. táblázatban az affektív temperamentum skálák pontszámértékei és a domináns affektív temperamentumok annak alapján kerültek feltüntetésre, hogy szenvednek-e a betegek depresszióban vagy szorongásos kórképben. Várakozásunknak megfelelően azok a betegek, akik depressziós vagy szorongásos betegségben szenvedtek, szignifikánsan magasabb pontszámot értek el minden alskálán ($p<0,0001$). A domináns temperamentumok közül a depresszív ($p<0,0001$), ciklotím ($p<0,0001$) és szorongó ($p=0,0001$) temperamentum fordult elő nagyobb arányban azoknál, akik szorongásos betegségben vagy depresszióban szenvedtek.

9. táblázat: TEMPS-A pontszámok és domináns affektív temperamentumok megoszlása depressziós vagy szorongásos kórképekben szenvedő (DA) és nem szenvedő (nonDA), alapellátásban gondozott betegeknél (n=508, hiányzó adat: 1, 0,2%)

	TEMPS-A medián (IQR)			Domináns affektív temperamentum (%)		
	DA (n=128)	nonDA (n=380)	p[a]	DA (n=128)	nonDA (n=380)	p[b]
Depresszív	10 (7, 13)	6 (5, 9)	<0,0001	21 (16,4)	10 (2,6)	<0,0001
Ciklotím	7 (4, 11)	3 (1, 6)	<0,0001	15 (11,8)	15 (3,9)	0,0001
Hipertím	10 (,.25, 14)	12 (9, 15)	<0,0001	1 (0,8)	4 (1,1)	1,000
Irritábilis	5 (3, 8)	3 (2, 6)	<0,0001	12 (9,4)	19 (5)	0,074
Szorongó	12 (7, 18)	4 (2, 8)	<0,0001	23 (18)	5 (1,3)	<0,0001

DA: depressziós vagy szorongásos kórképben szenved, nonDA: depressziós vagy szorongásos kórképben nem szenved. [a]Mann-Whitney U teszt, [b]χ^2 teszt, ha az egyes változóknál az elemszám 5 alatti, akkor Fisher-féle egzakt teszt

4.4.2 Öngyilkossági kísérlet a mintában és a családi anamnézisben jelentkező befejezett öngyilkosság kapcsolata az affektív temperamentumokkal

Az 509 betegből 495 (97,2%) válaszolt arra a kérdésre, hogy volt-e befejezett öngyilkosság az első- és másodfokú rokonai körében, és 457 (89,8%) válaszolt a korábbi szuicid kísérletre vonatkozó kérdésre a személyes kórelőzményben. A válaszadók rokonságának 9,1%-ában (45/495) fordult elő befejezett öngyilkosság az első- és másodfokú rokonok között, és a válaszadók 4,8%-a (22/457) követett el öngyilkossági kísérletet korábban legalább egyszer. Négyszáznegyvenhárom beteg válaszolt mindkét kérdésre (befejezett öngyilkosság a családi anamnézisben és öngyilkossági kísérlet az egyéni anamnézisben). Közülük azok, akiknek családi anamnézise pozitív volt, maguk is gyakrabban követtek el öngyilkossági kísérletet (6/38=15,8%), mint azok, akiknek a családi anamnézisében nem fordult elő befejezett öngyilkosság (16/405=4,0%,$\chi^2(1)=11,235$, p=0,001)

Vizsgálatunk legfontosabb eredményei a 10. és a 11. táblázatban láthatóak. Azok a betegek, akik korábban öngyilkossági kísérletet követtek el, magasabb pontszámokat értek el a depresszív és a ciklotím alskálákon; míg azok, akiknél a családi anamnézisben, az első- és másodfokú rokonok között befejezett öngyilkosságvolt, a ciklotím és a szorongó alskálán értek el magasabb pontszámot.

10. táblázat: TEMPS-A pontszámok megoszlása korábbi öngyilkossági kísérlet szerint, alapellátásban gondozott betegeknél (n=457, hiányzó adatok: n=52, 10.7%)

Öngyilkossági kísérlet	Depresszív	Ciklotím	Hipertím	Irritábilis	Szorongó
Nem, n=435 265 ♀/170 ♂	7 (5, 10)	4 (1, 7)	12 (8, 15)	4 (2, 6)	5 (2, 11)
Igen, n=22 17 ♀/5 ♂	11 (7,75; 13)	7 (3,5; 13)	11,5 (7, 14)	4 (2; 8,25)	9,5 (4; 14,5)
p	<0,0001	0,001	0,571	0,188	0,063

Az értékek a mediánt és az interkvartilis tartományt (IQR) mutatják, Mann-Whitney U teszt. ♀=nő, ♂ = férfi

11. táblázat: TEMPS-A pontszámskálák és befejezett öngyilkosság a családi anamnézisben az első és másodfokú rokonok között (n=495; hiányzó adatok: n=14, 2.8%)

Öngyilkosság CSA	Depresszív	Ciklotím	Hipertím	Irritábilis	Szorongó
Nem n=450, 271 ♀/179 ♂	7 (5, 10)	4 (1,25; 7)	12 (8, 15)	4 (2, 6)	5 (2, 11)
Igen n=45, 33 ♀/12 ♂	8 (5,11)	5 (3, 10)	11 (8, 15)	5 (2, 7)	8 (4, 13)
p	0,281	0,048	0,642	0,095	0,045

Az értékek a mediánt és az interkvartilis tartományt (IQR) mutatják, Mann-Whitney U teszt. ♀=nő, ♂= férfi

5. Megbeszélés

5.1. A hipertónia és a domináns affektív temperamentumok összefüggése major affektív betegségben nem szenvedő, alapellátásban gondozott betegpopuláción.

Vizsgálatunk az első olyan klinikai vizsgálat, mely a major affektív kórképek prekurzoraiként számon tartott domináns affektív temperamentumok összefüggését vizsgálta a szív-érrendszeri betegségek alapjául szolgáló hipertóniával, kifejezetten olyan betegeknél, akiknél nincs major affektív betegség. Az elemzésbe az affektív temperamentumokat és a hipertónia ismert kockázati tényezőit (életkor, testsúly, cukorbetegség, testmozgás, dohányzás) egyaránt bevontuk. Eredményeink azt mutatták, hogy a domináns ciklotím temperamentum szignifikáns összefüggést mutat az esszenciális hipertóniával, és ez független az életkortól, az elhízástól és a cukorbetegségtől. Hipertóniás mintánkban a domináns ciklotím temperamentum 10,4%-os arányban fordult elő, ami jóval magasabb, mint a nem hipertóniás kontroll csoportban, ahol ez a temperamentum 4,2%-ban volt jelen, hasonlóan a normatív magyar minta százalékos arányához (4,2%) (Rózsa és mtsai 2008).

A ciklotím temperamentum kiemelten fontos a major affektív betegségek, kifejezetten a bipoláris betegség vonatkozásában (Rihmer és mtsai, 2010). Jelentősen befolyásolja a tünetképzést, a klinikai lefolyást és a betegség prognózisát (Rihmer és mtsai 2010, Vázquez és Gonda 2013). A ciklotím temperamentum fő jellemzőjeként ismert állandó labilitás a hangulatban, az önértékelésben és a szocializációban is kifejezésre jut. Hangulati labilitás, energia-aktivitás instabilitás és álmodozás; három olyan jellemző, melyek 11 éves követés során megkülönböztették azokat a major depressziós betegeket, akiknél bipoláris II transzformáció zajlott le, azoktól, akik major depressziósok maradtak (Akiskal és mtsai 1995). A ciklotím temperamentum (bár a bipoláris I betegséggel is mutat összefüggést), jellemzően a bipoláris II betegséghez társul; rosszabb prognózist, több maradványtünetet okozva és növelve az öngyilkossági hajlamot is (Rihmer és mtsai 2010). Mindemellett a ciklotím temperamentum a szomatikus tünetekkel (pl. étvágy- és testsúlynövekedés) jelentkező atípusos major depresszió egyik legjellemzőbb kockázati tényezője (Perugi és mtsai 2003). A bipoláris depresszió és a metabolikus és szív-érrendszeri betegségek összefüggését elsőként Kretchmer vetette fel (Kretschmer 1936). Későbbi klinikai vizsgálatok megerősítették, hogy a hipertónia bipoláris és szorongó betegek körében jóval nagyobb arányban jelentkezett, mint szkizofrén betegeknél

(Johannessen és mtsai 2006). A bipoláris betegség gyakran társul elhízással, dohányzással és hipertóniával, és ezek kifejlődése bipoláris betegeknél majdnem egy évtizeddel korábbra tehető, mint major depressziósoknál vagy nem depressziós kontroll betegeknél (Yates és Wallace 1987, Maina és mtsai 2008, Döme és mtsai 2012). Egy friss klinikai kutatás a hipertónia akut szövődményeként jelentkező, intenzív osztályos ellátást igénylő ACS hátterében vizsgálta a major depresszió és a bipoláris depresszió előfordulását és klinikai jellemzőit (Pini és mtsai, 2014). Az eredmények azt mutatták, hogy a 179 ACS-en átesett betegnél majdnem azonos arányban előforduló major depresszió (10%) és bipoláris betegség/ciklotímia (11,7%) jellemzői eltérnek. A bipoláris betegségben szenvedőknél szignifikánsan fiatalabb életkorban jelentkezett az ACS; és a megelőző szívkoszorúér betegség is gyakoribb volt, mint major depressziónál. Emellett a gyors hangulati hullámzások 11%-ban jelentkeztek hangulatzavarban nem szenvedő ACS betegeknél, 47%-ban major depressziós betegeknél, és 55%-ban bipoláris betegeknél, mely összhangban van azzal az eredményünkkel, mely szerint a ciklotím temperamentum a depressziótól függetlenül (és a major affektív kórképek hátterében is) kifejezett szerepet játszik a hipertóniás betegek korai és gyakoribb komplikációinak kialakulásában.

5.2. Az affektív temperamentumok és az akut kardiális (ACS, AMI) szövődmények összefüggése hipertóniás betegeknél

A major affektív kórképek és a szívkoszorúér-betegség kétirányú kapcsolata komplex, és a háttere nem teljesen tisztázott. Rafanelli és munkatársai felvetették, hogy egyéb tényezők mellett a személyiség és a szív-érrendszeri betegségek kapcsolata közelebb vihet a depresszió és a szívbetegségek kapcsolatának megértéséhez (Rafanelli és mtsai, 2013). Mivel az affektív temperamentumok és a major affektív kórképek kapcsolata jól ismert, viszont a szívbetegséggel való kapcsolatuk még nem teljesen feltárt, vizsgálatunkkal a hipertóniás betegek akut kardiális komplikációi (ACS, AMI) és az affektív temperamentumok kapcsolatát derítettük fel, figyelembe véve az anamnesztikus depressziót és a vizsgálat végzésekor jelentkező depressziós tüneteket is. Eredményeink szerint az akut kardiális komplikációk összefüggést mutatnak a ciklotím temperamentummal a depressziótól és depressziós tünetektől, életkortól, nemtől és dohányzási szokásoktól függetlenül. Eredményünk alátámasztja Rafanellinek és kollégáinak azon feltételezését, hogy a személyiség a szív-érrendszeri betegségek iránti fokozott hajlam markere (Rafanelli és mtsai 2013). Az affektív temperamentumok, melyek a személyiség biológiailag stabil magját képezve a személyiség érzelmi doménjét

határozzák meg és a major affektív kórképek előalakjainak tekinthetőek (Rihmer és mtsai 2010), kifejezetten alkalmasak ennek a kapcsolatnak a felderítésére. Emellett a ciklotím temperamentum – melyet jellegéből adódóan a hangulat rövid idő alatt, külső ok nélkül is bekövetkező ingadozásai jellemeznek – a bipoláris betegség prekurzora és talaján gyakran jelentkezik korai betegségkezdet, atípusos tünetek, több relapszus és rosszabb prognózis; mely összefügghet a terápia rezisztenciával és a szív-érrendszeri komplikációkkal (Akiskal 2003, Rihmer és mtsai 2010). A TEMPS-A-val mért ciklotím temperamentum pozitív korrelációt mutat a depresszív, szorongó és irritábilis temperamentummal (Rózsa és mtsai 2008), hasonlóan, mint a DSM-IV ciklotím betegséggel társult depressziós és szorongásos zavarok és a Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research által kategorizált irritábilis hangulat (Tomba és mtsai 2012). Vizsgálatunk fontos eredménye az is, hogy a depressziós tüneteket mérő Beck Depresszió Kérdőíven a negatív hangulat nem mutatott különbséget a két csoport között. Ez azért lényeges, mert a depresszió kialakulása általában a negatív hangulat megjelenésével kezdődik, ezt követik a teljesítményzavarok és a testi tünetek. A mi mintánkban az akut kardiális szövődmények a depresszió testi tüneteivel és a teljesítmény problémákkal mutattak összefüggést, ezek az értékek eredményezték a megemelkedett depresszió pontszámot. Ez az eredmény összhangban van a ciklotímia és az atípusos depressziós epizódok közötti kapcsolattal (Perugi és mtsai, 2003, Rihmer és mtsai, 2010), mely részben akadályozza a depresszió felismerését, részben pedig hatékony (gyógyszeres) kezelését (Rafanelli és mtsai 2013). Emellett alátámasztja annak a klinikai vizsgálatnak az eredményét, mely azt mutatta, hogy a prognózis javításában a szomatikus tünetek csökkentésén keresztül lehet javítani a hosszú távú prognózist (Frasure-Smith és mtsai 2002).

5.3. Az affektív temperamentumok és a dohányzás összefüggése alapellátásban gondozott betegeknél

A dohányzás szenvedélybetegség, és emellett a morbiditási és mortalitási listát vezető krónikus betegségek (szív- érrendszeri, daganatos, tüdőbetegség) legfontosabb megelőzhető kockázati tényezője (WHO 2013). A nikotinfüggőség mellett a füst kémiai anyagai, a genetikai és környezeti tényezők, valamint a személyiség is befolyásolja a kipróbálást, függőséget és a leszokást (Kassel és mtsai 2003, Cosci 2011, de Viron és mtsai 2013). Vizsgálatunkban a dohányzás és az affektív temperamentumok kapcsolatát, és az affektív temperamentumok szerepét férfiak és nők esetében néztük háziorvosi gondozás alatt álló felnőtt betegeknél. A mintánk nemek szerinti affektív temperamentum

megoszlása megegyezett az átlagosan mintegy három évtizeddel fiatalabb magyar normatív mintáéval (Rózsa és mtsai 2008). A férfiak szignifikánsan magasabb pontszámot értek el a hipertím temperamentumon, míg a nők a depresszív és a szorongó temperamentumon értek el magasabb pontszámokat. Ezek a nemi különbségek tovább erősítik a temperamentumok univerzális jellegéről szerzett tapasztalatainkat (Akiskal és Akiskal 2007, Vázquez és Gonda 2013). A férfiaknál talált magasabb irritábilitás összhangban van a nemzetközi mintában talált férfi dominanciával az irritábilis temperamentumon (Akiskal 2005a. Special issue, Gonda és mtsai 2011).

A teljes mintán vizsgálva három affektív temperamentum, a depresszív, ciklotím és az irritábilis mutatott összefüggést a dohányzás kipróbálásával, a rászokással és a leszokással. Hasonló eredményeket találtak kollégiumi hallgatók esetében a TEMPS-M kérdőívvel (a TEMPS-A münster-i verziója), ahol az irritábilis és a ciklotím temperamentum volt az önbevalláson alapuló nikotinabúzus prediktora (Unseld és mtsai 2012). A depresszív, a ciklotím, az irritábilis és a szorongó temperamentum mérsékelt vagy erős pozitív korrelációt mutatott a Cloninger-féle Temperamentum és Karakter Kérdőívvel (TCI) mérhető ártalomkerülő magatartásformával. A ciklotím temperamentum emellett az újdonságkereséssel is mérsékelten erős pozitív korrelációt mutatott ugyanezen a kérdőíven (Akiskal és mtsai 2005). Az újdonságkeresés és a dohányzás kipróbálása között összefüggést találtak felnőtt mintán (Gurpegui és mtsai 2007). Ugyanezek az affektív temperamentumok pozitív korrelációt mutattak a személyiség ötfaktoros modelljéből (NEO-PI-R) a neuroticizmus alskálával (Rózsa és mtsai 2008), mely mind a leszokott (Chapman, Fiscella et al. 2009), mind a jelenlegi felnőtt dohányosokra (Terracciano és Costa 2004) jellemző volt, és 250 beteg 2,4 évig tartó kezelésénél a dependencia prediktorának bizonyult (Hooten és mtsa 2005). A TEMPS-A korrelációja más személyiség-kérdőívekkel lehetővé teszi, hogy összhangba hozzuk és finomítsuk azokat a modelleket, melyek a személyiség szerepét vizsgálják a dohányzással kapcsolatos magatartásmintákban.

A dohányzás tradicionálisan gyakoribb férfiaknál, mint nőknél (WHO, 2013). Mindemellett egyre növekszik a prevalenciája nőknél is (WHO, 2010), és mivel nők esetében jóval nehezebb a leszokás, érdemes vizsgálni nemek szerint is a temperamentumok szerepét a dohányzással kapcsolatos magatartásban. Az eredményeink azt mutatják, hogy a depresszív temperamentum magasabb pontszámai férfiak esetében

erős összefüggést mutatnak a dohányzás fenntartásával. Ezt erősíti meg a Millon Clinical Multiaxial Inventory-III kérdőívvel végzett vizsgálat, mely azt találta, hogy azok a férfiak, akik magas pontszámot értek el a depresszív skálán, kevésbé voltak sikeresek a leszokásban az egy éves utánkövetés során (Piñeiro és mtsai 2013). Vizsgálatunkban a nőknél a magasabb irritábilis temperamentum-pontszámok mutattak összefüggést a dohányzás kipróbálásával és fenntartásával. Bár a témában kevés az összehasonlításra alkalmas vizsgálat, az Alternative Five Factor Modellel mért magasabb impulzivitás és szenzáció-keresés, valamint az általános aktivitás összefüggést mutatott az egy nap alatt elszívott cigaretták számával nőknél (Nieva és mtsai 2011). A depresszív temperamentum jellemző a nőkre, és fő sajátossága az empátia és az egyéni érdek háttérbe szorítása azért, hogy a szociális normákkal összhangban éljünk (Akiskal és Akiskal 2007). Ha egy depresszív temperamentumú embert megakadályozunk abban, hogy ezeket a normákat kövesse, akkor – nemtől függetlenül – klinikai depresszió alakulhat ki nála (Akiskal és Akiskal 2007). Ez a temperamentum pozitív korrelációt mutat a veszély-kerüléssel és negatív korrelációt az újdonságkereséssel (Akiskal és mtsai. 2005), ezért alapvetően protektívnek tekinthető a szenvedélybetegséggel kapcsolatban. Mindezek mellett viszont, mivel gátolja az új szokások kialakítását, egy már kialakult szenvedélybetegségnél hátráltathatja a leszokást.

Az irritábilis temperamentum jellemzően nagyobb arányban jelentkezik férfiaknál (Vázquez és Gonda 2013). Az irritábilis temperamentumú ember robbanás-szerű érzelmekkel és negatív affektivitással válaszol az ellenségesnek ítélt eseményekre (Akiskal és Mallya 1987, Akiskal és Akiskal 2007, Kwapil és mtsai 2013). Ez a temperamentum HIV fertőzött betegeknél súlyos kokain, egyéb stimuláns és alkoholfogyasztással társult (Moore és mtsai. 2005), és fiatal felnőtteknél a nikotinfüggőség, alkohol- és kannabisz A domináns cikhasználat prediktora volt a ciklotím temperamentummal együtt (Unseld és mtsai, 2012). Ezek mellett az irritábilis temperamentum egy japán vizsgálat eredményei szerint az interperszonális kapcsolatokhoz fűződő munkahelyi stressznek is független prediktora (Sakai és mtsai, 2005). Az az eredményünk, hogy az irritábilis temperamentum magasabb pontszámai nőknél összefüggést mutatnak a dohányzás kipróbálásával, a legmagasabb pontszámok pedig a dohányosok között mérhetőek, összhangban van azzal az ismeretanyaggal, hogy a dohányzás fenntartása a fokozott stresszel és a negatív affektivitással összefüggést mutat (Kassel és mtsai, 2003).

Bár az affektív temperamentumok és a dohányzás közötti kapcsolat bonyolult, és teljes körű tisztázása meghaladja a vizsgálatunk kereteit, az eredményeink alapján felvetjük a temperamentumok speciális védő szerepét a különböző nemek tekintetében. A depresszív temperamentum, mely nemzetközi összefoglaló vizsgálatok eredményei szerint kultúráktól függetlenül nőkben van kifejezetten jelen (Rihmer és mtsai, 2010, Gonda és mtsai, 2011, Vázquez és mtsai, 2012, Vázquez és Gonda 2013) védőfaktorként hathat az addiktív szer kipróbálásával szemben. Másrészről viszont férfiaknál a depresszív temperamentum hátráltathatja a leszokást. Az irritábilis temperamentum, mely a nemzetközi vizsgálatok alapján férfiakra jellemző, nőknél veszélyeztetettséget jelent a kipróbálásra, mely azután szenvedélybetegséggé alakul. Az affektív temperamentum modell és az ennek alapján kidolgozott szűrőkérdőív alkalmazása tehát lehetővé tenné a veszélyeztetett alcsoportok felderítését, jelentős segítséget nyújtva a megelőzésben.

5.4. Az affektív temperamentumok összefüggése az öngyilkossági kísérlettel és az első és másodfokú rokonok körében elkövetett befejezett öngyilkossággal háziorvosi gondozásban álló betegeknél

A szuicidium a kezeletlen unipoláris és bipoláris betegség legsúlyosabb következménye, ezért különös jelentőséggel bír, hogy kik a legveszélyeztetettebbek ezen a téren. Az affektív temperamentumok, mint a major affektív kórképek prekurzorai, az öngyilkossági kísérletek szempontjából is kockázati tényezőt jelentenek (Kochman és mtsai, 2005, Rihmer és mtsai, 2010). Az eddigi kutatások alapján, míg a hipertím temperamentum védő faktorként működik az öngyilkossággal kapcsolatban; a ciklotím, depresszív, irritábilis és szorongó temperamentumok szignifikánsan nagyobb arányban fordulnak elő öngyilkossági kísérletet elkövetőknél. A legkiemelkedőbb ezen a téren a ciklotím temperamentum szerepe (Rihmer és mtsai, 2013). A mintánk jellemzőjének talált 9%-os befejezett öngyilkosság az első- és másodfokú rokonok között megegyezik a korábbi, magyarországi háziorvosi mintán végzett felmérés 9%-os eredményével (Torzsa és mtsai, 2009). Az öngyilkossági kísérletek 4,8%-os élettartam prevalenciája pedig közelít a magyar népesség 4%-os adatához (Szádóczky és mtsai, 2000). A nők körében észlelt markánsan jelentkező depresszív és a férfiaknál mért irritábilis temperamentum a nemzetközi összehasonlításoknak megfelel, hiszen általános jellemző, hogy a nők magasabb pontszámokat érnek el a depresszív, ciklotím és szorongó temperamentumon, míg a férfiak a hipertím és – bizonyos népcsoportokban – az irritábilis temperamentumon (Rihmer és mtsai, 2010, Vázquez és mtsai, 2012). Háziorvosi betegpopuláción végzett

vizsgálatunk legfontosabb – az eddigi eredményekhez – hozzáadott értéke, hogy az egyéni anamnézisben megjelenő szuicid kísérletek összefüggést mutatnak a ciklotím és a depresszív temperamentummal, míg a családi anamnézisben jelentkező befejezett öngyilkosság a ciklotím és a szorongó temperamentummal. Az affektív temperamentumok és a szuicidium komplex kapcsolata az affektív temperamentumok szélsőséges formái és a major affektív kórképek kapcsolatában gyökerezik. Erre példa a ciklotím, vagy irritábilis temperamentum talaján jelentkező kevert depressziós epizód mely nagyon megemeli az öngyilkosság veszélyét (Rihmer 2007, Rihmer és mtsai, 2010). Mindazonáltal az affektív temperamentumok és a szuicid magatartás közötti kapcsolat nem tekinthető pusztán a depressziós epizódra rakódó depresszív személyiségvonások additív hatásának. A ciklotím temperamentum ugyanis nemcsak major depressziós epizódok alatt járul hozzá az öngyilkos magatartáshoz. Kényszerbetegségben szenvedő betegek affektív temperamentum vizsgálata kapcsán azt találták, hogy csaknem kétszer olyan gyakran követtek el korábban öngyilkossági kísérletet azok, akiknek ciklotím temperamentuma volt (20%), mint azok, akiknek nem (12%) (Hantouche és mtsai, 2003). Egy másik vizsgálat is a ciklotím temperamentum kiemelkedő szerepét támasztja alá az öngyilkos magatartással kapcsolatban. A (feltételezhetően ciklotím temperamentum talaján kialakult) öngyilkossági késztetés variabilitása a korábbi öngyilkossági kísérleteknek szignifikánsan jobb prediktora volt, mint az öngyilkossági gondolatok időtartama vagy intenzitása (Witte és mtsai, 2005). A ciklotím temperamentum az öngyilkosság kockázatát több szinten befolyásolja. A személyiség szintjén stresszes élethelyzetekben meghatározza az érzelmi reaktivitást; meghatározza az affektív betegséget és lefolyásának jellemzőit és befolyásolja az egyes epizódokon belüli dinamikát. A ciklotím temperamentum, melyre jellemzőek a gyors hangulati hullámzások, más jellemzőkkel együtt a hipománia sötétebb, nagyobb kockázatvállalással járó impulzívabb megnyilvánulásához vezet (Akiskal és mtsai 2003). Ezek, valamint a ciklotím temperamentummal társuló instabilitás megnövelik a stresszes életesemények és a komorbiditás kockázatát, melyek hangulatzavart és öngyilkosságot válthatnak ki. A ciklotím temperamentumú emberek nehezen alkalmazkodnak a környezet változásaihoz és a negatív eseményekhez. A gátoltság és a féktelenség gyors váltakozása, mely erre a temperamentumra vonás-szinten jellemző, szolgáltatja az öngyilkossági cselekedethez a motivációt és az energiát (Pompili és mtsai 2012). Az öngyilkossági kísérletet elkövető ciklotím és irritábilis temperamentumú személyek jóval gyakrabban számolnak be gyermekkorban elszenvedett fizikai vagy szexuális abúzusról (Rihmer

2009). Ez felveti annak a valószínűségét, hogy az impulzivitás mellett ez a két temperamentum mediátorként szerepel a gyermekkori negatív életesemények és a felnőttkori öngyilkos magatartás között (Rihmer 2009, Braquehais és mtsai 2010). Ezzel ellentétben a hipertím temperamentum védő szerepe a reménytelenség kisebb mértéke mellett a magas energia-szinttel, az egész életen keresztül jellemző belső motivációval és ambícióval és társas-szociális készséggel magyarázható. Ezek hatékony megküzdési stratégiát jelentenek a belső és külső eseményekkel szemben, és csökkentik az érzékenységet a hangulatváltozásokra, ami hatékonyvédelmet jelent az öngyilkossági impulzusokkal szemben (Pompili és mtsai, 2008, Vázquez és mtsai, 2010, Pompili és mtsai, 2012). A több-kevesebb depresszív komponenst tartalmazó domináns temperamentumok és az öngyilkos magatartás közötti kapcsolat egyik tényezője lehet az 5-HTTLPR „s" allélja, melyről közismert, hogy összefüggést mutat mind az öngyilkos magatartással (Gonda és mtsai, 2011), mind pedig a depresszív, ciklotím, irritábilis és szorongó temperamentumokkal (a hipertímmel nem) (Gonda és mtsai, 2006, Rihmer és mtsai, 2007). Fontos megjegyezni azt is, hogy az „s" allél más – az öngyilkos magatartásban fontos – endofenotípusokkal is összefüggést mutat, mint például az agresszióval (Gonda és mtsai, 2011) és a neuroticizmussal (Gonda és mtsai, 2009). Így ez a genetikai polimorfizmus az affektív temperamentumokon keresztül egy többszintű hálózatban játszik központi szerepet mediátorként az esetleges genetikai háttér és az öngyilkos magatartás pszicho-szociális meghatározói között egyéni szinten, de feltételezhetően egy ennél komplexebb, szociális szinten is.

A depresszió és az öngyilkos magatartás pszichiátriai diagnózistól független családi halmozódása jól ismert (Roy és mtsai, 1999, Kim és mtsai, 2005, Mann és mtsai, 2005, Melhem és mtsai, 2007). Az az eredmény azonban, mely azt mutatja, hogy depressziós betegek első fokú depressziós rokonai között négyszer olyan gyakran fordul elő szuicidium (31%), mint azoknál az első fokú rokonoknál, akik maguk nem depressziósok (7%), alátámasztja, hogy a depressziós betegek első fokú rokonai között előforduló öngyilkos magatartás az első fokú rokonok depressziójához társul (Mann és mtsai, 2005). Vizsgálatunknak az az eredménye, hogy szignifikánsan gyakoribb az öngyilkossági kísérlet azok körében, akiknél a családi anamnézisben befejezett öngyilkosság szerepel, jó egyezést mutat az öngyilkossági magatartás családi halmozódásával.

A szignifikáns összefüggés a korábbi öngyilkossági kísérletek és a depresszív és ciklotím affektív temperamentum között (különösképpen ismert depresszió és szorongás esetén) egybecseng azokkal a kutatási eredményekkel, melyek erős kapcsolatot mutattak ki ezek között az affektív temperamentumok és a major affektív (leginkább depressziós) epizódok, valamint az öngyilkossági kísérletek között (Pompili és mtsai, 2008, Rihmer és mtsai, 2009, Rihmer és mtsai, 2010). Azt találtuk, hogy azok a betegek, akiknek első- és másodfokú rokonai között befejezett öngyilkosság fordult elő, maguk is gyakrabban próbálkoztak öngyilkossággal, mint azok, akiknek családi anamnézise negatív volt, és a ciklotím temperamentum szignifikánsan gyakrabban fordult elő mind a pozitív családi anamnézisű, mind pedig az öngyilkosságot megkísérlők között. Az öngyilkosság a családi anamnézisben hatékonyan jelezte előre major depressziós epizódok jelentkezését a háziorvosi praxisokban gondozott betegeknél (Torzsa és mtsai, 2009). Jelenlegi eredményeink pedig felvetik, hogy a ciklotím (és kisebb mértékben a depresszív) temperamentum jelenléte nagyon nagy veszélyt jelent major depressziós esemény kapcsán jelentkező szuicidium irányába azoknál a betegeknél, akiknek családi anamnézisében befejezett öngyilkosság szerepel.

Jól ismert, hogy a háziorvosi praxisban a legkönnyebb olyan kórállapotok felismerése (pl. elhízás), mely szuicid magatartással társulhat (Pompili és mtsai, 2006). Eredményeink tehát amellett, hogy értékes információt hordoznak az öngyilkossági magatartás etiopatológiájával és jelentkezésével, valamint a kockázati tényezőivel kapcsolatben felvetik a háziorvosok szerepét a szűrésben. A befejezett öngyilkosságra utaló családi anamnézis és a beteg affektív temperamentuma alapján már a háziorvosi praxisban lehetségessé válna azoknak a betegeknek a kiszűrése, akik az öngyilkosság fokozott veszélyének vannak kitéve.

5.5. Korlátok

1. A mintavételezésből adódó korlátok: A háziorvosi praxist rendszeresen látogató betegek az idősebb korosztályhoz tartoznak, ezért nem reprezentálják a teljes populációt. A mintavételnél felső életkori határt nem szabtunk. A legidősebb korosztályban gyakorlatilag kontroll csoport nem állt rendelkezésre, mert az életkor előrehaladtával a normotenziósok aránya jelentősen csökken. A háziorvosi praxisok kiválasztása kényelmi módon történt, részben a tanszék oktatói területe, részben

pedig a részvételi hajlandóság határozta meg, ezért a minta nem reprezentatív a magyar népességre. A vizsgálatot mindig egyvalaki végezte, ezért azok a betegek, akik egy éppen zajló vizsgálat alatt érkeztek a rendelőbe, kimaradtak a mintából (bár az esetek jelentős részében a vizsgálati anyag gyűjtése az adott praxisban több hónapon keresztül történt). Azok a betegek, akik a vizsgálati mintavétel előtt már belehaltak egészségkárosító életmódjukba vagy a magasvérnyomás-betegséghez köthető kardiovaszkuláris szövődményeikbe, nem lehettek alanyai a vizsgálatnak, így csak a „túlélőkből" vonhattunk le következtetéseket (selective survival bias).

2. A vizsgálat jellegéből adódó korlátok: keresztmetszeti vizsgálattal ok-okozati összefüggések nem tárhatóak fel. Nem zárható ki az sem, hogy két vizsgált változó közötti kapcsolatot egy háttérben meghúzódó, nem vizsgált harmadik változó okoz. A vizsgált változóknak lehet közös biológiai vagy genetikai hátterük, illetve a kapcsolat mediátora lehet egyéb – nem vizsgált – tényező (Yousfi és mtsai, 2004)
3. Az önjellemző kérdések validitásával kapcsolatos torzítások: A betegséggel kapcsolatos önjellemző kijelentéseket az irodalom validnak fogadja el jól körülírható, súlyos és perzisztens kórképek esetén. Ezzel szemben a szociális stigmát jelentő mentális betegségek bevallása például sok esetben torzulhat (4. vizsgálat).
4. A mintánk krónikus betegekből állt, akik közül sokan olyan gyógyszert/gyógyszereket szedhettek szomatikus betegségeikre, melyeknek depresszogén vagy anxiogén, illetve anxiolitikus vagy hangulatjavító mellékhatásuk lehetett. Ezek az eredményeinket befolyásolhatták.

6. Következtetések

Az affektív temperamentumok kapcsolata a major affektív betegségekkel lehetővé tette, hogy ezeket a temperamentumokat, mint személyiségjegyeket használjuk a szív-érrendszeri betegségek hátterének vizsgálatához, melyek az affektív kórképekkel kétirányú kapcsolatot mutatnak. Az affektív temperamentumok stabilitása az élettartam során olyan személyiség komponens megismeréséhez vezet, mely a krónikus szív-érrendszeri betegségekre, illetőleg a major affektív kórképekre való hajlamot előre jelezheti, ezáltal a sérülékeny populáció kiemelhető, és célzott prevenciós eljárással a kórképek kialakulásában és fenntartásában jelentős szerepet játszó káros egészségmagatartás megelőzhető és a betegség kialakulása késleltethető. A temperamentumok segíthetik a már kialakult betegség rosszabb prognózisának előrejelzését is, és lehetővé teszik, hogy egyénre szabott beavatkozással a már kialakult betegség prognózisa javítható legyen. Az affektív temperamentumok eloszlása nemi specificitást mutat, ennek megfelelően az affektív temperamentumok nemek szerint védő vagy rizikófaktorként szerepelhetnek az egészségkárosodást eredményező magatartásformák kialakulásában vagy fenntartásában.

Eredményeink:

1. Elsőként vizsgáltuk major affektív kórképekben nem szenvedő betegeknél a hipertónia és a domináns affektív temperamentumok összefüggését. Eredményeink szerint a domináns ciklotím temperamentum szignifikáns összefüggést mutat a hipertóniával.
2. A domináns ciklotím temperamentum és a hipertónia összefüggése nem a hagyományos kockázati tényezőkön (elhízás, cukorbetegség, életkor) keresztül, hanem azoktól független kockázati tényezőként fejti ki hatását a hipertóniára.
3. Elsőként vizsgáltuk a hipertóniás betegek akut kardiális szövődményei és az affektív temperamentumok összefüggését, és azt találtuk, hogy a ciklotím temperamentum magasabb pontszámai összefüggést mutatnak a hospitalizációt igénylő akut kardiális eseményekkel. Ez az eredményünk azért is jelentős, mert ismert, hogy a ciklotím temperamentum a bipoláris II betegség prekurzora, mely a betegség korai megjelenésével és rosszabb prognózisával (atípusos epizódok, maradványtünetek) társulhat.
4. A ciklotím temperamentum kapcsolata a szív-érrendszeri szövődményekkel alátámasztotta azt a hipotézist, hogy a depresszióval komorbid szív-érrendszeri

betegségek esetén a depresszió kezelésének a kardiális végpontok tekintetében észlelt, a várakozásoktól elmaradó hatása egy stabilan jelentkező, általánosabb megközelítésen keresztül (személyiség – affektív temperamentumok) jobban vizsgálható, mint a heterogén, fluktuáló lefolyású depresszión keresztül.

5. Eredményeink közé tartozik a ciklotím temperamentum és az öngyilkossági kísérlet illetve az első és másodfokú rokonok körében a befejezett öngyilkosság közötti összefüggés. Ennek az eredménynek több jelentősége is van.
    a. A ciklotím temperamentum a bipoláris II betegség prekurzora, mely közismerten hajlamosít a szuicidiumra. Vizsgálatunk kimutatta, hogy azoknál a betegeknél, akiknek családi anamnézisében befejezett öngyilkosság fordult elő, nagyobb valószínűséggel jelentkezik ciklotím temperamentum.
    b. Másik eredményünk, hogy az öngyilkossági kísérletet elkövető betegek körében szignifikánsan nagyobb arányban fordul elő a ciklotím temperamentum, mint azoknál, akik nem követnek el öngyilkossági kísérletet alátámasztja, hogy a ciklotím temperamentum talaján kialakuló depressziós események a szuicid hajlam nagyobb veszélyével járnak. Ez további finomítása azoknak a korábbi eredményeknek, melyek szerint a családi anamnézisben jelentkező befejezett öngyilkosság depressziós személyeknél a szuicidium nagyobb veszélyével jár együtt.
6. Kimutattuk, hogy a depresszív, ciklotím és irritábilis temperamentumok összefüggést mutatnak a dohányzással, mint a szív-érrendszeri betegségek legfontosabb megelőzhető kockázati tényezőjével.
7. Elsőként mutattuk ki, hogy a temperamentumoknak szerepe van a dohányzás kipróbálásával és fenntartásával kapcsolatos nemi különbségek hátterével. Míg a nőkre tradicionálisan kevésbé jellemző kipróbálás hátterében az irritábilis temperamentumnak van szerepe, addig a férfiak esetében a dohányzás fenntartása a depresszív temperamentummal mutat összefüggést.
8. A temperamentumok megoszlásának nemi különbségei az egészséges társadalom fenntartásában alapvető nemi szerepek meghatározó tényezői. A dohányzással kapcsolatos eredményeink alapján felvetjük, hogy a szenvedélybetegségek kapcsán a temperamentumok nemi sajátosságai védő faktorként, míg a nemi jellegtől eltérő

temperamentumok kockázati tényezőkként vehetnek részt a dohányzás kialakulásában és fenntartásában.

9. Vizsgálatunk az alapellátásban zajlott. Célterülete a morbiditás és mortalitás szempontjából is legjelentősebb, cluster-ben jelentkező komorbid állapotok (depresszió és szív-érrendszeri betegségek) közös hátterének felderítése volt. Eredményeink gazdagítják a prevencióban és a multimorbid betegek gondozásában legjelentősebb szerepet játszó háziorvosok eszköztárát egy olyan könnyen használható mérőeszközzel, mely mind a prevencióban, mind a prognózis befolyásolásában jelentős segítséget nyújthat a jövőben.

Új eredmények

1. A ciklotím temperamentum a hipertónia független prediktora major affektív kórképekben nem szenvedő betegeknél.
2. A ciklotím temperamentum hipertóniás betegeknél összefüggést mutat a kórházi kezelést igénylő akut kardiális szövődményekkel (AMI, ACS) és ez a kapcsolat független az anamnesztikus depressziótól, valamint a depressziós tünetektől.
3. A ciklotím temperamentumú betegek körében gyakoribb volt az öngyilkossági kísérlet és az első- és másodfokú rokonok körében elkövetett befejezett öngyilkosság is. A ciklotím temperamentum mellett az öngyilkossági kísérletet elkövetőknél a depresszív temperamentumnak, a családi anamnézisben befejezett öngyilkosság esetén pedig a szorongó temperamentumnak volt addicionális szerepe.
4. A depresszív, ciklotím és irritábilis temperamentumok összefüggést mutatnak a dohányzással. Nők esetén az irritábilis temperamentum szerepe kiemelkedő a rászokásban, míg férfiaknál a depresszív temperamentum szerepe jelentős a dohányzás fenntartásában.

7. Összefoglalás

A XXI. század legnagyobb egészségügyi kihívását a krónikus, társbetegségekkel és szövődményekkel jelentkező kórképek megelőzése és kezelése jelenti. Az iszkémiás szívbetegség és a depresszió együttes előfordulása korai betegségkezdettel és rossz prognózissal társul. A közös háttérmechanizmusok közül kutatómunkánkban a személyiség érzelmi doménjének biológiailag stabil, genetikailag meghatározott részét képező affektív temperamentumok híd-szerepének meghatározását tűztük ki célul, ugyanis ezek markáns jelenléte előre jelezheti a major affektív kórképek későbbi megjelenését. Vizsgálatunk tárgya ezért az affektív temperamentumok összefüggése a hipertóniával és annak akut kardiális szövődményeivel; a dohányzással (mint a legfontosabb megelőzhető szív-érrendszeri kockázati tényezővel) és a major affektív kórképek legsúlyosabb szövődményével, a szuicidiummal. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a szív-érrendszeri betegségek (hipertónia és akut kardiális szövődményei) szempontjából kiemelkedő szerepe van a ciklotím temperamentum skálán elért magasabb pontszámnak és a szélsőségesen megnyilvánuló domináns ciklotím temperamentumnak. Ez a temperamentum a diagnosztizált depressziótól és a depressziós tünetektől, valamint a szívbetegségek többi kockázati tényezőjétől független prediktora mind a primer hipertóniának, mind a hipertóniával szövődött akut kardiális komplikációknak. A ciklotím temperamentum meghatározó szerepét mutatta vizsgálatunk az öngyilkossági kísérletekkel kapcsolatban is. A ciklotím temperamentum dominált azoknál a betegeknél, akik életük folyamán követtek már el öngyilkossági kísérletet és azoknál is, akiknek családi anamnézisében befejezett öngyilkosság szerepelt. A dohányzási szokás vizsgálatánál azt találtuk, hogy nőknél az irritábilis temperamentum szerepe kifejezetten erős a dohányzás kipróbálásában, míg férfiaknál dominált a depresszív temperamentum szerepe a dohányzók között. A ciklotím temperamentum talaján kialakuló affektív betegség korai kezdettel, atípusos, maradványtünetekkel járó epizódokkal és rossz prognózissal jár, fokozva az öngyilkossági hajlamot. Emellett jellemző a főként szomatikus tünetekkel jelentkező atípusos depresszió, a bipoláris betegség és a terápiára rosszul vagy nem reagáló depresszió, mely kedvezőtlen a kardiovaszkuláris prognózisban. A szuicidiumra vonatkozó pozitív családi anamnézisű betegeknél ciklotím temperamentum talaján nagyobb a veszélye az öngyilkossági kísérletnek depressziós epizód során. Az egészségkárosító magatartásformák esetén a temperamentumok védő- és rizikófaktorok egyaránt lehetnek.

8. Summary

The main medical challenge for the 21st century healthcare system is the prevention and effective treatment of chronic, comorbid medical conditions. The most important example is ischemic heart disease complicated with major affective disorders, because the co-existence of these two results in earlier onset and worse prognosis. The aim of our research is to shed light on the bridging role of affective temperaments, the biologically stable emotional domain of personality, between these two disease entities. We examined the association of affective temperaments with hypertension and its acute cardiac complications (ACS or AMI); with smoking which is the most important preventable risk factor of CVD; and with suicide which is the most serious complication of major affective disorders. Our results show that cyclothymic temperament (both higher scores and marked manifestation of the temperament) has a prominent role as an independent predictor of hypertension and also of its acute cardiac complications. Cyclothymic temperament shows an association with suicide attempts and is related to completed suicide in first and second degree relatives of the patients. In relation to smoking habits we found that the irritable temperament is associated with smoking initiation in females, while depressive temperament predicted smoking maintenance in males. If bipolar disorder develops from cyclothymic temperament, it will be associated with earlier initiation, atypical episodes, incomplete remission and worse prognosis of the disease, according to relevant literature in the field. Cyclothymic temperament, especially when a mixed episode is also present carries an increased risk of suicide. Its role in hypertension and in the related acute cardiac complications explains the role of atypical depression (mainly with somatic complaints), bipolar depression and treatment resistant depression in worse cardiac prognosis and support the hypothesis that stable personality traits are better predictors of vulnerability than the state-measured, heterogenic depressive illness. The association of cyclothymic temperament with suicidal behaviour and completed suicide in first and second degree relatives explains the vulnerability of those patients during a depressive episode, who have cyclothymic temperament, and positive family history of completed suicide. In relation to smoking, temperaments can serve as protective as well as risk factors related to this harmful health behaviour.

9. Irodalomjegyzék

Akiskal HS. (1993) Proposal for a depressive personality (temperament). In: Personality Disorders Reviewed. P. Tyrer, Stein, G. (eds.), Gaskell, London 1993, Royal College of Psychiatrists**:** 165-179.

Akiskal HS. (1995) Toward a temperament-based approach to depression: implications for neurobiologic research. In: Depression and Mania: from Neurobiology to Treatment. G. Gessa, Fratta, W., Pani, L., Serra, G (eds.). Raven Press, New York 1995**:** 99-112.

Akiskal HS. (1998) Toward a definition of generalized anxiety disorder as an anxious temperament type.Acta Psychiat Scand, Suppl. 98(393): 66-73.

Akiskal HS. (2003) Validating the Bipolar Spectrum. J Affect Disord 73: 1-205.

Akiskal HS. and Akiskal K. (1988) Reassessing the prevalence of bipolar disorders: clinical significance and artistic creativity. Psychiat Psychobiol 3(spec. iss.): 29s-36s.

Akiskal HS. and Akiskal KK. (2007) In search of Aristotle: Temperament, human nature, melancholia, creativity and eminence. J Affect Disord 100(1-3): 1-6.

Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS and Connor PD. (2005a) TEMPS-A: Progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. J Affect Disord 85(1-2): 3-16.

Akiskal HS, Akiskal KK. (2005a. Special issue.). TEMPS: temperament evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. J Affect Disord 85(1-2): 1-242.

Akiskal HS, Hantouche EG and Allilaire JF. (2003) Bipolar II with and without cyclothymic temperament: "dark" and "sunny" expressions of soft bipolarity. J Affect Disord 73(1-2): 49-57.

Akiskal HS, Hirschfeld RMA and Yerevanian BI. (1983) The relationship of personality to affective disorders. A critical review. Arch Gen Psych 40(7): 801-810.

Akiskal HS and Mallya G. (1987) Criteria for the 'soft' bipolar spectrum: Treatment implications. Psychopharmacol Bull 23(1): 68-73.

Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P and Goodwin F. (1995). Switching from 'unipolar' to bipolar II: An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. Arch Gen Psych 52(2): 114-123.

Akiskal HS Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC and Smith TL. (2005) TEMPS-A: Validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. J Affect Disord 85(1-2): 45-52.

Akiskal KK and Akiskal HS. (2005) The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. J Affect Disord 85(1-2): 231-239.

Assies J, Mocking RJT, Lok A, Ruhé HG, Pouwer F and Schene AH. (2014) Effects of oxidative stress on fatty acid- and one-carbon-metabolism in psychiatric and cardiovascular disease comorbidity. Acta Psychiat Scand 130(3): 163-180

Baumeister H, Hutter N and Bengel J. (2011) Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. Cochrane database of systematic reviews (Online) 9. Pages CD008012

Baune BT, Stuart M, Gilmour A, Wersching H, Arolt V and Berger K. (2012) Moderators of the relationship between depression and cardiovascular disorders: A systematic review. Gen Hosp Psych 34(5): 478-492.

Betz BJ and Thomas CB. (1979) Individual temperament as a predictor of health or premature disease. J Hopkins Med J 144(3): 81-89.

Blöink R, Brieger P, Akiskal HS and Marneros A. (2005) Factorial structure and internal consistency of the German TEMPS-A scale: Validation against the NEO-FFI questionnaire. J Affect Disord 85(1-2): 77-83.

Bouchard Jr. TJ. (1994) Genes, environment, and personality. Science 264(5166): 1700-1701.

Braquehais MD, Oquendo MA, Baca-García E and Sher L. (2010) Is impulsivity a link between childhood abuse and suicide? Compr Psychiat 51(2): 121-129.

Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H and Fauerbach JA. (2001) Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 88(4): 337-341.

Chamorro-Premuzic T. (2007) Personality and individual differences, Blackwell Publishing 2007.

Chapman B, Fiscella K, Duberstein P and Kawachi I. (2009) Education and smoking: Confounding or effect modification by phenotypic personality traits? Ann Behav Med 38(3): 237-248.

Charlson FJ, Moran AE, Freedman G, Norman RE, Stapelberg NJC, Baxter AJ, Vos T and Whiteford HA. (2013) The contribution of major depression to the global burden of ischemic heart disease: A comparative risk assessment. BMC Med 11(1): 250-262.

Clarke H, Flint J, Attwood AS and Munafó MR. (2010) Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: A meta-analysis. Psychol Med 40(11): 1767-1778.

Cloninger CR. (1994) Temperament and personality. Curr Opin Neurobiol 4(2): 266-273.

Cosci F. (2012) Assessment of personality in psychosomatic medicine: current concepts. Adv Psychosom Med 32: 133-159.

Cosci FP, Lazzarini F, Carrozzi N. (2011) Nicotine dependence and psychological distress: outcomes and clinical implications in smoking cessation. Psychol Res Behav Manag 4: 119-128.

Cox Lippard ET, Johnston JAY and Blumberg HP. (2014) Neurobiological risk factors for suicide: Insights from brain imaging. Am J Prev Med 47(3 suppl. 2): S152-S162.

Czajkowski SM. (2003) Effects of Treating Depression and Low Perceived Social Support on Clinical Events after Myocardial Infarction: The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. J Am Med Ass 289(23): 3106-3116.

Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, Schwartz JE., Shimbo D, Medina V, Albanese G, Kronish I, Hegel M and Burg MM. (2010) Enhanced depression care for patients with

acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: Coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. Arch Int Med 170(7): 600-608.

De Abajo FJ. (2011) Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: Mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. Drugs and Aging 28(5): 345-367.

De Jonge P, Honig A, Van Melle JP, Schene AH, Kuyper AMG, Tulner D, Schins A, Ormel J, Ormel J, Schene AH., Honig A and Crijns HJGM. (2007) Nonresponse to treatment for depression following myocardial infarction: Association with subsequent cardiac events. Am J Psychiatry 164(9): 1371-1378.

Denollet J, Sys SU, Stroobant N, Rombouts H, Gillebert TC and Brutsaert DL. (1996) Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. Lancet 347(8999): 417-421.

de Viron S, Malats N, Van der Heyden J, Van Oyen H and A. Brand. (2013) Environmental and Genomic Factors as well as Interventions Influencing Smoking Cessation: A Systematic Review of Reviews and a Proposed Working Model. Pub Health Gen 16(4): 159-173.

Dome P, Gonda X and Rihmer Z. (2012) Effects of smoking on health outcomes in bipolar disorder with a special focus on suicidal behavior. Neuropsychiatry 2(5): 429-441.

Eőry A., Gonda X, Torzsa P, Kalabay L and Rihmer Z. (2011) Affective temperaments: From neurobiological roots to clinical application. Orv Hetilap 152(47): 1879-1886.

Eőry A., Rihmer Z. (2011) Az affektív temperamentumok klinikai jelentősége. Psych Hung 26(3): 144-157.

Fava GA, Guidi J, Porcelli P, Rafanelli C, Bellomo A, Grandi S, Grassi L, Mangelli L, Pasquini P, Picardi A, Quartesan R, Rigatelli M and Sonino N. (2012) A cluster analysis-derived classification of psychological distress and illness behavior in the medically ill. Psych Med 42(2): 401-407.

Field A. (2005) Discovering Statistics Using SPSS. SAGE Publications Ltd. London, 2005

Frasure-Smith N, Lespérance F, Gravel G, Masson A, Juneau M and Bourassa MG. (2002) Long-term survival differences among low-anxious, high-anxious and repressive copers enrolled in the montreal heart attack readjustment trial. Psychosom Med 64(4): 571-579.

Frasure-Smith N, Lespérance F, Prince RH, Verrier P, Garber RA, Juneau M, Wolfson C and Bourassa MG. (1997) Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. Lancet 350(9076): 473-479.

Frasure-Smith N, Lespérance F and Julien P. (2004) Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes." Biol Psych 55(9): 891-896.

Friedman HS. (2008) The multiple linkages of personality and disease. Brain Behav Immun 22(5): 668-675.

Glass DC and Contrada RJ. (2012) Bipolar disorder, Type A behaviour and coronary disease. Health Psych Rev 6(2): 180-196.

Glassman AH., O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KRR., Van Zyl LT., Swenson JR., Finkel MS., Landau C, Shapiro PA., Pepine CJ., Mardekian J and Harrison WM. (2002) Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. J Am Med Assoc 288(6): 701-709.

Gois C, Akiskal H, Akiskal K and Luisa Figueira M. (2012) Depressive temperament, distress, psychological adjustment and depressive symptoms in type 2 diabetes. J Affect Disord 143(1-3): 1-4.

Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K and Figueira ML. (2011) The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. J Affect Disord. 134(1-3): 52-58.

Gonda X, Fountoulakis KN, Csukly G, Bagdy G, Pap D, Molnár E, Laszik A, Lazary J, Sarosi A, Faludi G, Sasvari-Szekely M, Szekely A and Rihmer Z. (2011) Interaction of 5-HTTLPR genotype and unipolar major depression in the emergence of aggressive/hostile traits. J Affect Disord. 132(3): 432-437.

Gonda X, Fountoulakis KN, Harro J, Pompili M, Akiskal HS, Bagdy G and Rihmer Z. (2011) The possible contributory role of the S allele of 5-HTTLPR in the emergence of suicidality. J Psychopharmacol 25(7): 857-866.

Gonda X, Fountoulakis KN, Juhasz G, Rihmer Z, Lazary J, Laszik A, Akiskal HS and Bagdy G. (2009) Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. Eur Arch Psych Clin Neurosci 259(2): 106-113.

Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, Bagdy G, Akiskal KK and Akiskal HS. (2006) The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. J Affect Disord 91(2-3): 125-131.

Gonda X, Vázquez GH, Akiskal KK and Akiskal HS. (2011) From putative genes to temperament and culture: Cultural characteristics of the distribution of dominant affective temperaments in national studies. J Affect Disord 131(1-3): 45-51.

Greenwood TA, Badner JA, Byerley W, Keck PE, McElroy SL, Remick RA, Sadovnick AD, Akiskal HS and Kelsoe JR. (2013) Heritability and genome-wide SNP linkage analysis of temperament in bipolar disorder. J Affect Disord 150(3): 1031-1040.

Gurpegui M, Jurado D, Luna JD, Fernández-Molina C, Moreno-Abril O and Gálvez R. (2007) Personality traits associated with caffeine intake and smoking. Prog Neuro-Psychopha 31(5): 997-1005.

Hajjar I and Kotchen TA. (2003) Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the United States, 1988-2000. J Am Med Assoc 290(2): 199-206.

Halaris A. (2013). Inflammation, heart disease, and depression. Curr Psych Rep 15(10): 400.

Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM, Bourgeois M, Fraud JP and Châtenet-Duchêne L. (1998) Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: Data in mid-stream from a french national multi-site study (EPIDEP). J Affect Disord 50(2-3): 163-173.

Hantouche EG, Angst J, Demonfaucon C, Perugi G, Lancrenon S and Akiskal HS. (2003) Cyclothymic OCD: A distinct form? J Affect Disord 75(1): 1-10.

Hatano K, Terao T, Hoaki N, Kohno K, Araki Y, Mizokami Y, Kodama K, Harada M, Fujiki M, Shimomura T and Hayashi T. (2014) Association between affective temperaments and regional gray matter volume in healthy subjects. J Affect Disord 155(1): 169-173.

Honig A, Kuyper AMG, Schene AH, Van Melle JP., De Jonge P, Tulner DM, Schins A, Crijns HJGM, Kuijpers PMJC, Vossen H, Lousberg R and Ormel J. (2007) Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: A randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. Psychosom Med 69(7): 606-613.

Hooten W, Wolter TD, Ames SC, Hurt RD, Vicjers KS, Offord KP and Hays J. (2005) Personality correlates related to tobacco abstinence following treatment. Int J Psych Med 35(1): 59-74.

Johannessen L, Strudsholm U, Foldager L and P. Munk-Jørgensen. (2006) Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. J Affect Disord 95(1-3): 13-17.

Kang JI., Namkoong K and Kim SJ. (2008) The association of 5-HTTLPR and DRD4 VNTR polymorphisms with affective temperamental traits in healthy volunteers. J Affect Disord 109(1-2): 157-163.

Karam EG, Mneimneh Z, Salamoun M, Akiskal KK and Akiskal HS. (2005) Psychometric properties of the Lebanese-Arabic TEMPS-A: A national epidemiologic study. J Affect Disord 87(2-3): 169-183.

Kassel JD, Stroud LR and Paronis CA. (2003) Smoking, Stress, and Negative Affect: Correlation, Causation, and Context Across Stages of Smoking. Psych Bull 129(2): 270-304.

Kawamura Y, Akiyama T, Shimada T, Minato T, Umekage T, Noda Y, Ukawa K, Hashidume C, Sakai Y, Otowa T, Sasaki T and Akiskal HS. (2010) Six-year stability of affective temperaments as measured by TEMPS-A. Psychopathology 43(4): 240-247.

Kilbourne AM. (2005). The burden of general medical conditions in patients with bipolar disorder. Curr Psych Rep 7(6): 471-477.

Kim CD, Seguin M, Therrien N, Riopel G, Chawky N, Lesage AD and Turecki G. (2005) Familial aggregation of suicidal behavior: A family study of male suicide completers from the general population. Am J Psych 162(5): 1017-1019.

Kiyohara C and Yoshimasu K. (2010) Association between major depressive disorder and a functional polymorphism of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter gene: A meta-analysis. Psych Gen 20(2): 49-58.

Kochman FJ, Hantouche EG, Ferrari P, Lancrenon S, Bayart D and Akiskal HS. (2005) Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. J Affect Disord 85(1-2): 181-189.

Kodama K, Terao T, Hatano K, Kohno K, Makino M, Mizokami Y, Kamei K, Katayama Y, Hoaki Y, Sakai A, Shirahama M, Watanabe S, Shimomura T, Fujiki M and Kochiyama T. (2014) Identification of the neural correlates of cyclothymic temperament using a working memory task in fMRI. J Affect Disord 171: 1-5.

Kraepelin E. (1921). Manic-depressive insanity and paranoia. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1921.

Kretschmer E. (1936). Physique and Character. Macmillan, New York, 1936.

Kwapil TR, Degeorge D, Walsh MA, Burgin CJ, Silvia PJ and Barrantes-Vidal N. (2013) Affective temperaments: Unique constructs or dimensions of normal personality by another name? J Affect Disord 151(3): 882-890.

Landaas ET, Johansson S, Halmøy A, Oedegaard KJ, Fasmer OB and Haavik J. (2011) No association between the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and cyclothymic temperament as measured by TEMPS-A. J Affect Disord 129(1-3): 308-312.

Lazary J, Gonda X, Benko A, Gacser M and Bagdy G. (2009) Association of depressive phenotype with affective family history is mediated by affective temperaments. Psych Res 168(2): 145-152.

Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, Van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P and Guertin MC. (2007) Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. J Am Med Assoc 297(4): 367-379.

Leung CM, Mak ADP, Xiang YT, Lee S, Yan CTY, Leung T, Bessonov D, Akiskal KK and Akiskal HS. (2014) Psychometric properties of the Hong Kong Chinese (Cantonese) TEMPS-A in medical students. J Affect Disord 170: 23-29.

Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB and Froelicher ES. (2008) Depression and coronary heart disease: Recommendations for screening, referral, and treatment - A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Circulation 118(17): 1768-1775.

Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V and Wulsin L. (2014) Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic review and recommendations: A scientific statement from the american heart association. Circulation 129(12): 1350-1369.

Lin K, Xu G, Miao G, Ning Y, Ouyang H, Chen X, Hoang N, Akiskal KK. and Akiskal HS. (2013) Psychometric properties of the Chinese (Mandarin) TEMPS-A: A population study of 985 non-clinical subjects in China. J Affect Disord 147(1-3): 29-33.

Maina G, Salvi V, Rosso G and Bogetto F. (2010) Cyclothymic temperament and major depressive disorder: A study on Italian patients. J Affect Disord 121(3): 199-203.

Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V and Bogetto F. (2008) Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. J Affect Disord 110(1-2): 149-155.

Mann JJ, Bortinger J, Oquendo MA, Currier D, Li S and Brent DA. (2005) Family history of suicidal behavior and mood disorders in probands with mood disorders. Am J Psych 162(9): 1672-1679.

Maremmani I, Dell'Osso L, Rovai L, Arduino G, Maremmani AGI, Schiavi E, Perugi G, Akiskal K and Akiskal HS. (2011) Temperamental traits of women applying for a type of job that has been characterized historically by male identity: The military career as case study. J Affect Disord 130(1-2): 275-279.

Maremmani I, Pacini M, Popovic D, Romano A, Maremmani AGI, Perugi G, Deltito J, Akiskal K and Akiskal H. (2009) Affective temperaments in heroin addiction. J Affect Disord 117(3): 186-192.

McCaffery JM, Duan QL, Frasure-Smith N, Barhdadi A, Lespérance F, Théroux P, Rouleau GA and Dubé MP. (2009) Genetic predictors of depressive symptoms in cardiac patients. Am J Med Gen, Part B: Neuropsych Gen 150(3): 381-388.

McDowell I. (2006) Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires, Oxford University Press, 2006.

McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes HO, Law CWY, Miranda A, Konarski JZ and Kennedy SH. (2007) Medical comorbidity in bipolar disorder: Reprioritizing unmet needs. Curr Opin Psych 20(4): 406-416.

Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Anselmino M, Carney RM, Denollet J, Doyle F, Freedland KE, Grace SL, Hosseini SH, Lane DA, Pilote L, Parakh K, Rafanelli C, Sato H, Steeds RP, Welin C and De Jonge P. (2013) Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: Individual patient data meta-analysis. British J Psych 203(2): 90-102.

Melhem NM, Brent DA, Ziegler M, Iyengar S, Kolko D, Oquendo M, Birmaher B, Burke A, Zelazny J, Stanley B and Mann JJ. (2007) Familial pathways to early-onset suicidal behavior: Familial and individual antecedents of suicidal behavior. Am J Psych 164(9): 1364-1370.

Mischel W, Shoda Y, Ayduk O. (2008) Introduction to Personality: Toward an Integrative Science of the Person, John Wiley & Sons, 2008.

Moore DJ, Atkinson JH, Akiskal H, Gonzalez R, Wolfson T, Grant I, McCutchan JA, Marcotte TD, Wallace MR, Ellis RJ, Letendre S, Schrier R, Heaton RK, Cherner M, Rippeth J, Jernigan T, Hesselink J, Masliah E, Masys DR, Frybarger M, Abramson I and Deutsch R. (2005) Temperament and risky behaviors: A pathway to HIV? J Affect Disord 85(1-2): 191-200.

Nieva G, Valero S, Bruguera E, Andion O, Victoria Trasovares M, Gual A and Casas M. (2011) The alternative five-factor model of personality, nicotine dependence and relapse after treatment for smoking cessation. Addict Behav 36(10): 965-971.

Ovbiagele B and Saver JL. (2006) Cerebral white matter hyperintensities on MRI: Current concepts and therapeutic implications. Cerebrovasc Diseases 22(2-3): 83-90.

Perugi G, Toni C, Travierso MC and Akiskal HS. (2003) The role of cyclothymia in atypical depression: Toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. J Affect Disord 73(1-2): 87-98.

Pies R. (2007) The historical roots of the "bipolar spectrum": Did Aristotle anticipate Kraepelin's broad concept of manic-depression? J Affect Disord 100(1-3): 7-11.

Piñeiro B, López-Durán A, Fernández Del Río E, Martínez U and Becoña E. (2013) Gender differences in personality patterns and smoking status after a smoking cessation treatment. BMC Public Health 13(1): 306.

Pini S, Abelli M, Gesi C, Lari L, Cardini A, Di Paolo L, Felice F. Di Stefano R, Mazzotta G, Oligeri C, Bovenzi FM, Borelli L, Bertoli D, Michi P, Muccignat A, Micchi J and Balbarini A (2014). Frequency and clinical correlates of bipolar features in acute coronary syndrome patients. Eur Psych 29(4): 253-258.

Pompili M, Girardi P, Tatarelli G, Ruberto A and Tatarelli R. (2006) Suicide and attempted suicide in eating disorders, obesity and weight-image concern. Eating Behav 7(4): 384-394.

Pompili M, Girardi P, Tatarelli R, Iliceto P, De Pisa E, Tondo L, Akiskal KK and Akiskal HS. (2008) TEMPS-A: psychometric validation of affective temperaments in clinically well subjects in mid- and south Italy. J Affect Disord 107(1-3): 63-75.

Pompili M, Innamorati M, Gonda X, Erbuto D, Forte A, Ricci F, Lester D, Akiskal HS, Vázquez GH, Rihmer Z, Amore M and Girardi P. (2014) Characterization of patients with mood disorders for their prevalent temperament and level of hopelessness. J Affect Disord 166: 285-291.

Pompili M, Innamorati M, Mann JJ, Oquendo MA, Lester D, Del Casale A, Serafini G, Rigucci S, Romano A, Tamburello A, Manfredi G, De Pisa E, Ehrlich S, Giupponi G, Amore M, Tatarelli R and Girardi P. (2008) Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression. Prog Neuro-Psychopha 32(6): 1501-1507.

Pompili M, Innamorati M, Rihmer Z, Gonda X, Serafini G, Akiskal H, Amore M, Niolu C, Sher L, Tatarelli R, Perugi G and Girardi P. (2012) Cyclothymic-depressive-anxious temperament pattern is related to suicide risk in 346 patients with major mood disorders. J Affect Disord 136(3): 405-411.

Pompili M, Rihmer Z, Akiskal HS, Innamorati M, Iliceto P, Akiskal KK, Lester D, Narciso V, Ferracuti S, Tatarelli R, De Pisa E and Girardi P. (2008) Temperament and personality dimensions in suicidal and nonsuicidal psychiatric inpatients. Psychopath 41(5): 313-321.

Rafanelli C, Milaneschi Y, Roncuzzi R and Pancaldi LG. (2010) Dysthymia before myocardial infarction as a cardiac risk factor at 2.5-year follow-up. Psychosom 51(1): 8-13.

Rafanelli C, Sirri L, Grandi S and Fava GA. (2013) Is depression the wrong treatment target for improving outcome in coronary artery disease? Psychother Psychosom **82**(5): 285-291.

Ramamurthy G, Trejo E and Faraone SV. (2013) Depression treatment in patients with coronary artery disease: A systematic review. Prim Care Comp J Clin Psych 15(5).

Rihmer A, Rozsa S, Rihmer Z, Gonda X, Akiskal KK and Akiskal HS. (2009) Affective temperaments, as measured by TEMPS-A, among nonviolent suicide attempters. J Affect Disord 116(1-2): 18-22.

Rihmer A, Rozsa S, Gonda X; Faludi G; Rihmer Z (2009) A gyermekkori abúzusok szerepe a felnőttkori szuicid magatartás kialakulásában. Neuropsychopharm Hung 11: 237-246.

Rihmer Z. (2007) Suicide risk in mood disorders. Curr Opin Psych 20(1): 17-22.

Rihmer Z, Akiskal KK, Rihmer A and Akiskal HS. (2010) Current research on affective temperaments. Curr Opin Psych 23(1): 12-18.

Rihmer Z, Erdos P, Ormos M, Fountoulakis KN, Vazquez G, Pompili M and Gonda X (2011) Association between affective temperaments and season of birth in a general student population. J Affect Disord 132(1-2): 64-70.

Rihmer Z, Gonda X, Akiskal KK and Akiskal HS. (2007) Affective temperament: A mediating variable between environment and clinical depression? Arch Gen Psych 64(9): 1096-1097.

Rihmer Z, Gonda X, Torzsa P, Kalabay L, Akiskal HS and Eory A. (2013) Affective temperament, history of suicide attempt and family history of suicide in general practice patients. J Affect Disord 149(1-3): 350-354.

Ristić-Ignjatović D, Hinić D, Bessonov D, Akiskal HS, Akiskal KK and Ristić B. (2014) Towards validation of the short TEMPS-A in non-clinical adult population in Serbia. J Affect Disord 164: 43-49.

Rollman BL, Herbeck Belnap B, LeMenager MS, Mazumdar S, Houck PR, Counihan PJ, Kapoor WN, Schulberg HC and Reynolds CF. (2009) Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: A randomized controlled trial. JAMA 302(19): 2095-2103.

Rosenman RH, Brand RJ, Sholtz RI and Friedman M. (1976) Multivariate prediction of coronary heart disease during 8.5 year follow-up in the western collaborative group study. Am J Cardiol 37(6): 903-910.

Roy A, Nielsen D, Rylander G, Sarchiapone M and Segal N. (1999) Genetics of suicide in depression. J Clin Psych 60(suppl. 2): 12-20.

Rózsa S, Rihmer Z, Gonda X, Szili I, Rihmer A, Ko N, Németh A, Pestality P, Bagdy G, Alhassoon O, Akiskal KK and Akiskal HS. (2008 A study of affective temperaments in Hungary: Internal consistency and concurrent validity of the TEMPS-A against the TCI and NEO-PI-R J Affect Disord 106(1-2): 45-53.

Rózsa, S., Z. Rihmer, X. Gonda, I. Szili, A. Rihmer, N. Kő, A. Németh, P. Pestality, G. Bagdy, O. Alhassoon, K. K. Akiskal and H. S. Akiskal (2008). "A study of affective temperaments in Hungary: internal consistency and concurrent validity of the TEMPS-A against the TCI and NEO-PI-R." J Affect Disord 106(1-2): 45-53.

Rózsa S, Rihmer A, Kő N, Gonda X, Szili I, Szádóczky E, Pestality P, Rihmer Z. (2006) Az affektív temperamentum: a TEMPS-A kérdőívvel szerzett hazai tapasztalatok. Psych Hung 21(2): 147-160.

Rózsa S, Szádóczky E, Füredi J. (2001) A Beck Depresszió Kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán. Psych Hung 16(4): 379-397.

Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Dembinska-Krajewska D, Hauser J, Akiskal KK and Akiskal HS. (2014) Polymorphism of circadian clock genes and temperamental dimensions of the TEMPS-A in bipolar disorder. J Affect Disord 159: 80-84.

Sakai Y, Akiyama T, Miyake Y, Kawamura Y, Tsuda H, Kurabayashi L, Tominaga M, Noda T, Akiskal K and Akiskal H. (2005) Temperament and job stress in Japanese company employees. J Affect Disord 85(1-2): 101-112.

Serafini G, Pompili M, Innamorati M, Fusar-Poli P, Akiskal HS, Rihmer Z, Lester D, Romano A, De Oliveira IR, Strusi L, Ferracuti S, Girardi P and Tatarelli R. (2011) Affective temperamental profiles are associated with white matter hyperintensity and suicidal risk in patients with mood disorders. J Affect Disord 129(1-3): 47-55.

Shimbo DJ, Child K, Davidson E, Geer JI, Osende S, Reddy A, Dronge V, Fuster and Badimon JJ. (2002) Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. Am J Cardiol 89(3): 331-333.

Stapelberg NJC, Neumann DL, Shum DHK, McConnell H and Hamilton-Craig I. (2011) A topographical map of the causal network of mechanisms underlying the relationship between major depressive disorder and coronary heart disease. Aust NZ J Psych 45(5): 351-369.

Suls J and Bunde J. (2005) Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: The problems and implications of overlapping affective dispositions. Psych Bull 131(2): 260-300.

Szádóczky E, Vitrai J, Rihmer Z and Füredi J. (2000) Suicide attempts in the Hungarian adult population. Their relation with DIS/DSM-III-R affective and anxiety disorders. Eur Psych 15(6): 343-347.

Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R and. Jaffe AS. (2005) Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. Arch Gen Psych 62(7): 792-798.

Terracciano A and Costa PT. (2004) Smoking and the Five-Factor Model of personality. Addiction 99(4): 472-481.

Thombs BD, Roseman M, Coyne JC, de Jonge P, Delisle VC, Arthurs E, Levis B and Ziegelstein RC. (2013) Does Evidence Support the American Heart Association's Recommendation to Screen Patients for Depression in Cardiovascular Care? An Updated Systematic Review. PLoS ONE 8(1). e52654

Tomba E, Rafanelli C, Grandi S, Guidi J and Fava GA. (2012) Clinical configuration of cyclothymic disturbances. J Affect Disord 139(3): 244-249.

Torzsa P, Rihmer Z, Gonda X, Szokontor N, Sebestyen B, Faludi G and Kalabay L. (2009) Family history of suicide: A clinical marker for major depression in primary care practice? J Affect Disord 117(3): 202-204.

Torzsa P, Rihmer Z, Gonda X, Sebestyén, Szokontor N, Kalabay L. (2008) A depresszió prevalenciája az alapellátásban Magyarországon. Neuropsychophar Hung X(5): 265-270.

Unseld M, Dworschak G, Tran US, Plener PL, Erfurth A, Walter H, Lesch OM and Kapusta ND. (2012) The concept of temperament in psychoactive substance use among college students. J Affect Disord 141(2-3): 324-330.

Van Melle JP, De Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AMG, Crijns HJGM, Schins A, Tulner D, Van Den Berg MP and Ormel J. (2007) Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. British J Psych190 (june): 460-466.

Vázquez GH, and Gonda X. (2013) Affective temperaments and mood disorders: A review of current knowledge. Curr Psych Rev 9(1): 21-32.

Vázquez GH, Gonda X, Zaratiegui R, Lorenzo LS, Akiskal K and Akiskal HS. (2010) Hyperthymic temperament may protect against suicidal ideation. J Affect Disord 127(1-3): 38-42.

Vázquez GH, Nasetta S, Mercado B, Romero E, Tifner S, Ramón ML, Garelli V, Bonifacio A, Akiskal KK and Akiskal HS. (2007) Validation of the TEMPS-A Buenos Aires: Spanish psychometric validation of affective temperaments in a population study of Argentina. J Affect Disord 100(1-3): 23-29.

Vázquez GH, Tondo L, Mazzarini L and Gonda X. (2012) Affective temperaments in general population: A review and combined analysis from national studies. J Affect Disord 139(1): 18-22.

von Schacky C. (2014) Omega-3 index and cardiovascular health. Nutrients 6(2): 799-814.

Wang Y, Terao T, Hoaki N, Goto S, Tsuchiyama K, Iwata N, Yoshimura R and Nakamura J. (2011) Type A behavior pattern and hyperthymic temperament: Possible association with bipolar IV disorder. J Affect Disord 133(1-2): 22-28.

Witte TK, Fitzpatrick KK, Joiner TE Jr and Schmidt NB. (2005) Variability in suicidal ideation: A better predictor of suicide attempts than intensity or duration of ideation? J Affect Disord 88(2): 131-136.

Yates WR and Wallace R. (1987) Cardiovascular risk factors in affective disorder. J Affect Disord 12(2): 129-134.

Yousfi S, Matthews G, Amelang M and Schmidt-Rathjens C. (2004) Personality and disease: Correlations of multiple trait scores with various illnesses. J Health Psych 9(5): 627-647.

10. Saját publikációk jegyzéke:

10.1 A disszertációhoz kapcsolódó publikációk:

Eory A, Rozsa S, Gonda X, Dome P, Torzsa P, Simavorian T, Fountoulakis KN, Pompili M, Serafini G, Akiskal KK, Akiskal HS, Rihmer Z, Kalabay L. (2015) The association of affective temperaments with smoking initiation and maintenance in adult primary care patients. J Affect Disord 172: 397-402.

Eory A, Gonda X, Lang Zs, Torzsa P, Kalman J, Kalabay L, Rihmer Z. (2014) Personality and cardiovascular risk: Association between hypertension and affective temperaments—a cross-sectional observational study in primary care settings. Eur J Gen Pract 20(4): 247-252.

Eory A, Rozsa S, Torzsa P, Kalabay L, Gonda X, Rihmer Z. (2014) Affective temperaments contribute to cardiac complications in hypertension independently of depression. Psychother Psychosom 83(3): 187-189.

Rihmer Z, Gonda X, Torzsa P, Kalabay L, Akiskal HS, Eory A. (2013) Affective temperament, history of suicide attempt and family history of suicide in general practice patients. J Affect Disord 149(1-3): 350-354.

Eory A, Gonda X, Torzsa P, Kalabay L, Rihmer Z. (2011) Affektív temperamentumok: a neurobiológiai alapoktól a klinikai alkalmazásig [Affective temperaments: from neurobiological roots to clinical application]. Orv Hetil 152(47): 1879-1886.

Eöry A, Rihmer Z. (2011) Az affektív temperamentumok klinikai jelentősége [The clinical importance of affective temperaments]. Psychiatr Hung 26(3): 144-157.

10.2 A disszertációtól független publikációk:

Idegen nyelvű szakcikk:

Vajer P, Szelvari A, Voros K, Torzsa P, Eory A, Dunai K, Tamas F, Kalabay L. (2010). Comparative analysis of diagnostic probability estimates of some common diagnoses among family doctors, medical residents, and medical students reveals negative correlation between age and estimate of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Med Sci Monit 16(3): CR109-CR115.

Magyar nyelvű szakcikkek:

Ádám Á., Eőry A., Kalabay L., Torzsa P. (2014) Az alvászavarok két aluldiagnosztizált formája – a nyugtalan láb szindróma és a narkolepszia. Háziorvos Továbbképző Szemle 19: 17-22.

Rihmer Z, Gonda X, Eory A, Kalabay L, Torzsa P (2012). A depresszió szűrése az alapellátásban Magyarországon és ennek jelentősége az öngyilkosság megelőzésében [Screening of depression in primary care in Hungary and its importance in suicide prevention]. Psychiatr Hung 27(4): 224-232.

Torzsa Péter, Becze Ádám, Eőry Ajándék, Gonda Xénia, Szabó János, Kalabay László, Rihmer Zoltán (2012). A pszichiátriai szorongásos zavarok felismerése a háziorvosi gyakorlatban. Háziorvos Továbbképző Szemle 17(9): 531-535.

Eőry A., Kalabay L. (2011). Nem konvencionális gyógymódok az onkológiai ellátásban. Med Anon 7-8: 20-23.

Könyvfejezetek:

Torzsa P., Kalabay L., Eőry A., Rihmer Z. Szorongásos és depressziós betegségek a háziorvosi gyakorlatban. In: Füredi J., Németh A (szerk.) A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina, 2015: 218-227.

Eőry A. Öngyógyítás. In: Kalabay L (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata. Semmelweis Egyetem, 2012: 183-192.

Eőry A. Sclerosis multiplex (SM). In: Kalabay L (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata. Semmelweis Egyetem, 2012: 2200-2209.

Eőry A. Fogszuvasodás. In: Kalabay L (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata. Semmelweis Egyetem, 2012: 2375-2381.

Eőry A. Körömbetegségek. In: Kalabay L (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata. Semmelweis Egyetem, 2012: 2610-2616.

Eőry A. Nem-konvencionális gyógymódok. In: Kalabay L (szerk.) A családorvostan elmélete és gyakorlata. Semmelweis Egyetem, 2012: 84-90.

Eőry A., Kalabay L. Nem konvencionális gyógymódok az onkológiai ellátásban. In: Dunai K., Eőry A., Kalabay L., Kun L., Torzsa P.; Kalabay L. (szerk.). A daganatos betegek gondozása. Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, 2011: 107-114.

Kalabay L., Eőry A. (szerk.) Bevezetés a klinikumba. Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, 2009. 99 p.

11. Köszönetnyilvánítás

Az, hogy ez a doktori értekezés létrejöhetett, igazi együttműködés eredménye, melyben egyaránt fontos volt a személyes és emberi, valamint a szakmai támogatás, amit kaptam.

Hálásan köszönöm Torzsa Péter társ-témavezetőmnek, hogy összeismertetett Rihmer Zoltán professzor úrral, akinek mindig nyitott és feltétel nélküli támogatása minden nehéz helyzetben megerősített és bizakodással töltött el, és akinek szakmai téren is mindent köszönhetek. Köszönöm, hogy önállóan dolgozhattam, és, hogy mindig találtam támogatást és segítséget, ha szükségem volt rá. Köszönöm Gonda Xéniának ezt a háttértámogatást minden gyakorlati és elméleti részletkérdésben. Köszönöm a lényegretörő és nagyon hatékony segítséget, és a sok önzetlen munkát, amivel a tudományos érésemet elősegítette. Mindig csodálattal tekintek a munkásságára és segítőkészségére. Köszönöm Rózsa Sándornak, hogy idejét és energiáját rám szánta, hogy minőségi munkát hozhassak létre, hogy mindig bizakodó volt az eredményeinkkel kapcsolatban, és, hogy mindig biztosan számíthattam rá. Köszönöm Németh Endrének, hogy a PhD kutatásom időszaka alatt sok konferenciára eljuthattam, az anyagomat előadva értékes szakmai tapasztalatokat szerezhettem és – szakmai – kapcsolataimat nemzetközi szinten is fejleszthettem. Köszönöm azt is, hogy mindig pozitív és bizakodó volt a munkámmal kapcsolatban és mindenben támogatott.Köszönöm Borcsának és Bulcsunak, hogy –bár nagyon hiányoztam – mégis megértették, hogy néha fontos, hogy nem vagyok otthon, vagy a gép előtt ülök, és nem velük foglalkozom.

Köszönöm a kutatásban részt vevő háziorvosoknak, elsősorban Torzsa Péternek, Eörsi Dánielnek, Józsa Teréziának és Gorza Évának, hogy nem csak a betegeiken keresztül, hanem saját maguk is aktívan elősegítették a kutatás megvalósulását és mindig nyitottan és segítőkészen álltak hozzám. Ugyanilyen fontos szerepe volt a TDK hallgatóimnak és Torzsa Péter hallgatóinak is. Igari Zsóka, Pereszlai Tünde, Nádas Anna és Bulat Vera nélkül nem jöhetett volna létre ez a kutatás. Jó volt megtapasztalni, hogy nem csak nekem, hanem egymásnak is segítettek, ha szükség volt rá, ez különösen Bulat Verára volt jellemző.

Hálásan köszönöm tanszékvezetőmnek, dr Kalabay László egyetemi tanárnak, hogy anyagilag elősegítette a doktori tanulmányaim megvalósulását. Hálás vagyok azért is, hogy a tanszék befogadta ezt a kutatást, és mind a tudományos publikációk terén, mind a TDK

konferencián nyújtott teljesítményünkkel öregbíthettük a Családorvosi Tanszék hírnevét mind hazai, mind nemzetközi viszonylatban.