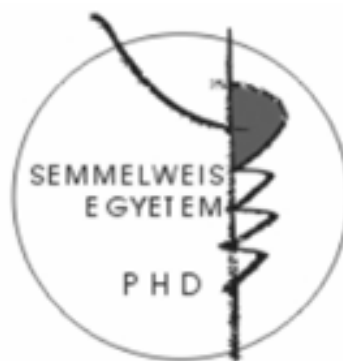


A COMT gén hatása az impulzivitás és rumináció kialakulására, szerepük a depresszió megjelenésében

Doktori tézisek

Pap Dorottya

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Bagdy György egyetemi tanár, MTA doktora
Dr. Juhász Gabriella egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Réthelyi János egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Kökönyei Gyöngyi egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Túry Ferenc egyetemi tanár, MTA doktora
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Szondy Máté egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Unoka Zsolt egyetemi adjunktus, Ph.D.

Budapest
2014

Bevezetés

Depresszió

A depresszió az egész világon körülbelül 350 millió embert érint, az Egészségügyi Világszervezet legutóbbi felmérése alapján világviszonylatban a harmadik vezető betegség, a közepesen fejlett és fejlett országokban azonban már az első helyen szerepel. A depresszió során megjelenő jellegzetes kognitív elváltozások közé tartozik a depressziós betegek gondolkodását oly mértékben eluraló önmagukkal, jövőjükkel kapcsolatos negatív gondolatok, hogy az már életük minden területén akadályozza őket. A kognitív tünetek közé tartozik továbbá a csökkent koncentráció és problémamegoldó képesség is. Ezen tüneteket kialakításában jellemzően az információ feldolgozó régiók, így a prefrontális cortex (PFC) és a hippocampus megváltozott működése játszik szerepet. Ezen területek károsodása megváltoztatja a pszichomotorium sebességét, így a munkamemóriát, a szelektív figyelmet, a kognitív flexibilitást, a végrehajtott funkciókat, valamint a komplex problémamegoldást is.

A depresszió pszichoneurobiológiai modellje szerint a pszichológiai, neurológiai és biológiai történések a fejlődési történetbe ágyazva együttesen határozzák meg a mentális egészséget, azaz a fizikai egészséget, a személyiségfejlődést és a későbbi személyiségfunkciókat is. Az agyi fejlődés egyrészt genetikai és környezeti hatások interakciója, továbbá szekvenciális fejlődés, illetve aktivitás-függő idegfejlődés, valamint a lehetőségek és sérülékenységek időablakai befolyásolják. A korai tapasztalatok közreműködésével kialakuló mentális modellek azok, amelyek a jövő anticipálását teszik lehetővé, elősegítve a szociális tanulást. A PFC érésének szekvencialitása miatt az itt keletkezett korai patológiák egészen a serdülő korig rejtve maradnak, amikor is a PFC veszi át a kontrollt az addig túlnyomórészt amygdala-irányított érzelmi élet szabályozás felett.

A dopamin (DA) fontos szerepet játszik a hangulatszabályozásban, az érzelmi élet és a viselkedés kialakításában, valamint a kognícióban is. Számos vizsgálat kimutatta a DA szint megváltozását a PFC-ben, valamint a kognitív funkcióromlás kapcsolatát pszichiátriai zavarokban, melynek hátterében a nem megfelelő PFC működés következtében létrejövő kortikális kognitív kontroll gyengülés áll, ami szubkortikális túlműködéshez vezet.

COMT gén

A PFC területén a catechol-O-methyltransferase (COMT) enzim vesz részt a szinaptikus DA szint szabályozásában, eliminálásában. A COMT génen belül leginkább vizsgált polimorfizmus egy Valin-Metionin szubsztitúció (rs4680), mely a fehérjetermék termostabilitását befolyásolja, így a Valin-tartalmú fehérje stabilabb, aminek köszönhetően 3-4-szer hatékonyabban bontja a DA-t, mint a Metionin tartalmú fehérjetermék. A COMT gén polimorfizmusa három aktivitás szinttel rendelkezik (alacsony, közepes, magas) attól függően, hogy milyen kombinációban tartalmaz Valint és Metionint. Feltételezik, hogy ebből kifolyólag homozigóta Valin hordozók esetében a COMT aktivitás magas, így relatív DA hiány jellemzi a PFC-t, homozigóta Metionin hordozás esetében a COMT alacsonyabb aktivitása magasabb DA szintet eredményez a PFC-ben, míg heterozigóták esetén a DA szint az eddigiek között helyezkedik el.

A PFC az a terület, amely koherens egészé szervezi össze és koordinálja az agy különböző régiói közötti információkat és fontos szerepet tölt be a kognitív funkciók szabályozásában is. A megfelelő kogníciónak két fontos összetevője a flexibilitás és a rigiditás. Az adaptív gondolkodáshoz mindkét típusú kognitív stílusra szükség van, ugyanis a kognitív flexibilitás biztosítja a kogníció állandó, folyamatos frissülését, mellyel az állandóan változó környezethez tudunk alkalmazkodni, míg a rigiditás segítségével vagyunk képesek kitartóan mérlegelni az adott élethelyzeteket és összegezni élettapasztalatainkat. Abból kifolyólag, hogy a PFC-ben lévő DA szintet a COMT gén változata határozza meg, a COMT gén indirekt módon, a PFC által irányított kognitív képességekre is hatással van. Amennyiben a DA szint elmozdul az optimálistól, a túl alacsony PFC DA szint esetében a kogníció túl rigid lesz, túl magas DA szint esetében azonban állandó, kontrollálatlan váltások, „switch”-ek fogják jellemezni a kognitív stílust. A COMT gén a PFC funkciójának elégtelenségén és így az információ feldolgozás károsodásán keresztül fejt ki hatását hangulatzavarok esetében is.

Impulzitivás

Az általánosan legelfogadottabbnak tekinthető meghatározás szerint az impulzív személy a pillanat hevében cselekszik a következmények figyelembe vétele nélkül. Az impulzivitás kialakulásában a végrehajtó folyamatokat, így a gátlás kontrollját is szabályozó PFC működészavara áll. Amennyiben a PFC nem működik megfelelően, az általa irányított integráló,

gátló funkciók is károsodnak. Az impulzivitás oka lehet gyenge gátlás kontrol, alacsony figyelem, vagy rossz döntések sorozata. Az impulzivitás örökölhetősége rámutat, hogy háttérben genetikai hatások is állnak. Kialakításában a dopaminerg rendszernek fontos szerepe van részben a PFC működésén keresztül, így a COMT gén vizsgálata releváns. A dopaminerg rendszer szervezésében résztvevő gének variációi mind strukturálisan mind funkcionálisan megváltoztathatják a frontostriatalis pálya működését, egyéni különbségeket okozva ezzel a viselkedéses gátlásban. Az impulzivitás hatását nem vizsgálták intenzíven depresszióban annak ellenére, hogy pszichológiai, biológiai és anatómiai adatok ezt indokoltá tennék.

Rumináció

A kellemetlen, gyötrő, automatikusan megjelenő gondolatok megállíthatatlanul jelen vannak a depressziósok mindennapjaiban, melyektől nem tudnak szabadulni. Kognitív stílusukban az inflexibilitás, a túlzott rigiditás, a negatív automatikus gondolatok, negatív tónusú önfigyelem, valamint ismétlődő, intruzív gondolatok vannak túlsúlyban, a végrehajtó funkciók ilyen irányú torzulása pedig depresszió kialakulásához vezethet. A rumináció szempontjából a PFC szerepe az újraértékelésben fontos, azaz hozzájárul alternatív gondolkodási útvonalak kialakításához érzelmileg jelentős eseményekben. A rumináló személyek jellemzően túl sok (negatív) gondolatot „pazarolnak” magukra, így a problémamegoldásra már nem „jut elég” figyelem. Depressziónál a figyelmi kontroll csökken, egy úgynevezett érzelmi determináltság lesz jellemző a negatív eseményekre, mely leginkább a szelf-releváns információkra igaz. Ennek háttérben azon agyterületek, így a PFC csökkent konnektivitása áll, melyek a konfliktus figyelés és a figyelmi kontroll kialakításában vesznek részt. Depresszióban a kortikális területek szabályozó működése elégtelen, így jellemzően a figyelem és az érzelem regulációs folyamatok csökkennek, míg az amygdala túlműködik, emiatt a limbikus területek „uralják” az érzelmi életet megzavarva annak harmóniáját. A negatív sémák megjelenése a munkamemóriában tehát önmagában még nem okoz ruminációt, a ruminatív gondolkodás kialakulásához szükség van a kognitív kontroll gyengeségére is.

Célkitűzések

Kutatásunk célja a COMT gén hatásának vizsgálata az impulzivitás és rumináció, mint depresszióhoz vezető lehetséges intermedier fenotípusokra önkéntes magyar, illetve angol populációs kohorton. További célunk volt annak vizsgálata, hogy az impulzivitás és a rumináció intermedier fenotípusként milyen módon hat a depresszióra való hajlamra.

A szakirodalomban a COMT gént eddig a depresszióval kapcsolatban nem, vagy alig vizsgálták, azonban számos pszichológiai és biológiai adat indokoltta teszi, hogy részletesebben megvizsgáljuk a lehetséges összefüggéseket, így járulva hozzá a depresszióra való hajlam jobb megértéséhez. A COMT gén szerepét eddig leginkább funkcionális polimorfizmusával (rs4680), azaz a Val158Met polimorfizmussal összefüggésben vizsgálták. Az eredmények azonban sok esetben egymásnak ellentmondóak, így elemzéseinkben négy, az egész gént lefedő polimorfizmust határoztunk meg és vizsgáltunk vulnerabilitást okozó intermedier fenotípusokkal összefüggésben. Annak érdekében, hogy a COMT gén depresszió-hajlamra gyakorolt hatását jobban értelmezhesük a kogníciót is igyekeztünk különböző módszerekkel felmérni. Vizsgálatainkban a COMT gén polimorfizmusainak különböző allélvariációit használtuk. A rumináció, ami a depresszió kialakításában bizonyított intermedier fenotípus, szintén a kogníción keresztül kapcsolódik a depresszióhoz, így további célunk volt, hogy a rumináció kapcsolatát megvizsgáljuk a COMT génnel. Vizsgálatunk további részében arra kerestünk választ, hogy az addig egyénileg vizsgált két fenotípus együttes előfordulása milyen hatással van a depresszió kialakulásának valószínűségére.

Munkánk során célul tűztük ki, hogy nagy elemszámú magyar, illetve angol populációs kohortban megvizsgáljuk az alábbi hipotéziseinket.

A. Milyen szerepet játszik az impulzivitás és a COMT gén a depresszió kialakulásában?

1. A COMT gén általunk vizsgált haplotípusai hatással vannak-e az impulzivitás pontszámokra?
2. Növeli-e a COMT gén direkt, vagy az impulzivitásra kifejtett hatásán keresztül a depresszió kialakulásának esélyét?
3. A PFC funkciója az általunk mért impulzivitáson keresztül, vagy attól függetlenül játszik-e szerepet a depresszió kialakulásában?

4. Milyen szerepet játszik az impulzivitás a depresszió kialakulásában?

B. A COMT gén szerepet játszik-e a rumináció kialakulásában?

1. A COMT gén kapcsolatba hozható-e a rigid kogníciót képviselő ruminációs fenotípussal?

C. Milyen komplex kapcsolatrendszerben áll a rumináció, impulzivitás és a depresszió?

1. A rumináció vagy az impulzivitás befolyásolja-e inkább a gyermekkorban, illetve a közelmúltban bekövetkezett súlyos negatív életesemények depresszogén hatását?

2. Melyik fenotípus az erősebb rizikófaktor?

3. Milyen módon hat és hogyan növelheti az impulzivitás és a rumináció együttes előfordulása a depresszió kialakulását?

4. Az előbb felsorolt fenotípusok között milyen összefüggések állhatnak főt (structural equation modelling, SEM)?

Módszerek

Vizsgálati alanyok

A dolgozatban három vizsgálat kerül bemutatásra. Vizsgálatsorozatunkba Budapestről és Manchesterből vontunk be 18-60 év közötti önkéntes férfiakat és nőket. A vizsgálatban való részvételnél az egységes genetikai háttér szükségessége miatt kizáró ok volt a nem-kaukázusi eredet. A hipomán epizódról, kényszeres és pszichotikus tünetekről beszámoló, illetve a nem kaukázusi eredetű személyeket kizártuk a vizsgálatból. Az első vizsgálat során Manchesterben egy második forduló is történt, amikor a fenti vizsgálati személyek egy csoportján személyes találkozó során részletesebb vizsgálatokat végeztünk. A második és harmadik vizsgálat egy lépcsős volt.

A vizsgálatokban résztvevő populációk, valamint a használt kérdőívek és statisztikák összefoglaló táblázata

	1. VIZSGÁLAT			2. VIZSGÁLAT		3. VIZSGÁLAT
	Manchester	Budapest	Visszahívott populáció (Manchester)	Budapest	Manchester	
<i>Elemzés</i>	1267	942	207	939	1267	2588
<i>Nők</i>	70%	71%	69%	71%	70%	30%
<i>Férfiak</i>	30%	29%	31%	29%	30%	70%
<i>Életkor</i>	34±0,3	31±0,3	32±0,7	31,7±10,4	33,7±10,2	32,8±10,5
A VIZSGÁLATOK SORÁN HASZNÁLT KÉRDŐÍVEK						
<i>Impulzivitás</i>	IVE		NEO-PI-R neur/imp	--		IVE
<i>Rumináció</i>				RRS		RRS
<i>Neuroticizmus</i>	BFI		NEO-PI-R neur.	--	--	BFI
<i>Aktuális depresszió</i>	BSI depr.		MADRS	--	--	BSI depr.
<i>Élettartam depresszió</i>	BGR		SCID	--	--	BGR
<i>Gyermekkori életesemény</i>	--		--	--	--	CTQ
<i>Súlyos életesemény</i>	--		--	--	--	TLE
<i>Szorongás</i>	--		--	--	--	BSI anx.
<i>Kognitív teszt</i>	--		SOC	--	--	--
<i>Genetikai minta</i>		VAN		VAN		--
A VIZSGÁLATOK SORÁN HASZNÁLT STATISZTIKAI MÓDSZEREK						
<i>Haplotípus-fenotípus összefüggés</i>	Asszociációs vizsgálat (PLINK)			SPSS 15.0	SPSS 15.0	
<i>Modellek</i>	SEM			Asszociációs vizsgálat (PLINK)	SEM	
BFI (BigFive, neuroticizmus alskála), BGR (Háttérkérdőív), BSI anx. (Brief Symptom Inventory szorongás alskála), BSI depr. (Brief Symptom Inventory depresszió alskála), CTQ (Childhood Trauma Questionnaire), IVE (Eysenck Impulzivitás kérdőív), NEO-PI-R neur/imp (NEO-PI-R neuroticizmus, impulzivitás alskála),				NEO-PI-R neur. (NEO-PI-R neuroticizmus alskála), MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale), RRS (Ruminációs Válaszadási Stílus), SCID (Structural Clinical Interview for DSM-IV), S EM (Structural Equation Modelling), SOC (Stocking of Cambridge), TLE (Threatening Life Events)		

Eredmények

Összefoglalva elmondható, hogy a COMT gén haplotípusai és az impulzivitás között kapcsolat mutatkozik az általunk vizsgált, egymástól független populációkban. Eredményeinket kognitív vizsgálatokkal kiegészítve feltételezhetően a COMT gén polimorfizmusai a kognitív teljesítményen keresztül vesznek részt az impulzivitás alakításában és ezen keresztül áttételesen a depresszióra való hajlam növelésében is. Ezek alapján tehát az impulzivitás lehetséges átmeneti fenotípusként vehető figyelembe depresszió esetében. Budapesti mintán a COMT gén polimorfizmusai és az állapotfüggő depresszió között szintén kapcsolatot találtunk, illetve egy további vizsgálatban a COMT gén ruminációval való összefüggését sikerült kimutatnunk szintén budapesti mintán. Az impulzivitás és rumináció fenotípusok együttes vizsgálata igazolta, hogy az egyszerre magas ruminációval és impulzivitással jellemezhető személyek a legmagasabb rizikójúak a depresszió kialakulásának tekintetében mind a kombinált, mind a budapesti, mind pedig a manchesteri populációban. Genetikai és fenotípusos vizsgálataink egy olyan komplex modell alapjául szolgálnak, melyben az impulzivitás és rumináció, mint lehetséges intermedier fenotípusok játszhatnak szerepet a depresszió kialakulásának valószínűségében.

Legfontosabb eredményeinket és a levonható következtetéseket az alábbi rövid pontokban foglalhatjuk össze:

1. A COMT gén haplotípus variációi és az impulzivitás között kapcsolat van, mely az általunk vizsgált két független populációban ugyan olyan irányú összefüggést mutatott.
2. Pozitív korrelációt találtunk a depressziós tünetek és a vizsgált haplotípusok között, mely egészséges személyekben volt kifejezett. Feltételezzük, hogy depresszión átesett személyekben a hatást már elfedik a depresszióval kapcsolatos egyéb mechanizmusok (pl. negatív érzelmi és figyelmi eltolódás, „bias”), melyek szintén befolyásolják a PFC funkcióját.
3. Modellt állítottunk fel az impulzivitás, a depresszió és a COMT gén közötti komplex kapcsolat vizsgálatára. Eredményeink alapján a COMT gén önmagában, valamint az impulzivitáson és a neuroticizmuson keresztül is hatással van a depresszióra. Az impulzivitás szintén mutatott önálló hatást a depressziós pontszámokra.

4. A fenti modellben kapott összefüggéseket kognitív tesztek eredményeivel kiegészítve bizonyítottuk, hogy a COMT gén egyrészt a kogníción, másrészt az impulzivitáson keresztül a neuroticizmus befolyásolásával játszik szerepet a depresszió megjelenésében.
5. Ismereteink szerint elsőként mutattunk ki asszociációt a COMT gén haplotípusai és a rumináció között nagyszámú populációs kohorton.
6. Eredményeink alapján a T,A,A(M),C és T,G,G(V),C haplotípust hordozók annak ellenére értek el az impulzivitás skálán alacsonyabb, a rumináció skálán pedig magasabb pontszámot, hogy a funkcionális polimorfizmus helyén eltérő allélt hordoztak. Eredményünk újabb bizonyítékul szolgál arra, hogy a Val158Met (rs4680) polimorfizmus önmagában nem meghatározó a COMT gén funkciója szempontjából, ezért a teljes vizsgált gént lefedő SNP-k komplex vizsgálata szükséges összetett fenotípusok esetében.
7. Fenotípus vizsgálatainkban az impulzivitás szintén szerepet játszik a depresszió kialakulásában, illetve gyermekkori és felnőttkori súlyos életesemények megítélésében is, de ez a hatás gyengébb, mint a ruminációé.
8. A depresszió kialakulásának szempontjából legmagasabb rizikót jelentő fenotípus esetén mind az impulzivitás, mind pedig a rumináció magas. Érdekes módon ez a fenotípus kombináció viszonylag gyakori, az általunk vizsgált populációk esetében közel 25%. Ennek háttérében az állhat, hogy az ilyen kognitív stílussal rendelkező személy esetében stressz hatására maladaptív rumináció jelenik meg, mely stressz növekedésének következményeként az érzelem és viselkedés szabályozó rendszer diszfunkcionalitása miatt impulzív megjelenésbe csaphat át.

Összefoglalás

2030-ra a WHO előrejelzése szerint a depresszió lesz az első a munkaképtelenséget okozó megbetegedések között súlyos szenvedést okozva az egyénnek és anyagi terhet a társadalomnak. Ezért a depresszió háttérben álló mechanizmusok jobb megértése érdekében szükség van olyan nagy elemszámú vizsgálatokra, melyek a biológiai és pszichológiai rizikófaktorokat egyszerre, komplex megközelítésben vizsgálják. Ezt a megközelítést alkalmazva nagy elemszámú magyar és angol populációs kohortban vizsgáltuk a COMT gén haplotípusainak hatását az impulzivitásra, ruminációra és depresszióra, továbbá modelleztük az ezen fenotípusok közötti komplex kapcsolatokat. Igazoltuk, hogy a túlzottan flexibilis kogníciót képviselő impulzivitás a depresszió kialakulásának rizikófaktora lehet, és a COMT gén összefüggést mutat mind az impulzivitással, mind pedig a depresszió pontszámokkal. Ezen felül kimutattuk, hogy a COMT gén szintén összefüggést mutatott kognitív teljesítménnyel, valamint a rigid kogníciót képviselő ruminációval. Ezek az eredmények rámutatnak, hogy a kognitív stabilitás optimális esetben növeli a teljesítményt, míg túlzott mértékű flexibilitás, vagy rigiditás impulzivitás, illetve rumináció kialakulásához vezethet, melyek talaján nagy valószínűséggel fejlődik ki depresszió. Elvárásainknak megfelelően a rumináció szempontjából rizikófaktornak számító COMT haplotípusok az impulzivitás tekintetében védőfaktornak bizonyultak és fordítva, tehát ellentétes hatást észleltünk. Ugyanakkor, a rumináció és impulzivitás egyidejű vizsgálata bizonyította, hogy a depresszió kialakulása szempontjából a legvulnerabilisabb csoport mind a rumináció, mind pedig az impulzivitás skálán magas pontszámot ért el, mely háttérben a vizsgált fenotípusaink multifaktoriális eredete állhat. Ennek alapján az intermedier fenotípus szintjén még megfogható különbségek a depresszió, mint diagnózis szintjén már keveredhetnek, ezzel nehezítve a biológiai, genetikai rizikófaktorok azonosítását. Eredményeink alátámasztják azt a feltételezést, hogy a jövőben a depresszió kialakulásában rizikófaktornak számító intermedier fenotípusok genetikai vizsgálata nélkülözhetetlen a biomarkerek azonosításában.

Saját publikációk jegyzéke

A dolgozat témakörében megjelent közlemények

Pap D, Gonda X, Molnar E, Lazary J, Benko A, Downey D, Thomas E, Chase D, Toth ZG, Mekli K, Platt H, Payton A, Elliott R, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G, Juhasz G. (2012) Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: relevance for major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*159B(8):928-40. (IF:3.231)

Pap D, Juhasz G, Bagdy G. (2012) Association between the COMT gene and rumination in a Hungarian sample. *Neuropsychopharmacol Hung.* 14(4):285-92.

Egyéb közlemények

Kostyalik D, Kátai Z, Vas S, **Pap D**, Petschner P, Molnár E, Gyertyán I, Kalmár L, Tóthfalusi L, Bagdy G. (2014) Chronic escitalopram treatment caused dissociative adaptation in serotonin (5-HT) 2C receptor antagonist-induced effects in REM sleep, wake and theta wave activity. *Exp Brain Res.* (IF: 2.221)

Vas S, Ádori C, Könczöl K, Kátai Z, **Pap D**, Papp RS, Bagdy G, Palkovits M, Tóth ZE. (2013) Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats; *PLoS One.* 8(4):e59809 (IF: 3.73)

Vas S, Kátai Z, Kostyalik D, **Pap D**, Molnár E, Petschner P, Kalmár L, Bagdy G. (2013) Differential adaptation of REM sleep latency, intermediate stage and theta power effects of escitalopram after chronic treatment. *J Neural Transm.*120(1):169-76. (IF: 3.052)

Juhasz G, Eszlari N, **Pap D**, Gonda X. (2012) Cultural differences in the development and characteristics of depression. *Neuropsychopharmacol Hung.*14(4):259-65.

Gyombolai P, **Pap D**, Turu G, Catt KJ, Bagdy G, Hunyady L. (2012) Regulation of endocannabinoid release by G proteins: A paracrine mechanism of G protein-coupled receptor action. *MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY* 353:(1-2) pp. 29-36. (IF: 4.119)

Vas S, Kátai Z, Kostyalik D, **Pap D**, Molnár E, Petschner P, Kalmár L, Bagdy G. (2012) Differential adaptation of REM sleep latency, intermediate stage and theta power effects of escitalopram after chronic treatment. *J Neural Transm.* (IF: 2.730)

Gonda X, Fountoulakis KN, Csukly G, Dome P, Sarchiapone M, Laszik A, Bedi K, Juhasz G, Siamouli M, Rudisch T, Molnar E, **Pap D**, Bagdy G, Rihmer Z. (2012) Star-crossed? The association of the 5-HTTLPR s allele with season of birth in a healthy female population, and possible consequences for temperament, depression and suicide. *J Affect Disord.* 143(1-3):75-83. (IF: 3.517)

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, Rihmer Z. (2011) Interaction of 5-HTTLPR genotype and unipolar major depression in the emergence of aggressive/hostile traits. *J Affect Disord.* 132(3):432-7. (IF: 3.74)

Adori C, Low P, Andó RD, Gutknecht L, **Pap D**, Truszka F, Takács J, Kovács GG, Lesch KP, Bagdy G. (2010) Ultrastructural characterization of tryptophan hydroxylase 2-specific cortical serotonergic fibers and dorsal raphe neuronal cell bodies after MDMA treatment in rat. *Psychopharmacology (Berl).* 213(2-3):377-91. (IF: 3.817)

Eszter Molnar, Judit Lazary, Anita Benko, Xenia Gonda, **Dorottya Pap**, Krisztina Mekli, Gabriella Juhasz, Gabor Kovacs, Tamas Kurimay, Zoltan Rihmer, Gyorgy Bagdy (2010) Seasonality and winter-type seasonal depression are associated with the rs731779 polymorphism of the serotonin-2A receptor gene. *European Neuropsychopharmacology* 20, 655–662 (IF: 4.201)

Benko A, Lazary J, Molnar E, Gonda X, Tothfalusi L, **Pap D**, Mirnics Z, Kurimay T, Chase D, Juhasz G, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G. (2010) Significant association between the C(-

1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity. Am Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics 153B(2):592-9. (IF: 4.156)

Telek T, Gonda X, Lazary J, Benko A, **Pap D**, Vargha A, Bagdy G. (2010) The possible protective role of personality dimensions against PMS. Psychiatry Research. (IF: 2.08)

Gonda X, Fountoulakis KN, Csukly G, Telek T, **Pap D**, Rihmer Z, Bagdy G. (2010) Association of a trait-like bias towards the perception of negative subjective life events with risk of developing premenstrual symptoms. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 34(3):500-5. (IF: 2.87)

Kitka T, Katai Z, **Pap D**, Molnar E, Adori C, Bagdy G. (2009) Small platform sleep deprivation selectively increases the average duration of rapid eye movement sleep episodes during sleep rebound. Behav Brain Res. 205(2):482-7. (IF: 3.393)

Gonda Xénia, **Pap Dorottya**, Bagdy György, Rihmer Zoltán (2008) Szubklinikus depressziók jelentősége a háziiorvosi gyakorlatban. Háziiorvosi Szemle, 13, 434-437.

Gonda X, Lazary J, Telek T, **Pap D**, Kátai Z, Bagdy G. (2008) Mood parameters and severe physical symptoms of the female reproductive cycle. Neuropsychopharmacol Hung.10(2):91-6.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik segítettek a dolgozat tárgyát képező vizsgálatok tervezésében és kivitelezésében.

Először is témavezetőmnek, Dr. Bagdy Györgynek szeretném megköszönni, hogy lehetővé tette, hogy PhD hallgatóként részt vehessek az általa vezetett labor munkájában és számos tapasztalatra tehessek szert, nem csak a dolgozat témáját érintő kutatásokban való részvétel által.

Hálával és köszönettel tartozom továbbá Dr. Juhász Gabriellának, aki társművezetőként mindvégig támogatta munkámat, és akinek szakmai irányítása, rendkívüli kutatói tapasztalata felbecsülhetetlen segítséget jelentett és lehetővé tette az ismertetett vizsgálatok elvégzését.

Köszönet illeti munkatársaimat, Dr. Molnár Esztert, Dr. Benkő Anitát, Dr. Kostyalik Diánát és Dr. Vass Szilviát, hogy többféle érdekes vizsgálatban részt vehettem. Munkatársaim közül Dr. Gonda Xéniának külön is szeretném megköszönni támogatását, hiszen hozzá bármikor, bármilyen kérdéssel bátran fordulhattam.

Köszönettel tartozom a manchesteri kollégáknak, különösen Dr. Diana Chase-nek, aki szakmai és nyelvi szempontból is sokat segített a publikációk összeállításában.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm családomnak, Férjemnek, hogy mindvégig mellettem álltak és támogattak a legnehezebb időszakokban is.