

NEUROKOGNITÍV ENDOFENOTÍPUS ÉS STIN2 POLIMORFIZMUS ASSZOCIÁCIÓ VIZSGÁLATA MAJOR DEPRESSZIÓBAN*

Dömötör Eszter¹, Sárosi Andrea¹, Balogh Gabriella¹, Székely Anna², Héjjas Krisztina³, Sasvári-Székely Mária³ és Faludi Gábor¹

¹Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet

³Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézete

Érkezett: 2007. június 05. Elfogadva: 2007. június 10.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerotonin transzporter gén (SLC6A4) két ismert polimorfizmusa a promoter régióban található 44 bázispárnyi deléción/inszción (5HTTLPR) és a második intron ismétlési polimorfizmusa (STin2). Számos tanulmány foglalkozik az 5HTTLPR depresszióban betöltött szerepéről, míg a STin2 polimorfizmus és a major depresszió kapcsolatáról viszonylag keveset tudunk. Célkitűzésünk a STin2 polimorfizmus előfordulásának vizsgálata major depresszióban és hatásának elemzése a kognitív teljesítményre. Vizsgálatunkban összehasonlítottuk a STin2 allél és genotípus frekvenciát 71 major depressziós és 99 egészséges kontroll személyben. A major depressziós csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a STin2 10/10 homozigóta genotípus a kontrollhoz képest ($\chi^2=6,01$, $df=2$, $p<0.05$). A genetikai elrendezésen túlmenően neuropszichológiai mérésekkel jellemeztük a kognitív teljesítménymutatókat (71 major depressziós és 30 egészséges kontroll). A depressziós csoport neurokognitív teljesítménye változó mértékben, de összességében a kontrollokhoz képest rosszabb volt. A klinikai csoporton belül a STin2 genotípus alapján további alcsoportokat képeztünk és azokat összehasonlítottuk a neurokognitív teljesítmények szerint. A 10-es alléllal rendelkező pácienseknek kognitív inhibitoros kontrollja szignifikánsan gyengébb volt (szó-szín interferencia teszt, Stroop III), valamint a 12-es alléllal nem rendelkezők szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a verbális munkamemória és felidézési (RAVLT)

feladatokban a többi alcsoporthoz képest. Eredményeink – ha további megerősítést nyernek – arra utalnak hogy a szerotonin transzporter gén STin2.10 allél jelenléte és a STin2.12 allél hiánya a major depresszióban észlelt kognitív diszfunkció lehetséges endofenotípusaként értelmezhető.

KULCSSZAVAK: depresszió, szerotonin transzporter, STin2 gén polimorfizmus, neurokogníció, endofenotípus

ASSOCIATION STUDY FOR NEUROCOGNITIVE ENDOPHENOTYPE AND STIN2 POLYMORPHISM IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Two well known polymorphic regions of the serotonin transporter gene (SLC6A4) are the 5HTTLPR which consists of a 44-bp insertion or deletion in the promoter region and the STin2 consisting of variable number of tandem repeats in the second intron. Several studies focused on the association of the 5HTTLPR and behavioral or clinical factors of depression; on the other hand, the relation of the STin2 to major depressive disorder (MDD) is less widely investigated. We carried out a case-control study of 71 MDD patients and 99 healthy control subjects comparing frequencies of the STin2 allele- and genotype variants in the two populations. We found a significantly higher frequency of the STin2 10/10 homozygous genotype in the MDD patients' group compared to controls ($\chi^2=6,01$, $df=2$, $p<0.05$). To further explore possible endophenotypes of

* A közleménynek két első szerzője van: Dömötör Eszter és Sárosi Andrea.

neurocognitive functioning in the background of this disorder we measured performance of 71 cases and 30 matched controls using several tests of neurocognitive functioning. Our results indicated cognitive dysfunctions of the MDD patients in all tests as compared to control individuals. The clinical subgroup with at least one copy of the 10-repeat allele showed a decreased interference threshold in Stroop III as compared to patients without the 10-repeat allele. Average performance of the clinical subgroup without the 12-repeat allele proved to be significantly weaker

in the working memory and recall tasks (RAVLT) compared to patients having at least one copy of the 12-repeat allele. After further confirmation our results suggest that the presence of STin2.10 and absence of STin2.12 allele may be defined as a possible genetic endophenotype for cognitive dysfunctions detected in MDD.

KEYWORDS: depression, serotonin transporter, STin2 gen polymorphism, neurocognition, endophenotype

Bevezetés

Egypetéjű és kétpetéjű ikrek heritabilitás vizsgálata, valamint családvizsgálatok alapján az unipoláris és a bipoláris depresszió jelentős arányú öröklött komponenseket tartalmaz: egy 2000-ben megjelent metaanalízis alapján a major depresszió örökölhetősége 0,33 (Sullivan, Neale és Kendler, 2000), azaz kialakulásában átlagosan 33%-ban szerepelnek öröklött, és 77%-ban környezeti faktorok. Az iker és családvizsgálatok azonban nem derítenek fényt arra, hogy mely génvariánsok felelősek az öröklött rizikóért. Ehhez a kérdéshez a genetikai asszociáció vizsgálatok vihetnek közelebb, melyek során általában egy elméleti alapon kiválasztott kandidáns gén különböző variánsai és egy vizsgált fenotípus között keresnek statisztikai összefüggést. A depresszió szindróma bonyolult, poligénes öröklődésű fenotípust képvisel. A betegség komplex tünetegyütteséből kiemelhetők olyan elemi vonások – endofenotípusok –, melyekhez egy-egy genetikai variáns – rizikófaktor – kapcsolható. Ilyen endofenotípusok lehetnek például a depresszióban megjelenő, kvantitatíven jellemezhető neurokognitív diszfunkciók. A depresszió klinikai tüneteit kísérő kognitív zavarok egy része ún. „vonás” jellegű vulnerabilitási faktor (Beblo és mtsai 1999, Austin és Goodwin, 2001, Porter és mtsai 2003, Hammar, Lund és Hugdahl 2003, Clark, Sarna és Goodwin 2005), mely sokszor kimutatható a betegség stádiumától függetlenül (Hammar, Lund és Hugdahl 2003), remisszióban is (Weiland-Fiedler és mtsai 2004, Clark, Sarna és Goodwin 2005). A kognitív zavarok genetikai meghatározottságát alátámasztja továbbá a családi halmozódás: bipoláris affektív betegek egészséges elsőfokú rokonaiban relatíve gyakrabban fordulnak elő, mint egy átlagos populációban

(Bearden és mtsai 2001, Clark, Sarna és Goodwin 2005, Robinson és Ferrier 2006). A diszfunkciók vonás jellegére utal még a remissziós folyamat és az esetleges kognitív teljesítményjavulás viszonylagos függetlensége (Kuny és Stassen 1995). Euthym bipoláris betegekben és egészséges személyekben a szó-szín interferencia teszttel (Stroop III.) kiváltott agyi aktivációs mintázat a funkcionális képalkotó vizsgálatok szerint különböző (Strakowski 2005).

A depresszió kandidáns génjei közül az egyik legfontosabb a szerotonin transzporteré (SLC6A4). A szerotonin központi szerepét a kogníció és az idegi sejtdifferenciáció folyamatában több tanulmány is feltételezte (van Kesteren és Spencer, 2003, Meneses 1999). Az SLC6A4 gén által meghatározott fehérje a szerotonin transzporter, mely a szerotonin szinaptikus részből való visszavételért felelős, és többek között a szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) és a triciklikus antidepresszív farmakonok célpontja. Az SLC6A4 génnek két funkcionális polimorfizmusa ismert, mely közül a legtöbbet vizsgált genetikai variáns az 5HTTLPR (5-hydroxytryptophan transporter linked polymorphic region). A promoter régióban található az ún. „hosszúság” polimorfizmus, melynek egy rövid (s) és egy hosszú (l) változata van (Heils és mtsai, 1996). A tanulmányok túlnyomó többségében az 5HTTLPR „rövid” változatát hozták összefüggésbe a depresszióval, de az adatok ellentmondásosak (Kato, 2007). A gén másik, kevésbé vizsgált polimorfizmusa a második intronban található variábilis számú tandem ismétlődés, a STin2 (szerotonin transzporter intron 2). Ennek a lényege a humán populációban az, hogy ezen a helyen különböző példányszámban – 9, 10, illetve 12 – ismétlődik egy 16/17 bázispárnnyi DNS szá-

kasz (MacKenzie és Quinn 1999). Annak ellenére, hogy ez a polimorfizmus nem érinti a fehérje szerkezetét, hatással lehet a fenotípusra. In vitro vizsgálatokkal bizonyították, hogy a 12-es változat (allél) nagyobb, a 10-es allél kisebb transzkripciós aktivitással rendelkeznek (Heils és mtsai, 1996, MacKenzie és Quinn 1999), azaz a STin2 polimorfizmus hatással van a szerotonin transzporter mennyiségére. A STin2 12-es allélja egy 2005-ben megjelent metaanalízis alapján a szkizofrénia egyik rizikófaktorának tűnik (Fan és Sklar 2005), a depresszióval kapcsolatos genetikai asszociáció vizsgálatok azonban ellentmondásosak. A szerotonin transzporter gén polimorfizmusai közül az 5HTTLPR-el igen sok tanulmány foglalkozik, ugyanakkor a STin2 variánsokat csak az utóbbi időben kezdték vizsgálni.

Vizsgálatunk célja a major depresszió neurokognitív folyamatainak és a STin2 polimorfizmus lehetséges összefüggésének tanulmányozásaként annak megválaszolása volt, vajon a depresszióban megjelenő globalis kognitív defíciten belül – figyelem-memória, végrehajtó funkciók stb. – elkülöníthető-e olyan tulajdonság, mely neurokognitív markerként, másnéven endofenotípusként értelmezhető? Továbbá ha van ilyen tulajdonság, az kapcsolatban áll-e a szerotonin transzporter gén aktivitását befolyásoló STin2 polimorfizmussal, és ha igen, mely genotípusával?

Módszerek

Vizsgálati személyek

A major depresszió diagnózisát a DSM-IV kritériumai szerint állapítottuk meg. A 71 fős vizsgálati csoport (19 férfi (27%, átlagéletkor 51,4 év), 52 nő (73%, átlagéletkor 51,4 év) a Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb Pszichiátriai Klinikai Csoportja által kezelt páciensekből került ki. Kizártuk a vizsgálatból az egyidejűleg organikus betegségben, alkoholbetegségben, valamint a neurológiai betegségekben szenvedőket és droghasználókat. A betegek egynegyedének a vizsgálat ideje alatt zajlott első depresszív epizódja. Az összes páciens vizsgálata az epizód első négy hetében történt. Tizenhat beteg gyógyszermentes volt, négyen rendszeres kis dózisú benzodiazepin medikációban, negyvenhárman SSRI-, SNRI-, triciklikus- vagy egyéb típusú antidepresszáns terápiában részesültek, tizenegyen a hangulatjavító szer mellett kisdózisú atípusos antipszichotikumot vagy fázisprofilaktikumot (olanzapine, quetiapine, lamotrigine) szedtek.

1. táblázat. A vizsgálatban résztvevők demográfiai adatai

	Férfiak		Nők	
	aránya	átlag-életkor	aránya	átlag-életkor
Vizsgált személyek (n=71)	27%	51,4 év	73%	51,4 év
Kontroll személyek (n=99)	30%	50,4 év	70%	50,8 év

A kontroll csoportba 99 pszichiátriai egészséges személyt választottunk be. Közülük a neurokognitív pszichológiai vizsgálatokba 30-at vontuk be (átlagéletkoruk 50,7±10 év, 9 férfi (30%, 50,4 év) és 21 nő (50,8 év), ők előzetesen rövid pszichológiai interjún estek át. A genetikai vizsgálatban mind a 99 kontroll személy részt vett.

Kizárásra kerültek a korábban bármilyen pszichiátriai, neurológiai vagy genetikai megbetegedésben szenvedők, valamint az alkohol- vagy droghasználók.

A beteg és kontroll csoport tagjai a vizsgálat előtt tájékoztatást kaptak és ezt követően írásban adták beleegyezésüket a részvételhez. A kutatást az Egészségügyi Tudományos Tanács engedélyezte, melyet a Regionális Tudományos Etikai Bizottság tudomásul vett.

Pszichometriai vizsgálatok

A depresszió tüneteinek klinikai megítélése

A major depresszió tüneteinek súlyosságát strukturált interjút követően a Montgomery-Asberg Depressziós Kérdőív (MADRS, Montgomery és Asberg 1979) alapján mértük fel.

A protokoll szerint azok kerültek be a vizsgálatba, akiknek a MADRS pontszáma meghaladta a 15 pontot. A pácienseket felkértük, hogy határozzák meg főbb panaszukat, a Beck Depresszió Kérdőív segítségével (BDI, Beck és mtsai 1961).

Minden vizsgálati személy intellektusát a Raven-féle progresszív mátrix teszt segítségével jellemeztük. Csak azokat az egyéneket vontuk be a vizsgálatba, akiknek teljesítménye a hazai populáció (Szegedi 1988) átlag intelligencia övezetébe esett.

Neuropszichológiai vizsgálatok

Trail Making Teszt (TRAIL A,B)

A szelektív figyelmet, a kognitív flexibilitást és a végrehajtó funkciókat a Trail Making Test A,B (Retain 1958) (TRAIL A, B) számösszekötő teszt-

tel mértük. Az A-próbában véletlenszerűen elszórt számjegyeket kell összekötni növekvő sorrendben, míg a B-próbában betűk és számjegyek vegyesen kerülnek bemutatásra, a vizsgálati személynek ezeket a megadott sorrend szerint kell összekötni. Függő változó a befejezéshez szükséges idő volt. A Trail Making Test A-része a figyelemmel és a végrehajtó funkcióval függ össze, míg a B-rész ezen túlmenően a kognitív flexibilitást is jellemzi.

Az A-próbában nyújtott teljesítmény a jobb frontális lebeny dorsolaterális és mediális cortex aktivitásával hozható kapcsolatba (Ottowitz, Dougherty, Savage 2002). A B-próba alatt főleg a bal frontothalamikus funkció aktiválódik (Gilvarry és mtsai 2000).

Stroop teszt

A kognitív inhibitoros kontrollt, az interferencia érzékenységet és a szelektív figyelmet a szó-szín interferencia feladattal teszteli, melyben a 45 másodperc alatt helyesen felolvasott színek számát mérjük úgy, hogy a szavak színe és jelentése inkongruens (Stroop III; Stroop 1935).

PET vizsgálattal egészségesekben a próba alatt a jobb elülső cinguláris cortex frontális pólusa aktiválódik (Ottowitz és mtsai 2002.)

Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt (RAVLT)

A verbális tanulást és memóriát méri (Rey 1941, 1964; Lezak 2004). Egy 15 szóból álló listát (A lista) kell hallás után közvetlen emlékezéssel fel-

idézni, mely feladat ötször ismétlődik. Ezt követően egy másik, szintén 15 szavas lista (B, interferencia lista) egyetlen alkalommal történő bemutatása, majd ennek felidézése történik. Ezután az eredeti lista (A-lista) hatodik, bemutatás nélküli felidézése, majd 30 perc múlva az első lista szavainak késleltetett felidézése következik. A verbális munkamemóriát az I-V. tesztek alatt összesen, helyesen felsorolt szavak száma jellemzi. A verbális memória VI. vizsgálatában a B interferencia teszt utáni azonnal felidézett A tesztszavak számát, a VII. vizsgálatban a 30 percet követően, helyesen felidézett A szavak számát mérjük.

A verbális munkamemória folyamata a dorso-laterális prefrontális és a postero-parietális kéreg bilaterális aktivitásával van összefüggésben a képalkotó vizsgálatok szerint (Mottaghy 2006).

Rey-Osterreith teszt (ROFT A,B)

A tér-vizuális rövid távú memória és a vizuális percepció folyamatai mérhetők a Rey-Osterreith komplex ábra (ROFT, Rey 1941. Osterreith 1944, Lezak 2004) másolásával, valamint 30 másodpercet követően az ábra reprodukálásával. A feladat egyidejűleg mozgósítja a perceptuális, a mozgásos és a memória folyamatokat. A másolást követő emlékezeti rekonstrukció lehetővé teszi a perceptuális szerveződés és a vizuális emlékezet deficijtjének elkülönítését.

A prefrontális és középső temporális kortexből valamint a hippocampusból menő projekciók aktiválják az alsó temporális kérget, mely a vizuális

2. táblázat. A kognitív folyamatok mérésére használt neuropszichológiai tesztek

Funkció	Pszichometriai teszt	Neuroanatómia
Figyelem, kognitív interferencia vagy inhibitoros kontroll	Stroop	jobb elülső cinguláris cortex frontális pólusa
Végrehajtó funkció	Trail Making B	B-próba: bal frontothalamikus aktivitás
Verbális memória	Rey Verbalis Tanulási Teszt azonnali felidézés (I-V) Rey Verbalis Tanulási Teszt késleltetett felidézés (VI, VII)	dorso-laterális prefrontális és a postero-parietális kéreg bilaterális működése
Pszichomotorium sebessége	Trai Making A,B	A-próba: jobb frontális lebeny dorsolaterális és mediális cortex aktivitás B-próba: bal frontothalamikus aktivitás
Tér-vizuális konstrukció	Rey-Osterreith komplex ábra másolás Rey-Osterreith komplex ábra felidézés	A prefrontális és középső temporális kortex, hippocampus projekciók aktiválják az alsó temporális kérget

munkamemória folyamatát szabályozza (Ranganath 2006).

DNS vizsgálat

A vizsgálati személyekből nem invazív módon történt a DNS mintavétel, a száj nyálkahártya vattapálcával való törlésével (Freeman és mtsai 1997, Boor és mtsai 2002). A DNS izolálása Gentra kittel történt az előírásnak megfelelően. A szerotonin transzporter második intronjának (STin2) hosszúság polimorfizmusát PCR amplifikációval végeztük (Cheng J. és mtsai 1998, Nemoda és mtsai 2001): A szájnálkahártya minták kódolási rendszere megfelelt a személyi jogvédelem kritériumainak, illetve az ETT TUKEB etikai engedélyében leírtaknak.

Statisztikai módszerek

A kategorikus változók eloszlásának összehasonlítása Pearson Chi Négyzet teszttel, a folytonos változók átlagértékeinek genotípus csoportok közötti összehasonlítása Student-féle t próba alapján történt. A szignifikáns eredmények utóelemzésében az életkor változót kovariánsként használva egyszempontos varianciaanalízist végeztünk.

Eredmények

STin2 allél- és genotípus gyakoriság összehasonlítása eset-kontroll vizsgálatban

A 3. táblázat a szerotonin transzporter gén STin2 allélgyakoriság értékeit mutatja. Az allélok elnevezése az ismétlődések száma alapján történik (9: kilenc darab ismétlődés az SLC6A4 gén 2-es intronjának adott helyén, 10: tíz ismétlődés ugyanitt, 12: tizenkét ismétlődés). A vizsgálati csoportok allélgyakoriság értékei között nem találtunk szignifikáns eltérést. A genotípus frekvenciák megfelelték a Hardy-Weinberg egyensúlynak, mely várható genetikailag nem rokon egyének vizsgálata esetében, és egyben validálja a használt geneti-

kai módszert is. A 9,12-es genotípus ritkán fordul elő, így ennek statisztikai értékeléséhez nagyobb mintára lenne szükség, ezért ezt a genotípus csoportot kihagytuk a további elemzésnél.

Statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott a 10/10 genotípus ($\chi^2=6,01$, $df=2$, $p<0,05$), melynek előfordulási gyakorisága a depressziós csoportban közel kétszerese a kontroll csoportnak, ugyanakkor a heterozigóta 10/12, illetve a 12-es allélt tartalmazó homozigóta (12/12) genotípus gyakoriságok nem mutatnak szignifikáns eltérést.

Kognitív teljesítmények összehasonlító elemzése

A vizsgálati csoportok intelligencia mutatói (Raven) nem mutattak szignifikáns eltérést (adatok nincsenek részletesen bemutatva). A depressziós csoport kognitív teljesítménye minden tesztben jelentősen gyengébbnek bizonyult a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Figyelmi és exekutív funkciók: a Trail A feladatban a depressziós betegek teljesítménye $62,9 \pm 32$ sec, a kontrolloké $37,8 \pm 15$ sec volt ($p<0,05$). A kognitív flexibilitást mérő Trail B próbában a betegek $143,6 \pm 71$ sec, az egészségesek $87,3 \pm 55$ másodperc alatt teljesítettek ($p<0,05$).

Kognitív interferencia érzékenység Stroop III szó-szín inkongruencia feladat: a betegek $40,6 \pm 13$ szót teljesítettek, a kontrollok $50,0 \pm 11$ szavas teljesítményéhez képest ($p<0,05$).

A verbális munkamemóriát karakterizáló RAVLT: első öt próba összteljesítménye a depressziósoknál $40,7 \pm 10,5$ szó, míg az egészségeseknél $48,7 \pm 11$ szó volt. A verbális azonnali és késleltetett felidézés a betegeknél $7,6 \pm 3,1$ és $7,4 \pm 3,6$ szó, míg a kontrollszemélyek esetében $9,8 \pm 3,2$ és $9,8 \pm 3,4$ szó volt, ($p<0,05$). A tér-vizuális képességeket mérő ábramásolás és felidézés (ROFT A-B): a betegek $32,7 \pm 3,6$ és $18,5 \pm 8,4$ pontot, míg

3. táblázat. A STin2 allélgyakoriság (A) és genotípus gyakoriság (B) a klinikai és a kontroll csoportokban

STin2 allél	Kontroll-csoport	Klinikai csoport	t teszt	STin2 genotípus	Kontroll-csoport	Klinikai csoport	t teszt
9	3.3%	1.2%	n.s.	9,12	5.7%	2.5%	n.s.
10	34.4%	42.0%	n.s.	10,10	11.6%	24.6%	$p=0.05^*$
12	62.3%	56.8%	n.s.	10,12	45.9%	34.6%	n.s.
				12,12	36.8%	38.3%	

n.s.= nem szignifikáns. * szignifikáns, $\chi^2=6,01$, $df=2$.

az egészségesek $35,3 \pm 1,1$ és $22,1 \pm 8,8$ pontot teljesítettek ($p=0,05$).

A beteg-és kontroll csoport kognitív próbái közötti eltérés az esetek többségében szignifikáns volt, a depressziós betegek globális értelemben rosszabb teljesítményt nyújtottak. A hangulat-zavar súlyosságát mérő MADRS és BDI értékei, valamint a kognitív teljesítmény értékek között nem mutatkozott szignifikáns korreláció. (4. táblázat)

A neurokognitív teljesítmény és a STin2 genotípus összefüggésének vizsgálata

A kognitív tesztek teljesítménymutatói akkor értelmezhetők endofenotípusként, amennyiben szignifikáns asszociáció mutatható ki a fenotípusos jellegek és a kandidáns STin2 polimorfizmus között. Ehhez az elemzéshez a klinikai populációt a STin2 polimorfizmus allélok alapján alcsoportokra osztottuk és összehasonlítottuk őket az egyes kognitív teljesítménymutatók alapján (lásd 5 és 6. táblázat).

4. táblázat. A beteg- és kontroll csoport pszichometriai és neurokognitív értékei

	Vizsgálati csoport		Kontroll csoport		t teszt
	Átlag	SD	Átlag	SD	p
Betegszám	71		30		
Életkor	51.4	10.6	50.7	10.0	0.7638
MADRS	30.3	11.0			
BDI	17.9	7.8			
TRAIL A	62.9	31.8	37.8	15.1	0.0001
TRAIL B	143.6	71.4	87.3	55.4	0.0002
STROOP 1	89.8	15.3	96.3	11.8	0.0445
STROOP 2	67.0	16.5	82.6	12.6	0.0000
STROOP 3	40.6	12.7	50.1	11.2	0.0008
RAVLT I-V	40.7	10.5	48.7	11.3	0.0010
RAVLT VI	7.6	3.2	9.8	3.2	0.0026
RAVLT VII	7.4	3.6	9.8	3.4	0.0041
ROFT A	32.7	3.7	35.3	1.1	0.0003
ROFT B	18.5	8.4	22.1	8.8	0.0585

$p < 0,05$ esetén szignifikáns

5. táblázat. A STin2.10-es allél jelenlétének hatása a kognitív teljesítményre az egyes genotípus csoportokban

	+10 allél		-10 allél		t teszt*
	Átlag	SD	Átlag	SD	p
Betegszám	42		27		
Életkor	51.2	9.8	50.3	11.1	0.7445
MADRS	30.6	10.7	29.7	11.5	0.7425
BDI	18.0	7.7	18.2	8.1	0.9171
TRAIL A	68.0	36.3	53.6	20.6	0.0651
TRAIL B	153.2	71.6	126.6	69.9	0.1330
STROOP 1	89.4	15.3	90.4	15.6	0.8073
STROOP 2	66.4	15.3	68.1	18.6	0.6818
STROOP 3	38.1	12.4	44.7	12.5	0.0409
RAVLT I-V	39.6	10.9	43.4	9.1	0.1292
RAVLT VI	7.1	3.3	8.6	2.8	0.0712
RAVLT VII	6.9	3.8	8.3	3.4	0.1299
ROFT A	32.1	4.2	33.6	2.6	0.0910
ROFT B	18.4	9.0	18.9	7.7	0.8115

* $p < 0,05$ esetén szignifikáns

6. táblázat. A STin2. 12-es allél jelenlétének hatása a kognitív teljesítményre az egyes genotípus csoportokban

	+12 allél		-12 allél		t teszt*
	Átlag	SD	Átlag	SD	p
Betegszám	53		16		
Életkor	50.3	10.4	51.0	10.1	0.3903
MADRS	30.0	11.5	29.3	9.6	0.7541
BDI	18.1	8.4	17.2	6.4	0.8709
TRAIL A	60.0	29.9	62.2	33.8	0.2624
TRAIL B	140.3	75.1	141.7	48.4	0.5994
STROOP 1	88.6	16.7	95.8	6.6	0.2634
STROOP 2	66.4	17.4	74.1	10.3	0.5777
STROOP 3	41.4	13.3	37.8	9.6	0.3963
RAVLT I-V	42.6	9.9	37.4	9.3	0.0292
RAVLT VI	8.3	3.0	6.5	3.1	0.0059
RAVLT VII	8.0	3.5	6.3	3.8	0.0322
ROFT A	32.8	3.6	33.0	2.4	0.5279
ROFT B	19.2	8.2	16.0	9.4	0.2178

* $p < 0,05$ esetén szignifikáns

10/10 allél: A 10 allél megléte (+10 allél), illetve hiánya (-10 allél) alcsoportokat összehasonlítva a 10-es alléllal rendelkező betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a interferencia érzékenységet mérő (Stroop III) feladatban ($38,0 \pm 12,4$ szó vs. $44,7 \pm 12,5$ szó, $p < 0,05$, lásd 3. táblázat). A további eredmények azt mutatják, hogy a +10 csoportba tartozók a szelektív figyelmi-, exekutív és verbális memória feladataiban (Trail Making Test A, RAVLT 6) is rosszabb teljesítményt nyújtanak a 10-es alléllal nem rendelkezőkhöz képest (-10 allél), de ezek a különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak. (5. táblázat)

12/12 allél: a 12-es allél megléte („+12 allél”), illetve hiánya („-12 allél”) szempontjából vizsgálva azt találtuk, hogy a 12-es alléllal nem rendelkező (-12 allél) csoport verbális munkamemória mutatója (RAVLT I-V) ($37,4 \pm 9,3$ szó), azonnali (RAVLT VI) ($6,5 \pm 3,1$ szó) és késleltetett verbális felidézési képessége (RAVLT VII) ($6,3 \pm 3,8$ szó) egyaránt statisztikailag szignifikánsan rosszabb volt a legalább egy 12-es alléllal rendelkező (+12 allél) betegekéhez képest (RAVLT I-V) ($42,6 \pm 9,9$), (RAVLT VI) ($8,3 \pm 3,0$) és (RAVLT VII) ($8,0 \pm 3,5$ szó) ($p < 0,05$). A verbális fluencia-, exekutív- és tér-vizuális képességeket tesztelő ábramásolási- és felidézési feladatokban nem találtunk szignifikáns különbséget a genotípus csoportok között. (6. táblázat)

Megbeszélés

Az utóbbi harminc év kutatásai alátámasztják a feltételezést, mely szerint a major depresszió etiológiájában jelentős tényező az agyi szerotonin jelátvitel és a szerotonin transzporter szerepe (Owens és Nemeroff 1994). A szerotonin transzporter gén (SLC6A4) két, ismert polimorfizmusa, a promotor régióban található 5HTTLPR és a 2-es intronban lévő STin2 polimorfizmusok egyike sem változtatja meg a kódolt fehérje szerkezetét, de hatással lehet a transzportfehérje expressziós szintjére, esetleg változhat szöveti specificitása. Ezért számos tanulmány foglalkozik a szerotonin transzporter gén polimorfizmus és egyes pszichiatriai rendellenességek összefüggéseivel. A két SLC6A4 polimorfizmus közül az 5HTTLPR szerepét igen sok tanulmányban értékelték, míg a STin2 polimorfizmusok és a depresszió összefüggését viszonylag kevesen vizsgálták.

A jelen tanulmányban meghatároztuk a szerotonin transzporter gén STin2 polimorfizmusának allél- és genotípus gyakoriságát major depresszióban szenvedő betegekben, és összehasonlítottuk az egészséges populáció értékeivel. Szignifikáns különbséget kaptunk a szerotonin transzporter STin2 genotípus gyakoriságban: a 10,10 genotípus a klinikai mintában kb. kétszer nagyobb gyakorisággal fordult elő a kontroll személyekhez képest. Ezek az adatok alátámaszthatják azt a feltételezést, hogy a STin2.10 allél homozigóta kombinációja és a depressziós állapotban észlelhető

kognitív funkciózavar között összefüggés lehet. Gutiérrez és mtsai (1998) korábbi tanulmányaiban hasonló eredményeket kaptak melancholiás típusú depressziós betegek eset-kontroll vizsgálatában a szerotonin transzporter egyik olyan haplotípusára, mely a STin2 10-es allélt tartalmazta. Ugyancsak a STin2 10-es allél jelentősége merült fel Lopez de Lara és mtsai (2006) vizsgálatában, ahol kimutatták, hogy az öngyilkosságot elkövető depressziós betegek szignifikánsan nagyobb hányadban rendelkeztek legalább egy 10-es alléllal, mint a kontrollként tesztelt depressziós betegcsoport.

Tanulmányunk nem csupán a genetikai polimorfizmus eset-kontroll vizsgálatra szorítkozik, ugyanis mindkét csoportban elvégeztünk több tesztből álló neurokognitív funkcióvizsgálatot is. A közepes vagy súlyos hangulatzavar mellett a depressziós csoportban – genotípustól függetlenül – a neurokognitív funkciózavarok az összes alkalmazott próbában megmutatkoztak, és a klinikai csoport eredményei valamennyi vizsgált tesztben a kontroll értékek alatt maradtak, a különbség minden részpróba esetében szignifikáns volt. A depresszióban feltárt kognitív zavarok típusára és mértékére vonatkozóan ellentmondásos a szakirodalom. Clark, Sarna, Goodwin (2005) és Porter és mtsai (2003) depresszióban szenvedő betegeknél csak végrehajtó és figyelmi funkcióromlást tapasztaltak a memóriafunkciók alapvető zavara nélkül. Günther és mtsai (2004) az auditív verbális szótanulás folyamatában kizárólag az interferencia tesztben találtak szignifikáns teljesítményromlást depresszióban. Austin és Goodwin (1999) eredményei szerint a depressziós betegek kognitív teljesítményromlása elsősorban és markánsan a verbális tanulás terén jellemző.

Az eredmények sokszínűségének háttérben számos faktor állhat, így a klinikai mintákban az unipoláris és bipoláris depresszió eltérő aránya, a betegség fennállásának ideje, súlyossága, a vizsgálat előtt szedett pszichofarmakonok hatása, melyek károsíthatják a kognitív funkciókat, az életkor, az intelligencia, a személyiség, valamint a kis vizsgálati elemszám. Az általunk vizsgált betegpopuláció nagyobb része többszöri depressziós epizódon esett át, a vizsgálatot megelőzően szedett antidepresszívumot és egyéb pszichiátriai gyógyszereket, és a betegség fennállása és kezelése legalább egy évtizedre nyúlik vissza. Mindezek a különbségek fontosak lehetnek az eredmények értelmezésében.

A major depresszióban romló kognitív funkciók genetikai háttérét vizsgálva a klinikai csoportot tovább bontottuk a STin2 polimorfizmus alléljainak függvényében. Megállapítottuk, hogy a STin2 10-es allél nem csupán az eset-kontroll összehasonlításban bizonyulhat a depresszió egyik rizikofaktorának, de negatív hatása kimutatható a kognitív funkcióromlás egyes paramétereiben is. A 10-es allél egy vagy két példányának jelenlétében kimutatható volt a figyelmi funkciók romlása - az alacsonyabb interferenciaküszöb a Stroop III inkongruens szó-szín teszt szerint. Hasonló tendenciát találtunk a végrehajtó funkció tekintetében a Trail Making Teszt B részénél is, de ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns, melynek egyik oka lehet a viszonylag kis elemszám. A verbális tanulás és memória mutatóiban szintén rosszabbul teljesítettek a 10-es allélt hordozók. A 10-es allél depresszióval kapcsolatos szerepére utalnak Lopez de Lara és mtsai (2006) és Gutiérrez és mtsai (1998) vizsgálatai is, amelyekben a 10-es allél jelenlétéhez társították az öngyilkos depressziós illetve melancholiás betegek klinikumát. Bizonyos értelemben ellentmond ezeknek az adatoknak Payton és mtsai (2005) longitudinális vizsgálata, mely szerint a homozigóta 12/12 genotípusú idős emberek kognitív hanyatlása jelentősebb, mint az egyéb genotípusúaké, ami felvetette a 10-es allél protektív szerepét az időskori kognitív funkcióromlásban.

Az eredmények egyik érdekes aspektusa, hogy a polimorfizmus szelektíven kapcsolható a kognitív gátlás, a verbális munkamemória és felidézés folyamataihoz, míg független a kognitív flexibilitás képességétől, az exekutív funkcióktól és a vizuális memória folyamattól. Ennek egyik lehetséges magyarázata lehet a különböző kognitív feladatokhoz kapcsolódó variábilis agykérgi válasz-mintázat, mely eltérő neurális pályák aktivációjával jár együtt, és ezek kialakulásában és fenntartásában a szerotonin differenciált módon vesz részt. Egészséges személyeket vizsgálva kimutatták a kognitív gátlási folyamattal összefüggő aktivációt a gyrus cinguli, a dorso-laterális prefrontális cortex és másodlagosan a temporális kéreg és putamen területein, ezzel szemben depressziósokban az interferencia tesztben a másodlagos hibajavító aktivációs mezők kiestek, illetve eltérő mezők aktiválódtak (Strakowski és mtsai 2005). A vizsgált genetikai polimorfizmusok esetleg szerepet játszhatnak a másodlagos aktivációs mezők szerveződésében is.

A STin2 polimorfizmus és a depresszió összefüggésének vizsgálata fontos szerepet játszhat a várható terápiás válasz-készség becslésében is. Smits és mtsai (2004) metaelemzése szerint ázsiai populációban, ahol a 10/10 genotípus előfordulása csekély, a 10/12 genotípus alacsonyabb remissziós válasz-készséget eredményezett SSRI antidepresszívumok alkalmazása esetében, mint a homozigóta 12/12 genotípus. Bár a jelenség molekuláris mechanizmusának megismerése még várat magára, ezek az eredmények is felhívják a figyelmet a szerotonin tanszporter kevéssé vizsgált, STin2 polimorfizmusának esetleges fontosságára mind a klinikumban, mind pedig a terápiában.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezt a munkát a GVOP-3.1.1.-2004-05-0324/3.0 támogatta.

RÖVIDÍTÉSEK:

BDI Beck Depresszió Kérdőív
MADRS Montgomery-Asberg Depresszió Kérdőív
RAVLT I-V, VI, VII Rey auditoros verbalis tanulási teszt
ROFT A,B Rey Osterreich komplex ábra
SLC6A4 szerotonin tanszporter gén
STin2 második intron ismétlési polimorfizmusa
STROOP1,2,3 STROOP szó-szín interferencia teszt
TRAIL A,B Trail Making számösszekötő teszt A, B
5HTTLPR polimorfizmus a promoter régióban

Levelezési cím:

Dr. Faludi Gábor

Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb
Pszichiátriai Klinikai Csoport
Budapest, 1125 Kútvölgyi út 4.
faludi@kut.sote.hu

IRODALOM

- Austin MP, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *British J Psychiatry*, 178, 200-206, 2001.
- Beblo T., Baumann B., Bogerts B., Wallesch CW., Herrmann M. Neuropsychological Correlates of Major Depression: A Short-term Follow-up. *Cognitive Neuropsychiatry*, 4, 333-341, 1999.
- Beck AT., Ward CH., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An Inventory for measuring depression. *Archives General Psychiatry*, 4, 561-571, 1961.
- Boor K., Ronai Zs., Nemoda Zs., Gaszner P., Sasvari-Szekely M., Guttman A., Kalasz H. Noninvasive genotyping of dopamine receptor D4 (DRD4) using nanograms of DNA from substance-dependent patients. *Curr Med Chem*, 9, 793-797, 2002.
- Cheng J., Waters L. C., Fortina P., Hvichia G., Jacobson S. C., Ramsey J. M., Kricka L. J., Wilding P.: Degenerate oligonucleotide primed-polymerase chain reaction and capillary electrophoretic analysis of human DNA on microchip-based devices. *Analytical Biochemistry* 257(2) 101-106. 1998.
- Clark L, Sarna A, Goodwin GM. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *Am. J. Psych.* 162, 1980-1982, 2005.
- Fan JB, Sklar P. Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 10, 928-38, 2005.
- Freemann B., Powell J., Ball D., Hill L., Craig I., Plomin R.: DNA by mail: an inexpensive and noninvasive method for collecting DNA samples from widely dispersed populations. *Behav. Genet.* 27 (3): 251-257. 1997.
- Gilvarry C.M, Russell A, Hemsley D, Murray R.M: Trail making test performance in the first degree relatives of schizophrenic and affective psychotic patients. *Cognitive Neuropsychiatry*, 5 (3), 219-234. 2000.
- Gutierrez B, Pintor L, Gastó C, Rose A, Bertranpetit J, Vieta E, Fananas L. Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Human Genet.* 103, 319-322, 1998.
- Günther T, Holtkamp K, Jolles J, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Verbal memory and aspects of attentional control in children and adolescents with anxiety disorders or depressive disorders. *J Affective Disorders* 82, 265-269, 2004.
- Hammar A., Lund A., Hugdahl K. Long lasting cognitive impairment in unipolar major depression: a six months follow up study. *Psych Res.*, 118, 189-196, 2003.
- Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66(6): 2621- 2624 1996.
- Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61, 3-19, 2007.
- Kendler KS., Neale MC., Kessler RC., Heath AC., Eaves LJ. A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 853-862, 1993.
- Kuny S, Stassen HH. Cognitive performance in patients recovering from depression. *Psychopathology* 2, 190-207, 1995.
- Lezak MD., Howieson DB., Loring DW. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 2004.
- Lopez de Lara C, Dumais A, Rouleau G, Lesage A, Dumont M, Chawky N, Alda M, Benkelfat C, Turecki G. STin2 variant and family history of suicide as significant predictors of suicide completion in major depression. *Biol Psychiatry*. 59, 114-120, 2006.
- MacKenzie A, Quinn J. A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo. *PNAS* 96, 15251-15255, 1999.
- Meneses A. 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobeh Rev*, 23: 1111-1125, 1999.
- Mottaghy FM. Interfering with working memory in humans. *Neuroscience*, 139 (1): 85-90, 2006.
- Nemoda, Z., Ronai, Z., Szekely, A., Kovacs, E., Shandrick, S., Guttman, A., & Sasvari-Szekely, M. High-throughput genotyping of repeat polymorphism in the regulatory region of serotonin transporter gene by gel microchip electrophoresis. *Electrophoresis*, 22(18), 4008-4011, 2001.
- Osterrieth, PA. Le test de copie d'une figure complexe. Neuchâtel: Delachaux & Niestlé, 1944.

- Ottowitz W.E, Dougherty D. D., Savage S.R.: The neuronal network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder. Implications for application of the medical disease model to psychiatric disorders *Harvard Rev Psychiatry*;10:86-99, 2002.
- Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem.* 40, 288-295, 1994.
- Payton A, Gibbons L, Davidson Y, Ollier W, Rabbitt P, Worthington J, Pickles A, Pendleton N, Horan M. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population. *Molecular Psychiatry* 10, 1133-1139, 2005.
- Porter RJ., Gallagher P., Thomson JM, Young AH. Neurocognitive impairment in drug free patients with major depressive disorder. *Brit J Psych*,182, 214-220, 2003.
- Ranganath C.: Working memory for visual objects: Complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience* 139, 277-289, 2006.
- Retain RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276, 1958.
- Rey, A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. In A. Rey (1969). *Psychologie clinique et neurologie*. Neuchâtel. Delachaux et Niestlé, 1941. Psychological examination of traumatic encephalopathy. *Archives de Psychologie*, 28, 286-340. sections translated by J. Corwin, & F.W. Bylsma, *The Clinical Neuropsychologist*, 4-9, 1993.
- Rey, A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Univ de France, 1964.
- Robinson LJ és Ferrier IN Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders* 2, 103-116, 2006.
- Smits KM., Smits LJM., Schouten JSAG., Stelma FF., Nelemans P., Prins MH. Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 9, 433-441, 2004.
- Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC. Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry*, 162 (9): 1697-1705, 2005.
- Stroop, JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental Psychology*, 18:643-662, 1935.
- Sullivan PF., Neale MC., Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157, 1552-1562, 2000.
- Szegedi Márton: Raven-féle intelligencia vizsgáló eljárás. *Pszichodiagnosztikai Vademecum III. kötet, Teljesítménysztesztek* (szerk. Mérei Ferenc, Szakács Ferenc, közread. BTK Bp. Tankönyvkiadó), 1988.
- Van Kesteren RE and Spencer GE. The role of neurotransmitters in neurite outgrowth and synapse formation *Rev. Neurosci.* 14, 217-231, 2003.
- Weiland-Fiedler P és mtsai. Evidence for counting neuropsychological impairments in depression. *J Affective Disorder* 82, 253-258, 2004.