

A „KITARTÁS” MINT LEHETSÉGES ENDOFENOTÍPUS A PSZICHOGENETIKÁBAN

Székely Anna¹, Rónai Zsolt², Sasvári-Székely Mária²

¹Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet

²Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézete

Érkezett: 2005. 02. 30.

Elfogadva: 2005. 05. 20.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az emberi tulajdonságok örökölhetősége iker-vizsgálatok alapján esetenként jól ismert. Annak feltárása azonban csak napjainkban kezdődött meg, hogy konkrétan hol helyezkednek el az adott tulajdonságot átörökítő génszekvenciák a humán genomban. A humán fenom projekt az emberi fenotípus kvantitatív leírását tűzte ki célul olyan „endofenotípusok” felhasználásával, melyek meghatározott öröklött komponenssel rendelkeznek, valamint interkulturálisan standardizált objektív módszerekkel mérhetők.

Korábbi vizsgálataink eredménye szerint a dopamin D4-es gén kódoló régiójában található VNTR 7-es típusú változatát hordozó férfiak alacsonyabb „kitartással” jellemezték magukat. Ezzel összhangban a figyelemhiányos hiperaktivitási zavarban (ADHD) szenvedő gyerekek kérdőíves és klinikai vizsgálatában azt tapasztaltuk, hogy a „kitartás” temperamentum vonás jól kimutathatóan asszociálódik a DRD4-VNTR 7-es formájához. Ezekből az eredményekből kiindulva fogalmazódott meg az igény objektív, nem önbeszámoló alapuló viselkedéses jegyek mérésére, amelyek endofenotípusként használhatók a genetikai asszociációelemzésekben. A „kitartás” dimenziót jellemző mérőszám lehet például egy hosszan tartó, fókuszált figyelmet igénylő feladatban produkált átlagos válaszsebesség.

Ezt a hipotézist 35 személy vizsgálatával teszteltük, akik a TCI kérdőív kitöltése mellett részt vettek egy hosszan tartó, fókuszált figyelmet igénylő számítógépes reakcióidő vizsgálatban. A személyektől nem-invazív technikával DNS mintát vettünk, melyből meghatároztuk a kandidáns DRD4-VNTR profilt. A kérdőíves eredmények elemzése igazolta a „kitartás” temperamentum dimenzió és a DRD4-VNTR 7-es allél korábban leírt asszociációját. A reakcióidő egyéni különbségeit genetikai csoportok kialakításával teszteltük, melynek eredménye alapján a 7-es

típusú allélt hordozó személyek reakciói szignifikánsan lassabbak és variábilisabbak voltak, mint azoké, akinél nem volt meg ez az allélváltozat. A vizsgálat kérdőíves és viselkedéses eredményei alapján a „kitartás” dimenzió a pszichológiai, illetve pszichiátriai genetika egy lehetséges endofenotípusa.

KULCSSZAVAK: genetikai asszociációvizsgálatok, endofenotípus, temperamentum és karakter kérdőív, kitartás személyiségvonás, reakcióidő, dopamin D4 receptor polimorfizmus

„PERSISTENCE” AS POSSIBLE PSYCHOGENETICAL ENDOPHENOTYPE

For some human traits heritability estimates are well known based on results from twin studies. However, the study of connecting these characteristics to candidate genes in the Human Genom has just been started. The main goal of the recently formulated Human Fenom Project is to define “endophenotypes”, characteristics that have considerable heritable component, and can be empirically measured with objective tools, standardized across cultures.

Based on our recent findings the VNTR polymorphism in the coding region of the dopamin D4 receptor gene is a candidate gene of the “persistence” trait. Individuals carrying the 7-repeat polymorphism of this allele describe themselves as less persistent. In line with these results the 7-repeat polymorphism was associated to the “persistence” trait as measured by the Junior version of the TCI in a psychiatric sample of children diagnosed with ADHD. Based on these findings our main goal was to define an objective, behavioral measure which could be used as an “endophenotype” in genetic association studies. “Persistence” could be related to responsiveness in a reaction time task demanding sustained attention, for example.

This hypothesis was tested using a sample of 35 healthy Caucasian subjects, participating in an extended cognitive reaction time task and filling out the TCI personality questionnaire. Non-invasive DNA sampling was used to determine the candidate polymorphism of the DRD4-VNTR. Results using self-report data replicated our previous findings: the 7-repeat polymorphism was significantly associated to lower “persistence” scores. Individual differences of reaction time were compared using the 7-repeat present/absent

grouping as well. Results indicate that responses of individuals with the 7-repeat allele were significantly slower and more variable than of those without this candidate allele. Based on self-report and behavioural measures “persistence” trait is a possible endophenotype of psychogenetic associations.

KEYWORDS: genetic association study, endophenotype, temperament and character inventory, persistence personality trait, reaction time, dopamine D4 receptor gene polymorphism

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Temperamentumjellemzők vizsgálata a pszichológiai, pszichiátriai genetikában

A személyiségdimenziók modern pszichogenetikai vizsgálataiban kandidáns polimorfizmusok és olyan temperamentumjellemzők kapcsolatát tesztelik, melyekben a hagyományos ikervizsgálatok eredményei alapján öröklött tényezők azonosíthatók. Ezen tanulmányok többnyire nagy számú, genetikailag független, egészséges vagy beteg populáción mérnek bizonyos személyiségvonásokat, és a személyek DNS mintája alapján azonosítják a fontosnak tartott genetikai polimorfizmus egyes típusait. Ebben a témakörben az első, de azóta is vitatott felfedezés az önbeszámolón alapuló személyiségtesztekben mutatott magas pontszámú újdonságkeresés és a DRD4-VNTR „hosszú” változatának feltételezett kapcsolata.^{1,2} Az újdonságkeresés genetikai varianciájának körülbelül 10%-át magyarázta ez az egyetlen lókus. 1996 óta igen nagyszámú publikáció jelent meg, melyek megerősítették³⁻⁷ vagy elvetették⁸⁻¹² Benjamin és Ebstein eredményét: az újdonságkeresés és a DRD4 VNTR asszociációját.

Ezekből az eredményekből kiindulva munkacsoportunk egy 155 fős magyar mintán végezte el a személyiségjellemzők pszichogenetikai vizsgálatát.¹³ A szakirodalomban is használt Temperament and Character Inventory (TCI) magyar változatával mértük fel a temperamentum dimenziókat, és molekuláris biológiai módszerekkel azonosítottuk ezekben a személyekben a DRD4-VNTR gén polimorfizmusait. Eredményeink azokat az adatokat támasztották alá, melyek nem erősítik meg a „hosszú” allél és az újdonságkeresés (magas átlagérték) összefüggését. Ugyanakkor szignifikáns összefüggést találtunk a „hosszú” allél és a „kitartás” dimenziója között (alacsony átlagérték), mely a nemek közötti összehasonlítás alap-

ján csak férfiakra volt jellemző. Ezek az eredmények tulajdonképpen nem mondanak ellent az ebsteini koncepciónak: a magas újdonságkeresés alacsony „kitartással” járhat együtt. Eredményeink ugyanakkor megerősítik a „kitartás” mint önálló, genetikailag meghatározott dimenzió koncepcióját.

A „hosszú” allél és a „kitartás” dimenziójában elért alacsonyabb pontszám szignifikáns asszociációja klinikai vonatkozásban is releváns, ugyanis a figyelemhiányos hiperaktivitási szindróma (ADHD) és a „hosszú” allél kapcsolata az irodalmi adatok alapján jól megalapozott.¹⁴⁻¹⁸ Az ADHD az iskoláskorúak 3-6%-át, főként fiúgyermeket érintő pszichiátriai betegség, melynek jellemzője a hiperaktivitás, a tanulási zavarok és a hosszabb figyelmet igénylő munkára való képtelenség. Ezért a „kitartás hiánya” és a „hosszú allél” jelenléte között kimutatott szignifikáns összefüggés jól egyezik az ADHD és a „hosszú” allél feltételezett asszociációjával. Egy további vizsgálatban munkacsoportunk 93 ADHD- és 74 Tourette-szindrómában szenvedő gyermek pszichogenetikai vizsgálatát végezte el.¹⁹ A vizsgálatban a TCI kérdőív junior változatát használtuk, és szájhámsejtekből határoztuk meg a résztvevők DRD4-VNTR polimorfizmusát. Az eredmények alapján a 7-es allélt hordozó pszichiátriai gyermekcsoport átlagos „kitartása” szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a „hosszú” allélt nem hordozó csoport átlagos „kitartás” pontszáma.

A „kitartás” temperamentumvonás jellemzése, és helye a cloningeri pszicho-biológiai modellben

A vizsgálatokban használt TCI kérdőív elméleti hátterét képviseli Cloninger pszichobiológiai modellje, melynek továbbfejlesztett változatában²⁰ a három, egymástól biológiaiilag független tempera-

mentumjellemező (újdonságkeresés, fájdalom-elkerülés, és jutalomfüggőség) mellett elkülönítettek a „kitartás” dimenziót, amely eredetileg a jutalomfüggőség alfaktorként szerepelt. Az így kapott négy faktort a temperamentum dimenzió összetevőiként azonosították, melyek a személyiség genotípusos jegyeit tükrözik. A személyiség fenotípusos jellemzőinek meghatározására bevezették a karakter dimenzió fogalmát is, amelyhez a következő három összetevőt rendelték: önirányultság, együttműködés és transzcendencia. A modell szerint a három temperamentum faktor öröklött komponensek által determinált, automatikus, prekonceptuális válaszok kialakításában játszik szerepet. A kialakuló válaszokat azonban bizonyos karaktertényezők módosíthatják. A modell alapfeltevése, hogy az egyes személyiségzavar-típusok a temperamentum-változók mentén különíthetők el, míg azt, hogy a személyiség normálisan avagy zavartan funkcionál-e, a karakter-dimenziók befolyásolják. A temperamentum illetve karakter skálák egyértelmű elkülönítése lehetővé teszi a személyiség, illetve az egyéni viselkedés kapcsolatának árnyaltabb magyarázatát: egy extrém temperamentummal rendelkező egyén is lehet jól adaptálódott, hasznos tagja a társadalomnak, amennyiben ezt a környezet, és karakterének kedvező összjátéka lehetővé teszi.

A „kitartás” dimenzió skálája az alábbi állításokra adott válaszok összpontszámából tevődik össze:

Biztosan többre is képes lennék, de nem látom értelmét a szükségesnél jobban hajtani magam
Rendszerint kitartóan tovább dolgozom akkor is, amikor mások már régen abbahagyták
A legtöbb embernél keményebben dolgozom
Mindig jobban hajtom magam másoknál, mert mindig a lehető legjobban akarok megcsinálni.
Elégedett vagyok azzal, amit elértem, és nem vágyom sokkal többre
Gyakran abbahagyom a munkát, ha jóval tovább tart, mint eredetileg gondoltam
Másoknál jobban törekszem mindig mindenben a tökéletességre
Gyakran a kimerülésig hajszolom magam és többet próbálok teljesíteni, mint amennyire a képességeim futják

Mivel az önbeszámoló kérdőívek skáláinak címkézése szubjektív, továbbá számos tényező befolyásolja azt, ahogyan a személy a feltett kérdésekre válaszol, fontos szempont a „kitartás” vonásban tapasztalt egyéni különbségek jelenlétének igazolása objektív, viselkedéses jellemzők alapján.

MÓDSZEREK

A vizsgálatban önkéntes alapon résztvevő 35 személy írásban jelezte hozzájárulását a fájdalommentes DNS mintavételhez²¹ és adatainak kísérleti felhasználásához.

A kb. 50 perces számítógépes feladat egy standard kognitív beszédprodukciós eljárás adaptációja,²² melynek során arra kértük a résztvevőket, hogy röviden, egy vagy két szóval nevezzék meg a képernyőn megjelenő egyszerű, cselekményeket ábrázoló fekete-fehér vonalrajzokat, olyan gyorsan, ahogyan csak tudják. A feladat előtt egy rövid hangkalibrációs eljárás segítségével a számítógéppel összekötött mikrofon érzékenységet a személy hangjának sajátosságaihoz igazítottuk, és a tesztelés megkezdése előtt egy rövid gyakorló fázisban megismertettük a feladatot a résztvevőkkel. A temperamentum- és karakter-vonások felméréséhez a TCI (Temperament and Character Inventory) kérdőív Bánki Csaba (1994) által fordított magyar változatát²³ használtuk fel.

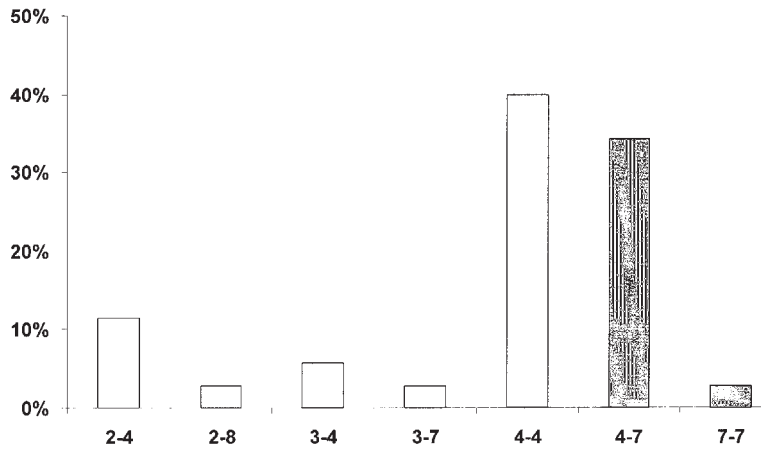
A DRD4-VNTR genotípus meghatározása egy korábban kidolgozott amplifikációs eljárás segítségével történt.²⁴ A genotípus frekvenciák eloszlását az 1. ábra szemlélteti, a leggyakoribb (24, 44 és 47) genotípus kategóriák gyakorisági eloszlása megfelelt a Hardy-Weinberg equilibrium alapján várt gyakoriságoknak. A nemek genotípus gyakorisága között nem volt szignifikáns eltérés az elemzésekhez felhasznált csoportosításban (lásd 1. ábra).

A statisztikai elemzéshez a reakcióidő-feladatban rögzített 275 válasz átlagos latenciaidejét, illetve válaszvariabilitását (a reakcióidő-adatok szórását) használtuk fel, valamint a TCI kérdőív „kitartás” skálájának egyéni pontszámait. A pszichogenetikai asszociációelemzések hagyományának megfelelően a személyeket a genotípus alapján csoportosítva (DRD4-VNTR 7-es allél jelenléte vagy hiánya) teszteltük a reakcióidő, illetve temperamentum pontszám eltéréseit.

EREDMÉNYEK

Mivel az egyéni különbségek genetikai asszociációvizsgálatában korábban lényeges nemi különbségeket tapasztaltunk, elsőként kétmintás próbával teszteltük a vizsgált temperamentum és viselkedéses dimenziók nemi különbségeit. A genotípustól független átlagos „kitartás” pontszámában, illetve a válaszsebességben és annak variabilitásában nem tapasztaltunk szignifikáns nemi eltéréseket.

1. ábra. DRD4-VNTR genotípus gyakoriság



A 7-es allélt hordozó személyek válasza lassabbak és variábilisabbak

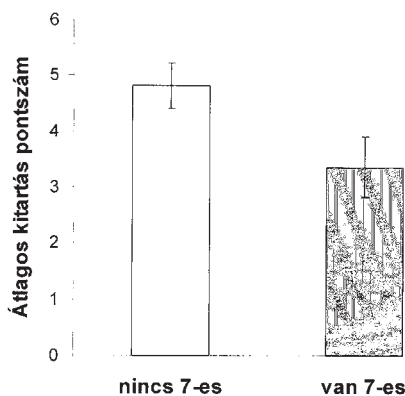
A kognitív reakcióidő-feladatban tapasztalt viselkedési mutatók alátámasztják az önbeszámoló kérdőív eredményeit. A genotípus alapján csoportosítva szignifikánsan eltér a válaszok sebessége és variabilitása. A 7-es allélt hordozó személyek átlagos válaszlatenciája 1168 ezredmásodperc, míg a kandidáns allélt nem hordozóké 1319 ezredmásodperc. Ez a különbség kétmintás t-próbával tesztelve szignifikáns $t(33)=-2,313$ ($p=0,027$), az eredményeket a 3. ábra szemlélteti (az y hibásávok az átlag hibáját jelzik). Fontos szempont, hogy ez a válaszsebességben tapasztalt különbség nem tudható be fáradási hatásoknak, mivel a két csoport különbsége a kb. 50 perces tesztelés teljes időtartamára jellemző volt.

A korábbi genotípus-temperamentum asszociáció replikációja

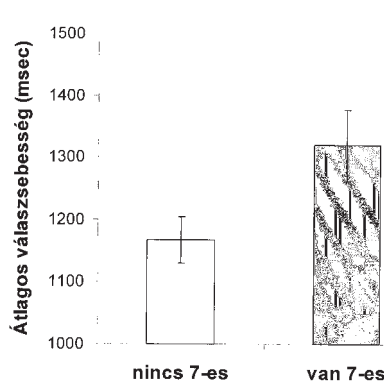
Korábbi eredményeink alapján a 7-es allélt hordozó férfiak átlagos „kitartás” pontszáma szignifikánsan alacsonyabb volt, mint azoké, akik ezt a kandidáns allélváltozatot nem hordozták. Ez a genotípus-temperamentum asszociáció nők esetében nem volt jellemző. A jelen vizsgálatban szereplő 35 személy „kitartás” adatainak elemzése hasonló eredményt mutat: a „hosszú” alléllal rendelkező személyek „kitartása” kétmintás t-próbával tesztelve szignifikánsan alacsonyabb (3,4 pont), mint azoké, akik ezt az allélt nem hordozzák (4,8 pont) $t(33)=2,168$ ($p=0,038$). A „kitartás” genetikai asszociációját a 2. ábra szemlélteti (az y hibásávok az átlag hibáját jelzik). A minta alacsony elemszáma miatt a nemek szerinti megosztás nem célszerű.

A viselkedési mutatók közül szintén érdekes, a személyek „kitartását” jellemző változó a válaszok sebességének variabilitása. Egy ilyen monoton, folyamatos figyelmet és nagyfokú „kitartást” igénylő feladatban a nagyobb variabilitás kisebb koncentrációképeséget, a figyelem elkalandozását jelzi. A válaszvariabilitás genetikai asszociációját a 4. ábra szemlélteti (az y hibásávok az átlag hibáját jelzik). A 7-es alléllal rendelkező személyek válaszsebességének variabilitása magasabb (438 ezredmásodperc), mint a kandidáns allélt nem hordozó személyeké (376 másodperc), azonban ez a különbség kétmintás t-próbával tesztelve csupán tendenciózus $t(33)=-1,849$ ($p=0,073$).

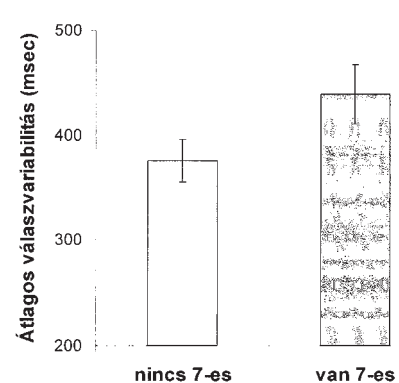
2. ábra
A 7-es allélt hordozó csoport kitartása alacsonyabb



3. ábra
A 7-es allélt hordozó személyek válasza lassabbak



4. ábra
A 7-es allélt hordozók válaszsebessége variábilisabb



DISZKUSSZIÓ

Az, hogy valaki mennyire hajlamos hosszabb figyelmet igénylő kitaró teljesítményre a minden napok során, nyilvánvalóan egyéni adottságoztól is függ, melynek azonosítása önbeszámolón alapuló kérdőívek segítségével, illetve viselkedés jellemzők megfigyelésével is lehetséges. További érdekes szempont, hogy ezeket az egyéni jellemvonásokat mennyiben határozzák meg örökletes jellemzők.

Szakirodalmi adatok, és korábbi vizsgálataink igazolják, hogy egyes személyiségjellemzők hátterében genetikai komponensek hatása mutatható ki. A DRD4 gén kódoló régiójában található 7-es típusú VNTR változatot hordozó férfiak, illetve ADHD és Tourett szindrómában szenvedő serdülők alacsonyabb „kitartással” jellemezték magukat. Ezt a genotípus–fenotípus asszociációt a jelen vizsgálat eredményei is igazolják.

Ezekből az eredményekből arra következtethetünk, hogy a „kitartás” dimenzió genetikai összetevőket is hordozó humán jellegzetesség. Azonban ahhoz, hogy ezt a vonást, mint endofenotípust jellemezzük, a „kitartás” jellemző genetikai megalapozottságának objektív, viselkedéses méréseken alapuló bizonyítása szükséges. Ez jól mérhető például a személy válaszadási sebességével egy hosszantartó, kitaró figyelmet igénylő kognitív feladatban. A jelen vizsgálatban fókuszált figyelmi helyzetben mértük a személyek válaszadási sebességének és variabilitásának egyéni különbségeit,

valamint meghatároztuk a szakirodalmi adatok alapján kandidáns DRD4-VNTR genotípusukat.

A reakcióidő egyéni különbségei, mint a „kitartás” jellemvonás viselkedéses mutatói, egyértelmű genetikai asszociációt jeleztek a vizsgált polimorfizmus vonatkozásában. A DRD4-VNTR 7-es típusú allélt hordozó személyek reakciói szignifikánsan lassabbak voltak, szemben a kandidáns allélváltozatot nem hordozó személyekkel. Ez a különbség nem tudható be fáradási hatásoknak, mivel a tesztelés teljes időtartamára jellemző volt. A válaszsebesség variabilitása tendenciózus különbséget mutatott. A személyek alacsonyabb teljesítménye ebben a hosszantartó kognitív feladatban valószínűleg a fókuszált figyelmi rendszer kevésbé hatékony működésének tudható be.

A kérdőíves és viselkedéses eredmények alapján tehát a „kitartás” dimenzió a pszichológiai, pszichiátriai genetika egy lehetséges endofenotípusa, azonban fontos lenne ezt a dimenziót tovább pontosítani annak meghatározásával, hogy a figyelem mely összetevői játszanak benne kulcs szerepet.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A bemutatott munka az NKFP 008/2002 téma támogatásával készült.

*Levezézési cím:
Székely Anna PhD.
Eötvös Loránd Tudományegyetem
Pszichológiai Intézet
1064 Budapest, Izabella u. 46.*

IRODALOM

1. Ebstein, R.P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Z., Blaine, D., Bennett, E.R., Nemanov, L., Katz, M., Belmaker, R.H. (1996) Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nature Genetics* 12, 78-80.
2. Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B.D., Murphy, D.L., Hamer, D.H. (1996) Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nature Genetics* 12, 81-84.
3. Ono, Y., Manki, H., Yoshimura, K., Muramatsu, ..., Mizushima, H., Higuchi, S., Yagi, G., Kanba, S., Asai, M. (1997) Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *Medical Genetics* 74, 501-503.
4. Ebstein, R.P., Nemanov, L., Klotz, I., Grietsenko, I., Belmaker, R.H. (1997) Additional evidence for an association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon polymorphism and the human personality trait of Novelty Seeking. *Molecular Psychiatry* 2, 472-477.
5. Noble, E.P., Ozkaragoz, T.Z., Ritchie, T.L., Zhang, X., Belin, T.R., Sparkes, R.S. (1998) D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *American Journal of Medical Genetics*, 81, 257-267.
6. Tomitaka, M., Tomitaka, S., Otuka, Y., Kim, K., Matuki, H., Sakamoto, K., Tanaka, A. (1999) Association between novelty seeking and dopamine receptor D4 (DRD4) exon III polymorphism in Japanese subjects. *American Journal of Medical Genetics* 88, 469-471.
7. Strobel, A., Whr, A., Michel, A., Brocke, B. (1999) Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population. *Molecular Psychiatry* 4, 378-384.
8. Malhotra, A.K., Virkkunen, M., Rooney, W., Eggert, M., Linnoila, M., Goldman, D. (1996) The association between the dopamine D4 receptor (DRD4) 16 amino acid repeat polymorphism and novelty seeking. *Molecular Psychiatry* 1, 388-391.
9. Gelernter, J., Kranzler, H., Coccaro, E., Siever, L., New, A., Mulgrev, C.L. (1997) D4 dopamine receptor (D4DR) alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality-disorder and control subjects. *American Journal of Medical Genetics* 61, 1144-1152.
10. Vandenberg, D.J., Zonderman, A.B., Wang, J., Uhl, G.R., Costa, P.T. Jr. (1997) No association between novelty seeking and dopamine D4 receptor (DRD4) exon III seven repeats alleles in Baltimore Longitudinal

- Study of Aging participants. *Molecular Psychiatry* 2, 417-419.
11. Sander, T., Harms, H., Dufeu, P., Kuhn, S., Rommelspacher, H., Schmidt, L.G. (1997) Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics. *American Journal of Medical Genetics* 74, 483-487.
 12. Jonsson, E.G., Nothen, M.M., Gustavsson, J.P., Neidt, H., Forslund, K., Mattila-Evenden, M., Rylander, G., Propping, P., Asberg, M. (1998) Lack of association between dopamine D4 receptor gene and personality traits. *Psychological Medicine* 24, 985-989.
 13. Szekely, A., Ronai, Z., Nemoda, Z., Kolmann, G., Gervai, J., Sasvari-Szekely, M. (2004). Human personality dimensions of persistence and harm avoidance associated with DRD4 and 5-HTTLPR polymorphisms. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics*, 126B(1), 106-110.
 14. Comings, D.E., Gonzales, N., Wu, S., Gade, R., Muhleman, D., Saucier, G., Johnson, P., Verde, R., Rosenthal, R.J., Lesieur, H.R., Rugle, L.J., Miller, W.B., MacMurray, J.P. (1999) Polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviours: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling and substance abuse. *American Journal of Medical Genetics* 88, 358-368.
 15. La Hoste, G.J, Swanson, J.M., Wigal, S.B., Glabe, C., Wigal, T., King, N., Kennedy, J.L. (1996) Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry* 1, 121-124
 16. Barr, C.L., Wigg, K.G., Bloom, S., Schachar, R., Tannock, R., Roberts, W., Malone, M., Kennedy, J.L. (2000) Further evidence for haplotype analysis for linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 96, 262-267.
 17. Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, Lerner M, Williams L, LaHoste GJ, Wigal S. (1998) Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Molecular Psychiatry*, 1, 38-41.
 18. Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, Spencer TJ, Wilens TE, Frazier J, Cleves M, Sakai J. (1999) Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 768-70.
 19. Tarnok Z, Kiraly O, Szekely A, Bogнар E, Rozsa S, Szantai E, Ronai Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, Gervai J, Nemoda Z. Association of dopamine D4 receptor polymorphisms with personality traits in a child psychiatric sample. *Kézirat*.
 20. Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., Przybeck, T. R. (1993) A Psychological Model of Temperament and Character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 975-990.
 21. Boor K, Ronai Z, Nemoda Z, Gaszner P, Sasvari-Szekely M, Guttman A, Kalasz, H. 2002. Noninvasive genotyping of dopamine receptor D4 (DRD4) using nanograms of DNA from substance-dependent patients. *Current Medicinal Chem* 9, 793-797.
 22. Szekely, A., D'Amico, S., Devescovi, A., Federmeier, K., Herron, D., Iyer, G., Jacobsen, T., & Bates, E. (2003). Timed picture naming: Extended norms and validation against previous studies. *Behavior Research Methods Instruments & Computers*, 35(4), 621-633.
 23. Rózsa, S., Kállai, J., Osváth, A., Bánki, M. Cs. (megjelenés alatt). *Temperamentum és Karakter: Cloninger pszichobiológiai modellje. A Cloninger-féle Temperamentum és Karakter Kérdőív felhasználói kézikönyve*, Medicina.
 24. Ronai Z, Guttman A, Nemoda Z, Staub M, Kalasz H, Sasvari-Szekely M. 2000. Rapid and sensitive genotyping of dopamine D4 receptor tandem repeats by automated ultra-thin-layer gel electrophoresis. *Electrophoresis* 21, 2058-2061.