

# A D4 DOPAMIN RECEPTOR GÉN HATÁSA A 6 ÉVES KORI VISELKEDÉSI PROBLÉMÁKRA

Birkás Emma<sup>1</sup>, Lakatos Krisztina<sup>1</sup>, Nemoda Zsófia<sup>2</sup>, Ney Krisztina<sup>1</sup>, Tóth Ildikó<sup>1</sup>, Novák Alexa<sup>1</sup>, Sasvári-Székely Mária<sup>2</sup>, Gervai Judit<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Magyar Tudományos Akadémia Pszichológiai Kutatóintézet, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Budapest

Érkezett: 2005. jún. 17. Elfogadva: 2005. aug. 10.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A D4 dopamin receptor (DRD4) gén exon 3 polimorfizmusának 7-szeres ismétlődése megnöveli a figyelemhiányos/hiperaktivitás szindróma kockázatát, de találtak kapcsolatot a Gyermekviselkedési Kérdőív agresszivitás skálájával is nem-klinikai mintán 4 éves korban. Vizsgálatunkban feltételeztük, hogy a 7-szeres ismétlődés jelenlétében magasabb figyelmi és externalizáló (agresszív és szabályszegő magatartási) problémát találunk 6 éves korban, továbbá, hogy a DRD4 genotípus és viselkedési problémák kapcsolatát az egy éves kori temperamentum befolyásolhatja. A temperamentum mérésére egy éves korban a Rothbart-féle Csecsemő Viselkedési Kérdőívet, a viselkedési problémák mérésére 6 éves korban az Achenbach-féle Gyermekviselkedési Kérdőívet alkalmaztuk. A jelen vizsgálatban 88 gyermek (51 fiú, 35 lány) adatait elemeztük. A DRD4 genotípus megállapítása szájnyalkahártya mintából történt. A viselkedési problémák elemzésekor szignifikáns többváltozós nem és DRD4 genotípus főhatásokat találtunk. Fiúk több figyelmi és externalizáló problémát mutattak illetve a 7-szeres ismétlődés hiányában magasabb externalizáló és internalizáló viselkedést találtunk. A hatások az egy éves temperamentum jellemzők kontrollálása után is szignifikánsak maradtak. A kvantitatív mérőeszközt alkalmazva eredményeink nem támasztják alá, hogy a 7-szeres ismétlődés jelenlétében magasabb a figyelmi és externalizáló problémák szintje. Éppen ellenkezőleg, a 7-szeres ismétlődésű allél hiányában tapasztaltunk több problémát. További vizsgálatok szükségesek, lehetőleg környezeti rizikótényezők bevonásával, hogy tisztázhassuk a DRD4 genotípus szerepét az externalizáló viselkedés kialakulásában.

**KULCSSZAVAK:** dopamin, genetikai rizikófaktorok, asszociáció analízis, viselkedési problémák

## EFFECTS OF THE D4 DOPAMINE RECEPTOR GENE VARIATION ON BEHAVIOR PROBLEMS AT 6 YEARS OF AGE

Association of the 7-repeat allele of the D4 dopamine receptor (DRD4) exon 3 polymorphism with attention deficit/hyperactivity disorder is well-established, and a link with mother-reported aggressiveness was also found in healthy preschoolers assessed by the quantitative scale of the Child Behavior Checklist. In the present study, we hypothesized that children carrying the 7-repeat allele would show more attention problems and externalizing (aggressive and delinquent) behavior at 6 years of age. Further, we hypothesized a potential mediating role of early temperament in the relationship of DRD4 gene with behavior problems. Mothers filled in the Achenbach Child Behavior Checklist for 88 six-year-old firstborn children (51 boys, 35 girls) followed from birth. Mother-reported temperament for the same children was assessed by the Rothbart Infant Behavior Questionnaire at 12 months. Genotypes of the DRD4 repeat polymorphism were determined using buccal cells. Significant main effects of gender and DRD4 genotype were observed on 6-year behavioral problems. Boys showed more attention problems and externalizing behavior, and children lacking the 7-repeat variant showed more externalizing and internalizing behavior. These effects remained significant after controlling for 1-year temperament. Our results did not confirm the negative effect of the 7-repeat allele on attention problems and externalizing behavior measured on quanti-

tative scales. On the contrary, we found elevated problem scores in the absence of the 7-repeat allele. Further research including environmental risk factors is needed to clarify the role of the

DRD4 gene in the development of externalizing behavior.

**KEYWORDS:** dopamine, genetic risk factors, association study, behavior problems

A molekuláris genetikai módszerek eredményessége a pszichiátriai kórképek genetikai hátterének feltérképezésében számos új kutatási irányt nyitott. Ezek egyike a monoaminerg ingerület átvitelben szerepet játszó gének polimorfizmusainak hatását igyekszik feltárni a korai életkorokban megjelenő viselkedési problémákban, amelyek gyakori előzményei a későbbi, súlyosabb pszichopatológiai kórképeknek (Achenbach 1995).

A jelen vizsgálat az igen polimorf D4 dopamin receptor génre (DRD4) koncentrált, amelynek talán legtöbbet vizsgált hosszúság-polimorfizmusa a 48 bázispár 2-10-szeres ismétlődése a 3-as exonon. A leggyakoribb allélváltozatok a 4-szeres (64%) és a 7-szeres (20%) ismétlődés a kaukázusi mintákban (Chang és mtsai 1996). A polimorfizmus a receptor annak a citoplazmatikus huroknak a hosszában fejeződik ki, amely szerepet játszik a Gi fehérje kapcsolásában (Oak és mtsai 2000). Asghari és munkatársainak (1995) kísérlete arra utal, hogy a 7-szeres ismétlődés által kódolt receptor kevésbé hatékony jelátvitellel jellemezhető, mint a 2- és 4-szeres változat által kódolt receptorok, bár ezt az eredményt nem sikerült megismételni (Watts és mtsai 1999, Kazmi és mtsai 2000). Több egymástól független eset-kontroll és családvizsgálat kimutatta, hogy a DRD4 exon 3 polimorfizmusának 7-szeres ismétlődésű változata enyhe mértékben, de szignifikánsan megemeli a figyelemhiányos/hiperaktivitás szindróma (ADHD) rizikóját (Faraone és mtsai 2001, 2005). A szindrómával kapcsolatos egyes elméleti megközelítések a figyelemhiányt és hiperaktivitást folytonos kvantitatív jellemzők szélsőségeinek tartják (Hay és mtsai 2001). Így az ADHD betegcsoportokon kapott eredmények olyan populációs vizsgálatokat indítottak el, amelyek asszociációt kerestek a DRD4 és a figyelemmel, aktivitással kapcsolatos temperamentum jellemzők (Munafó és mtsai 2003), illetve az ADHD-hoz gyakran kapcsolódó viselkedési problémák között (Smith és mtsai 2001, 2002).

A viselkedési problémák becslésére talán leggyakrabban alkalmazott kvantitatív mérőeszköz a Gyermekviselkedési Kérdőív (Child Behavior Checklist, CBCL, Achenbach, 1991), amely 4-18

éves korig alkalmazható. Ikervizsgálatok szerint egyes CBCL skálák jelentős örökölhetőséget mutatnak. Az agresszív viselkedést és szabályszegő magatartást magában foglaló externalizáció illetve az önálló skálaként megjelenő figyelmi problémák jelentős ( $h^2=0.5-0.7$ ), míg a visszahúzóást, szomatikus panaszokat, szorongás/depressziót magában foglaló internalizáció mérsékelt ( $h^2=0.4-0.5$ ) örökölhetőséget mutat (Edelbrock és mtsai 1995, Hudziak és mtsai 2003). Az agresszív viselkedési problémák gyakorisága kisgyermek-kortól serdülőkorig csökken, az additív genetikai befolyás mértéke azonban nem változik jelentősen a kor előrehaladtával (van Beisterveldt és mtsai 2003). Bár az externalizáló és figyelmi problémák gyakoribbak fiúknál, a figyelmi problémákra gyakorolt genetikai befolyás nem tér el nemenként a különböző életkorokban, az agresszív viselkedés esetében fiúknál erősebb genetikai, lányoknál közös környezeti hatást találtak 7 éves kortól (van Beisterveldt és mtsai, 2003, Rietveld és mtsai 2003).

Smith és munkatársai (2001, 2002) a DRD4 exon 3 polimorfizmus hatását vizsgálva 4 éves korban a CBCL-en magasabb agresszivitást, 4 és 7 éves korban több figyelmi problémát találtak a hosszú (6-8) szemben a rövid (2-5) ismétlődés jelenlétében. Marino és munkatársai (2004) szintén a CBCL-t alkalmazva ezt az eredményt nem tudták megismételni, bár vizsgálatuk csak olvasási nehézségekkel küzdő gyermekekre korlátozódott.

A jelen vizsgálat célja a DRD4 exon 3 genotípusok és 6 éves kori viselkedési problémákra kapcsolatának elemzése. A korábbi eredmények fényében feltételeztük, hogy a DRD4 7-szeres ismétlődésű változata jelenlétében megemelkedik a figyelmi és az externalizáló viselkedési problémák pontszáma. Auerbach és munkatársai (2001) vizsgálatában kapcsolatot találtak a DRD4 genotípus és az egy éves korban megfigyelhető temperamentum aktivitási illetve figyelmi jellemzői között. Bár a Budapesti Családvizsgálatban nem találtunk hasonló összefüggést az aktivitásszint és a figyelem tartóssága temperamentum jellemzőkkel egy éves korban (Lakatos és mtsai 2003), feltételeztük, hogy az egy éves kori temperamentum vál-

tozók befolyásolhatják a DRD4 genotípus 6 éves kori viselkedési problémákra gyakorolt hatását.

## Módszer

### Résztvevők

A longitudinális Budapest Családvizsgálat (BCsV) keretében 103 időre született (BW>2500g), elsőszülött, középosztálybeli családból származó gyermeket követünk születésüktől fogva. A hat éves kori adatfelvétel során 89 családdal vettük fel a kapcsolatot, ebből 88-an egyeztek bele a genetikai mintavételbe. Két gyermeknél, epilepszia illetve ADHD miatt, gyógyszeres kezeléssel szármolt be a szülő, őket kizártuk az elemzésből. Így 51 fiú és 35 lány adatait elemeztük. A 6 éves korban alkalmazott MAWGYI-R intelligencia teszt szerint minden gyermek az átlagos vagy a feletti sávban teljesített. A vizsgálatot az MTA Pszichológiai Intézet Tudományetikai Bizottsága engedélyezte.

### Szülői beszámolók

Az aktivitásszintet és a figyelem tartóssága temperamentum jellemzőket 12 hónapos korban az anyák által kitöltött Rothbart-féle Csecsemő Viselkedési Kérdőív (Infant Behavior Questionnaire, IBQ) megfelelő skálájával becsültük (Kulcsár, kézirat). A viselkedési problémák felmérésére 6 éves korban a Gyermek Viselkedési Kérdőív (CBCL, Achenbach 1991, Gádos 1994, 1996) szülői változatát alkalmaztuk, amelyet szintén az anyák töltöttek ki. Mivel mintánk nem klinikai jellegű, ezért az alacsony értéktartományokban is változatosságot mutató nyerspontszámokat elemeztük. A gondolkodási zavar skálát gyenge pszichometriai jellemzői miatt kihagytuk az elemzésekből (Rózsa és mtsai 1999).

### Genotipizálás

A DNS-t szájnyálkahártya mintából izolálta Sasvári-Székely Mária munkacsoportja (SE Orvosi Vegytani Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézete, Boor és mtsai 2002). A DRD4 exon 3 allélváltozatok PCR amplifikációjáról a korábbiakban részletesen beszámoltak (Rónai és mtsai 2000). Az allél illetve genotípus gyakoriságok Hardy-Weinberg egyensúlyban voltak (Lakatos és mtsai 2000). Az irodalomban leggyakrabban előforduló csoportosítást alkalmazva a 7-szeres ismétlődésű változatot hordozó (7+) és nem hordozó (7-) csoportokat hasonlítottuk össze. A poli-

morfizmus funkcionális működésére vonatkozó adatok azonban nem terjednek ki minden változatra, és nem feltételezhetünk lineáris kapcsolatot az ismétlődések száma és a jelátvitel hatékonysága között (Wong és mtsai 2000). Ezért a 4-szeres ismétlődést hordozó homozigóta (4/4) és a 4- illetve 7-szeres ismétlődést hordozó heterozigóta (4/7) csoportot is összehasonlítottuk, abban a reményben, hogy így tisztább képet kapunk a 7-szeres ismétlődésű allél hatásáról. (Mintánkban csupán 4 gyermek hordozta a 7-szeres ismétlődést homozigóta formában.) Az egyes genotípus csoportok létszámát a 2. táblázatban tüntettük fel.

### Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez az SPSS 11.0 programcsomagot használtuk. Mivel a CBCL skálák nyerspontszámainak eloszlása eltért a normálistól (1. táblázat), négyzetgyök transzformációt alkalmaztunk. A skálaértékek együttjárását Pearson korrelációs együtthatóval becsültük. A skálaátlagok összehasonlítására MANOVA elemzést használtunk, amelyben a figyelmi és szociális problémák, az externalizáció, az internalizáció skálaértékek szerepeltek függő, a genotípusok és a gyermek neme független változóként. A 12 hónapos kori aktivitásszint és figyelem tartóssága kontroll változóként került az elemzésbe. A többváltozós szignifikáns hatásokat a második lépésben egyváltozós varianciaanalízissel (ANOVA) teszteltük. A hatások nagyságát <sup>2</sup> fejezi ki, amelynek konvencionális értelmezése: 0.1–kicsi, 0.3–közepes, 0.5–nagy (Cohen 1988).

### Eredmények

A CBCL skálák eloszlására vonatkozó adatokat az 1. táblázat foglalja össze. A skálák egymással gyengén korreláltak (Pearson  $r < 0,5$ ;  $p < 0,01$ ), kivéve a figyelmi problémák és externalizáció skála közötti erősebb korrelációt,  $r = 0,68$ ;  $p < 0,01$ . A CBCL skálák közül az externalizáció mutatott gyenge, pozitív irányú összefüggést a 12 hónapos kori aktivitásszinttel,  $r = 0,22$ ;  $p = 0,05$ . A 12 hónapos kori figyelem tartóssága gyenge, negatív irányú összefüggést mutatott a szociális, figyelmi és externalizáció skálákkal ( $-0,2 > r > -0,3$ ;  $p < 0,05$ ): minél kitartóbb figyelemmel jellemezte az anya gyermekét 12 hónaposan, annál kevesebb viselkedési problémáról számolt be 6 éves korban.

1. táblázat. A CBCL skálák leíró statisztikái

CBCL skála	Min	Max	Átlag	Szórás	Ferdesség (SE=0,26)	Csúcsosság (SE=0,51)
Szociális problémák	0	7	2,1	1,8	0,9	-0,1
Figyelmi problémák	0	17	3,8	2,9	1,5	3,9
Internalizáció	0	25	9,1	5,7	0,3	-0,3
Externalizáció	2	34	13,7	8,2	0,5	-0,5

A CBCL skálák átlagait a DRD4 exon 3 genotípusok és nemek szerinti bontásban a 2. táblázat foglalja össze.

Az első MANOVA-ban a nem és a DRD4 exon 3 genotípus, 7+ vs. 7- csoportosításban szerepelt független változóként. Szignifikáns többváltozós nemi főhatás jelentkezett, Hotelling  $T=0,22$ ;  $F(4,77)=4,22$ ;  $p<0,01$ ;  $\eta^2=0,21$ . A DRD4 genotípus hatása nem volt szignifikáns, Hotelling  $T=0,07$ ;  $F(4,77)=1,36$ ;  $p=0,25$ . Sem a 12 hónapos kori aktivitásszint, sem a figyelem tartóssága kontrollváltozók nem befolyásolták szignifikánsan a CBCL skálákat, aktivitásszint: Hotelling  $T=0,07$ ;  $F(4,77)=1,41$ ;  $p=0,24$ ; figyelem tartóssága: Hotelling  $T=0,08$ ;  $F(4,77)=1,49$ ;  $p=0,21$ .

A többváltozós nemi főhatást az externalizáció és a figyelmi problémák skálán megjelenő különbség okozta, externalizáció:  $F(1,85)=5,43$ ;  $p=0,02$ ;  $\eta^2=0,06$ ; figyelmi problémák:  $F(1,85)=13,06$ ;  $p<0,01$ ;  $\eta^2=0,14$ . A fiúk esetében több problémáról számoltak be az anyák, mint a lányoknál. Bár a többváltozós elemzés nem jelzett DRD4 főhatást, az ANOVA szerint az externalizáció skálán szignifikáns, míg az internalizáció skálán tendencia szintű hatás jelentkezett, externalizáció:  $F(1,85)=4,39$ ;  $p=0,04$ ;  $\eta^2=0,05$ ; internalizáció:  $F(1,85)=3,20$ ;  $p=0,08$ ;  $\eta^2=0,04$ . Mindkét skála esetében a problémapontszám a 7-szeres ismétlődés hiányában növekedett meg.

A 7+ és 7- csoportok heterogenitása miatt (ld. fent), a második MANOVA-ban a nem és a DRD4 exon 3 genotípus, 4/4 vs. 4/7 felosztásban szerepelt független változóként. Szignifikáns többváltozós nem és DRD4 genotípus főhatásokat találtunk, nem: Hotelling  $T=0,19$ ;  $F(4,50)=2,48$ ;  $p=0,05$ ;  $\eta^2=0,63$ ; DRD4: Hotelling  $T=0,37$ ;  $F(4,50)=4,59$ ;  $p<0,01$ ;  $\eta^2=0,27$ . A kontrollváltozók hatása itt sem volt szignifikáns, aktivitásszint: Hotelling  $T=0,10$ ;  $F(4,50)=1,24$ ;  $p=0,31$ ; figyelem tartóssága: Hotelling  $T=0,14$ ;  $F(4,50)=1,80$ ;  $p=0,14$ .

A többváltozós nemi főhatást, mint a 7+ vs. 7- felosztásban az externalizáció és a figyelmi problémák skálán megjelenő különbség okozta, externalizáció:  $F(1,58)=7,71$ ;  $p<0,01$ ;  $\eta^2=0,13$ ; figyelmi problémák:  $F(1,58)=4,31$ ;  $p<0,01$ ;  $\eta^2=0,14$ . Az immár szignifikáns többváltozós DRD4 főhatás immár az externalizáció és az internalizáció skálakon megjelenő különbségekből adódott externalizáció  $F(1,58)=6,94$ ;  $p=0,01$ ;  $\eta^2=0,11$ ; internalizáció:  $F(1,58)=5,47$ ;  $p=0,03$ ;  $\eta^2=0,09$ . A 4/4 genotípust hordozó gyermekek átlagos probléma pontszáma mindkét skálán magasabb volt, mint a 4/7 genotípus csoport esetében.

## Megbeszélés

A jelen vizsgálatban a nem és a DRD4 exon 3 genotípusok hatását elemeztük a 6 éves kori viselkedési problémák vonatkozásában. A szakirodalmi adatoknak megfelelően az externalizáció és a figyelmi problémák skálán a fiúk magasabb pontszámot értek el (Gádoros 1996, Bongers 2003). Kimutattuk továbbá a DRD4 szignifikáns hatását az externalizáció és internalizáció skálákra a 12 hónapos kori temperamentum jellemzők kontrollálása mellett. A kapott DRD4 hatást tehát nem az aktivitásszintben és figyelem tartósságában korán megfigyelhető egyéni különbségek közvetítik.

Az externalizáció esetében – mindkét genotípus csoportosítás esetén – a 7-szeres ismétlődést

2. táblázat.

CBCL skálák átlagai DRD4 exon 3 genotípusok és nemek szerinti bontásban

DRD4genotípus	Nem	Szociális problémák	Figyelmi problémák	Internalizáció	Externalizáció
7+	fiú (n=20)	2,2 (1,8)	4,2 (3,8)	7,4 (6,1)	14,2 (9,0)
	lány (n=15)	1,8 (1,7)	2,2 (1,8)	8,6 (5,7)	8,4 (5,5)
7-	fiú (n=31)	2,5 (1,9)	5,1 (2,5)	10,1 (6,1)	16,6 (7,9)
	lány (n=20)	1,8 (1,5)	2,6 (2,3)	9,7 (4,5)	12,6 (7,8)

Zárójelben a szórást tüntettük fel

nem hordozó csoport átlaga emelkedett meg a 7-szeres ismétlődést hordozó csoporthoz viszonyítva. Az internalizáció esetében hasonló tendenciát láthatunk az átlagokban, de a hatás csak a 4/4 vs. 4/7 genotípusú gyermekek részmintájában szignifikáns. A figyelmi problémák esetében a DRD4 szignifikáns hatását nem tudtuk kimutatni, bár az átlagok itt is a 7-szeres ismétlődés hiányában növekedtek meg. A korábbi vizsgálatoknak (Smith és mtsai 2001, 2002) ellentmondó eredmények magyarázatára több lehetőség kínálkozik.

Míg a 7-szeres ismétlődés jelenléte enyhén emeli az ADHD kockázatát (Faraone és mtsai 2005), a neuropszichológiai tesztekkel mért kvantitatív fenotípusokat is alkalmazó kutatások nem találtak gyengébb figyelmi teljesítményt a 7-szeres ismétlődés jelenlétében (Langley és mtsai 2004, Manor és mtsai 2002). Swanson és munkatársai (2000) ADHD mintában a várakozással szemben a 7-szeres ismétlődés hiányában találtak gyengébb figyelmi teljesítményt. Nem klinikai, felnőtt mintán Fossella és munkatársai (2002) a 4-szeres ismétlődésű változat jelenlétében találtak kevésbé hatékony figyelmi teljesítményt az Attention Network Task teszten. A DRD4 génben ismétlődő szekvenciák szerkezetének illetve a környező polimorfizmusoknak a vizsgálata arra enged következtetni, hogy a 7-szeres ismétlődésű változat evolúciós értelemben új keletű, és elterjedése pozitív szelekció eredménye lehet (Ding és mtsai 2001, Wang és mtsai 2004). Az ADHD és DRD4 exon 3 kapcsolatáról alkotott képet tovább árnyalja, hogy ritka szekvencia variánsok nagyobb gyakorisággal fordulnak elő ADHD-val élő gyermekek között (Grady és mtsai 2003).

A DRD4 és az agresszív illetve szabályszegő magatartás kapcsolatára vonatkozóan kevesebb publikáció áll rendelkezésre, mint a figyelemhez kapcsolódó kvantitatív jellemzők esetében. Smith és munkatársai (2001) a CBCL-t alkalmazva a DRD4 exon 3 polimorfizmus hosszú alléljainak jelenlétében magasabb agresszivitást mértek 4 éves korban, de laboratóriumi megfigyelés ezt nem támasztotta alá. Két független vizsgálatban

nem kaptak DRD4 főhatást az externalizáció esetében (Marino és mtsai 2004, Nobile és mtsai 2004). Nobile és munkatársai vizsgálatában 10-14 éves, 606 fős nem klinikai mintán a 7-szeres ismétlődésű csoportban megemelkedett externalizáció pontszámot találtak, de csak a szerotonin transzporter gén egyik polimorfizmusának, az 5-HTTLPR rövid változatának hiányában. Bár a BCsV mintáján az 5-HTTLPR homozigóta genotípusok ritka előfordulása miatt a két gén interakciója nem vizsgálható megbízhatóan, sem 5-HTTLPR főhatást, sem interakcióra utaló elmozdulást nem tapasztaltunk az átlagokban (nem publikált adat).

A jelen vizsgálat eredményeit a viszonylag alacsony elemszám miatt óvatosan kell kezelnünk. Feltételezhetjük, hogy egy-egy génpolimorfizmus csekély mértékben járul hozzá a kvantitatív jellemzők kialakításához, így a statisztikai erő növeléséhez nagyobb elemszám szükséges (Munafo és mtsai 2003). Az externalizáló és figyelmi problémák kialakulásában a genetikai hatások mellett köztudottan szerepet játszanak környezeti tényezők is (van Beisterveldt és mtsai 2003, Rietveld és mtsai 2003), amelyek nemcsak függetlenül, de egymással interakcióban is hatnak a viselkedési problémákra (Caspi és mtsai 2002). Ezért további célkitűzéseink között szerepel a 6 éves kori kötődési minőség és a negatív életesemények bevonása az elemzésbe a genetikai és környezeti hatások interakciójának feltérképezése céljából.

#### Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti a BCsV-ban résztvevő családokat, valamint Vargha Andrászt a CBCL skálaértékek kiszámolásában, Gráf Rózst és Kovács Annát az intelligencia tesztek felvételében és kiértékelésében nyújtott közreműködésükért. A kutatást a NKFP 1A/0008/2002 pályázati forrása támogatta.

#### Levelezési cím:

*Birkás Emma*

*MTA Pszichológiai Kutatóintézet, Szociális  
Fejlődéslélektani Csoport  
Budapest, 1132 Victor Hugo u. 18-22.  
e-mail: emma@mtapi.hu*

#### REFERENCES

Achenbach TM (1991) Manual for the Child Behavior Checklist/ 4-18 and 1991 Profile. Bd: Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry, 1991.  
Achenbach TM, Howell CT, McConaughy SH, et al. Six-year pre-

dictors of problem behavior in a national sample of children and youth. II. Signs of disturbance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 488-498.  
Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopa-

mine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995; 65:1157-1165.  
Auerbach JG, Faroy M, Ebstein R, Kahana M, Levine J. The association of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLPR) with temperament in 12-month-old infants. *J*

- Child Psychol. Psychiatry 2001; 42: 777-783.
- Bongers IL, Koot HM, van der Ende J, Verhulst FC. The normative development of child and adolescent problem behavior. *J. Abnorm. Psychol.* 2003; 112: 179-192.
- 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* 2002; 9: 793-797.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851-854.
- Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK. The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum. Genet.* 1996; 98: 91-101.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* Erlbaum, Hillsdale, N.J., 1988.
- Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd RJ, Kidd KK, Flodman P, et al. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 309-314.
- Edelbrock C, Rende R, Plomin R, Thompson LA. A twin study of competence and problem behavior in childhood and early adolescence. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1995; 36: 775-785.
- Faraone SV, Doye AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 1052-1057.
- Faraone SV, Perlis RH, Doye AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol. Psychiatry* 2005 (in press)
- Fossella J, Sommer T, Fan J, Wu Y, Swanson JM, Pfaff DW, Posner MI. Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neuroscience* 2002; 3:14.
- Gáboros J. Mentális egészség/betegség vizsgálata gyermekkorban és a minősítést befolyásoló tényezők. Kandidátusi ért. Budapest, 1994.
- Gáboros J. Szociodemográfiai rizikótényezők vizsgálata gyermek viselkedési kérdőív alkalmazásával. *Psychiat. Hung.* 1996; 11: 147-166.
- Grady DL, Chi H-C, Ding Y-C, Smith M, Wang E, Schuck S, Flodman P, Spence MA, Swanson JM, Moyzis RK. High prevalence of rare dopamine receptor D4 alleles in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 536-545.
- Hay D, McStephen M, Levy F. Introduction to the genetic analysis of attention disorder, in: Levy F, Hay D. (Eds), *Attention, Genes and ADHD.* Brunner-Routledge, East Sussex, 2001; pp. 7-34.
- Hudziak JJ, van Beisterveldt CEM, Bartels M, Rietveld MJH, Rettew DC, Derks EM, Boomsma DI. Individual differences in aggression: Genetic analyses by age, gender and informant in 3-, 7-, and 10-year old Dutch twins. *Behav. Genet.* 2003; 33: 575-589.
- Hudziak JJ, Althoff RR, Derks EM, Faraone SV, Boomsma DI. Prevalence and genetic architecture of Child Behavior Checklist – Juvenile bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 2005 (in press)
- Kulcsár Zs. Csecsemő Viselkedési Kérdőív. (kézirat)
- Lakatos K, Toth I, Nemoda Z, Ney K, Sasvari-Szekely M, Gervai J. Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization. *Mol. Psychiatry* 2000; 5: 633-637.
- Lakatos K, Nemoda Z, Birkas E, Ronai Z, Kovacs E, Ney K, Toth I, Sasvari-Szekely M, Gervai J. Association of the D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphisms with infants' response to novelty. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 90-97.
- Langley K, Marshall L, van der Bree M, Thomas H, Owen M, O'Donovan M, Thapar A. Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 133-138.
- Manor I, Tyano S, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, Ebstein RP. The short DRD4 repeats confer risk to attention deficit hyperactivity disorder in a family-based design and impair performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 790-794.
- Marino C, Vanzin L, Giorda R, Frigerio A, Lorusso ML, Nobile M, Molteni M, Battaglia M. An assessment of transmission disequilibrium between quantitative measures of childhood problem behaviors and DRD2/Taq1 and DRD4/48bp-repeat polymorphisms. *Behav. Genet.* 2004; 34: 495-502.
- Munafo MR, Clark TG, Moore LR, Payne E, Walton R. Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 471-484.
- Nobile M, Giorda R, Marino C, Battaglia M, Pastore V, et al. Externalizing behavior problems in early adolescents are modulated by DRD4 exon III and 5-HTTLPR variants. *Am. J. Med. Genet. Part B* 2004; 130B:120.
- Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HHM. The dopamine D4 receptor: one decade of research. *Europ. J. Pharmacol.* 2000; 405: 303-327.
- Rietveld MJH, Hudziak JJ, Bartels M, van Beisterveldt CEM, Boomsma DI. Heritability in attention problems in children: I. Cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *Am. J. Med. Genet. Part B* 2003; 117B: 102-113.
- Ronai Zs, Guttman A, Nemoda Zs, Staub M, Kalasz H, Sasvari-Szekely M. Rapid and sensitive genotyping of dopamine D4 receptor tandem repeats by automated ultra-thin-layer gel electrophoresis. *Electrophoresis* 2000; 21: 2058-2061.
- Rózsa S, Gáboros J, Kő N. A Gyermekviselkedési Kérdőív diagnosztikai megbízhatósága és a több információforráson alapuló jellemzések sajátosságai. *Psychiat. Hung.* 1999; 14: 375-392.
- Smith LA, Fox NA, Perez-Edgar K, Hu S, Hamer DH. Association of DRD4 with attention problems in normal childhood development. *Psychiatr. Genet.* 2001; 11: 25-29.
- Smith LA, Fox NA, Rubin KH, Hu S, Hamer DH. Molecular genetics of shyness and aggression in preschoolers. *Pers. Individ. Dif.* 2002; 33: 227-238.
- Swanson JM, Oosterlaan J, Murias M, Schuck S, Flodman P, Spence MA et al. Attention deficit/ hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal perfor-

- mance on critical neuropsychological tests of attention. PNAS 2000; 97: 4754-4759.
- van Beisterveldt CEM, Bartels M, Hudziak JJ, Boomsma DI. Causes of stability of aggression from early childhood to adolescence: A longitudinal genetic analysis in Dutch twins. Behav. Genet. 2003; 33: 591-605.
- Watts VJ, Vu MN, Wiens BL, Jovanovic V, Van Tol HHM, Neve KA. Short- and long-term heterologous sensitization of adenylyl cyclase by D4 dopamine receptors. Psychopharmacology 1999; 141: 83-92.
- Wang E, Ding JC, Flodman P, Kidd JR, Kidd KK, Grady DL, Ryder OA, Spence MA, Swanson JM, Moyzis RK. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. Am. J. Hum. Genet. 2004; 74: 931-944.
- Wong AHC, Buckle CE, Van Tol HHM. Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? Europ. J. Pharmacol. 2000; 410: 183-203.