

Korai idegfejlődési és temperamentum jellemzők a gyermekkori kezdetű depresszióban

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Kapornai Krisztina

Szegedi Tudományegyetem

ÁOK Gyermekklinika Gyermekpszichiátriai Osztály

Klinikai Orvostudomány Doktori Iskola- Kísérletes és Klinikai Idegtudomány

Témavezető:

Dr. Vetró Ágnes Ph.D

Egyetemi docens, az orvostudományok kandidátusa

Szeged

2009

Szegedi Tudományegyetem
ÁOK Gyermekklinika Gyermekpszichiátriai Osztály
Klinikai Orvostudomány Doktori Iskola- Kísérletes és Klinikai Idegtudomány

**Korai idegfejlődési és temperamentum jellemzők a gyermekkori
kezdetű depresszióban**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Kapornai Krisztina

Hivatalos bírálók:

**Dr. habil Barabás Katalin, Ph.D.,
az orvostudományok kandidátusa,
intézetvezető egyetemi docens
Dr. Balázs Judit, Ph.D., főorvos**

Bíráló Bizottság elnöke:

**Prof. Dr. Sztriha László, Ph.D.,
az MTA doktora**

Bíráló Bizottság tagjai:

**Dr. Temesvári Beáta,
az orvostudományok kandidátusa,
Dr. Boncz István, egyetemi docens
az orvostudományok kandidátusa,**

Szeged

2009

Bevezetés

A korai kezdetű major depresszió betegség (MDD) mind az egyén, mind a társadalom számára súlyos megterhelést jelentő kórkép, hiszen gyakorta okoz jelentős mértékű funkcióromlást az iskolai teljesítmény és a kortárskapcsolatok területén, valamint emelkedett rizikót jelent a szerfogyasztás és az öngyilkos magatartás kialakulására. Epidemiológiai kutatások alapján a major depresszió serdülőkor előtti előfordulási gyakorisága 1-2%, míg a kórkép a serdülők 3-8%-át érinti. A depresszió kialakulásában szerepet játszó rizikótényezők vizsgálata így nagy jelentőségű, hiszen ezek azonosítása és lehetséges hatásmechanizmusuk megismerése hozzásegítheti a szakembereket a hatékony kezelési stratégiák és a korai prevenció kidolgozásához.

Az irodalom nagyszámú egyéni, családi és környezeti tényező szerepét vizsgálta a depresszív tünetek, illetve depresszió betegség kialakulásában. Úgy tűnik, hogy az egyéni tényezők közül a neurobiológiai és fizioiógiai szabályozási folyamatok mellett lényeges szerepet játszik a temperamentum és az érzelmi reguláció. A családi tényezők mind genetikai, mind pszichoszociális faktorok révén közvetíthetik a betegségre való érzékenységet, míg a környezeti hatások - mint a korai fejlődést befolyásoló eltérések (perinatális komplikációk, elhanyagolás) - és a későbbi negatív életesemények (vesztesség, szülők válása) direkt, vagy az egyéni és családi faktorokkal való kölcsönhatás révén emelik a betegség kialakulásának rizikóját.

Jelen kutatásomban elsősorban olyan, a gyermekkori major depresszió kialakulásában szerepet játszó korai neurodevelopmentális eltérésekkel (perinatális problémák, nehéz korai temperamentum, megkésett motoros fejlődés) foglalkozom, melyek elsősorban az egyéni érzékenység mutatói és korai életkorban könnyen megfigyelhetőek. Ezek jobb megismerése lehetőséget biztosíthat a betegségre való fogékonyság korai jeleinek észlelésére. A szakirodalomban számos összehasonlító vizsgálat bizonyítja a perinatális eltérések, továbbá a megkésett pszichomotoros fejlődés szerepét a felnőttkori depresszió kialakulásában. További adatok vannak arra vonatkozóan, hogy felnőtt depressziósok körében, akiknél a depresszió gyermekkori kezdetű volt, nagyobb arányban szerepeltek a perinatális problémák és a megkésett motoros fejlődés, mint azoknál, akiknél a depresszió első megjelenése a felnőtt korra volt tehető.

A temperamentum tekintetében kiemelendő, hogy számos a temperamentumot nem azonosan definiáló, azt más-más dimenziókban értelmező elmélet egybehangozóan állítja, hogy a

temperamentum az egyén veleszületett, biológiailag determinált viselkedési tendenciája, mely már csecsemőkorban megfigyelhető. A kutatási eredmények abban a tekintetben is egybehangzóak, hogy bár a genetikai meghatározottság mellett a megfigyelhető temperamentumot számos további tényező (korai betegség, perinatális problémák, szülői attitűd, tanult magatartásformák) - sőt visszacsatolás útján, maga a gyermek adott esetben nehéz temperamentumának hatása a környezetre- is befolyásolja, az élet során viszonylagos állandóságot mutat. A korai nehéz temperamentum (alvási, étkezési ritmus irregularitása, nehéz megnyugtathatóság, megnövekedett reaktivitás, gyakori sírás) összefüggést mutat a későbbi pszichopatológiával, ezen belül a gyermekkori internalizáló (szorongásos és depresszív) tünetekkel és kórképekkel. Több tanulmány számol be például a csecsemőkori és kisgyermekkori alvási, étkezési problémák és a nehéz megnyugtató szerepéről a későbbi depressziós tünetek és major depressziós zavar, valamint a depresszióval leggyakrabban komorbid szorongásos tünetek kialakulásában.

A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján tehát elmondható, hogy a korai idegfejlődési tényezők és a nehéz temperamentum szerepet játszhat a major depresszió kialakulásában, azonban igen limitált az olyan kutatások száma, melyek major depressziós gyermekek csoportjának akár keresztmetszeti vagy akár összehasonlító vizsgálata alapján számolnak be erre vonatkozó eredményekről. Fontos kiemelni továbbá, hogy a tudományos bizonyítékok többféle rizikótényező interaktív hatását támasztják alá a MDD etiológiájában. Így a neurodevelopmentális és korai temperamentum tényezők gyermekkori kezdetű depresszió kialakulásában játszott szerepének vizsgálata során elengedhetetlen olyan egyéb faktorok (nem, életkor, szocioökonómiai státusz, egyéb szülői tényezők) figyelembe vétele, melyek feltételezhetően befolyásolják az egyén depresszióra való érzékenységét, vagy a korai rizikótényezők és a későbbi internalizáló pszichopatológia közötti kapcsolatot.

Célkitűzések és hipotézisek

Major depresszív zavarban szenvedő gyermekeket vizsgáltam annak tanulmányozása céljából, hogy vajon különböznek-e közösségi kontroll populációval és nem depressziós testvéreikkel összehasonlítva a korai neurodevelopmentális és temperamentum tényezők tekintetében. További célom volt a korai fejlődési és temperamentumbeli eltérések tisztán MDD, valamint egyéb internalizáló kórképekkel (dysthymia, szorongás) komorbid MDD megjelenésének idejére és súlyosságára gyakorolt hatásának vizsgálata. Hipotéziseim:

1.a) a perinatális problémák, a megkésett motoros fejlődés és a korai nehéz temperamentum gyakoribb a gyermekkori kezdetű depresszióban szenvedő gyermekek csoportjában a közösségi kontroll csoporthoz viszonyítva.

1.b) a perinatális problémák, a megkésett motoros fejlődés és a korai nehéz temperamentum gyakoribb a gyermekkori kezdetű depresszióban szenvedő gyermekek csoportjában a nem depressziós testvérekhez viszonyítva.

2.a) a perinatális problémák, a megkésett motoros fejlődés és a korai nehéz temperamentum hajlamosít a gyermekkori kezdetű depresszió koraiabb és súlyosabb megjelenésére.

2.b) a stabil, két-szülős családi háttér védő tényező, mely csökkenti a korai neurodevelopmentális és temperamentum eltérések MDD koraiabb megjelenésre hajlamosító hatását.

3.) Tekintve, hogy az általam vizsgált korai tényezők hatása feltehetően nem specifikus a depresszióra, feltételeztem azt is, hogy a perinatális problémák, a megkésett motoros fejlődés és a korai nehéz temperamentum hajlamosít az internalizáló kórképek (MDD, vagy dysthymiával és/vagy szorongással komorbid MDD) koraiabb és súlyosabb megjelenésére.

Módszerek

Beteganyag

Az általam vizsgált beteganyag a Gyermekkori Depresszió Rizikótényezői Kutatás (COD tanulmány) (NIMH pályázat #MH056193) beteganyagából származik. Kutatásom első részében major depressziós gyermekek csoportjait (depressziós csoport 1., 2.) hasonlítottam eset-kontroll vizsgálati elrendezésben (eset-kontroll tanulmány I., II.) nemre és életkorra egyeztetett közösségi kontroll populációhoz, majd depresszió szempontjából nem érintett testvéreikhez.

I. Eset-kontroll vizsgálat

Az **1. depressziós csoportba** 648 gyermek került, akik a COD tanulmány során depressziósnak bizonyultak és 15 éves vagy annál fiatalabbak voltak (45,68% lány, átlagéletkor: $1,69 \pm 2,03$; anyai átlagéletkor: $36,57 \pm 5,16$; egy háztartásban élők száma: $4,63 \pm 1,15$). A **közösségi kontroll csoport** 45,68%-a volt lány és az átlagos életkoruk $11,69 \pm 2,03$ év volt (anyai átlagéletkor: $38,29 \pm 5,05$; egy háztartásban élők száma: $4,28 \pm 0,87$).

II. Eset-kontroll vizsgálat

A nem érintett testvérekhez hasonlított depressziós minta (**2. depressziós csoport**) 95 főből állt (49,50% lány; átlagéletkor: $11,35 \pm 1,80$; anyai átlagéletkor: $37,81 \pm 4,10$; egy háztartásban élők száma: $4,95 \pm 1,50$). A **nem depressziós testvérek csoportjába** 97 fő került, akiknek 52,60%-a volt lány, átlagéletkoruk $18,30 \pm 1,30$ év volt (anyai átlagéletkor: $40,87 \pm 4,30$; egy háztartásban élők száma: $4,79 \pm 1,50$).

Keresztmetszeti vizsgálat

Tanulmányom fő részében major depressziós gyermekeket vizsgáltam (**depressziós csoport 3.**) a korai fejlődési eltérések és nehéz temperamentum hatását kutatva a MDD és komorbid internalizáló kórképek megjelenési időpontjára és súlyosságára. Ebbe a mintába 371 gyermek került beválasztásra (45,28% lány; átlagéletkor: $11,70 \pm 2,00$, anyai átlagéletkor: $36,50 \pm 5,1$).

A depressziós csoportok és a nem érintett testvérek a Gyermekkori kezdetű depresszió rizikótényezői kutatás alanyai közül került ki. A kutatás során 23 magyarországi gyermek- és ifjúságpszichiátriai intézmény (gondozó, ambulancia és osztály) új betegeinek szűrése történt a depresszió szempontjából. A beválasztási kritériumok között szerepelt a vizsgálat időpontjában vagy korábban zajló depressziós epizód, a 7 és 15 év közötti életkor és a biológiai anya elérhetősége. A depressziós tüneteket mutató gyerekek két részes diagnosztikus interjúval vettek részt. A major depresszió jelenlétét félig-strukturált interjúval DSM IV kritériumok alapján állítottuk fel.

A közösségi populációs minta Szeged, Győr és a környező kistelepülések általános iskoláiból származik. A kérdőíveket a szülők otthon, a gyermekek az iskolában töltötték ki.

Mérőeszközök

Interview Schedule for Children and Adolescents – Diagnostic Version (ISCA-D): A pszichiátriai diagnózis felállítása félig-strukturált diagnosztikus interjúval történt DSM IV kritériumok szerint. Az interjú mind a „jelen”, mind a múltbeli diagnózisokat feltárja, tünetenként kikérdezi, végül az idő- és tüneti kritériumokat figyelembe véve állítja fel a diagnózist. Az interjút az anyával, majd azután a gyermekkel is felvételre került. A végső diagnózist és a kórképek megjelenési időpontjait két független szakorvos állapította meg az interjúkészítő véleménye és a rendelkezésre álló összes dokumentáció (orvosi jelentések, narratív) alapján. A depresszió súlyosságának megállapítására a 15 depressziós tünetre adott pontszámok összege szolgált (0-30 pont).

General Information Sheet (GIS): A GIS egy olyan strukturált kérdőív, mely a demográfiai adatok, a perinatalális anamnezis, a korai fejlődéstörténet, a motormentális fejlődés, valamint a családi anamnezis és egyéb életesemények megismerését szolgálja. A válaszadó a legtöbb esetben az anya volt. A közösségi populációs mintában a kérdőív önkitöltős változatát (SR-GIS) alkalmaztam. A vizsgálat során a GIS és SR-GIS alapján egy fejlődési skálát (9 változóból álló; 0-9 pont) és ezen belül 3 alskálát (perinatális skála:0-4; nehéz temperamentum skála: 0-3; megkésett motoros fejlődés skála:0-2) hoztam létre. A kérdőív lehetőséget nyújt továbbá, a gyermek élete során történt szülő-gondozó változások követésére, mely alapján vizsgálatomhoz egy „teljes család” változót hoztam létre. A teljes családnak tekintettük, ha a gyermek 0-4 éves koráig a szüleivel élt, ez idő alatt nem történt gondozó váltás.

Child Depression Inventor-Short form (CDI): A közösségi kontroll mintában a gyermekek depressziós tüneteit a CDI kérdőív rövid változatával mértem fel. A teszt 10 itemből áll, a válaszok 0-2 pontos skálán értékelhetőek. A teljes pontszám 0 és 20 között lehet. A közösségi kontroll csoport kiválasztásánál kizárásra kerültek azok a gyermekek, akiknél a Rövid CDI 7-es határérték pont felett volt.

Statisztikai vizsgálat

Az adatok értékelése SPSS(13.0) és SAS statisztikai programokkal történt. Minden adat normális eloszlást mutatott. A statisztikai próbák eredményét $p < 0.05$ esetén tekintettem szignifikánsnak.

Eredmények

I. Eset-kontroll vizsgálat: 1. depressziós minta és a közösségi kontroll minta összehasonlítása

A depressziós csoportban (N=648) mind a perinatális eltérések (születési súly, születési idő, szülés alatti komplikáció, speciális kezelés a szülést követően), mind a nehéz temperamentumra utaló eltérések (alvási, étkezési problémák, nehéz megnyugtathatóság), mind a megkésett motoros fejlődésre utaló eltérések (későn kezdett állni, járni, beszélni) szignifikánsan nagyobb arányban voltak jelen, mint a közösségi kontroll csoportban (N=648). Továbbá mindhárom alskála pontszáma is szignifikánsan magasabb volt a depressziós csoportban (1. Táblázat). A megkésett motoros fejlődés skála átlagpontszáma a depressziós fiúknál volt a legmagasabb. A többváltozós Ancova modellben, a pszichoszociális változókra

kontrollálva is, a depresszió mindhárom alskálával szignifikáns összefüggést mutatott. Ez az összefüggés a nemek szerinti vizsgálatban is szignifikáns volt.

1. Táblázat: A korai neurodevelopmentális eltérések aránya az 1. depressziós csoportban és a közösségi kontroll csoportban.

	Depressziós csoport 1. (N=648)			Közösségi kontroll (N=648)		
	Igen válasz aránya		Skála érték átlag (SD)	Igen válasz aránya		Skála érték átlag (SD)
Változók	N	%		N	%	
<u>Perinatális probléma skála</u>			0,76 (0,99)*			0,57 (0,88)
koraszülés/túlhordás	90	13,89		81	12,50	
szülési komplikáció	151	23,30*		104	16,05	
születési alacsony/túlsúly	135	20,83*		115	17,75	
speciális kezelés születés után	117	18,06*		75	11,57	
<u>Korai nehéz temperamentum skála</u>			0,78 (0,92)*			0,29 (0,60)
étkezési problémák	139	21,52*		83	12,81	
alvási problémák	187	28,90*		72	11,11	
nehéz megnyugtató	185	28,59*		34	5,25	
<u>Megkésett motoros fejlődési skála</u>			0,23 (0,51)*			0,10 (0,34)
megkésett járás	58	8,95*		22	3,40	
megkésett beszéd	97	14,97*		46	7,10	
<u>Neurodevelopmentális skála (0-9)</u>			1,78 (1,58)*			0,99 (1,21)

* $p \leq 0,001$.

Pearsons's korrelációs módszerrel mind a depressziós, mind a kontroll csoportban szignifikáns (p minden esetben kisebb 0,05) korreláció mutatkozott a perinatális és a temperamentum skálák között (MDD csoport: $r=0,13$ és kontroll csoport: $r=0,11$);, valamint a perinatális és a megkésett motoros fejlődési skála között (MDD csoport: $r=0,08$ és kontroll csoport: $r=0,14$).

II. Esett-kontroll vizsgálat: depressziós minta 2. és a nem érintett testvérek összehasonlítása

A depressziós csoport (N=95) a II. összehasonlító vizsgálatban csak a nehéz korai temperamentum skálán és ezen skála két változójának tekintetében különbözött szignifikánsan a nem depressziós testvérektől (2. Táblázat). A többváltozós modellben a depresszió és a nehéz korai temperamentum skála mutatott szignifikáns összefüggést, továbbá szignifikáns depresszióXnem interakció mutatkozott ugyanezen skála tekintetében.

2. Táblázat: A korai neurodevelopmentális eltérések aránya a 2. depressziós csoportban és a nem depressziós testvérek csoportban.

	Depressziós csoport 2. (N=95)		Nem depressziós testvérek >18év (N=97)			
	Igen válasz aránya		Skála érték átlag (SD)	Igen válasz aránya		Skála érték átlag (SD)
Változók	N	%		N	%	
<u>Perinatális probléma skála</u>			0,54 (0,79)			0,67 (0,83)
koraszülés/túlhordás	9	9,50		9	9,30	
szülési komplikáció	19	20,2		17	17,5	
születési alacsony/túlsúly	11	11,6		20	20,6	
speciális kezelés születés után	15	15,8		19	19,8	
<u>Korai nehéz temperamentum skála</u>			0,62 (0,81)*			0,37 (0,88)
étkezési problémák	15	15,8		14	14,4	
alvási problémák	18	18,9*		9	9,3	
nehéz megnyugtató	26	27,4**		13	13,4	
<u>Megkésett motoros fejlődési skála</u>			0,23 (0,47)			0,18 (0,46)
megkésett járás	8	8,4		5	5,2	
megkésett beszéd	14	14,7		12	12,4	
<u>Neurodevelopmentális skála (0-9)</u>			1,39 (1,28)			1,22 (1,18)

* p ≤ 0,05. ** p ≤ 0,01.

Korai neurodevelopmentális eltérések hatása az MDD és az internalizáló kórképek megjelenésének idejére és súlyosságára

A 3. táblázat mutatja a korai fejlődési és temperamentum eltérések arányát a 3. depressziós csoportban.

3. Táblázat: A korai neurodevelopmentális eltérések aránya a 3. depressziós csoportban (N=371)

Változók	Igen válasz aránya		Skála érték
	N	%	Átlag (SD)
<u>Perinatális probléma skála</u>			0.72 (.98)
koraszülés/túlhordás	47	12.7%	
szülési komplikáció	79	21.3%	
születési alacsony/túlsúly	70	18.9%	
speciális kezelés születés után	73	19.7%	
<u>Korai nehéz temperamentum skála</u>			0.87 (.97)
étkezési problémák	88	23.9%	
alvási problémák	118	31.9%	
nehéz megnyugtató	119	32.2%	
<u>Megkésett motoros fejlődési skála</u>			0.20 (.48)
megkésett járás	30	8.1%	
megkésett beszéd	46	12.4%	

A vizsgált változók és korai fejlődési skálák, valamint az egyéb befolyásoló tényezők közül, a végső többváltozós Cox regressziós modell alapján a nehéz temperamentum (Hazard ratio: 5,88; 95% CI:2,05; 16,83) és a fiú nem (Hazard ratio: 1,75; 95% CI:1,41; 2,17) jelentett emelkedett rizikót a korábbi MDD és a korábbi MDD és dysthymia és/vagy szorongás komorbid pszichopathológia megjelenésére (Hazard ratio:4,07; 95%CI:1,80; 9,20 a nehéz temperamentum és Hazard ratio: 1,36; 95% CI:1,10; 1,68 a fiú nem tekintetében). Továbbá temperamentumXteljes család és temperamentumXidő interakció igazolódott mind az MDD, mind az internalizáló pszichopathológia korábbi megjelenésével szignifikáns összefüggésben. Vagyis azoknál a gyermekeknél, akiknél korai életkorban (4 éves kor előtt) történt változás a szülők/gondviselők személyében és nehéz temperamentum is megfigyelhető volt, hamarabb jelentkezett az első depressziós epizód vagy komorbiditás esetén az elsőként jelentkező internalizáló kórkép, mint azoknál, akik teljes családban éltek. Az életkor előre

haladtával a nehéz temperamentum hatása az MDD vagy komorbid MDD és dysthymia és/vagy szorongás korábbi megjelenésére csökkent.

A vizsgált független változók egyike sem mutatott összefüggést az első depressziós epizód súlyosságával.

Megbeszélés

Eredményeim a felnőtt depressziós betegek vizsgálataival egybehangzóak, és további bizonyítékot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy a különböző korai neurodevelopmentális és temperamentum eltérések nem csak a gyermekkori kezdetű major depresszív zavar kialakulására való érzékenységet befolyásolják, de nagy esetszámú klinikai minta elemzése alapján a betegség kezdetére is hatással vannak. A keresztmetszeti vizsgálatban ugyanis a korai nehéz temperamentum szignifikáns összefüggést mutatott az első MDD epizód megjelenésének idejével, melyre vonatkozóan eddigiekben kevés információval szolgált az irodalom. További jelentős eredményem, hogy az előző felnőtt összehasonlító vizsgálatok eredményeinek megerősítése egyedülállóan nagy esetszámú, a nemzeti gyermekpopulációra reprezentatív mintán történt. Fontosnak tartom azonban megemlíteni, hogy a specifikus rizikótényezők pontosabb megismeréséhez további longitudinális tanulmányok és pszichiátriai kontroll csoport bevétele elengedhetetlen, mely jelen vizsgálat kereteit meghaladta.

Elemzéseim alapján a korábbi kezdet tekintetében a fiú nem is emelkedett rizikót jelent, míg a nehéz temperamentum negatív hatását a pozitív családi légkör (teljes család csecsemő és kisdéd korban) - feltételezhetően a nehéz temperamentumú gyermeket gondozó anya számára biztosabban elérhető támogatás révén- csökkentette. Eredményeimből az is kitűnik, hogy a nehéz temperamentum az internalizáló pszichopathológia (MDD vagy MDD-vel komorbid dysthymia és/vagy szorongás) korábbi megjelenésére is hajlamosít, így ez az eredmény bár hozzájárul a gyermekkori internalizáló kórképek etiológiájának jobb megismeréséhez, nem tekinthető specifikusnak MDD-re. A nehéz temperamentum a depressziós és nem depressziós testvéreik összehasonlító vizsgálatában is szignifikáns összefüggést mutatott a korai kezdetű major depresszióval, megerősítve ennek lehetséges etiológiai szerepét a major depresszió kialakulásában. Ezzel párhuzamosan kiemelendő, hogy bár erre vonatkozó összehasonlító statisztikai elemzés nem történt, a nehéz temperamentum gyakoribb volt a nem érintett testvérekben, mint a közösségi kontroll csoportban, mely felveti az irreguláris bioritmusból és

nehéz megnyugtathatóságban (magas reaktivitás) jelentkező korai nehéz temperamentum mint lehetséges endofenotípus szerepét a major depresszióban.

Az általam vizsgált korai fejlődést mutató alskálák (perinatális, megkésett motoros fejlődés, nehéz temperamentum) összefüggéseinek vizsgálata során, az irodalmi adatokkal ismét egybehangzóan, a perinatális problémák mind a nehéz temperamentummal, mind a megkésett fejlődéssel korreláltak. Tekintve továbbá, hogy a többváltozós elemzések során a perinatális, motoros fejlődési és temperamentum problémák mellett egyéb tényezők fő hatását és szignifikáns interakciókat is találtam, eredményeim egyéb kutatásokkal egybehangzóan azt mutatták, hogy a gyermekkori kezdetű depresszió kialakulása multifaktoriális és számos tényező kölcsönhatása az, mely az egyént fogékonyá teszi a betegségre. Utalva az általam vizsgált alskálák korrelációjára, lehetséges, hogy a perinatális problémák az érzelmi regulációban, vagy a temperamentum reaktivitási területének működésében szerepet játszó neurobiológiai szabályozó rendszereket (hypothalamus-hypophysis-adrenocortikoid tengely, egyéb neurotranszmitter egyensúlyt szabályozó rendszerek) befolyásolva, annak károsítása révén érzékenyítenek depresszióra. A perinatális problémák ezen kívül, vagy szintén az idegfejlődést károsító mechanizmuson keresztül okozhatnak megkésett motoros fejlődést, és így emelkedett rizikót a depresszióra. A perinatális komplikációkon, esetleg posztpartum újszülött betegségen átesett anya - gyerek diádnál felmerül a szülői készségek nehezítettsége, a nem megfelelő szülői attitűd akár az anyai stressz, szorongás, és a nem ritka posztpartum depresszió következtében, mely negatív visszacsatolással tovább ronthatja a gyermek nehéz kezelhetőségét. Továbbá, pusztán a nehezebben kezelhető, sírós, megnyugtathatatlan, rosszul étkező, rosszul alvó gyerek is kiválthatja a nem megfelelő szülői viselkedést.

Bár jelen munkám kereteit meghaladták a molekuláris genetikai vizsgálatok, számos bizonyíték van a közös gének szerepére az egyéni temperamentum és az internalizáló pszichopathológia megjelenésére való hajlam kialakulásában. Hasonlóan lehetséges az is, hogy a depresszió és a szorongás pathofiziológiájában szerepet játszó, genetikailag meghatározott, a szerotonin egyensúlyt szabályozó neuroanatómiai rendszerekkel összefüggésben álló közös neurobiológiai tényező áll a nehéz temperamentum hátterében is. Tekintve, hogy a mentális betegségek kialakulásában egyre inkább a genetikai és a környezeti tényezők kölcsönhatását feltételezik, nem meglepő, és számos tanulmánnyal egybehangzó, hogy a jelentős részben genetikailag meghatározott korai temperamentum negatív hatását a pozitív környezet (teljes család) pufferelni látszik.

Az eredmények értékelésénél figyelembe kell venni számos a mintavételből és az információgyűjtésből származó korlátozó tényezőt: 1) torzítás forrása lehet az eset-kontroll vizsgálat

során az adatgyűjtés különbözősége (személyes GIS interjú a depressziós mintánál, önkitöltős GIS a kontroll csoportban), 2) a depressziós csoportoknál az anamnesztikus adatgyűjtés retrospektív volt, 3) továbbá, mind a korai fejlődési eltérésekről, mind a pszichiátriai tünetekről és a betegség kezdetéről az anya szolgáltatotta az információt. Kiemelném azonban, hogy a fenti tényezők minimalizálása érdekében számos ponton igyekeztem a torzítások kiküszöbölésére (jól megfigyelhető, visszaidézhető korai eltérések; külön interjú a szülővel és a gyermekkel, két időpontban más-más szakember által; két független, tapasztalt gyermekpszichiáter közös konszenzusán alapuló diagnózis; az interjú során időintervallumok pontos, életkorra szabott meghatározása, idő-egyenes és marker események megnevezésének használatával).

Az eredményeim klinikai felhasználás tekintetében jelentősek, hiszen a korán és feltehetően az anya vagy a környezet számára jól érzékelhető problémák (alvási, étkezési szabályozás/bioritmus eltérések, sírósság), felhívhatják a velük találkozó szakemberek (védőnő, háziorvos, családsegítő) figyelmét az érzelmi problémákra való hajlamra és/vagy az anya/gonozó megküzdési (perinatális problémák miatti stressz, nehezen kezelhető gyermek) nehézségeire. Ezek figyelembe vétele, a megfelelő szupport biztosítása, különös tekintettel a perinatális komplikációkkal terhelt eseteknél már közvetlenül a szülést követően fontosnak tűnik. Bár a 4 éves kor előtt gonozó váltáson átesett gyermekek száma alacsony volt a munkám ezen változó szerepét elemző vizsgálatának depressziós mintájában, az eredményeim azt mutatják, hogy különösen fontos a megfelelő támogatás az egyedülálló anyák esetében.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK ÉS ELŐADÁSKIVONATOK

1. Kapornai, K., & Vetro, A. (2008). Depression in children. *Current Opinion in Psychiatry*, 21(1), 1-7. (IF:2,599)
2. Kapornai, K., Gentzler, A. L., Tepper, P., Kiss, E., Mayer, L., Tamas, Z., et al. (2007). Early developmental characteristics and features of major depressive disorder among child psychiatric patients in Hungary. *Journal of Affective Disorders*, 100(1-3), 91-101. (IF:3,144)
3. Vetró, Á & Kapornai, K (2008). A pszichopathológia fejlődése Gyermek és Ifjúságpszichiátria Vetró Ágnes (szerk.) Medicina, Budapest
4. Vetró, Á., Baji, I., Benák, I., Besnyő, M., Csorba, J., Daróczy, G., Dombovári, E., Kiss, E., Gádoros, J., Kaczvinszky, E., Kapornai, K., Mayer, L., Rimay, T., Skultéty, D., Szabó, K., Tamás, Zs., Székely, J., Kovács, M. (2009). „A gyermekkori depresszió rizikó tényezői” kutatás megtervezése, implementációja, lefolyása: 13 év története : Pályázat előkészítés, írás és kutatásszervezés tapasztalatai egy amerikai NIMH kutatási pályázat kapcsán. *Psychiatria Hungarica*, 24(1), 6-14.
5. Kiss, E., Kapornai, K., Tamás, Zs., Baji, I., Rimay, T., Mayer, L., Gádoros, J., Barr, C., Kovacs, M., Vetró, Á. And the International Consortium for Childhood-Onset Depression: Characteristics and risk factors of childhood-onset depression in Hungarian child and adolescent population. *Eur Psychiatric Review*, in press.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ ELŐADÁSKIVONATOK

1. Kapornai, K., George, C., Mayer, L., Kiss, E., Baji, I., Gádoros, J., Benák, I., Vetró, Á., Kovacs, M.: Korai neurodevelopmentális eltérések a gyermekkori depresszióban: Eset-Kontroll tanulmány. Magyar Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek és Ifjúságpszichiátriai Társaság Kongresszusa, 2009, Kecskemét
2. Kapornai, K., Vetró, Á. Korai fejlődési tényezők hatása a major depresszió megjelenésére magyar gyermekpszichiátriai populációban. Magyar Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek és Ifjúságpszichiátriai Társaság Kongresszusa, 2007, Eger

3. Kapornai, K., Kiss, E., Vetró, Á: Kora gyermekkori tényezők szerepe a depresszió kialakulásában., 2004, Magyar Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek és Ifjúságpszichiátriai Társaság Kongresszusa, Pécs
4. Kapornai, K., Kiss, E., Vetró, Á., Mayer, L., Charles, G., Kovacs, M: The role of early childhood risk factors in the development of prepubertal-pubertal onset depression. 12th International Congress of ESCAP, 2003, Paris, France
5. Kapornai, K., Kiss, E., Vetró, Á: Életesemények a gyermekkori depresszió kialakulásában. Magyar Pszichiátriai Társaság Kongresszusa, 2003, Sopron

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

1. Burcescu, I., Wigg, K., Gomez, L., King, N., Vetro, A., Kiss, E., Kapornai, K., et al. (2006). Association study of the adrenergic receptors and childhood-onset mood disorders in hungarian families. *American Journal of Medical Genetics.Part B, Neuropsychiatric Genetics, The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 141B(3)*, 227-233. IF:4,463
2. Baji, I., Lopez-Duran, NL., Kovacs, M., George, CJ., Mayer, L., Kapornai, K., Kiss, E., Vuga, M., Gadoros, J., Vetró, Á. Age, sex, somatic complaints, and the symptom presentation of childhood depression in a Hungarian clinical sample. *Journal of Clinical Psychiatry*, in press IF:5,06
3. Csorba, J., Rozsa, S., Gadoros, J., Vetro, A., Kaczvinszky, E., Sarungi, E., Makra, J., Kapornai K. (2003). Suicidal depressed vs. non-suicidal depressed adolescents: Differences in recent psychopathology. *Journal of Affective Disorders, 74(3)*, 229-236. IF:3,078
4. Csorba, J., Rozsa, S., Vetro, A., Gadoros, J., Makra, J., Somogyi, E., Kaczvinszky, E., Kapornai K. (2001). Family- and school-related stresses in depressed Hungarian children. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists, 16(1)*, 18-26. IF:1,072
5. Dempster, E. L., Kiss, E., Kapornai, K., Daroczy, G., Mayer, L., Baji, I., et al. (2007). No evidence of association between a functional polymorphism in the MTHFR gene and childhood-onset mood disorders. *Molecular Psychiatry, 12(12)*, 1063-1064. IF:11,804
6. Dorval, K. M., Burcescu, I., Adams, J., Wigg, K. G., King, N., Kiss, E., Kapornai, K., et al. (2009). Association study of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor subunit

- genes and childhood-onset mood disorders. *Psychiatric Genetics*, 19(3), 156-157.
IF:2,14
7. Dorval, K.M., Burcescu, I., Adams, J., Wigg, K., King, N., Vetró, Á., Kiss, E., Kapornai, K., Gádoros, J., Kennedy, J., Kovács, M., Barr, C.L. (2006): Investigation of Glutamate Receptor Subunit Genes and Childhood-Onset Mood Disorders (COMD) *Biological Psychiatry*, (Number 8S) 59: 215 IF: 7,154
 8. Feng, Y., Vetro, A., Kiss, E., Kapornai, K., Daroczi, G., Mayer, L., et al. (2008). Association of the neurotrophic tyrosine kinase receptor 3 (NTRK3) gene and childhood-onset mood disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 165(5), 610-616. IF: 8,25
 9. Feng, Y., Wigg, K., King, N., Vetro, A., Kiss, E., Kapornai, K., et al. (2007). GPR50 is not associated with childhood-onset mood disorders in a large sample of hungarian families. *Psychiatric Genetics*, 17(6), 347-350. IF: 2,141
 10. Gomez, L., Wigg, K., Feng, Y., Kiss, E., Kapornai, K., Tamas, Z., et al. G72/G30 (DAOA) and juvenile-onset mood disorders. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 2008 Dec 16. [Epub ahead of print] IF:3,932
 11. Kapornai K. (2007) Szelektív mutizmus. *Gyermekegyészet*, 58(3), 173-177.
 12. Kiss, E., Gentzler, A. M., George, C., Kapornai, K., Tamas, Z., Kovacs, M., et al. (2007). Factors influencing mother-child reports of depressive symptoms and agreement among clinically referred depressed youngsters in hungary. *Journal of Affective Disorders*, 100(1-3), 143-151. IF:3,14
 13. Kiss, E., Kapornai, K., Baji, I., Mayer, L., & Vetro, A. (2009). Assessing quality of life: Mother-child agreement in depressed and non-depressed hungarian. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 18(5), 265-273. IF:1,992
 14. Liu, X., Buysse, D. J., Gentzler, A. L., Kiss, E., Mayer, L., Kapornai, K., et al. (2007). Insomnia and hypersomnia associated with depressive phenomenology and comorbidity in childhood depression. *Sleep*, 30(1), 83-90. IF:5,126
 15. Mayer, L., Lopez-Duran, N. L., Kovacs, M., George, C. J., Baji, I., Kapornai, K., et al. (2009). Stressful life events in a clinical sample of depressed children in hungary. *Journal of Affective Disorders*, 115(1-2), 207-214. IF:3,138
 16. Mill, J., Kiss, E., Baji, I., Kapornai, K., Daroczy, G., Vetro, A., et al. (2008). Association study of the estrogen receptor alpha gene (ESR1) and childhood-onset

- mood disorders. *American Journal of Medical Genetics.Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(7), 1323-1326. IF: 4,463
17. Mill, J., Wigg, K., Burcescu, I., Vetro, A., Kiss, E., Kapornai, K., et al. Mutation screen and association analysis of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in childhood-onset mood disorders (COMD). *American Journal of Medical Genetics.Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 2008 Dec 16. [Epub ahead of print] IF:3,932
 18. Misener, V. L., Gomez, L., Wigg, K. G., King, N., Kiss, E., Daroczi, G., Kapornai, K., et al. (2009). Tagging SNP association study of the IL-1beta gene (IL1B) and childhood-onset mood disorders. *American Journal of Medical Genetics.Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 150B(5) 653-659 IF:3,932
 19. Misener, V. L., Gomez, L., Wigg, K. G., Luca, P., King, N., Kiss, E., Kapornai, K., et al. (2008). Cytokine genes TNF, IL1A, IL1B, IL6, IL1RN and IL10, and childhood-onset mood disorders. *Neuropsychobiology*, 58(2), 71-80. IF: 1,92
 20. Tamas, Z., Kovacs, M., Gentzler, A. L., Tepper, P., Gadoros, J., Kiss, E., Kapornai, K., et al. (2007). The relations of temperament and emotion self-regulation with suicidal behaviors in a clinical sample of depressed children in Hungary. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(4), 640-652. IF:2,4
 21. Wigg, K., Feng, Y., Gomez, L., Kiss, E., Kapornai, K., Tamas, Z., et al. (2009). Genome scan in sibling pairs with juvenile-onset mood disorders: Evidence for linkage to 13q and xq. *American Journal of Medical Genetics.Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 150B(5), 638-646. IF:3,932

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék hálás köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Vetró Ágnesnek mindenkori támogatásáért, tanácsaiért, valamint a szakmában és a mindennapi életben tőle kapott tapasztalt útmutatásért.

Köszönöm Prof. Kovács Máriának a tudományos kutatásban való részvételem támogatását, a képzésem és a publikálás területén nyújtott óriási segítségét, biztatását és tanácsait.

Köszönöm továbbá Amy Gentzler-nek a publikációban nyújtott segítségét és munkáját és Dr. Kiss Enikő folyamatos segítő támogatását a tanulás és a tudományos munka terén.

További köszönettel tartozom Dr. Gádoros Júliának, Dr. Baji Ildikónak, Dr. Tamás Zsuzsának és Dr. Mayer Lászlónak a tudományos munkában, valamint Benák Istvánnak az adatkezelésben és felhasználásban nyújtott segítségért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Charles George-nak, Teper Ping-nek és Kovács Eszternek a statisztikai analízisben nyújtott munkájukért és ötleteikért.

Köszönet illeti a Gyermekkorai kezdetű depresszió munkacsoport tagjait az interjúk lebonyolításáért, a tesztek felvételéért, a precíz és pontos adatbevitelért, adatellenőrzésért és a kutatásban résztvevő gyermekeket és családokat az együttműködésért.

Végül hálás köszönetem fejezem ki a családomnak a tudományos munkám során tanúsított odaadó segítségért és türelemért.