

A HTR1A gén C(-1019)G funkcionális polimorfizmusának kapcsolata az impulzivitással és a szubklinikus depresszióval

Doktori értekezés tézisei

BENKŐ ANITA

Semmelweis Egyetem, Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Bagdy György egyetemi docens, MTA doktora
Dr. Tóthfalusi László egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati Bizottság elnöke: Dr. Kopp Mária egyetemi tanár, MTA doktora

Szigorlati Bizottság tagjai: Dr. Mirnics Zsuzsanna egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Purebl György egyetemi adjunktus, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Bódizs Róbert tudományos főmunkatárs, Ph.D.
Dr. Vörös Viktor egyetemi adjunktus, Ph.D.

Budapest
2011

1. BEVEZETÉS

A szerotonin-1A (5-HT_{1A}) receptorok szerepet játszanak az impulzivitás illetve a depresszió biokémiai hátterében. A C(-1019)G funkcionális polimorfizmus (rs6295) szabályozza az 5-HT_{1A} receptor gén (HTR1A) expresszióját a preszinaptikus raphe neuronokon. Kutatások bizonyították, hogy a HTR1A gén promoter szakasza – ahol a vizsgált egy pontos nukleotid polimorfizmus (SNP) is található – kapcsolódik a DEAF-1/suppressin (NUDR) transzkripciós faktorhoz, mely gátolja az 5-HT_{1A} receptor expresszálódását. A G allél megjelenése miatt ez a gátló mechanizmus károsodik, mivel megakadályozza a represszor fehérjéhez való kapcsolódást. Ennek következménye, hogy megnő a génexpresszió, mely alacsonyabb szerotonerg neurotranszmissziót okoz, az 5-HT_{1A} autoreceptorok negatív feedback mechanizmusán keresztül.

Tanulmányokban leírták, hogy kapcsolat van a C(-1019)G polimorfizmus és az agresszió, öngyilkosság, major depresszió s számos pszichiátriai betegség között, de kapcsolatát az impulzivitással csak keveset, a depresszió szubklinikus formáival pedig egyáltalán nem vizsgálták. Továbbá számos kutatás szól a major depresszió és az impulzív viselkedés összefüggéseiről, mind a gyermek- és serdülőkorai pszichés változások, mind a közös biokémiai háttér kapcsán; az impulzivitás és a depresszió hátterében is szerepet játszik az alacsony szerotonin koncentráció. Az összefüggések feltárása ellenére sem tisztázott teljesen, hogy vajon az impulzivitás prediktora-e a felnőttkori depresszióknak. Az erre vonatkozó kutatások az impulzivitás és az öngyilkosság kapcsolatára fókuszáltak pszichiátriai populációkban vagy hiperaktív serdülőknél, s csak kevés kutatás irányult az impulzivitás és depressziós tünetek összefüggéseinek feltárására szubklinikus depressziós vagy nem klinikai mintán.

Annak kockázata, hogy a szubklinikus depresszióból major depresszió alakul ki elég nagy, mintegy 25%-uk major depresszióssá válik 2 éven belül. Az öngyilkossági kísérletek veszélye szubklinikus depresszióban pedig nagyobb, mint egészségeseknél vagy minor depresszióban. S mivel a szubklinikus depresszió major depresszióvá fejlődhet, ezért a szubklinikus depresszió jellegzetességeinek, pszichés és biokémiai korrelátumainak feltárása is fontos a major depresszió prevenciójában.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásunk célja a C(-1019)G funkcionális polimorfizmus és az impulzivitás, valamint a szubklinikus depresszió kapcsolatának vizsgálata átlag populáción. Továbbá vizsgáltuk az impulzív viselkedés és a szubklinikus depresszió kapcsolatát, s a genotípus hatását erre a kapcsolatra. Munkánk során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- A korábbi kutatások összefüggést találtak a C(-1019)G funkcionális polimorfizmus és az agresszió, öngyilkosság, depresszió és számos más pszichiátriai betegség között. Van-e összefüggés a C(-1019)G polimorfizmus és az impulzív viselkedés között?
- Mivel kutatások alátámasztják, az összefüggést a C(-1019)G polimorfizmus és a major depresszió között, a szubklinikus depresszióval van-e összefüggés?
- A major depressziót jellemezheti az impulzív viselkedés. Van-e összefüggés az impulzivitást mérő BIS-11 skála pontszámai és a ZSDS depresszió skála major depressziót jelző ponthatára (48 pont) alatti pontszámok között?
- Befolyásolja-e a genotípus (GG, GC és CC hordozók csoportjai között) a szubklinikus depresszió és az impulzív viselkedés kapcsolatára?

3. MÓDSZEREK

3.1. Vizsgálati személyek és vizsgálati eszközök

Vizsgálatunkba 851 önkéntest vontunk be, melyből 725 személy került be a vizsgálatba (minden kérdőívet kitöltöttek, s DNS mintájuk genotipizálása sikeres volt), 596 nő és 129 férfi. A résztvevők 18-60 év közötti magyarok voltak, átlag életkoruk 30.26 ± 10.601 . A résztvevőket házi orvosi rendelőkön, nappali és levelezős felsőoktatási intézményeken keresztül toboroztuk, a vizsgálatról részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatót kaptak, s a vizsgálatához írásos beleegyezésüket adták. Az alanyok bevonása független volt az egyén pszichiátriai és egyéb anamnéziséjétől. Vizsgálataink az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) engedélyével történt (engedély száma: ad.225/KO/2005.; ad.323-60/2005-1018EKU).

3.1.1. Háttér kérdőív:

A vizsgálati alanyoktól felvettünk egy háttér információikat rögzítő kérdőívet, melyet a Manchesteri Egyetem Epidemiológiai tanszékén dolgozó kollégáink dolgoztak ki és egységesen mi is ezt alkalmaztuk. Az önkitöltős háttér kérdőív 22 kérdésből áll, melynek segítségével részletes információt kapunk az olyan szocio-demográfiai adatokról, mint az egyén iskolai végzettsége, családi állapota, munkahelyi, valamint anyagi körülményei, ezen kívül az általános orvosi és pszichiátriai anamnézisééről, családi anamnézisééről.

3.1.2. IVE-I and BIS-11

Az impulzivitást két skálával mértük: az Eysenck-féle Impulzivitás, Kockázatvállalás, Empátia kérdőív Impulzivitás alszála (IVE-I) és a Barratt-féle Impulzivitás Skála (BIS-11).

Az Eysenck IVE skála 54 igaz/hamis tételt tartalmazó skála, 3 alszálaival: Impulzivitás, Kockázatvállalás, Empátia, melyből mi az Impulzivitás alszálat vettük fel, s

amely 19 tételt tartalmaz. A skála összpontszáma a tételre adott válasz összege, a nagyobb pontszám magasabb fokú impulzivitást jelez.

A BIS-11 legújabb verziója 30 tételt tartalmaz, s 3 alskálája van: Motoros Impulzivitás, Kognitív Impulzivitás és a Tervezés Hiánya alskála. A BIS-11 összpontszáma a három alskála pontjainak összege. Az alany egy 0-tól 4-ig terjedő skálával pontozhatja az állításokat. A magasabb pontszám magasabb fokú impulzivitást jelez.

3.1.3. Zung-féle önkitöltő Depresszió Skála

A depresszióra való hajlamot a Zung-féle önkitöltő Depresszió Skálával (ZSDS) mértük. A skála 20 tételt tartalmaz, melynek tételei lefedik a hangulati, szomatikus, kognitív tüneteket is, s a résztvevők 0-tól 4-ig terjedő skálán pontozhatják az állításokat. A magasabb pontszám súlyosabb depressziót jelez, s küszöbértéke 48 pont, mely felett klinikai súlyosságú depresszió feltételezhető. A nem depressziós személyek pontszáma 40 pont alatti, enyhe depresszív tünetek pedig 40-47 pont között mutatható ki. A skála választás legfőbb oka az volt, hogy ez a skála méri a fizikai-vegetatív tüneteket is, szemben sok más skálával, mely főleg a hangulati tünetekre fókuszál.

3.2. Genotipizálás

A genetikai vizsgálatokhoz szükséges genomias DNS-t bukkális mukóza mintából nyertük endocervicalis mintavételi eszközzel, majd a feltárásig 2ml puffer oldattal töltött csőben tároltuk. A kérdőíveket csak kódszámmal láttuk el, az anonimitást megőrizve, majd Angliában, a manchesteri partner laboratóriumban kerültek feldolgozásra (Centre for Integrated Genomic Medical Research, University of Manchester). Az SNP-genotipizálása Sequenom® MassARRAY technológia segítségével (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA) történt. A post-PCR alapú single base primer extenziós iPLEX™ assay elvégzése a gyártó által előírtak szerint történt. A forward, reverse és extension primereket az Assay Design 3.0 szoftver of Sequenom® segítségével terveztük. Az iPLEX™ reakció termékeit egy 384-lyukú SpectroChip-re (Sequenom Inc.) dipendáltuk, melyet a Compact Mass Spectrometer by

MassARRAY Workstation 3.3 szoftver (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA) segítségével feldolgoztunk és értékeltünk.

3.3. Statisztikai elemzés

3.3.1 Genetikai asszociációs vizsgálatok

A Hardy-Weinberg egyensúlyt és a ritkább allél gyakoriságot a Haploview 4.0 szoftver segítségével számoltuk ki. Varianciaanalízis (ANOVA) segítségével hasonlítottuk össze a három genotípus csoportot (GG, GC és CC), amelyben a C(-1019)G polimorfizmus mint független változó, az IVE-I, BIS-11 és a ZSDS skálák mint függő változók szerepeltek, s a post hoc összehasonlításokhoz a Tukey-féle Honest Significant Distance tesztet alkalmaztuk. A statisztikai elemzéseket az SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) programmal végeztük. Az így kapott összefüggéseket $p < 0.05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. Az eredményeket átlag \pm standard hiba formájában adjuk meg. A vizsgálat statisztikai erejének kiszámítása a G*Power 3 program segítségével történt.

3.3.2 Látens strukturális elemzés (SEM)

Az impulzivitás és depresszió közötti kapcsolat elemzése látens strukturális modellel (structural equation modeling - SEM) történt. A stratégia az volt, hogy először a teljes modellt vizsgáltuk, majd a genetikai befolyás miatt az alanyokat genotípus szerint három csoportra osztottuk: GG, GC és CC genotípust hordozók. A SEM elemzéshez az AMOS (ver 18, SPSS Inc.) programot használtuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Leíró statisztikák:

A C(-1019)G polimorfizmus nem tért el szignifikánsan a Hardy–Weinberg egyensúlytól ($P=0.655$), és a minimális allél frekvencia 5% felett volt. A GG, GC és CC genotípus gyakorisága 27% ($n=193$), 51% ($n=368$) és 22% ($n=163$), a G és C allél gyakorisága pedig 52% ($n=754$) és 48% ($n=694$) volt.

4.2. Eysenck-féle Impulzivitás alszála (IVE-I) és a C(-1019)G polimorfizmus

Az IVE-I skála és a három genotípus csoport között szignifikáns eltérést tapasztaltunk ($F=4.302$, $df=2$, $p=0.014$ observed power=0.97). A GG genotípust hordozóknál szignifikánsan magasabb impulzivitás pontszámot mértünk ($6,47\pm 0,291$), mint a CC hordozók esetén ($5,228\pm 0,318$); a GC hordozók pontszáma pedig a kettő között volt ($5,75\pm 0,210$), szignifikáns eltérés nélkül a GG és CC hordozóktól.

4.3. Barratt-féle Impulzivitás Skála (BIS-11) és a C(-1019)G polimorfizmus

Nagyon hasonló eredményt kaptunk a BIS-11 skála összpontszáma esetén is ($F=4.862$, $df=2$, $p=0.008$, observed power=0.98). A GG genotípust hordozók impulzivitás pontszáma szignifikánsan magasabb volt ($59,178\pm 0,698$), mint a CC hordozóknak ($56,112\pm 0,759$); a GC genotípust hordozók pontszáma ($57,093\pm 0,505$) pedig ebben az esetben is a kettő között volt, szignifikáns különbség nélkül a GG és CC hordozóktól.

A Motoros Impulzivitás alszála esetén a GC ($19,40\pm 0,171$) és CC ($19,34\pm 0,258$) genotípust hordozók hasonlóan jellemezhetőek, s a motoros impulzivitás pontszámokban szignifikánsan eltértek a GC hordozók a GG hordozóktól, magasabb pontszámmal jellemezve a GG ($20,15\pm 0,236$) genotípust hordozókat.

A Kognitív Impulzivitás alskála esetén pedig a GC (15,97±0,148) és GG (16,31±0,204) genotípust hordozók voltak hasonlóan jellemezhetőek. A kognitív impulzivitás pontszámokban szignifikánsan eltértek mindkét csoportnál valamint a CC (15,25±0,223) homozigótáktól is (F=6.337, df=2, p=0.002, observed power=0.99), a legmagasabb pontszámmal a GG genotípust hordozók rendelkeztek.

A Tervezés hiánya alskála esetén nem találtunk szignifikáns különbséget (F=0.654, df=2, p=0.520, observed power=0.29) a három genotípus csoport között (GG: 22,70±0,313; GC: 22,34±0,228; CC: 22,21±0,343).

4.4. Zung-féle önkítöltő Depresszió Skála (ZSDS) és a C(-1019)G polimorfizmus

A statisztikai elemzésbe 686 személy (123 férfi és 570 nő) maradt benn, azok, akiknek a ZSDS összpontszáma küszöbérték (48 pont) alatti volt, mivel 48 pont felett klinikai súlyosságú depresszió feltételezhető. 258 (37%) személy pontszáma volt 40-48 pont között, szubklinikus depressziót jelezve.

A ZSDS összpontszám és a GG (38,83±0,342), GC (37,95±0,249), valamint a CC (38,54±0,379) genotípust hordozók között szignifikáns különbséget nem találtunk (F=2.370, df=2, p=0.094).

4.5. A BIS-11 és a ZSDS skálák közötti összefüggés elemzése és a genotípus hatása e kapcsolatra

A depresszió és az impulzivitás látens változókként szerepeltek, s e két látens változó közti kapcsolat elemzése a látens struktutális elemzéssel (structured equation modeling) történt. A megfigyelt változók a BIS-11 skálái és a ZSDS skála 48 alatti pontszámai voltak.

4.5.1 A ZSDS és BIS-11 skálák közti kapcsolat elemzése

A modell plauzibilis (Chi-square = 17.576, DF=13, p=0.174), mivel a p érték nagyobb, mint 0.05. Meghatároztuk a 90 %-os konfidencia intervallumokat is. A konfidencia intervallumok alapján az impulzivitás és a depresszió közti kapcsolat szignifikáns volt, mivel a 90%-os konfidencia intervallumok nem lépték túl a nullát. A standardizált regressziós koefficiens 0.064, mely azt jelenti, hogy a ZSDS pontszámokat 6.4%-ban magyarázza meg az impulzivitás. A látens és megfigyelt változók közti kapcsolat minden alskála esetén szignifikáns ($p < 0.05$), mely alátámasztja az alskálák tartalmi validitását, viszont a kapcsolat erőssége változó. A szubklinikus depressziót (mint látens változó) a hangulati tételek (mint megfigyelt változó) kevésbé határozzák meg, mint a skála önbecsülést mérő tételei, a korrelációs együttható 0.752 illetve 0.223. Az impulzivitást a motoros impulzivitás skála pedig 62% arányban magyarázza meg.

4.5.2 A CC, GG és GC genotípus hatása a ZSDS és BIS-11 skálák közti kapcsolatra

A genotípus és az impulzivitás->depresszió béta súlyok között trend figyelhető meg. A kapcsolat a GG genotípust hordozók esetén a leggyengébb (0.037), a legerősebb a CC genotípust hordozóknál (0.08), a GC genotípust hordozók értéke pedig a kettő között volt (0.068). A regressziós koefficiensek szignifikánsak voltak minden esetben ($p < 0.05$), mely azt jelenti, hogy a genotípus hatással van a kapcsolatra de a genotípus csoportok között nincs számottevő különbség.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

Kutatásainkban a szerotonin 1A receptor gén C(-1019)G funkcionális polimorfizmusa és az impulzivitás valamint a szubklinikus depresszió kapcsolatát vizsgáltuk. Továbbá vizsgáltuk az impulzív viselkedés és a szubklinikus depresszió összefüggését, s a genotípus hatását erre a kapcsolatra.

- Szignifikáns összefüggést találtunk a C(-1019)G polimorfizmus és az IVE-I skála valamint a BIS-11 skála Motoros és Kognitív Impulzivitás alszála között, de az SNP és a Tervezés hiánya alszála között nem volt szignifikáns összefüggés. A GG genotípust hordozók szignifikánsan impulzívabbak, mint a CC és GC hordozók. Eredményeink szerint a vizsgált polimorfizmus szerepet játszik az impulzív viselkedés biológiai hátterében.
- Az e területen végzett legtöbb kutatás az impulzív agresszióra fókuszált, részben, mert az agresszió mérése könnyebb, mint az impulzív viselkedés különböző aspektusainak mérése. Továbbá fontosak az olyan vizsgálatok, melynek során replikálni lehet az impulzivitással kapcsolatos eredményeket.
- Az impulzivitás megjelenik számos pszichiátriai betegségben, s a terápia során külön odafigyelést igényel, viszont a biológiai és pszichológiai kutatások sokszor a jelenlegi diagnosztikus kategóriákra fókuszálnak, holott a dimenzionális megközelítés alkalmazása is eredményes lehet az impulzív viselkedés jobb megértése szempontjából.
- Vizsgálataink során nem találtunk szignifikáns összefüggést a C(-1019)G polimorfizmus és a ZSDS skála pontszámjai között.
- A ZSDS küszöbérték alatti pontszámok és az impulzivitás közti szignifikáns kapcsolat jelezheti, hogy átlagpopulációban a depresszió kialakulásának rizikófaktora lehet az impulzív viselkedés.

- A szubklinikus depressziót a hangulati skála kevésbé határozza meg, mely összhangban van előző vizsgálatokkal, mely szerint szubklinikus depresszióban gyakran hiányoznak a hangulati tünetek.
- A BIS-11 által mért impulzivitást a Motoros Impulzivitás alszála 62%-ban határozza meg.
- A két látens változó, az impulzivitás és depresszió között statisztikailag szignifikáns a kapcsolat. Erre a kapcsolatra hatással van a HTR1A gén polimorfizmus, viszont a hatás nem bizonyult szignifikánsnak. A standardizált regressziós koefficiensek a GG, GC és CC genotípust hordozók csoportjánál 0.037, 0.068 és 0.08 volt. A regressziós koefficiensek mindhárom esetben szignifikánsak voltak, mely arra utal, hogy számottevő különbség nincs a genotípus csoportok között.
- Klinikai szempontból fontos, hogy a szakember felismerje a szubklinikus depressziót, mivel számottevő pszichés szenvedést okoz, s ezért a megfelelő kezelés is elengedhetetlen. A terápia célja, hogy csökkentse a depresszív tüneteket és javítsa az egyén életminőségét.
- Továbbá felismerése és kezelése azért is fontos, mert megnöveli a major depresszió kialakulásának és az öngyilkossági kísérlet kockázata is.

6. PUBLIKÁCIÓK

6.1 A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

1. Benko, A., Lazary, J., Molnar, E., Gonda, X., Tothfalusi, L., Pap, D., Mirnics, Z., Kurimay, T., Chase, D., Juhasz, G., Anderson, I. M., Deakin, J. F., and Bagdy, G. (2010) Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B, 592-599.
2. Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., Benko, A., Molnar, E., Juhasz, G., and Bagdy, G. (2008) New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype, *Biol Psychiatry* 64, 498-504.
3. Lazary, J., Gonda, X., Benko, A., Gacser, M., and Bagdy, G. (2009) Association of depressive phenotype with affective family history is mediated by affective temperaments, *Psychiatry Res* 168, 145-152.
4. Bagdy, G., Filakovszky, J., Kántror, S., Juhász, G., Gráf, M., Jakus, R., Gonda, X., Zsombók, T., Ádori, Cs., Balogh, B., Kirilly, E., Andó, R.D., Lazáry, J., Gyöngyösi, N., Benkő, A., Molnár, E., Kitka, T. (2009) A szerotonin a központi idegrendszerben: kirándulás a neurobiológiától, genetikától a farmakológia, pszichiátria és neurológia felé. *Orvostudományok*, 84, 2. (különszám), 73-92.

6.2 Egyéb publikációk

5. Kantor, S., Jakus, R., Balogh, B., Benko, A., and Bagdy, G. (2004) Increased wakefulness, motor activity and decreased theta activity after blockade of the 5-HT_{2B} receptor by the subtype-selective antagonist SB-215505, *Br J Pharmacol* 142, 1332-1342.

6. Ando, R. D., Benko, A., Ferrington, L., Kirilly, E., Kelly, P. A., and Bagdy, G. (2006) Partial lesion of the serotonergic system by a single dose of MDMA results in behavioural disinhibition and enhances acute MDMA-induced social behaviour on the social interaction test, *Neuropharmacology* 50, 884-896.
7. Kirilly, E., Benko, A., Ferrington, L., Ando, R. D., Kelly, P. A., and Bagdy, G. (2006) Acute and long-term effects of a single dose of MDMA on aggression in Dark Agouti rats, *Int J Neuropsychopharmacol* 9, 63-76.
8. Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., Benko, A., Molnar, E., Hunyady, L., Juhasz, G., and Bagdy, G. (2009) Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B, 1118-1127.
9. Telek, T., Gonda, X., Lazary, J., Benko, A., Pap, D., Vargha, A., and Bagdy, G. (2010) The possible protective role of personality dimensions against premenstrual syndrome, *Psychiatry Res* 179, 81-85.
10. Molnar, E., Lazary, J., Benko, A., Gonda, X., Pap, D., Mekli, K., Juhasz, G., Kovacs, G., Kurimay, T., Rihmer, Z., and Bagdy, G. (2010) Seasonality and winter-type seasonal depression are associated with the rs731779 polymorphism of the serotonin-2A receptor gene, *Eur Neuropsychopharmacol* 20, 655-662.

6.3 Könyvfejezetek

11. Benkő Anita, Lazáry Judit, Bagdy György: Gyakori kérdések az ecstasyról In: (Bagdy Gy. Szerk) Amit az ecstasyról tudni kell. Budapest. *Akadémia Kiadó*. 2006
12. Juhász Péter, Benkő Anita: Interjúk az ecstasy hatásáról. In: (Bagdy Gy. Szerk) Amit az ecstasyról tudni kell. Budapest. *Akadémia Kiadó*. 2006
13. Benkő Anita: Személyes beszámolók az első néhány óráról. In: (Bagdy Gy. Szerk) Amit az ecstasyról tudni kell. Budapest. *Akadémia Kiadó*. 2006

14. Benkő Anita: Személyes beszámolók a másnap, harmadnap jelentkező hatásokról. In: (Bagdy Gy. Szerk) Amit az ecstasyról tudni kell. Budapest. *Akadémia Kiadó*. 2006

15. Benkő Anita: Személyes beszámolók a hetekkel, hónapokkal, évekkel később jelentkező hatásokról. In: (Bagdy Gy. Szerk) Amit az ecstasyról tudni kell. Budapest. *Akadémia Kiadó*. 2006

6. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozok mindazoknak akik a PhD munkám során segítségemre voltak, s akik nélkül a disszertációm sem jöhetett volna létre.

Mindenekelőtt hálával tartozom témavezetőmnek Prof. Dr. Bagdy Györgynek szakmai irányításáért és támogatásáért az elmúlt 8 év során, hiszen közös munkánk még egyetemi éveim alatt kezdődött, majd folytatódott a PhD képzés során.

Köszönöm Dr. Tóthfalusi László második témavezetőm szakmai támogatását a munkám során, s, hogy fordulhattam hozzá statisztikai kérdésekben. Szeretném hálámat kifejezni Dr. Gonda Xéniának aki mindig készen állt szakmai tanácsokat nyújtani, s bátorított a munkám nehéz pillanataiban is.

PhD hallgató társaimnak akikre mindig számíthattam, Dr. Lazáry Juditnak, Molnár Eszternek, Andó Rómeónak, Pap Dorottyának, Kitka Tamásnak, Kátai Zitának szintén köszönettel tartozom. Külön köszönöm Dr. Juhász Gabriella közreműködését a Manchester Egyetemről.

Külön köszönöm Módosné Ányok Edit, a kutatómunkám legelején nyújtott támogatását, valamint régi kollégáim Anheuer Egonné Zsuzsának és Nagyné Nórának a barátságát és támogatását.

Köszönettel tartozom minden önkéntes vizsgálati személynek akik részt vettek a kutatásban.

Végül de nem utolsó sorban hálámat szeretném kifejezni családomnak, barátaimnak és munkatársaimnak, akik odaadó szeretetükkel, támogatásukkal, türelmükkel segítették a PhD munkámat.

A munka az EU VI. Keretprogram LSHM-CT-2004-503474, valamint az Oktatási Minisztérium PhD. ösztöndíja támogatásával jöhetett létre.