

Az anyai bánásmód, valamint a CHRNA4 és a CHRNB2 gének polimorfizmusainak vizsgálata a dohányzással és a dohányzáshoz kapcsolódó pszichés tünetekkel összefüggésben

Doktori tézisek

**Dr. Csala Irén**

Semmelweis Egyetem  
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lazáry Judit Ph.D., tudományos munkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Dömötör Eszter Ph.D., főorvos  
Dr. Bikov András Ph.D., klinikai orvos

Szigorlati bizottság elnöke:  
Dr. Bitter István az MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:  
Dr. Tolna Judit Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Gazdag Gábor Ph.D., c. egyetemi docens

Budapest  
2017

## **Bevezetés**

A dohányzás vezető oka az idő előtti mortalitásnak, a megelőzhető morbiditásnak és a rokkantságnak világszerte. Csak a nem fejlett országokban több mint 1 milliárd embert érint a dohányzás, és világszerte közel 5 millió ember haláláért felelős évente. A nikotin dependencia (ND) - mint pszichés zavar- kezelése jelentős kihívást jelent a klinikusok számára az alkalmazott terápiás szerek mellékhatásai, azok inefektivitása, valamint a gyakori visszaesések miatt. A dohányzáshoz társuló komorbid tünetként, megvonási tünetekként, illetve az alkalmazott leszokást segítő szerek mellékhatásaként is megjelenhet a depresszió és a szuicid rizikó emelkedése, ami az egyik legnehezebben kezelhető tünet. Ezért a ND és a depresszió közös molekuláris, valamint pszichoszociális hátterének vizsgálata intenzíven kutatott terület.

A dohányzás során a szervezetbe jutó anyagok közül a legfontosabb pszichoaktív szer a nikotin, amely elsősorban az  $\alpha 4\beta 2$  típusú nikotinos acetilkolin receptorokon (nAChR) keresztül fejt ki hatását a központi idegrendszerben. A nikotin intenzíven aktiválja a mezokortikolimbikus dopaminerg rendszert, ami funkcióját tekintve az agy jutalmazó és megerősítő (reward) rendszere, és lényeges szerepet játszik a ND kialakulásában.

A depresszió és a dohányzás komorbid megjelenésének molekuláris hátterét vizsgáló szakirodalom a kolinerg rendszer diszfunkcionális működését jelentős közös molekuláris folyamatnak tekinti. Ennek ellenére az  $\alpha 4$  és  $\beta 2$  alegységeket kódoló géneket a ND és a depressziós tünetekkel összefüggésben, nagyon kevés vizsgálatban elemezték.

Az ND és a depresszió kapcsolatában a közös molekuláris háttér mellett közös pszichoszociális faktorok szerepe is valószínűsíthető. Az egyik ilyen hatás a korai életkorban tapasztalt szülői bánásmód. A diszfunkcionális szülői bánásmód negatív hatását számos pszichés folyamatban és pszichiátriai kórképben vizsgálták. A depressziós tünetek, különösen a negatív automatikus gondolatok vizsgálata során, elsősorban az anyai szeretet és törődés hiányának káros hatását igazolták, illetve az öngyilkossági magatartás esetében is hasonló eredmények születtek. Az anyai bánásmód hatását a dohányzásban azonban kevesen vizsgálták, és az eredmények nem egyértelműek. Egyes vizsgálatok az anyai szeretet, míg mások az anyai kontroll és ellenőrzés szerepét hangsúlyozzák a pszichopatológias folyamatok hátterében.

Kutatásunkban az anyai bánásmód, a CHRNA4 és a CHRNB2 gének polimorfizmusainak hatását vizsgáltuk a depressziós tünetekkel összefüggésben dohányosok körében.

## **Célkitűzések**

Kutatásunk célja az anyai bánásmód vizsgálata a leszokni vágyó dohányosok körében, annak a dohányzás mértékére, a ND súlyosságára és a hangulati életre való hatása genetikai markerekkel összefüggésben. Kutatásunk célja volt továbbá az is, hogy olyan, genetikai markert tekintve jellegzetes alcsoportokat azonosítsunk a dohányosok körében, amely alcsoportok tagjai fokozottan veszélyeztetettek súlyos nikotin megvonásos és depressziós tünetek, valamint potenciális mellékhatások szempontjából.

Az alábbi kérdésekre kerestük a választ kutatásunk során:

1. A CHRNA4 gén polimorfizmusainak genotípus hordozása hogyan befolyásolja a dohányos fenotípus varianciáját?
2. A vizsgált populáció esetén vannak-e jellegzetesen vulnerábilis csoportok a hangulati élet, a nikotin dependencia és nikotinmegvonás, illetve a korábbi dohányzási szokások tekintetében, és ezek hogyan függenek össze a CHRNA4 gén polimorfizmusával?
3. Hogyan befolyásolja a depressziós tüneteket a gyermekkorban tapasztalt anyai bánásmód?
4. Van-e összefüggés a CHRNB2 vizsgált polimorfizmusai és a depressziós tünetek súlyossága?
5. Mutatnak-e összefüggést a CHRNB2 vizsgált polimorfizmusai a dohányzás és a ND mértékével?
6. A CHRNB2 gén vizsgált polimorfizmusai az anyai bánásmóddal mutat-e interakciós hatást a depressziós tünetekre nézve (G x E)?

7. Hogyan függ össze az anyai bánásmód minősége a dohányzás kialakulásával, a dohányzás mennyiségével és a ND-val?

## **Módszerek**

### *A vizsgálati minta*

A disszertáció három vizsgálat eredményeit foglalja magában.

A mintánk összesen 255 olyan dohányzó felnőttből állt, akiket budapesti és vidéki leszokást támogató pulmonológiai centrumokban toboroztunk. Vizsgálatainkba azokat az egyéneket vontuk be, akik kimerítik a „rendszeres dohányos” kategóriát, amire az alábbi kritériumok jellemzőek: napi rendszerességgel az elmúlt hónapban legalább 10 szál cigaretta, valamint 10 ppm feletti kilégzett CO-szint, és 5 pont, vagy e feletti érték a Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszten.

A harmadik vizsgálatunkhoz kontrollcsoportot is használtuk. A kontrollcsoport önkéntes orvostanhallgatókból állt, akik közül a rendszeresen dohányzókat és a pszichiátriai betegséggel küzdőket kizártuk a vizsgálatból. Így csak a nem dohányzó, pszichésen egészséges alanyokat vontuk be, összesen 610 főt.

### *Vizsgálati eszközök*

A dohányos fenotípust nagyon pontosan meghatároztuk, a *napi cigarettafogyasztás (CPD)*, a *kilélegzett CO-szint* és a *Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt (FTND)* segítségével. A CPD mennyisége mentén erős (heavy smoker, HS) és gyenge dohányos (light smoker, LS) csoportot különítettünk el, melynek során választópontként a 20 szál cigaretta napi mennyiséget használtuk irodalmi adatok alapján. A megvonásos tüneteket a *Minnesota Nikotinmegvonás Skála (MNWS)* segítségével mértük fel.

A hangulati élet felmérése céljából a *Zung-féle Önértékelő Depresszió Skálát (ZSDS)*, valamint annak a tételeiből képzett alskálákat használtuk: a teljeses pontszám mellett (*ZSDS-T*), impulzivitási alskálát (*ZSDS-I*) hoztunk létre, és külön felhasználtuk a ZSDS öngyilkossági gondolatokat felmérő tételét is (*ZSDS-S*).

Az anyai bánásmódot a *Szülői Bánásmód Kérdőív (Parental Bonding Instrument, PBI)* anyai változatával térképeztük fel. A PBI egy önkitöltős kérdőív, amely retrospektív módon gyűjt adatot az első 16 évben szubjektíven tapasztalt szülő bánásmódról. A 25 tétel Parker és mtsai nyomán két dimenzióban méri az anyai bánásmódot: a Szeretet/Törődés és a Túlvédés/Korlátozás dimenziók mentén, amely dimenziók magas és alacsony kategóriákra bonthatóak a megfelelő vágáspontok mentén. Az így kialakított kategóriák segítségével, amelyek a magas (MSz) és az alacsony Szeretet-törődés (ASz), illetve a magas (MTK) és az alacsony Túlvédés/Korlátozás (ATK), négyféle anyai bánásmód különböztethető meg. Ezek az Optimális bánásmód (OB), amelyre a MSz és az ATK jellemző, az Érzelemmentes kontroll (ÉMK), amely az ASz és a MTK kombinációjaként jön létre, az Elhanyagoló bánásmód (EB), amelyet az ASz és az ATK jellemez, és végül az Érzelemteljes kontroll (ÉTK), amely a MSz és a MTK együttes megjelenésével jön létre.

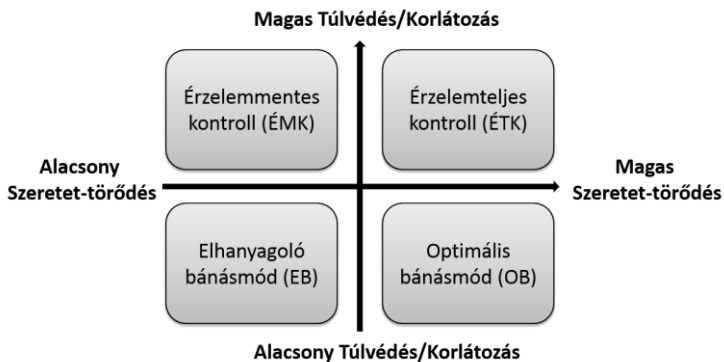
*A három vizsgálat során felhasznált minta adatai és a mérőeszközök összefoglalása*

	1. vizsgálat	2. vizsgálat	3. vizsgálat	
			Dohányzók	Nem dohányzók
<i>Elemzés</i>	236	226	129	610
<i>Férfiak</i>	114 (48,3%)	110 (48,7%)	61 (47,3%)	198 (32,5%)
<i>Nők</i>	122 (51,7%)	116 (51,3%)	68 (52,7%)	412 (67,5%)
<i>Átlag életkor±SD</i>	51,2±12,9	51,5±12,7	52,4±12,8	22,4±2,1
<b>A vizsgálatokban felhasznált mérőeszközök</b>				
<i>FTND</i>	+	+	+	+
<i>Kilégzett CO</i>	+	+	+	--
<i>CPD</i>	+	+	+	+
<i>PBI</i>	--	+	+	+
<i>ZSDS</i>	+	+	--	--
<i>MNWS</i>	+	--	--	--

(**FTND**: Fagerstrom Nikotin Dependencia Teszt, **CPD**: napi cigarettafogyasztás, **PBI**: Szülői Bánásmód Kérdőív, **ZSDS**: Zung-féle Önértékelő Depressziós Skála, **MNWS**: Minnesota Nikotinmegvonás Skála)



### *A PBI négyféle anyai bánásmód kategóriája*



### *Genotipizálási módszerek*

Genetikai mintát a leszokni vágyó dohányos csoport résztvevőitől gyűjtöttünk, a szükséges DNS mintát száj nyálkahártyából nyertük. A genotipizálás Sequenom iPLEX MassARRAY technológia segítségével történt a Helsinki Egyetemen (Technology Center, Institute for Molecular Medicine Finland, FIMM).

A CHRN2 gén esetében három egyponos polimorfizmus (SNP) (rs6660775, rs11264222, rs2072660), a CHRNA4 gén esetében pedig hét SNP került genotipizálásra (rs4522666, rs6090378, rs3787138, rs1044396, rs3787140, rs2093107, rs755203).

### *Statisztikai módszerek*

A leíró statisztikai elemzésnél, valamint bizonyos összehasonlító vizsgálatoknál khi-négyzet próbát és Mann-Whitney U-tesztet végeztünk (SPSS 20.0 software). Az első vizsgálatunkban kétlépéses klaszter-analízist alkalmaztunk, a haplotípus analízist

pedig generalizált lineáris modell (GLM) és HapScore teszt segítségével végeztük (R 2.0. software).

A vizsgált független változók hatását a függő változókra nézve GLM és ANOVA teszt, valamint bináris logisztikus regresszió segítségével elemeztük a változók típusától függően. A genetikai asszociációs vizsgálatok során Bonferroni korrekciót alkalmaztunk.

Ahol ez lehetséges volt, az elemzést korrigáltuk korra és nemre.

## Eredmények

### *Az első vizsgálat eredményei*

Az első vizsgálatunk során a különböző fenotípus változók varianciája alapján olyan, élesen elkülönülő mintázatok előfordulását teszteltük, amelyek szignifikáns különbséget mutatnak klinikai szempontból a dohányos csoporton belül. Továbbá ezeket a mintázatokot vetettük össze a CHRNA4 gén variánsaival.

A vizsgálat során két-lépéses klaszter analízist végeztünk a CO-szint, a CPD, az FTND, az MNWS és a ZSDS változók bevonásával. A legmegbízhatóbb modellben az MNWS és ZSDS pontszámok, valamint a kilélegzett CO-szint szerepeltek, amelyek mentén három klaszter különült el: C1, C2 és C3.

### *A három fenotípus klaszter jellemzői*

	MNWS (M±SD)	ZSDS (M±SD)	CO-szint (M±SD)	p-érték (ANOVA)
Teljes minta	12,0±6,1	37,7±7,4	19,0±8,7	
C1 (n=110)	8,8±3,8	34,1±5,1	15,0±3,6	<0,001
C2 (n=47)	12,0±4,3	37,2±5,7	30,7±9,3	<0,001
C3 (n=44)	20,7±3,9	47,5±6,2	16,5±4,6	<0,001

A klaszterek közül a legmagasabb átlagos ZSDS és MNWS pontszám a C3-as klaszterben mutatkozott. Az affektív vulnerabilitás a C3-as csoportnak nemcsak a magas átlagos ZSDS pontszámában jelenik meg, hanem abban is, hogy a depresszió élettartam prevalenciája itt a legmagasabb a három klaszter közül (C1=13/113, 7/48, C3=14/48,  $\chi^2=7,8$ ,  $p=0,019$ ).

A CHRNA gén rs3787138, az rs1044396 és az rs3787140 polimorfizmusai egy haploblokkban találhatóak, a lehetséges

allélkombinációk közül három esetében volt 5%-nál magasabb frekvencia, ezért ezek hatását vizsgáltuk a fenotípus változókra, majd a fenotípus klaszterekre (ATT=48%, ACT=38% és a GCC=9%). Az FTND, a kilélegzett CO-szint és a ZSDS pontszámai, illetve a haplotípusok között nem találtunk összefüggést a teljes mintában. A HapScore teszt során a legmagasabb becsült MNWS pontszám a GCC haplotípust hordozók ( $p=0,040$ ), a legalacsonyabb pedig az ATT haplotípus hordozók esetében jelent meg ( $p=0,020$ ).

Fontos eredményünk, hogy a GCC haplotípus, amelyben a legmagasabbnak mutatkozott a becsült MNWS pontszám a többi haplotípushoz képest, szignifikáns kapcsolatot mutatott a C3-as klaszterrel.

*A haplotípusok megoszlási aránya a három fenotípus klaszterben*

	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b><i>p</i>-érték</b>
<b>ATT</b>	46%	46%	38%	0,013
<b>ACT</b>	41%	38%	31%	ns.
<b>GCC</b>	7%	7%	17%	ns.

Annak az esélye ugyanis, hogy egy egyén a C3-as fenotípus klaszterbe tartozzon, közel háromszoros volt GCC haplotípus hordozása esetén (OR=2,78;  $p=0,013$ ).

### *A második vizsgálat eredményei*

Vizsgálatunk során arra kerestük a választ, hogy az anyai bánásmód és a CHRN2 gén vizsgált polimorfizmusai hogyan függnek össze a depressziós tünetekkel dohányosok körében.

Eredményeink azt mutatják, hogy magasabb Szeretet-törődés átlagpontszámhoz szignifikánsan alacsonyabb depressziós pontszámok tartoznak. Ez igaznak bizonyult mind a ZSDS-T pontszám esetén ( $F=8,1$ ;  $\beta= -0,20$ ;  $p=0,005$ ), mind az ZSDS-I ( $F=8,1$ ;  $\beta= -0,02$ ;  $p=0,005$ ) és a ZSDS-S esetén ( $F=14,8$ ;  $\beta= -0,02$ ;  $p<0,001$ ).

A Túlvédés/Korlátozás dimenzió és a depressziós pontszámok összefüggésének vizsgálata során az alacsonyabb Túlvédés/Korlátozás pontszámok esetén szignifikánsan alacsonyabb ZSDS-T ( $F=4,9$ ;  $\beta= 0,15$ ;  $p=0,028$ ) és alacsonyabb ZSDS-S pontszám jelent meg ( $F=12,8$ ;  $\beta= 0,02$ ;  $p<0,001$ ).

A PBI binomiális változói esetén is hasonló eredményeket kaptunk.

A magas Szeretet-törődés kategóriában szignifikánsan kisebb volt az átlagos ZSDS-T ( $p=0,005$ ), ZSDS-I ( $p=0,002$ ) és ZSDS-S ( $p<0,001$ ) pontszám az alacsony Szeretet-törődés kategóriához képest.

A Túlvédés/Korlátozás dimenzió vizsgálata során pedig azt tapasztaltuk, hogy az alacsony kategóriában szignifikánsan alacsonyabb volt mindhárom vizsgált depressziós változó, így a ZSDS-T ( $p=0,020$ ), a ZSDS-S ( $p=0,004$ ) és a ZSDS-I ( $p=0,017$ ) is a magas Túlvédés/Korlátozás kategóriához képest.

CHRN2 gén polimorfizmusainak és a dohányos fenotípus kapcsolatának vizsgálata során az FTND tekintetében magasabb pontszámot mértünk az rs2072660 TT genotípussal rendelkezők körében a C allél hordozókhoz képest ( $p=0,012$ ), a CPD és a

kilélegzett CO-szint azonban nem mutatott összefüggést a vizsgált SNP-vel.

A CHRN2 gén polimorfizmusai és a depressziós tünetek mértéke között sem találtunk közvetlen kapcsolatot. Amikor azonban ezen SNP-k hatását az anyai bánásmód típusokkal interakcióban vizsgáltuk a depressziós fenotípusra, azt találtuk, hogy az alacsony Szeretet-törődés kategóriában magasabb átlagos ZSDS-S pontszámmal rendelkeztek az rs2072660 TT genotípust hordozók a C allél hordozókhoz illetve alacsony Szeretet-törődés kategóriába tartozókhoz képest ( $TT_{ASz}=2,0\pm 1,2$ ;  $n=4$ ;  $TT_{MSz}=1,0\pm 0$ ;  $n=7$ ;  $CC+CT_{ASz}=1,4\pm 0,6$ ;  $n=88$ ;  $(CC+CT)_{MSz}=1,1\pm 0,4$ ;  $n=99$ ;  $F=5,4$ ;  $p=0,021$ ). A legmagasabb átlagos ZSDS-S pontszám azoknál mutatkozott, akikre egyaránt igaz, hogy TT hordozók, és hogy az Érzelemmentes kontroll anyai bánásmód típusba tartoznak ( $TT_{ÉMK}=2,3\pm 1,2$ ;  $n=3$ ;  $TT_{EB+OB+ÉMK}=1,0\pm 0$ ;  $n=8$ ;  $CC+CT_{ÉMK}=1,5\pm 0,7$ ;  $n=57$ ;  $CC+CT_{EB+OB+ÉMK}=1,3\pm 0,4$ ;  $n=126$ ;  $F=8,1$ ;  $p=0,005$ ).

#### *A harmadik vizsgálat eredményei*

Harmadik vizsgálatunk során az anyai bánásmóddal kapcsolatos különbségeket elemeztük dohányos és nem dohányos minták között, valamint az anyai bánásmód hatását vizsgáltuk a dohányos változókra nézve.

Eredményünk alapján, sem az FTND pontszámot, sem pedig a kilélegzett CO-szintet nem befolyásolta az, hogy a dohányos egyén melyik PBI altípusba tartozik.

Ami a napi cigaretta fogyasztást (CPD) illeti, magasabb Szeretet-törődés pontszám mellett szignifikánsan alacsonyabb ( $F=3,9$ ;  $\beta=-$

0,16;  $p=0,05$ ), míg a magasabb anyai Túlvédés/Korlátozás pontszám mellett szignifikánsan magasabb CPD-t tapasztaltunk ( $F=5,9$ ;  $\beta=0,18$ ;  $p=0,016$ ). Ezzel összefüggésben azt találtuk, hogy annak az esélye, hogy a dohányosok között valaki erős dohányossá váljon, szignifikánsan magasabb akkor, ha az alacsony Szeretet-törődés kategóriába tartozik ( $p=0,050$ ;  $\text{Exp}(B)=2,2$ ).

A dohányosok és nem dohányosok közötti anyai bánásmódbeli különbségeket vizsgálva egyetlen egy anyai bánásmód típus mutatott szignifikáns kapcsolatot a dohányzással: az Elhanyagoló bánásmód, amelyre alacsony Szeretet-törődés és Túlvédés/Korlátozás pontszám jellemző. Annak az esélye, hogy valaki dohányos legyen, szignifikánsan magasabb volt azok között, akik az Elhanyagoló bánásmód csoportba tartoztak ( $\text{Exp}(B)=32,5$ ;  $p=0,020$ ).

## **Következtetések**

Kutatásunkban klaszteranalízis és haplotípus vizsgálat kombinálásával feltártunk egy olyan speciális alcsoportot, ahol az affektív vulnerabilitás fokozottan érvényesül az akut nikotinmegvonás ideje alatt, és akik esetében a megvonásos tünetek is sokkal súlyosabban jelentkeznek. Eredményeink szerint a vulnerábilis csoportba tartozók a CHRNA4 gén rizikó alléljait hordozzák. Minthogy mind a hangulatzavarok, mind pedig a megvonásos tünetek súlyossága rontja a leszokás hatékonyságát, érdemes lenne felmérni és figyelembe venni, hogy egy adott egyén milyen rizikófaktorokkal rendelkezik, és egyénre szabottan segíteni a dohányzásról való leszokás folyamatát.

További vizsgálatunkban a gyermekkorban átélt anyai szeretet és törődés védőfaktorok, míg a gyermekkori túlvédés és korlátozás rizikófaktorok bizonyult a ND-hoz társuló depressziós tünetek esetében.

Ugyanakkor nem találtunk összefüggést az anyai bánásmód minősége és az FTND segítségével mért ND súlyossága, valamint a kilélegzett CO-szint között. Ebből arra következtetünk, hogy az anyai bánásmód mintázatának szerepe van a dohányzás kialakulásában, a ND súlyosságára azonban nincs döntő hatással. Az anyai bánásmód emellett a közepes vagy magas iskolai végzettségű dohányosok esetében a dohányzás mennyiségét is befolyásolja. Valamint az elhanyagoló anyai bánásmód a dohányzás kialakulásának rizikóját nagymértékben fokozta.

Vizsgálataink során a CHRNB2 gén összefüggést mutatott a ND mértékével, a dohányzás mennyiségére és a depressziós tünetekre azonban nem volt hatással. Ezzel szemben a CHRNB2 gén



polimorfizmusainak és az anyai bánásmódnak az együttes vizsgálata jelentős interakciós hatást igazolt a szuicid gondolatok kialakulására vonatkozóan.

Eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy a CHRNA4 és a CHRNB2 a ND és a dohányzáshoz kötődő depresszió közös molekuláris faktorai. Ezt a feltevésünket támasztja alá, hogy a vareniklin - az egyik legfontosabb leszokást segítő gyógyszer - támadáspontja éppen a nAChR $\alpha$ 4 $\beta$ 2, és amelynek súlyos mellékhatásaként felmerült a hangulati ingadozás és az öngyilkosság. Eredményeink felvetik továbbá egy genetikai marker alapon működő szűrőteszt kifejlesztésének lehetőségét. Ennek segítségével a depresszióra hajlamos betegek esetén a vareniklin mellőzésével, valamint pszichiáter bevonásával, szükség esetén antidepresszívvummal kaphatnának speciális ellátást. Egy ilyen jellegű teszttel az egyénre szabott terápia modell szellemében, jelentősen lehetne javítani a leszokási eredményeken, ami hosszabb távon jobb morbiditási és mortalitási eredményekhez vezet.

## Saját publikációs jegyzék

### *A disszertációhoz kapcsolódó publikációk*

Lazary J, Dome P, Csala I, Kovacs G, Faludi G, Kaunisto M, Dome B. (2014) Massive withdrawal symptoms and affective vulnerability are associated with variants of the CHRNA4 gene in a subgroup of smokers. PLoS One, 91: e87141

IF: 3,234

Csala I, Egervari L, Dome P, Faludi G, Dome B, Lazary J. (2015) The possible role of maternal bonding style and CHRNA2 gene polymorphisms in nicotine dependence and related depressive phenotype. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 59: 84-90.

IF: 4,361

Csala I, Elemery M, Martinovszky F, Dome P, Dome B, Faludi G, Sandor I, Gyorffy Z, Birkas E, Lazary J. (2016) Maternal bonding styles in smokers and non-smokers: a comparative study. Ann Gen Psychiatry, 15: 32.

IF: 1,411 (2015-ös IF)

*A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények*

Györffy Z, Csala I, Sandor I. (2013) Medical students of Hungary. A changing profession or feminisation? [Orvostanhallgatók Magyarországon: átalakuló vagy elnőiesedő hivatás?] Orv Hetil, 15449: 1950-1958.

Sándor I, Csala I, Birkás E, Györffy Z (2014) „Az orvostanhallgató későn találkozik a beteggel, viszont korán a tetemmel.” : A bonctermi élmények hatásáról a magyarországi orvostanhallgatók körében. LAM, 24: 271-279

Marosvari D, Teglas V, Csala I, Marschalko M, Bodor C, Timar B, Csomor J, Harsing J, Reiniger L. (2015) Altered microRNA expression in folliculotropic and transformed mycosis fungoides. Pathol Oncol Res, 21(3): 821-825.

Lazary J, Elemery M, Csala I, Faludi G. (2016) Personalized medicine in psychiatry: nightmare of the industry? [Egyénre szabott terápia: a gyógyszeripar rémálma?] Neuropsychopharmacol Hung, 18(3): 137-142.

Pénzes I, Czeglédi E, Szalai TD, Csala I, Túry F. (2016) Adult attachment and parental bonding in Irritable Bowel Syndrome and in Panic Disorder: Implications for psychotherapy [A felnőttkori kötődési és a szülői bánásmód az irritábilis bél szindrómában és pánikzavarban - Pszichoterápiás implikációk]. Ideggyogy Szle, **69**:(9-10) pp. 327-334. (2016)

## **Köszönetnyilvánítás**

A kutatás a Norvég Alap támogatásával valósulhatott meg (HU0125).

Köszönettel tartozom elsősorban témavezetőmnek, Dr. Lazáry Juditnak, aki gondosan és kitartóan irányította munkámat, és javította hibáimat. Segítsége és támogatása nélkül nem készülhetett volna el ez a dolgozat.

Szeretném megköszönni Faludi Gábor professzor úrnak, hogy minden szükséges támogatást megkaptam tőle, és biztosította számomra a zavartalan feltételeket ahhoz, hogy szabadon végezhessem a kutatói munkámat.

Szeretném továbbá kifejezni köszönetemet Dr. Döme Péternek és Dr. Döme Balázsnak, akik nélkül szintén nem jöhetett volna létre ez a kutatás.

Nagy köszönettel tartozom családom és barátaim támogatásáért, akik szeretete, bátorítása és türelme sokat jelentett számomra, és átlendített a holtponatokon, amiből meglehetősen sok akadt.