

Vizsgálatok a pszichiátriai betegségek mint a szomatikus betegségek rizikófaktorai, illetve az öngyilkosság rizikófaktorainak témakörében

Doktori tézisek

Dr. Döme Péter

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Dr. Rihmer Zoltán, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Prof. Dr. Fekete Sándor, PhD; Dr. Tolna Judit, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Túry Ferenc, egyetemi tanár, PhD

Szigorlati bizottság tagjai: Prof. Dr. Tringer László, egyetemi tanár, PhD
Prof. Dr. Füredi János, ny. egyetemi tanár, az MTA Doktora

Budapest
2011

Bevezetés

A hangulatzavarok és a kardiovaszkuláris megbetegedések (KVB) közötti gyakori komorbiditás epidemiológiai vizsgálata több évtizedes múltra tekint vissza. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a két kórállapot között kétirányú kapcsolat megléte igazolható; nevezetesen a hangulatzavarok független rizikófaktorai a KVB-k kialakulásának (ezentúl rontják a már kialakult KVB-k kórkimenetelét), míg a KV eseményen átesettek között mind a major, mind a minor depresszió pontprevalenciája emelkedett az átlag népességhez viszonyítva. A hangulatzavarok és a KVB gyakori komorbiditásának háttérében álló etiológiai mechanizmusok feltárását számtalan vizsgálat tűzte ki céljául. Ezen tanulmányok egy része a hangulatzavarok KVB-t kiváltó szerepének háttérében álló különböző mechanizmusokat vizsgálta (a vizsgálatok más típusai a két kórállapot közös rizikófaktoraira vagy a KV rizikófaktorok/események depressziót kiváltó mechanizmusaira fókuszáltak). A hangulatzavarokat kísérő emelkedett KV rizikót eddigi ismereteink szerint számtalan - a hangulatzavarokban megjelenő eltérés - magyarázhatja. Így magyarázatként felmerült a depressziót kísérő csökkent szívfrekvencia-variabilitás és baroreceptor-reflex szenzitivitás szerepe (mindkét paraméter csökkenése igazolt módon fokozza a súlyos KV események kockázatát), továbbá a depressziót kísérő trombocita hiperaktivitás és hemokoncentráció, illetve a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely túlaktiválódása és az endotél diszfunkcionális működése is. Ugyancsak nem kizárható, hogy a hangulatzavarok kezelésében szerepet kapó egyes farmakonok (antidepresszívumok, fázisprofilaktikumok, antipszichotikumok) is növelhetik a KV események kialakulásának kockázatát. A tézisek alapjául szolgáló vizsgálatok közül az első egy újfajta mechanizmus (nevezetesen a keringésben lévő endotél progenitor sejtek (EPC-k)) szerepét veti fel a hangulatzavarok KVB-t kiváltó szerepének háttérében. Az EPC-k leírása Takayuki Asahara és mtsai. (1997) nevéhez fűződik, akik kutatásukban, abból a hipotézisből indultak ki, hogy posztnatálisan is létezhetnek olyan sejtek a keringésben, melyek - hasonlóan az embrionális hemangiogenezisben észlelhető folyamatokhoz - érett endotéllé képesek differenciálódni. A szerzők vizsgálatukban - melyet megjelenése óta közel 3000-en citáltak - igazolták hipotézisüket. Az EPC-eket - azon túl, hogy a csontvelőből a perifériás keringésbe jutott sejtek, amelyek képesek endotéllé differenciálódni, és így feltételezhetően részt venni az endotélkárosodás kijavításában - még kifejezett proliferációs kapacitás és stressztűrő képesség jellemzi. A felfedezésük óta intenzíven vizsgált EPC-kről kiderült, hogy számuk a keringésben (és/vagy funkcionális aktivitásuk) csökken a legkülönbözőbb KV rizikófaktorok (dohányzás, időskor, diszlipidémia, hiperhomociszteinémia, elhízás, diabétesz mellitus, krónikus veseelégtelenség, stb.) fennállása esetén, míg nő KV szempontból protektív tényezők (fizikai aktivitás, mérsékelt vörösbor fogyasztás, egyes kardiovaszkuláris betegségek és rizikóállapotok kezelésére szolgáló gyógyszerek) hatására. Az EPC-k és a KVB-k közötti kapcsolat meglétét tovább erősíti több longitudinális vizsgálat, melyek eredményei szerint az alacsony EPC szám és/vagy a csökkent kolóniaképző kapacitás fokozott KV rizikóval illetve a KV károsodások nagyobb mértékű progressziójával jár együtt (a vizsgálatokban ez az összefüggés úgy is érvényes maradt, ha a klasszikus KV rizikófaktorok szerepét is figyelembe vették). Mivel a vizsgálatok nagyrésze az EPC számot/funkciót csökkentenek találta a fokozott KV rizikóval kapcsolatos állapotokban, logikus, hogy felmerült a kérdés, lehet-e az EPC-vel "kezelt" a különböző KV betegségeket. Bár korai lenne még egyértelmű választ adni a kérdésre, a klinikai vizsgálatok túlnyomó többsége a különböző EPC populációk alkalmazását hasznosnak találta végtagi isémiában, myocardialis infarktuszban, illetve stroke-ban szenvedő betegpopulációkban.

A tézisek alapjául szolgáló másik vizsgálatunkban arra a kérdésre kerestünk választ, hogy a születési hónap összefügg-e a beféjezett szuicidium rizikójával. Az öngyilkos

magatartás rizikóinak felderítése az egyik legintenzívebben fejlődő ága a pszichiátriai epidemiológiának. Az öngyilkosság globálisan a 10.-ik, míg egyes országok fiataljai (15-34 évesek) között a 3.-ik vezető halálok. Hazánk öngyilkossági mutatói közismerten rosszak, az elmúlt száz év tekintetében a legmagasabb átlagos szuicid rátát mondhatjuk magunkénak. Az öngyilkosság kockázatának számtalan befolyásoló tényezője került leírásra. A következőkben, témakörökbe osztva - a teljesség igénye nélkül - álljon itt ezek közül néhány: 1, pszichoszocio-kulturális faktorok: vallásosság, családi állapot, szociális izoláció; 2, gazdasági faktorok: gazdasági krízisek, társadalmon belüli egyenlőtlenségek; 3, antropometriai és élettani sajátosságok: nem, testtömeg-index, alvásidő, koleszterinszint, stb.; 4, pszichiátriai megbetegedések: tulajdonképpen a gyakoribb pszichiátriai megbetegedések összes formája (hangulatzavarok (major depresszió, bipoláris zavarok), szkizofrénia, szorongásos kórképek (pánik, kényszerbetegség, poszttraumás stressz betegség), evészavarok, személyiségzavarok, addiktológiai kórképek stb.); 5, fizikális megbetegedések: epilepszia, COPD, malignus betegségek, stb.; 6, genetikai meghatározottság; 7, egyéb faktorok: számos "egyéb" (a fenti kategóriák rendszerébe be nem illeszthető) tényezőről igazolták, hogy befolyásolják az öngyilkos magatartás veszélyét (pl. tavaszi/nyári időszak, a hét első napjai, az úgynevezett "celeb"-ek öngyilkossága stb.). Mint látható a rizikófaktorok feltérképezése részletgazdagnak tűnő képet ad ki, ugyanakkor még távol állunk attól, hogy a befejezett szuicidiumokat pontosan előrejelezhessünk és, hogy akár a klinikai munkában alkalmazható biztos támpontokkal rendelkezünk az öngyilkosság veszélyének felbecslésére. Az elmúlt évtizedekben számtalan meglepő eredmény született a születés hónapja (SzH) és a legkülönbözőbb élettani sajátosságok és patológiás állapotok közötti összefüggésekről. A nem patológiás tényezők és a SzH közötti összefüggések tekintetében az egyik legkonzekvensebb módon igazolt - és egyben talán a legérdekesebb - eredmény a SzH és az élethossz közötti összefüggés, melyet több ország populációin (Ausztria, USA, Ukrajna, Görögország, Dánia, Ausztrália) is sikerült kimutatni. Több fiziológiás változó (pl. testmagasság, agy-féltekei dominancia, női reprodukciós potenciál) tekintetében szintén viszonylag egybehangzó eredmények igazolták a SzH hatását ezekre. A SzH összefüggése egyes szomatikus kórképek (pl. szklerózis multiplex, cöliákia, narkolepszia) rizikójával viszonylag stabilan igazolt, míg mások (pl. diabétesz mellitus, Parkinson betegség, gyulladásoos bélbetegségek) tekintetében az eredmények már korántsem egyértelműek. A SzH és a pszichiátriai betegségek kockázata közötti összefüggések vizsgálatának szintén komoly szakirodalma van. A legismertebb eredménye ezen vizsgálatoknak arra mutat rá, hogy a télen/tavasszal születettek emelkedett rizikóval rendelkeznek a szkizofrénia kialakulásának szempontjából. Jóval kevesebb vizsgálat célozta meg a hangulatzavarok rizikója és a SzH közötti potenciális kapcsolat felderítését (ezek a vizsgálatok főleg a bipoláris betegség és a SzH közötti összefüggést kutatták), és eredményeik is kevésbé egyértelműek, mint a szkizofrénia esetében. A befejezett szuicidium kockázata illetve a SzH közötti összefüggést viszonylag kevés tanulmány vizsgálta és ezek egyrésze módszertani hiányosságoktól (kontrollcsoport hiánya, alacsony elemszám, statisztikai elemzés elégtelensége) is szenved.

Célkitűzések

I. vizsgálat

Mint a Bevezetőben említettem az EPC-k felfedezése óta eltelt közel másfél évtizedben számtalan vizsgálat elemezte ezen sejtek szerepét a legkülönbözőbb KV betegségekben, illetve a keringésben lévő EPC-k számát és / vagy funkcionális aktivitását különböző KV rizikóval élők között. Továbbá, mint arról már szintén szó volt, a hangulatzavarok egyértelmű és független rizikófaktorai a KV morbiditásnak és mortalitásnak is. Utóbbi tény ellenére, tudomásom szerint, még nem vizsgálták az EPC-k lehetséges szerepét a depressziót kísérő emelkedett KV rizikó mediálásában. Így az első vizsgálatban annak a kérdésnek igyekeztünk a megválaszolására, hogy vajon hangulatzavarban változik-e (hipotézisünk szerint csökken-e) a keringésben lévő EPC-k száma.

II. vizsgálat

Tekintettel arra, hogy a SzH és a befejezett öngyilkosság rizikóját viszonylag kevés tanulmány elemezte, továbbá ezek eredményei nem egyértelműek, illetve arra, hogy Központi Statisztikai Hivatal (KSH) Népmozgalmi Adatbázisa viszonylag hosszú időszak tekintetében tartalmaz adatokat a magyar populációban bekövetkezett elhalálozások okairól, úgy döntöttünk, hogy a két változó (SzH és a befejezett szuicidium kockázata) közötti lehetséges kapcsolat létét nagy mintaszámon, adekvát statisztikai módszerekkel igyekszünk tisztázni.

Módszerek

I. vizsgálat

A vizsgálatba - a DSM-IV. szerint diagnosztizált - major depressziós epizódban szenvedő betegeket vontunk be. A betegek a beválasztás előtt fizikális és laborvizsgálaton estek át.

Tekintettel arra, hogy mind a klasszikus KV rizikófaktorok, mind a KV események befolyásolják az EPC számot, ezért a vizsgálatba olyan depressziós betegeket vontunk be, akik KV szempontból egészségesek. Így kizártuk a vizsgálatból azokat a személyeket, akiknek: 1, az éhomi vércukorszintje emelkedett volt; 2, kóros vesefunkciós paramétereik (karbamid, kreatinin) voltak; 3, a normálisnál magasabb vérzsír (koleszterin és triglicerid) értékeik voltak; 4, emelkedett vérnyomásuk volt; 5, elhízottak voltak ($BMI \geq 30$); 6, a kórtörténetükben szerepelt az alábbiak közül bármelyik: hipertónia, diabétesz mellitus, hiperkoleszterinémia és/vagy hipertrigliceridémia, akut miokardiális infarktus, stroke, obliteratív verőérbetegség illetve veseelégtelenség. Mivel az akut és krónikus gyulladások - bár az eredmények nem teljesen egyértelműek - szerepet játszhatnak a keringő EPC szám befolyásolásában, így kizártuk a vizsgálatból azokat, akiknek gyulladásos eltérésre utaló fizikális és/vagy laboreltérései voltak (láz; emelkedett vvt. süllyedés (Westergreen); emelkedett összfehérvérsejt-szám). A betegek dohányzási szokásait is rögzítettük és ennek alapján két csoportba soroltuk a résztvevőket: 1, soha nem dohányzott, illetve régebben dohányzott, de már több mint egy hónapja nem gyújtott rá; 2, dohányos (ebben az esetben rögzítésre került a naponta elszívott cigaretták száma). Ugyancsak kizártuk azokat, akik az EPC számot az akkori tudásunk szerint befolyásoló gyógyszert szedtek (angiotenzin-II receptor blokkolók; sztatinok; eritropoetin; ösztrogén hatástani csoport; PPAR- ω agonista csoportba tartozó antidiabetikumok). A betegcsoport homogenitásának biztosítása céljából, azokat, akiknek az anamnézisében (illetve aktuálisan) egyéb, mint a hangulatzavarok közé tartozó DSM szerint diagnosztizálható I. tengely betegsége volt, szintén kizártuk a vizsgálatból.

A kontrollcsoportba KV szempontból egészséges személyeket választottunk, akiknek sem korábban, sem a vizsgálat idején nem volt depressziós epizódjuk. A kontrollcsoport tagjai szintén fizikális vizsgálaton (vérnyomás, testsúly és testmagasság mérés) és laborvizsgálaton estek át. A kizárási kritériumok a kontrollcsoport tekintetében megegyeztek a betegcsoportéval. A kontrollcsoportot kor, nem és dohányzási szokások alapján illesztettük a betegcsoporthoz (a beteg- illetve a kontrollcsoportból származó dohányos és nem-dohányos alcsoportokat szintén életkor szerint illesztettük egymáshoz).

A beválasztott betegektől és a kontrollcsoportba kerülő személyektől a mindennapos klinikai gyakorlatnak megfelelően vénás vérvétel történt, mely mintákból a későbbiekben az EPC szám, illetve a VEGF, CRP és TNF- α meghatározása megtörtént. A depressziós tünetek felmérése (9 tételes Beck-depresszió kérdőívvel) és a vérvétel ideje között maximum két nap telt el.

A keringő EPC-k számát áramlásos citometriás (FC) módszerrel mértük. Az FC mérés során a CD34+/VEGFR2+ (érett) és a CD133+/VEGFR2+ (éretlen) kettős pozitív sejtek számát határoztuk meg (az értékeket egy milliliter perifériás vérről adtuk meg). Az EPC-k mérése a vérvétel napján történt meg, a mérésig a mintákat +5 C°-on tároltuk.

A VEGF és a TNF- α szintek meghatározása enzim kapcsolt immunsorbens tesztel (ELISA) történt, míg a CRP szint meghatározása turbidimetriás immunoesszé-vel történt.

A vizsgálatba az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet (Budapest) V. Pszichiátriai Osztályának és a Központi Honvéd Kórház (Budapest) Pszichiátriai Osztályának betegei kerültek bevonásra. A vizsgálat elvégzését mindkét intézmény helyi etikai bizottsága jóváhagyta. Csak azok a betegek kerültek bevonásra, akik - a vizsgálatról való tájékoztatást követően - részvételüket önként vállalták, és erről írásban nyilatkoztak (a kontrollcsoport tagjai - hasonlóan a betegekhez - írásbeli tájékozott beleegyezésüket adták).

A statisztikai számításokban a normál eloszlást mutató folytonos változók összehasonlítása esetén t-próbát illetve varianciánálízist (ANOVA) alkalmaztunk, míg a nem normál eloszlású folytonos változók összehasonlítására a Mann-Whitney U tesztet használtuk. A kategorikus változókat Fisher-féle egzakt tesztel és khi-négyzet (χ^2) próbával hasonlítottuk össze. Az EPC szám és a citokin szintek közötti korreláció számításához a Spearman-féle rangkorrelációs módszert használtuk. A statisztikai számítások a Statistica 7.0 szoftverrel készültek (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

II. vizsgálat

A vizsgálat adatbázisaként a KSH Népmozgalmi Adatbázisát (ezen belül a “Születési Statisztikát” és az 1970-óta működő “Halálozási Regisztert”) használtuk. A Születési Statisztikákból összegyűjtöttük a mai Magyarország területén, 1930 és 1969 közötti negyven évben születettek nemére és születési időpontjára vonatkozó adatokat. A Halálozási Regiszterből a következő adatokat használtuk fel: a halál oka; nem; születési dátum.

A befejezett öngyilkosságokat az 1970 és 2008 közötti, 39 év hosszúságú időszakban regisztráltuk (befejezett öngyilkosságnak tekintettük azokat az eseteket, ahol halálokként a következő BNO-kódok szerepeltek: BNO-8/9: E950-től E959-ig és E980-tól E989-ig; BNO-10: X60-tól X84-ig és Y10-tól Y34-ig). Az ily módon definiált öngyilkosok születési dátumára és nemére vonatkozó információkat szintén felhasználtuk a későbbi számításokban. Az öngyilkosság módszere alapján a teljes csoportot egyes számításokban violens illetve non-violens alcsoportokra osztottuk fel (violens csoport BNO kód szerint definiálva: BNO-8/9: E953–E958.7, E983–E988.7; BNO-10: X70–X83, Y20–Y32; non-violens csoport BNO kód szerint definiálva: BNO-8/9: E950–E952, E980–E982; BNO-10: X60–X69, Y10–Y19). A számításokból, melyekben szeparáltan vizsgáltuk a SzH összefüggését a violens vs. non-violens szuicidium rizikójával, kizártuk azokat az öngyilkosságot elkövetőket, akiket a BNO

kódjuk alapján nem lehetett biztonsággal beosztani egyik csoportba sem (BNO-8/9: E958.8, E958.9, E959, E988.8, E988.9, E989; BNO-10: X84, Y33, Y34).

A vizsgálatból két születési kohorszot (az 1940-ben illetve az 1943-ben születetteket) kénytelenek voltunk kizárni, mivel ezekben az években - a világháborús viszonyok miatt - az adatgyűjtés nem működött.

A számítások első lépésében az 1930 és 1969 közötti időszak tekintetében a havi születések számából egy idősort képeztünk. Egy másik idősort, az ugyanebben az időszakban született és az 1970-2008 közötti időszakban öngyilkosság miatt elhunytak havi születésszámából képeztünk. Ezt követően minden születési-hónap kohorszban meghatároztuk a vizsgált időszakban (1970-2008) öngyilkosságban elhunytak arányát. Ez az adatsor tartalmazta a befejezett öngyilkosság "nyers" rátáját. Ez a "nyers" ráta nyilvánvalóan nem egyezik meg a vizsgált születési kohorszok öngyilkossági rátájával, mivel a vizsgált születési időszakban (1930-1969) születettek élettartamának nem egésze, hanem csak egy része mutat átfedést a halálozás vizsgált időszakával (1970-2008). Így nem lehetett információnk azokról, akik a vizsgált születési időszakban (1930-1969) születtek, de 1970 előtt, vagy 2008 után lettek (lesznek) öngyilkosok. Az adataink ez okból történő torzulása azonban valószínűleg nem befolyásolta eredményeinket, mivel az adott évek egyes születési-hónap kohorszaiban közel hasonló mértékű adatvesztés feltételezhető, a születési évek között fellépő torzításokat pedig a következőkben ismertető módon kiszűrtük.

Az adatfeldolgozás második lépéseként a nyers szuicid ráta idősorán (melyet 456 adat - megfigyelt évek száma (38) x 12 - képzett) idősoranalízist végeztünk. Ennek során az adatsorban mutatkozó változásokat négy komponenssel igyekeztünk magyarázni (**Trend** (T_t) - az idősorban tartósan, hosszútávon érvényesülő tendencia; **Ciklus** (C_t) - olyan szabályosan ismétlődő hullámváltozás, amely a periódusok azonos szakaszaiban mindig azonos irányban, azonos abszolút/relatív nagysággal téríti el a trendtől az idősor adatát; **Szezon** (S_t) - a vizsgálatunkban való definiálását lásd lent; esetünkben tulajdonképpen megfelel a 12-hónapos időtartamú C_t -nek; **Zaj** (I_t) - egyenként nem jelentős tényezők összessége, amelyek egy-egy rövidebb időszakban befolyásolják a vizsgált jelenség változásait, de tartósan nem hatnak). Az adatsorban nem találtunk 4-, 8-, 18- illetve 24 hónapos ciklikus összetevőt (C_t), így a végső számításokból kihagytuk ezt a komponenst. A "trendet" 36-hónapos mozgó átlagként definiáltuk, és kiszűrtük az idősorból. A "szezon" a trendtől való százalékos eltérésként definiáltuk.

Az adatok feldolgozásának harmadik lépésében egyoldalú varianciával (ANOVA) teszteltük, hogy kimutatható-e a szezonális komponens hatása az idősorban. A magyarázó változó a modellben a születési hónap volt, míg a függő változó a "szezon" volt.

Az utolsó lépésben - ugyanezeket a módszereket alkalmazva - a minta bizonyos szubpopulációiban (1, nemenkénti bontás után létrejött szubpopulációk; 2, violens vs. nem violens módszer használat szerinti bontás után létrejött szubpopulációk; 3, az 1 és a 2 bontás kombinációja után létrejött szubpopulációk) is elvégeztük a számításokat.

Az adatfeldolgozásban az SPSS 15.0 statisztikai szoftvert használtuk (SPSS, Inc. Chicago, Illinois). A számításokban szignifikánsnak a $p < 0.05$ eltéréseket tekintettük.

Eredmények

I. vizsgálat

A vizsgálatba 33 major depressziós epizódban szenvedő beteget és 16 kontroll személyt vontunk be. A beteg- és a kontrollcsoport az illetésnek megfelelően nem különbözött szignifikánsan az átlagéletkor és a nemi megoszlás tekintetében. A két csoport közötti különbség szintén nem volt szignifikáns a mért kardiovaszkuláris rizikófaktorok, úgymint: testtömegindex (BMI); vesefunkciós paraméterek; vércukorszint, vérzsírok

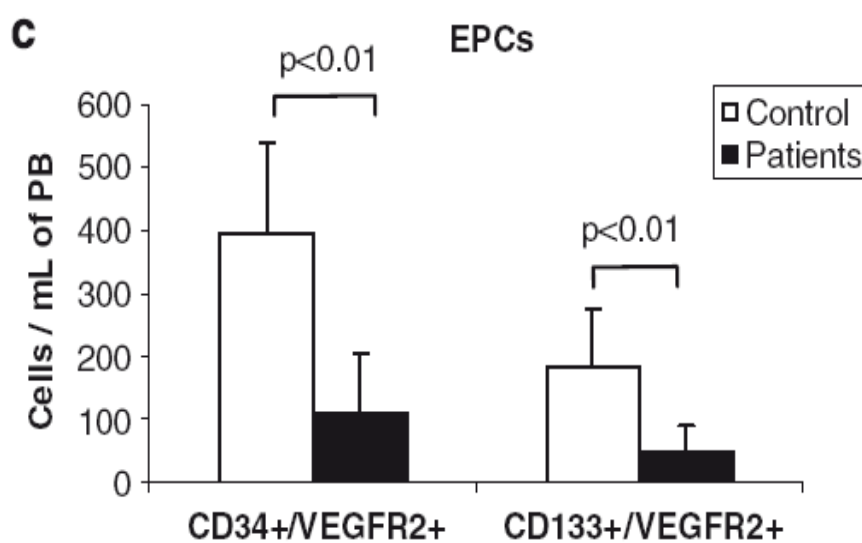
(koleszterin és triglicerid) szintje és a dohányzási szokások tekintetében. A két csoport összfehérvérsejtszáma szintén nem volt szignifikáns módon különböző. Értelemszerűen a depressziós és a kontrollcsoport BDI pontszáma szignifikáns eltérést mutatott (**I. táblázat**).

	Páciensek (n=33)	Kontrollszemélyek (n=16)	p-érték
Nem (nő/férfi)	29/4 (88 vs. 12%)	14/2 (88 vs. 12%)	0.98 [†]
Kor (év)	40.6 ± 10.6	40.3 ± 9.5	0.93 [*]
BUN (mmol/l)	4.26 ± 1.52	5.14 ± 1.18	0.055 [*]
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.49	22.7 ± 4.1	0.61 [*]
Fvs. szám (10 ⁹ /l)	7.27 ± 1.83	7.94 ± 1.48	0.18 [*]
Vércukor (mmol/l)	4.75 ± 0.58	4.52 ± 0.75	0.31 [*]
Összkoleszterin (mmol/l)	4.69 ± 0.82	5.11 ± 0.93	0.14 [*]
Triglicerid (mmol/l)	1.17 ± 0.5	0.89 ± 0.57	0.11 [*]
hs-CRP (mg/dl)	0.13 ± 0.06	0.11 ± 0.04	0.29 [*]
TNF- α (pg/ml)	2.68 ± 0.8	1.5 ± 0.46	0.03 ^{*#}
VEGF (pg/ml)	19.37 ± 3.83	17.35 ± 3.82	0.1
BDI-pontszám	38.6 ± 10.7	0.9 ± 1.44	<0.01 ^{§#}
Dohányzási státusz (Dohányzó / nem dohányzó)	19/14 (58% vs. 42%)	10/6 (62.5% vs. 37.5%)	0.74
Naponta elszívott cigaretták száma a dohányos alcsoportban	23.1 ± 11.7	15.3 ± 9.3	0.064 [*]

Az adatokat átlag ± szórás formában tartalmazza a táblázat. A táblázatban használt jelölések: * Kétmintás t-próba; † Fischer-féle egzakt próba; § Mann-Whitney-próba; || khi-négyzet próba, # szignifikáns különbség a beteg- és a kontrollcsoport között.

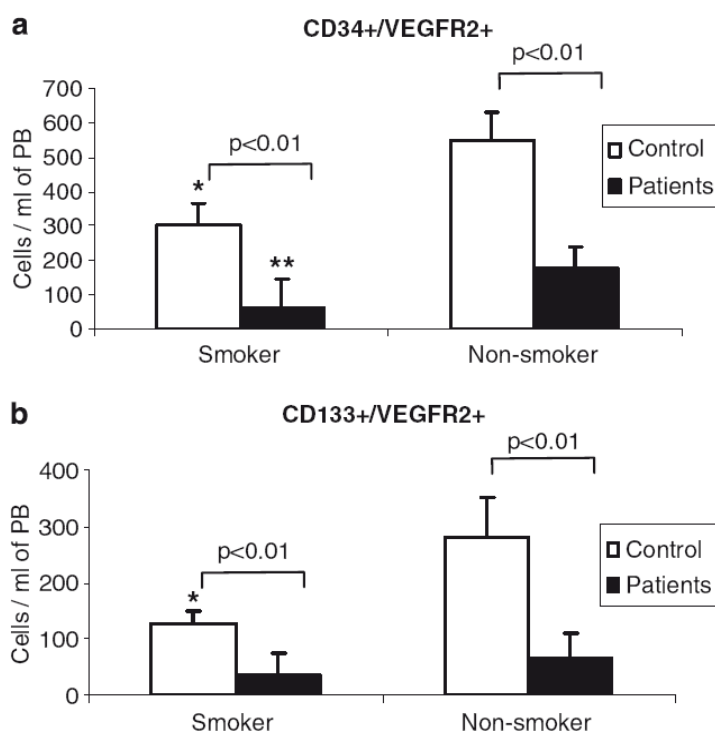
I. táblázat. A beteg- és a kontrollcsoportban lévő személyek kor- és nemi megoszlása, dohányzási szokásai, laborparaméterei, BDI összpontszáma és VEGF/TNF- α /CRP szintjei.

Mindkét keringő EPC populáció (CD34+/VEGFR2+; CD133+/VEGFR2+) száma szignifikánsan alacsonyabb volt a depressziós csoportban, mint a kontrollcsoportban (**I. ábra**). A teljes vizsgált populációban mindkét EPC populációba tartozó sejtek száma inverz módon korrelált a BDI pontszámmal (vagyis a súlyosabb depressziósokat alacsonyabb EPC számok jellemezték) (P<0,01).



I. ábra. Az érett (CD34+/VEGFR2+) és az éretlen (CD133+/VEGFR2+) EPC-k száma (/ml) a depressziós- és a kontrollcsoportban.

A dohányzás - az irodalmi adatokkal összhangban - mind a beteg, mind a kontrollcsoportban alacsonyabb EPC számokkal járt együtt. Ezen belül a dohányos betegeket - mindkét EPC populáció tekintetében - alacsonyabb sejtszám jellemezte, mint a nem dohányzó betegeket (az összefüggés csak az érett EPC populáció tekintetében volt szignifikáns); ugyanígy a dohányos kontroll személyeket - mindkét EPC populáció tekintetében - alacsonyabb sejtszám jellemezte, mint a nem dohányzó kontroll személyeket (ebben az esetben mindkét sejtpopuláció tekintetében szignifikáns eltérést találtunk). További eredményeink szerint mind a dohányos, mind a nem dohányos csoportban a depressziós betegek EPC száma (mindkét EPC populáció tekintetében) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll személyeké (**II. ábra**).



II. ábra. Az érett (CD34+/VEGFR2+) és az éretlen (CD133+/VEGFR2+) EPC-k számának (/ml) összehasonlítása a dohányos és nem-dohányos alcsoportokban, a betegek és kontroll személyek között. Az "a" ábrán a csillag szignifikáns ($P < 0.01$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos kontroll személyek között. Ugyanitt a dupla csillag szignifikáns ($P < 0.001$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos depressziós betegek között. A "b" ábrán a csillag szignifikáns ($P < 0.01$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos kontroll személyek között.

A TNF- α szintje a betegekben szignifikánsan ($p=0.03$) magasabb volt, mint a kontroll személyekben. A betegek VEGF és CRP szintje magasabb volt, mint a kontroll személyeké, de a különbség egyik esetben sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p=0.1$ a VEGF esetében; $p=0.29$ a CRP esetében) (**I. táblázat**).

II. vizsgálat

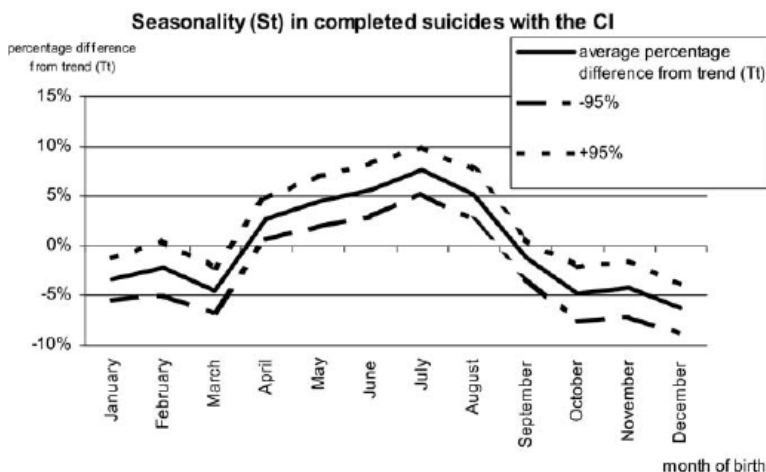
A vizsgált születési időszakban (1930–1939, 1941–1942, and 1944–1969) a mai Magyarország területén összesen 6,697,361-an születtek, akik közül a vizsgált halálozási időszakban (1970-2008) 78,779-en követtek el öngyilkosságot. 39 esetet kellett a születési dátum hiánya miatt kizárnunk az öngyilkosságot elkövetők populációjából, így a végső elemszám az öngyilkosságot elkövető populációban 78,740 volt. A violens módszer

használók száma 58,546, míg a non-violens módszert használók száma 19,178 volt (a violens vs. non-violens bontás a kódolt BNO kategória miatt nem volt lehetséges egyes esetekben (N=1016), így ezeket az eseteket kihagytuk azokból a számításokból, amelyekben a SzH és a violens illetve non-violens szuicidium rizikója közötti összefüggéseket vizsgáltuk). Összhangban az irodalmi adatokkal, a férfiak között jóval gyakoribb volt a violens módszerek használata, mint a nők között (80% vs. 54%). Az öngyilkossági módszerek közül az akasztás volt a leggyakoribb (az akasztás aránya a teljes szuicid populációban 60%, míg a violens módszert használók között 81% volt) (**II. táblázat**).

	Esetszám (N)	Nyers szuicid ráta	F	F-hez tartozó szignifikancia szint	Eta ²	Születési hónapok	
						fokozott szuicid rizikóval	mérsékelt szuicid rizikóval
Összes öngyilkosság	78740	0.0116	16.04	P < 0.001	0.28	ápr.-aug.	okt.-jan.; márc.
Violens módszerrel elkövetett öngyilkosság	58546	0.0086	10.08	P < 0.001	0.20	máj.-aug.	dec.; márc.
Non-violens módszerrel elkövetett öngyilkosság	19178	0.0028	6.53	P < 0.001	0.14	máj.-aug.	okt.; dec.-jan.
Öngyilkosságot elkövetett férfiak	60890	0.0174	12.23	P < 0.001	0.23	máj.-aug.	okt.-dec.; márc.
Violens módszerrel öngyilkosságot elkövetett férfiak	48892	0.0140	8.79	P < 0.001	0.18	máj.-aug.	okt.-dec.; márc.
Non-violens módszerrel öngyilkosságot elkövetett férfiak	11202	0.0032	4.58	P < 0.001	0.10	máj.; júl.-aug.	okt.-dec.
Öngyilkosságot elkövetett nők	17850	0.0054	5.06	P < 0.001	0.11	ápr.; jún.-júl.	okt.; jan.
Violens módszerrel öngyilkosságot elkövetett nők	9654	0.0029	2.55	P= 0.004	0.06	ápr.; júl.	okt.-nov.
Non-violens módszerrel öngyilkosságot elkövetett nők	7976	0.0024	3.35	P < 0.001	0.08	ápr.	jan.
Akasztásos öngyilkosság	47481	0.0066	7,25	P < 0.001	0.15	ápr.; jún.-aug.	dec.; márc.

II. táblázat. A vizsgált minta jellemzői illetve a SzH és a befejezett öngyilkosság rizikója közötti összefüggések a teljes vizsgált populációban illetve a különböző szubpopulációkban

Mind a vizsgált teljes populációban, mind a vizsgált szubpopulációkban (férfiak; nők; violens módszert használók; non-violens módszert használók; violens módszert használó férfiak; violens módszert használó nők; non-violens módszert használó férfiak; non-violens módszert használó nők) erősen szignifikáns összefüggések (a legtöbb esetben $p < 0.001$!!) mutatkoztak a SzH és az öngyilkosság rizikója között (**II. táblázat**). A teljes vizsgált populációban és az összes alpopulációban a minta alapvetően a következő volt: fokozott rizikóval járt együtt a (késő) tavaszi-nyári születés, míg csökkent rizikóval járt együtt az őszi-téli születés (**II. táblázat; III. ábra**). Az ANOVA modell magyarázó ereje (Eta négyzet) alapján az összefüggés férfiakban erősebb volt, mint nőkben, illetve a violens módszert használók között erősebb volt, mint a non-violens módszert használók között. A teljes vizsgált populációban a befejezett szuicidium rizikója a legmagasabb rizikójú SzH-ban (július) 13,8%-al (95% CI: 9.1%-18.6%) volt magasabb, mint a legalacsonyabb rizikójú SzH-ban (december).



III. ábra. A SzH és a befejezett szuicidium rizikója közötti összefüggés a teljes vizsgált populációban

Következtetések

I. vizsgálat

Eredményeink igazolták fő hipotézisünket, miszerint a hangulatzavarban szenvedő betegekben alacsonyabb számban vannak jelen a keringésben a CD34+/KDR+ és CD133+/KDR+ EPC populációkba tartozó sejtek, mint a hangulatzavarban nem szenvedő kontrollcsoportban. Ez az eredmény felveti annak a lehetőségét, hogy az affektív betegségekben észlelhető emelkedett KV rizikó hátterében az eddig ismert mechanizmusok mellett, az affektív betegek csökkent keringő EPC száma is állhat. Vizsgálatunk továbbá megerősítette a dohányzás - korábban már leírt - hatását a keringő EPC számra. A keringő EPC-k koncentrációját potenciálisan befolyásoló molekulák közül a VEGF és a TNF- α szintjeit vizsgáltuk. Eredményeink ezek tekintetében a korábbi irodalmi adatokkal lényegében egybehangzóak voltak. Így a kontrollcsoporttal összehasonlítva a keringő EPC számot növelő VEGF szintje a depressziós mintánkban emelkedett volt (de a különbség a beteg- illetve a kontrollcsoport között nem volt szignifikáns), míg a keringő EPC számot csökkentő TNF- α szintje szignifikáns módon emelkedett volt a depressziós csoportban. A TNF- α szintjének emelkedése az ateroszklerózis kialakulásának korai és centrális eseménye, továbbá a TNF- α központi idegrendszeri hatásai alapján részt vehet a depresszió kialakulásában. Ezenfelül a TNF- α szint emelkedése csökkent EPC mobilizációhoz vezet. Így, a vizsgálatunkban a depressziós betegek csökkent EPC számáért a monitorozott molekulák közül a TNF- α emelkedése tehető felelőssé (míg a depressziós csoportban, a kontrollcsoportban mérhetővel összehasonlítva szignifikáns módon nem eltérő VEGF szinttel nem tudjuk magyarázni a depressziós csoportban mért csökkent EPC számot).

A vizsgálatunk eredményeiből készült tanulmány megjelenése óta eltelt három évben - tudomásom szerint - csak néhány kutatás foglalkozott a keringő EPC-k száma és a depresszió illetve a stressz összefüggésével. Ezek közül egy vizsgálat, kardiovaszkuláris anamnézissel nem rendelkező "egészséges" mintában (N = 129), a depressziós tünetek súlyossága és az áramlásos citometriával mért EPC (CD34+/VEGFR2+) szám közötti összefüggést vizsgálta. A depressziós tüneteket a "Depression Anxiety Stress Scales"-el (DASS) mérték fel. A mintát magas és alacsony DASS pontszám alapján két csoportba osztották, melyek egyéb klinikai jellegzetességeikben nem különböztek. A depressziós tüneteket mutató csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a CD34+/KDR sejtszám. Összefoglalva ez a vizsgálat - ami ugyan nem klinikai depressziós mintát használt -

megegerősítette, hogy a depressziós tünetek súlyossága és a keringő EPC szám között szignifikáns inverz kapcsolat mutatható ki. Egy másik vizsgálat a D-típusú személyiség (melyet diszfória, feszültségérzés, negatív énkép, illetve a figyelem fókuszának a negatív stimulusok/élmények irányába való eltolódása, továbbá az emóciók kifejezésének és az önkifejezés egyéb módjainak gátlódása és a szociális interakciókban való visszahúzóadás jellemezik) és az ezzel járó - számtalan vizsgálat által igazolt - emelkedett KV rizikó közötti összefüggés hátterében feltételezte az EPC-k szerepét. A vizsgálatban stabil szívelégtelenségben szenvedő betegek között vizsgálták a D-típusú személyiség összefüggését a CD34+/VEGFR2+ EPC-k számával. Eredményeik szerint a D-típusú személyiség jelenléte erős prediktora ($p=0.006$) volt a csökkent EPC számnak (sőt a D-típusú személyiség jelenléte erősebb hatással bírt az EPC számra, mint a "Framingham Risk Score"-al becsült KV rizikó illetve a betegek kora). Továbbá vizsgálati eredményeinket részben megerősíti egy harmadik vizsgálat is, melynek eredménye szerint a CD34⁺/CD31^{alacsony expresszió} antigén profilú EPC-k száma, főleg a 36-46 éves korosztályban, inverz módon viszonyult a pszichoszociális stressz (pl. "erőfeszítés-jutalom egyensúlytalanság"; a munkatársaktól kapott szociális támogatás alacsony mértéke) szintjéhez.

Vizsgálatunk értelmezését több - annak metodológiai sajátosságaiból eredő - tényező nehezíti. Először is a betegcsoport tagjai pszichotrop (elsősorban antidepresszív illetve szorongásoldó) gyógyszeres kezelés alatt álltak. Mivel ezen gyógyszerek hatása nem ismert a keringő EPC-k számára, így nem kizárható, hogy a talált eredmény magyarázatául nem a depresszió 'per se', hanem a kezelésére szolgáló gyógyszerek szolgálnak -- ez az eset természetesen nem kevésbé lenne érdekes, mintha a depresszió okozná a talált EPC szám csökkenést. Másodsorban a vizsgálat keresztmetszeti jellege nem ad arra lehetőséget, hogy feltételezéseket tegyünk az irányban, hogy: 1, a csökkent EPC szám a depresszió jelleg (trait) vagy állapot (state) markere-e; 2, a pszichotrop kezelésnek van-e hatása az EPC számra. Harmadsorban: mint fentebb említettem a fizikális aktivitás az EPC számra kedvezően hat (növeli azt); mivel a betegcsoportot hospitalizált major depressziós betegek alkották, elképzelhető, hogy alacsonyabb EPC számuk a hospitalizációból és/vagy a betegségükből adódó feltételezhetően alacsony fizikális aktivitásnak (is) köszönhető. A legtöbb részletezett, az eredményeinket lehetséges, hogy torzító tényező kiküszöbölése leginkább állatkísérletes depressziómodellben lenne megvalósítható. A modellben összehasonlítható lenne például az EPC szám a depresszió kialakulása előtt és után; de vizsgálhatóvá válna az antidepresszívumok hatása az EPC számra nem depressziós egyedekben, továbbá létrehozhatóak lennének antidepresszívummal és placebóval kezelt depressziós csoportok is, ezenfelül monitorozhatóvá válna a fizikai aktivitás mértéke is.

Amennyiben eredményeinket független (és nagy elemszámú) vizsgálatok a későbbiekben megerősítik, egy további kutatási irány lehet majd a különböző nem-gyógyszeres terápiás modalitások (CBT; ECT; alvásmegvonás; repetitív transzkraniális mágneses stimuláció; stb.) melletti depresszió javulás és az EPC szám változásai közötti kapcsolatok felmérése (így lehetővé válna a gyógyszerek EPC-kre kifejtett - feltételezett - direkt hatásának kiküszöbölése). Eredményeinknek egy "járulékos" tanulsága lehet, hogy a további, az EPC-k és KVB-k közötti kapcsolatot kutató klinikai vizsgálatokban a depressziót is monitorozni kellene, annál is inkább, mivel a legtöbb fokozott kardiovaszkuláris rizikóval járó betegségben/állapotban (pl. diabétesz mellitusz; krónikus veseelégtelenség; dohányzás; reumatoid artritisz), illetve a már kialakult KVB-ben a depresszió előfordulási gyakorisága magasabb, mint az átlag populációban.

II. vizsgálat

A második vizsgálatunkban az eddig megjelent publikációk közül a legnagyobb mintában vizsgáltuk a SzH és a befejezett szuicidium rizikója közötti kapcsolatot.

Összességében, eredményeink többé-kevésbé egyezést mutatnak a korábbi vizsgálatok eredményeivel (legalábbis azokkal, melyek módszertani szempontból megfelelőek voltak). Ezek közül az egyik legigényesebb tanulmány az Egyesült Királyság négy országrészéből három (Anglia, Wales, Skócia) területén 1941 és 1966 között született és 1979 és 2001 között öngyilkosságot elkövetők SzH eloszlását vetette össze az ugyanezen a területen, ugyanebben az időszakban születettek SzH eloszlásával. A vizsgálat eredményei szerint a legnagyobb rizikóval a májusi születés, míg a legalacsonyabb rizikóval az októberi születés járt. A kettő közötti különbség 17.9% volt, vagyis magasabb, mint a magyar mintában talált (13.8%). A különbség egy magyarázata lehet, hogy egyes eredmények szerint a SzH és a szuicid rizikó közötti összefüggés nagyobb szélességi fokokon kifejezettebb (házánk alacsonyabb földrajzi szélességen fekszik (é.sz. 46°-é.sz. 49°), mint az Egyesült Királyság (é.sz. 50° - é.sz. 59°)). Tekintettel arra, hogy a leggyakoribb elkövetési módszer az önakasztás volt, külön is elvégeztük a SzH és az önakasztással történő öngyilkosság rizikója közötti összefüggés feltárását. Eredményeink - nem meglepő módon - itt is tavaszi-nyári rizikóemelkedést és őszi-téli rizikócsökkenést mutattak (**II. táblázat**). Ez nagyjából összhangban van a korábbi releváns vizsgálatok eredményeivel, melyek az önakasztásos módszerrel elkövetett szuicidium rizikóját emelkedettnek találták a tél végétől (kb. február) a nyár elejéig (kb. június) tartó időszakban születettek között.

Milyen - biológiai szempontból - plauzibilis magyarázata lehet a talált összefüggésnek? Ismert, hogy öngyilkossági kísérleten átesettek körében a CSF 5-HIAA szintje alacsonyabb, mint a kontrollok között, ezenfelül az alacsony CSF 5-HIAA szint prediktora a későbbi öngyilkossági kísérleteknek és a befejezett szuicidiumnak is. Korábban több tanulmányban is elemezték a CSF-ben előforduló fő szerotonin metabolit (5-HIAA) és a SzH közötti összefüggést. Ezek a vizsgálatok felnőttekben a februártól júliusig tartó időszakban születettek között alacsonyabb, míg az augusztustól januárig tartó időszakban születettek között magasabb 5-HIAA szinteket találtak (az újszülöttek között történt vizsgálat némileg eltérő ritmust mutatott: a novembertől áprilisig születettek között alacsonyabb-, míg a májustól októberig tartó időszakban születettek között magasabb volt a CSF-ben az 5-HIAA szintje). Ha az ezek a tanulmányok által igazolt SzH - 5HIAA szint közötti összefüggés mintázatát (a felnőtt mintában) összevetjük a SzH és a befejezett öngyilkosság rizikója közötti összefüggés általunk talált mintájával (és ismerjük a fentebb leírt összefüggést az alacsony CSF 5-HIAA szint és az öngyilkos magatartás között), akkor levonhatjuk a következtetést, hogy eredményünk egyik magyarázata a SzH és a CSF 5HIAA szintje közötti összefüggés lehet. Ezt a - némileg - hipotetikus magyarázatot erősítheti a következő három tény: 1, a pszichológiai autopszia vizsgálatok eredményei szerint a befejezett öngyilkosságot elkövetők több mint 90%-a DSM szerinti I.-tengelyen elhelyezhető pszichiátriai diagnózisban (leginkább major depressziós epizódban) szenved tetteinek elkövetésekor; 2, a hangulatzavarok kialakulásának kockázata - legalábbis a vizsgálatok egy részének eredménye szerint - emelkedett a (télen-) tavasszal születettekben; 3, depressziós epizódban szenvedőkben a szerotoninerg transzmisszió számos rendellenessége mutatható ki, melyek közül - ha nem is tartozik a rendszer zavarainak legjobban bizonyított tagjai közé (mint például a csökkent thrombocyta 5-HT felvétel, a plazma alacsony triptofán szintje vagy az agyi 5-HT_{1a} receptorok csökkent denzitása) - az egyik a CSF csökkent 5-HIAA koncentrációja. A fenti eredmények összefoglalásaképpen a következő állítható: a tavaszi-(nyári) születés rizikófaktora mind a hangulatzavaroknak, mind az öngyilkosságnak (melyet zömében hangulatzavarban szenvedők követnek el); továbbá mindkét jelenség neurobiológiai korrelátuma az alacsony 5-HIAA szint a CSF-ben. Mivel a tavaszi születés alacsony CSF 5-HIAA szintekkel jár együtt, valószínűleg ez a biológiai magyarázata az általunk (és a többi nagy elemszámmal és megfelelő statisztikai módszerrel dolgozó vizsgálat által) talált összefüggésnek, vagyis a tavasszal(-nyáron) születettek emelkedett szuicid rizikójának.

Összefoglalva a második vizsgálat eredményei alátámasztják, hogy a SzH a különböző pszichiátriai betegségek rizikóján túl (vagy épp ezen keresztül) a szuicid magatartás kockázatának is markere. Amennyiben a későbbiekben sikerül más populációkban is megnyugtatóan igazolni a SzH és a szuicid rizikó közötti összefüggést, a SzH a klinikai gyakorlatban is segítséget nyújthat a szuicid veszély felbecslésében. Ugyancsak fontosnak tűnik, hogy az asszociáció biológiai hátterét adó eddigi magyarázatok és hipotézisek mellett újabbak is tesztelésre kerüljenek.

Saját publikációk jegyzéke

A doktori dolgozat témájában írt közlemények listája:

1, **Döme P**, Teleki Z, Rihmer Z, Péter L, Dobos J, Kenessey I, Tóvari J, Tímár J, Paku S, Kovács G, Döme B. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. Mol Psychiatry. 2009; 14: 523-31.

IF: 15.049

2, **Döme P**, Kapitány B, Ignits G, Rihmer Z. Season of Birth Is Significantly Associated with the Risk of Completed Suicide. Biol Psychiatry. 2010;68:148-55.

IF: 8.926 (Osztott elsőszerezős közlemény)

3, Döme B, Tímár J, Ladányi A, Paku S, Rényi-Vámos F, Klepetko W, Lang G, **Döme P**, Bogos K, Tóvari J: Circulating endothelial cells, bone marrow-derived endothelial progenitor cells and proangiogenic hematopoietic cells in cancer. From biology to therapy. Crit Rev Oncol Hematol. 2009; 69: 108-24.

IF: 5.269

4, Péter L, **Döme P**, Rihmer Z, Kovács G, Faludi G. Kardiovaszkuláris betegségek és depresszió: az epidemiológiai és a lehetséges etiológiai összefüggések áttekintése. Neuropsychopharmacol Hung. 2008;10:81-90.

A disszertáció témájához közvetlenül kapcsolódó publikációk kumulatív impakt faktora: 29.244 (ebből első szerzős: 23.975); idézettsége: 29 (ebből független idézettség: 28)

A doktori dolgozat témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények listája:

1, **Döme P**, Kapitány B, Ignits Gy, Porkoláb L, Rihmer Z. Tobacco consumption and antidepressant use are associated with the rate of completed suicide in Hungary: an ecological study. J Psychiatr Res. 2010 Sep 21. [Epub ahead of print]

IF: 3.723 (Osztott elsőszerezős közlemény)

2, **Döme P**; Kapitány B; Rihmer Z. A dohánytermékek ára, a dohányfogyasztás és az öngyilkossági ráta közötti összefüggések vizsgálata Magyarországon. Medicina Thoracalis. 2010. 63: 403-411.

(Osztott elsőszerezős közlemény)

3, **Döme P**, Lazáry J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2010; 34: 295-342.

IF: 7.791

4, Eleméry M, **Döme P**, Faludi G. Szkizofrén beteg primer polidipsziájának és az ehhez társuló hiponatrémiának clozapin kezelése. Esettanulmány. Neuropsychopharmacol Hung. 2007; 9: 209-213.

5, Vincze G, Álmos P, Boda K, **Döme P**, Bódi N, Szlávik G, Maglóczki E, Pákáski M, Janka Z, Kálmán J. Risk factors of cognitive decline in residential care in Hungary. Int J Geriatr Psychiatry. 2007; 22: 1208-16.

IF: 2.197

6, **Döme P**, Teleki Z, Kotányi R. Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31: 557-60.

IF: 2.802

7, Rihmer Z, **Döme P**, Gonda X, Kiss HG, Kovács D, Seregi K, Teleki Z. Cigarette smoking and suicide attempts in psychiatric outpatients in Hungary. Neuropsychopharmacol Hung. 2007; 9: 63-7.

8, **Döme P**. A nikotinaddikció kezelésének lehetőségei. Medicina Thoracalis. 2007; 60: 13-21.

9, **Döme P**, Teleki Z, Gonda X, Gaszner G, Mandl P, Rihmer Z. Relationship between obsessive-compulsive symptoms and smoking habits amongst schizophrenic patients. Psychiatry Res. 2006; 144: 227-31.

IF: 2.310

10, **Döme P**, Rihmer Z, Gonda X, Pestality P, Kovács G, Teleki Z, Mandl P. Cigarette smoking and psychiatric disorders in Hungary. Int J Psychiat Clin. 2005; 9:145-148.

IF: 0.380

11, Harangozó J, **Döme P**, Kristóf R. Service-related needs and opinions of people with schizophrenia in Hungary. Psychiatr Serv. 2005; 56: 754-5. (letter)

IF: 2.700

12, **Döme P**, Rihmer Z. A dohányzás és a pszichiátriai megbetegedések. Psychiatr Hung. 2004; 19: 4-17.

13, **Döme P**, Rihmer Z, Ferencz Cs. Depresszió és hypothyreosis. Neuropsychopharmacol Hung. 2003; 5: 28-34.

14, Mandl P, Rihmer Z, **Döme P**, Kiss HG, Pestality P, Kecskés I, György S, Belső N. Depresszió, pánikbetegség és dohányzás. Neuropsychopharmacol Hung. 2003; 5: 13-16.

A témához közvetlenül nem kapcsolódó publikációk kumulatív impakt faktora: 21.903 (ebből első szerzős: 17.006); idézettsége: 20 (ebből független idézettség: 16)

A doktori dolgozat témájához közvetlenül nem kapcsolódó könyvfejezetek listája

1, **Döme P**, Lazáry J, Rihmer Z: A nikotin farmakológiája, a nikotinaddikció neurobiológiája és genetikája. In: "Dohányzás és leszokás". Szerk.: Kovács G. Medicina Könyvkiadó Zrt. 2010.

2, **Döme P**: A nikotinaddikció és kezelése. Pszichiátriai Útmutató 2007. Klinikai Irányelvek Kézikönyve.

3, **Döme P**, Rihmer Z: A nikotin farmakológiája, a nikotin addikció neurobiológiája, genetikája és kezelése. In: „Dohányzás vagy egészséges életmód?”. Szerk.: Kovács G, Manchin R. Medicina Könyvkiadó Zrt. 2006.