

# Dopaminerg és szerotonerg génvariánsok hatása a kognitív teljesítményre

KATONAI ENIKŐ RÓZSA<sup>1</sup>, SZÉKELY ANNA<sup>1</sup> ÉS SASVÁRI-SZÉKELY MÁRIA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Budapest

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

A kognitív képességek örökletessége ikervizsgálatok tanúsága szerint jelentős, az egyéni variabilitásért felelős géntípusokról azonban még keveset tudunk. Több adat támasztja alá, hogy a dopamin rendszer génjei fontos szerepet töltenek be a reakcióidő-teljesítmény egyéni különbségeinek kialakításában, de felmerült a szerotonerg rendszer esetleges szerepe is. **Célkitűzések:** Vizsgálataink célja a dopaminerg és a szerotonerg rendszer egy-egy kandidáns génjének asszociációanalízise a Stroop-tesztben mutatott teljesítménnyel. **Eredmények:** Jelen munkánkban 179 fiatal felnőtt Stroop feladatban nyújtott teljesítményét vizsgáltuk, mely a figyelmi gátlást méri. A hibázások száma markáns egyéni variabilitást mutatott, mely a korábbi szakirodalmi eredmények alapján összefügg a dopamin D4-es receptor géntípusaival. Emellett a dopamin-szerotonin egyensúly hipotézisére építve megvizsgáltuk a szerotonin transzporter gén promoter régiójában található ismétlési polimorfizmus hosszú és rövid géntípusainak hatását is. **Következtetés:** Eredményeink arra utalnak, hogy a Stroop feladatban nyújtott teljesítmény összefügg mind a dopaminerg, mind pedig a szerotonerg rendszer genetikai variánsaival.

**Kulcsszavak:** Stroop-teszt, szelektív figyelem, endofenotípus, kandidáns gének, dopamin D4-es receptor, szerotonin transzporter

## BEVEZETÉS

A humán kognitív apparátus megfelelő működésének fontos része a figyelmi rendszer. A figyelem a környezet ingereire való aktív odafordulás és ezen bejövő ingerek adekvát kezelése, vagyis ezekben a folyamatokban nem pusztán a percepció érintett. Az eddig tanulmányozott, agyban is lokalizálható figyelmi rendszerek az úgynevezett figyelmi hálózatok (Posner, 2010). Az egyik ilyen hálózat az agy noradrenalinpályáit magában foglaló *éberségi* vagy *vigilancia*-rendszer, a másik a mindmáig legtöbbet vizsgált *orientációs* rendszer, mely a szenzoros információkra való orientációt, az „odafigyelést” valósítja meg. A harmadik figyelmi hálózat a *végrehajtó* rendszer, amely nagyon fontos szerepet játszik a figyelmi folyamatok fejlődésében. A végrehajtó rendszer elsődlegesen olyan hálózatok szabályozásában vesz részt, ahol valamilyen konfliktus merül fel a komputációkban, és két alapvető részből tevődik össze: egy affektív és egy kognitív területről. A kognitív terület olyan helyzetekben aktiválódik, amikor valamilyen kognitív konfliktus jön létre, például a Stroop-hatás (Posner, 2010).

## A Stroop-interferencia

A Stroop-interferencia lényege, hogy gyakorlott olvasóknál az elme automatikusan meghatározza az elolvasott szó szemantikus jelentését, ugyanakkor az instrukcióknak megfelelően meg kell semmisítenünk ezt, és a szó színét kell beazonosítanunk annak jelentésétől függetlenül. Abban az esetben, ha a szó színe és jelentése különbözik, interferencia lép fel („Stroop-hatás”), mely lassítja a feldolgozást (Stroop, 1935). A hibázás és a Stroop-hatás tehát a kognitív interferencia és a gátlási kontroll mértéke (Stroop, 1935). Általánosságban a teszt a szelektív figyelmet, a kognitív rugalmasságot és a feldolgozási sebességet méri, így összességében a végrehajtó funkciók értékelésének eszköze. Megnövekedett interferencia-hatás (az inkongruens ingerek és a kongruens ingerek reakcióidőnek különbsége) számos pszichiátriai rendellenesség jellemzője, pl. demenciák, figyelemhiányos hiperaktivitási zavar (attention deficit hyperactivity syndrome (ADHD)), depresszió (Sarosi et al., 2007), szkizofrénia, függőség. Esetenként nemi különbségek is kimutathatók, például a depresszió (Sarosi et

al., 2008), illetve az ADHD (Bálint et al, 2009) és a Stroop-interferencia vonatkozásában. Ezt a tesztet gyakran használják a depresszió neurokognitív vonatkozásainak farmakológiai mérésére is (Borkowska et al., 2007).

### **A kognitív teljesítmény és a dopamin D4-es receptor polimorfizmusai**

Ikervizsgálatok tanúsága szerint a kognitív teljesítmény örökletessége jelentős. A kognitív deficittek közül a nyelvi problémák heritabilitása 43%, a matematikai teljesítményproblémáké 61%, a memória romlását is okozó demenciáké 58% (Plomin, 2001). A molekuláris genetika fejlődésével egyre jobban kiszélesedtek a kognitív teljesítmény kandidáns génvizsgálatai is, melyek kezdetben elsősorban a figyelmi deficittel járó kórképek (pl. ADHD, Alzheimer-kór) genetikai hátterét kutatták (Li et al., 2006). Az ADHD kandidáns génvizsgálatok meta-analízise kimutatta, hogy a figyelemhiányos típus hátterében a DRD4 VNTR hatása jelentős (Faraone et al., 2005), de a DRD4 gén egyéb polimorfizmusai is számításba jönnek (Kereszturi et al., 2007).

Az egészséges személyek kognitív képességeinek variabilitása mögött rejlő genetikai háttérrel azonban mind a mai napig nagyon keveset tudunk. Fosella és munkatársai egy adott figyelmi feladatban mért teljesítménymutató (fókuszált figyelem, a figyelem fenntartása, figyelmi gátlás, stb.) és a hozzá elméleti megfontolások alapján kapcsolható kandidáns gén között, mégpedig a Dopamin D2-es gén TaqIA polimorfizmusával mutattak ki szignifikáns összefüggést (például Fosella et al., 2002). Saját előzetes vizsgálatainkban a DRD4 VNTR és a standard feladatfüggetlen reakcióidő közt mutattunk ki szignifikáns összefüggést egyszerű verbális tesztek (szókiolvasás és szóismétlés), valamint képmegnevezési feladatok alapján (Székely et al, 2010). Eredményeink szerint a 7 ismétlődést tartalmazó géntípus mellett lassabb az átlagos reakcióidő.

### **A dopamin-serotonin egyensúly elmélet**

Annak ellenére, hogy a figyelmi funkciók és a prefrontális gátlás folyamataiban a dopamin-serotonin egyensúly kulcsfontosságát már korábban hangsúlyozták (Daw, 2002; Deakin and Graeff, 1991), a szerotonerg rendszer vizsgálatai elmaradnak a nyilvánvaló célpont, a dopaminerg rendszer mögött. Az ADHD-val kapcsolatos kandidáns génvizsgálatok azt mutatták, hogy a dopamin és a szerotonin rendszer

bizonyos géntípusai együttesen szerepelhetnek a gyermekkori zavar kialakításában (Faraone et al., 2005). Jelen vizsgálatunkban két olyan kandidáns géntípusot vizsgáltunk, mely a dopaminerg (DRD4 VNTR), illetve a szerotonerg (5-HTTLPR) rendszer leggyakrabban vizsgált alléljai. Eredményeink alapján mindkét géntípus összefügg a Stroop-tesztben mért figyelmi paraméterekkel, mely alátámasztja a dopamin-serotonin egyensúly elméletét.

### **MÓDSZEREK**

A résztvevők az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT-TUKEB) által jóváhagyott tájékoztatás és a beleegyezési nyilatkozat aláírása után kódszámmal ellátott, fájdalommentes (szájnyálkahártya-hámsejt) mintát adtak és elvégezték a Stroop teszt számítógépes változatát. A mintából a DNS izolálása és a genotípus meghatározása előzetesen leírt módszerekkel történt (Szilagyi et al., 2005). A minta genotípus-eloszlása mindkét polimorfizmus esetében *Hardy-Weinberg egyensúlyban* volt. A jelen vizsgálatban 179 egészséges fiatal személy vett részt, többnyire egyetemi hallgatók (32% férfi – 68% nő). A mintavétel életkor tekintetében célzott volt. Az átlagéletkor 21,7 ( $\pm 2,5$ ) év.

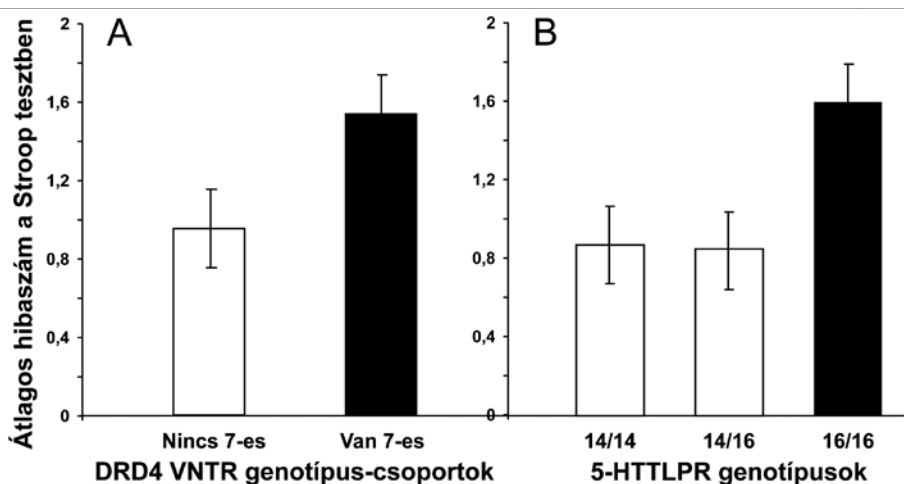
A statisztikai analízist az SPSS (Windows 17.0 verzió) programmal végeztük. Egyszempontos varianciaanalízissel vizsgáltuk, hogy van-e különbség a genotípus-csoportok közt a Stroop-tesztben mutatott hibázás mint függő változó szempontjából. Az interakciót kétszempontos varianciaanalízissel vizsgáltuk.

Az életkor nem függött össze szignifikánsan egyik Stroop-tesztben mért teljesítményparaméterrel sem, ennek valószínű oka a szűk életkortartomány. Nem találtunk szignifikáns nemi hatást sem, ezért a genetikai asszociációelemzésekben nem volt szükséges kovariáns változóként kezelni a nem, illetve a kor változókat. A hibázás és a reakcióidő mutatók nem korreláltak – egymástól független változóként kezelhetőek.

### **EREDMÉNYEK**

A következő fenotípusos jellemzőket használtuk fel az értékeléshez: (1) a hibák száma, (2) az összes helyes válasz sebességének átlaga, (3) a kongruens, illetve inkongruens helyes válaszok sebességének átlagai, valamint e két reakcióidőérték különbsége (Stroop-hatás).

A DRD4 VNTR genotípus csoportokat két kategóriaként csoportosítottuk a 7-es allél jelenléte alapján

**1. ábra** A különböző genotípusok hatása a Stroop-tesztben mért átlagos hibaszámra

A függőleges tengelyen a Stroop tesztben mért átlagos hibaszám van feltüntetve, az ábra „A” része a dopamin D4-es receptor polimorfizmus (DRD4 VNTR), a „B” része a szerotonin transzporter polimorfizmus (5-HTTLPR) genotípusai alapján képzett csoportok szerint. Az y-hibaszávok a standard hibát jelzik.

(van 7-es / nincs 7-es). A két genotípus csoport hibázási átlagai a következőképpen alakultak (lásd 1. A ábra): akinek nincs 7-es allélja, kevesebbet hibázik ( $0,95 \pm 1,05$ ), mint akinek van ( $1,54 \pm 1,87$ ), ez a különbség statisztikai szempontból szignifikánsnak bizonyult ( $F(176)=7,195$ ;  $p=0,008$ ). A hatásméret-mutató és az erő-elemzés alapján elmondható, hogy a DRD4 VNTR két genotípus-csoportja a Stroop-hibák összvarianciájának 3,9%-át magyarázza, ami a komplex öröklődésű jellegek genetikai vizsgálatánál jelentős hatás (a statisztikai erő megfelelő: 0,76).

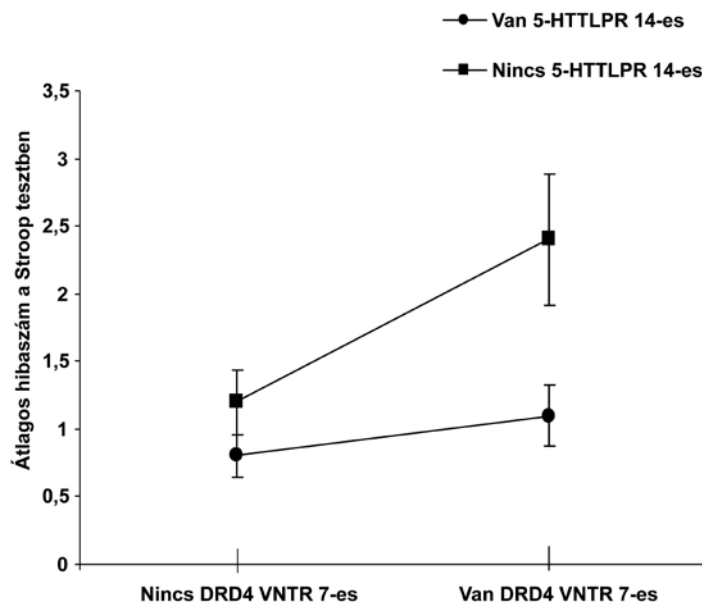
A szerotonin transzporter 5-HTTLPR polimorfizmusának két allélja a 14 ismétlődést tartalmazó (14 vagy „rövid” allél) és a 16 ismétlődést tartalmazó (16 vagy „hosszú” allél) változat. A Stroop-feladat mért változói közül ebben az esetben is a hibázásnak, mint független változónak adódott szignifikáns genotípus asszociációja (1. B. ábra). A három genotípus-csoport átlagos hibaszámát a 2. ábrán tüntettük fel. Az ábrán jól látható, hogy a 14-es alléllal rendelkezők kevesebbet hibáznak: (14/14:  $0,88 \pm 1,05$ ; 14/16:  $0,86 \pm 1,25$ ; 16/16:  $1,62 \pm 1,63$ ). Egyszempontos varianciaanalízissel tesztelve a szerotonin transzporter 5-HTTLPR polimorfizmus szignifikáns összefüggést mutat a Stroop feladatban mért hibázások számával;  $F(2)=5,486$ ;  $p=0,005$ ).

Mivel a 14-es allél jelenléte a hibák száma szempontjából a domináns modellnek felel meg, a 14/14

és 14/16 genotípus csoportokat összevontuk és szembeállítottuk a 14-es allélt nem tartalmazó csoporttal (16/16). Ennek statisztikai elemzése egyszempontos varianciaanalízissel igazolta, hogy a rövid (14-es) allélt hordozók kevesebb hibát vétenek a tesztben, mint a 14-est nem hordozók  $F(1,173)=11,027$  ( $p=0,001$ ). A hatásméret-mutató és az erő-elemzés alapján elmondható, hogy az 5-HTTLPR két genotípus-csoportja (van 14 / nincs 14) a Stroop-hibák összvarianciájának 6%-át magyarázza, ami az asszociáció vizsgálatokban igen jelentős hatásnak számít (a teszt statisztikai ereje megfelelő: 0,91).

Mivel mind a dopamin D4-es receptor hosszúság-polimorfizmusa (DRD4 VNTR), mind pedig a szerotonin transzporter hosszúság-polimorfizmusa összefüggést mutatott a Stroop feladatban mért hibázások számával, felvetődött, hogy a DRD4 VNTR 7-es alléljának és az 5-HTTLPR 14-es alléljának a Stroop-hibák számára gyakorolt interakciós hatását is megvizsgáljuk. Az eredményeket a 2. ábra mutatja be.

A kétszempontos varianciaanalízissel tesztelt gén-gén interakció szignifikáns hatásának bizonyult  $F(1,164)=4,89$  ( $p=0,028$ ) (2. ábra). A legtöbb hibát azok követik el, akik a DRD4 VNTR 7-es allélját hordozzák, ugyanakkor nem rendelkeznek az 5-HTTLPR 14-es alléljával (átlagos hibázásuk  $2,47(\pm 2,01)$ ). A legkevesebb hibát, átlagosan  $0,84(\pm 0,99)$ -et a DRD4 VNTR 7-est nem, de az 5-HTTLPR VNTR 14-est

**2. ábra** A dopaminerg és a szerotonerg polimorfizmusok kölcsönhatása

A függőleges tengelyen a Stroop tesztben mért átlagos hibaszám van feltüntetve. A kétszemponos elemzés csoportosító változó: a szerotonerg (5-HTTLPR) 14-es alléljának megléte, illetve hiánya, illetve a dopaminerg (DRD4 VNTR) 7-es alléljának megléte vagy hiánya.

hordozók vétik. A másik két lehetséges kombináció e két érték között helyezkedik el igen hasonló átlagos hibaszámmal ( $1,1 \pm 1,69$  és  $1,15 \pm 1,1$ ). A kétszemponos, független mintás varianciaanalízis tehát szignifikáns interakciót mutat a két tesztelt genotípus között, a két gén interakciós hatása a hibák összvarianciájának mintegy 3%-át magyarázza, a statisztikai erő 0,6. Fontos megjegyezni, hogy a DRD4 VNTR és 5-HTTLPR önálló főhatása szintén szignifikáns ( $p=0,001$ ). Az önálló hatások által megmagyarázott variancia 6%, a próbák statisztikai ereje 0,9 fölötti mindkét géntípus esetében.

## MEGBESZÉLÉS

A dopaminerg mechanizmusok jelentősége a kognitív teljesítmény alakulásában viszonylag jól ismert (Reuter et al., 2005). Korábbi saját eredményeink szerint a DRD4 VNTR 7-es alléja és a feladat-független reakcióidő közt összefüggés adódott egyszerű verbális tesztekben és képmegnevezési feladatban (Székely et al., in press). A 7-es alléllal rendelkezők szignifikánsan lassabban teljesítettek figyelmi tesztekben: félszórásnyival lassabb válaszlatenciát produkáltak a 7-es géntípussal nem rendelkezőkhöz képest. A jelen

munkában bemutatott elemzések alapján azonban nem sikerült DRD4-génhatást kimutatni a Stroop-tesztben nyújtott reakcióidő értékekre, ugyanakkor a Stroop feladatban előforduló hibázásokat elemezve azt tapasztaltuk, hogy a hibák száma összefüggést mutat a DRD4 VNTR „hosszú” alléljával, tehát a dopaminerg hatás ezt a teljesítmény endofenotípust használva kimutatható. A feladatban a hibák előfordulása jellemzőbb volt a DRD4 VNTR 7-es alléljával rendelkezőknél. Ezek szerint a kognitív figyelmi működést vizsgáló feladatokban a különböző mérhető reakcióidő-komponensek mellett a teljesítmény minősége (tehát az ingerre adott válasz helyes vagy hibás volta) is szerepet játszhat, ami ennél a viszonylag komplex feladatnál meg is mutatkozott. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a DRD4 VNTR 7-es alléljának genetikai hatása ennél a komplex feladatnál nem annyira lassulásban, hanem inkább a hibák növekedésében mutatkozik meg. Ez az a géntípus, amely a figyelemfenntartás hiányával jellemezhető ADHD egyik legjobban demonstrált rizikófaktora (Faraone et al., 2005).

A DRD4 hatásának molekuláris magyarázata nem egyértelmű. A 7-es, hosszú változat egyes molekuláris vizsgálatok szerint szuboptimálisnak tekinthető a ka-

ukázusi populációban leggyakoribb 4-es ismétlődésű alléllal szemben, azaz kevésbé hatékony a dopamin átvitelében (Jovanovic et al., 1999). A jelen vizsgálatok az átlagos hibaszámmal kapcsolatos eredménye (a 7-es allélt hordozók többet hibáznak) összecseng ezekkel az adatokkal, és a saját, korábbi reakcióidő endofenotípust használó eredményeinkkel is: a 7-es allél valószínű szuboptimális ingerületátvitelle gyengíti a kognitív információfeldolgozási teljesítményt.

A dopaminerg rendszer szerepe mellett azonban felmerült a szerotonerg allélvariánsok esetleges hatása is. A leggyakrabban vizsgált szerotonerg variáns a szerotonin-transzporter 5-HTTLPR polimorfizmusa. Jelen munkánkban kimutattuk, hogy az 5-HTTLPR 14-es „rövid” változatát hordozó személyek a Stroop feladatban kevesebbet hibáztak, mint azok, akik nem hordozták ezt a génváltozatot. Ennél az összefüggésnél a polimorfizmus által megmagyarázott variancia kiemelkedően magas (6%) értéket ért el. Az 5-HTTLPR 14-es allélját szakirodalmi eredmények a szorongás, a neuroticizmus, a depresszióra való hajlam, illetve az öngyilkossági hajlam rizikó-génjének tartják (Benjamin et al., 1996; Caspi et al., 2003; Lesch et al., 1996), illetve összefüggést találtak egyes szerotonerg receptorok expressziós szintje és az öngyilkosság között (Anisman et al., 2008). Számos tanulmány bizonyítja, hogy a major depresszióban szenvedők reakcióidő teljesítménye ugyan alulmarad az egészséges személyekhez képest, azonban ez csak a reakcióidő alapján mért teljesítménymutatókra igaz, a hibázások arányában nem feltétlenül nyilvánul meg (Kertzman et al., 2010). Egy közelmúltban megjelent tanulmány egészséges személyek emocionális Stroop feladatban nyújtott teljesítményét vizsgálva kimutatta, hogy összefüggés van az 5-HTTLPR és a Stroop feladatban produkált teljesítmény között, de az asszociáció iránya nem volt egyértelmű, a szerzők ellentétes eredményeket kaptak pozitív, illetve negatív tartalom inhibitoros kontrolljára vonatkozóan (Koizumi et al., 2010). Korábbi, saját vizsgálataink alapján a szerotonin transzporter egy másik, ismert polimorfizmusa, a 2-es intronban előforduló hosszúságpolimorfizmus (StIn2) és a Stroop interferencia vizsgálata szignifikáns összefüggést mutatott (Domotor et al., 2007; Sarosi et al., 2008).

Vizonylag kevés az a vizsgálat, ahol az egészséges populáció kognitív tesztelésével kapcsolatos asszociációelemzésekben mind a dopaminerg, mind pedig a szerotonerg polimorfizmusokat elemezték. Ugyanakkor vizsgálatok történtek az általános kognitív képesség (Butcher et al., 2008), illetve a Stroop tesztre vonatkozó paraméterek (Cirulli et al., 2010) teljes

genom asszociáció analízisére is, de sajnos nem kaptak statisztikailag értékelhető eredményeket. A teljes genom analízisek értékelésének egyik legnagyobb problémája az, hogy az interakciók elemzése általában nem valósul meg (Maher, 2008). A jelen munkában bemutatott eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy a kognitív feladatok pszichogenetikai értékelésénél igen fontos szempont lehet a dopaminerg és szerotonerg gének kölcsönhatásának vizsgálata.

---

**Köszönetnyilvánítás:** Ez a munka az OTKA 81466 és OTKA CK 80289 témátámogatással készült.

**Rövidítésjegyzék.** 5-HTTLPR: 5-hydroxytryptophan transporter linked polymorphic region; ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ANT: Attention Network Test; DRD4: dopamin D4 receptor; VNTR: variable number of tandem repeats; StIn2: serotonin transporter intron 2.

**Levelezési cím:** Dr. Sasvári Mária, Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, H-1444 Budapest, Pf 260.

e-mail: maria.sasvari@eok.sote.hu

---

## IRODALOM

1. Anisman, H., Du, L., Palkovits, M., Faludi, G., Kovacs, G. G., Szontagh-Kishazi, P., Merali, Z., Poulter, M. O. (2008) Serotonin receptor subtype and p11 mRNA expression in stress-relevant brain regions of suicide and control subjects. *J Psychiatry Neurosci*, 33:131-41.
2. Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L., Hamer, D. H. (1996) Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12:81-4.
3. Borkowska, A., Drodz, W., Ziolkowska-Kochan, M., Rybakowski, J. (2007) Enhancing effect of mirtazapine on cognitive functions associated with prefrontal cortex in patients with recurrent depression. *Neuropsychopharmacol Hung*, 9:131-6.
4. Butcher, L. M., Davis, O. S., Craig, I. W., Plomin, R. (2008) Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes Brain Behav*, 7:435-46.
5. Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301:386-9.
6. Cirulli, E. T., Kasperaviciute, D., Attix, D. K., Need, A. C., Ge, D., Gibson, G., Goldstein, D. B. (2010) Common genetic variation and performance on standardized cognitive tests. *Eur J Hum Genet*, 18:815-20.
7. Daw, N. D. (2002) Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Networks*, 15:603-616.
8. Deakin, J. F. W., Graeff, F. G. (1991) 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharm*, 5:305-316.
9. Domotor, E., Sarosi, A., Balogh, G., Szekely, A., Hejjas, K., Sasvari-Szekely, M., Faludi, G. (2007) [Association of neurocognitive endophenotype and STIn2 polymorphism in major depressive disorder]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 9:53-62.

10. Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., Sklar, P. (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57:1313-23.
11. Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, J. M., Pfaff, D. W., Posner, M. I. (2002) Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neurosci*, 3:14.
12. Jovanovic, V., Guan, H. C., Van Tol, H. H. (1999) Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants. *Pharmacogenetics*, 9:561-8.
13. Kereszturi, E., Kiraly, O., Csapo, Z., Tarnok, Z., Gadoros, J., Sasvári-Székely, M., Nemoda, Z. (2007) Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: genetic and molecular analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B:231-6.
14. Kertzman, S., Reznik, I., Hornik-Lurie, T., Weizman, A., Kotler, M., Amital, D. (2010) Stroop performance in major depression: selective attention impairment or psychomotor slowness? *J Affect Disord*, 122:167-73.
15. Koizumi, A., Kitagawa, N., Kitamura, M. S., Kondo, H. M., Sato, T., Kashino, M. Serotonin transporter gene and inhibition of conflicting emotional information. *Neuroreport*, 21:422-6.
16. Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C. R., Hamer, D. H., Murphy, D. L. (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274:1527-31.
17. Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., He, L. (2006) Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*, 15:2276-84.
18. Maher, B. (2008) Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*, 456:18-21.
19. Plomin, R. *Behavioral Genetics*. Worth Pubs, New York, 2001.
20. Posner, M. I. (2010) A figyelmi rendszerek fejlődése. *Pszichológia*, 30:77-87.
21. Reuter, M., Peters, K., Schroeter, K., Koebke, W., Lenardon, D., Bloch, B., Hennig, J. (2005) The influence of the dopaminergic system on cognitive functioning: A molecular genetic approach. *Behav Brain Res*, 164:93-9.
22. Sarosi, A., Balogh, G., Székely, A., Sasvári, M., Faludi, G. (2007) [Markers of cognitive vulnerability in major depression]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 9:183-8.
23. Sarosi, A., Gonda, X., Balogh, G., Domotor, E., Székely, A., Hejjas, K., Sasvári-Székely, M., Faludi, G. (2008) Association of the 5T<sub>in</sub>2 polymorphism of the serotonin transporter gene with a neurocognitive endophenotype in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:1667-72.
24. Stroop, J. R. (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J Experimental Psychol*.
25. Székely, A., Balota, D. A., Duchek, J. M., Nemoda, Z., Vereczkei, A., Sasvári-Székely, M. (in press) Genetic factors of reaction time performance: DRD4 7-repeat allele associated with slower responses. *Genes Brain Behav*, 10:129-36.
26. Szilagyfi, A., Boor, K., Székely, A., Gaszner, P., Kalasz, H., Sasvári-Székely, M., Barta, C. (2005) Combined effect of promoter polymorphisms in the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter genes in heroin dependence. *Neuropsychopharmacol Hung*, 7:28-33.

## Effect of dopaminergic and serotonergic gene variants on cognitive performance

According to twin studies heritability of cognitive skills is substantial, however, little is known about the gene variants responsible for coding individual variability. Results of candidate gene studies implicate an important role of the dopaminergic system in coding individual differences in reaction time performance, and the possible role of the function of the serotonergic system has also emerged. **Goals:** The aim of our study was to carry out association analyses between performance on the Stroop-task and selected gene polymorphisms of the dopaminergic and serotonergic system. **Results:** In this study we examined 179 young adult's Stroop-performance measuring the attentional inhibition. The number of mistakes showed remarkable individual variability which can be related to the polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene according to several previous studies. The short and long variations of the variable number tandem repeat polymorphism in the promoter region of the serotonin transporter gene was also studied based on the hypothesis of dopamine-serotonin balance. **Conclusion:** Our results demonstrate that the performance in the Stroop task is related to the genetic variants of the dopaminergic, as well as the serotonergic system.

**Keywords:** Stroop task, selective attention, endophenotype, candidate genes, dopamine D4 receptor, serotonin transporter