



Genetyczne i psychospołeczne uwarunkowania impulsywności

Genetic and psychosocial aspects of impulsiveness

ANDRZEJ JAKUBCZYK^{1,2}, MARCIN WOJNAR^{1,2,3}

1. Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
2. Szpital Nowowiejski w Warszawie
3. University of Michigan, Department of Psychiatry, Ann Arbor, MI, USA

STRESZCZENIE

Cel. Impulsywność – jako cecha dziedziczna, będąca objawem wielu zaburzeń psychicznych a jednocześnie cechą osób prawidłowo funkcjonujących, spełnia kryteria endofenotypu. W artykule przedstawiono przegląd badań dotyczących genetycznych i środowiskowych uwarunkowań impulsywności.

Poglądy. Około 45% zmienności poziomu impulsywności u bliźniąt ma pochodzenie genetyczne, zaś za pozostałą część odpowiadają czynniki demograficzne i psychospołeczne, takie jak wiek, wykształcenie czy sytuacja materialna, modyfikujące i kształtujące poziom impulsywności od okresu wczesnodziecięcego. Dotychczas uzyskane wyniki wskazują, że największe znaczenie w genetycznej regulacji nasilenia impulsywności ma funkcjonalny polimorfizm genów układu dopaminergicznego oraz serotoninergicznego. Wykazano, że warianty genetyczne odpowiedzialne za dużą aktywność receptorów D2 i D4, oraz małą aktywność transportera dopaminy oraz COMT wiążą się z mniejszym nasileniem impulsywności. Spośród genów wpływających na aktywność układu serotoninergicznego najważniejszą rolę przypisuje się genom TPH2, MAOA, 5HTR2A oraz SLC6A4. Badania genetyczne potwierdzają tezę, że mała aktywność układu serotoninergicznego może prowadzić do wzrostu poziomu impulsywności.

Wnioski. Poziom impulsywności jest wynikiem swoistych interakcji pomiędzy czynnikami środowiskowymi a genetycznymi.

SUMMARY

Objectives. Impulsiveness as a heritable characteristic being both a symptom of many mental disorders and a personality trait of healthy individuals meets the criteria for an endophenotype. The article presents a review of the research literature on genetic and environmental determinants of impulsivity.

Background. Genetic factors are responsible for about 45% of variation in impulsiveness levels in twins, while the remaining variation is accounted for by demographic and psychosocial factors including age, education and economic situation that modify and shape the level of impulsiveness since early childhood. Genetic research findings to date indicate that functional polymorphisms in the dopaminergic and serotonergic system genes are crucial to the regulation of impulsivity. Genetic variants responsible for high activity of D2 and D4 receptors as well as low activity of the dopamine transporter and COMT have been found to be associated with lower levels of impulsiveness. As regards the effect on the serotonergic system activity, the most important role is ascribed to TPH2, MAOA, 5HTR2A and SLC6A4 genes. Genetic analyses confirm the hypothesis that low serotonin activity may lead to increased levels of impulsiveness.

Conclusions. The level of impulsivity is a result of specific interactions between genetic and environmental factors.

Słowa kluczowe: impulsywność / endofenotyp / polimorfizm genetyczny

Key words: impulsiveness / endophenotype / genetic polymorphism

IMPULSYWNOŚĆ JAKO ENDOFENOTYP

Poszukiwanie związków pomiędzy polimorfizmem genetycznym a obrazem klinicznym jest niekiedy niezwykle trudne ze względu na złożoność obrazu klinicznego jednostek chorobowych, a zwłaszcza zaburzeń psychicznych. W poszukiwaniu bardziej bezpośrednich zależności wyodrębnia się tzw. endofenotypy, czyli fenotypy pośrednie [1, 2], które są elementami bardziej złożonych zaburzeń, a których związek z polimorfizmem genetycznym jest łatwiejszy do zdefiniowania i zbadania. Endofenotyp (fenotyp pośredni) jest więc czynnikiem łączącym materiał genetyczny

ze złożonym zaburzeniem psychicznym czy somatycznym. Rola endofenotypu polega między innymi na tym, że może on pomóc w badaniach nad interakcją genotypu i środowiska w powstawaniu zaburzeń psychicznych [3].

Celem wyodrębniania fenotypów pośrednich jest lepsze zrozumienie etiologii kompleksowych zaburzeń, a także poszukiwanie podstaw genetycznych cech występujących u osób prawidłowo funkcjonujących [1]. W tym kontekście impulsywność można uznać za “idealny” endofenotyp, ponieważ jest cechą występującą z różnym nasileniem w populacji ogólnej, a jednocześnie jest składową bardzo wielu zaburzeń psychicznych. Trudno zidentyfikować geny

odpowiedzialne za występowanie osobowości dysocjalnej, ADHD, czy uzależnienia od alkoholu. Dużo łatwiejszym zadaniem jest wyodrębnienie wariantów genetycznych warunkujących impulsywność, która jest istotnym elementem powyższych zaburzeń.

Ze względu na ścisły związek z genotypem cechą endofenotypu powinna być dziedziczność, którą w przypadku impulsywności zaobserwowano zarówno na materiale ludzkim, jak i zwierzęcym [4]. Opisano wyższy poziom impulsywności u potomstwa pacjentów z zaburzeniami osobowości [5, 6]. W badaniach na bliźniętach wykazano, że czynniki genetyczne odgrywają ważną rolę warunkującą poziom impulsywności [2, 7]. Zarówno w pracy wykorzystującej Kwestionariusz Osobowości Karolinska [8], jak i kwestionariusz BIS-11 [9], uzyskano wyniki wskazujące, że około 45% zmienności impulsywności u bliźniąt ma pochodzenie genetyczne.

Dziedziczenie nasilenia impulsywności wykazano ponadto w badaniach na myszach [10] oraz małpach [11]. W badaniach prowadzonych na populacji osób uzależnionych od alkoholu potwierdzono, że u osób impulsywnych problemy z nadużywaniem alkoholu rozpoczynają się wcześniej i częściej też występują u tych osób problem uzależnienia w rodzinie [12, 13]. W pracy Saundersa i wsp. [14] udowodniono, że pacjenci nieuzależnieni, ale z wywiadem w kierunku uzależnienia w rodzinie cechowali się większą impulsywnością niż osoby bez takiego wywiadu.

IMPULSYWNOŚĆ A UWARUNKOWANIA GENETYCZNE

Co prawda wykazano, że materiał genetyczny wpływa na poziom impulsywności, jednak większość szczegółowych prac dotyczyła zachowań agresywnych oraz samobójczych, które często, ale nie zawsze, łączą się z dużym nasileniem impulsywności [4]. Badano przede wszystkim geny związane z aktywnością układu dopaminergicznego oraz serotonergicznego, które we wcześniejszych opracowaniach wiązane były z regulacją poziomu impulsywności. Warto podkreślić, że wcześniejsze prace oparte na testach czynnościowych, analizie gęstości receptorów w badaniu pośmiertnym, a także pomiarach stężeń metabolitów neuroprzekazników w płynie mózgowo-rdzeniowym nie w pełni odzwierciedlały rzeczywistą aktywność poszczególnych układów w ośrodkowym układzie nerwowym. Analiza funkcjonalnego polimorfizmu genów otworzyła natomiast drogę do łatwej i bezpośredniej oceny wyjściowej aktywności układów neuroprzekaznikowych w OUN.

GENY UKŁADU DOPAMINERGICZNEGO

W dotychczasowych pracach nad genetycznymi uwarunkowaniami impulsywności opisywano znaczenie genu kodującego receptor dopaminergiczny typu D4 (*DRD4*). Polimorfizm zmiennej liczby powtórzeń tandemowych (*VNTR* – *Variable Number of Tandem Repeats*) odpowiedzialny za małą aktywność tego receptora (7 powtórzeń)

wiązано z występowaniem objawów ADHD [4, 7, 15], a także z zaburzeniami osobowości, których objawem jest wysoki poziom impulsywności [4, 16]. Wyniki dużej metaanalizy [17] nie potwierdziły jednak związku polimorfizmu genu receptora D4 z nasileniem impulsywności.

Kolejnym genem związanym z aktywnością układu dopaminergicznego badanym w kontekście związków z ADHD był gen transportera dopaminy (*DAT* – *dopamine transporter*). Wykazano, że polimorfizm *VNTR* wiążący się z dużą aktywnością transportera (10 powtórzeń) jest czynnikiem ryzyka dużego nasilenia impulsywności w przebiegu ADHD [7, 15]. W bardziej bezpośrednich testach powiązано ten polimorfizm z upośledzeniem hamowania behawioralnego [18]. Powyższe wyniki tłumaczono faktem, że duża aktywność *DAT* prowadzi do szybkiego zmniejszania stężenia dopaminy w przestrzeni synaptycznej [7].

Rezultaty niektórych badań wskazują, że fenotypowa manifestacja genów transportera dopaminy zależy od innych zmiennych, takich jak iloraz inteligencji, wiek, inne objawy ADHD [18]. Opisano także możliwe interakcje pomiędzy genem *DAT* a genem *DRD4*. W najnowszych badaniach Congdon i wsp. z 2008 roku [15] przeprowadzonych w grupie 119 zdrowych ochotników oceniano bezpośredni związek pomiędzy poziomem impulsywności motorycznej mierzonej testem komputerowym *stop-signal task* a polimorfizmem genów *DRD4* i *DAT*. Analiza wyników wykazała rozkład alleli zgodny z prawem Hardy'ego Weinberga. W pracy tej opisano istotny statystycznie związek pomiędzy genotypem związanym z małą aktywnością *DRD4* a wysokim poziomem impulsywności. Zauważono również trend w kierunku wpływu polimorfizmu w obrębie genu *DAT*. Najważniejszym jednak wynikiem badania wydaje się obserwacja, że największym poziomem impulsywności charakteryzują się te osoby, u których jednocześnie występują warianty genetyczne teoretycznie odpowiedzialne za wysoką impulsywność. Najbardziej impulsywni okazali się więc ochotnicy, u których stwierdzono równocześnie 7 powtórzeń tandemowych w genie *DRD4* i 10 powtórzeń tandemowych w genie *DAT*. Podobne wyniki uzyskano w pracy Roman i wsp. [19], w której stwierdzono wysoki poziom impulsywności przede wszystkim u dzieci z ADHD, u których współwystępowały genotypy odpowiedzialne za wysoki poziom impulsywności.

Z kolei w badaniu Eisenberga i wsp. [2] uwidoczniono możliwy wpływ polimorfizmu receptora D2 i D4 na poziom impulsywności mierzonej testem *DDT* (*delay discounting task*). Badanie to przeprowadzono w grupie 195 zdrowych ochotników. Najwyższym poziomem impulsywności charakteryzowały się osoby ze współistniejącymi specyficznymi genotypami, odpowiedzialnymi za małą aktywność receptorów. W przypadku genu *DRD4* badano wspomniany wyżej polimorfizm *VNTR* (7 powtórzeń i więcej wiążąco z małą aktywnością receptora), w genie *DRD2* analizowano funkcjonalny polimorfizm pojedynczego nukleotydu *TaqIA* (*SNP* – *Single Nucleotide Polymorphism*): obecność allelu A wiążąco z mniejszą aktywnością receptora D2. Największy poziom impulsywności stwierdzono u osób, u których opisano współwystępowanie allelu A i 7 powtórzeń tandemowych. Opisywane zależności okazały się niezależne od płci

oraz pochodzenia etnicznego, które w badaniu Eisenberga i wsp. dokładnie analizowano. Rozkład alleli był również zgodny z prawem Hardy'ego Weinberga. Praca ta potwierdza istnienie interakcji pomiędzy różnymi genami układu dopaminergicznego w zakresie kontroli impulsywności.

Warto podkreślić, że w badaniu Congdon i wsp. [15], jak i w badaniu Eisenberga i wsp. [2] nie wykazano związków pomiędzy badanym polimorfizmem genetycznym a wynikami kwestionariusza BIS-11, który zastosowano w celu subiektywnego pomiaru poziomu impulsywności. Wydaje się, że testy *stop-signal task* i DDT mają ściślejszy związek z polimorfizmem genetycznym, ponieważ są niezależne od wpływu licznych czynników, które modyfikują obraz uzyskany w subiektywnym badaniu ankietowym [15].

W ostatnio opublikowanej pracy White i wsp. [20] w grupie 72 zdrowych ochotników badano znaczenie występowania allelu A1 genu *ANKK-1 (Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing-1)* powodującego mniejszą gęstość receptorów D2 na nasilenie impulsywności. Według ostatnich doniesień polimorfizm ten jest tożsamy ze wspomnianym polimorfizmem Taq1A [20], który w przeszłości umiejscawiano w obrębie genu *DRD2*, natomiast obecnie uważa się, że dotyczy on genu *ANKK1*. W badaniu tym zastosowano dwa rodzaje obiektywnych testów oceniających impulsywność zarówno poznawczą (brak wrażliwości na obecność nagrody i kary), jak i motoryczną (niezdolność do zahamowania reakcji). Okazało się, że obecność allelu A wiązała się z wyższym poziomem obu aspektów impulsywności. Zależność ta nie była modyfikowana przez obecność czynników stresujących. Opisane wyniki różnią się od tych uzyskanych przez Limosina i wsp. [21], którzy stwierdzili, że obecność allelu A1 wiązała się z mniejszym nasileniem impulsywności u 72 osób uzależnionych od alkoholu. Trzeba jednak zauważyć, że w tym badaniu do oceny impulsywności posłużono się wyłącznie metodą kwestionariuszową (BIS-11).

Niewiele badań podejmowało zagadnienie wpływu polimorfizmu genu katecholo-O-metylotransferazy (COMT) na poziom impulsywności. COMT jest niezwykle ważnym dla aktywności układu dopaminergicznego enzymem, biorącym udział w rozkładzie amin katecholowych, w tym również dopaminy. Szczególnie ważną rolę COMT odgrywa w korze czołowej, anatomicznie związanej z regulacją impulsywności. W tym obszarze OUN nie występuje transporter dopaminy, także całość aktywności dopaminergicznej (poza regulacją receptorową) zależy od aktywności katecholo-O-metylotransferazy [22]. W literaturze opisano funkcjonalny polimorfizm SNP metionina/walina: obecność metioniny powoduje 2-3 krotny spadek aktywności COMT w stosunku do produktu genu zawierającego walinę [23]. Mała aktywność enzymu (obecność metioniny) prowadzi do powolnego rozkładu dopaminy, a więc do dużej aktywności dopaminergicznej. Duża aktywność COMT (obecność waliny) powoduje z kolei małą aktywność dopaminergiczną [22, 23]. W dotychczasowych badaniach wykazano wpływ opisanego funkcjonalnego polimorfizmu COMT na funkcje wykonawcze [24, 25]. Polimorfizm odpowiedzialny za dużą aktywność COMT był ponadto związany z zachowaniami agresywnymi oraz próbami samobójczymi [26, 27, 28], a także z wysokim poziomem cechy poszukiwania nowości

[29]. Nie ma natomiast w literaturze prac ukierunkowanych bezpośrednio na zbadanie związków pomiędzy polimorfizmem COMT a bezpośrednimi pomiarami impulsywności.

GENY UKŁADU SEROTONINERGICZNEGO

Podobnie jak w przypadku genów układu dopaminergicznego niewielka ilość badań dotyczyła bezpośrednio związków pomiędzy funkcjonalnym polimorfizmem genów układu serotoninowego a nasileniem impulsywności. W dotychczasowych pracach opisano związek polimorfizmu C102T genu receptora 5-HT_{2A} (5HTR2A) z częstością myśli samobójczych w czasie trwania dużego epizodu depresji [30]. Pacjenci z homozygotami C/C w badanym polimorfizmie częściej deklarowali myśli samobójcze niż osoby z genotypem T/C lub T/T. W bezpośrednio odnoszącym się do nasilenia impulsywności badaniu Preussa i wsp. [31] przeprowadzonym w grupie 135 osób uzależnionych od alkoholu wykazano wpływ polimorfizmu w regionie promotorowym 5HTR2A. Udowodniono ponadto, że opisany związek jest niezależny od współwystępujących u uczestników zaburzeń osobowości. Badany polimorfizm genu 5HTR2A nie miał jednak charakteru funkcjonalnego, stąd trudno na podstawie tych wyników wnioskować o możliwym wpływie aktywności układu serotonergicznego. W badaniu Preussa i wsp. oceniano impulsywność przy pomocy Skali Impulsywności Barratta (BIS-11). Zastosowano więc subiektywną metodę podlegającą wpływowi różnorodnych dodatkowych czynników.

W pracy Bjork i wsp. [32], w której zastosowano obiektywne metody oceny impulsywności, potwierdzono wpływ polimorfizmu genu 5HTR2A na poziom impulsywności 31 zdrowych ochotników. Osoby będące homozygotami C/C w badanym polimorfizmie T102C charakteryzowały się istotnie większym poziomem impulsywności. W tym przypadku polimorfizm ten również nie miał charakteru funkcjonalnego. Warto podkreślić, że większość grupy badanej stanowiły w tym przypadku kobiety.

Z kolei w badaniu Stoltenberga i wsp. [33] poddano analizie wpływ polimorfizmu w obrębie genu hydroksylazy tryptofanu typu 2 (TPH2). Hydroksylaza tryptofanu jest kluczowym enzymem w syntezie serotoniny i ma zasadnicze znaczenie w limitowaniu stopnia jej dostępności. W 2003 roku odkryto istnienie genu TPH2 znajdującego się na chromosomie 12, który koduje drugą postać izoformiczną enzymu TPH2 [34]. Okazało się, że nowo opisany TPH2 ma ekspresję wyłącznie w ośrodkowym układzie nerwowym i jedynie ten gen odgrywa istotną funkcję w regulacji ośrodkowej aktywności układu serotoninowego [35, 36]. Analizując uwarunkowania genetyczne poziomu impulsywności u 199 zdrowych ochotników Stoltenberg i wsp. [33] wykazali, że istotnie większą impulsywnością cechowali się pacjenci z genotypem T/T w polimorfizmie rs1386483 TPH2. Autorzy postawili hipotezę, że ten genotyp może być odpowiedzialny za niską aktywność enzymu syntetyzującego serotoninę. W obliczu ciągle niepewnej wiedzy co do wpływu układu 5-HT na poziom impulsywności wniosek ten nie wydaje się do końca uprawniony. W przypadku mężczyzn uzyskano wynik statystycznie

istotny, w przypadku kobiet obserwowano jedynie statystyczny trend w opisywanym kierunku [33].

Warty podkreślenia jest fakt, że w badaniu Stoltenberga i wsp. [33] użyto obiektywnej metody pomiaru impulsywności motorycznej – testu komputerowego stop-signal task. W badaniu tym nie stwierdzono natomiast związków pomiędzy wynikami testu a polimorfizmami funkcjonalnymi innych genów związanych z aktywnością serotonergiczną: genu monoaminooksydazy typu A (MAOA) oraz genu receptora serotoninowego typu 1B (5HTR1B).

W innych pracach opisywano istotny związek polimorfizmu genu 5HTR1B z impulsywnymi zachowaniami agresywnymi oraz ryzykiem uzależnienia [37, 38]. Podobnie polimorfizm genu TPH1 wiązano z zaburzeniami pośrednio wskazującymi na wysoki poziom impulsywności: zachowaniami agresywnymi, ADHD, tendencjami samobójczymi [39, 40, 41, 42].

W odniesieniu do genu MAOA, kodującego enzym biorący udział w rozkładzie serotoniny i noradrenaliny, w pracy Manucka i wsp. [43] wykazano, że u 125 zakwalifikowanych do badania mężczyzn, genotyp związany z mniejszą aktywnością MAO-A (czyli większą aktywnością 5-HT i NA) wiązał się u zdrowych ochotników z mniejszym nasileniem impulsywności mierzonym za pomocą skali Barratta. Ten sam genotyp wiązał się ponadto z większym wzrostem stężenia prolaktyny po podaniu fenfluraminy, co wskazuje na większą podatność układu serotonergicznego na stymulację u osób cechujących się niższym nasileniem impulsywności. W nowszej pracy Huanga i wsp. [44] potwierdzono możliwy związek funkcjonalnego polimorfizmu VNTR genu MAOA z nasileniem impulsywności u mężczyzn. W polskich badaniach prowadzonych przez Samochowca i wsp. [45] wykazano związek polimorfizmu genu monoaminoksydazy typu A z występowaniem uzależnienia od alkoholu u osób z osobowością dyssocjalną.

W kilku pracach opisywano ponadto wpływ polimorfizmu genu transportera serotoniny (SLC6A4) na częstość prób samobójczych oraz impulsywnych zachowań agresywnych [46, 47, 48, 49]. Opisany polimorfizm insercyjno-delecyjny w regionie promotorowym polega na obecności allelu L (*long*) liczącego 528 par zasad lub allelu S (*short*), krótszego od allelu L o 44 pary zasad. Wykazano, że u homozygot L/L aktywność transportera serotoniny jest dwukrotnie większa niż u osób z innymi genotypami [50]. Transporter serotoniny odgrywa kluczową rolę w procesie wychwytu zwrotnego serotoniny z przestrzeni synaptycznej do neuronu presynaptycznego [51]. Uzyskiwane wyniki sugerują, że mała aktywność transportera (obecność allelu S) może predysponować do zachowań impulsywnych. Mała aktywność transportera prawdopodobnie prowadzi do kumulacji 5-HT w szczelinie synaptycznej, co może powodować pobudzanie hamujących auoreceptorów presynaptycznych oraz desensytyzację receptorów postsynaptycznych (*down-regulation*) [49]. W ostatecznej konsekwencji opisane procesy oznaczają spadek aktywności serotonergicznego. Wymienione wyniki uzyskano zarówno w grupie zdrowych ochotników [48], jak i w grupie osób uzależnionych od alkoholu [46, 47]. W badaniu Preussa i wsp. z 2000 roku przeprowadzonym w grupie 72 uczestników nie potwierdzono jednak wpływu polimorfizmu genu SLC6A4

na poziom impulsywności u osób uzależnionych od alkoholu [52]. W pracy Retza i wsp. [49] przeprowadzonej na populacji 153 mężczyzn wykazano natomiast związek allelu L (odpowiedzialnego za dużą aktywność 5-HTT, czyli dużą aktywność serotonergiczną) z występowaniem objawów ADHD w dzieciństwie.

IMPULSYWNOŚĆ A UWARUNKOWANIA PSYCHOSPOŁECZNE

W przeprowadzonych dotychczas badaniach wykazano, że poziom impulsywności związany jest nie tylko z uwarunkowaniami genetycznymi, ale także zależy od wpływu czynników demograficznych i psychospołecznych. Znane są wyniki badań, z których wynika, że poziom impulsywności zależy od uwarunkowań genetycznych tylko w 16–30% [9]. W większości prac wpływ ten szacuje się jednak na ok. 45% [7, 8], co oznacza, że w ponad 50% poziom impulsywności zależy od szeroko rozumianych czynników zewnętrznych czyli środowiskowych.

Pedersen i wsp. [8] wykazali, że wpływ środowiska rodzinnego na poziom impulsywności jest minimalny, a nasilenie tej cechy u osoby dorosłej zależy (poza uwarunkowaniami genetycznymi) od tych czynników, które nie są wspólne dla wychowujących się w jednej rodzinie bliźniąt (a więc uwarunkowań, które sprawiają, że członkowie rodziny różnią się od siebie). Z drugiej strony warto przytoczyć wyniki badania Olson i wsp. [53], którzy wykazali, że na poziom impulsywności wpływa rodzaj relacji dziecko–rodzic już w okresie niemowlęcym. Okazuje się, że duże nasilenie stymulacji poznawczej oraz niski poziom “surowości” (*restrictiveness*) matki w okresie niemowlęcym owocuje większą kontrolą behawioralną, a więc mniejszą impulsywnością w wieku późniejszym. W pojedynczym badaniu przeprowadzonym w grupie kobiet uwidoczniło się ponadto wpływ wykorzystywania fizycznego i seksualnego w okresie dzieciństwa. Kobiety wykorzystywane w dzieciństwie charakteryzowały się większym poziomem impulsywności w okresie dorosłości [54].

W licznych pracach opisywano istotny związek pomiędzy wykształceniem (ilość lat edukacji) a poziomem impulsywności [55, 56]. Każdy kolejny rok systematycznego kształcenia owocuje niższym poziomem impulsywności w okresie dorosłości. W swoim teoretycznym modelu Becker i Mulligan [57] podkreślają rolę szkoły w uczeniu planowania i w skierowaniu uwagi dziecka na przyszłość. Według wspomnianego modelu impulsywność zmienia się wraz z wiekiem. Jej nasilenie obniża się w okresie dzieciństwa w miarę jak dziecko uczy się planowania i patrzenia na przyszłość. Z perspektywy neurofizjologicznej obserwuje się coraz mniejszą pobudliwość OUN w miarę postępującej mielinizacji włókien nerwowych [7]. W teoretycznym modelu impulsywność poznawcza osiąga swoje minimum w wieku średnim, by później ponownie rosnąć wraz z upływem lat. W miarę zbliżania się okresu późnej starości w naturalny sposób rośnie wartość doraźnych gratyfikacji kosztem długofalowego planowania. Teoretyczny model Bekera i Mulligana nie został w pełni potwierdzony w badaniach.

Wykazano niższy poziom impulsywności u młodzieży w porównaniu z dziećmi [58], natomiast nie uwidoczniło nasilenia impulsywności w okresie starzenia się [55, 56], choć opisywano większy poziom impulsywności poznawczej u osób na emeryturze [56].

W licznych pracach podnoszono także kwestię wpływu płci na poziom impulsywności. Według ewolucyjnej teorii Bjorklunda i Kippa [59] cechą osób płci żeńskiej jest większa umiejętność kontroli zachowań seksualnych. Rezygnacja ze spełniania własnych, doraźnych potrzeb ma służyć zapewnieniu lepszej, długofalowej perspektywy dla potomstwa. W świetle tej teorii kobiety powinny charakteryzować się więc mniejszą impulsywnością poznawczą. Koncepcja ta nie została w pełni potwierdzona w badaniach. W dużej metaanalizie przeprowadzonej przez Silvermana [60] dokonano oceny wyników 33 prac dotyczących impulsywności poznawczej u kobiet i mężczyzn. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic, a jedynie trend w kierunku mniejszego poziomu impulsywności poznawczej u kobiet.

Opisywano ponadto związek pomiędzy sytuacją materialną a poziomem impulsywności. Osoby znajdujące się w lepszej sytuacji materialnej charakteryzują się mniejszą impulsywnością poznawczą [55, 56]. Posiadanie oszczędności czy domu wydaje się być wyznacznikiem stabilizacji, co sprzyja patrzeniu w przyszłość i planowaniu. Z tego samego powodu dobry stan zdrowia również wydaje się sprzyjać niskiemu poziomowi impulsywności [55]. Warto jednakże zwrócić uwagę, że w przytaczanych badaniach nad znaczeniem sytuacji materialnej mierzono impulsywność poznawczą poprzez testy z wyborem gratyfikacji finansowej (mniejszej – natychmiastowej lub większej – odroczonej). Zmienia to perspektywę oceny wyników w tym sensie, że zła sytuacja materialna skłania do wyboru szybkiego dochodu z przyczyn pragmatycznych, w dużym stopniu niezależnych od poziomu impulsywności poznawczej.

Poziom impulsywności może ulegać modyfikacji pod wpływem przewlekłej intoksykacji alkoholem. Opisano wzrost poziomu impulsywności w okresie picia alkoholu i w czasie trwania alkoholowego zespołu abstynencyjnego [61, 62, 63, 64] oraz spadek nasilenia impulsywności w okresie abstynencji. U osób uzależnionych trwały wzrost impulsywności wiąże się toksycznym wpływem etanolu na płaty czołowe mózgu [65, 66]. Modyfikację poziomu impulsywności może również wywoływać palenie papierosów, choć wyniki prac na ten temat nie są jednoznaczne. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że ekspozycja na nikotynę powoduje wzrost poziomu impulsywności motorycznej i poznawczej [67]. Wyniki nielicznych prac prowadzonych u ludzi wykazały odwrotną zależność [67]. W przeprowadzonych na niewielkiej grupie osób Mitchell [68] wykazała, że w przebiegu zespołu abstynencyjnego od nikotyny nie obserwuje się wzrostu poziomu impulsywności.

PODSUMOWANIE

Analizując przedstawione wyniki należy stwierdzić, że przeprowadzone badania w dużym stopniu potwierdzają tezę, iż w procesie regulacji nasilenia impulsywności

kluczowa jest aktywność układu dopaminergicznego i serotonergicznego. Istnienie genetycznego podłoża impulsywności nie jest jednakże bezsporne. W wielu pracach uzyskano wyniki sugerujące brak związku pomiędzy badanym polimorfizmem a poziomem impulsywności. Prace dotyczące impulsywności u ludzi opierają się zazwyczaj na pośrednich dowodach (impulsywne próby samobójcze, zachowania agresywne), rzadko odnoszą się do bezpośrednich pomiarów. W badaniach, w których wykorzystano narzędzia bezpośredniego pomiaru impulsywności zwracają uwagę na rozbieżności pomiędzy wynikami badań kwestionariuszowych a testami obiektywnej oceny, takimi jak *stop-signal task*. Różnice te można tłumaczyć złożonością konstruktów impulsywności, jak również faktem, że na wynik badania kwestionariuszowego wpływ mają dodatkowe czynniki i wyniki te należy uznać za subiektywną ocenę pacjenta. Należy pamiętać, że polimorfizm genetyczny, także funkcjonalny, nie zawsze przekłada się na aktywność ocenianego enzymu, o czym, poprzez mechanizmy epigenetyczne, mogą decydować uwarunkowania środowiskowe. W literaturze opisano szereg czynników demograficznych i psychospołecznych, modyfikujących i kształtujących od najmłodszych lat poziom impulsywności. Wydaje się, że ostateczny efekt – a więc obserwowany poziom impulsywności, jest wynikiem swoistych interakcji pomiędzy czynnikami środowiskowymi a genetycznymi. Dokładna analiza tych interakcji wymaga dalszych, poprawnych metodologicznie badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Gottsman II, Gould TD. The Endophenotype Concept of Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 636-45.
2. Eisenberg DT, Mackillop J, Modi M, Beauchemin J, Dang D, Lisman SA, Lum JK, Wilson DS. Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behav Brain Funct* 2007; 3. (dostępne online).
3. Battaglia M, Marino C, Maziade M, Molteni M, D'Amato F. Gene-environment interaction and behavioral disorders: a developmental perspective based on endophenotypes. *Novartis Found Symp*. 2008; 293: 31-41.
4. Congdon E, Canli T. The endophenotype of impulsivity: reaching consensus through behavioral, genetic, and neuroimaging approaches. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2005; 4 (4): 262-81.
5. Siever LJ, Torgersen S, Gunderson JG, Livesley WJ, Kendler KS. The borderline diagnosis III: Identifying endophenotypes for genetic studies. *Biol Psychiatry*. 2002; 51 (12): 964-8.
6. Dougherty DM, Bjork JM, Moeller FG, Harper RA, Marsh DM, Mathias CW, Swann AC. Familial transmission of Continuous Performance Test behavior: attentional and impulsive response characteristics. *J Gen Psychol*. 2003; 130 (1): 5-21.
7. Congdon E, Canli T. A neurogenetic approach to impulsivity. *J Pers*. 2008; 76 (6): 1447-84.
8. Pedersen NL, Plomin R, McClearn GE, Friberg L. Neuroticism, extraversion, and related traits in adult twins reared apart and reared together. *J Pers Soc Psychol*. 1988; 55 (6): 950-7.
9. Seroczynski AD, Bergeman CS, Coccaro EF. Etiology of the impulsivity/aggression relationship: genes or environment? *Psychiatry Res*. 1999; 86 (1): 41-57.

10. Isles AR, Humby T, Walters E, Wilkinson LS. Common genetic effects on variation in impulsivity and activity in mice. *J Neurosci*. 2004; 24 (30): 6733-40.
11. Fairbanks LA, Newman TK, Bailey JN, Jorgensen MJ, Breidenthal SE, Ophoff RA, Comuzzie AG, Martin LJ, Rogers J. Genetic contributions to social impulsivity and aggressiveness in vervet monkeys. *Biol Psychiatry*. 2004; 55 (6): 642-7.
12. Dom G, D'Haene P, Hulstijn W, Sabbe B. Impulsivity in abstinent early- and late-onset alcoholics: differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction*. 2006; 101 (1): 50-9.
13. Lykouras L, Moussas G, Botsis A. Examination of type I/type II alcoholism typology in a Greek hospital treatment population. *Eur Psychiatry*. 2004; 19 (4): 214-8.
14. Saunders B, Farag N, Vincent AS, Collins FL, Jr., Sorocco KH, Lovallo WR. Impulsive errors on a Go-NoGo reaction time task: disinhibitory traits in relation to a family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008; 32 (5): 888-94.
15. Congdon E, Lesch KP, Canli T. Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008; 147B (1): 27-32.
16. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennet ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nature Genetics*. 1996; 12: 78-80.
17. Schinka JA, Letsch EA, Crawford FC. DRD4 and novelty seeking: Results of meta-analyses. *Am J Med Genet*. 2002; 114 (6): 643-8.
18. Cornish KM, Manly T, Savage R, Swanson J, Morisano D, Butler N, Grant C, Cross G, Bentley L, Hollis CP. Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10-repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample. *Mol Psychiatry*. 2005; 10 (7): 686-98.
19. Roman T, Schmitz M, Polaczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit hyperactivity disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet*. 2001; 105 (5): 471-8.
20. White MJ, Morris CP, Lawford BR, Young RM. Behavioral phenotypes of impulsivity related to the ANKK1 gene are independent of an acute stressor. *Behav Brain Funct*. 2008; 4. (dostępne online).
21. Limosin F, Loze JY, Dubertret C, Gouya L, Ades J, Rouillon F, Gorwood P. Impulsiveness as the intermediate link between the dopamine receptor D2 gene and alcohol dependence. *Psychiatr Genet*. 2003; 13 (2): 127-9.
22. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*. 2004; 75 (5): 807-21.
23. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melen K, Julkunen I, Taskinen J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*. 1995; 34 (13): 4202-10.
24. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98 (12): 6917-22.
25. Blasi G, Mattay VS, Bertolino A, Elvevag B, Callicott JH, Das S, Kolachana BS, Egan F, Goldberg TE, Weinberger DR. Effect of catechol-O-methyltransferase val158met genotype on attentional control. *J Neurosci*. 2005; 25 (20): 5038-45.
26. Jones G, Zammit S, Norton N, Hamshere ML, Jones J, Milham C, Sanders RD, McCarthy GM, Jones LA, Cardno AG, Gray M, Murphy KC, Owen MJ. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *Br J Psychiatry*. 2001; 179: 351-5.
27. Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Moller HJ. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry*. 2003; 54 (1): 34-9.
28. Strous RD, Nolan KA, Lapidus R, Diaz L, Saito T, Lachman HM. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: A replication study. *Am J Med Genet: B Neuropsychiatr Genet*. 2003; 120 (1): 29-34.
29. Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, Ebstein RP. Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Mol Psychiatry*. 2000; 5 (1): 96-100.
30. Du L, Bakish D, Lapiere YD, Ravindran AV, Hrdina PD. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet*. 2000; 96 (1): 56-60.
31. Preuss UW, Koller G, Bondy B, Bahlmann M, Soyka M. Impulsive traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology*. 2001; 43 (3): 186-91.
32. Bjork JM, Moeller FG, Dougherty DM, Swann AC, Machado MA, Hanis CL. Serotonin 2a receptor T102C polymorphism and impaired impulse control. *Am J Med Genet*. 2002; 114 (3): 336-9.
33. Stoltenberg SF, Glass JM, Chermack ST, Flynn HA, Li S, Weston ME, Burmeister M. Possible association between response inhibition and a variant in the brain-expressed tryptophan hydroxylase-2 gene. *Psychiatr Genet*. 2006; 16 (1): 35-8.
34. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*. 2003; 299 (5603): 76.
35. Zhang X, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science*. 2004; 305 (5681): 217.
36. Shaltiel G, Shamir A, Agam G, Belmaker RH. Only tryptophan hydroxylase (TPH) -2 is relevant to the CNS. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005; 136 (1): 106.
37. Ramboz S, Saudou F, Amara DA, Belzung C, Segu L, Misslin R, Buhot MC, Hen R. 5-HT1B receptor knock out – behavioral consequences. *Behav Brain Res*. 1996; 73: 305-12.
38. Rocha BA, Scearce-Levie K, Lucas JJ, Hiroi N, Castanon N, Crabbe JC, Nestler EJ, Hen R. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature*. 1998; 393: 175-8.
39. Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC, Goldman D, Linnoila M. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55 (7): 593-602.
40. Tsai SJ, Hong CJ, Wang YC. Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and suicidal behaviors. *Neuroreport*. 1999; 10 (18): 3773-5.
41. Turecki G, Zhu Z, Tzenova J, Lesage A, Séguin M, Tousignant M, Chawky N, Vanier C, Lipp O, Alda M, Joobar R, Benkelfat C, Rouleau GA. TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers. *Mol Psychiatry*. 2001; 6: 98-102.
42. Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, Fitzgerald M, Gill M, Hawi Z. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD. *Mol Psychiatry*. 2005; 10 (10): 944-9.
43. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res*. 2000; 95 (1): 9-23.

44. Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29 (8): 1498-505.
45. Samochowiec J, Lesch KP, Rottmann M, Smolka M, Sygailo YV, Okladnova O, Rommelspacher H, Winterer G, Schmidt LG, Sander T. Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Res*. 1999; 86 (1): 67-72.
46. Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry*. 2000; 48 (4): 259-64.
47. Preuss UW, Koller G, Soyka M, Bondy B. Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample. *Biol Psychiatry*. 2001; 50 (8): 636-9.
48. Joiner TEJ, Johnson F, Soderstrom K. Association between serotonin transporter gene polymorphism and family history of attempted and completed suicide. *Suicide Life Threat Behav*. 2002; 32 (3): 329-32.
49. Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, Thome J, Rosler M. Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law*. 2004; 22 (3): 415-25.
50. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274 (5292): 1527-31.
51. Lesch KP, Gross J, Franzek E, Wolozin BL, Riederer P, Murphy DL. Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1995; 37: 215-23.
52. Preuss UW, Koller G, Bahlmann M, Soyka M, Bondy B. No association between suicidal behavior and 5-HT2A-T102C polymorphism in alcohol dependents. *Am J Med Genet*. 2000; 96 (6): 877-8.
53. Olson SL, Bates JE, Sandy JM, Schilling EM. Early developmental precursors of impulsive and inattentive behavior: from infancy to middle childhood. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002; 43 (4): 435-47.
54. Möhler E, Matheis V, Poustka L, Marysko M, Finke P, Kaufmann C, Reck C, Cierpka M, Resch F. Mothers with a history of abuse tend to show more impulsiveness. *Child Abuse Negl*. 2009; 33 (3): 123-6.
55. Godoy R, Byron E, Reyes-Garcia V, Leonard WR, Patel K, Apaza L, Perez E, Vadez V, Wilkie D. Patience in a foraging -horticultural society: a test of competing hypotheses. *J Anthropol Res*. 2004; 60: 179-202.
56. Harrison GW, Lau MI, Williams MB. Estimating Individual Discount Rates in Denmark: A Field Experiment. *Am Econ Rev*. 2002; 92 (5): 1606-17.
57. Becker GS, Mulligan CB. The endogenous determination of time preference. *Quart J Econ*. 1997; 112: 729-59.
58. Scheres A, Dijkstra M, Ainslie E, Balkan J, Reynolds B, Sonuga-Barke E, Castellanos F. Temporal and probabilistic discounting of rewards in children and adolescents: Effects of age and ADHD symptoms. *Neuropsychologia*. 2006; 44 (11): 2092-103.
59. Bjorklund DF, Kipp K. Parental investment theory and gender differences in the evolution of inhibition mechanisms. *Psychol Bull*. 1996; 120: 163-88.
60. Silverman I. Gender differences in delay of gratification: A meta-analysis. *Sex Roles*. 2003; 49 (9-10): 451-63.
61. Dougherty DM, Marsh DM, Moeller FG, Chokshi RV, Rosen VC. Effects of moderate and high doses of alcohol on attention, impulsivity, discriminability, and response bias in immediate and delayed memory task performance. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; 24 (11): 1702-11.
62. Olmstead MC, Hellems KG, Paine TA. Alcohol-induced impulsivity in rats: an effect of cue salience? *Psychopharmacology*. 2006; 184 (2): 221-8.
63. Wilhelm CJ, Reeves JM, Phillips TJ, Mitchell SH. Mouse lines selected for alcohol consumption differ on certain measures of impulsivity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31 (11): 1839-45.
64. Petry NM. Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. *Psychopharmacology*. 2001; 154 (3): 243-50.
65. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997; 21 (3): 521-9.
66. Moseley HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol*. 2001; 36 (5): 357-68.
67. Mitchell SH. Measuring impulsivity and modeling its association with cigarette smoking. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2004; 3 (4): 261-75.
68. Mitchell SH. Effects of short-term nicotine deprivation on decision-making: Delay, uncertainty and effort discounting. *Nicot & Tob Res*. 2004; 6: 819-26.

Wpłynęło: 20.05.2009. Zrecenzowano: 15.06.2009. Przyjęto: 03.07.2009.

Adres do korespondencji: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Marcin Wojnar, Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM, ul. Nowowiejska 27; 00-665 Warszawa, marcin.wojnar@wum.edu.pl