

Uniwersytet Zielonogórski



Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
Dyscyplina nauki medyczne

lek. Elżbieta Grzywacz

***Zaburzenia lękowe w perspektywie wymiarowej:
cechy osobowości oraz wybrane polimorfizmy
genów układu serotonergicznego***

***Anxiety disorders from a dimensional perspective:
Personality traits and selected
serotonergic gene polymorphisms***

Promotor: dr hab. n med. Krzysztof Chmielowiec, prof. UZ

Promotor pomocniczy: dr Remigiusz Reclaw

Szczecin 2026

Spis treści

SPIS TABEL	4
SPIS RYCIN	5
ABSTRAKT.....	6
WPROWADZENIE	8
ZABURZENIA LĘKOWE – OBRAZ KLINICZNY I BIOLOGICZNE PODSTAWY	8
<i>Kryteria diagnostyczne zaburzeń lękowych.....</i>	8
<i>Leczenie zaburzeń lękowych.....</i>	9
<i>Podatność biologiczna i rola układu serotonergicznego w zaburzeniach lękowych.....</i>	9
EPIDEMIOLOGIA I HETEROGENICZNOŚĆ ZABURZEŃ LĘKOWYCH	10
<i>Epidemiologia zaburzeń lękowych – dane globalne.....</i>	10
<i>Epidemiologia zaburzeń lękowych w Polsce</i>	10
<i>Różnice w występowaniu zaburzeń lękowych ze względu na płeć</i>	11
<i>Czynniki ekonomiczne i społeczne a rozpowszechnienie zaburzeń lękowych</i>	11
HETEROGENICZNOŚĆ KLINICZNA I KONSEKWENCJE DLA DIAGNOSTYKI I LECZENIA.....	12
<i>Ograniczenia aktualnych klasyfikacji diagnostycznych.....</i>	12
<i>Zróżnicowanie odpowiedzi na leczenie jako przejaw heterogeniczności.....</i>	12
<i>Genetyczne podstawy heterogeniczności klinicznej.....</i>	13
<i>Układ serotonergiczny jako jeden z kluczowych obszarów badań.....</i>	13
<i>Interakcje gen–środowisko i przyszłość badań nad zaburzeniami lękowymi.....</i>	13
CZYNNIKI PSYCHOSPOŁECZNE WYSTĘPOWANIA ZABURZEŃ LĘKOWYCH.....	14
<i>Stres wczesnodziecięcy i doświadczenia traumatyczne.....</i>	14
<i>Środowisko rodzinne i społeczne</i>	14
<i>Wsparcie społeczne jako czynnik protekcyjny.....</i>	15
<i>Style radzenia sobie ze stresem.....</i>	15
<i>Indywidualne różnice w reakcji na stres a komponenta genetyczna.....</i>	15
<i>Znaczenie badań genetycznych w kontekście psychospołecznym – uzasadnienie podejścia badawczego... </i>	16
UKŁAD SEROTONINERGICZNY I JEGO ZNACZENIE W REGULACJI EMOCJI	16
<i>Synteza, uwalnianie i metabolizm serotoniny</i>	16
<i>Szlaki serotonergiczne i ich rola w regulacji lęku</i>	18
<i>Receptory serotoninowe – znaczenie funkcjonalne.....</i>	19
GENY RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH – GŁÓWNE POLIMORFIZMY	20
<i>Polimorfizmy układu serotonergicznego a modulowanie funkcjonowania mózgu.....</i>	20
<i>Znaczenie badań genetycznych dla zrozumienia zaburzeń lękowych</i>	21
<i>Polimorfizmy układu serotonergicznego a ryzyko występowania zaburzeń lękowych – najnowsze doniesienia.....</i>	21
CELE PRACY I HIPOTEZY BADAWCZE.....	25
CELE PRACY	25
CELE SZCZEGÓŁOWE	25
HIPOTEZY BADAWCZE	26
MATERIAŁ I METODY.....	28
CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I GRUPY KONTROLNEJ.....	28
WYWIAD KLINICZNY	29
ASPEKTY ETYCZNE.....	30
NARZĘDZIA PSYCHOMETRYCZNE.....	30
<i>Inwentarz Osobowości NEO-FFI.....</i>	30
<i>Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI.....</i>	31
<i>Uzasadnienie doboru narzędzi</i>	31

MATERIAŁ BIOLOGICZNY – IZOLACJA DNA Z KRWI PEŁNEJ	31
<i>Izolacja DNA z krwi pełnej</i>	31
<i>Ocena jakości i ilości DNA</i>	32
<i>Przechowywanie materiału genetycznego</i>	32
<i>Charakterystyka badanych polimorfizmów i genotypowanie</i>	32
<i>Polimorfizm 5-HTTLPR genu SLC6A4</i>	32
<i>Polimorfizmy HTR1A rs6295 i HTR2A rs6313</i>	32
<i>Kontrola jakości genotypowania</i>	33
METODY STATYSTYCZNE	33
<i>Analiza rozkładów genotypów i alleli</i>	33
<i>Analiza cech osobowości i poziomu lęku</i>	33
<i>Analiza wpływu polimorfizmów genetycznych i przynależności do grupy</i>	34
<i>Wieloczynnikowa analiza regresji cech osobowości i poziomu lęku</i>	34
<i>Kryteria istotności i prezentacja wyników</i>	34
WYNIKI	35
ANALIZA ROZKŁADÓW GENOTYPÓW I ALLELI	35
ANALIZA CECH OSOBOWOŚCI I POZIOMU LĘKU	41
ANALIZA WARIANCJI CECH OSOBOWOŚCI I WPLYWU POLIMORFIZMÓW GENETYCZNYCH ORAZ PRZYNALEŻNOŚCI DO GRUPY	42
MODEL REGRESJI WIELORAKIEJ CECH OSOBOWOŚCI I POZIOMU LĘKU Z UWZGLĘDNIENIEM POLIMORFIZMÓW GENETYCZNYCH I PRZYNALEŻNOŚCI DO GRUPY	76
DYSKUSJA	85
RÓŻNICE FENOTYPOWE W ZAKRESIE CECH OSOBOWOŚCI I POZIOMU LĘKU	86
BRAK RÓŻNIC GENETYCZNYCH W ŚWIELE POLIGENICZNEJ ARCHITEKTURY ZABURZEŃ LĘKOWYCH	88
<i>Poligeniczność i małe efekty pojedynczych wariantów</i>	88
<i>Heterogeniczność fenotypu a wykrywalność efektów genetycznych</i>	89
<i>5-HTTLPR i spór o rolę klasycznego polimorfizmu kandydującego</i>	89
<i>Receptory serotoniny (HTR1A i HTR2A) – złożoność efektów funkcjonalnych</i>	90
<i>Fenotyp pośredni vs diagnoza – dlaczego to rozróżnienie jest krytyczne</i>	90
<i>Konsekwencje dla psychiatrii precyzyjnej i przyszłych badań</i>	91
UKŁAD SEROTONINERGICZNY JAKO SYSTEM REGULACJI EMOCJI – ZNACZENIE MIMO BRAKU EFEKTÓW POJEDYNCZYCH POLIMORFIZMÓW	91
<i>Serotonina jako neuromodulator sieci korowo-limbicznych</i>	91
<i>Znaczenie farmakologiczne jako dowód roli systemowej</i>	92
<i>Receptory serotoniny – funkcjonalna redundancja i kompensacja</i>	92
<i>Układ serotoninergetyczny w kontekście stresu i osi HPA</i>	92
<i>Od „genu lęku” do systemów regulacji emocji</i>	93
<i>Znaczenie dla interpretacji wyników niniejszej rozprawy</i>	93
CZYNNIKI PSYCHOSPOŁECZNE I ŚRODOWISKOWE JAKO KLUCZOWE MODERATORY PODATNOŚCI NA ZABURZENIA LĘKOWE	94
<i>Stres i doświadczenia traumatyczne jako czynniki ryzyka</i>	94
<i>Interakcje gen–środowisko i ich znaczenie interpretacyjne</i>	94
<i>Rola wsparcia społecznego i czynników ochronnych</i>	95
<i>Status socjoekonomiczny i kontekst kulturowy</i>	95
<i>Epigenetyka jako pomost między genami a środowiskiem</i>	95
<i>Znaczenie dla interpretacji i przyszłych badań</i>	96
OGRAŃCZENIA BADANIA, IMPLIKACJE METODOLOGICZNE ORAZ PODSUMOWANIE	96
WNIOSKI	98
BIBLIOGRAFIA:	99

Spis Tabel

1. **Tabela 1.1.** Rozkład genotypów 5-HTTLPR w całej próbie
2. **Tabela 1.2.** Rozkład genotypów HTR1A rs6295 w całej próbie
3. **Tabela 1.3.** Rozkład genotypów HTR2A rs6313 w całej próbie
4. **Tabela 2.1.** Równowaga Hardy’ego–Weinberga 5-HTTLPR w grupie badanej i kontrolnej
5. **Tabela 2.2.** Równowaga Hardy’ego–Weinberga HTR1A rs6295 w grupie badanej i kontrolnej
6. **Tabela 2.3.** Równowaga Hardy’ego–Weinberga HTR2A rs6313 w grupie badanej i kontrolnej
7. **Tabela 3.1.** Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych polimorfizmów genu 5-HTTLPR pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)
8. **Tabela 3.2.** Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych polimorfizmów genu HTR1A rs6295 pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)
9. **Tabela 3.3.** Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych polimorfizmów genu HTR2A rs6313 pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)
10. **Tabela 4.1.** Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych alleli genu 5-HTTLPR pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)
11. **Tabela 4.2.** Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych alleli genu HTR1A rs6295 pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)
12. **Tabela 4.3.** Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych alleli genu HTR2A rs6313 pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)
13. **Tabela 5.** Porównanie wyników cech osobowości w inwentarzach NEO-FFI i STAI pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test U Manna–Whitneya)
14. **Tabela 6.1.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla neurotyczności z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR
15. **Tabela 6.2.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ekstrawersji z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR
16. **Tabela 6.3.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla otwartości na doświadczenie z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR
17. **Tabela 6.4.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ugodowości z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR
18. **Tabela 6.5.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla sumienności z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR
19. **Tabela 6.6.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako stanu z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR
20. **Tabela 6.7.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako cechy z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR
21. **Tabela 7.1.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla neurotyczności z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295
22. **Tabela 7.2.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ekstrawersji z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295
23. **Tabela 7.3.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla otwartości na doświadczenie z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295
24. **Tabela 7.3a.** Wyniki testu post hoc NIR (najmniejszej istotnej różnicy) dla otwartości na doświadczenie w podgrupach wyodrębnionych ze względu na przynależność do grupy i genotyp HTR1A rs6295
25. **Tabela 7.4.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ugodowości z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295
26. **Tabela 7.5.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla sumienności z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295
27. **Tabela 7.6.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako stanu z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295
28. **Tabela 7.7.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako cechy z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295

29. **Tabela 8.1.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla neurotyczności z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313
30. **Tabela 8.2.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ekstrawersji z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313
31. **Tabela 8.3.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla otwartości na doświadczenie z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313
32. **Tabela 8.4.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ugodowości z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313
33. **Tabela 8.5.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla sumienności z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313
34. **Tabela 8.5a.** Wyniki testu post hoc NIR (najmniejszej istotnej różnicy) dla sumienności w podgrupach wyodrębnionych ze względu na przynależność do grupy i genotyp HTR2A rs6313
35. **Tabela 8.6.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako stanu z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313
36. **Tabela 8.7.** Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako cechy z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313
37. **Tabela 9.1.** Model regresji wielorakiej dla neurotyczności (NEO-FFI)
38. **Tabela 9.2.** Model regresji wielorakiej dla ekstrawersji (NEO-FFI)
39. **Tabela 9.3.** Model regresji wielorakiej dla otwartości na doświadczenie (NEO-FFI)
40. **Tabela 9.4.** Model regresji wielorakiej dla ugodowości (NEO-FFI)
41. **Tabela 9.5.** Model regresji wielorakiej dla sumienności (NEO-FFI)
42. **Tabela 9.6.** Model regresji wielorakiej dla lęku jako stanu (STAI)
43. **Tabela 9.7.** Model regresji wielorakiej dla lęku jako cechy (STAI)

Spis Rycin

1. **Rycina 1.** Model koncepcyjny zależności pomiędzy polimorfizmami genów układu serotonergicznego, fenotypami psychologicznymi a zaburzeniami lękowymi
2. **Rycina 2.** Synteza, magazynowanie, uwalnianie i metabolizm serotoniny (5-HT)
3. **Rycina 3.** Główne szlaki serotonergiczne zaangażowane w regulację emocji i reakcji lękowych.
4. **Rycina 4.** Budowa synapsy serotonergicznej oraz mechanizmy neurotransmisji
5. **Rycina 5.** Struktura genu SLC6A4 oraz lokalizacja polimorfizmu 5-HTTLPR w regionie promotorowym
6. **Rycina 6.** Struktura genu HTR1A oraz lokalizacja funkcjonalnego polimorfizmu rs6295 w regionie promotorowym
7. **Rycina 7.** Struktura genu HTR2A oraz lokalizacja funkcjonalnego polimorfizmu rs6313
8. **Rycina 8.** Model teoretyczny zależności pomiędzy polimorfizmami genów układu serotonergicznego, regulacją emocji i podatnością na zaburzenia lękowe
9. **Rycina 9.** Schemat projektu badawczego
10. **Rycina 10.1.** Rozkład wieku uczestników w zależności od genotypu 5-HTTLPR w grupie kontrolnej (c) i grupie badanej (d)
11. **Rycina 10.2.** Rozkład wieku uczestników w zależności od genotypu HTR1A rs6295 w grupie kontrolnej (c) i grupie badanej (d)
12. **Rycina 10.3.** Rozkład wieku uczestników w zależności od genotypu HTR2A rs6313 w grupie kontrolnej (c) i grupie badanej (d)
13. **Rycina 11.** Porównanie wybranych cech psychologicznych pomiędzy grupą pacjentów z zaburzeniami lękowymi a grupą kontrolną
14. **Rycina 12.** Interakcja pomiędzy polimorfizmem 5-HTTLPR a przynależnością do grupy w odniesieniu do ugodowości
15. **Rycina 13.** Interakcja pomiędzy polimorfizmem HTR1A rs6295 a przynależnością do grupy w odniesieniu do otwartości na doświadczenie
16. **Rycina 14.** Interakcja pomiędzy polimorfizmem HTR2A rs6313 a przynależnością do grupy w odniesieniu do sumienności

Abstrakt

Zaburzenia lękowe są jedną z najczęściej rozpoznawanych grup zaburzeń psychicznych u dorosłych i wiążą się z istotnym obciążeniem klinicznym oraz społecznym. Ich rozwój pozostaje wynikiem współdziałania licznych mechanizmów biologicznych, psychologicznych i środowiskowych, a rola układu serotonergicznego – mimo intensywnych badań – nadal nie jest jednoznacznie opisana na poziomie pojedynczych wariantów genetycznych. W niniejszej rozprawie skoncentrowano się na wymiarowym ujęciu podatności na zaburzenia lękowe poprzez analizę cech osobowości i poziomu lęku oraz ocenę wybranych polimorfizmów genów układu serotonergicznego (5-HTTLPR genu SLC6A4, rs6295 genu HTR1A, rs6313 genu HTR2A).

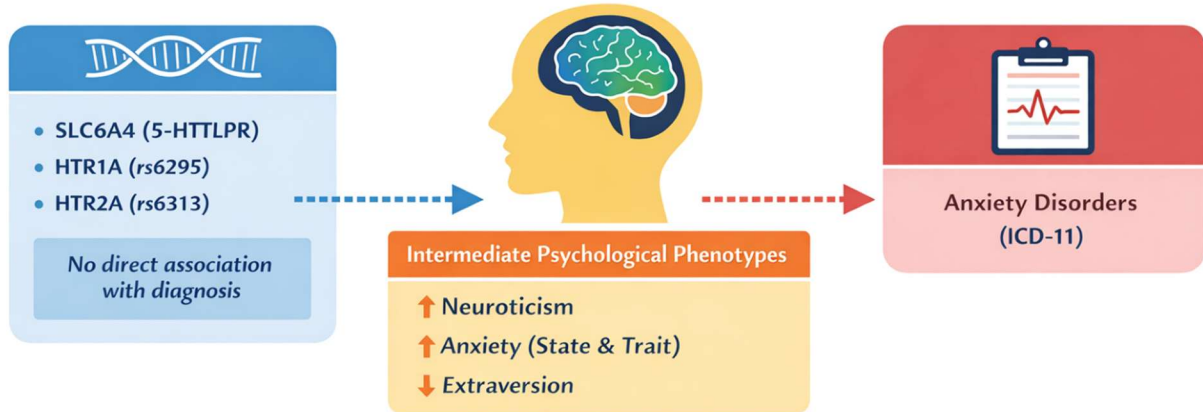
Badanie przeprowadzono u 322 osób dorosłych, z których 159 miało rozpoznanie zaburzeń lękowych, a 163 tworzyło grupę kontrolną bez takiej diagnozy. Uczestników poddano wywiadowi klinicznemu oraz ocenie psychometrycznej, wykorzystując inwentarz osobowości NEO-FFI i kwestionariusz lęku STAI. Z krwi pełnej izolowano DNA genomowe, a genotypy określano z użyciem PCR (dla 5-HTTLPR) oraz real-time PCR (dla rs6295 i rs6313), z kontrolą zgodności z równowagą Hardy’ego–Weinberga. Zastosowano testy porównawcze oraz dwuczynnikową analizę wariancji do oceny związków między cechami psychologicznymi, przynależnością do grupy i badanymi polimorfizmami.

Osoby z zaburzeniami lękowymi charakteryzowały się wyższym poziomem neurotyczności oraz nasilonego lęku (zarówno jako stanu, jak i cechy), a także niższym poziomem ekstrawersji w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano istotnych efektów głównych dla analizowanych polimorfizmów genów serotonergiczných, natomiast odnotowano pojedyncze interakcje pomiędzy genotypem a przynależnością do grupy. Wyniki wskazują, że zasadnicze różnice między osobami z zaburzeniami lękowymi a osobami bez tej diagnozy ujawniają się przede wszystkim na poziomie fenotypów psychologicznych, a nie pojedynczych wariantów genetycznych.

Uzyskane dane wspierają wymiarowe spojrzenie na zaburzenia lękowe, w którym cechy osobowości i lęku traktowane są jako fenotypy pośrednie regulacji emocji. Brak wyraźnych efektów głównych badanych polimorfizmów sugeruje, że podatność na zaburzenia lękowe ma charakter poligeniczny i zależny od kontekstu środowiskowego, co przemawia za koniecznością stosowania bardziej złożonych modeli badawczych integrujących informacje genetyczne, kliniczne i psychospołeczne.

**Zaburzenia lękowe w perspektywie wymiarowej: cechy osobowości
oraz wybrane polimorfizmy genów układu serotonergicznego**

*Anxiety disorders from a dimensional perspective: Personality traits and
selected serotonergic gene polymorphisms*



Rycina 1. Model koncepcyjny zależności pomiędzy polimorfizmami genów układu serotonergicznego, fenotypami psychologicznymi a zaburzeniami lękowymi – opracowanie własne.

Wprowadzenie

Zaburzenia lękowe – obraz kliniczny i biologiczne podstawy

Zaburzenia lękowe stanowią jedną z najczęstszych grup zaburzeń psychicznych u dorosłych i są istotnym problemem klinicznym, epidemiologicznym oraz społecznym (Gałęcki et al., 2018; American Psychiatric Association, 2013). Charakteryzują się występowaniem nadmiernego, nieadekwatnego do sytuacji lęku lub strachu, którym towarzyszą zmiany w funkcjonowaniu emocjonalnym, poznawczym, behawioralnym oraz fizjologicznym, prowadzące do istotnego cierpienia psychicznego oraz ograniczenia funkcjonowania w życiu osobistym, zawodowym i społecznym (Gałęcki et al., 2018; American Psychiatric Association, 2013).

Lęk, w odróżnieniu od strachu, ma charakter antycypacyjny i odnosi się do przewidywanego lub wyobrażonego zagrożenia. W warunkach fizjologicznych pełni funkcję adaptacyjną, jednak w zaburzeniach lękowych dochodzi do utrwalenia nieprawidłowych mechanizmów regulacji emocji, skutkujących nadmierną reaktywnością emocjonalną oraz rozwojem zachowań unikowych (Gałęcki et al., 2018; Kępiński, 2002)

Zgodnie z klasyfikacją ICD-11 zaburzenia lękowe oraz zaburzenia związane z lękiem (blok L1–6B0) obejmują m.in. zaburzenie lękowe uogólnione, zaburzenie lękowe z napadami paniki, agorafobię, fobie specyficzne, zaburzenie lęku społecznego, mutyzm wybiórczy oraz zaburzenie lękowe separacyjne (World Health Organization [WHO], 2019). Pomimo różnorodności obrazu klinicznego, wspólną cechą tych jednostek jest nadmierny lęk oraz utrwalone wzorce reagowania emocjonalnego, które wykraczają poza reakcje adaptacyjne (Gałęcki et al., 2018).

Kryteria diagnostyczne zaburzeń lękowych

Rozpoznanie zaburzeń lękowych opiera się na ocenie klinicznej zgodnej z kryteriami ICD-11 oraz DSM-5 (WHO, 2019; American Psychiatric Association, 2013). Kluczowe znaczenie ma czas trwania objawów, ich nasilenie oraz wpływ na codzienne funkcjonowanie pacjenta. W zaburzeniu lękowym uogólnionym podstawowym objawem jest przewlekły, trudny do kontrolowania lęk dotyczący wielu obszarów życia, utrzymujący się przez co najmniej kilka miesięcy (Gałęcki et al., 2018; American Psychiatric Association, 2013).

Objawom lęku towarzyszą liczne symptomy somatyczne i poznawcze, takie jak napięcie mięśniowe, drażliwość, trudności w koncentracji, zaburzenia snu, łatwe męczenie się czy poczucie bycia „na granicy wytrzymałości” (Gałęcki et al., 2018). W innych postaciach zaburzeń lękowych objawy mają charakter sytuacyjny i są wyzwalane przez określone bodźce, prowadząc do zachowań unikowych, które z czasem ulegają utrwaleniu (Gałęcki et al., 2018; Kępiński, 2002).

Istotnym elementem diagnostyki różnicowej jest wykluczenie, że objawy lękowe są wynikiem działania substancji psychoaktywnych, leków, chorób somatycznych lub innych zaburzeń psychicznych. Zaburzenia lękowe bardzo często współwystępują z zaburzeniami depresyjnymi, co znacząco komplikuje proces diagnostyczny oraz terapeutyczny (Baldwin et al., 2011; Gałęcki et al., 2018).

Leczenie zaburzeń lękowych

Postępowanie terapeutyczne w zaburzeniach lękowych ma charakter złożony i zazwyczaj łączy interwencje farmakologiczne z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi (Baldwin et al., 2011; Gałęcki et al., 2018). W farmakoterapii podstawę stanowią leki przeciwdepresyjne, przede wszystkim selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), które wykazują udokumentowaną skuteczność zarówno w redukcji objawów lęku, jak i w profilaktyce nawrotów (Ressler et al., 2000; Baldwin et al., 2011). Benzodiazepiny mogą być włączane jako krótkotrwałe uzupełnienie terapii w okresach nasilenia dolegliwości lękowych, jednak ze względu na ryzyko rozwoju tolerancji i uzależnienia wymagają ostrożnego dawkowania i ograniczenia czasu stosowania (Gałęcki et al., 2018). W wybranych sytuacjach klinicznych rozważa się także zastosowanie leków takich jak pregabalina czy buspiron, które stanowią alternatywę lub uzupełnienie klasycznych strategii farmakologicznych (Gałęcki et al., 2018). Równoległe kluczowe miejsce zajmuje psychoterapia – zwłaszcza podejście poznawczo-behawioralne, ukierunkowane na zmianę nieadaptacyjnych wzorców myślenia i zachowania oraz na rozwijanie bardziej efektywnych sposobów regulacji emocji (Gałęcki et al., 2018; Stein, Scott, et al., 2017).

Podatność biologiczna i rola układu serotonergicznego w zaburzeniach lękowych

U podstaw zaburzeń lękowych leży złożona konfiguracja czynników genetycznych, neurobiologicznych i psychospołecznych, które współdziałają w kształtowaniu podatności na rozwój objawów (Gałęcki et al., 2018; Hariri et al., 2006). Wśród systemów zaangażowanych w regulację emocji szczególne znaczenie przypisuje się układowi serotonergicznemu, modulującemu aktywność struktur mózgowych odpowiadających za przetwarzanie bodźców emocjonalnych, takich jak ciało migdałowe, hipokamp i kora przedczołowa (Hariri et al., 2006; Ressler et al., 2000). Nieprawidłowości w transmisji serotonergicznnej mogą prowadzić do zaburzonej modulacji reakcji lękowych, utrwalania nadmiernej reaktywności emocjonalnej oraz utrzymywania się objawów lęku (Hariri et al., 2006). Wyniki badań neurobiologicznych wskazują ponadto na zakłócenie równowagi między układami pobudzającymi i hamującymi oraz na nadmierną aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza u osób z zaburzeniami lękowymi (Gałęcki et al., 2018; Ressler et al., 2000).

Szacuje się, że komponent genetyczny odpowiada za istotną część ryzyka wystąpienia zaburzeń lękowych – około jedną trzecią całkowitej wariancji, przy podwyższonym ryzyku u krewnych pierwszego stopnia osób chorych (Gałęcki et al., 2018; Stein, Scott, et al., 2017). W tym kontekście szczególną uwagę zwraca się na polimorfizmy genów związanych z funkcjonowaniem układu serotonergicznego, w tym na wariant promotorowy genu transportera serotoniny (5-HTTLPR) oraz polimorfizmy genów receptorów serotoninowych. Warianty te mogą wpływać na reaktywność emocjonalną i skłonność do rozwijania objawów lękowych, zwłaszcza w obecności niekorzystnych czynników środowiskowych, takich jak przewlekły stres czy doświadczenia traumatyczne (Hariri et al., 2006; Caspi et al., 2003; Lesch et al., 1996).

Epidemiologia i heterogeniczność zaburzeń lękowych

Zaburzenia lękowe należą do najczęściej rozpoznawanych zaburzeń psychicznych w populacji dorosłych i istotnie obciążają systemy ochrony zdrowia oraz funkcjonowanie społeczne jednostek. Dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazują, że zaburzenia te stanowią jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności psychicznej, wpływając na jakość życia, relacje społeczne i zdolność do pracy zawodowej (WHO, 2017; WHO, 2019). Wysokie rozpowszechnienie zaburzeń lękowych obserwuje się zarówno w krajach o wysokim, jak i niższym poziomie rozwoju gospodarczego, choć szczegółowe wskaźniki różnią się w zależności od regionu i metodologii badań.

Epidemiologia zaburzeń lękowych – dane globalne

Szacuje się, że różne postacie zaburzeń lękowych dotyczą łącznie ponad 300 milionów osób na świecie, co czyni je jedną z najczęściej diagnozowanych grup zaburzeń psychicznych u dorosłych (WHO, 2017). Wskaźnik rozpowszechnienia punktowego zaburzeń lękowych zwykle mieści się w przedziale 4–7%, natomiast ryzyko zachorowania w ciągu życia oceniane jest na około 15–30%, zależnie od badanej populacji oraz przyjętych kryteriów diagnostycznych (WHO, 2019; Kessler et al., 2012). Do najczęściej rozpoznawanych jednostek należą zaburzenie lękowe uogólnione, fobie specyficzne oraz zaburzenie lękowe z napadami paniki.

Badania epidemiologiczne wskazują, że zaburzenia lękowe często pojawiają się stosunkowo wcześnie – już w okresie dzieciństwa lub adolescencji – i mogą przyjmować przewlekły przebieg, szczególnie w przypadku braku odpowiedniego leczenia (Craske et al., 2017; Baxter et al., 2013). Według raportów WHO oraz Global Burden of Disease (GBD) zaburzenia lękowe odpowiadają za znaczną liczbę lat przeżytych z niepełnosprawnością (YLD), ustępując pod tym względem głównie zaburzeniom depresyjnym (WHO, 2017; Baxter et al., 2013). Jednocześnie znaczny odsetek osób z zaburzeniami lękowymi nie korzysta z właściwej pomocy specjalistycznej, co zwiększa skalę obciążenia społecznego i ekonomicznego.

Epidemiologia zaburzeń lękowych w Polsce

W Polsce rozpowszechnienie zaburzeń lękowych jest zbliżone do obserwacji globalnych i europejskich. Badania epidemiologiczne prowadzone w populacji dorosłych wskazują, że zaburzenia lękowe należą do najczęściej rozpoznawanych zaburzeń psychicznych (Moskalewicz et al., 2012). Szacuje się, że objawy spełniające kryteria zaburzeń lękowych występują u około 5–8% dorosłych, przy czym jeszcze większa grupa doświadcza objawów subklinicznych, które nie zawsze prowadzą do rozpoznania, lecz wpływają na funkcjonowanie.

Raporty WHO oraz dane Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują na stopniowy wzrost liczby świadczeń udzielanych z powodu zaburzeń lękowych i zaburzeń związanych ze stresem w ostatnich latach. Zjawisko to może odzwierciedlać zarówno rzeczywisty wzrost częstości występowania tych zaburzeń, jak i poprawę wykrywalności oraz większą świadomość społeczną problemów związanych z lękiem (Moskalewicz et al., 2012; Baxter et al., 2013; WHO, 2017). Zaburzenia lękowe często współwystępują z zaburzeniami depresyjnymi oraz schorzeniami somatycznymi, co komplikuje proces diagnostyczny i może prowadzić do

opóźnień w rozpoznaniu. Szczególnie narażoną grupę stanowią osoby w wieku produkcyjnym, u których objawy lękowe wiążą się z absencją zawodową, spadkiem produktywności oraz częstszym korzystaniem z opieki zdrowotnej.

Różnice w występowaniu zaburzeń lękowych ze względu na płeć

Jednym z najlepiej udokumentowanych zjawisk epidemiologicznych jest wyraźna różnica w częstości występowania zaburzeń lękowych u kobiet i mężczyzn. Kobiety chorują na zaburzenia lękowe około dwa razy częściej niż mężczyźni, co potwierdzają zarówno badania populacyjne, jak i kliniczne (Kessler et al., 2012; Baxter et al., 2013; McLean et al., 2009). Mechanizmy leżące u podstaw tych różnic mają charakter wieloczynnikowy.

Wśród czynników biologicznych wskazuje się m.in. na wpływ hormonów płciowych na funkcjonowanie układów neuroprzekaźnikowych, zwłaszcza układu serotonergicznego, oraz na odmienne wzorce reaktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (McLean et al., 2009; Altemus et al., 2014). Istotne są również uwarunkowania psychospołeczne, takie jak różnice w socjalizacji, większa ekspozycja kobiet na stresory interpersonalne oraz tendencja do internalizacji problemów emocjonalnych. Kobiety częściej zgłaszają objawy lękowe i korzystają z pomocy medycznej, co może częściowo wpływać na wyższe wskaźniki rozpoznawalności (McLean et al., 2009). Z kolei u mężczyzn objawy lękowe częściej pozostają nierozpoznane, a ich obecność może ujawniać się pośrednio – np. poprzez zachowania ryzykowne, nadużywanie substancji psychoaktywnych czy nasilone objawy somatyczne (Altemus et al., 2014).

Czynniki ekonomiczne i społeczne a rozpowszechnienie zaburzeń lękowych

Epidemiologia zaburzeń lękowych pozostaje ściśle związana z kontekstem ekonomicznym i społecznym. Liczne badania wskazują, że zaburzenia lękowe częściej występują w populacjach o niższym statusie socjoekonomicznym, wśród osób bezrobotnych, żyjących w warunkach niestabilności finansowej lub o niższym poziomie wykształcenia (Baxter et al., 2013; Patel et al., 2010). Niepewność ekonomiczna, przewlekły stres związany z sytuacją materialną oraz utrudniony dostęp do opieki zdrowotnej mogą zwiększać ryzyko rozwoju objawów lękowych.

Jednocześnie same zaburzenia lękowe sprzyjają pogorszeniu sytuacji ekonomicznej jednostki, co tworzy mechanizm błędnego koła: problemy psychiczne i trudności finansowe wzajemnie się nasilają (Patel et al., 2010). W krajach o wysokim poziomie rozwoju gospodarczego wysokie rozpowszechnienie zaburzeń lękowych wiąże się m.in. z presją zawodową, szybkim tempem życia i wysokimi wymaganiami społecznymi, natomiast w krajach o niższych dochodach głównym problemem pozostaje niedostateczna wykrywalność oraz ograniczony dostęp do leczenia (WHO, 2017; Baxter et al., 2013). W warunkach polskich na ryzyko zaburzeń lękowych wpływają m.in. niepewność zatrudnienia, nierówności dochodowe oraz obciążenia związane z pełnieniem ról społecznych, szczególnie wśród osób aktywnych zawodowo (Moskalewicz et al., 2012).

Heterogeniczność kliniczna i konsekwencje dla diagnostyki i leczenia

Zaburzenia lękowe, mimo wspólnych kryteriów diagnostycznych oraz podobieństw w obrazie klinicznym, charakteryzują się znaczną heterogenicznością objawową, przebiegu choroby, odpowiedzi na leczenie oraz rokowania. Heterogeniczność ta stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej psychiatrii i neurobiologii zaburzeń psychicznych, a jednocześnie podważa skuteczność podejścia opartego wyłącznie na klasyfikacjach kategoryalnych, takich jak ICD-11 czy DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013; WHO, 2019).

U pacjentów spełniających te same kryteria diagnostyczne obserwuje się istotne różnice w zakresie dominujących objawów (lęk wolnopłynący vs. lęk sytuacyjny), nasilenia komponenty somatycznej, podatności na stres, współwystępowania depresji, a także odpowiedzi na leczenie farmakologiczne i psychoterapeutyczne (Hettema et al., 2001; Stein, Scott, et al., 2017). W praktyce klinicznej prowadzi to do sytuacji, w której dwie osoby z tym samym rozpoznaniem nozologicznym mogą reprezentować zupełnie odmienne fenotypy kliniczne.

Ograniczenia aktualnych klasyfikacji diagnostycznych

Obowiązujące systemy klasyfikacyjne opierają się przede wszystkim na deskryptywnym opisie objawów, czasie ich trwania oraz stopniu upośledzenia funkcjonowania. Takie podejście, choć użyteczne klinicznie, nie uwzględnia leżących u podłoża mechanizmów biologicznych i psychologicznych, które mogą różnicować pacjentów w obrębie tej samej jednostki diagnostycznej (WHO, 2019; Andrews et al., 2009).

Coraz częściej podkreśla się, że zaburzenia lękowe stanowią raczej spektrum zaburzeń regulacji emocji, niż jednorodne jednostki chorobowe. W tym kontekście pojęcie heterogeniczności odnosi się nie tylko do objawów, lecz także do różnic w neurobiologii, funkcjonowaniu osi stresu, wrażliwości temperamentalnej oraz uwarunkowań genetycznych (Craske et al., 2017).

Podejście to znajduje odzwierciedlenie w inicjatywach takich jak Research Domain Criteria (RDoC), które postulują odejście od sztywnych kategorii diagnostycznych na rzecz badania wymiarowych konstruktów psychobiologicznych, w tym lęku, reaktywności emocjonalnej oraz kontroli poznawczej (Insel et al., 2010).

Zróznicowanie odpowiedzi na leczenie jako przejaw heterogeniczności

Jednym z najbardziej praktycznych przejawów heterogeniczności zaburzeń lękowych jest zróżnicowana odpowiedź na leczenie farmakologiczne. Pomimo powszechnego stosowania leków z grupy SSRI i SNRI, znaczny odsetek pacjentów nie uzyskuje pełnej remisji lub doświadcza istotnych działań niepożądanych (Baldwin et al., 2011). Szacuje się, że nawet 30–40% chorych na zaburzenia lękowe nie odpowiada w sposób satysfakcjonujący na leczenie pierwszego rzutu (Bystritsky et al., 2006).

Różnice w skuteczności leczenia obserwuje się również w odniesieniu do psychoterapii, co sugeruje, że indywidualne cechy biologiczne i temperamentalne mogą wpływać na zdolność do korzystania z określonych interwencji terapeutycznych (Hofmann et al., 2008). Wskazuje to na

potrzebę identyfikacji czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie, które umożliwiłyby bardziej spersonalizowane podejście terapeutyczne.

Genetyczne podstawy heterogeniczności klinicznej

W ostatnich latach coraz więcej badań wskazuje, że istotnym źródłem heterogeniczności klinicznej zaburzeń lękowych są uwarunkowania genetyczne, które modulują funkcjonowanie układów neurobiologicznych odpowiedzialnych za regulację emocji (Smoller et al., 2016). Badania rodzinne, bliźniat i adopcyjne potwierdzają umiarkowaną, lecz istotną dziedziczność zaburzeń lękowych, szacowaną na około 30–40% (Kendler & Prescott, 2006).

Jednocześnie brak jest pojedynczego genu „odpowiedzialnego” za rozwój zaburzeń lękowych. Aktualny stan wiedzy wskazuje, że ryzyko zachorowania wynika z złożonych interakcji wielu wariantów genetycznych o niewielkim efekcie, które wchodzi w interakcje z czynnikami środowiskowymi, takimi jak stres, doświadczenia traumatyczne czy styl wychowawczy (Dunn et al., 2015).

Układ serotonergiczny jako jeden z kluczowych obszarów badań

Szczególne miejsce w badaniach nad genetycznymi podstawami zaburzeń lękowych zajmuje układ serotonergiczny, który odgrywa fundamentalną rolę w regulacji nastroju, lęku, impulsywności oraz reakcji stresowej (Ressler et al., 2000). Serotonina moduluje aktywność struktur limbicznych, w tym ciała migdałowatego i hipokampa, a także kory przedczołowej odpowiedzialnej za kontrolę poznawczą emocji.

Najintensywniej badanym wariantem genetycznym jest polimorfizm regionu promotorowego genu transportera serotoniny (5-HTTLPR), który wpływa na ekspresję transportera serotoniny i dostępność tego neuroprzekaźnika w synapsach (Lesch et al., 1996). Wykazano, że krótszy allel 5-HTTLPR wiąże się ze zwiększoną reaktywnością emocjonalną, większą podatnością na stres oraz wyższym ryzykiem wystąpienia objawów lękowych, zwłaszcza w obecności niekorzystnych czynników środowiskowych (Caspi et al., 2003).

Coraz większą uwagę poświęca się również innym polimorfizmom genów układu serotonergicznego, takim jak warianty genu receptora 5-HT_{1A} (HTR1A) czy 5-HT_{2A} (HTR2A), które mogą modulować zarówno fenotyp kliniczny zaburzeń lękowych, jak i odpowiedź na leczenie farmakologiczne (Meier & Deckert, 2019).

Interakcje gen–środowisko i przyszłość badań nad zaburzeniami lękowymi

Współczesne modele patogenezy zaburzeń lękowych coraz częściej uwzględniają interakcje gen–środowisko (G×E) jako kluczowy mechanizm prowadzący do ujawnienia się objawów chorobowych (Dunn et al., 2015; Caspi et al., 2003). Polimorfizmy genów układu serotonergicznego nie determinują w sposób bezpośredni rozwoju zaburzeń lękowych, lecz modulują wrażliwość jednostki na stres i zdolność adaptacji emocjonalnej.

W tym kontekście badanie interakcji pomiędzy polimorfizmami genów układu serotonergicznego a regulacją emocji stanowi obiecujący kierunek badań, pozwalający lepiej zrozumieć mechanizmy leżące u podłoża heterogeniczności klinicznej zaburzeń lękowych. Takie podejście wpisuje się w nurt psychiatrii precyzyjnej, której celem jest identyfikacja

biomarkerów umożliwiających bardziej trafną diagnostykę, prognozowanie przebiegu choroby oraz dobór optymalnych strategii terapeutycznych (Smoller et al., 2019; Purves et al., 2020)

Z perspektywy przyszłości badań nad zaburzeniami lękowymi szczególne znaczenie ma integracja danych genetycznych z oceną fenotypów emocjonalnych oraz czynników środowiskowych. Podejście to stwarza realną szansę na odejście od jednorodnych kategorii diagnostycznych na rzecz bardziej zindywidualizowanego rozumienia podatności na zaburzenia lękowe, co stanowi jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej psychiatrii biologicznej.

Czynniki psychospołeczne występowania zaburzeń lękowych

Zaburzenia lękowe rozwijają się w wyniku złożonej interakcji czynników biologicznych, genetycznych oraz psychospołecznych. Obok uwarunkowań neurobiologicznych i genetycznych, istotną rolę w patogenezie tych zaburzeń odgrywają doświadczenia środowiskowe, w szczególności te występujące we wczesnych etapach życia, a także indywidualne sposoby reagowania na stres i dostępność wsparcia społecznego (Kendler, 1990; Heim et al., 2012). Współczesne modele etiologiczne coraz częściej podkreślają konieczność integracji perspektywy psychospołecznej z badaniami biologicznymi, w tym genetycznymi, w celu pełniejszego zrozumienia mechanizmów podatności na zaburzenia lękowe.

Stres wczesnodziecięcy i doświadczenia traumatyczne

Jednym z najlepiej udokumentowanych czynników ryzyka rozwoju zaburzeń lękowych są niekorzystne doświadczenia wczesnodziecięce, określane zbiorczo jako adverse childhood experiences (ACE). Obejmują one m.in. przemoc fizyczną i emocjonalną, zaniedbanie, utratę opiekuna, niestabilność relacji rodzinnych oraz przewlekły stres środowiskowy (Felitti et al., 1998; Teicher et al., 2016).

Badania epidemiologiczne i neurobiologiczne wskazują, że ekspozycja na stres we wczesnym okresie życia prowadzi do trwałych zmian w funkcjonowaniu osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA), zwiększonej reaktywności emocjonalnej oraz zaburzeń regulacji emocji w późniejszym życiu (Lupien et al., 2009). Osoby, które doświadczyły stresu wczesnodziecięcego, wykazują zwiększoną podatność na rozwój zaburzeń lękowych, depresyjnych oraz zaburzeń związanych ze stresem pourazowym (McLaughlin et al., 2016).

Co istotne, nie wszystkie jednostki narażone na podobne stresory rozwijają zaburzenia psychiczne, co wskazuje na istnienie indywidualnych różnic w podatności na stres, które mogą być modulowane przez czynniki genetyczne (Uher et al., 2014).

Środowisko rodzinne i społeczne

Środowisko rodzinne odgrywa kluczową rolę w kształtowaniu wzorców regulacji emocji oraz reakcji na stres. Styl przywiązania, jakość relacji z opiekunami oraz wzorce komunikacji emocjonalnej w rodzinie mają istotny wpływ na rozwój lęku i zachowań unikowych (Bowlby, 1988). Dzieci wychowujące się w środowisku charakteryzującym się nadmierną kontrolą, brakiem poczucia bezpieczeństwa lub niestabilnością emocjonalną wykazują wyższe ryzyko

rozwoju zaburzeń lękowych w wieku dorosłym (Heim & Nemeroff, 2001; McLean et al., 2009; Heim et al., 2010).

Na poziomie społecznym znaczenie mają również czynniki takie jak presja zawodowa, izolacja społeczna, niepewność ekonomiczna oraz chroniczny stres związany z rolami społecznymi. Czynniki te mogą działać jako wyzwalacze objawów lękowych u osób podatnych biologicznie (Fryers et al., 2003; Patel et al., 2010).

Wsparcie społeczne jako czynnik protekcyjny

Wsparcie społeczne stanowi jeden z najważniejszych czynników ochronnych w kontekście zdrowia psychicznego. Liczne badania wskazują, że wysoki poziom wsparcia emocjonalnego i instrumentalnego wiąże się z niższym ryzykiem rozwoju zaburzeń lękowych oraz łagodniejszym przebiegiem choroby (Thoits et al., 2011)

Mechanizmy protekcyjne wsparcia społecznego obejmują m.in. redukcję subiektywnego poczucia stresu, wzmacnianie poczucia kontroli oraz poprawę zdolności regulacji emocji. Brak wsparcia społecznego lub jego niska jakość sprzyjają natomiast utrwalaniu objawów lękowych i zwiększają ryzyko przewlekłego przebiegu zaburzeń (Ozbay et al., 2007).

Style radzenia sobie ze stresem

Istotnym elementem różnicującym podatność na zaburzenia lękowe są style radzenia sobie ze stresem. Strategie skoncentrowane na unikaniu, zaprzeczaniu lub ruminacji wiążą się z wyższym nasileniem objawów lękowych, podczas gdy strategie zadaniowe i adaptacyjne korelują z lepszym funkcjonowaniem emocjonalnym (Compas et al., 2001).

Styl radzenia sobie ze stresem kształtowany jest zarówno przez doświadczenia środowiskowe, jak i przez względnie trwałe cechy osobowości. W tym kontekście szczególne znaczenie przypisuje się cechom takim jak neurotyczność, reaktywność emocjonalna czy impulsywność, które zwiększają podatność na rozwój objawów lękowych (Lahey et al., 2009).

Indywidualne różnice w reakcji na stres a komponenta genetyczna

Jednym z kluczowych zagadnień współczesnej psychopatologii jest pytanie, dlaczego jednostki reagują w tak zróżnicowany sposób na podobne stresory. Coraz więcej dowodów wskazuje, że indywidualne różnice w reakcji na stres mają istotne podłoże genetyczne, a czynniki psychospołeczne ujawniają swoje działanie w interakcji z predyspozycjami biologicznymi (Uher et al., 2014; Bogdan et al., 2013).

Geny związane z cechami osobowości, regulacją emocji oraz reaktywnością stresową, takie jak geny układu serotonergicznego, dopaminergicznego czy geny związane z osią HPA, mogą modulować sposób przetwarzania bodźców stresowych i wpływać na podatność na zaburzenia lękowe (Canli et al., 2007). Wskazuje się, że określone warianty genetyczne sprzyjają wyższej neurotyczności, zwiększonej wrażliwości na stres oraz skłonności do lęku, zwłaszcza w obecności niekorzystnych doświadczeń środowiskowych (DeYoung et al., 2010).

Znaczenie badań genetycznych w kontekście psychospołecznym – uzasadnienie podejścia badawczego

Zrozumienie roli czynników psychospołecznych w patogenezie zaburzeń lękowych nie jest możliwe bez uwzględnienia ich interakcji z komponentą genetyczną. Badania genetyczne pozwalają na identyfikację biologicznych mechanizmów, które leżą u podłoża indywidualnych różnic w podatności na stres, regulacji emocji oraz odpowiedzi na czynniki środowiskowe (Smoller et al., 2019; Howard et al., 2019).

W tym kontekście analiza interakcji pomiędzy polimorfizmami genów a czynnikami psychospołecznymi stanowi obiecujący kierunek badań, umożliwiający lepsze zrozumienie heterogeniczności klinicznej zaburzeń lękowych. Takie podejście wpisuje się w rozwijający się nurt psychiatrii precyzyjnej, akcentujący znaczenie wymiarowych fenotypów, złożonej architektury genetycznej oraz bardziej zindywidualizowanych strategii diagnostycznych i terapeutycznych (Smoller et al., 2019; Purves et al., 2020).

Badania genetyczne, uwzględniające zarówno predyspozycje biologiczne, jak i kontekst psychospołeczny, są zatem kluczowe dla pogłębienia mechanistycznego rozumienia zaburzeń lękowych, co stanowi bezpośrednie uzasadnienie podjęcia badań w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej.

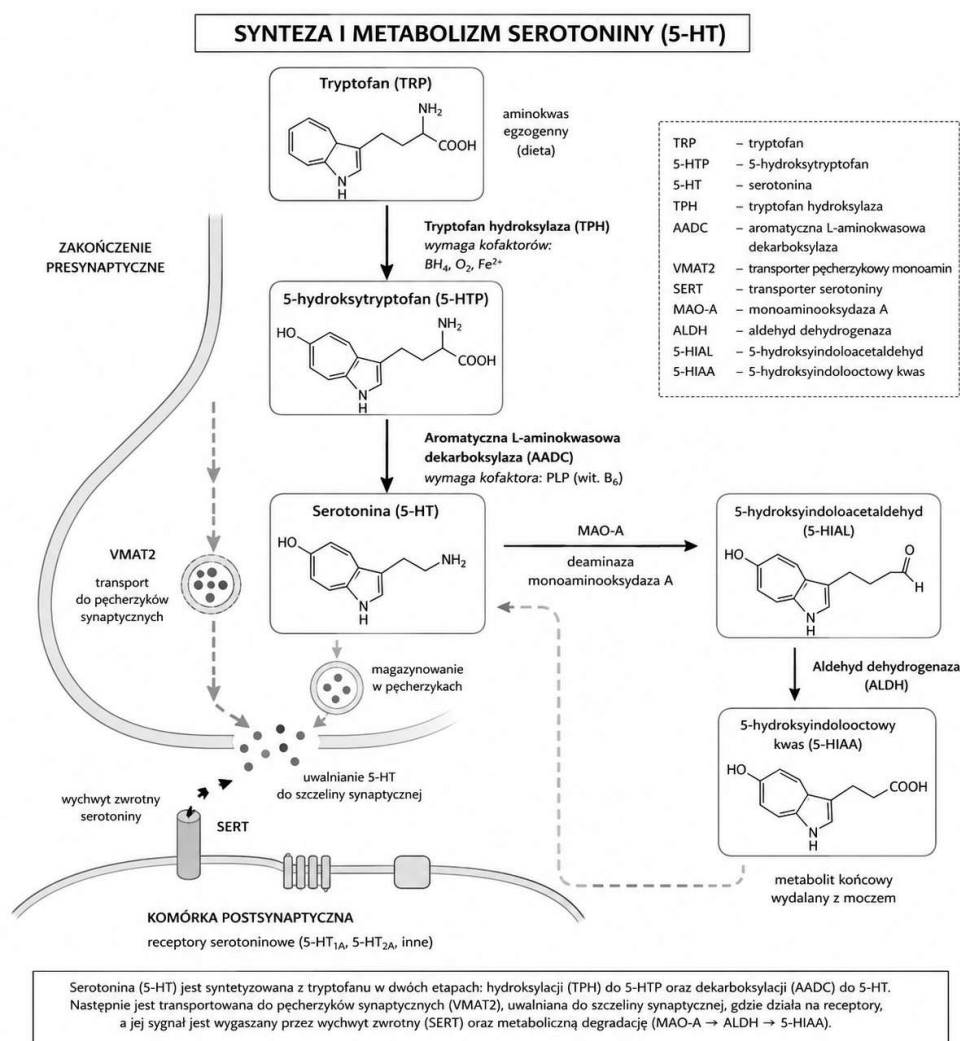
Układ serotonergiczny i jego znaczenie w regulacji emocji

Układ serotonergiczny odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego, uczestnicząc w procesach związanych z regulacją emocji, przetwarzaniem bodźców stresowych, kontrolą zachowania oraz modulacją reakcji lękowych. Jego znaczenie w zaburzeniach lękowych zostało potwierdzone przez liczne badania farmakologiczne, neuroobrazowe i genetyczne. Współczesne modele patofizjologiczne odchodzą od uproszczonego założenia, że zaburzenia lękowe wynikają wyłącznie z obniżonego poziomu serotoniny. Coraz częściej podkreśla się natomiast znaczenie zaburzonej transmisji serotonergicznej w określonych sieciach neuronalnych oraz wpływ indywidualnych uwarunkowań genetycznych na funkcjonowanie tego układu (Hariri et al., 2006; Ressler et al., 2000; Canli et al., 2007).

Synteza, uwalnianie i metabolizm serotoniny

Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT) należy do grupy monoamin biogennych i powstaje z tryptofanu dostarczanego wraz z pożywieniem. Jej synteza przebiega w dwóch kolejnych etapach enzymatycznych. W pierwszym etapie tryptofan ulega hydroksylacji do 5-hydroksytryptofanu pod wpływem hydroksylazy tryptofanowej (TPH), natomiast w drugim dochodzi do dekarboksylacji tego związku z udziałem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, czego efektem jest powstanie serotoniny (Berger et al., 2009). Głównym miejscem wytwarzania serotoniny w mózgu są neurony zlokalizowane w jądrach szwu pnia mózgu. Struktury te stanowią centralny element układu serotonergicznego i wysyłają liczne projekcje do obszarów zaangażowanych w regulację emocji, procesów poznawczych i zachowań adaptacyjnych. Szczególne znaczenie mają połączenia z korą przedczołową, hipokampem oraz ciałem migdałowatym, czyli strukturami odgrywającymi kluczową rolę w

powstawaniu i kontroli reakcji lękowych (Hornung et al., 2003). Po zsyntetyzowaniu serotonina magazynowana jest w pęcherzykach synaptycznych, a następnie uwalniana do szczeliny synaptycznej w odpowiedzi na pobudzenie neuronu. Oddziałując na receptory serotoninowe zlokalizowane na komórkach postsynaptycznych, wpływa na aktywność licznych szlaków neuronalnych. Czas działania neuroprzekaźnika jest ograniczany przede wszystkim przez wychwyt zwrotny realizowany przez transporter serotoniny (SERT), kodowany przez gen SLC6A4. Mechanizm ten odgrywa kluczową rolę w regulacji stężenia serotoniny w przestrzeni synaptycznej i stanowi jeden z głównych celów działania leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Końcowym etapem cyklu serotoninergicznego jest metabolizm serotoniny. Proces ten zachodzi głównie z udziałem monoaminooksydazy A (MAO-A), prowadząc do powstania 5-hydroksyindoloctowego kwasu (5-HIAA), który stanowi główny metabolit serotoniny. Równowaga pomiędzy syntezą, magazynowaniem, uwalnianiem, wychwytem zwrotnym i degradacją determinuje efektywność transmisji serotoninergicznej i może wpływać na indywidualne różnice w funkcjonowaniu emocjonalnym człowieka (Albert & François, 2010). Główne etapy syntezy, magazynowania, uwalniania oraz metabolizmu serotoniny przedstawiono na Rycinie 2.



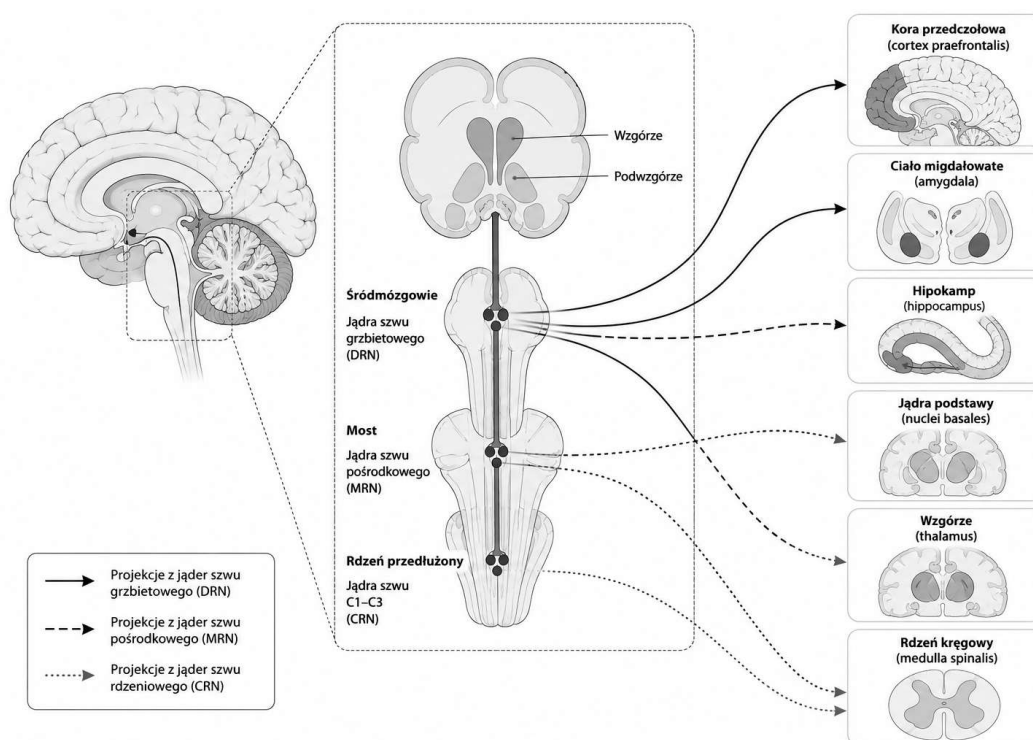
Rycina 2. Synteza, magazynowanie, uwalnianie i metabolizm serotoniny (5-HT) – opracowanie własne

Szlaki serotoninergetyczne i ich rola w regulacji lęku

Projekcje serotoninergetyczne z jąder szwu tworzą funkcjonalnie wyspecjalizowane szlaki modulujące aktywność struktur mózgowych zaangażowanych w reakcje lękowe. Szczególne znaczenie mają połączenia z ciałem migdałowatym, które odpowiada za detekcję zagrożenia i inicjację reakcji lękowej, oraz z korą przedczołową, pełniącą funkcję regulacyjną i hamującą reakcje emocjonalne (LeDoux, 2000; Etkin et al., 2007).

Serotonina działa jako neuromodulator, wpływając na równowagę pomiędzy pobudzeniem a hamowaniem w obrębie sieci neuronalnych odpowiedzialnych za przetwarzanie bodźców emocjonalnych. Zaburzenia transmisji serotoninergetycznej mogą prowadzić do nadmiernej reaktywności ciała migdałowatego, osłabionej kontroli poznawczej oraz utrwalenia zachowań unikowych, charakterystycznych dla zaburzeń lękowych (Bishop et al., 2007).

Układ serotoninergetyczny pozostaje w ścisłej interakcji z innymi systemami neuroprzekaźnikowymi, w tym z układem noradrenergicznym i GABAergicznym, które wspólnie modulują odpowiedź stresową. Dysregulacja tych interakcji sprzyja rozwojowi przewlekłego lęku i nadwrażliwości na stresory środowiskowe (Calhoon & Tye, 2015). Najważniejsze projekcje serotoninergetyczne zaangażowane w regulację emocji i reakcji lękowych przedstawiono na Rycinie 3.



Rycina 2. Główne szlaki serotoninergetyczne zaangażowane w regulację emocji i reakcji lękowych – opracowanie własne

Rycina przedstawia projekcje neuronów serotoninergetycznych wychodzących z jąder szwu pnia mózgu do struktur zaangażowanych w regulację emocji i przetwarzanie bodźców zagrażających, w tym kory przedczołowej (cortex praefrontalis), ciała migdałowatego

(amygdala), hipokampa (*hippocampus*) oraz jąder podstawy (*nuclei basales*). Układ serotonergiczny odgrywa kluczową rolę w modulowaniu reakcji lękowych, odpowiedzi stresowej oraz kontroli poznawczej zachowania.

Receptory serotoninowe – znaczenie funkcjonalne

Receptory serotoninowe stanowią zróżnicowaną rodzinę obejmującą co najmniej 14 podtypów, sklasyfikowanych w siedem głównych grup (5-HT₁–5-HT₇). Z wyjątkiem receptora 5-HT₃, który jest jonotropowym kanałem jonowym, wszystkie pozostałe należą do receptorów metabotropowych sprzężonych z białkami G (Barnes et al., 1999).

W kontekście zaburzeń lękowych kluczowe znaczenie przypisuje się receptorom:

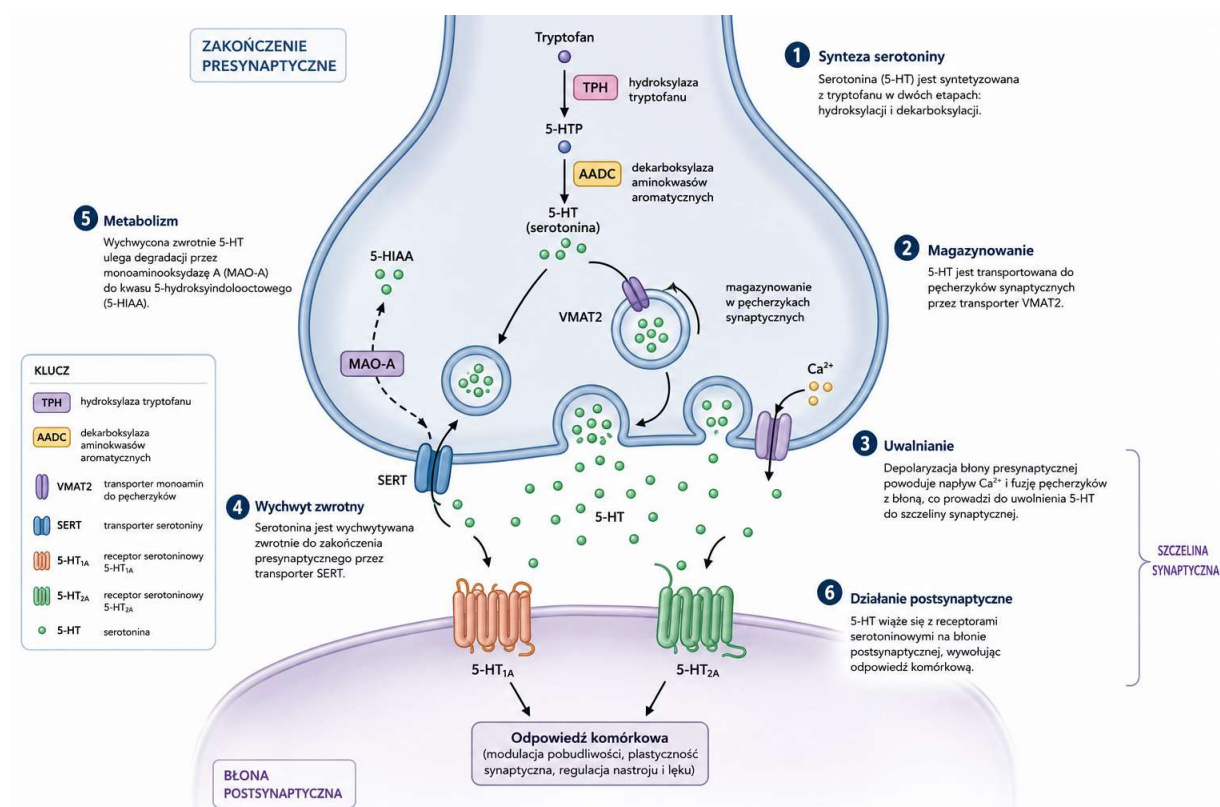
5-HT_{1A}, które pełnią funkcję autoreceptorów presynaptycznych oraz receptorów postsynaptycznych, regulując poziom aktywności całego układu serotonergicznego,

5-HT_{2A}, zaangażowanym w modulację emocji, percepcji i procesów poznawczych,

5-HT_{2C}, wpływającym na impulsywność, kontrolę emocjonalną i reakcje lękowe,

5-HT₇, uczestniczącym w regulacji rytmów okołodobowych i plastyczności synaptycznej (Carhart-Harris et al., 2017; Albert & François, 2010).

Zróżnicowana ekspresja receptorów serotoninowych w poszczególnych strukturach mózgu powoduje, że zaburzenia ich funkcjonowania prowadzą do specyficznych wzorców objawowych, obserwowanych u pacjentów z zaburzeniami lękowymi. Budowę synapsy serotonergicznej oraz główne etapy neurotransmisji przedstawiono na Rycinie 4.



Rycina 4. Budowa synapsy serotoninerdycznej oraz mechanizmy neurotransmisji – opracowanie własne

Schemat przedstawiający główne etapy neurotransmisji serotoninerdycznej. Serotonina (5-HT) syntetyzowana jest z tryptofanu, magazynowana w pęcherzykach synaptycznych z udziałem transportera VMAT2, a następnie uwalniana do szczeliny synaptycznej w procesie zależnym od napływu jonów wapnia (Ca^{2+}). Neuroprzekaznik oddziałuje z receptorami serotoninowymi błony postsynaptycznej, w tym receptorami 5-HT1A i 5-HT2A, modulując aktywność neuronalną. Zakończenie sygnału następuje głównie poprzez wychwyt zwrotny serotoniny przez transporter SERT oraz jej degradację z udziałem monoaminooksydazy A (MAO-A), prowadzącą do powstania kwasu 5-hydrokxyindoloocetowego (5-HIAA).

Geny receptorów serotoninowych – główne polimorfizmy

Geny kodujące elementy układu serotoninerdycznego wykazują znaczną zmienność genetyczną, która wpływa na ekspresję receptorów, ich funkcjonalność oraz skuteczność przekazywania sygnału. Najlepiej poznane w kontekście zaburzeń lękowych są geny SLC6A4, HTR1A oraz HTR2A (Smoller et al., 2019; Purves et al., 2020).

Polimorfizm 5-HTTLPR w regionie promotorowym genu SLC6A4 jest jednym z najczęściej badanych wariantów genetycznych związanych z lękiem. Krótszy allel tego polimorfizmu wiąże się z obniżoną ekspresją transportera serotoniny, zwiększoną reaktywnością ciała migdałowatego oraz większą podatnością na zaburzenia lękowe, zwłaszcza w obecności stresu środowiskowego (Lesch et al., 1996; Caspi et al., 2003).

Gen HTR1A, kodujący receptor 5-HT1A, zawiera funkcjonalny polimorfizm rs6295, który wpływa na równowagę pomiędzy receptorami presynaptycznymi i postsynaptycznymi. Warianty tego polimorfizmu były związane z nasileniem cech lękowych, neurotycznością oraz zwiększonym ryzykiem zaburzeń lękowych (Le Francoi et al., 2018).

Polimorfizmy genu HTR2A, w tym rs6311 i rs6313, były przedmiotem licznych badań asocjacyjnych, wskazujących na ich związek z regulacją emocji, reaktywnością na stres oraz odpowiedzią na leczenie farmakologiczne w zaburzeniach lękowych (Meier & Deckert, 2019).

Polimorfizmy układu serotoninerdycznego a modulowanie funkcjonowania mózgu

Badania neuroobrazowe dostarczyły istotnych dowodów na to, że polimorfizmy genów układu serotoninerdycznego wpływają na funkcjonowanie sieci neuronalnych zaangażowanych w przetwarzanie lęku. Nosiciele określonych wariantów genetycznych wykazują zwiększoną aktywność ciała migdałowatego w odpowiedzi na bodźce zagrażające oraz osłabioną funkcjonalną łączność pomiędzy korą przedczołową a strukturami limbicznymi (Buckholtz et al., 2012).

Zaburzenia te przekładają się na obniżoną zdolność regulacji emocji, zwiększoną podatność na stres oraz utrwalanie reakcji lękowych. W tym ujęciu polimorfizmy genetyczne nie determinują bezpośrednio wystąpienia zaburzeń lękowych, lecz modulują sposób funkcjonowania mózgu, zwiększając wrażliwość na czynniki środowiskowe (Bogdan et al., 2013).

Znaczenie badań genetycznych dla zrozumienia zaburzeń lękowych

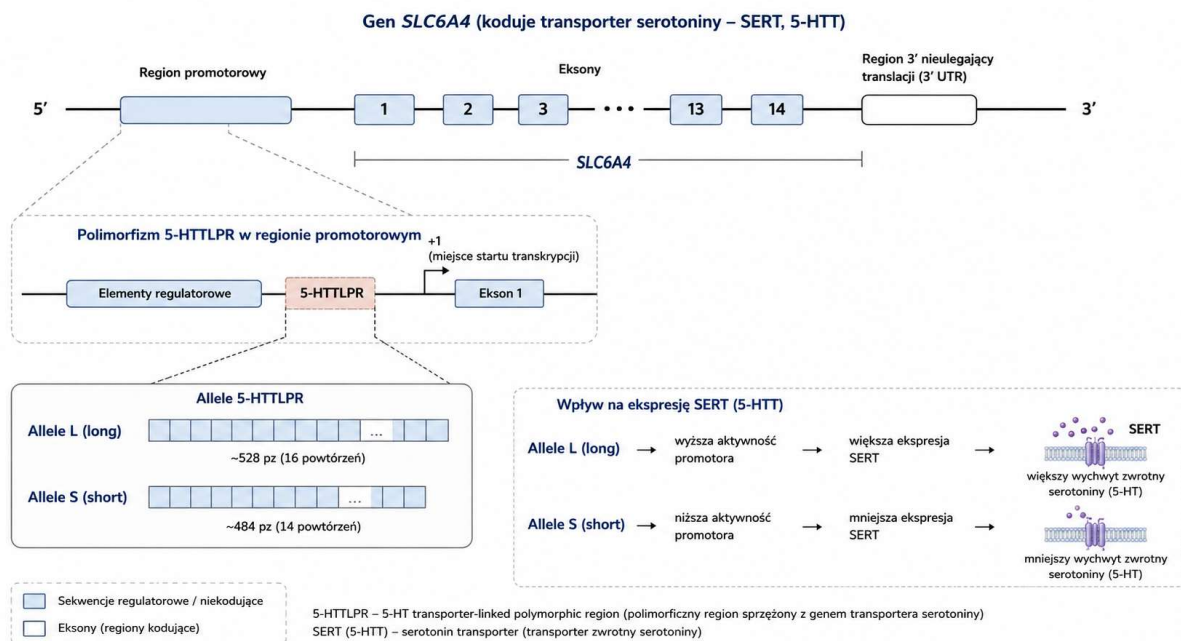
Analiza polimorfizmów genów układu serotonergicznego stanowi istotny krok w kierunku lepszego zrozumienia heterogeniczności klinicznej zaburzeń lękowych. Badania te umożliwiają identyfikację biologicznych mechanizmów leżących u podłoża indywidualnych różnic w reakcji na stres, regulacji emocji oraz skuteczności leczenia (Purves et al., 2020).

Z perspektywy psychiatrii precyzyjnej integracja danych genetycznych z oceną fenotypów lękowych oraz czynników psychospołecznych stwarza możliwość bardziej zindywidualizowanego podejścia diagnostycznego i terapeutycznego. W tym kontekście badania nad interakcjami polimorfizmów genów układu serotonergicznego w regulacji emocji stanowią szczególnie obiecujący i przyszłościowy kierunek badań, uzasadniający podjęcie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Polimorfizmy układu serotonergicznego a ryzyko występowania zaburzeń lękowych – najnowsze doniesienia

Współczesne badania genetyczne wskazują, że podatność na rozwój zaburzeń lękowych ma charakter poligeniczny, a wpływ pojedynczych wariantów genetycznych jest zazwyczaj niewielki i zależny od interakcji z czynnikami środowiskowymi. Najnowsze systematyczne przeglądy badań asocjacyjnych całego genomu (GWAS) podkreślają, że ryzyko zaburzeń lękowych rozkłada się na liczne loci genetyczne oraz szlaki neurobiologiczne, w tym układ serotonergiczny, przy jednoczesnej znacznej heterogeniczności fenotypowej i metodologicznej badań (van der Walt et al., 2023; Strom et al., 2024).

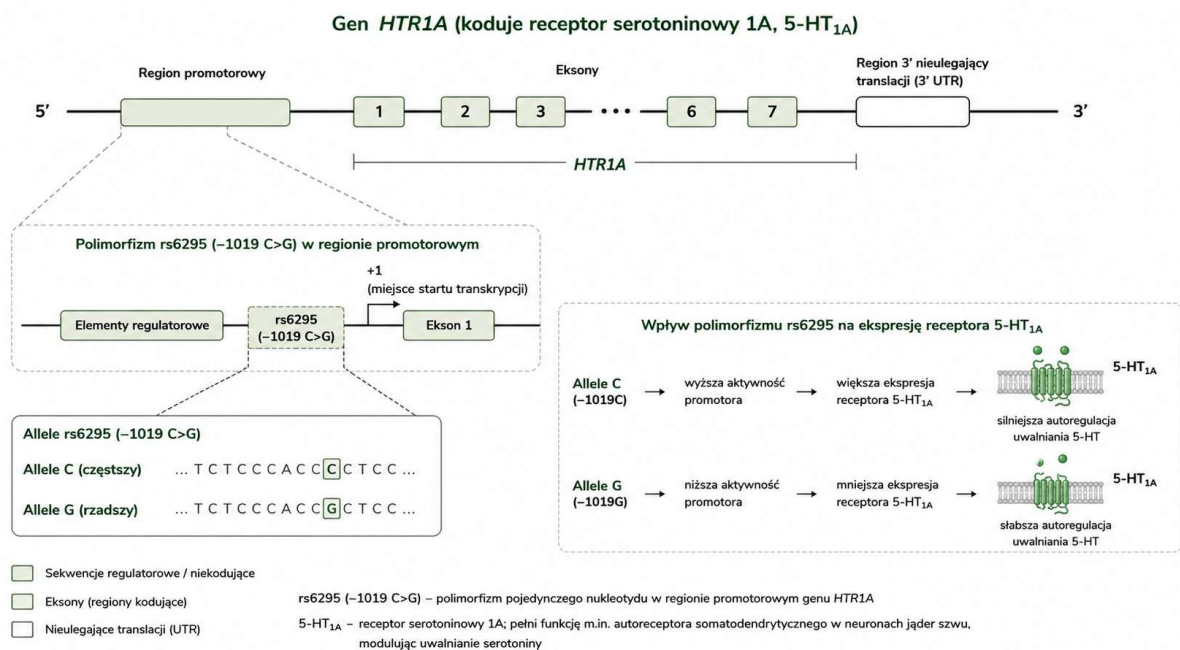
Mimo tych ograniczeń, szczególne zainteresowanie badaczy nadal budzą polimorfizmy genów związanych z przekazywaniem serotonergicznym, w tym transporter serotoniny (5-HTTLPR, SLC6A4), receptor serotoninowy typu 5-HT_{1A} (HTR1A rs6295) oraz receptor 5-HT_{2A} (HTR2A rs6313). W odniesieniu do polimorfizmu 5-HTTLPR w genie SLC6A4 współczesne metaanalizy przesuwają akcent z poszukiwania bezpośredniego efektu genotyp–rozpoznanie w stronę złożonych interakcji gen–środowisko oraz analizy cech pośrednich, takich jak reaktywność emocjonalna czy podatność na stres (Schiele et al., 2021). Metaanaliza obejmująca ponad 2000 pacjentów z zaburzeniami lękowymi nie potwierdziła jednoznacznej roli 5-HTTLPR jako predyktora skuteczności terapii poznawczo-behawioralnej, co sugeruje, że potencjalny efekt tego polimorfizmu jest niewielki i silnie zależny od kontekstu klinicznego oraz środowiskowego (Schiele et al., 2021). Jednym z najlepiej poznanych wariantów genu SLC6A4 jest polimorfizm 5-HTTLPR zlokalizowany w regionie promotorowym, wpływający na poziom ekspresji transportera serotoniny. Strukturę genu oraz lokalizację badanego polimorfizmu przedstawiono na Rycinie 5.



Rycina 5. Struktura genu *SLC6A4* oraz lokalizacja polimorfizmu 5-HTTLPR w regionie promotorowym – opracowanie własne

Schemat przedstawiający strukturę genu *SLC6A4* kodującego transporter serotoniny (SERT, 5-HTTLPR) oraz lokalizację polimorfizmu 5-HTTLPR w regionie promotorowym. Polimorfizm ten występuje w postaci allelu krótkiego (S) i długiego (L), różniących się długością sekwencji powtórzonych. Allel L związany jest z wyższą aktywnością promotora oraz większą ekspresją transportera serotoniny, natomiast allel S wykazuje niższą aktywność transkrypcyjną i zmniejszoną ekspresję SERT. Zróżnicowanie ekspresji transportera wpływa na efektywność wychwytu zwrotnego serotoniny ze szczeliny synaptycznej, co może modulować funkcjonowanie układu serotonergicznego oraz podatność na zaburzenia emocjonalne.

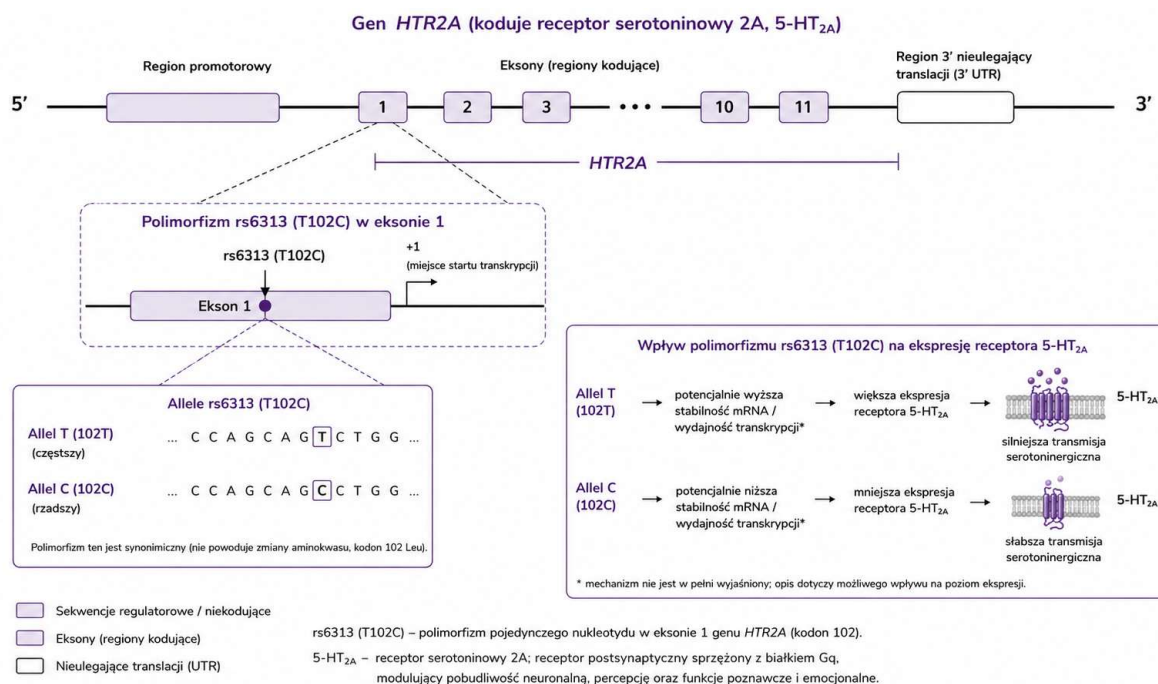
Polimorfizm *HTR1A* rs6295 (C-1019G), wpływający na ekspresję autoreceptorów 5-HT_{1A} w jądrach szwu, jest przedmiotem licznych badań ze względu na jego potencjalny wpływ na regulację tonicznej aktywności serotonergicznego. Najnowsze przeglądy wskazują, że warianty tego genu mogą wiązać się z odmienną reaktywnością osi stresowej oraz nasileniem objawów lękowych, jednak dostępne dane nie pozwalają na traktowanie rs6295 jako samodzielnego markera ryzyka klinicznego (Tretiakov et al., 2020; Moraes et al., 2024). Jednym z najlepiej poznanych wariantów genu *HTR1A* jest polimorfizm rs6295 (–1019 C>G), zlokalizowany w regionie promotorowym i wpływający na poziom ekspresji receptora 5-HT_{1A}. Strukturę genu oraz lokalizację badanego polimorfizmu przedstawiono na Rycinie 6.



Rycina 6. Struktura genu *HTR1A* oraz lokalizacja funkcjonalnego polimorfizmu rs6295 w regionie promotorowym – opracowanie własne

*Schemat przedstawiający strukturę genu *HTR1A* kodującego receptor serotoninowy 5-HT_{1A} oraz lokalizację polimorfizmu rs6295 (–1019 C>G) w regionie promotorowym. Polimorfizm ten wpływa na aktywność transkrypcyjną genu i poziom ekspresji receptora 5-HT_{1A}. Receptor 5-HT_{1A} pełni funkcję autoreceptora w neuronach serotonergicznym jąder szwu, uczestnicząc w regulacji uwalniania serotoniny. Zmiany ekspresji receptora mogą wpływać na funkcjonowanie układu serotonergicznego, regulację emocji, podatność na stres oraz ryzyko występowania zaburzeń lękowych i depresyjnych.*

Również polimorfizm *HTR2A* rs6313 (T102C) analizowany jest w kontekście podatności na zaburzenia lękowe oraz różnic indywidualnych w regulacji emocji. Współczesne syntetyzowane badania sugerują, że zmienność w obrębie genu *HTR2A* może modulować funkcjonowanie sieci korowo-limbicznych zaangażowanych w przetwarzanie bodźców emocjonalnych, jednak wyniki pozostają niejednoznaczne i obarczone istotną zmiennością populacyjną (Tretiakov et al., 2020; Obermanns et al., 2023). Coraz częściej w badaniach nad genetycznymi uwarunkowaniami zaburzeń lękowych stosuje się podejście oparte na łącznym obciążeniu genetycznym (polygenic risk score, PRS). Analizy te wskazują, że suma wariantów związanych z układem serotonergicznym może pozostawać w związku z nasileniem określonych komponentów lęku, takich jak lęk społeczny czy lęk interakcyjny, co wspiera koncepcję wieloczynnikowej i sieciowej etiologii zaburzeń lękowych (Strom et al., 2024; Yang et al., 2025). Szczególne zainteresowanie badaczy budzi polimorfizm rs6313 genu *HTR2A*, który należy do najlepiej poznanych wariantów związanych z funkcjonowaniem receptora 5-HT_{2A}. Strukturę genu oraz lokalizację badanego polimorfizmu przedstawiono na Rycinie 7.



Rycina 7. Struktura genu *HTR2A* oraz lokalizacja funkcjonalnego polimorfizmu rs6313 – opracowanie własne

*Schemat przedstawiający strukturę genu *HTR2A* kodującego receptor serotoninowy 5-HT_{2A} oraz lokalizację polimorfizmu rs6313 (T102C) w obrębie eksonu 1. Polimorfizm rs6313 jest wariantem pojedynczego nukleotydu (SNP) należącym do najczęściej badanych polimorfizmów genu *HTR2A* w kontekście zaburzeń psychicznych i regulacji emocji. Mimo że jest to wariant synonimiczny, niewywołujący zmiany sekwencji aminokwasowej białka, badania sugerują jego potencjalny wpływ na ekspresję genu, stabilność mRNA oraz efektywność transmisji serotoninergicznej. Receptor 5-HT_{2A} należy do najważniejszych postsynaptycznych receptorów serotoninowych uczestniczących w regulacji emocji, funkcji poznawczych, odpowiedzi na stres oraz przetwarzania bodźców środowiskowych. Zmienność w obrębie genu *HTR2A* może wpływać na indywidualne różnice w funkcjonowaniu układu serotoninergicznego oraz podatność na zaburzenia lękowe i depresyjne.*

Podsumowując, aktualne dane naukowe nie potwierdzają istnienia pojedynczych, silnych polimorfizmów determinujących występowanie zaburzeń lękowych. Polimorfizmy SLC6A4, HTR1A i HTR2A należy traktować jako elementy złożonej architektury genetycznej, których znaczenie ujawnia się przede wszystkim w interakcji z czynnikami środowiskowymi, stresem oraz innymi wariantami (van der Walt et al., 2023; Strom et al., 2024; Yang et al., 2025).

Cele pracy i hipotezy badawcze

Cele pracy

Celem głównym niniejszej rozprawy doktorskiej była analiza roli wybranych polimorfizmów genów układu serotonergicznego w regulacji emocji oraz podatności na zaburzenia lękowe u osób dorosłych, z uwzględnieniem różnic w cechach osobowości i poziomie lęku.

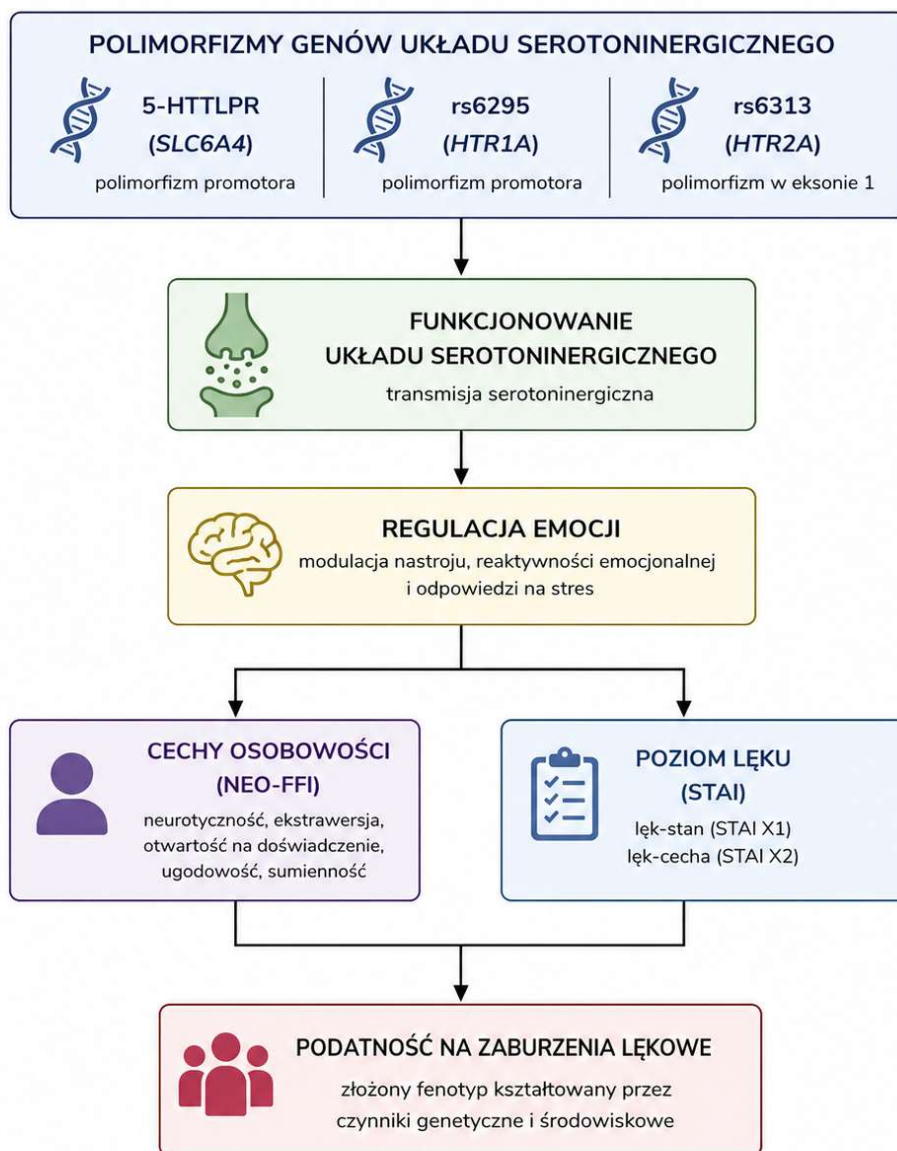
Cele szczegółowe

Cele szczegółowe obejmowały:

1. Ocenę różnic w nasileniu cech osobowości (neurotyczność, ekstrawersja, otwartość na doświadczenie, ugodowość, sumienność) oraz poziomie lęku (lęk jako stan i lęk jako cecha) pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.
2. Analizę częstości występowania genotypów i alleli polimorfizmów genu transportera serotoniny (5-HTTLPR) oraz genów receptorów serotoninowych HTR1A (rs6295) i HTR2A (rs6313) w grupie badanej i kontrolnej.
3. Ocenę związku pomiędzy wybranymi polimorfizmami układu serotonergicznego a cechami osobowości oraz poziomem lęku, traktowanymi jako fenotypy pośrednie regulacji emocji.
4. Analizę potencjalnych interakcji pomiędzy przynależnością do grupy (badana vs kontrolna) a polimorfizmami genów układu serotonergicznego w odniesieniu do cech osobowości i poziomu lęku.
5. Określenie znaczenia badanych polimorfizmów genetycznych w kontekście heterogeniczności fenotypowej zaburzeń lękowych oraz współczesnych modeli wieloczynnikowej etiologii tych zaburzeń.

Hipotezy badawcze

1. Osoby z grupy badanej będą charakteryzowały się istotnie wyższym poziomem neurotyczności oraz lęku (zarówno jako stanu, jak i cechy), a także istotnie niższym poziomem ekstrawersji w porównaniu do osób z grupy kontrolnej.
2. Spodziewano się, że ewentualny wpływ badanych polimorfizmów na podatność do zaburzeń lękowych będzie niewielki i nie będzie prowadził do wyraźnych różnic w częstości genotypów pomiędzy grupami.
3. Wybrane polimorfizmy genów układu serotonergicznego nie będą wykazywały istotnego efektu głównego w odniesieniu do rozpoznania klinicznego, natomiast mogą modulować poziom cech osobowości i lęku jako fenotypów pośrednich regulacji emocji.
4. Przynależność do grupy (badana vs kontrolna) będzie istotnym czynnikiem różnicującym poziom cech osobowości i lęku, niezależnie od badanych polimorfizmów genetycznych.
5. Przewidywano, że wpływ badanych polimorfizmów na fenotyp lęku będzie ograniczony, a istotną rolę w jego kształtowaniu mogą odgrywać czynniki środowiskowe oraz złożone interakcje gen–środowisko.



Rycina 8. Model teoretyczny zależności pomiędzy polimorfizmami genów układu serotoninericznego, regulacją emocji i podatnością na zaburzenia lękowe – opracowanie własne

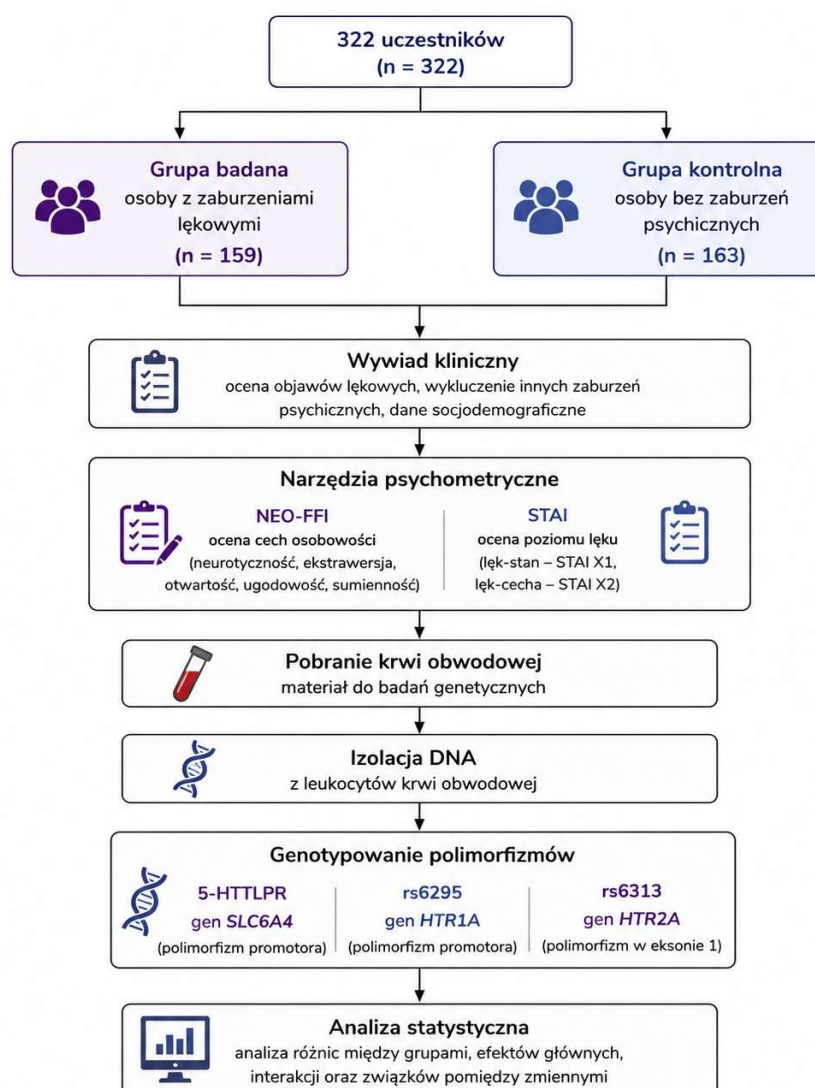
Schemat przedstawiający koncepcyjny model badania. Analizowane polimorfizmy genów układu serotoninericznego (5-HTTLPR genu *SLC6A4*, rs6295 genu *HTR1A* oraz rs6313 genu *HTR2A*) mogą wpływać na funkcjonowanie transmisji serotoninericznej, a tym samym na procesy regulacji emocji. Mechanizmy te mogą znajdować odzwierciedlenie w indywidualnych różnicach w zakresie cech osobowości ocenianych za pomocą Inwentarza NEO-FFI oraz poziomu lęku mierzonego za pomocą Inwentarza STAI. Współdziałanie czynników genetycznych i środowiskowych może ostatecznie wpływać na podatność jednostki na rozwój zaburzeń lękowych, które stanowią złożony fenotyp o wieloczynnikowej etiologii.

Materiał i metody

Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej

Badanie przeprowadzono w grupie 322 osób dorosłych, które ukończyły 18. rok życia i zgodziły się na udział w projekcie. Wyróżniono dwie podgrupy: 159 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń lękowych oraz 163 osoby bez diagnozy psychiatrycznej, stanowiące grupę odniesienia. Udział w badaniu był dobrowolny, a każda osoba otrzymała ustną i pisemną informację o celu, przebiegu i możliwych konsekwencjach udziału. Po zapoznaniu się z informacją uczestnicy podpisywali formularz świadomej zgody, zgodny z zasadami Deklaracji Helsińskiej.

Projekt badania został opracowany na potrzeby niniejszej rozprawy i obejmował rekrutację uczestników, ocenę kliniczną oraz psychometryczną, pobranie materiału biologicznego, analizę genetyczną oraz etap analiz statystycznych. Struktura i kolejność procedur przedstawione są schematycznie na rycinie 9.



Rycina 9. Schemat projektu badawczego – opracowanie własne

Schemat przedstawiający kolejne etapy realizacji projektu badawczego. Do badania włączono 322 osoby dorosłe, w tym 159 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń lękowych oraz 163 osoby z grupy kontrolnej. U wszystkich uczestników przeprowadzono wywiad kliniczny, ocenę cech osobowości za pomocą Inwentarza NEO-FFI oraz ocenę poziomu lęku przy użyciu Inwentarza STAI. Następnie pobrano materiał biologiczny, przeprowadzono izolację DNA oraz genotypowanie polimorfizmów 5-HTTLPR genu SLC6A4, rs6295 genu HTR1A i rs6313 genu HTR2A. Ostatnim etapem była analiza statystyczna zależności pomiędzy badanymi zmiennymi psychologicznymi i genetycznymi.

Do grupy badanej kwalifikowano osoby z rozpoznanymi zaburzeniami lękowymi według obowiązującej klasyfikacji ICD-11. Diagnozę ustalano na podstawie dokumentacji medycznej oraz rozmowy klinicznej prowadzonej według ustrukturyzowanego protokołu. Włączano pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia lękowego uogólnionego, zaburzeń lękowych z napadami paniki, wybranych fobii specyficznych oraz zaburzenia lęku społecznego. W przypadku wątpliwości co do spełnienia kryteriów klinicznych podejmowano decyzję o niewłączeniu pacjenta do badania.

Grupę kontrolną tworzyły osoby bez zgłaszanych i udokumentowanych zaburzeń psychicznych, dobrane tak, aby struktura wieku i płci była zbliżona do grupy pacjentów. W wywiadzie wstępnym uczestnicy tej grupy nie zgłaszali ani aktualnych, ani przeszłych epizodów nasilonych objawów lękowych, depresyjnych czy innych zaburzeń psychicznych wymagających leczenia psychiatrycznego lub psychoterapii. Osoby, u których wywiad wskazywał na możliwą obecność zaburzeń lękowych lub depresyjnych, były wykluczane z udziału w badaniu.

Z udziału w projekcie wyłączano osoby z istotnymi chorobami neurologicznymi, schorzeniami somatycznymi mogącymi wpływać na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (np. ciężkie choroby endokrynologiczne, zaawansowane choroby układu krążenia), z aktualnym uzależnieniem od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych, a także osoby nie wyrażające zgody na udział w części genetycznej. Decyzje o wyłączeniu podejmowano na podstawie dokumentacji medycznej oraz wywiadu klinicznego.

Wywiad kliniczny

U wszystkich uczestników przeprowadzono wywiad kliniczny według półustrukturyzowanego schematu. Wywiad obejmował podstawowe dane socjodemograficzne (wiek, płeć, wykształcenie, status zawodowy), informacje dotyczące historii zdrowia psychicznego oraz aktualnego nasilenia objawów lękowych.

W grupie pacjentów koncentrowano się na rodzaju dominujących objawów lękowych, czasie ich trwania, nasileniu w codziennym funkcjonowaniu oraz dotychczasowym leczeniu farmakologicznym i psychoterapeutycznym. Rozpoznanie kliniczne ustalano zgodnie z kryteriami ICD-11, uwzględniając zarówno obraz kliniczny, jak i dane z dokumentacji medycznej.

W grupie kontrolnej rozmowa kliniczna służyła przede wszystkim wykluczeniu istotnych zaburzeń psychicznych. Osoby, u których wywiad wskazywał na występowanie utrwalonych

objawów lękowych, depresyjnych lub innych zaburzeń wymagających leczenia specjalistycznego, nie były włączane do dalszych etapów badania.

Wywiady prowadziły osoby z przygotowaniem psychiatrycznym lub psychologicznym, posługujące się tym samym zestawem pytań, co miało ograniczyć ryzyko różnic w sposobie zbierania danych.

Aspekty etyczne

Projekt badania został pozytywnie zaopiniowany przez Komisję Bioetyczną Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (nr KB-006/31/2023 z dnia 19.04.2023). Wszystkie procedury realizowano zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa, zasadami dobrej praktyki klinicznej oraz wytycznymi Deklaracji Helsińskiej.

Dane uczestników poddano anonimizacji – materiał biologiczny i wyniki badań oznaczano kodami, a informacje identyfikujące przechowywano oddzielnie, z ograniczonym dostępem. Analizy statystyczne wykonywano na zbiorach danych zbiorczych, bez możliwości identyfikacji pojedynczych osób.

Narzędzia psychometryczne

Do oceny cech osobowości oraz poziomu lęku zastosowano dwa szeroko używane narzędzia psychometryczne: Inwentarz Osobowości NEO-FFI (Costa & McCrae, 1992) oraz Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI (Spielberger et al., 1983). Dobór tych metod wynikał z ich ugruntowanej pozycji w badaniach nad regulacją emocji, podatnością na zaburzenia lękowe oraz możliwością traktowania wyników jako fenotypów pośrednich w badaniach genetycznych.

Inwentarz Osobowości NEO-FFI

Cechy osobowości oceniano za pomocą skróconej wersji kwestionariusza NEO, czyli Inwentarza NEO-FFI (Five-Factor Model), opartego na pięcioczynnikowym modelu osobowości. Kwestionariusz pozwala na pomiar pięciu głównych wymiarów: neurotyczności, ekstrawersji, otwartości na doświadczenie, ugodowości oraz sumienności.

Neurotyczność opisuje skłonność do częstego przeżywania nieprzyjemnych emocji, takich jak lęk, napięcie czy drażliwość, oraz zwiększoną wrażliwość na stres. Ekstrawersja wiąże się z poziomem aktywności społecznej, energią życiową i tendencją do doświadczania pozytywnych emocji. Pozostałe skale dotyczą stylu funkcjonowania w relacjach społecznych, sposobu przetwarzania informacji oraz organizacji działań.

Kwestionariusz NEO-FFI zawiera 60 twierdzeń, do których badani odnoszą się na pięciostopniowej skali odpowiedzi. Wyniki przekształcano na steny zgodnie z odpowiednimi normami, co umożliwiło porównania między grupą pacjentów a grupą kontrolną.

W kontekście niniejszego badania szczególną uwagę zwrócono na neurotyczność i ekstrawersję, traktując je jako fenotypy pośrednie regulacji emocji powiązane z podatnością na zaburzenia lękowe.

Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI

Poziom lęku oceniano za pomocą kwestionariusza STAI, który rozróżnia dwa aspekty lęku: lęk jako aktualny stan emocjonalny oraz lęk jako względnie stałą cechę osobowości. Skala stanu odzwierciedla nasilenie lęku w chwili badania, a skala cechy opisuje typową dla jednostki tendencję do reagowania lękiem w różnych sytuacjach. Łącznie STAI obejmuje 40 pozycji – po 20 dla każdej skali – ocenianych na czterostopniowej skali odpowiedzi. Wyniki przeliczano na steny zgodnie z dostępnymi normami.

W niniejszym projekcie lęk jako cecha traktowano jako wskaźnik trwałej podatności na reakcje lękowe, natomiast lęk jako stan służył do opisu bieżącego nasilenia objawów oraz różnic pomiędzy pacjentami a osobami z grupy kontrolnej.

Uzasadnienie doboru narzędzi

Zastosowanie NEO-FFI i STAI umożliwiło równoczesną ocenę względnie stabilnych cech osobowości oraz poziomu lęku w dwóch perspektywach – aktualnej i dyspozycyjnej. Takie ujęcie dobrze odpowiada współczesnym modelom zaburzeń lękowych, w których podkreśla się znaczenie cech temperamentalnych oraz cech osobowości jako elementów zwiększających podatność biologiczną na rozwój objawów (Craske et al., 2017).

Włączenie tych narzędzi do projektu pozwoliło traktować wyniki jako fenotypy pośrednie związane z regulacją emocji, potencjalnie modulowane przez zmienność w genach układu serotonergicznego. Rozwiązanie to wpisuje się w kierunek badań nad heterogenicznością zaburzeń lękowych oraz w założenia psychiatrii precyzyjnej.

Materiał biologiczny – izolacja DNA z krwi pełnej

Materiałem biologicznym wykorzystanym w analizach genetycznych była krew żylna pobrana od wszystkich uczestników. Próbkę pobierano w warunkach ambulatoryjnych do próbek z EDTA, zgodnie ze standardami procedur medycznych obowiązującymi w jednostce realizującej projekt. Za pobieranie materiału odpowiadał wykwalifikowany personel medyczny.

Po pobraniu próbki oznaczano indywidualnym kodem i przechowywano w kontrolowanych warunkach do czasu izolacji DNA. Materiał wykorzystywano wyłącznie do celów opisanych w protokole badania, zgodnie z udzieloną zgodą i zasadami etyki badań genetycznych.

Izolacja DNA z krwi pełnej

DNA genomowe izolowano z krwi pełnej przy użyciu zestawu komercyjnego przeznaczonego do izolacji DNA z krwi, stosując procedurę zgodną z instrukcją producenta. Procedury realizowano w warunkach laboratoryjnych, z zachowaniem standardów dobrej praktyki laboratoryjnej. Proces izolacji obejmował etap lizowania komórek krwi, usunięcie białek oraz zanieczyszczeń, a następnie oczyszczenie i rozpuszczenie DNA w buforze przechowującym. Otrzymany materiał przechowywano w temperaturze -20°C do czasu wykonania analiz molekularnych.

Ocena jakości i ilości DNA

Stężenie i jakość wyizolowanego DNA oceniano metodą spektrofotometryczną, mierząc absorbancję przy długościach fali 260 nm i 280 nm. Na tej podstawie wyliczano stosunek A260/A280, który służył do oceny czystości materiału. Do dalszych analiz kwalifikowano próbki o odpowiednim stężeniu i akceptowalnych parametrach jakościowych, bez oznak degradacji. Próbki niespełniające kryteriów jakościowych poddawano powtórnej izolacji lub wykluczano z kolejnych etapów badania.

Przechowywanie materiału genetycznego

Wyizolowane DNA przechowywano w temperaturze -20°C w oznakowanych probówkach, zabezpieczonych przed dostępem osób nieuprawnionych. Zastosowany system kodów zapewniał rozdzielanie danych identyfikujących od materiału genetycznego i chronił anonimowość uczestników.

Charakterystyka badanych polimorfizmów i genotypowanie

Analizy genetyczne obejmowały trzy polimorfizmy genów związanych z funkcjonowaniem układu serotonergicznego: polimorfizm VNTR 5-HTTLPR w genie SLC6A4 oraz dwa polimorfizmy pojedynczego nukleotydu – rs6295 w genie HTR1A i rs6313 w genie HTR2A. Wybór tych wariantów oparto na danych wskazujących na ich związek z regulacją emocji, reaktywnością na stres oraz zwiększonym ryzykiem zaburzeń lękowych. (Lesch et al., 1996; Caspi et al., 2003; Meier & Deckert, 2019).

Polimorfizm 5-HTTLPR genu SLC6A4

Polimorfizm 5-HTTLPR zlokalizowany jest w części promotorowej genu SLC6A4 i polega na zmiennej liczbie powtórzeń sekwencji nukleotydowych. W populacji najczęściej wyróżnia się dwa warianty: allel długi (L) i allel krótki (S), różniące się liczbą powtórzeń, co wiąże się z odmiennym poziomem ekspresji transportera serotoniny.

Genotypowanie 5-HTTLPR przeprowadzono metodą PCR z użyciem starterów flankujących analizowany region. Produkty reakcji rozdzielano w żelu agarozowym, a różnice w długości fragmentów wykorzystywano do identyfikacji poszczególnych genotypów. Wizualizację wyników prowadzono po barwieniu żelu barwnikiem interkalującym. Interpretację genotypów opierano na obrazie pasm odpowiadających allelom L i S, przy czym klasyfikacja była weryfikowana przez dwóch badaczy.

Polimorfizmy HTR1A rs6295 i HTR2A rs6313

Polimorfizmy rs6295 (HTR1A) i rs6313 (HTR2A) są polimorfizmami pojedynczego nukleotydu, które mogą wpływać na ekspresję i funkcjonowanie receptorów serotoninowych. Zmienność w tych loci wiązana jest z modulacją regulacji emocji oraz podatnością na zaburzenia lękowe (Meier & Deckert, 2019).

Genotypowanie rs6295 i rs6313 wykonano z użyciem komercyjnych zestawów opartych na technologii HybProbe (LightSNiP®, TIB MOLBIOL). Analizę prowadzono w systemie LightCycler® 480, wykorzystując krzywe topnienia produktów amplifikacji. Poszczególne

genotypy identyfikowano na podstawie charakterystycznych temperatur topnienia i profili fluorescencji. Wyniki genotypowania były każdorazowo oceniane wizualnie w oprogramowaniu aparatu, co pozwalało wychwycić ewentualne niejednoznaczne przypadki.

Kontrola jakości genotypowania

Aby zapewnić wiarygodność wyników genotypowania, w każdej serii reakcji PCR uwzględniano próbki kontrolne bez matrycy DNA, pozwalające na wykrycie zanieczyszczeń. Część próbek poddawano powtórnemu genotypowaniu; w uzyskanych wynikach nie stwierdzono rozbieżności. Dodatkowo rozkłady genotypów dla analizowanych polimorfizmów oceniano pod kątem zgodności z równowagą Hardy’ego–Weinberga w grupie pacjentów i grupie kontrolnej. Zgodność z HWE traktowano jako dodatkowy wskaźnik poprawności genotypowania i jakości danych. Analiza genotypów była prowadzona w sposób zaślepiiony względem przynależności badanych do grupy klinicznej lub kontrolnej.

Metody statystyczne

Analizy statystyczne miały na celu:

1. porównanie wyników psychometrycznych pomiędzy pacjentami a osobami z grupy kontrolnej,
2. ocenę związków pomiędzy badanymi polimorfizmami a cechami osobowości oraz poziomem lęku,
3. analizę interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem.

Dobór metod zależał od rodzaju zmiennych oraz stopnia spełnienia założeń klasycznych testów parametrycznych. Analizy prowadzono z użyciem oprogramowania STATISTICA 13 oraz PQStat 1.8.6, przy poziomie istotności ustawionym na $\alpha = 0,05$. W interpretacji wyników uwzględniano nie tylko wartości p , lecz także wielkość efektu i znaczenie biologiczne uzyskanych zależności.

Analiza rozkładów genotypów i alleli

Zgodność rozkładów genotypów polimorfizmów 5-HTTLPR, rs6295 i rs6313 z równowagą Hardy’ego–Weinberga oceniano osobno w grupie pacjentów i grupie kontrolnej, korzystając z testu chi-kwadrat. Porównania częstości genotypów i alleli pomiędzy grupami prowadzono również z użyciem testu chi-kwadrat, odpowiedniego dla zmiennych kategoryalnych.

Analiza cech osobowości i poziomu lęku

Z uwagi na niespełnienie założenia normalności dla części zmiennych, różnice w nasileniu cech osobowości i lęku pomiędzy grupą pacjentów a grupą kontrolną oceniano za pomocą testu U Manna–Whitneya. W ten sposób analizowano wyniki skal NEO-FFI oraz STAI, traktując je jako wskaźniki fenotypów regulacji emocji.

Analiza wpływu polimorfizmów genetycznych i przynależności do grupy

Aby zbadać jednoczesny wpływ przynależności do grupy (pacjenci vs osoby z grupy kontrolnej) oraz genotypu analizowanych polimorfizmów na poziom cech osobowości i lęku, zastosowano dwuczynnikową analizę wariancji. W modelach uwzględniano efekty główne oraz interakcję pomiędzy grupą a genotypem.

Mimo że rozkłady części zmiennych odbiegały od idealnej normalności, zdecydowano się na zastosowanie ANOVA ze względu na porównywalne liczebności grup i odnotowaną odporność tej metody na umiarkowane odchylenia od normalności. Dla istotnych efektów obliczano miary wielkości efektu (η^2) oraz moc testów przy założonym poziomie istotności.

Wieloczynnikowa analiza regresji cech osobowości i poziomu lęku

Dodatkowo zastosowano modele regresji wieloczynnikowej, w których zmiennymi zależnymi były wybrane cechy osobowości i lęku, a zmiennymi niezależnymi – przynależność do grupy, genotyp oraz terminy interakcyjne. Pozwoliło to ocenić, czy związek pomiędzy polimorfizmami a zmiennymi psychologicznymi różni się pomiędzy pacjentami a osobami zdrowymi.

Przed przeprowadzeniem analiz sprawdzono podstawowe założenia regresji, w tym liniowość zależności, niezależność obserwacji, jednorodność wariancji reszt oraz brak istotnej współliniowości pomiędzy predyktorami. Wyniki prezentowano z uwzględnieniem współczynników regresji, wartości statystyki t , poziomów istotności i miar dopasowania modeli.

Kryteria istotności i prezentacja wyników

Za istotne statystycznie uznawano wyniki z $p < 0,05$. Dla kluczowych efektów podawano także wielkości efektu, co umożliwiało ocenę znaczenia praktycznego obserwowanych zależności. Wyniki zestawiano w tabelach i rycinach w sposób ułatwiający odczytanie relacji pomiędzy zmiennymi psychologicznymi, klinicznymi i genetycznymi.

Wyniki

Analiza rozkładów genotypów i alleli

W celu charakterystyki badanej próby przeprowadzono analizę częstości występowania genotypów polimorfizmów 5-HTTLPR, HTR1A rs6295 oraz HTR2A rs6313. Dodatkowo oceniono rozkład wieku uczestników w zależności od poszczególnych genotypów w grupie kontrolnej i badanej, co pozwoliło zweryfikować porównywalność analizowanych grup pod względem tej zmiennej demograficznej.

Analiza częstości występowania genotypów polimorfizmu 5-HTTLPR w całej badanej próbie wykazała, że najliczniejszą grupę stanowili nosiciele genotypu L/S ($n = 165$; 51,24%). Genotyp L/L występował u 112 osób (34,78%), natomiast genotyp S/S odnotowano u 45 uczestników (13,98%). Rozkład genotypów wskazuje na przewagę heterozygot w analizowanej populacji (Tabela 1.1).

Tabela 1.1. Rozkład genotypów 5-HTTLPR w całej próbie

Genotyp / Genotype	Liczność / Count	Procent / Percentage
L/L	112	34,78%
L/S	165	51,24%
S/S	45	13,98%

Analiza rozkładu wieku w zależności od genotypu 5-HTTLPR nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupą kontrolną (c) a badaną (d). Średnie wartości wieku były zbliżone dla genotypów L/L, S/S oraz L/S, przy czym w grupie heterozygotycznej L/S obserwowano nieznaczną tendencję wzrostową w grupie badanej. We wszystkich podgrupach odnotowano stosunkowo szeroki zakres wieku uczestników (Rycina 10.1).

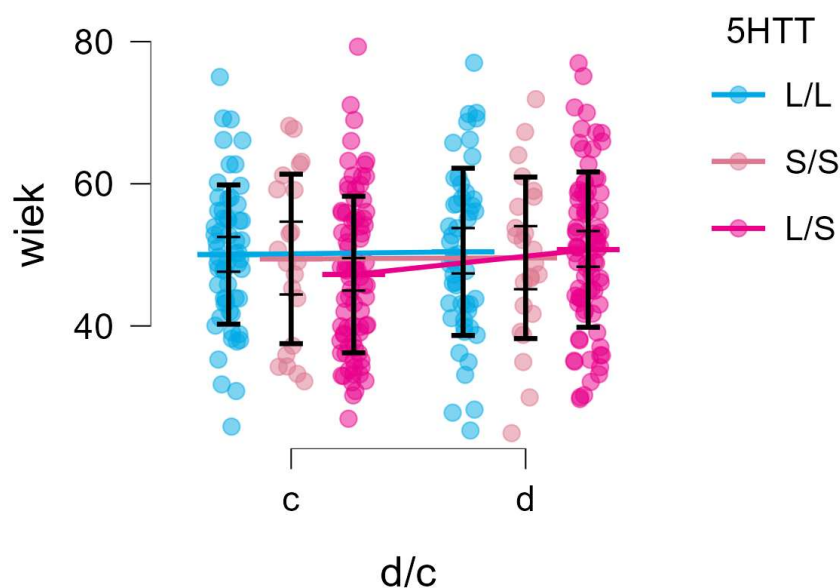
W badanej próbie najczęściej występował genotyp G/C genu HTR1A rs6295 (50,93%), podczas gdy genotypy G/G i C/C odnotowano odpowiednio u 27,64% i 21,43% uczestników. Rozkład genotypów wskazuje na dominację heterozygot w analizowanej grupie badanych (Tabela 1.2).

Tabela 1.2. Rozkład genotypów HTR1A rs6295 w całej próbie

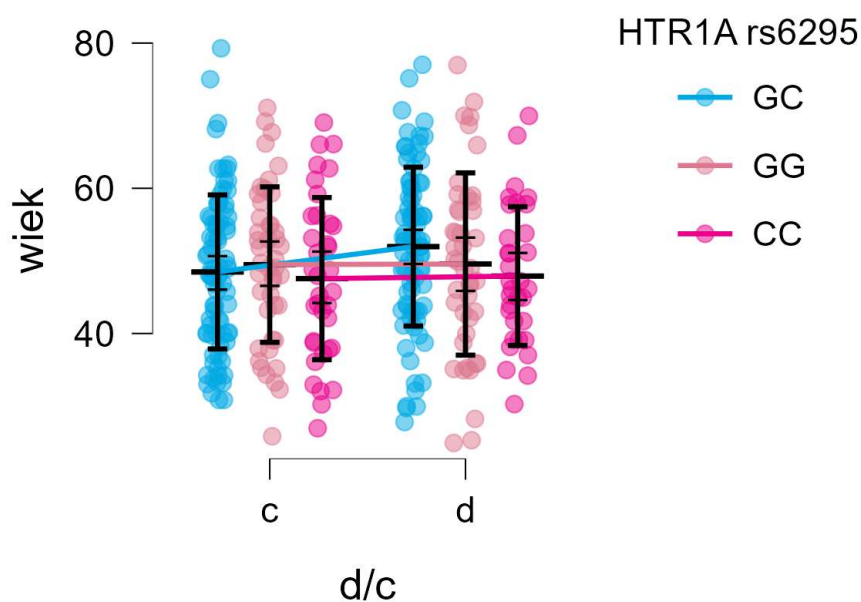
Genotyp / Genotype	Liczność / Count	Procent / Percentage
G/G	89	27,64%
G/C	164	50,93%
C/C	69	21,43%

Analiza rozkładu wieku w zależności od genotypu HTR1A rs6295 nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupą kontrolną (c) a badaną (d). Średnie wartości wieku były porównywalne dla genotypów GC, GG oraz CC. W grupie GC zaobserwowano nieznaczny wzrost średniego

wieku w grupie badanej względem kontrolnej, jednak różnica ta miała niewielką wartość. We wszystkich podgrupach odnotowano znaczną zmienność wieku uczestników (Rycina 10.2).



Rycina 10.1. Rozkład wieku uczestników w zależności od genotypu 5-HTTLPR w grupie kontrolnej (c) i grupie badanej (d)



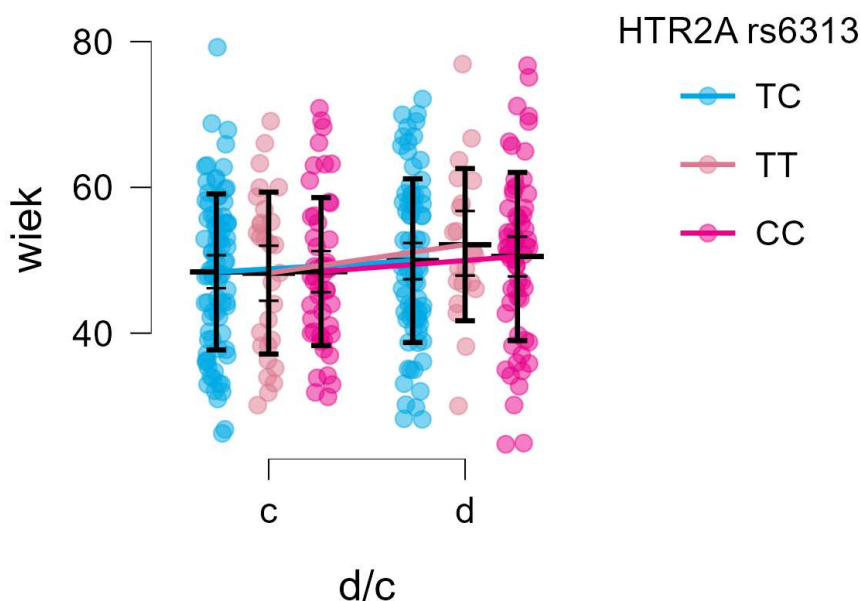
Rycina 10.2. Rozkład wieku uczestników w zależności od genotypu HTR1A rs6295 w grupie kontrolnej (c) i grupie badanej (d)

W badanej próbie najczęściej występował genotyp T/C polimorfizmu HTR2A rs6313 (49,69%). Genotyp C/C odnotowano u 34,47% uczestników, natomiast genotyp T/T występował najrzadziej i dotyczył 15,84% badanych. Rozkład genotypów wskazuje na dominację heterozygot w analizowanej grupie (Tabela 1.3).

Tabela 1.3. Rozkład genotypów HTR2A rs6313 w całej próbie

Genotyp / Genotype	Liczność / Count	Procent / Percentage
T/T	51	15,84%
T/C	160	49,69%
C/C	111	34,47%

Analiza rozkładu wieku w zależności od genotypu HTR2A rs6313 wykazała porównywalne wartości średnie wieku pomiędzy grupą kontrolną (c) a badaną (d). Dla wszystkich analizowanych genotypów (TC, TT i CC) obserwowano nieznaczną tendencję do wyższych wartości średniego wieku w grupie badanej. Jednocześnie odnotowano znaczny rozrzut wyników w obrębie poszczególnych podgrup, co wskazuje na dużą zmienność wieku uczestników badania (Rycina 10.3).



Rycina 10.3. Rozkład wieku uczestników w zależności od genotypu HTR2A rs6313 w grupie kontrolnej (c) i grupie badanej (d)

Przed przystąpieniem do porównań międzygrupowych sprawdzono, czy częstości genotypów każdego z analizowanych wariantów odpowiadały wartościom przewidywanym na podstawie częstości alleli. Ocenę przeprowadzono oddzielnie w grupie badanej i kontrolnej, wykorzystując założenia równowagi Hardy’ego–Weinberga.

Dla żadnego z trzech analizowanych wariantów nie uzyskano wartości p niższej niż 0,05. Dotyczyło to zarówno 5-HTTLPR, jak i HTR1A rs6295 oraz HTR2A rs6313 w obu grupach. Szczegółowe wartości statystyk przedstawiono w tabelach 2.1–2.3. Oznacza to, że rozkłady genotypów pozostawały zgodne z równowagą Hardy’ego–Weinberga, a liczebności obserwowane nie różniły się istotnie od wartości oczekiwanych.

Tabela 2.1. Równowaga Hardy’ego–Weinberga 5-HTTLPR w grupie badanej i kontrolnej

Grupa/Group	5-HTTLPR				
		Częstość genotypów/Genotype frequencies	Częstość alleli/Allele frequencies	χ^2	p Value
Grupa badana $n=159$	L/L	52	p allele freq (L) =0,59 q allele freq (S) =0,41	0,954	0,3288
	L/S	83			
	S/S	24			
Grupa kontrolna $n=163$	L/L	60	p allele freq (L) =0,62 q allele freq (S) =0,38	0,737	0,3907
	L/S	82			
	S/S	21			

Tabela 2.2. Równowaga Hardy’ego–Weinberga HTR1A rs6295 w grupie badanej i kontrolnej

Grupa/Group	HTR1A rs6295				
		Częstość genotypów/Genotype frequencies	Częstość alleli/Allele frequencies	χ^2	p Value
Grupa badana $n=159$	G/G	44	p allele freq (G) =0,53 q allele freq (C) =0,47	0,210	0,6462
	G/C	82			
	C/C	33			
Grupa kontrolna $n=163$	G/G	45	p allele freq (G) =0,53 q allele freq (C) =0,47	0,014	0,9064
	G/C	82			
	C/C	36			

Tabela 2.3. Równowaga Hardy’ego–Weinberga HTR2A rs6313 w grupie badanej i kontrolnej

Grupa/Group	HTR2A rs6313				
		Częstość genotypów/Genotype frequencies	Częstość alleli/Allele frequencies	χ^2	p Value
Grupa badana $n=159$	T/T	21	p allele freq (C) =0,63 q allele freq (T) =0,37	0,092	0,7615
	T/C	76			
	C/C	62			
Grupa kontrolna $n=163$	T/T	30	p allele freq (C) =0,56 q allele freq (T) =0,44	0,328	0,5667
	T/C	84			

Wyniki analizy nie wykazały, aby przynależność do grupy badanej lub kontrolnej była związana z rozkładem któregośkolwiek z trzech analizowanych polimorfizmów układu serotonergicznego. Porównania przeprowadzono zarówno na poziomie genotypów, jak i alleli, wykorzystując test chi-kwadrat (χ^2). Pozwoliło to ocenić, czy częstości poszczególnych wariantów genetycznych różniły się pomiędzy osobami z grupy badanej a uczestnikami grupy kontrolnej.

W odniesieniu do polimorfizmu 5-HTTLPR częstości genotypów L/L, L/S oraz S/S były zbliżone w obu analizowanych grupach. Uzyskana wartość statystyki $\chi^2 = 0,728$ przy $p = 0,6949$ nie wskazywała na istotne różnice w rozkładzie genotypów pomiędzy grupami. Podobny obraz uzyskano dla polimorfizmu HTR1A rs6295. Rozkład genotypów G/G, G/C i C/C nie różnił się istotnie pomiędzy grupą badaną a kontrolną, co potwierdził wynik testu $\chi^2 = 0,092$; $p = 0,9550$. Również analiza polimorfizmu HTR2A rs6313 nie ujawniła istotnego zróżnicowania częstości genotypów T/T, T/C i C/C pomiędzy porównywanymi grupami ($\chi^2 = 3,462$; $p = 0,1771$).

Zbieżne wyniki uzyskano w analizie częstości alleli. W przypadku 5-HTTLPR częstość allelu L wynosiła 58,81% w grupie badanej oraz 61,96% w grupie kontrolnej, natomiast częstość allelu S odpowiednio 41,19% i 38,04%. Różnice te nie były istotne statystycznie, o czym świadczy wynik $\chi^2 = 0,649$; $p = 0,420$. Dla polimorfizmu HTR1A rs6295 częstość allelu G wynosiła 53,46% w grupie badanej i 52,76% w grupie kontrolnej, natomiast allelu C odpowiednio 46,54% i 47,24%. Tak niewielkie różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($\chi^2 = 0,030$; $p = 0,862$). W przypadku HTR2A rs6313 w obu grupach częściej obserwowano allel C niż allel T. Porównanie częstości alleli pomiędzy grupą badaną i kontrolną wskazywało na pewne zróżnicowanie, jednak uzyskany wynik pozostawał powyżej przyjętego progu istotności statystycznej ($\chi^2 = 3,3295$; $p = 0,0680$). Nie można zatem uznać, że częstość alleli tego polimorfizmu była odmienna w porównywanych grupach.

Łącznie wyniki analiz genotypowych i allelicznych wskazują, że badane warianty 5-HTTLPR, HTR1A rs6295 oraz HTR2A rs6313 nie wykazywały istotnego związku z przynależnością do grupy badanej lub kontrolnej. W analizowanej próbie nie uzyskano zatem podstaw do uznania tych pojedynczych polimorfizmów za czynniki bezpośrednio związane z występowaniem zaburzeń lękowych. Szczegółowe liczebności, udziały procentowe oraz wartości statystyk testów χ^2 przedstawiono w tabelach 3.1–4.3.

Tabela 3.1 Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych polimorfizmów genu 5-HTTLPR pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)

	5-HTTLPR L/L	5-HTTLPR L/S	5-HTTLPR S/S	χ^2	p
Grupa badana	52	83	24	0,728	0,6949
%wiersza	32,70%	52,20%	15,10%		
Grupa kontrolna	60	82	21		
%wiersza	36,81%	50,31%	12,88%		

Tabela 3.2 Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych polimorfizmów genu HTR1A rs6295 pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)

	HTR1A rs6295 G/G	HTR1A rs6295 G/C	HTR1A rs6295 C/C	χ^2	<i>p</i>
Grupa badana	44	82	33	0,092	0,9550
%wiersza	27,67%	51,57%	20,76%		
Grupa kontrolna	45	82	36		
%wiersza	27,61%	50,31%	22,08%		

Tabela 3.3 Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych polimorfizmów genu HTR2A rs6313 pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)

	HTR2A rs6313 T/T	HTR2A rs6313 T/C	HTR2A rs6313 C/C	χ^2	<i>p</i>
Grupa badana	21	76	62	3,462	0,1771
%wiersza	13,21%	47,80%	38,99%		
Grupa kontrolna	30	84	49		
%wiersza	18,40%	51,53%	30,07%		

Tabela 4.1 Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych alleli genu 5-HTTLPR pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)

	5-HTTLPR L	5-HTTLPR S	χ^2	<i>p</i>
Grupa badana	187	131	0,649	0,420
%wiersza	58,81%	41,19%		
Grupa kontrolna	202	124		
%wiersza	61,96%	38,04%		

Tabela 4.2 Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych alleli genu HTR1A rs6295 pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)

	HTR1A rs6295 Allel G	HTR1A rs6295 Allel C	χ^2	<i>p</i>
Grupa badana	170	148	0,030	0,862
%wiersza	53,46%	46,54%		
Grupa kontrolna	172	154		
%wiersza	52,76%	47,24%		

Tabela 4.3 Porównanie częstości obserwowanych poszczególnych alleli genu HTR2A rs6313 pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test chi-kwadrat)

	HTR2A rs6313 Allel T	HTR2A rs6313 Allel C	χ^2	<i>p</i>
Grupa badana	118	200	3,3295	0,0680
%wiersza	37,11%	62,89%		
Grupa kontrolna	144	182		
%wiersza	44,17%	55,83%		

Analiza cech osobowości i poziomu lęku

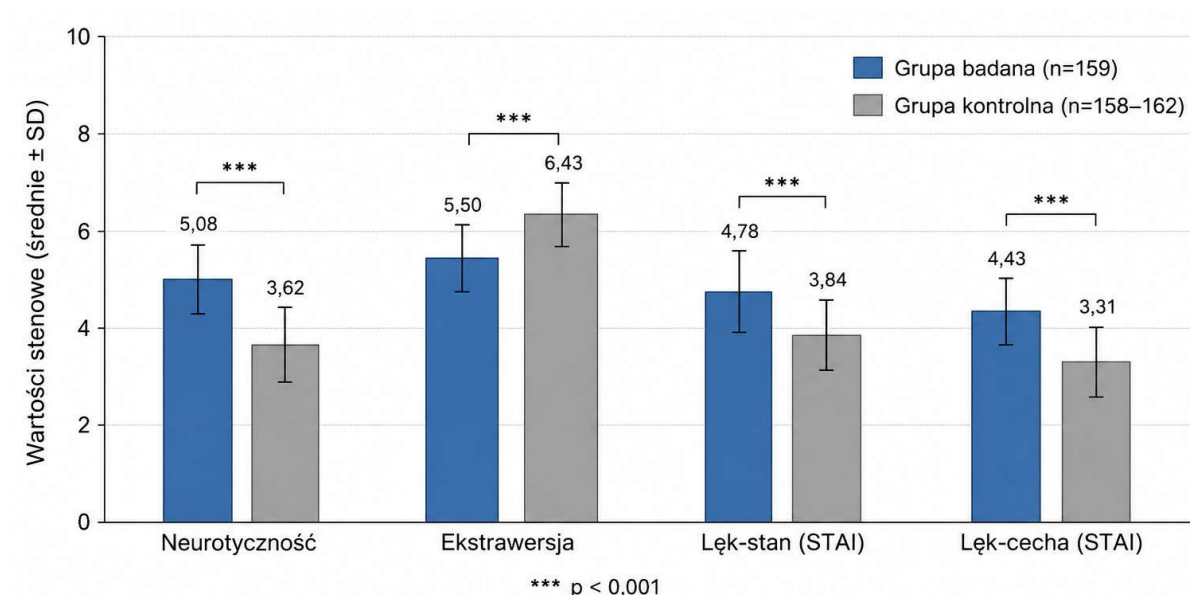
Tabela 5. Porównanie wyników cech osobowości w inwentarzach NEO-FFI i STAI pomiędzy grupą badaną a kontrolną (test U Manna–Whitneya)

NEO-FFI (sten) STAI (sten)	N bada	M bada	SD bada	N kont	M kont	SD kont	Z	p
neurotyczność	159	5,082	2,533	162	3,617	2,092	-5,250	0,00001
ekstrawersja	159	5,503	2,338	162	6,432	1,888	3,440	0,00058
otwartość na doświadczenie	159	5,623	2,140	162	5,432	2,064	-0,643	0,52028
ugodowość	159	7,277	1,852	162	7,167	2,092	-0,382	0,70254
sumienność	159	5,541	2,140	162	5,822	2,087	1,250	0,21131
L-STAN	159	4,780	1,973	158	3,835	1,689	-4,331	0,00002
L-CECHA	159	4,428	2,020	158	3,310	1,823	-5,133	0,00001

bada - grupa badana, kont - grupa kontrolna, Z - statystyka Z (standaryzowana), p - wartość p, N- liczebność,

M- średnia arytmetyczna, SD- odchylenie standardowe; na czerwono zaznaczono średnie dla zmiennych, dla których stwierdzono istotne różnice między grupami ($p < 0,001$).

Analiza wyników uzyskanych w kwestionariuszach NEO-FFI oraz STAI wykazała wyraźne różnice pomiędzy osobami z zaburzeniami lękowymi a uczestnikami grupy kontrolnej. Najbardziej widoczne były one w zakresie neurotyczności oraz obu wymiarów lęku ocenianych za pomocą STAI. Uczestnicy grupy badanej uzyskiwali wyższe wyniki neurotyczności, lęku-stanu oraz lęku-cechy niż osoby z grupy kontrolnej. Odmiennej zależności obserwowano dla ekstrawersji, której poziom był niższy w grupie pacjentów. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic dotyczących otwartości na doświadczenie, ugodowości ani sumienności, co wskazuje na porównywalne nasilenie tych cech w obu analizowanych grupach.



Rycina 11. Porównanie wybranych cech psychologicznych pomiędzy grupą pacjentów z zaburzeniami lękowymi a grupą kontrolną.

Na rycinie przedstawiono te zmienne psychologiczne, dla których uzyskano istotne różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną. W porównaniu z osobami zdrowymi pacjenci z zaburzeniami lękowymi osiągalili wyższe wyniki neurotyczności oraz obu wymiarów lęku mierzonego kwestionariuszem STAI. Jednocześnie charakteryzowali się niższym poziomem ekstrawersji. Uzyskany obraz jest zgodny z wynikami przedstawionymi w analizie statystycznej i wskazuje na odmienny profil psychologiczny osób należących do grupy klinicznej.

Analiza wariancji cech osobowości i wpływu polimorfizmów genetycznych oraz przynależności do grupy

Dwuczynnikowa analiza wariancji wykazała istotny wpływ przynależności do grupy na poziom neurotyczności ($F(1,315) = 21,716$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,064$). Niezależnie od analizowanego genotypu osoby należące do grupy badanej uzyskiwały wyższe wyniki neurotyczności niż uczestnicy grupy kontrolnej. Wielkość efektu wskazywała na umiarkowane znaczenie tego czynnika, a moc testu była bardzo wysoka (0,996).

Nie zaobserwowano natomiast wpływu polimorfizmu 5-HTTLPR na poziom neurotyczności ($F(2,315) = 0,135$; $p = 0,874$; $\eta^2 = 0,001$). Otrzymane wyniki wskazują, że osoby posiadające genotypy L/L, L/S oraz S/S nie różniły się pod względem nasilenia tej cechy osobowości. Również analiza interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem nie wykazała istotnych zależności ($F(2,315) = 0,456$; $p = 0,634$; $\eta^2 = 0,003$), co sugeruje, że obserwowane różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną miały podobny charakter we wszystkich analizowanych wariantach genetycznych.

Przegląd wartości średnich wskazywał na pewne zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi podgrupami, jednak różnice te były niewielkie i nie znalazły potwierdzenia w analizie statystycznej. Oznacza to, że zmienność poziomu neurotyczności była związana przede wszystkim z przynależnością do grupy klinicznej, a nie z obecnością określonego wariantu polimorfizmu 5-HTTLPR.

Podsumowując, neurotyczność pozostawała istotnie powiązana ze statusem klinicznym badanych osób, natomiast nie wykazano związku tej cechy z polimorfizmem 5-HTTLPR ani z interakcją pomiędzy genotypem i przynależnością do grupy.

Tabela 6.1 Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla neurotyczności z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR

	N	M	SD	ANOVA						
				Całościowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa = 0,05)
grupa kontrolna L/L	60	3,833	2,226	6,580 (0,000008)	Wyraz wolny	1	828,503	0,000000	0,725	1,000
grupa kontrolna S/S	21	3,571	1,434							
grupa kontrolna L/S	81	3,469	2,139		grupa badana/ grupa kontrolna	1	21,716	0,000005	0,064	0,996
grupa badana L/L	52	5,019	2,623		5-HTTLPR	2	0,135	0,873818	0,001	0,071
grupa badana S/S	24	4,875	2,290		grupa badana/ grupa kontrolna *5-HTTLPR	2	0,456	0,634479	0,003	0,124
grupa badana L/S	83	5,181	2,567		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p -wartość p , Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji wskazały na istotny związek pomiędzy przynależnością do grupy a poziomem ekstrawersji ($F(1,315) = 9,383$; $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,029$). Uczestnicy grupy kontrolnej osiągalni wyższe wyniki ekstrawersji niż osoby należące do grupy badanej. Chociaż wielkość efektu była niewielka, wysoka moc testu (0,863) potwierdza stabilność uzyskanego wyniku.

Nie wykazano natomiast, aby wariant polimorfizmu 5-HTTLPR był związany z poziomem ekstrawersji ($F(2,315) = 0,886$; $p = 0,413$; $\eta^2 = 0,006$). Oznacza to, że wartości tej cechy były porównywalne u osób posiadających genotypy L/L, L/S oraz S/S. Udział badanego polimorfizmu w wyjaśnianiu zmienności ekstrawersji był znikomy, a moc testu pozostawała niska (0,202).

Podobny obraz uzyskano w analizie interakcji pomiędzy genotypem a przynależnością do grupy. Nie stwierdzono istotnego efektu interakcyjnego ($F(2,315) = 0,902$; $p = 0,407$; $\eta^2 = 0,006$), co wskazuje, że różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną utrzymywały się w podobnym stopniu niezależnie od analizowanego genotypu. Wielkość efektu była bardzo mała, a moc testu wyniosła 0,205. Wprawdzie najwyższe średnie wartości ekstrawersji obserwowano

w grupie kontrolnej wśród osób z genotypem L/S ($M = 6,481$; $SD = 1,892$), natomiast najniższe w grupie badanej wśród nosicieli genotypu S/S ($M = 5,417$; $SD = 2,165$), jednak różnice pomiędzy poszczególnymi wariantami genetycznymi nie znalazły potwierdzenia w analizie statystycznej.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że poziom ekstrawersji był związany przede wszystkim z przynależnością do grupy klinicznej, natomiast nie wykazano wpływu polimorfizmu 5-HTTLPR ani jego interakcji z przynależnością do grupy na nasilenie tej cechy osobowości.

Tabela 6.2. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ekstrawersji z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa = 0,05)
grupa kontrolna L/L	60	6,450	1,899	3,754 (0,002571)	Wyraz wolny	1	1890,305	0,000001	0,857	1,000
grupa kontrolna S/S	21	6,190	1,914							
grupa kontrolna L/S	81	6,481	1,892		grupa badana/ grupa kontrolna	1	9,383	0,002378	0,029	0,863
grupa badana L/L	52	5,923	2,325		5-HTTLPR	2	0,886	0,413395	0,006	0,202
grupa badana S/S	24	5,417	2,165		grupa badana/ grupa kontrolna *5-HTTLPR	2	0,902	0,406832	0,006	0,205
grupa badana L/S	83	5,265	2,384		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 6.3 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny związku pomiędzy przynależnością do grupy, polimorfizmem 5-HTTLPR oraz poziomem otwartości na doświadczenie.

Uzyskane wyniki nie wskazują na istotny wpływ żadnego z analizowanych czynników na poziom tej cechy osobowości. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną ($F(1,315) = 0,531$; $p = 0,467$; $\eta^2 = 0,002$), co sugeruje, że osoby z zaburzeniami lękowymi oraz

uczestnicy grupy kontrolnej osiągnęli porównywalne wyniki w zakresie otwartości na doświadczenie. Wielkość efektu była bardzo mała, a moc testu niska (0,112), co dodatkowo wskazuje na marginalne znaczenie przynależności do grupy dla zmienności tej cechy.

Również analiza uwzględniająca polimorfizm 5-HTTLPR nie wykazała istotnych zależności ($F(2,315) = 0,082$; $p = 0,922$; $\eta^2 = 0,001$). Oznacza to, że poziom otwartości na doświadczenie pozostawał podobny u osób posiadających genotypy L/L, L/S oraz S/S. Zaobserwowana wielkość efektu była praktycznie zerowa, a moc testu wyniosła 0,062, co nie daje podstaw do wnioskowania o związku badanego polimorfizmu z analizowaną cechą osobowości.

Nie odnotowano także istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem 5-HTTLPR ($F(2,315) = 0,093$; $p = 0,911$; $\eta^2 = 0,001$). Wynik ten wskazuje, że zależności pomiędzy genotypem a poziomem otwartości na doświadczenie miały podobny charakter zarówno w grupie osób z zaburzeniami lękowymi, jak i w grupie kontrolnej. Wielkość efektu interakcji była pomijalna, a uzyskana moc statystyczna pozostawała bardzo niska (0,064).

Analiza wartości średnich wykazała jedynie niewielkie różnice pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Najwyższy średni poziom otwartości na doświadczenie odnotowano w grupie badanej wśród osób z genotypem L/S ($M = 5,699$; $SD = 2,163$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej wśród nosicieli genotypu S/S ($M = 5,333$; $SD = 2,106$). Rozpiętość uzyskanych wartości była jednak niewielka, a obserwowane różnice nie znalazły potwierdzenia w przeprowadzonych analizach statystycznych.

Wyniki te sugerują, że otwartość na doświadczenie była stosunkowo stabilną cechą w badanej próbie i nie pozostawała w istotnym związku ani z obecnością zaburzeń lękowych, ani z analizowanym polimorfizmem 5-HTTLPR. Nie zaobserwowano również, aby wpływ genotypu różnił się pomiędzy grupą badaną a kontrolną. Uzyskane rezultaty nie dostarczają zatem przesłanek wskazujących na istotną rolę badanego wariantu genetycznego w kształtowaniu poziomu otwartości na doświadczenie.

Tabela 6.3. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla otwartości na doświadczenie z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa =0,05)
grupa kontrolna L/L	60	5,450	1,899	0,198 (0,963306)	Wyraz wolny	1	1634,358	0,000001	0,838	1,000
grupa kontrolna S/S	21	5,333	2,106							
grupa kontrolna L/S	81	5,444	2,191		grupa badana/ grupa kontrolna	1	0,531	0,466530	0,002	0,112
grupa badana L/L	52	5,500	2,005		5-HTTLPR	2	0,082	0,921682	0,001	0,062
grupa badana S/S	24	5,625	2,410		grupa badana/ grupa kontrolna *5-HTTLPR	2	0,093	0,911201	0,001	0,064
grupa badana L/S	83	5,699	2,163		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 6.4 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) dotyczącej zależności pomiędzy przynależnością do grupy, polimorfizmem 5-HTTLPR oraz poziomem ugodowości.

Najważniejszym wynikiem przeprowadzonej analizy było stwierdzenie istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem 5-HTTLPR ($F(2,315) = 4,889$; $p = 0,008$; $\eta^2 = 0,030$). Choć wielkość efektu była niewielka, moc testu osiągnęła zadowalający poziom (0,802), co zwiększa wiarygodność uzyskanego wyniku. Oznacza to, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem ugodowości nie była jednakowa w grupie badanej i kontrolnej, lecz zmieniała się w zależności od przynależności do jednej z analizowanych grup.

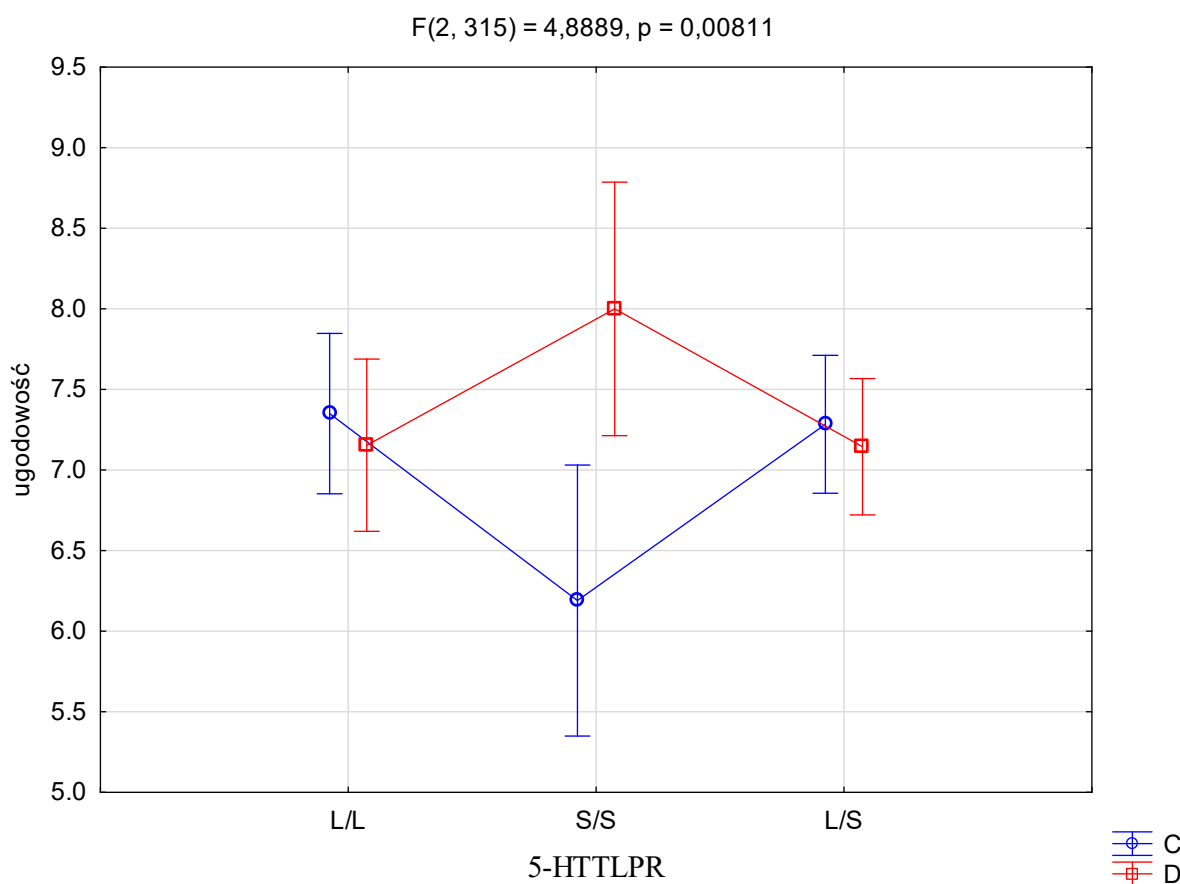
Analiza średnich wskazuje, że największe różnice obserwowano wśród osób posiadających genotyp S/S. W grupie badanej uczestnicy z tym genotypem osiągnęli najwyższe wyniki ugodowości ($M = 8,000$; $SD = 1,911$), natomiast w grupie kontrolnej średnia wartość tej cechy była wyraźnie niższa ($M = 6,190$; $SD = 2,272$). W przypadku genotypów L/L oraz L/S różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną były znacznie mniej nasilone. Wyniki te sugerują, że znaczenie genotypu S/S dla poziomu ugodowości może być odmienne w zależności od statusu

klinicznego badanych osób. Nie wykazano natomiast istotnego efektu głównego przynależności do grupy ($F(1,315) = 3,786$; $p = 0,053$; $\eta^2 = 0,012$). Warto jednak zauważyć, że uzyskana wartość p była bliska przyjętemu progowi istotności statystycznej, co może wskazywać na tendencję do występowania różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Wielkość efektu pozostawała niewielka, a moc testu umiarkowana (0,492). Również sam polimorfizm 5-HTTLPR nie wykazał istotnego związku z poziomem ugodowości ($F(2,315) = 0,103$; $p = 0,902$; $\eta^2 = 0,001$). Oznacza to, że przy analizie całej badanej próby osoby posiadające genotypy L/L, L/S oraz S/S nie różniły się istotnie pod względem nasilenia tej cechy osobowości. Zarówno wielkość efektu, jak i moc testu były bardzo niskie (0,066), co wskazuje na marginalne znaczenie samego badanego polimorfizmu. Uzyskane wyniki sugerują zatem, że poziom ugodowości nie był bezpośrednio związany ani z przynależnością do grupy, ani z samym polimorfizmem 5-HTTLPR. Istotne znaczenie miało natomiast współwystępowanie tych czynników. Oznacza to, że zależność pomiędzy genotypem a ugodowością może przyjmować odmienny charakter u osób z zaburzeniami lękowymi i u uczestników grupy kontrolnej, co znajduje odzwierciedlenie w wykazanym efekcie interakcyjnym.

Tabela 6.4. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ugodowości z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa = 0,05)
grupa kontrolna L/L	60	7,350	2,082	2,028 (0,074418)	Wyraz wolny	1	3240,805	0,000001	0,911	1,000
grupa kontrolna S/S	21	6,190	2,272							
grupa kontrolna L/S	81	7,284	2,008		grupa badana/ grupa kontrolna	1	3,786	0,052558	0,012	0,492
grupa badana L/L	52	7,154	1,903		5-HTTLPR	2	0,103	0,902341	0,001	0,066
grupa badana S/S	24	8,000	1,911		grupa badana/ grupa kontrolna *5-HTTLPR	2	4,889	0,008111	0,030	0,802
grupa badana L/S	83	7,145	1,775		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p , Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).



Rycina 12. Interakcja pomiędzy polimorfizmem 5-HTTLPR a przynależnością do grupy w odniesieniu do ugodowości

W celu szczegółowej interpretacji istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem 5-HTTLPR dla ugodowości przeprowadzono analizę porównań post hoc z wykorzystaniem testu NIR (najmniejszej istotnej różnicy; Tabela 6.4a). Analiza wykazała, że najbardziej wyraźne różnice dotyczyły osób z genotypem S/S. W grupie badanej osoby z tym genotypem uzyskiwały najwyższe wyniki ugodowości ($M = 8,000$; $SD = 1,911$), podczas gdy w grupie kontrolnej średni poziom ugodowości był w tej podgrupie istotnie niższy ($M = 6,190$; $SD = 2,272$). Pozostałe porównania między analizowanymi podgrupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$). Uzyskane wyniki wskazują, że efekt interakcji wiązał się przede wszystkim z wyższym poziomem ugodowości w grupie badanej wśród osób z genotypem S/S polimorfizmu 5-HTTLPR.

Tabela 6.4a. Wyniki testu post hoc NIR (najmniejszej istotnej różnicy) dla ugodowości w podgrupach wyodrębnionych ze względu na przynależność do grupy i genotyp 5-HTTLPR

Nr podkl.	d/c	5HTT	{1} 7,3500	{2} 6,1905	{3} 7,2840	{4} 7,1538	{5} 8,0000	{6} 7,1446
1	c	L/L		0,020175	0,843186	0,597464	0,170399	0,536407
2	c	S/S	0,020175		0,023283	0,058035	0,002167	0,046987
3	c	L/S	0,843186	0,023283		0,708790	0,116707	0,648989
4	d	L/L	0,597464	0,058035	0,708790		0,080978	0,978672
5	d	S/S	0,170399	0,002167	0,116707	0,080978		0,060425
6	d	L/S	0,536407	0,046987	0,648989	0,978672	0,060425	

Kolorem zaznaczono porównania istotne statystycznie ($p < 0,05$).

Tabela 6.5 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny zależności pomiędzy przynależnością do grupy, polimorfizmem 5-HTTLPR oraz poziomem sumienności. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic w poziomie sumienności pomiędzy osobami z grupy badanej i kontrolnej ($F(1,316) = 0,914$; $p = 0,340$; $\eta^2 = 0,003$). Uzyskane wyniki wskazują, że obecność zaburzeń lękowych nie była związana ze zmianą poziomu tej cechy osobowości w badanej próbie. Wielkość efektu była bardzo mała, a moc statystyczna testu niska (0,159), co świadczy o niewielkim znaczeniu przynależności do grupy dla zróżnicowania wyników sumienności.

Nie stwierdzono również istotnego wpływu polimorfizmu 5-HTTLPR na poziom sumienności ($F(2,316) = 0,468$; $p = 0,627$; $\eta^2 = 0,003$). Oznacza to, że osoby posiadające genotypy L/L, L/S oraz S/S osiągały zbliżone wyniki w zakresie tej cechy. Zaobserwowana wielkość efektu była minimalna, co nie daje podstaw do przypuszczeń o istotnym związku pomiędzy analizowanym wariantem genetycznym a poziomem sumienności. Podobnie analiza interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem 5-HTTLPR nie wykazała istotnych zależności ($F(2,316) = 0,444$; $p = 0,642$; $\eta^2 = 0,003$). Wynik ten sugeruje, że relacja pomiędzy genotypem a poziomem sumienności miała podobny charakter zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej. Wielkość efektu interakcyjnego była znikoma, a moc statystyczna testu osiągnęła niski poziom (0,122). Analiza wartości średnich wskazywała jedynie na niewielkie różnice pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Najwyższy poziom sumienności obserwowano w grupie kontrolnej wśród osób posiadających genotyp L/L ($M = 6,117$; $SD = 2,278$), natomiast najniższy w grupie badanej wśród nosicieli genotypu L/S ($M = 5,518$; $SD = 2,297$). Rozbieżności te były jednak niewielkie i nie znalazły potwierdzenia w przeprowadzonych analizach statystycznych.

Uzyskane wyniki wskazują, że poziom sumienności pozostawał względnie stabilny niezależnie od przynależności do grupy oraz badanego polimorfizmu. Nie stwierdzono ani bezpośredniego wpływu 5-HTTLPR na tę cechę osobowości, ani odmiennego wzorca zależności w grupie osób z zaburzeniami lękowymi i w grupie kontrolnej. W badanej próbie nie uzyskano zatem przesłanek sugerujących istotny udział analizowanego wariantu genetycznego w kształtowaniu poziomu sumienności.

Tabela 6.5. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla sumienności z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa =0,05)
grupa kontrolna L/L	60	6,117	2,278	0,664 (0,651106)	Wyraz wolny	1	1735,535	0,000001	0,846	1,000
grupa kontrolna S/S	21	5,714	2,327							
grupa kontrolna L/S	82	5,634	1,869		grupa badana/ grupa kontrolna	1	0,914	0,339819	0,003	0,159
grupa badana L/L	52	5,538	1,925		5-HTTLPR	2	0,468	0,626724	0,003	0,126
grupa badana S/S	24	5,625	2,102		grupa badana/ grupa kontrolna *5-HTTLPR	2	0,444	0,642139	0,003	0,122
grupa badana L/S	83	5,518	2,297		Błąd	316				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 6.6 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) oceniającej związek pomiędzy przynależnością do grupy, polimorfizmem 5-HTTLPR oraz poziomem lęku jako stanu. Przeprowadzona analiza wykazała, że poziom lęku jako stanu był istotnie związany z przynależnością do grupy ($F(1,311) = 13,582$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,042$). Osoby z grupy badanej uzyskiwały wyższe wyniki niż uczestnicy grupy kontrolnej, co wskazuje na większe nasilenie aktualnie przeżywanego lęku. Wielkość efektu była niewielka, jednak bardzo wysoka moc testu (0,957) świadczy o dużej wiarygodności uzyskanego wyniku i potwierdza stabilność obserwowanej zależności.

Nie wykazano natomiast istotnego wpływu polimorfizmu 5-HTTLPR na poziom lęku jako stanu ($F(2,311) = 1,114$; $p = 0,329$; $\eta^2 = 0,007$). Oznacza to, że osoby posiadające genotypy L/L, L/S oraz S/S nie różniły się istotnie pod względem nasilenia aktualnie odczuwanego lęku. Zaobserwowana wielkość efektu była bardzo mała, a moc statystyczna testu pozostawała niska (0,245), co nie wskazuje na istotny udział badanego polimorfizmu w kształtowaniu tej zmiennej. Podobny obraz uzyskano w analizie interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a

polimorfizmem 5-HTTLPR. Nie stwierdzono istotnego efektu interakcyjnego ($F(2,311) = 0,107$; $p = 0,898$; $\eta^2 = 0,001$), co sugeruje, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem lęku jako stanu miała podobny charakter zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Wielkość efektu interakcji była pomijalna, a moc statystyczna bardzo niska (0,066). Analiza wartości średnich wskazuje, że najwyższe nasilenie lęku jako stanu obserwowano w grupie badanej wśród osób posiadających genotyp S/S ($M = 5,000$; $SD = 1,794$), natomiast najniższe w grupie kontrolnej u osób z genotypem L/L ($M = 3,700$; $SD = 1,660$). Różnice te odzwierciedlają przede wszystkim wpływ przynależności do grupy, natomiast nie tworzą spójnego wzorca zależnego od analizowanego wariantu genetycznego.

Uzyskane wyniki wskazują zatem, że poziom lęku jako stanu był związany głównie z obecnością zaburzeń lękowych, natomiast nie pozostawał w istotnym związku z polimorfizmem 5-HTTLPR. Nie stwierdzono również, aby wpływ badanego wariantu genetycznego różnił się pomiędzy grupą badaną i kontrolną, co dodatkowo potwierdza brak istotnej interakcji pomiędzy analizowanymi czynnikami.

Tabela 6.6. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako stanu z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa = 0,05)
grupa kontrolna L/L	60	3,700	1,660	4,644 (0,000420)	Wyraz wolny	1	1351,110	0,000001	0,813	1,000
grupa kontrolna S/S	21	4,286	1,736							
grupa kontrolna L/S	77	3,818	1,699		grupa badana/ grupa kontrolna	1	13,582	0,000269	0,042	0,957
grupa badana L/L	52	4,615	2,125		5-HTTLPR	2	1,114	0,329469	0,007	0,245
grupa badana S/S	24	5,000	1,794		grupa badana/ grupa kontrolna *5-HTTLPR	2	0,107	0,898148	0,001	0,066
grupa badana L/S	83	4,819	1,939		Błąd	311				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 6.7 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny związku pomiędzy przynależnością do grupy, polimorfizmem 5-HTTLPR oraz poziomem lęku jako cechy. Analiza miała na celu określenie, czy różnice w nasileniu względnie trwałej skłonności do reagowania lękiem mogą być związane zarówno z obecnością zaburzeń lękowych, jak i z analizowanym wariantem genetycznym.

Uzyskane wyniki wykazały istotny efekt główny przynależności do grupy ($F(1,311) = 17,935$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,055$). Osoby należące do grupy badanej osiągały wyższe wyniki lęku jako cechy niż uczestnicy grupy kontrolnej, co wskazuje na większą tendencję do przeżywania lęku jako względnie trwałej właściwości funkcjonowania psychicznego. Wielkość efektu można określić jako niewielką do umiarkowanej, natomiast bardzo wysoka moc statystyczna testu (0,988) świadczy o dużej stabilności i wiarygodności uzyskanego wyniku. Otrzymane rezultaty pozostają zgodne z kliniczną charakterystyką badanej grupy i potwierdzają, że osoby z zaburzeniami lękowymi wykazują wyższy poziom lęku dyspozycyjnego niż osoby zdrowe.

Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu polimorfizmu 5-HTTLPR na poziom lęku jako cechy ($F(2,311) = 0,234$; $p = 0,791$; $\eta^2 = 0,002$). Oznacza to, że osoby posiadające genotypy L/L, L/S oraz S/S nie różniły się istotnie pod względem nasilenia tej cechy. Wielkość efektu była znikoma, a moc statystyczna testu bardzo niska (0,087), co wskazuje, że analizowany wariant genetyczny wyjaśniał jedynie marginalną część obserwowanej zmienności wyników.

Również analiza interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem 5-HTTLPR nie wykazała istotnych zależności ($F(2,311) = 0,142$; $p = 0,868$; $\eta^2 = 0,001$). Uzyskany wynik sugeruje, że relacja pomiędzy genotypem a poziomem lęku jako cechy miała podobny charakter zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Innymi słowy, nie zaobserwowano, aby wpływ badanego wariantu genetycznego był odmienny u osób z zaburzeniami lękowymi w porównaniu z osobami zdrowymi. Wielkość efektu interakcji była pomijalna, a moc statystyczna testu pozostawała bardzo niska (0,072).

Analiza wartości średnich wykazała pewne różnice pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Najwyższy poziom lęku jako cechy odnotowano w grupie badanej wśród osób posiadających genotyp L/L ($M = 4,481$; $SD = 2,091$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej u osób z genotypem L/S ($M = 3,247$; $SD = 1,800$). Różnice te odzwierciedlały przede wszystkim wpływ przynależności do grupy, natomiast nie tworzyły spójnego wzorca zależnego od analizowanego polimorfizmu. W obrębie poszczególnych genotypów wartości średnich pozostawały bowiem stosunkowo zbliżone, co znajduje potwierdzenie w braku istotnego efektu głównego wariantu genetycznego.

Uzyskane wyniki wskazują zatem, że poziom lęku jako cechy był przede wszystkim związany z obecnością zaburzeń lękowych, a nie z analizowanym polimorfizmem 5-HTTLPR. Nie stwierdzono również, aby wpływ genotypu różnił się pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Otrzymane rezultaty sugerują, że w badanej próbie wariant 5-HTTLPR nie stanowił istotnego czynnika różnicującego nasilenie lęku dyspozycyjnego, podczas gdy przynależność do grupy klinicznej pozostawała wyraźnie związana z podwyższonym poziomem tej cechy.

Tabela 6.7. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako cechy z uwzględnieniem polimorfizmu 5-HTTLPR

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa =0,05)
grupa kontrolna L/L	60	3,283	1,805	5,431 (0,000083)	Wyraz wolny	1	980,014	0,000001	0,759	1,000
grupa kontrolna S/S	21	3,619	2,012							
grupa kontrolna L/S	77	3,247	1,800		grupa badana/ grupa kontrolna	1	17,935	0,000030	0,055	0,988
grupa badana L/L	52	4,481	2,091		5-HTTLPR	2	0,234	0,791245	0,002	0,087
grupa badana S/S	24	4,458	1,888		grupa badana/ grupa kontrolna *5-HTTLPR	2	0,142	0,867676	0,001	0,072
grupa badana L/S	83	4,386	2,035		Błąd	311				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 7.1 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny związku pomiędzy przynależnością do grupy, polimorfizmem HTR1A rs6295 oraz poziomem neurotyczności. Analiza miała na celu określenie, czy nasilenie tej cechy osobowości pozostaje związane zarówno z obecnością zaburzeń lękowych, jak i z analizowanym wariantem genu receptora serotoninowego 5-HT1A.

Przeprowadzona analiza wykazała istotny efekt główny przynależności do grupy ($F(1,315) = 28,134$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,082$). Osoby należące do grupy badanej osiągały wyższe wyniki neurotyczności niż uczestnicy grupy kontrolnej, niezależnie od posiadanego genotypu. Wielkość efektu można uznać za umiarkowaną, natomiast moc statystyczna testu osiągnęła wartość 1,000, co wskazuje na bardzo wysoką wiarygodność uzyskanego wyniku. Otrzymane rezultaty są zgodne z charakterystyką kliniczną badanej grupy i potwierdzają, że neurotyczność stanowi jedną z cech silniej związanych z występowaniem zaburzeń lękowych.

Nie wykazano natomiast istotnego wpływu polimorfizmu HTR1A rs6295 na poziom neurotyczności ($F(2,315) = 0,647$; $p = 0,524$; $\eta^2 = 0,004$). Oznacza to, że osoby posiadające genotypy GC, GG oraz CC nie różniły się istotnie pod względem nasilenia tej cechy osobowości. Wielkość efektu była bardzo mała, a moc testu niska (0,158), co wskazuje, że analizowany polimorfizm wyjaśniał jedynie marginalną część obserwowanej zmienności wyników.

Również analiza interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR1A rs6295 nie wykazała istotnych zależności ($F(2,315) = 0,544$; $p = 0,581$; $\eta^2 = 0,003$). Uzyskany wynik sugeruje, że relacja pomiędzy genotypem a poziomem neurotyczności miała podobny charakter zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Innymi słowy, nie zaobserwowano, aby znaczenie badanego wariantu genetycznego różniło się pomiędzy osobami z zaburzeniami lękowymi a uczestnikami grupy kontrolnej. Wielkość efektu interakcji była znikoma, a moc statystyczna testu wyniosła 0,140.

Analiza wartości średnich wykazała, że najwyższy poziom neurotyczności odnotowano w grupie badanej wśród osób posiadających genotyp GC ($M = 5,220$; $SD = 2,620$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej u osób z genotypem CC ($M = 3,167$; $SD = 2,021$).

Zaobserwowane różnice odzwierciedlały przede wszystkim wpływ przynależności do grupy, podczas gdy pomiędzy poszczególnymi wariantami genotypowymi nie występował wyraźny i spójny wzorzec zależności. Znajduje to potwierdzenie w braku istotnego efektu głównego polimorfizmu oraz braku efektu interakcyjnego.

Uzyskane wyniki wskazują zatem, że poziom neurotyczności był przede wszystkim związany z przynależnością do grupy klinicznej, natomiast nie pozostawał w istotnym związku z polimorfizmem HTR1A rs6295. Nie stwierdzono również, aby wpływ analizowanego wariantu genetycznego na neurotyczność różnił się pomiędzy grupą badaną i kontrolną. W badanej próbie nie uzyskano zatem przesłanek wskazujących na istotną rolę polimorfizmu HTR1A rs6295 w kształtowaniu poziomu neurotyczności.

Tabela 7.1. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla neurotyczności z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa =0,05)
grupa kontrolna GC	82	3,707	2,105	6,847 (0,000004)	Wyraz wolny	1	961,173	0,000001	0,753	1,000
grupa kontrolna GG	44	3,818	2,116							
grupa kontrolna CC	36	3,167	2,021		grupa badana/ grupa kontrolna	1	28,134	0,000001	0,082	1,000
grupa badana GC	82	5,220	2,620		HTR1A rs6295	2	0,647	0,524177	0,004	0,158
grupa badana GG	44	4,886	2,223		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR1A rs6295	2	0,544	0,580975	0,003	0,140
grupa badana CC	33	5,000	2,750		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 7.2 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) oceniającej zależności pomiędzy przynależnością do grupy, polimorfizmem HTR1A rs6295 oraz poziomem ekstrawersji. Analiza wykazała istotne różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną ($F(1,315) = 13,214$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,040$). Uczestnicy grupy kontrolnej uzyskiwali wyższe wyniki ekstrawersji niż osoby z zaburzeniami lękowymi. Chociaż wielkość efektu była niewielka, wysoka moc statystyczna testu (0,952) wskazuje na dużą stabilność uzyskanego wyniku.

Nie zaobserwowano natomiast związku pomiędzy polimorfizmem HTR1A rs6295 a poziomem ekstrawersji ($F(2,315) = 0,953$; $p = 0,387$; $\eta^2 = 0,006$). Oznacza to, że średnie wartości tej cechy były zbliżone u osób posiadających genotypy GC, GG oraz CC. Udział badanego wariantu genetycznego w wyjaśnianiu zmienności ekstrawersji był niewielki.

Również analiza interakcji nie wykazała istotnych zależności ($F(2,315) = 0,668$; $p = 0,513$; $\eta^2 = 0,004$). Wynik ten sugeruje, że obserwowane różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną występowały w podobnym stopniu niezależnie od analizowanego genotypu.

Najwyższe wartości ekstrawersji odnotowano w grupie kontrolnej wśród osób z genotypem GC ($M = 6,634$; $SD = 1,915$), natomiast najniższe w grupie badanej u osób z genotypem CC ($M = 5,091$; $SD = 2,529$). Układ średnich wskazuje jednak przede wszystkim na wpływ przynależności do grupy, a nie na znaczenie samego polimorfizmu.

Uzyskane wyniki sugerują, że ekstrawersja pozostaje związana głównie ze statusem klinicznym badanych osób. Nie uzyskano natomiast przesłanek wskazujących na istotny wpływ polimorfizmu HTR1A rs6295 ani na odmienne działanie tego wariantu genetycznego w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela 7.2. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ekstrawersji z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa = 0,05)
grupa kontrolna GC	82	6,634	1,915	3,705 (0,002843)	Wyraz wolny	1	2172,563	0,000001	0,873	1,000
grupa kontrolna GG	44	6,159	1,904							
grupa kontrolna CC	36	6,306	1,802		grupa badana/ grupa kontrolna	1	13,214	0,000324	0,040	0,952
grupa badana GC	82	5,585	2,398		HTR1A rs6295	2	0,953	0,386633	0,006	0,215
grupa badana GG	44	5,659	2,079		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR1A rs6295	2	0,668	0,513205	0,004	0,162
grupa badana CC	33	5,091	2,529		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 7.3 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) oceniającej zależności pomiędzy przynależnością do grupy, polimorfizmem HTR1A rs6295 oraz poziomem otwartości na doświadczenie.

Najbardziej istotnym wynikiem przeprowadzonej analizy było wykazanie statystycznie istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR1A rs6295 ($F(2,315) = 5,304$; $p = 0,005$; $\eta^2 = 0,033$). Choć wielkość efektu była niewielka, wysoka moc statystyczna testu (0,835) wskazuje na dobrą wiarygodność uzyskanego rezultatu. Oznacza to, że zależność pomiędzy genotypem HTR1A rs6295 a poziomem otwartości na doświadczenie nie była jednakowa w obu analizowanych grupach, lecz zmieniała się w zależności od statusu klinicznego badanych osób.

Analiza wartości średnich wskazuje na wyraźnie odmienny wzorzec zależności pomiędzy grupami. W grupie kontrolnej najniższe wyniki otwartości na doświadczenie obserwowano u osób posiadających genotyp GG ($M = 4,659$; $SD = 2,199$), podczas gdy w grupie badanej osoby z tym samym genotypem osiągały jedne z najwyższych wartości tej cechy ($M = 5,955$; $SD = 2,261$). Podobny kierunek zależności obserwowano dla genotypu CC, którego nosiciele uzyskiwali wyższe wyniki w grupie badanej ($M = 5,909$; $SD = 1,926$) niż w grupie kontrolnej ($M = 5,528$; $SD = 2,021$). Odmienny obraz uzyskano natomiast dla genotypu GC. W tym przypadku wyższe średnie wartości odnotowano w grupie kontrolnej ($M = 5,805$; $SD = 1,914$), podczas gdy w grupie badanej poziom otwartości był nieco niższy ($M = 5,329$; $SD = 2,138$).

Wyniki te wskazują, że kierunek zależności pomiędzy genotypem a poziomem otwartości na doświadczenie nie był jednolity. Poszczególne warianty genetyczne wykazywały odmienne wzorce średnich w grupie badanej i kontrolnej, co znalazło odzwierciedlenie w istotnym efekcie interakcyjnym. Sugeruje to, że potencjalny związek pomiędzy polimorfizmem HTR1A rs6295 a badaną cechą osobowości może ujawniać się dopiero po uwzględnieniu przynależności do grupy.

Nie wykazano natomiast istotnego efektu głównego przynależności do grupy ($F(1,315) = 2,619$; $p = 0,107$; $\eta^2 = 0,008$). Oznacza to, że przy analizie całej próby osoby z grupy badanej i kontrolnej nie różniły się istotnie poziomem otwartości na doświadczenie. Wielkość efektu była niewielka, a moc statystyczna testu umiarkowanie niska (0,365).

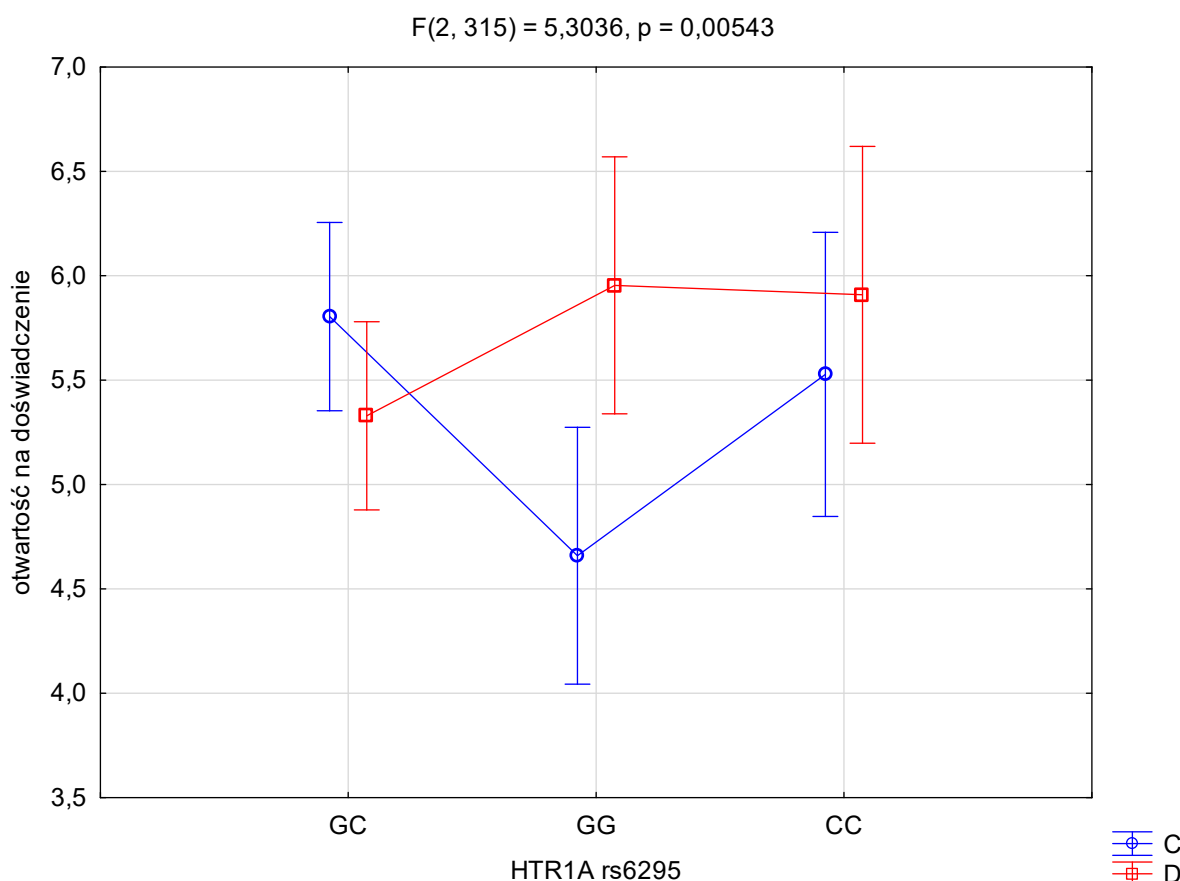
Podobnie nie stwierdzono istotnego efektu głównego polimorfizmu HTR1A rs6295 ($F(2,315) = 0,819$; $p = 0,442$; $\eta^2 = 0,005$). Poziom otwartości na doświadczenie był zbliżony u osób posiadających genotypy GC, GG oraz CC, a obserwowana wielkość efektu pozostawała bardzo mała. Moc statystyczna testu wyniosła 0,190.

Uzyskane wyniki wskazują zatem, że ani przynależność do grupy, ani sam polimorfizm HTR1A rs6295 nie były niezależnie związane z poziomem otwartości na doświadczenie. Istotne znaczenie miało natomiast współwystępowanie tych czynników. Otrzymany efekt interakcyjny sugeruje, że zależność pomiędzy wariantem genetycznym a badaną cechą osobowości może przyjmować odmienny charakter u osób z zaburzeniami lękowymi i u uczestników grupy kontrolnej.

Tabela 7.3. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla otwartości na doświadczenie z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa =0,05)
grupa kontrolna GC	82	5,805	1,914	2,580 (0,026351)	Wyraz wolny	1	1999,003	0,000001	0,864	1,000
grupa kontrolna GG	44	4,659	2,199							
grupa kontrolna CC	36	5,528	2,021		grupa badana/ grupa kontrolna	1	2,619	0,106590	0,008	0,365
grupa badana GC	82	5,329	2,138		HTR1A rs6295	2	0,819	0,441844	0,005	0,190
grupa badana GG	44	5,955	2,261		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR1A rs6295	2	5,304	0,005427	0,033	0,835
grupa badana CC	33	5,909	1,926		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).



Rycina 13. Interakcja pomiędzy polimorfizmem HTR1A rs6295 a przynależnością do grupy w odniesieniu do otwartości na doświadczenie

Wykazano istotną interakcję pomiędzy badanym polimorfizmem a przynależnością do grupy ($F(2,315) = 5,304; p = 0,005; \eta^2 = 0,033$), wskazującą, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem otwartości na doświadczenie różniła się pomiędzy osobami z zaburzeniami lękowymi i osobami zdrowymi.

W celu szczegółowej interpretacji istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR1A rs6295 dla otwartości na doświadczenie przeprowadzono analizę porównań post hoc z wykorzystaniem testu NIR (najmniejszej istotnej różnicy; Tabela 7.3.a). Analiza wykazała istotnie niższy poziom otwartości na doświadczenie w grupie kontrolnej u osób posiadających genotyp GG ($M = 4,66$) w porównaniu z osobami z grupy badanej posiadającymi genotyp GG ($M = 5,95; p = 0,004$) oraz genotyp CC ($M = 5,91; p = 0,009$). Pozostałe porównania między analizowanymi podgrupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$). Uzyskane wyniki wskazują, że efekt interakcji był związany przede wszystkim z niższym poziomem otwartości na doświadczenie w grupie kontrolnej wśród osób z genotypem GG polimorfizmu HTR1A rs6295.

Tabela 7.3a. Wyniki testu post hoc NIR (najmniejszej istotnej różnicy) dla otwartości na doświadczenie w podgrupach wyodrębnionych ze względu na przynależność do grupy i genotyp HTR1A rs6295

Nr podkl.	d/c	HTR1A rs6295	{1} 5,8049	{2} 4,6591	{3} 5,5278	{4} 5,3293	{5} 5,9545	{6} 5,9091
1	c	GC		0,003367	0,504695	0,143226	0,699799	0,807696
2	c	GG	0,003367		0,063435	0,084938	0,003659	0,009332
3	c	CC	0,504695	0,063435		0,632654	0,360835	0,446360
4	d	GC	0,143226	0,084938	0,632654		0,107880	0,176270
5	d	GG	0,699799	0,003659	0,360835	0,107880		0,924281
6	d	CC	0,807696	0,009332	0,446360	0,176270	0,924281	

Kolorem zaznaczono porównania istotne statystycznie ($p < 0,05$).

Tabela 7.4 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) dla ugodowości z uwzględnieniem przynależności do grupy oraz polimorfizmu HTR1A rs6295. Nie stwierdzono istotnego efektu głównego przynależności do grupy ($F(1,315) = 0,424$; $p = 0,515$; $\eta^2 = 0,001$) ani polimorfizmu HTR1A rs6295 ($F(2,315) = 0,376$; $p = 0,687$; $\eta^2 = 0,002$). Nie wykazano również istotnej interakcji pomiędzy analizowanymi czynnikami ($F(2,315) = 0,184$; $p = 0,832$; $\eta^2 = 0,001$).

Analiza średnich wskazała na niewielkie różnice pomiędzy genotypami. Najwyższy poziom ugodowości odnotowano w grupie badanej u osób z genotypem CC ($M = 7,485$; $SD = 1,787$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej u osób z genotypem GG ($M = 6,977$; $SD = 2,308$).

Podsumowując, nie stwierdzono istotnego wpływu przynależności do grupy, polimorfizmu HTR1A rs6295 ani ich interakcji na poziom ugodowości.

Tabela 7.4. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ugodowości z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa =0,05)
grupa kontrolna GC	82	7,207	1,929	0,272 (0,928414)	Wyraz wolny	1	3741,874	0,000001	0,922	1,000
grupa kontrolna GG	44	6,977	2,308							
grupa kontrolna CC	36	7,306	2,214		grupa badana/ grupa kontrolna	1	0,424	0,515322	0,001	0,100
grupa badana GC	82	7,195	1,856		HTR1A rs6295	2	0,376	0,686915	0,002	0,110
grupa badana GG	44	7,273	1,921		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR1A rs6295	2	0,184	0,832051	0,001	0,078
grupa badana CC	33	7,485	1,787		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 7.5 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) dla sumiennosci z uwzględnieniem przynależności do grupy oraz polimorfizmu HTR1A rs6295. Nie wykazano istotnego efektu głównego przynależności do grupy ($F(1,316) = 2,980$; $p = 0,085$; $\eta^2 = 0,009$), choć wynik był bliski poziomu istotności statystycznej. Nie stwierdzono również istotnego wpływu polimorfizmu HTR1A rs6295 ($F(2,316) = 1,333$; $p = 0,265$; $\eta^2 = 0,008$) ani interakcji pomiędzy analizowanymi czynnikami ($F(2,316) = 1,751$; $p = 0,175$; $\eta^2 = 0,011$).

Analiza średnich wskazała, że najwyższy poziom sumiennosci odnotowano w grupie badanej u osób z genotypem GC ($M = 5,915$; $SD = 2,144$) oraz w grupie kontrolnej u osób z genotypem CC ($M = 6,000$; $SD = 1,621$), natomiast najniższy w grupie badanej u osób z genotypem GG ($M = 5,000$; $SD = 2,178$).

Podsumowując, nie stwierdzono istotnego wpływu przynależności do grupy, polimorfizmu HTR1A rs6295 ani ich interakcji na poziom sumiennosci.

Tabela 7.5. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla sumienności z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa =0,05)
grupa kontrolna GC	82	5,768	2,202	2,980 (0,085)	Wyraz wolny	1	2019,972	0,000001	0,865	1,000
grupa kontrolna GG	45	5,778	2,235							
grupa kontrolna CC	36	6,000	1,621		grupa badana/ grupa kontrolna	1	2,980	0,085253	0,009	0,406
grupa badana GC	82	5,915	2,144		HTR1A rs6295	2	1,333	0,265174	0,008	0,287
grupa badana GG	44	5,000	2,178		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR1A rs6295	2	1,751	0,175285	0,011	0,366
grupa badana CC	33	5,333	1,947		Błąd	316				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 7.6 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny wpływu przynależności do grupy oraz polimorfizmu HTR1A rs6295 na poziom lęku jako stanu.

Analiza wykazała istotny efekt główny przynależności do grupy ($F(1,311) = 15,678$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,048$). Oznacza to, że osoby należące do grupy badanej charakteryzowały się wyższym poziomem lęku jako stanu w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Wielkość efektu była niewielka do umiarkowanej, natomiast moc statystyczna testu była bardzo wysoka (0,977).

Nie stwierdzono istotnego wpływu polimorfizmu HTR1A rs6295 na poziom lęku jako stanu ($F(2,311) = 0,285$; $p = 0,752$; $\eta^2 = 0,002$). Wynik ten wskazuje, że osoby posiadające genotypy GC, GG oraz CC nie różniły się istotnie pod względem nasilenia aktualnie odczuwanego lęku. Wielkość efektu była bardzo mała, a moc testu niska (0,095). Nie wykazano również istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR1A rs6295 ($F(2,311) = 0,461$; $p = 0,631$; $\eta^2 = 0,003$). Oznacza to, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem lęku jako stanu była podobna zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Analiza średnich wskazała, że najwyższy poziom lęku jako stanu odnotowano w grupie badanej u osób z genotypem GG ($M = 4,909$; $SD = 1,963$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej u osób z genotypem GC ($M = 3,750$; $SD = 1,717$). Widoczne różnice dotyczyły głównie przynależności do grupy, podczas gdy wartości średnie pomiędzy poszczególnymi genotypami pozostawały zbliżone.

Podsumowując, wyniki wskazują, że poziom lęku jako stanu był istotnie związany z przynależnością do grupy, natomiast nie wykazano istotnego wpływu polimorfizmu HTR1A rs6295 ani jego interakcji z przynależnością do grupy na badaną zmienną.

Tabela 7.6. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako stanu z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowa (alfa = 0,05)
grupa kontrolna GC	80	3,750	1,717	4,449 (0,000627)	Wyraz wolny	1	1512,360	0,000001	0,829	1,000
grupa kontrolna GG	43	3,930	1,844							
grupa kontrolna CC	35	3,914	1,442		grupa badana/ grupa kontrolna	1	15,678	0,000093	0,048	0,977
grupa badana GC	82	4,829	2,042		HTR1A rs6295	2	0,285	0,752466	0,002	0,095
grupa badana GG	44	4,909	1,963		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR1A rs6295	2	0,461	0,631151	0,003	0,125
grupa badana CC	33	4,485	1,839		Błąd	311				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p , Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 7.7 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny wpływu przynależności do grupy oraz polimorfizmu HTR1A rs6295 na poziom lęku jako cechy.

Analiza wykazała istotny efekt główny przynależności do grupy ($F(1,311) = 19,398$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,059$). Oznacza to, że osoby z grupy badanej charakteryzowały się wyższym poziomem lęku jako cechy niż osoby należące do grupy kontrolnej. Wielkość efektu była niewielka do

umiarkowanej, a moc statystyczna testu bardzo wysoka (0,992), co wskazuje na dużą wiarygodność uzyskanego wyniku.

Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu polimorfizmu HTR1A rs6295 na poziom lęku jako cechy ($F(2,311) = 0,716$; $p = 0,489$; $\eta^2 = 0,005$). Oznacza to, że osoby posiadające genotypy GC, GG oraz CC nie różniły się istotnie pod względem nasilenia lęku jako cechy. Wielkość efektu była bardzo mała, a moc testu niska (0,171).

Nie wykazano również istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR1A rs6295 ($F(2,311) = 0,746$; $p = 0,475$; $\eta^2 = 0,005$). Wynik ten wskazuje, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem lęku jako cechy była podobna zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Obserwowana wielkość efektu była niewielka, a moc statystyczna testu wyniosła 0,176.

Analiza wartości średnich wykazała, że najwyższy poziom lęku jako cechy odnotowano w grupie badanej u osób z genotypem GG ($M = 4,545$; $SD = 2,107$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej u osób z genotypem GC ($M = 3,075$; $SD = 1,756$). Widoczne różnice dotyczyły przede wszystkim przynależności do grupy, a nie poszczególnych wariantów genetycznych.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że poziom lęku jako cechy był istotnie związany z przynależnością do grupy, natomiast nie wykazano istotnego wpływu polimorfizmu HTR1A rs6295 ani jego interakcji z przynależnością do grupy. Wyniki sugerują zatem, że badany polimorfizm nie odgrywał znaczącej roli w różnicowaniu poziomu lęku jako cechy w analizowanej próbie.

Tabela 7.7. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako cechy z uwzględnieniem polimorfizmu HTR1A rs6295

	N	M	SD	ANOVA						
				Całościowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa =0,05)
grupa kontrolna GC	80	3,075	1,756	5,907 (0,000031)	Wyraz wolny	1	1136,913	0,000001	0,785	1,000
grupa kontrolna GG	43	3,581	1,918							
grupa kontrolna CC	35	3,514	1,837		grupa badana/ grupa kontrolna	1	19,398	0,000015	0,059	0,992
grupa badana GC	82	4,439	2,037		HTR1A rs6295	2	0,716	0,489374	0,005	0,171
grupa badana GG	44	4,545	2,107		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR1A rs6295	2	0,746	0,474945	0,005	0,176
grupa badana CC	33	4,242	1,904		Błąd	311				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p , Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 8.1 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny wpływu przynależności do grupy oraz polimorfizmu HTR2A rs6313 na poziom neurotyczności.

Analiza wykazała istotny efekt główny przynależności do grupy ($F(1,315) = 19,233$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,058$). Osoby należące do grupy badanej uzyskiwały wyższe wyniki neurotyczności niż osoby z grupy kontrolnej. Wielkość efektu była niewielka do umiarkowanej, natomiast moc statystyczna testu była bardzo wysoka (0,992).

Nie stwierdzono istotnego wpływu polimorfizmu HTR2A rs6313 na poziom neurotyczności ($F(2,315) = 1,111$; $p = 0,330$; $\eta^2 = 0,007$). Oznacza to, że osoby posiadające genotypy TC, TT oraz CC nie różniły się istotnie pod względem nasilenia tej cechy osobowości. Wielkość efektu była niewielka, a moc testu niska (0,245). Nie wykazano również istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR2A rs6313 ($F(2,315) = 1,924$; $p = 0,148$; $\eta^2 = 0,012$). Wskazuje to, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem neurotyczności była podobna w obu analizowanych grupach. Chociaż wielkość efektu interakcji była większa niż w przypadku efektu głównego genotypu, nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Analiza średnich wykazała, że najwyższy poziom neurotyczności odnotowano w grupie badanej u osób z genotypem TC ($M = 5,513$; $SD = 2,329$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej u osób z genotypem CC ($M = 3,510$; $SD = 1,827$). Różnice pomiędzy grupami były wyraźniejsze niż różnice pomiędzy poszczególnymi genotypami.

Podsumowując, wyniki wskazują, że neurotyczność była istotnie związana z przynależnością do grupy, natomiast nie wykazano istotnego wpływu polimorfizmu HTR2A rs6313 ani jego interakcji z przynależnością do grupy na poziom analizowanej cechy osobowości.

Tabela 8.1. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla neurotyczności z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313

	N	M	SD	ANOVA						
				Całościowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa = 0,05)
grupa kontrolna TC	83	3,530	2,199	7,688 (0,000001)	Wyraz wolny	1	884,309	0,000001	0,737	1,000
grupa kontrolna TT	30	4,033	2,205							
grupa kontrolna CC	49	3,510	1,827		grupa badana/ grupa kontrolna	1	19,233	0,000016	0,058	0,992
grupa badana TC	76	5,513	2,329		HTR2A rs6313	2	1,111	0,330392	0,007	0,245
grupa badana TT	21	4,714	2,473		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR2A rs6313	2	1,924	0,147811	0,012	0,398
grupa badana CC	62	4,677	2,739		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) -statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 8.2 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) oceniającej zależność pomiędzy poziomem ekstrawersji, przynależnością do grupy oraz polimorfizmem HTR2A rs6313. Istotny okazał się efekt główny przynależności do grupy ($F(1,315) = 10,769$; $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,033$). Osoby należące do grupy kontrolnej uzyskiwały wyższe wyniki ekstrawersji niż uczestnicy grupy badanej. Chociaż wielkość efektu była niewielka, wysoka moc testu (0,905) wskazuje na stabilność uzyskanego wyniku.

Nie odnotowano natomiast związku pomiędzy genotypem HTR2A rs6313 a poziomem ekstrawersji ($F(2,315) = 0,382$; $p = 0,683$; $\eta^2 = 0,002$). Wartości średnie obserwowane wśród osób posiadających genotypy TT, TC oraz CC były porównywalne, a wielkość efektu pozostawała bliska zeru.

Analiza nie wykazała również interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a badanym polimorfizmem ($F(2,315) = 0,101$; $p = 0,904$; $\eta^2 = 0,001$). Oznacza to, że zależność pomiędzy ekstrawersją a genotypem miała podobny charakter zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Najwyższą średnią wartość ekstrawersji odnotowano w grupie kontrolnej u osób z genotypem TT ($M = 6,567$; $SD = 1,851$), natomiast najniższą w grupie badanej u osób z genotypem CC ($M = 5,435$; $SD = 2,487$). Różnice te nie znalazły jednak potwierdzenia w analizie efektów genetycznych.

Uzyskane wyniki wskazują, że poziom ekstrawersji był związany przede wszystkim z przynależnością do grupy, natomiast nie stwierdzono istotnego wpływu polimorfizmu HTR2A rs6313 ani współwystępowania obu analizowanych czynników.

Tabela 8.2. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ekstrawersji z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa = 0,05)
grupa kontrolna TC	83	6,361	1,991	3,223 (0,007472)	Wyraz wolny	1	2012,602	0,000001	0,865	1,000
grupa kontrolna TT	30	6,567	1,851							
grupa kontrolna CC	49	6,469	1,757		grupa badana/ grupa kontrolna	1	10,769	0,001148	0,033	0,905
grupa badana TC	76	5,461	2,144		HTR2A rs6313	2	0,382	0,682818	0,002	0,111
grupa badana TT	21	5,857	2,632		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR2A rs6313	2	0,458	0,101	0,904	0,065
grupa badana CC	62	5,435	2,487		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 8.3 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny wpływu przynależności do grupy oraz polimorfizmu HTR2A rs6313 na poziom otwartości na doświadczenie.

Analiza nie wykazała istotnego efektu głównego przynależności do grupy ($F(1,315) = 2,048$; $p = 0,131$; $\eta^2 = 0,012$). Oznacza to, że osoby z grupy badanej i kontrolnej nie różniły się istotnie pod względem poziomu otwartości na doświadczenie. Wielkość efektu była niewielka, a moc statystyczna testu umiarkowanie niska (0,420). Nie stwierdzono również istotnego wpływu polimorfizmu HTR2A rs6313 ($F(2,315) = 1,047$; $p = 0,307$; $\eta^2 = 0,003$), co wskazuje, że poziom otwartości na doświadczenie był porównywalny u osób posiadających genotypy TC, TT oraz CC. Wielkość efektu była bardzo mała, a moc testu niska (0,175). Ponadto nie wykazano istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR2A rs6313 ($F(2,315) = 1,385$; $p = 0,252$; $\eta^2 = 0,008$). Oznacza to, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem otwartości na doświadczenie była podobna w obu analizowanych grupach.

Analiza średnich wskazuje, że najwyższy poziom otwartości na doświadczenie odnotowano w grupie badanej u osób z genotypem TT ($M = 6,429$; $SD = 2,226$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej u osób z genotypem TC ($M = 5,205$; $SD = 2,289$). Różnice te nie osiągnęły jednak poziomu istotności statystycznej.

Podsumowując, nie stwierdzono istotnego wpływu przynależności do grupy, polimorfizmu HTR2A rs6313 ani ich interakcji na poziom otwartości na doświadczenie w badanej próbie.

Tabela 8.3. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla otwartości na doświadczenie z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313

	N	M	SD	ANOVA						
				Całościowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa =0,05)
grupa kontrolna TC	83	5,205	2,289	1,465 (0,201055)	Wyraz wolny	1	1846,714	0,000001	0,854	1,000
grupa kontrolna TT	30	5,767	1,775							
grupa kontrolna CC	49	5,612	1,801		grupa badana/ grupa kontrolna	1	2,048	0,1307	0,012	0,420
grupa badana TC	76	5,658	2,120		HTR2A rs6313	2	1,047	0,3068	0,003	0,175
grupa badana TT	21	6,429	2,226		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR2A rs6313	2	1,385	0,2519	0,008	0,297
grupa badana CC	62	5,306	2,093		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p , Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 8.4 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny wpływu przynależności do grupy oraz polimorfizmu HTR2A rs6313 na poziom ugodowości.

Analiza nie wykazała istotnego efektu głównego przynależności do grupy ($F(1,315) = 0,241$; $p = 0,624$; $\eta^2 = 0,001$). Oznacza to, że poziom ugodowości był porównywalny w grupie badanej i kontrolnej. Nie stwierdzono również istotnego wpływu polimorfizmu HTR2A rs6313 ($F(2,315) = 0,166$; $p = 0,847$; $\eta^2 = 0,001$), co wskazuje na brak różnic pomiędzy osobami posiadającymi genotypy TC, TT i CC. Ponadto nie wykazano istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR2A rs6313 ($F(2,315) = 0,271$; $p = 0,763$; $\eta^2 = 0,002$). Wynik ten sugeruje, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem ugodowości była podobna w obu analizowanych grupach.

Analiza wartości średnich wykazała niewielkie różnice pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Najwyższy poziom ugodowości odnotowano w grupie badanej u osób z genotypem TC ($M = 7,408$; $SD = 1,805$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej u osób z genotypem TT ($M =$

7,033; SD = 1,732). Różnice te były jednak niewielkie i nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Podsumowując, nie stwierdzono istotnego wpływu przynależności do grupy, polimorfizmu HTR2A rs6313 ani ich interakcji na poziom ugodowości w badanej próbie.

Tabela 8.4. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla ugodowości z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa = 0,05)
grupa kontrolna TC	83	7,181	2,187	0,236 (0,946367)	Wyraz wolny	1	3322,220	0,000001	0,913	1,000
grupa kontrolna TT	30	7,033	1,732							
grupa kontrolna CC	49	7,224	2,163		grupa badana/ grupa kontrolna	1	0,95	0,241	0,624	0,078
grupa badana TC	76	7,408	1,805		HTR2A rs6313	2	0,66	0,166	0,847	0,076
grupa badana TT	21	7,286	1,488		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR2A rs6313	2	1,07	0,271	0,763	0,093
grupa badana CC	62	7,113	2,025		Błąd	315				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe (p < 0,05).

Tabela 8.5 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) oceniającej wpływ przynależności do grupy oraz polimorfizmu HTR2A rs6313 na poziom sumienności. Nie wykazano istotnego efektu głównego przynależności do grupy (F(1,316) = 0,013; p = 0,909; $\eta^2 < 0,001$) ani efektu głównego polimorfizmu HTR2A rs6313 (F(2,316) = 0,017; p = 0,983; $\eta^2 < 0,001$). Oznacza to, że poziom sumienności nie różnił się istotnie ani pomiędzy grupą badaną i kontrolną, ani pomiędzy osobami posiadającymi różne genotypy badanego polimorfizmu.

Stwierdzono natomiast istotną interakcję pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR2A rs6313 (F(2,316) = 3,615; p = 0,028; $\eta^2 = 0,022$). Wielkość efektu była niewielka, a

moc statystyczna testu umiarkowana (0,666). Wynik ten wskazuje, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem sumienności różniła się w zależności od przynależności do grupy.

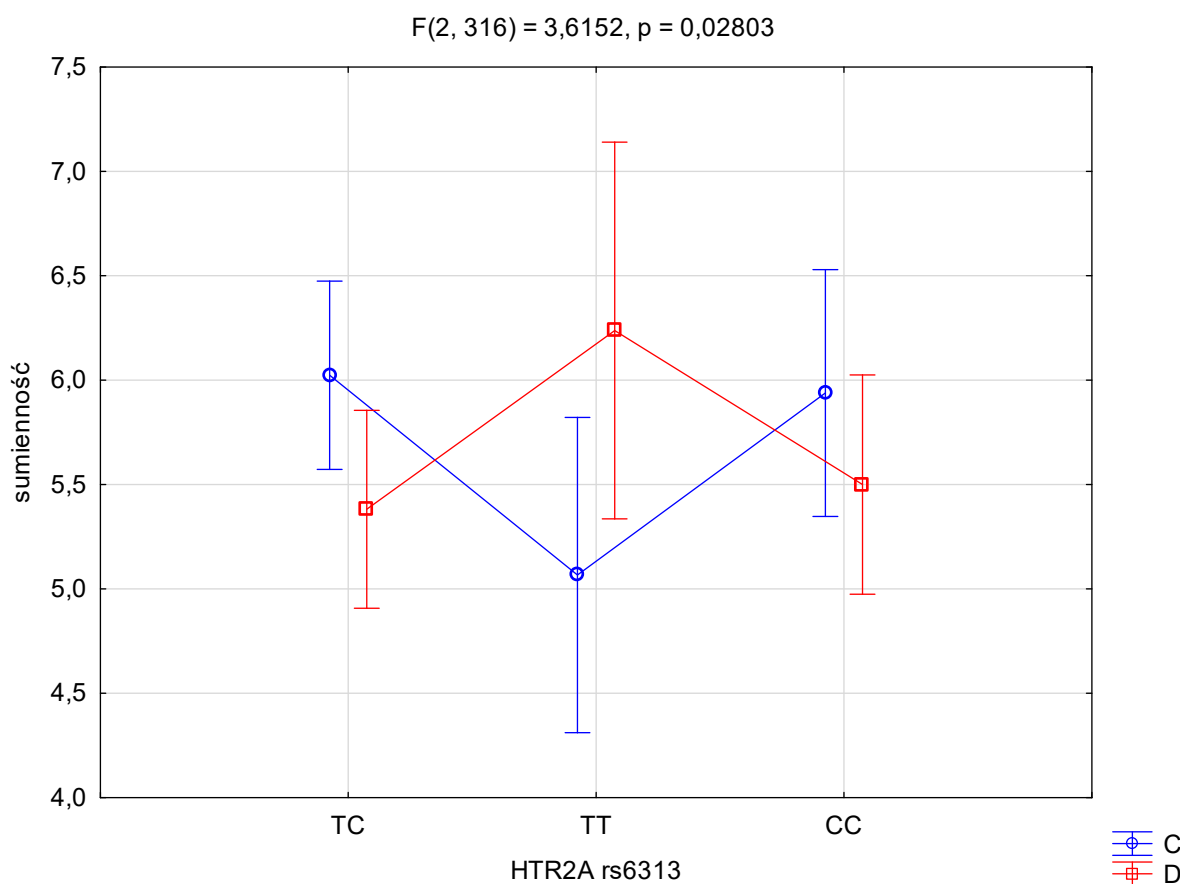
Analiza średnich sugeruje, że najbardziej widoczne różnice dotyczyły genotypu TT. W grupie badanej osoby z tym genotypem uzyskiwały wyższe wyniki sumienności ($M = 6,238$; $SD = 2,071$) niż osoby z grupy kontrolnej ($M = 5,067$; $SD = 2,303$). W przypadku genotypów TC i CC obserwowano odwrotną tendencję – wyższe średnie występowały w grupie kontrolnej niż w grupie badanej.

Podsumowując, nie wykazano istotnego wpływu samej przynależności do grupy ani polimorfizmu HTR2A rs6313 na poziom sumienności. Stwierdzono jednak istotny efekt interakcji pomiędzy analizowanymi czynnikami, co sugeruje, że wpływ genotypu HTR2A rs6313 na sumiennosc może zależeć od przynależności do grupy badanej lub kontrolnej.

Tabela 8.5. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla sumienności z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa = 0,05)
grupa kontrolna TC	84	6,024	1,982	1,802 (0,111964)	Wyraz wolny	1	1851,908	0,000001	0,854	1,000
grupa kontrolna TT	30	5,067	2,303							
grupa kontrolna CC	49	5,939	2,066		grupa badana/ grupa kontrolna	1	0,013	0,909351	0,000	0,051
grupa badana TC	76	5,382	2,072		HTR2A rs6313	2	0,017	0,982695	0,000	0,053
grupa badana TT	21	6,238	2,071		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR2A rs6313	2	3,615	0,028031	0,022	0,666
grupa badana CC	62	5,500	2,231		Błąd	316				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p, Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).



Rycina 14. Interakcja pomiędzy polimorfizmem HTR2A rs6313 a przynależnością do grupy w odniesieniu do sumienności

Wykazano istotną interakcję pomiędzy polimorfizmem HTR2A rs6313 a przynależnością do grupy ($F(2,316) = 3,615$; $p = 0,028$; $\eta^2 = 0,022$), co wskazuje, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem sumienności różniła się pomiędzy osobami z zaburzeniami lękowymi i osobami zdrowymi.

W celu dokładniejszej interpretacji istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR2A rs6313 dla sumienności przeprowadzono analizę porównań post hoc z wykorzystaniem testu NIR (Tabela 8.5a). Analiza wykazała istotną różnicę pomiędzy osobami z grupy kontrolnej posiadającymi genotyp TC ($M = 6,02$) a osobami z grupy kontrolnej posiadającymi genotyp TT ($M = 5,07$; $p = 0,033$). Pozostałe porównania pomiędzy analizowanymi podgrupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$), choć dla niektórych zestawień odnotowano wartości zbliżone do progu istotności ($p \approx 0,05$).

Uzyskane wyniki sugerują, że obserwowany efekt interakcji może być związany przede wszystkim z różnicami w poziomie sumienności pomiędzy genotypami TC i TT w grupie kontrolnej, jednak większość porównań szczegółowych nie potwierdziła istotnych różnic pomiędzy pozostałymi podgrupami.

Tabela 8.5a. Wyniki testu post hoc NIR (najmniejszej istotnej różnicy) dla sumienności w podgrupach wyodrębnionych ze względu na przynależność do grupy i genotyp HTR2A rs6313

Nr podkl.	d/c	HTR2A rs6313	{1} 6,0238	{2} 5,0667	{3} 5,9388	{4} 5,3816	{5} 6,2381	{6} 5,5000
1	c	TC		0,033028	0,822068	0,054480	0,676307	0,137613
2	c	TT	0,033028		0,074423	0,487627	0,050999	0,354607
3	c	CC	0,822068	0,074423		0,148879	0,585433	0,275586
4	d	TC	0,054480	0,487627	0,148879		0,099314	0,742193
5	d	TT	0,676307	0,050999	0,585433	0,099314		0,165232
6	d	CC	0,137613	0,354607	0,275586	0,742193	0,165232	

Kolorem zaznaczono porównania istotne statystycznie ($p < 0,05$).

Tabela 8.6 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny wpływu przynależności do grupy oraz polimorfizmu HTR2A rs6313 na poziom lęku jako stanu.

Analiza wykazała istotny efekt główny przynależności do grupy ($F(1,311) = 14,422$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,044$). Osoby należące do grupy badanej charakteryzowały się wyższym poziomem lęku jako stanu niż osoby z grupy kontrolnej. Wielkość efektu była niewielka, natomiast moc statystyczna testu była wysoka (0,966).

Nie stwierdzono istotnego wpływu polimorfizmu HTR2A rs6313 na poziom lęku jako stanu ($F(2,311) = 0,200$; $p = 0,819$; $\eta^2 = 0,001$). Oznacza to, że osoby posiadające genotypy TC, TT oraz CC nie różniły się istotnie pod względem nasilenia aktualnie odczuwanego lęku. Nie wykazano również istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR2A rs6313 ($F(2,311) = 0,245$; $p = 0,783$; $\eta^2 = 0,002$). Wskazuje to, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem lęku jako stanu była podobna w grupie badanej i kontrolnej.

Analiza średnich wykazała, że najwyższy poziom lęku jako stanu odnotowano w grupie badanej u osób z genotypem TC ($M = 4,868$; $SD = 1,893$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej u osób z genotypem CC ($M = 3,702$; $SD = 1,680$). Zaobserwowane różnice dotyczyły przede wszystkim przynależności do grupy, a nie poszczególnych wariantów genetycznych.

Podsumowując, poziom lęku jako stanu był istotnie związany z przynależnością do grupy, natomiast nie wykazano istotnego wpływu polimorfizmu HTR2A rs6313 ani efektu interakcji pomiędzy analizowanymi czynnikami.

Tabela 8.6. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako stanu z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313

	N	M	SD	ANOVA						
				Całociowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa =0,05)
grupa kontrolna TC	81	3,852	1,704	4,323 (0,000811)	Wyraz wolny	1	1354,050	0,000001	0,813	1,000
grupa kontrolna TT	30	4,000	1,702							
grupa kontrolna CC	47	3,702	1,680		grupa badana/ grupa kontrolna	1	14,422	0,000176	0,044	0,966
grupa badana TC	76	4,868	1,893		HTR2A rs6313	2	0,200	0,819049	0,001	0,081
grupa badana TT	21	4,619	1,658		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR2A rs6313	2	0,245	0,783008	0,002	0,088
grupa badana CC	62	4,726	2,182		Błąd	311				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p , Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Tabela 8.7 przedstawia wyniki dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przeprowadzonej w celu oceny wpływu przynależności do grupy oraz polimorfizmu HTR2A rs6313 na poziom lęku jako cechy.

Analiza wykazała istotny efekt główny przynależności do grupy ($F(1,311) = 19,825$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,060$). Osoby należące do grupy badanej uzyskiwały istotnie wyższe wyniki lęku jako cechy niż osoby z grupy kontrolnej. Wielkość efektu była niewielka do umiarkowanej, a moc statystyczna testu bardzo wysoka (0,993).

Nie stwierdzono natomiast istotnego wpływu polimorfizmu HTR2A rs6313 na poziom lęku jako cechy ($F(2,311) = 1,197$; $p = 0,304$; $\eta^2 = 0,008$). Oznacza to, że osoby posiadające genotypy TC, TT oraz CC nie różniły się istotnie pod względem nasilenia tej cechy. Wielkość efektu była niewielka, a moc statystyczna testu niska (0,261). Nie wykazano również istotnej interakcji pomiędzy przynależnością do grupy a polimorfizmem HTR2A rs6313 ($F(2,311) = 0,479$; $p = 0,620$; $\eta^2 = 0,003$). Wskazuje to, że zależność pomiędzy genotypem a poziomem lęku jako cechy była podobna zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Analiza średnich wykazała, że najwyższy poziom lęku jako cechy odnotowano w grupie badanej u osób z genotypem TC ($M = 4,711$; $SD = 1,832$), natomiast najniższy w grupie kontrolnej u osób z genotypem CC ($M = 3,213$; $SD = 1,955$). Zaobserwowane różnice były związane głównie z przynależnością do grupy, a nie z wariantami genetycznymi badanego polimorfizmu.

Podsumowując, wyniki wskazują, że poziom lęku jako cechy był istotnie związany z przynależnością do grupy, natomiast nie wykazano istotnego wpływu polimorfizmu HTR2A rs6313 ani jego interakcji z przynależnością do grupy. Sugeruje to, że badany polimorfizm nie różnicował poziomu lęku jako cechy w analizowanej próbie.

Tabela 8.7. Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) dla lęku jako cechy z uwzględnieniem polimorfizmu HTR2A rs6313

	N	M	SD	ANOVA						
				Całościowy model F(p)	czynniki					
					czynnik	df	F	p	Eta ²	Moc obserwowana (alfa = 0,05)
grupa kontrolna TC	81	3,358	1,859	6,040 (0,000024)	Wyraz wolny	1	996,525	0,000001	0,762	1,000
grupa kontrolna TT	30	3,333	1,539							
grupa kontrolna CC	47	3,213	1,955		grupa badana/ grupa kontrolna	1	19,825	0,000012	0,060	0,993
grupa badana TC	76	4,711	1,832		HTR2A rs6313	2	1,197	0,303590	0,008	0,261
grupa badana TT	21	4,333	2,198		grupa badana/ grupa kontrolna *HTR2A rs6313	2	0,479	0,620138	0,003	0,128
grupa badana CC	62	4,113	2,159		Błąd	311				

N - liczebność, M - średnia arytmetyczna, SD - odchylenie standardowe, F(p) - statystyka F (wartość p), df - stopnie swobody, p - wartość p , Eta² - eta kwadrat; kolorem zaznaczono istotne statystyki testowe ($p < 0,05$).

Model regresji wielorakiej cech osobowości i poziomu lęku z uwzględnieniem polimorfizmów genetycznych i przynależności do grupy

Wieloczynnikowa analiza regresji dla neurotyczności

W celu oceny wpływu zmiennych demograficznych, przynależności do grupy oraz polimorfizmów genów układu serotoninergergicznego na poziom neurotyczności przeprowadzono analizę regresji wielorakiej (Tabela 9.1). Do modelu włączono płeć, wiek, przynależność do grupy (badana vs kontrolna), polimorfizmy 5-HTTLPR, HTR1A rs6295 i HTR2A rs6313 oraz interakcje pomiędzy przynależnością do grupy a analizowanymi polimorfizmami.

Cały model nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($F = 1,571$; $p = 0,086$), a uwzględnione predyktory wyjaśniały 12,0% wariancji neurotyczności ($R^2 = 0,120$; R^2 skorygowane = 0,044).

Wśród analizowanych zmiennych istotny wpływ na poziom neurotyczności wykazał wiek ($\beta = -0,167$; $b = -0,038$; $p = 0,024$), wskazując, że wraz ze wzrostem wieku poziom neurotyczności ulegał obniżeniu. Istotnym predyktorem była również przynależność do grupy kontrolnej ($\beta = -0,484$; $b = -2,550$; $p = 0,001$), co oznacza, że neurotyczność różniła się pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Ponadto stwierdzono istotny efekt genotypu C/C polimorfizmu HTR2A rs6313 ($\beta = -0,522$; $b = -2,740$; $p = 0,024$). Osoby posiadające ten genotyp uzyskiwały niższe wyniki neurotyczności w porównaniu z kategorią referencyjną. Nie wykazano natomiast istotnych efektów głównych dla polimorfizmu 5-HTTLPR ani HTR1A rs6295 ($p > 0,05$).

Analiza interakcji nie wykazała istotnych zależności pomiędzy przynależnością do grupy a badanymi polimorfizmami. Odnotowano jedynie efekty na granicy istotności dla interakcji grupy z genotypem L/L polimorfizmu 5-HTTLPR ($b = 1,597$; $p = 0,053$) oraz grupy z genotypem C/C polimorfizmu HTR2A rs6313 ($b = 1,640$; $p = 0,054$).

Podsumowując, wyższy poziom neurotyczności był związany z młodszym wiekiem oraz przynależnością do grupy badanej, natomiast obecność genotypu C/C polimorfizmu HTR2A rs6313 wiązała się z niższym poziomem neurotyczności. Pozostałe analizowane polimorfizmy oraz interakcje nie wykazały istotnego wpływu na badaną cechę osobowości.

Tabela 9.1 Model regresji wielorakiej dla neurotyczności (NEO-FFI)

Model	wsp. β	SE β	-95% CI	+95% CI	stat. t	wartość p
w. wolny	10,814	1,565	7,724	13,903	6,909	<0,00001
pleć	-0,361	0,512	-1,371	0,649	-0,705	0,48181
wiek	-0,038	0,016	-0,070	-0,005	-2,279	0,02392
d/c	-2,550	0,759	-4,048	-1,052	-3,360	0,00096
5-HTTLPR [„1” – L/L]	-2,287	1,223	-4,701	0,126	-1,871	0,06303
5-HTTLPR [„2” – S/S]	-1,595	1,997	-5,536	2,347	-0,799	0,42563
HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	-0,599	1,538	-3,635	2,436	-0,390	0,69726
HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	0,037	1,338	-2,605	2,678	0,027	0,97825
HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	-2,740	1,203	-5,115	-0,366	-2,278	0,02398
HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	-2,366	1,862	-6,041	1,310	-1,271	0,20560
d/c*5-HTTLPR [„1” – L/L]	1,597	0,818	-0,018	3,211	1,951	0,05263
d/c*5-HTTLPR [„2” – S/S]	0,695	1,614	-2,491	3,882	0,431	0,66723
d/c*HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	-0,049	1,054	-2,131	2,032	-0,047	0,96280
d/c*HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	-0,211	0,924	-2,034	1,612	-0,228	0,81973
d/c*HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	1,640	0,844	-0,026	3,306	1,943	0,05360
d/c*HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	1,709	1,176	-0,612	4,030	1,454	0,14789

β – współczynnik regresji; SE – błąd standardowy współczynnika regresji; CI – 95% przedział ufności;

t – wartość statystyki t; p – poziom istotności statystycznej; d – grupa badana; c – grupa kontrolna;

Zmienne fikcyjne (kategorie referencyjne) dla polimorfizmów genetycznych przyjęto następująco: dla

5-HTTLPR – wariant SL, dla HTR1A rs6295 – wariant CG, dla HTR2A rs6313 – wariant CT.

Wieloczynnikowa analiza regresji dla ekstrawersji

W celu oceny wpływu zmiennych demograficznych, przynależności do grupy oraz polimorfizmów genów układu serotonergicznego na poziom ekstrawersji przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji (Tabela 9.2). Do modelu włączono płeć, wiek, przynależność do grupy (badana vs kontrolna), polimorfizmy 5-HTTLPR, HTR1A rs6295 i HTR2A rs6313 oraz interakcje pomiędzy przynależnością do grupy a analizowanymi polimorfizmami.

Uzyskany model regresji nie był istotny statystycznie ($F = 0,734$; $p = 0,748$). Współczynnik determinacji wyniósł $R^2 = 0,060$, natomiast skorygowany współczynnik determinacji osiągnął wartość ujemną (R^2 skorygowane = $-0,022$), co wskazuje na bardzo słabe dopasowanie modelu do danych oraz niewielką zdolność wyjaśniania zmienności ekstrawersji przez uwzględnione predyktory.

Analiza poszczególnych współczynników regresji nie wykazała istotnego wpływu żadnej z uwzględnionych zmiennych. Nie stwierdzono istotnych efektów płci ($p = 0,943$), wieku ($p = 0,796$), przynależności do grupy ($p = 0,230$), ani żadnego z analizowanych polimorfizmów genetycznych: 5-HTTLPR ($p = 0,130$ oraz $p = 0,985$), HTR1A rs6295 ($p = 0,264$ oraz $p = 0,948$) oraz HTR2A rs6313 ($p = 0,685$ oraz $p = 0,360$).

Również żaden z terminów interakcyjnych pomiędzy przynależnością do grupy a badanymi polimorfizmami nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (wszystkie $p > 0,05$). Oznacza to, że wpływ analizowanych wariantów genetycznych na poziom ekstrawersji nie różnił się pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Podsumowując, przeprowadzona analiza regresji nie wykazała istotnych predyktorów ekstrawersji. Zarówno zmienne demograficzne, jak i badane polimorfizmy genów układu serotonergicznego oraz ich interakcje z przynależnością do grupy nie pozwalały na istotne przewidywanie poziomu tej cechy osobowości w analizowanej próbie.

Tabela 9.2. Model regresji wielorakiej dla ekstrawersji (NEO-FFI)

Model	wsp. β	SE β	-95% CI	+95% CI	stat. t	wartość p
w. wolny	4,634	1,416	1,839	7,428	3,273	0,00129
pleć	-0,033	0,463	-0,947	0,880	-0,072	0,94282
wiek	-0,004	0,015	-0,033	0,026	-0,259	0,79620
d/c	0,828	0,687	-0,527	2,183	1,206	0,22953
5-HTTLPR [„1” – L/L]	1,683	1,106	-0,500	3,866	1,522	0,12995
5-HTTLPR [„2” – S/S]	0,033	1,806	-3,533	3,599	0,018	0,98537
HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	-1,558	1,391	-4,304	1,188	-1,120	0,26435
HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	-0,079	1,210	-2,468	2,311	-0,065	0,94836
HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	0,442	1,088	-1,707	2,590	0,406	0,68549
HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	1,547	1,684	-1,778	4,872	0,918	0,35978
d/c*5-HTTLPR [„1” – L/L]	-0,919	0,740	-2,380	0,541	-1,242	0,21580
d/c*5-HTTLPR [„2” – S/S]	0,090	1,461	-2,793	2,973	0,061	0,95105
d/c*HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	0,926	0,954	-0,957	2,809	0,970	0,33317
d/c*HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	0,158	0,835	-1,491	1,807	0,190	0,84981
d/c*HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	-0,218	0,763	-1,725	1,289	-0,286	0,77525
d/c*HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	-0,509	1,064	-2,609	1,590	-0,479	0,63270

β – współczynnik regresji; SE – błąd standardowy współczynnika regresji; CI – 95% przedział ufności;

t – wartość statystyki t; p – poziom istotności statystycznej; d – grupa badana; c – grupa kontrolna;

Zmienne fikcyjne dla polimorfizmów genetycznych zdefiniowano następująco: dla 5-HTTLPR zmienną referencyjną stanowił wariant SL, dla HTR1A rs6295 – wariant CG, a dla HTR2A rs6313 – wariant CT.

Wieloczynnikowa analiza regresji dla otwartości na doświadczenie

W celu oceny wpływu zmiennych demograficznych, przynależności do grupy oraz polimorfizmów genów układu serotonergicznego na poziom otwartości na doświadczenie przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji (Tabela 9.3). Do modelu włączono pleć, wiek, przynależność do grupy (badana vs kontrolna), polimorfizmy 5-HTTLPR, HTR1A rs6295 i HTR2A rs6313 oraz interakcje pomiędzy przynależnością do grupy a analizowanymi polimorfizmami.

Cały model nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($F = 1,333$; $p = 0,187$). Współczynnik determinacji wyniósł $R^2 = 0,104$, co oznacza, że model wyjaśniał około 10,4% zmienności otwartości na doświadczenie. Skorygowany współczynnik determinacji był jednak niski (R^2 skorygowane = 0,026).

Pomimo braku istotności całego modelu, stwierdzono kilka istotnych predyktorów. Istotny efekt główny wykazał genotyp GG polimorfizmu HTR1A rs6295 ($b = 2,460$; $\beta = 0,547$; $p = 0,025$), wskazując na wyższy poziom otwartości na doświadczenie w porównaniu z kategorią referencyjną. Istotny okazał się również genotyp CC polimorfizmu HTR2A rs6313 ($b = -2,068$; $\beta = -0,489$; $p = 0,036$), który wiązał się z niższym poziomem analizowanej cechy.

Analiza interakcji wykazała istotny efekt współdziałania pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem GG polimorfizmu HTR1A rs6295 ($b = -1,591$; $\beta = -0,539$; $p = 0,036$), a także

między przynależnością do grupy a genotypem CC polimorfizmu HTR2A rs6313 ($b = 1,563$; $\beta = 0,538$; $p = 0,024$). Wyniki te sugerują, że zależność między wymienionymi wariantami genetycznymi a poziomem otwartości na doświadczenie różniła się pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Pozostałe zmienne, w tym płeć, wiek, przynależność do grupy oraz polimorfizm 5-HTTLPR, nie wykazały istotnego związku z poziomem otwartości na doświadczenie ($p > 0,05$). Na uwagę zasługuje jedynie interakcja pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem S/S polimorfizmu 5-HTTLPR, która osiągnęła poziom zbliżony do istotności statystycznej ($p = 0,096$).

Podsumowując, uzyskane wyniki sugerują, że otwartość na doświadczenie może być związana z wybranymi wariantami polimorfizmów HTR1A rs6295 i HTR2A rs6313 oraz ich interakcjami z przynależnością do grupy. Ze względu na brak istotności całego modelu rezultaty te należy jednak interpretować ostrożnie.

Tabela 9.3. Model regresji wielorakiej dla otwartości na doświadczenie (NEO-FFI)

Model	wsp. β	SE β	-95% CI	+95% CI	stat. t	wartość p
w. wolny	5,186	1,273	2,672	7,699	4,073	0,00007
płeć	-0,143	0,416	-0,965	0,679	-0,344	0,73129
wiek	0,017	0,013	-0,009	0,044	1,281	0,20208
d/c	-0,414	0,617	-1,633	0,805	-0,671	0,50339
5-HTTLPR [„1” – L/L]	0,356	0,995	-1,607	2,319	0,358	0,72092
5-HTTLPR [„2” – S/S]	-2,202	1,625	-5,409	1,005	-1,355	0,17705
HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	0,061	1,251	-2,409	2,530	0,049	0,96136
HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	2,460	1,089	0,311	4,608	2,259	0,02512
HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	-2,068	0,979	-4,000	-0,136	-2,113	0,03606
HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	0,064	1,515	-2,926	3,054	0,042	0,96643
d/c*5-HTTLPR [„1” – L/L]	-0,176	0,666	-1,490	1,138	-0,264	0,79213
d/c*5-HTTLPR [„2” – S/S]	2,196	1,314	-0,396	4,789	1,672	0,09632
d/c*HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	0,346	0,858	-1,347	2,039	0,403	0,68729
d/c*HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	-1,591	0,751	-3,074	-0,108	-2,118	0,03563
d/c*HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	1,563	0,687	0,208	2,918	2,276	0,02406
d/c*HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	0,604	0,957	-1,284	2,492	0,631	0,52877

β – współczynnik regresji; SE – błąd standardowy współczynnika regresji; CI – 95% przedział ufności; t – wartość statystyki t; p – poziom istotności statystycznej; d – grupa badana; c – grupa kontrolna; Zmienne fikcyjne dla polimorfizmów genetycznych zdefiniowano następująco: dla 5-HTTLPR zmienną referencyjną stanowił wariant SL, dla HTR1A rs6295 – wariant CG, a dla HTR2A rs6313 – wariant CT.

Wieloczynnikowa analiza regresji dla ugodowości

W celu oceny wpływu zmiennych demograficznych, przynależności do grupy oraz polimorfizmów genów układu serotonergicznego na poziom ugodowości przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji (Tabela 9.4). Do modelu włączono płeć, wiek, przynależność do grupy (badana vs kontrolna), polimorfizmy 5-HTTLPR, HTR1A rs6295 i HTR2A rs6313 oraz interakcje pomiędzy przynależnością do grupy a analizowanymi polimorfizmami.

Uzyskany model okazał się istotny statystycznie ($F = 2,025$; $p = 0,016$). Uwzględnione predyktory wyjaśniały 15,0% wariancji ugodowości ($R^2 = 0,150$), natomiast skorygowany współczynnik determinacji wyniósł 0,076.

Analiza współczynników regresji wykazała, że istotnym predyktorem ugodowości był wiek ($b = 0,043$; $\beta = 0,245$; $p = 0,001$). Wynik ten wskazuje, że wraz ze wzrostem wieku poziom ugodowości wzrastał. Ponadto istotny efekt główny stwierdzono dla genotypu CC polimorfizmu HTR1A rs6295 ($b = 2,659$; $\beta = 0,510$; $p = 0,026$), który wiązał się z wyższym poziomem ugodowości w porównaniu z kategorią referencyjną.

Nie wykazano natomiast istotnego wpływu płci, przynależności do grupy, polimorfizmu 5-HTTLPR ani polimorfizmu HTR2A rs6313 ($p > 0,05$). Efekt przynależności do grupy osiągnął jednak poziom zbliżony do istotności statystycznej ($p = 0,057$).

Analiza interakcji ujawniła istotne efekty dla polimorfizmu HTR1A rs6295. Zarówno interakcja pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem CC ($b = -1,854$; $\beta = -0,527$; $p = 0,024$), jak i interakcja pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem GG ($b = -1,458$; $\beta = -0,508$; $p = 0,042$) okazały się istotne statystycznie. Wyniki te sugerują, że zależność pomiędzy wariantami HTR1A rs6295 a poziomem ugodowości różniła się pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Podsumowując, wyższy poziom ugodowości był związany ze starszym wiekiem oraz obecnością genotypu CC polimorfizmu HTR1A rs6295. Dodatkowo wykazano istotne interakcje pomiędzy przynależnością do grupy a genotypami HTR1A rs6295, co wskazuje, że wpływ tego polimorfizmu na ugodowość może zależeć od przynależności do grupy badanej lub kontrolnej.

Tabela 9.4. Model regresji wielorakiej dla ugodowości (NEO-FFI)

Model	wsp. β	SE β	-95% CI	+95% CI	stat. t	wartość p
w. wolny	4,454	1,204	2,077	6,831	3,698	0,00029
płeć	-0,526	0,394	-1,304	0,251	-1,337	0,18298
wiek	0,043	0,013	0,018	0,068	3,407	0,00082
d/c	1,119	0,584	-0,034	2,271	1,916	0,05704
5-HTTLPR [„1” – L/L]	1,059	0,941	-0,798	2,916	1,126	0,26192
5-HTTLPR [„2” – S/S]	-0,276	1,537	-3,309	2,757	-0,180	0,85763
HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	2,659	1,183	0,323	4,995	2,247	0,02591
HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	1,436	1,030	-0,597	3,468	1,394	0,16499
HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	-0,489	0,926	-2,316	1,338	-0,528	0,59799
HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	1,097	1,433	-1,731	3,925	0,766	0,44501
d/c*5-HTTLPR [„1” – L/L]	-0,817	0,630	-2,060	0,426	-1,298	0,19611
d/c*5-HTTLPR [„2” – S/S]	1,025	1,242	-1,427	3,478	0,825	0,41031
d/c*HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	-1,854	0,811	-3,455	-0,252	-2,285	0,02356
d/c*HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	-1,458	0,711	-2,861	-0,055	-2,052	0,04172
d/c*HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	0,201	0,649	-1,081	1,482	0,309	0,75788
d/c*HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	-0,503	0,905	-2,289	1,283	-0,556	0,57889

β – współczynnik regresji; SE – błąd standardowy współczynnika regresji; CI – 95% przedział ufności;

t – wartość statystyki t; p – poziom istotności statystycznej; d – grupa badana; c – grupa kontrolna;

Zmienne fikcyjne dla polimorfizmów genetycznych zdefiniowano następująco: dla 5-HTTLPR zmienną referencyjną stanowił wariant SL, dla HTR1A rs6295 – wariant CG, a dla HTR2A rs6313 – wariant CT.

Wieloczynnikowa analiza regresji dla sumiennosci

W celu oceny wpływu zmiennych demograficznych, przynależności do grupy oraz polimorfizmów genów układu serotonergicznego na poziom sumiennosci przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji (Tabela 9.5). Do modelu włączono płeć, wiek,

przynależność do grupy (badana vs kontrolna), polimorfizmy 5-HTTLPR, HTR1A rs6295 i HTR2A rs6313 oraz interakcje pomiędzy przynależnością do grupy a analizowanymi polimorfizmami. Cały model nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($F = 1,126$; $p = 0,337$). Współczynnik determinacji wyniósł $R^2 = 0,089$, co oznacza, że model wyjaśniał 8,9% zmienności sumiennosci. Skorygowany współczynnik determinacji był bardzo niski (R^2 skorygowane = 0,010).

Pomimo braku istotności całego modelu, kilka predyktorów osiągnęło poziom istotności statystycznej. Stwierdzono istotny efekt genotypu CC polimorfizmu HTR1A rs6295 ($b = -2,760$; $\beta = -0,476$; $p = 0,045$), wskazujący na niższy poziom sumiennosci w porównaniu z kategorią referencyjną. Istotny okazał się również genotyp TT polimorfizmu HTR2A rs6313 ($b = 3,672$; $\beta = 0,558$; $p = 0,027$), związany z wyższym poziomem sumiennosci.

Analiza interakcji wykazała istotne współdziałanie pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem CC polimorfizmu HTR1A rs6295 ($b = 1,968$; $\beta = 0,503$; $p = 0,037$), a także pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem TT polimorfizmu HTR2A rs6313 ($b = -2,629$; $\beta = -0,659$; $p = 0,013$). Wyniki te wskazują, że zależność pomiędzy tymi wariantami genetycznymi a poziomem sumiennosci różniła się pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Nie wykazano natomiast istotnego wpływu płci, wieku, przynależności do grupy, polimorfizmu 5-HTTLPR oraz pozostałych interakcji uwzględnionych w modelu ($p > 0,05$).

Podsumowując, uzyskane wyniki sugerują, że poziom sumiennosci może być związany z polimorfizmami HTR1A rs6295 oraz HTR2A rs6313, a także z ich interakcjami z przynależnością do grupy. Ze względu na brak istotności całego modelu regresji wyniki te należy jednak interpretować ostrożnie i traktować jako wstępne wskazanie potencjalnych zależności.

Tabela 9.5. Model regresji wielorakiej dla sumiennosci (NEO-FFI)

Model	wsp. β	SE β	-95% CI	+95% CI	stat. t	wartość p
w. wolny	4,879	1,388	2,140	7,618	3,516	0,00056
płeć	0,437	0,454	-0,459	1,332	0,963	0,33711
wiek	0,011	0,015	-0,018	0,040	0,736	0,46245
d/c	-0,261	0,673	-1,589	1,067	-0,388	0,69847
5-HTTLPR [„1” – L/L]	-0,673	1,084	-2,813	1,466	-0,621	0,53524
5-HTTLPR [„2” – S/S]	-0,384	1,771	-3,879	3,111	-0,217	0,82870
HTR1A rs6295[„1” – C/C]	-2,760	1,364	-5,451	-0,068	-2,024	0,04454
HTR1A rs6295[„2” – G/G]	-1,846	1,186	-4,188	0,496	-1,556	0,12162
HTR2A rs6313[„1” – C/C]	0,304	1,067	-1,801	2,410	0,285	0,77567
HTR2A rs6313[„2” – T/T]	3,672	1,651	0,413	6,930	2,224	0,02747
d/c*5-HTTLPR [„1” – L/L]	0,766	0,725	-0,666	2,198	1,056	0,29267
d/c*5-HTTLPR [„2” – S/S]	0,717	1,432	-2,109	3,542	0,501	0,61733
d/c*HTR1A rs6295[„1” – C/C]	1,968	0,935	0,122	3,813	2,105	0,03677
d/c*HTR1A rs6295[„2” – G/G]	1,015	0,819	-0,601	2,631	1,239	0,21686
d/c*HTR2A rs6313[„1” – C/C]	-0,035	0,748	-1,512	1,442	-0,047	0,96274
d/c*HTR2A rs6313[„2” – T/T]	-2,629	1,043	-4,686	-0,571	-2,521	0,01261

β – współczynnik regresji; SE – błąd standardowy współczynnika regresji; CI – 95% przedział ufności;

t – wartość statystyki t; p – poziom istotności statystycznej; d – grupa badana; c – grupa kontrolna;

Zmienne fikcyjne dla polimorfizmów genetycznych zdefiniowano następująco: dla 5-HTTLPR zmienną referencyjną stanowił wariant SL, dla HTR1A rs6295 – wariant CG, a dla HTR2A rs6313 – wariant CT.

Wieloczynnikowa analiza regresji dla lęku jako stanu

W celu oceny wpływu zmiennych demograficznych, przynależności do grupy oraz polimorfizmów genów układu serotonergicznego na poziom lęku jako stanu przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji (Tabela 9.6). Do modelu włączono płeć, wiek, przynależność do grupy (badana vs kontrolna), polimorfizmy 5-HTTLPR, HTR1A rs6295 i HTR2A rs6313 oraz interakcje pomiędzy przynależnością do grupy a analizowanymi polimorfizmami.

Cały model nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($F = 1,102$; $p = 0,358$). Współczynnik determinacji wyniósł $R^2 = 0,088$, co oznacza, że model wyjaśniał 8,8% zmienności lęku jako stanu. Skorygowany współczynnik determinacji był bardzo niski (R^2 skorygowane = 0,008). Analiza współczynników regresji wykazała istotny efekt genotypu TT polimorfizmu HTR2A rs6313 ($b = -3,571$; $\beta = -0,591$; $p = 0,020$). Wynik ten wskazuje, że osoby posiadające ten wariant genetyczny charakteryzowały się niższym poziomem lęku jako stanu w porównaniu z kategorią referencyjną. Ponadto stwierdzono istotną interakcję pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem TT polimorfizmu HTR2A rs6313 ($b = 2,418$; $\beta = 0,660$; $p = 0,013$). Oznacza to, że zależność pomiędzy tym wariantem genetycznym a poziomem lęku jako stanu różniła się pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Nie wykazano natomiast istotnego wpływu płci, wieku, przynależności do grupy, polimorfizmu 5-HTTLPR, polimorfizmu HTR1A rs6295 ani pozostałych interakcji uwzględnionych w modelu (wszystkie $p > 0,05$). Na uwagę zasługuje jedynie efekt przynależności do grupy, który osiągnął poziom zbliżony do istotności statystycznej ($p = 0,053$).

Podsumowując, wyniki sugerują, że poziom lęku jako stanu może być związany z polimorfizmem HTR2A rs6313, a zwłaszcza z obecnością genotypu TT oraz jego interakcją z przynależnością do grupy. Ze względu na brak istotności całego modelu regresji uzyskane rezultaty należy jednak interpretować ostrożnie.

Tabela 9.6. Model regresji wielorakiej dla lęku jako stanu (STAI)

Model	wsp. β	SE β	-95% CI	+95% CI	stat. t	wartość p
w. wolny	6,809	1,276	4,291	9,327	5,338	<0,00001
płeć	-0,233	0,417	-1,056	0,591	-0,558	0,57765
wiek	-0,004	0,013	-0,030	0,023	-0,262	0,79336
d/c	-1,206	0,619	-2,427	0,015	-1,949	0,05286
5-HTTLPR [„1” – L/L]	-1,228	0,996	-3,195	0,739	-1,233	0,21936
5-HTTLPR [„2” – S/S]	0,052	1,628	-3,161	3,264	0,032	0,97476
HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	-0,017	1,253	-2,491	2,457	-0,014	0,98919
HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	0,851	1,091	-1,301	3,004	0,781	0,43615
HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	-0,499	0,981	-2,434	1,437	-0,508	0,61186
HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	-3,571	1,518	-6,567	-0,576	-2,353	0,01975
d/c*5-HTTLPR [„1” – L/L]	0,664	0,667	-0,652	1,981	0,996	0,32049
d/c*5-HTTLPR [„2” – S/S]	-0,082	1,316	-2,680	2,515	-0,063	0,95012
d/c*HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	-0,282	0,859	-1,979	1,414	-0,329	0,74290
d/c*HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	-0,499	0,753	-1,985	0,986	-0,663	0,50793
d/c*HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	0,185	0,688	-1,173	1,542	0,269	0,78861
d/c*HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	2,418	0,958	0,526	4,310	2,523	0,01255

β – współczynnik regresji; SE – błąd standardowy współczynnika regresji; CI – 95% przedział ufności;
t – wartość statystyki t; p – poziom istotności statystycznej; d – grupa badana; c – grupa kontrolna;
Zmienne fikcyjne dla polimorfizmów genetycznych zdefiniowano następująco: dla 5-HTTLPR zmienną referencyjną stanowił wariant SL, dla HTR1A rs6295 – wariant CG, a dla HTR2A rs6313 – wariant CT.

Wieloczynnikowa analiza regresji dla lęku jako cechy

W celu oceny wpływu zmiennych demograficznych, przynależności do grupy oraz polimorfizmów genów układu serotonergicznego na poziom lęku jako cechy przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji. Do modelu włączono płeć, wiek, przynależność do grupy (badana vs kontrolna), polimorfizmy 5-HTTLPR, HTR1A rs6295 i HTR2A rs6313 oraz interakcje pomiędzy przynależnością do grupy a analizowanymi polimorfizmami.

Uzyskany model był istotny statystycznie ($F = 1,996$; $p = 0,018$). Uwzględnione predyktory wyjaśniały 14,8% wariancji lęku jako cechy ($R^2 = 0,148$), natomiast skorygowany współczynnik determinacji wyniósł 0,074.

Analiza współczynników regresji wykazała, że istotnym predyktorem lęku jako cechy był wiek ($b = -0,030$; $\beta = -0,169$; $p = 0,020$). Wynik ten wskazuje, że wraz ze wzrostem wieku poziom lęku jako cechy ulegał obniżeniu. Istotny wpływ wykazała również przynależność do grupy kontrolnej ($b = -2,149$; $\beta = -0,512$; $p < 0,001$), co oznacza, że poziom lęku jako cechy różnił się pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Wśród analizowanych polimorfizmów istotny efekt główny stwierdzono dla genotypu L/L polimorfizmu 5-HTTLPR ($b = -2,114$; $\beta = -0,509$; $p = 0,029$). Osoby posiadające ten genotyp charakteryzowały się niższym poziomem lęku jako cechy w porównaniu z kategorią referencyjną. Nie wykazano natomiast istotnych efektów dla polimorfizmu HTR1A rs6295 oraz HTR2A rs6313, chociaż dla genotypu CC polimorfizmu HTR2A rs6313 odnotowano wynik na granicy istotności statystycznej ($p = 0,071$).

Analiza interakcji wykazała istotne współdziałanie pomiędzy przynależnością do grupy a genotypem L/L polimorfizmu 5-HTTLPR ($b = 1,572$; $\beta = 0,595$; $p = 0,015$). Wynik ten sugeruje, że wpływ tego wariantu genetycznego na poziom lęku jako cechy różnił się pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Pozostałe interakcje nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$).

Podsumowując, wyższy poziom lęku jako cechy był związany z młodszym wiekiem oraz przynależnością do określonej grupy. Ponadto wykazano istotny związek pomiędzy genotypem L/L polimorfizmu 5-HTTLPR a poziomem lęku jako cechy oraz istotną interakcję pomiędzy tym genotypem a przynależnością do grupy. Wyniki te sugerują, że wpływ polimorfizmu 5-HTTLPR na lęk jako cechę może zależeć od statusu badanego uczestnika.

Tabela 9.7. Model regresji wielorakiej dla lęku jako cechy (STAI)

Model	wsp. β	SE β	-95% CI	+95% CI	stat. t	wartość p
w. wolny	8,358	1,226	5,939	10,777	6,819	<0,00001
pleć	0,391	0,401	-0,400	1,182	0,975	0,33084
wiek	-0,030	0,013	-0,056	-0,005	-2,348	0,02001
d/c	-2,149	0,594	-3,322	-0,976	-3,616	0,00039
5-HTTLPR [„1” – L/L]	-2,114	0,957	-4,004	-0,224	-2,208	0,02859
5-HTTLPR [„2” – S/S]	-0,901	1,564	-3,988	2,186	-0,576	0,56530
HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	-0,104	1,204	-2,482	2,273	-0,087	0,93101
HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	0,553	1,048	-1,516	2,621	0,527	0,59860
HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	-1,709	0,942	-3,569	0,151	-1,814	0,07150
HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	-1,800	1,458	-4,678	1,078	-1,234	0,21878
d/c*5-HTTLPR [„1” – L/L]	1,572	0,641	0,308	2,837	2,454	0,01512
d/c*5-HTTLPR [„2” – S/S]	0,578	1,264	-1,918	3,074	0,457	0,64822
d/c*HTR1A rs6295 [„1” – C/C]	-0,164	0,826	-1,794	1,466	-0,198	0,84308
d/c*HTR1A rs6295 [„2” – G/G]	-0,474	0,723	-1,901	0,954	-0,655	0,51333
d/c*HTR2A rs6313 [„1” – C/C]	0,902	0,661	-0,403	2,207	1,365	0,17413
d/c*HTR2A rs6313 [„2” – T/T]	1,151	0,921	-0,667	2,968	1,250	0,21313

β – współczynnik regresji; SE – błąd standardowy współczynnika regresji; CI – 95% przedział ufności;

t – wartość statystyki t; p – poziom istotności statystycznej; d – grupa badana; c – grupa kontrolna;

Zmienne fikcyjne dla polimorfizmów genetycznych zdefiniowano następująco: dla 5-HTTLPR zmienną referencyjną stanowił wariant SL, dla HTR1A rs6295 – wariant CG, a dla HTR2A rs6313 – wariant CT.

Podsumowując, przeprowadzone analizy regresji wielorakiej wskazują, że zmienność cech osobowości oraz poziomu lęku była związana zarówno z czynnikami demograficznymi, jak i wybranymi wariantami genetycznymi układu serotonergicznego. Wiek okazał się istotnym predyktorem neurotyczności, ugodowości oraz lęku jako cechy, natomiast przynależność do grupy klinicznej była związana przede wszystkim z poziomem neurotyczności oraz lęku jako cechy. Spośród analizowanych polimorfizmów najczęściej istotnych zależności obserwowano dla HTR1A rs6295 oraz HTR2A rs6313, zarówno w postaci efektów głównych, jak i interakcji z przynależnością do grupy. Wyniki wskazują, że wpływ badanych wariantów genetycznych na funkcjonowanie psychologiczne nie ma charakteru bezpośredniego i jednorodnego, lecz zależy od współdziałania czynników biologicznych oraz klinicznych.

Dyskusja

Zaburzenia lękowe należą do najczęściej występujących zaburzeń psychicznych na świecie i stanowią jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnego zdrowia publicznego. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia liczba osób z zaburzeniami lękowymi przekracza 300 milionów, a ich rozpowszechnienie pozostaje wysokie zarówno w krajach wysoko rozwiniętych, jak i rozwijających się (WHO, 2017; WHO, 2019). Zaburzenia te odpowiadają za znaczną liczbę lat przeżytych z niepełnosprawnością (years lived with disability, YLD), ustępując pod tym względem jedynie zaburzeniom depresyjnym, co podkreśla ich istotne znaczenie społeczne, ekonomiczne i kliniczne (Baxter et al., 2013).

Na poziomie klinicznym zaburzenia lękowe charakteryzują się znaczną heterogenicznością obrazu, przebiegu oraz odpowiedzi na leczenie (Stein & Stein, 2008; Stein & Sareen, 2015; Craske et al., 2017). Pomimo stosowania ujednoliconych kryteriów diagnostycznych, takich jak ICD-11 czy DSM-5, pacjenci spełniający te same kryteria nozologiczne często różnią się nasileniem objawów, dominującymi komponentami lęku, współwystępowaniem innych zaburzeń psychicznych oraz rokowaniem (Stein & Sareen, 2015; Craske et al., 2017). Heterogeniczność ta stanowi istotne ograniczenie klasycznego, kategoryjnego podejścia diagnostycznego i rodzi potrzebę poszukiwania bardziej precyzyjnych modeli wyjaśniających podatność na zaburzenia lękowe (Cuthbert & Insel, 2013; Craske et al., 2017).

W ostatnich dekadach intensywnie rozwijały się badania nad biologicznymi podstawami lęku, obejmujące analizy neurobiologiczne, farmakologiczne i genetyczne. Szczególną uwagę poświęcono układom neuroprzekaźnikowym zaangażowanym w regulację emocji, w tym układowi serotonergicznemu, który odgrywa kluczową rolę w modulowaniu reakcji lękowych, nastroju oraz odpowiedzi stresowej (Ressler & Nemeroff, 2000; Hariri & Holmes, 2006). Znaczenie serotoniny w patofizjologii zaburzeń lękowych znajduje potwierdzenie m.in. w skuteczności farmakoterapii opartej na selektywnych inhibitorach wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorach wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), które stanowią leczenie pierwszego rzutu w wielu postaciach zaburzeń lękowych (Baldwin et al., 2011).

Równolegle do badań klinicznych i farmakologicznych rozwijały się badania genetyczne, których celem było zidentyfikowanie wariantów genetycznych zwiększających podatność na zaburzenia lękowe. Początkowo koncentrowano się na badaniach genów kandydujących, w szczególności genów związanych z układem serotonergicznym, takich jak gen transportera serotoniny (SLC6A4) czy geny receptorów serotoninowych (HTR1A, HTR2A) (Lesch et al., 1996; Caspi et al., 2003). Badania te dostarczyły istotnych informacji na temat potencjalnych mechanizmów biologicznych, jednak ich wyniki często okazywały się niespójne, zależne od populacji oraz silnie modulowane przez czynniki środowiskowe (Uher & McGuffin, 2010; Border et al., 2019).

Współczesny stan wiedzy wskazuje, że podatność na zaburzenia lękowe ma charakter poligeniczny i wieloczynnikowy, a wpływ pojedynczych wariantów genetycznych jest zazwyczaj niewielki i ujawnia się w interakcji z czynnikami środowiskowymi, takimi jak stres, doświadczenia traumatyczne czy wsparcie społeczne (Smoller et al., 2019; Dunn et al., 2015).

Najnowsze badania asocjacyjne całego genomu dodatkowo potwierdzają tę perspektywę, identyfikując liczne warianty genetyczne o niewielkich efektach, współtworzące ryzyko zaburzeń lękowych (Strom et al., 2026). Podejście to znajduje odzwierciedlenie w analizach poligenicznych wskaźników ryzyka (polygenic risk scores, PRS), które wskazują, że podatność na zaburzenia lękowe rozkłada się na liczne loci genetyczne i szlaki biologiczne, co utrudnia identyfikację prostych zależności genotyp–fenotyp (Purves et al., 2020). W konsekwencji oznacza to, że ryzyko zaburzeń lękowych należy rozumieć nie jako efekt działania pojedynczych genów, lecz jako emergentną właściwość złożonych systemów biologicznych pozostających w dynamicznej interakcji ze środowiskiem.

W tym kontekście rośnie znaczenie podejścia wymiarowego, w którym kluczową rolę odgrywają cechy osobowości oraz fenotypy pośrednie, takie jak neurotyczność czy lęk jako cecha, traktowane jako konstrukty bliższe mechanizmom neurobiologicznym niż kategorie diagnostyczne (Kotov et al., 2010; Lahey, 2009). Cechy te wykazują umiarkowaną dziedziczność, stabilność w czasie oraz silne powiązania z ryzykiem rozwoju zaburzeń lękowych, co czyni je atrakcyjnym obiektem badań na styku psychologii, genetyki i psychiatrii (Lahey, 2009; Kotov et al., 2010).

Niniejsza rozprawa doktorska wpisuje się w ten nurt badań, łącząc analizę fenotypów psychologicznych z oceną wybranych polimorfizmów genów układu serotonergicznego w populacji osób dorosłych. Uzyskane wyniki, obejmujące zarówno istotne różnice fenotypowe pomiędzy grupą badaną a kontrolną, jak i brak istotnych różnic genotypowych dla badanych wariantów, wymagają interpretacji w świetle aktualnych modeli wieloczynnikowej etiologii zaburzeń lękowych. W dalszej części dyskusji wyniki te zostaną omówione w kontekście heterogeniczności klinicznej, roli fenotypów pośrednich oraz ograniczeń i perspektyw współczesnych badań genetycznych nad lękiem.

Różnice fenotypowe w zakresie cech osobowości i poziomu lęku

Najważniejszym i najbardziej jednoznacznym wynikiem niniejszej rozprawy doktorskiej są istotne różnice fenotypowe pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w zakresie cech osobowości oraz poziomu lęku. Osoby z rozpoznaniem zaburzeń lękowych charakteryzowały się istotnie wyższym poziomem neurotyczności, wyższym nasileniem lęku zarówno w wymiarze stanu, jak i cechy, a także istotnie niższym poziomem ekstrawersji w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Uzyskany profil psychologiczny jest spójny z dominującymi modelami temperamentalnymi i klinicznymi zaburzeń lękowych oraz stanowi solidny punkt wyjścia do dalszej interpretacji wyników genetycznych.

Neurotyczność jest jedną z najlepiej udokumentowanych cech osobowości powiązanych z podatnością na zaburzenia lękowe. Wysoki poziom tej cechy wiąże się z tendencją do doświadczania intensywnych negatywnych emocji, zwiększoną reaktywnością na stres oraz trudnościami w regulacji emocji (Costa & McCrae, 1992; Lahey, 2009). Liczne badania epidemiologiczne i kliniczne wskazują, że neurotyczność stanowi względnie stabilną predyspozycję temperamentalną, która zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń lękowych,

depresyjnych oraz zaburzeń związanych ze stresem (Hettema, Neale, & Kendler, 2001; Kotov et al., 2010).

Podwyższony poziom neurotyczności obserwowany w grupie badanej można interpretować jako cechę podatności, która nie tylko sprzyja wystąpieniu objawów lękowych, lecz również wpływa na ich przebieg i utrwalanie. Osoby o wysokiej neurotyczności charakteryzują się zwiększoną wrażliwością na bodźce negatywne, tendencją do ruminacji oraz nasilonym przetwarzaniem zagrożeń, co może prowadzić do przewlekłej aktywacji układów stresowych i utrzymywania się objawów lęku (Beck & Clark, 1997; Bishop, 2007; Bar-Haim et al., 2007).

Istotnie wyższe wartości lęku jako cechy w grupie badanej dodatkowo potwierdzają znaczenie tego wymiaru jako trwałej dyspozycji osobowościowej. Lęk jako cecha odzwierciedla względnie stabilną tendencję jednostki do reagowania lękiem w szerokim spektrum sytuacji życiowych i jest uznawany za jeden z kluczowych wymiarów podatności na zaburzenia lękowe (Spielberger et al., 1983). W przeciwieństwie do lęku jako stanu, który odzwierciedla aktualne nasilenie objawów, lęk jako cecha stanowi konstrukcję bliższą temperamentalnym i osobowościowym uwarunkowaniom regulacji emocji.

Uzyskane w niniejszym badaniu różnice w zakresie lęku jako stanu potwierdzają natomiast kliniczną trafność doboru próby badanej. Wyższy poziom lęku jako stanu w grupie osób z zaburzeniami lękowymi odzwierciedla aktualne nasilenie objawów i pozostaje zgodny z rozpoznaniem klinicznym opartym na kryteriach ICD-11. Jednoczesna analiza lęku jako stanu i lęku jako cechy umożliwiła rozróżnienie pomiędzy komponentą sytuacyjną a dyspozycyjną lęku, co stanowi istotny atut metodologiczny niniejszej pracy (Spielberger et al., 1983; Endler & Kocovski, 2001).

Kolejnym istotnym elementem uzyskanego profilu fenotypowego jest istotnie niższy poziom ekstrawersji w grupie badanej. Ekstrawersja, obejmująca takie aspekty funkcjonowania jak aktywność społeczna, energia, poszukiwanie stymulacji oraz skłonność do doświadczania pozytywnych emocji, bywa interpretowana jako czynnik protekcyjny w kontekście zdrowia psychicznego (Costa & McCrae, 1992). Jej obniżenie obserwowane u osób z zaburzeniami lękowymi może sprzyjać wycofaniu społecznemu, ograniczeniu kontaktów interpersonalnych oraz redukcji pozytywnego wzmocnienia, co z kolei może prowadzić do utrwalania zachowań unikowych i nasilenia objawów lęku (Clark & Watson, 1991; Kashdan & Roberts, 2006).

W literaturze przedmiotu wskazuje się, że niska ekstrawersja, szczególnie w połączeniu z wysoką neurotycznością, tworzy profil osobowościowy szczególnie podatny na rozwój zaburzeń lękowych oraz depresyjnych (Kotov et al., 2010). Uzyskane wyniki wpisują się w ten schemat i sugerują, że to właśnie konfiguracja cech osobowości, a nie pojedynczy wymiar, odgrywa kluczową rolę w fenotypie klinicznym zaburzeń lękowych.

Brak istotnych różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w zakresie pozostałych wymiarów osobowości, takich jak otwartość na doświadczenie, ugodowość i sumienność, stanowi istotną informację interpretacyjną. Wyniki niniejszego badania wskazują, że osoby z zaburzeniami lękowymi różniły się od grupy kontrolnej przede wszystkim w zakresie wymiarów osobowości bezpośrednio związanych z regulacją emocji, tj. wyższą neurotycznością i niższą ekstrawersją.

Takie ujęcie pozostaje zgodne z koncepcjami transdiagnostycznymi, które podkreślają rolę negatywnego afektu oraz zaburzeń regulacji emocji jako wspólnych mechanizmów leżących u podłoża wielu zaburzeń psychicznych (Clark & Watson, 1991; Krueger & Markon, 2006).

Uzyskane rezultaty wspierają podejście wymiarowe do zaburzeń lękowych, zgodnie z którym cechy osobowości i poziom lęku należy traktować jako kontinuum, a nie jedynie jako kategorie obecności lub braku zaburzenia. Perspektywa ta znajduje odzwierciedlenie zarówno w inicjatywach takich jak Research Domain Criteria (RDoC), jak i we współczesnych modelach psychiatrii precyzyjnej, które postulują odejście od sztywnych kategorii diagnostycznych na rzecz analizy wymiarowych fenotypów psychobiologicznych (Insel et al., 2010; Cuthbert & Insel, 2013).

W kontekście niniejszej rozprawy szczególnego znaczenia nabiera traktowanie cech osobowości oraz lęku jako fenotypów pośrednich, potencjalnie bliższych mechanizmom neurobiologicznym i genetycznym niż sama diagnoza kliniczna. Takie podejście umożliwia bardziej precyzyjną interpretację wyników genetycznych oraz lepsze zrozumienie heterogeniczności klinicznej zaburzeń lękowych. W dalszych częściach dyskusji pozwala to na osadzenie braku istotnych efektów genetycznych w szerszym kontekście poligenicznej architektury lęku oraz złożonych interakcji gen–środowisko.

Brak różnic genetycznych w świetle poligenicznej architektury zaburzeń lękowych

W przeprowadzonym badaniu nie odnotowano istotnych różnic w częstości genotypów ani alleli analizowanych wariantów układu serotonergicznego (5-HTTLPR w genie SLC6A4 oraz rs6295 w genie HTR1A i rs6313 w genie HTR2A) pomiędzy osobami z zaburzeniami lękowymi a grupą kontrolną. Również w modelach, w których jednocześnie uwzględniano przynależność do grupy i genotyp jako predyktory cech osobowości oraz poziomu lęku, nie uzyskano istotnych efektów głównych genotypu ani interakcji typu genotyp $\times$ grupa. Na pierwszy rzut oka mogłoby to zostać zakwalifikowane jako „wyniki negatywne” w klasycznym paradygmacie badań genów kandydujących. Z perspektywy współczesnej genetyki psychiatrycznej jest to jednak rezultat zgodny z oczekiwaniami i ważny metodologicznie, ponieważ wpisuje się w koncepcję poligenicznej i kontekstowo zależnej podatności na zaburzenia lękowe (Smoller et al., 2019; Wray et al., 2018).

Poligeniczność i małe efekty pojedynczych wariantów

Obecne dane populacyjne wskazują, że ryzyko zaburzeń psychicznych – w tym zaburzeń lękowych – jest wynikiem działania bardzo wielu wariantów genetycznych o niewielkim indywidualnym wpływie (Wray et al., 2018; Smoller et al., 2019). Oznacza to, że pojedynczy polimorfizm, nawet dobrze uzasadniony biologicznie, rzadko okazuje się samodzielny, silnym predyktorem rozpoznania klinicznego w prostych modelach typu case–control. W praktyce ma to co najmniej dwie konsekwencje. Po pierwsze, do wiarygodnego wykrywania efektów pojedynczych wariantów potrzebne są bardzo duże próby badawcze. Po drugie, część informacji o ryzyku ujawnia się dopiero w analizach wielogenowych, takich jak poligeniczne

wskaźniki ryzyka (PRS) czy badania całogenomowe (GWAS) (Purves et al., 2020; Howard et al., 2019).

W przypadku zaburzeń lękowych wyraźnie widać rozbieżność między tradycyjnymi badaniami genów kandydujących a wynikami analiz całego genomu. Wiele wcześniejszych prac koncentrowało się na wariantach związanych z układem serotoninerгіcznym, zwłaszcza na 5-HTTLPR, traktując je jako potencjalne markery różnic indywidualnych w reaktywności stresowej i podatności na lęk (Lesch et al., 1996; Hariri & Holmes, 2006). Jednocześnie współczesne metaanalizy pokazują, że efekty pojedynczych polimorfizmów są zwykle niewielkie, nie zawsze stabilne w różnych populacjach i silnie zależne od sposobu definiowania fenotypu oraz od czynników środowiskowych (Culverhouse et al., 2018; Border et al., 2019). W tym świetle brak istotnych różnic genotypowych w niniejszym badaniu należy raczej uznać za zgodny z obecnym obrazem genetyki zaburzeń lękowych niż za wynik sprzeczny z literaturą.

Heterogeniczność fenotypu a wykrywalność efektów genetycznych

Interpretując brak efektów genetycznych, trzeba uwzględnić także heterogeniczność kliniczną zaburzeń lękowych. Nawet przy zastosowaniu współczesnych klasyfikacji (ICD-11, DSM-5) do jednej kategorii diagnostycznej włączane są różne podtypy kliniczne, o odmiennych mechanizmach podtrzymujących i strukturze objawów (Stein & Sareen, 2015; Craske et al., 2017). Zróżnicowanie przebiegu, współchorobowości i nasilenia lęku ogranicza czułość badań case-control, ponieważ w obrębie tej samej kategorii może współistnieć kilka fenotypów o odmiennych uwarunkowaniach biologicznych. Jeżeli modele analityczne nie uwzględniają takich różnic – np. historii leczenia, współwystępowania depresji, profilu somatycznego – subtelne efekty genetyczne mogą pozostać niewykryte (Craske et al., 2017; Smoller et al., 2019).

Wyniki niniejszej rozprawy pokazały natomiast wyraźne różnice fenotypowe między grupą kliniczną a kontrolną w zakresie neurotyczności, ekstrawersji oraz wymiarów lęku. Potwierdza to, że porównywane grupy różniły się istotnie pod względem psychologicznym, co przemawia za poprawnym doбором próby. Jednocześnie brak sygnału genetycznego dla trzech analizowanych wariantów sugeruje, iż obserwowane różnice fenotypowe mogą wynikać z kombinacji bardzo wielu drobnych efektów genetycznych, oddziaływania środowiska i procesów uczenia się, a także złożonych interakcji gen-środowisko ($G \times E$), które nie mogą zostać uchwycone w modelach opartych wyłącznie na pojedynczych polimorfizmach bez szczegółowej oceny ekspozycji środowiskowych (Dunn et al., 2015; Purves et al., 2020).

5-HTTLPR i spór o rolę klasycznego polimorfizmu kandydującego

Polimorfizm 5-HTTLPR pozostaje jednym z najczęściej analizowanych wariantów w kontekście lęku, stresu i zaburzeń afektywnych. Wczesne badania sugerowały, że allel krótki (S) wiąże się z obniżoną ekspresją transportera serotoniny, co może zwiększać reaktywność emocjonalną w sytuacjach stresowych (Lesch et al., 1996; Hariri & Holmes, 2006). Równocześnie wyniki badań nad bezpośrednimi związkami 5-HTTLPR z rozpoznaniem zaburzeń lękowych i depresyjnych okazały się niejednoznaczne, a część efektów raportowanych w przeszłości była trudna do powtórzenia w dużych próbach i metaanalizach (Culverhouse et al., 2018; Border et al., 2019).

Wiele hipotez dotyczących 5-HTTLPR zakłada działanie kontekstowe, czyli modyfikację podatności przez stresory życiowe, traumę lub przewlekłe obciążenia psychospołeczne (Caspi et al., 2003; Uher & McGuffin, 2010). Jeżeli ekspozycje środowiskowe nie są wprost uwzględnione w analizie, efekt tego wariantu może pozostać niewidoczny, mimo że istnieje w określonych podgrupach lub ujawnia się tylko w specyficznych warunkach. Brak różnic genotypowych 5-HTTLPR w niniejszym badaniu nie podważa więc znaczenia transportera serotoniny dla regulacji emocji; sugeruje raczej, że wpływ tego polimorfizmu nie ma prostego charakteru „genotyp → diagnoza” i może wymagać bardziej zniuansowanych modeli, które jednocześnie uwzględniają kontekst środowiskowy oraz wymiarowe fenotypy psychologiczne (Uher & McGuffin, 2010; Culverhouse et al., 2018).

Receptory serotoninowe (HTR1A i HTR2A) – złożoność efektów funkcjonalnych

Analizowane SNP rs6295 w genie HTR1A oraz rs6313 w genie HTR2A również były szeroko dyskutowane w literaturze jako warianty potencjalnie modulujące funkcję receptorów serotoninowych i wrażliwość emocjonalną. Jednak podobnie jak w przypadku 5-HTTLPR, dane dotyczące ich bezpośredniego związku z zaburzeniami lękowymi są niespójne, a efekty – jeśli występują – mają niewielką wielkość i często zależą od populacji, definicji fenotypu oraz interakcji z innymi czynnikami (Hariri & Holmes, 2006; Smoller et al., 2019). Z perspektywy biologicznej jest to zrozumiałe: regulacja serotonergiczna w ośrodkowym układzie nerwowym zależy od wielu elementów (transporter, receptory pre- i postsynaptyczne, enzymy metabolizmu, białka sygnałowe), a pojedynczy wariant w jednym genie nie musi generować efektu klinicznie widocznego na poziomie diagnozy. Złożoność ta znajduje odzwierciedlenie w modelach opisujących dynamikę presynaptycznej regulacji serotoniny (Radenković et al., 2025).

Brak efektów głównych rs6295 i rs6313 w niniejszej pracy może więc wynikać z tego, że ich ewentualny wpływ jest rozproszony w większej sieci biologicznej i ujawnia się dopiero w analizach wielogenowych, uwzględniających liczne loci i ich addytywne działanie. To ujęcie pozostaje zgodne z przesunięciem paradygmatu w genetyce psychiatrycznej – od genów kandydujących ku modelom całogenomowym i PRS (Wray et al., 2018; Purves et al., 2020).

Fenotyp pośredni vs diagnoza – dlaczego to rozróżnienie jest krytyczne

W interpretacji wyników kluczowe znaczenie ma odróżnienie diagnozy klinicznej od wymiarowych fenotypów psychologicznych. Klasyfikacje ICD i DSM porządkują praktykę diagnostyczną i komunikację kliniczną, ale kategorie rozpoznania nie muszą odpowiadać jednorodnym mechanizmom biologicznym. Z kolei cechy takie jak neurotyczność czy lęk jako cecha mają charakter bardziej ciągły, są względnie stabilne w czasie i mogą pozostawać w bliższym związku z funkcjonowaniem układów neurobiologicznych (Lahey, 2009; Kotov et al., 2010). W niniejszym badaniu różnice fenotypowe pomiędzy grupą kliniczną a kontrolną były wyraźne i zgodne z doniesieniami literaturowymi, co sugeruje, że wymiarowe ujęcie podatności – oparte na cechach osobowości i wymiarach lęku – jest szczególnie użyteczne w kontekście analiz genetycznych.

W tym świetle brak istotnych efektów genotypowych nie powinien być odczytywany jako brak znaczenia biologii, lecz raczej jako sygnał, że analiza relacji „pojedynczy wariant → diagnoza”

jest zbyt uproszczona. Coraz częściej podkreśla się potrzebę łączenia danych genetycznych z fenotypami pośrednimi, informacją o ekspozycji środowiskowej oraz wskaźnikami neurobiologicznymi (np. wynikami badań neuroobrazowych, markerami stresu), aby uchwycić wielopoziomową strukturę podatności na zaburzenia lękowe (Cuthbert & Insel, 2013; Smoller et al., 2019).

Konsekwencje dla psychiatrii precyzyjnej i przyszłych badań

Uzyskane wyniki wskazują, że w obecnym stanie wiedzy pojedyncze polimorfizmy genów układu serotonergicznego nie mogą pełnić roli samodzielnych markerów diagnostycznych ani prognostycznych zaburzeń lękowych. Jednocześnie dostarczają one ważnych danych empirycznych, które mogą stanowić punkt wyjścia dla dalszych badań obejmujących m.in. analizę wielogenowych wskaźników ryzyka (PRS), uwzględnienie interakcji gen–środowisko ($G \times E$) oraz zastosowanie podejść transdiagnostycznych i wymiarowych, takich jak koncepcja RDoC (Cuthbert & Insel, 2013; Purves et al., 2020).

Z perspektywy psychiatrii precyzyjnej oznacza to przesunięcie akcentu z poszukiwania pojedynczych „genów lęku” w stronę modeli integrujących różne poziomy danych: genetyczne, psychologiczne i kliniczne. W tym kontekście brak istotnych różnic genetycznych dla badanych wariantów nie obniża wartości niniejszej rozprawy, lecz wpisuje ją w nowoczesny nurt badań, w którym genetyka postrzegana jest jako jeden z elementów złożonej etiologii, a fenotypy pośrednie stanowią ważny obszar analizy podatności na zaburzenia lękowe.

Układ serotonergiczny jako system regulacji emocji – znaczenie mimo braku efektów pojedynczych polimorfizmów

Jednym z kluczowych wyzwań interpretacyjnych niniejszej rozprawy jest pozorny rozdzźwięk pomiędzy silnym znaczeniem klinicznym i neurobiologicznym układu serotonergicznego w regulacji lęku a brakiem istotnych efektów genetycznych dla analizowanych wariantów SLC6A4, HTR1A i HTR2A. Rozbieżność ta nie powinna być jednak interpretowana jako sprzeczność, lecz raczej jako odzwierciedlenie złożoności biologii serotoniny oraz ograniczeń redukcjonistycznego podejścia opartego na analizie pojedynczych polimorfizmów.

Układ serotonergiczny nie stanowi jednego liniowego mechanizmu biologicznego, lecz rozległą, wielopoziomową sieć regulacyjną, obejmującą syntezę, uwalnianie, wychwyt zwrotny, metabolizm serotoniny oraz zróżnicowaną ekspresję receptorów w obrębie licznych struktur mózgowych. Jego funkcjonowanie zależy od współdziałania wielu genów, czynników epigenetycznych oraz wpływów środowiskowych, co sprawia, że efekt biologiczny rzadko może być przypisany pojedynczemu wariantowi genetycznemu (Ressler & Nemeroff, 2000; Albert & Benkelfat, 2013).

Serotonina jako neuromodulator sieci korowo-limbicznych

Z perspektywy neurobiologicznej serotonina pełni funkcję neuromodulatora, wpływając na aktywność sieci neuronalnych zaangażowanych w przetwarzanie emocji, a nie jako prosty „przekaźnik lęku”. Projekcje serotonergiczne z jąder szwu pnia mózgu docierają do kluczowych struktur regulujących emocje, takich jak ciało migdałowate, hipokamp oraz kora

przedczołowa, modulując ich reaktywność i wzajemną łączność funkcjonalną (Hornung, 2003; Etkin et al., 2007).

Badania neuroobrazowe wykazały, że dysregulacja układu serotonergicznego wiąże się z nadmierną aktywnością ciała migdałowatego w odpowiedzi na bodźce zagrażające oraz z osłabieniem *top-down* hamującego wpływu kory przedczołowej, co sprzyja utrwalaniu reakcji lękowych i trudnościom w regulacji emocji (Hariri & Holmes, 2006; Bishop, 2007; Adolphs, 2010; Etkin et al., 2011). Tego typu mechanizmy są spójne z wynikami niniejszej rozprawy, w których osoby z grupy badanej charakteryzowały się podwyższoną neurotycznością i lękiem- cechą – fenotypami silnie powiązanymi z nadreaktywnością sieci limbicznych.

Znaczenie farmakologiczne jako dowód roli systemowej

Jednym z najmocniejszych argumentów potwierdzających znaczenie układu serotonergicznego w zaburzeniach lękowych pozostaje skuteczność farmakoterapii opartej na modulacji tego systemu. Leki z grupy SSRI i SNRI, które wpływają na dostępność serotoniny w szczelinie synaptycznej, stanowią leczenie pierwszego rzutu w wielu postaciach zaburzeń lękowych i wykazują udokumentowaną skuteczność kliniczną (Baldwin et al., 2011; Stein, Scott, et al., 2017).

Co istotne, działanie leków serotonergiczych nie polega wyłącznie na prostym zwiększeniu poziomu serotoniny, lecz prowadzi do długoterminowych zmian neuroplastycznych, obejmujących regulację ekspresji receptorów, modyfikację funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz przebudowę sieci neuronalnych odpowiedzialnych za przetwarzanie emocji (Duman & Aghajanian, 2012; Castrén & Hen, 2013). Fakt ten dodatkowo podkreśla, że biologiczne znaczenie serotoniny nie musi znajdować bezpośredniego odzwierciedlenia w prostych asocjacjach genotyp–fenotyp, zwłaszcza gdy analizowane są pojedyncze warianty genetyczne.

Receptory serotoninowe – funkcjonalna redundancja i kompensacja

Kolejnym aspektem, który może tłumaczyć brak istotnych efektów genetycznych w niniejszym badaniu, jest wysoki stopień redundancji funkcjonalnej w obrębie układu serotonergicznego. Receptory serotoninowe tworzą liczną i zróżnicowaną rodzinę, obejmującą co najmniej siedem klas receptorów i kilkanaście podtypów, z których wiele wykazuje częściowo nakładające się funkcje (Barnes & Sharp, 1999; Albert & François, 2010).

Zmiany funkcjonalne w jednym elemencie systemu mogą być kompensowane przez inne komponenty sieci, co ogranicza wykrywalność efektów pojedynczych wariantów genetycznych na poziomie klinicznym. Dotyczy to w szczególności receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}, których funkcjonowanie zależy od równowagi pomiędzy ekspresją presynaptyczną i postsynaptyczną oraz interakcji z innymi systemami neuroprzekaźnikowymi, takimi jak układ GABA-ergiczny i noradrenergiczny (Albert & Benkelfat, 2013; Calhoun & Tye, 2015).

Układ serotonergiczny w kontekście stresu i osi HPA

Serotonina odgrywa istotną rolę w modulowaniu odpowiedzi stresowej, w tym regulacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA). Przewlekła aktywacja tej osi, obserwowana u osób

z zaburzeniami lękowymi, prowadzi do zmian w neuroprzekazywaniu serotonergicznym, plastyczności synaptycznej oraz reaktywności emocjonalnej (McEwen, 2007; Heim et al., 2010).

W tym kontekście szczególnie istotne staje się uwzględnienie czynników środowiskowych, takich jak stres wczesnodziecięcy, trauma czy przewlekłe obciążenie psychospołeczne, które mogą modyfikować funkcjonowanie układu serotonergicznego niezależnie od wariantów genetycznych. Coraz więcej badań wskazuje, że wpływ genów serotonergicznym ujawnia się przede wszystkim w interakcji z tymi czynnikami, co dodatkowo tłumaczy brak prostych efektów genotypowych w analizach nieuwzględniających ekspozycji środowiskowych (Uher & McGuffin, 2010; Dunn et al., 2015).

Od „genu lęku” do systemów regulacji emocji

Wyniki niniejszej rozprawy wpisują się w szerszy paradygmat odejścia od poszukiwania pojedynczych „genów lęku” na rzecz analizy systemów biologicznych regulujących emocje. Układ serotonergiczny należy do najlepiej poznanych systemów tego typu, jednak jego znaczenie należy rozpatrywać na poziomie sieciowym, uwzględniając interakcje z innymi układami neurobiologicznymi oraz wpływ doświadczeń życiowych. Współczesne modele podkreślają, że regulacja emocji jest wynikiem dynamicznych interakcji w obrębie sieci korowo-limbicznych, obejmujących m.in. ciało migdałowate, przednią część zakrętu obręczy oraz przysiódkową korę przedczołową, które odpowiadają za integrację informacji afektywnych oraz top-down modulację reakcji emocjonalnych (Etkin et al., 2011).

Z tej perspektywy brak istotnych efektów dla analizowanych polimorfizmów nie podważa znaczenia serotoniny w patofizjologii zaburzeń lękowych, lecz raczej wskazuje na potrzebę bardziej złożonych modeli badawczych. Modele te powinny integrować dane genetyczne, psychologiczne i środowiskowe, a także uwzględniać wymiarowe fenotypy regulacji emocji, takie jak neurotyczność i lęk jako cecha, które w niniejszej pracy okazały się najsilniejszymi wskaźnikami różnic międzygrupowych (Cuthbert & Insel, 2013; Smoller et al., 2019).

Znaczenie dla interpretacji wyników niniejszej rozprawy

W świetle powyższych rozważań wyniki niniejszej rozprawy można interpretować jako potwierdzenie tezy, że biologiczne znaczenie układu serotonergicznego ujawnia się przede wszystkim na poziomie regulacji emocji i podatności temperamentalnej, a nie w prostych zależnościach genotyp–rozpoznanie. Takie ujęcie pozwala spójnie połączyć silne różnice fenotypowe obserwowane w zakresie osobowości i lęku z brakiem istotnych efektów genetycznych dla pojedynczych wariantów.

Jednocześnie wyniki te wzmacniają argumentację na rzecz dalszego rozwoju badań integrujących wiele poziomów analizy, w tym podejść wielogenowych, modeli interakcji gen–środowisko oraz perspektywy transdiagnostycznej. W kolejnym etapie dyskusji zasadnym będzie odniesienie się do roli czynników psychospołecznych i środowiskowych jako kluczowych moderatorów biologicznej podatności na zaburzenia lękowe.

Czynniki psychospołeczne i środowiskowe jako kluczowe moderatory podatności na zaburzenia lękowe

Coraz większa liczba badań wskazuje, że podatność na zaburzenia lękowe nie może być wyjaśniana wyłącznie przez czynniki genetyczne ani biologiczne, lecz stanowi efekt złożonych interakcji pomiędzy predyspozycjami biologicznymi a doświadczeniami środowiskowymi i psychospołecznymi. Współczesne modele etiologiczne podkreślają znaczenie stresu, traumatycznych wydarzeń życiowych, stylów przywiązania, wsparcia społecznego oraz czynników socjoekonomicznych jako istotnych moderatorów ryzyka rozwoju i przebiegu zaburzeń lękowych (Heim & Nemeroff, 2001; McLaughlin et al., 2010).

W tym kontekście brak istotnych efektów genetycznych dla analizowanych polimorfizmów układu serotonergicznego w niniejszej rozprawie należy interpretować w świetle możliwego wpływu czynników środowiskowych, które mogą wzmacniać, osłabiać lub całkowicie maskować działanie wariantów genetycznych. Takie ujęcie jest spójne z koncepcją interakcji gen–środowisko ($G \times E$), zgodnie z którą ekspresja predyspozycji genetycznych ujawnia się przede wszystkim w określonych warunkach środowiskowych (Caspi et al., 2003; Uher & McGuffin, 2010).

Stres i doświadczenia traumatyczne jako czynniki ryzyka

Jednym z najlepiej udokumentowanych czynników środowiskowych związanych z rozwojem zaburzeń lękowych jest stres, zarówno w formie ostrych wydarzeń życiowych, jak i przewlekłego obciążenia psychospołecznego. Doświadczenia takie jak utrata bliskiej osoby, problemy zawodowe, choroba somatyczna czy długotrwały stres interpersonalny znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia objawów lękowych, szczególnie u osób o wysokiej neurotyczności i lęku jako cechy (Kendler et al., 1999; Hammen, 2005).

Szczególne znaczenie przypisuje się stresowi wczesnodziecięcemu oraz doświadczeniom traumatycznym, a także jakości środowiska rodzinnego i wzorców wychowawczych, które mogą kształtować rozwój mechanizmów regulacji emocji i podatności na lęk (Kagan et al., 1988; Wood et al., 2003; McEwen, 2007; Heim et al., 2010; Berretta et al., 2026). Współczesne ujęcia podkreślają również znaczenie pozytywnych doświadczeń rozwojowych jako czynników ochronnych i modulujących trajektorie podatności. Badania wskazują, że wczesne doświadczenia stresowe mogą modyfikować rozwój struktur mózgowych zaangażowanych w regulację emocji, takich jak ciało migdałowate i kora przedczołowa, zwiększając podatność na lęk w późniejszym okresie życia (Teicher et al., 2016).

Interakcje gen–środowisko i ich znaczenie interpretacyjne

Klasycznym przykładem interakcji gen–środowisko w kontekście zaburzeń lękowych i afektywnych są badania nad polimorfizmem 5-HTTLPR, w których wykazano, że wpływ wariantu genetycznego ujawnia się przede wszystkim w obecności istotnych stresorów życiowych (Caspi et al., 2003). Choć późniejsze metaanalizy przyniosły niejednoznaczne wyniki, koncepcja $G \times E$ pozostaje ważnym paradygmatem interpretacyjnym, zwłaszcza w odniesieniu do złożonych fenotypów psychopatologicznych (Uher & McGuffin, 2010; Dunn et al., 2015).

W niniejszym badaniu nie analizowano szczegółowo ekspozycji środowiskowych, takich jak historia stresu czy trauma, co mogło ograniczyć możliwość wykrycia subtelnych efektów interakcyjnych, zwłaszcza w kontekście rozwojowym, gdzie znaczenie czynników genetycznych i środowiskowych ujawnia się w sposób dynamiczny i zależny od etapu życia (Raffagnato et al., 2025). Tym samym brak istotnych efektów genotypowych może wynikać z nieuwzględnienia kluczowych moderatorów środowiskowych, które w innych badaniach okazywały się niezbędne do ujawnienia wpływu genów serotonergicznym na regulację emocji (Smoller et al., 2019).

Rola wsparcia społecznego i czynników ochronnych

Obok czynników ryzyka coraz większą uwagę zwraca się na znaczenie czynników ochronnych, które mogą łagodzić wpływ predyspozycji biologicznych i stresu na rozwój zaburzeń lękowych. Wsparcie społeczne, stabilne relacje interpersonalne oraz poczucie kontroli i sprawczości są uznawane za istotne bufony stresu, zmniejszające ryzyko wystąpienia i nasilenia objawów lęku (Cohen & Wills, 1985; Southwick et al., 2014).

Badania sugerują, że osoby o wysokiej neurotyczności, ale jednocześnie dysponujące silnym wsparciem społecznym, mogą wykazywać mniejsze nasilenie objawów lękowych niż osoby o podobnym profilu osobowościowym, lecz funkcjonujące w środowisku deprywacji społecznej. Takie obserwacje dodatkowo podkreślają, że fenotyp lęku jest wynikiem dynamicznej interakcji pomiędzy cechami jednostki a jej kontekstem społecznym, a nie prostą konsekwencją predyspozycji genetycznych (Taylor, 2011).

Status socjoekonomiczny i kontekst kulturowy

Czynniki socjoekonomiczne, takie jak poziom wykształcenia, stabilność zatrudnienia czy warunki mieszkaniowe, również odgrywają istotną rolę w kształtowaniu ryzyka zaburzeń lękowych. Niższy status socjoekonomiczny wiąże się z większą ekspozycją na stresory, mniejszym dostępem do zasobów ochronnych oraz ograniczonym dostępem do opieki zdrowotnej, co może prowadzić do nasilania objawów lękowych i ich przewlekłego charakteru (Lorant et al., 2003; Fryers et al., 2003).

Ponadto kontekst kulturowy wpływa na sposób doświadczania i wyrażania lęku, co ma znaczenie zarówno dla diagnozy, jak i dla wyników badań epidemiologicznych i genetycznych. Różnice kulturowe w normach emocjonalnych, strategiach radzenia sobie oraz stygmatyzacji zaburzeń psychicznych mogą wpływać na raportowanie objawów i przebieg choroby, co dodatkowo komplikuje interpretację prostych zależności genetycznych (Kirmayer et al., 2017).

Epigenetyka jako pomost między genami a środowiskiem

W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzą mechanizmy epigenetyczne, które mogą stanowić biologiczny pomost pomiędzy doświadczeniami środowiskowymi a ekspresją genów związanych z regulacją emocji. Modyfikacje epigenetyczne, takie jak metylacja DNA, mogą prowadzić do trwałych zmian w ekspresji genów bez zmiany sekwencji nukleotydowej i są wrażliwe na wpływ stresu, traumy oraz czynników psychospołecznych (Meaney & Szyf, 2005; Turecki & Meaney, 2016; Raffagnato et al., 2025).

Z perspektywy niniejszej rozprawy mechanizmy epigenetyczne stanowią istotny kierunek dalszych badań, który może wyjaśniać, dlaczego osoby o podobnym profilu genetycznym wykazują odmienne fenotypy lęku w zależności od doświadczeń życiowych. Uwzględnienie epigenetyki pozwala również lepiej zrozumieć trwałość zmian emocjonalnych obserwowanych u osób narażonych na przewlekły stres lub traumę.

Znaczenie dla interpretacji i przyszłych badań

Uwzględnienie czynników psychospołecznych i środowiskowych pozwala na bardziej całościową interpretację wyników niniejszej rozprawy. Silne różnice fenotypowe w zakresie cech osobowości i lęku mogą być efektem kumulacji predyspozycji temperamentalnych, doświadczeń stresowych oraz kontekstu społecznego, a nie bezpośrednim odzwierciedleniem działania pojedynczych wariantów genetycznych.

W tym sensie brak istotnych efektów genetycznych nie stanowi ograniczenia pracy, lecz wskazuje na potrzebę dalszych badań integrujących dane genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe. Takie podejście jest zgodne z aktualnymi trendami w psychiatrii precyzyjnej i badaniach transdiagnostycznych, które postulują analizę zaburzeń lękowych jako dynamicznych konstruktów biopsychospołecznych (Cuthbert & Insel, 2013; Smoller et al., 2019).

Ograniczenia badania, implikacje metodologiczne oraz podsumowanie

Interpretując wyniki niniejszej rozprawy doktorskiej, należy pamiętać o kilku ograniczeniach typowych dla badań prowadzonych na styku genetyki, psychologii i psychiatrii klinicznej. Świadome uwzględnienie tych ograniczeń wzmacnia rzetelność wniosków i pozwala trafniej osadzić uzyskane rezultaty w kontekście obecnych możliwości badawczych.

Pierwszym ograniczeniem jest fakt, że analizie poddano wybrane polimorfizmy genów układu serotonergicznego. Wybór wariantów w genach SLC6A4, HTR1A i HTR2A był dobrze uzasadniony biologicznie i oparty na literaturze, jednak wiadomo, że podatność na zaburzenia lękowe ma charakter poligeniczny (Smoller et al., 2019; Purves et al., 2020). Wpływ pojedynczych wariantów jest zwykle niewielki i rzadko ujawnia się jako wyraźny efekt w prostych analizach typu przypadek–kontrola. Z tego powodu brak istotnych różnic genotypowych należy traktować jako konsekwencję przyjętego poziomu analizy, a nie jako dowód braku znaczenia czynników biologicznych.

Drugim ważnym ograniczeniem jest brak szczegółowej oceny kluczowych czynników środowiskowych, takich jak doświadczenia traumatyczne, przewlekły stres, wsparcie społeczne czy styl przywiązania. Badania pokazują, że czynniki te istotnie modulują ekspresję predyspozycji biologicznych i ujawnianie się fenotypu lęku (Uher & McGuffin, 2010; Dunn et al., 2015). Nieuwzględnienie takich zmiennych utrudnia analizę interakcji gen–środowisko, które obecnie uznawane są za jeden z centralnych elementów etiologii zaburzeń lękowych.

Na wyniki wpływa również przyjęte podejście diagnostyczne. Rozpoznanie kliniczne oparto na aktualnych kryteriach ICD-11, jednak kategorie nozologiczne nie odzwierciedlają w pełni

zróżnicowania mechanizmów biologicznych. Zaburzenia lękowe tworzą heterogeniczne spektrum, co może ograniczać wykrywalność subtelnych efektów genetycznych (Craske et al., 2017; Cuthbert & Insel, 2013). Włączenie analiz wymiarowych fenotypów psychologicznych, takich jak neurotyczność i lęk jako cecha, stanowiło ważne uzupełnienie klasycznego podejścia diagnostycznego, ale jednocześnie pokazuje potrzebę dalszego rozwoju badań transdiagnostycznych.

Pomimo wskazanych ograniczeń rozprawa wnosi istotny wkład zarówno poznawczy, jak i metodologiczny. Zaletą projektu jest integracja danych klinicznych, psychometrycznych i genetycznych w ramach jednego badania. Wyniki jednoznacznie pokazują, że różnice pomiędzy osobami z zaburzeniami lękowymi a grupą kontrolną są szczególnie wyraźne na poziomie fenotypu psychologicznego, obejmującego cechy osobowości oraz lęk jako stan i cechę. Wspiera to wymiarowe modele psychopatologii i podkreśla znaczenie fenotypów pośrednich w analizie podatności na zaburzenia lękowe.

Z metodologicznego punktu widzenia uzyskane dane wskazują na potrzebę przesunięcia akcentu z badań pojedynczych genów kandydujących ku analizom wielogenowym, poligenicznym wskaźnikom ryzyka oraz integracji informacji środowiskowych i epigenetycznych. Przyszłe projekty powinny dodatkowo uwzględniać podejścia podłużne, pozwalające śledzić dynamikę fenotypów lęku w czasie oraz ich związki z czynnikami biologicznymi i psychospołecznymi.

Podsumowując, wyniki niniejszej rozprawy wspierają ujęcie zaburzeń lękowych jako złożonych konstruktów biopsychospołecznych, w których istotną rolę odgrywają wymiarowe cechy osobowości i regulacji emocji. Brak istotnych efektów genetycznych dla analizowanych polimorfizmów nie podważa znaczenia układu serotonergicznego, lecz wskazuje na konieczność stosowania bardziej złożonych modeli badawczych, uwzględniających wielopoziomową naturę podatności na lęk. Uzyskane rezultaty dobrze wpisują się w kierunek psychiatrii precyzyjnej i stanowią solidną podstawę dla dalszych badań integrujących dane genetyczne, psychologiczne i kliniczne.

Wnioski

Przeprowadzone badanie pokazało, że osoby z rozpoznaniem zaburzeń lękowych różnią się od osób z grupy kontrolnej przede wszystkim na poziomie fenotypu psychologicznego. W grupie klinicznej stwierdzono wyższy poziom neurotyczności oraz nasilonego lęku (zarówno w ujęciu stanu, jak i cechy), a także niższy poziom ekstrawersji, przy braku istotnych różnic w otwartości na doświadczenie, ugodowości i sumienności.

Nie wykazano natomiast różnic między grupą badaną a kontrolną w częstości genotypów i alleli analizowanych polimorfizmów genów układu serotonergicznego: 5-HTTLPR genu SLC6A4, rs6295 genu HTR1A oraz rs6313 genu HTR2A. W analizach uwzględniających jednocześnie przynależność do grupy i genotyp nie uzyskano jednoznacznych, powtarzalnych efektów głównych badanych polimorfizmów ani stabilnych interakcji z przynależnością do grupy dla większości cech osobowości i wymiarów lęku.

Uzyskane wyniki wskazują, że zasadnicze różnice między osobami z zaburzeniami lękowymi a osobami zdrowymi pojawiają się głównie w zakresie wymiarowych cech regulacji emocji, a nie na poziomie pojedynczych wariantów genetycznych. Wspiera to podejście, w którym cechy osobowości oraz poziom lęku traktowane są jako fenotypy pośrednie, bliższe mechanizmom podatności na zaburzenia lękowe niż same kategorie diagnostyczne.

Brak wyraźnych efektów genetycznych dla analizowanych polimorfizmów nie podważa znaczenia układu serotonergicznego w patofizjologii lęku, lecz sugeruje, że jego wpływ ma charakter złożony i nie może być opisany prostym schematem „jeden wariant genetyczny → rozpoznanie kliniczne”. Wyniki te są zgodne z perspektywą, w której zaburzenia lękowe rozumiane są jako zjawiska wieloczynnikowe i poligeniczne, silnie modulowane przez czynniki środowiskowe oraz psychospołeczne.

Niniejsza rozprawa pokazuje, że łączenie perspektywy klinicznej, psychometrycznej i genetycznej w badaniach nad zaburzeniami lękowymi jest zasadne i potrzebne. Jednocześnie wskazuje na konieczność dalszych badań wykorzystujących podejścia wielogenowe, analizę interakcji gen–środowisko, czynniki epigenetyczne oraz wymiarowe fenotypy psychologiczne, co może prowadzić do lepszego zrozumienia biologicznych i psychologicznych mechanizmów podatności na zaburzenia lękowe.

Bibliografia:

1. Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191(1), 42–61. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x>
2. Albert, P. R., & Benkelfat, C. (2013). The neurobiology of depression—revisiting the serotonin hypothesis. II. Genetic, epigenetic and clinical studies. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1615), 20120535. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0535>
3. Albert, P. R., & François, B. L. (2010). Modifying 5-HT_{1A} receptor gene expression as a New Target for Antidepressant Therapy. *Frontiers in Neuroscience*, 4, 35. <https://doi.org/10.3389/fnins.2010.00035>
4. Altemus, M., Sarvaiya, N., & Epperson, C. N. (2014). Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 320–330. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004>
5. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
6. Andrews, G., Goldberg, D. P., Krueger, R. F., Carpenter, J. S., Hyman, S. E., Sachdev, P., & Pine, D. S. (2009). Exploring the feasibility of a meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychological Medicine*, 39(12), 1993–2000. <https://doi.org/10.1017/S0033291709990250>
7. Baldwin, D. S., Waldman, S., & Allgulander, C. (2011). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(5), 697–710. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001434>
8. Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychological Bulletin*, 133(1), 1–24. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.1>
9. Barnes, N. M., & Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38(8), 1083–1152. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00010-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00010-6)
10. Baxter, A. J., Scott, K. M., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Global prevalence of anxiety disorders: A systematic review and meta-regression. *Psychological Medicine*, 43(5), 897–910. <https://doi.org/10.1017/S003329171200147X>
11. Beck, A. T., & Clark, D. A. (1997). An information processing model of anxiety: Automatic and strategic processes. *Behaviour Research and Therapy*, 35(1), 49–58. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(96\)00069-1](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(96)00069-1)
12. Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60, 355–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
13. Berretta, E., Rizzuti, M., Petrosini, L., & Gelfo, F. (2026). Beyond Adversity: Definitions, Retrospective Assessment, and Experimental Manipulation of Positive Early-Life Experiences. *Brain Sciences*, 16(2), 221. <https://doi.org/10.3390/brainsci16020221>
14. Bishop, S. J. (2007). Neurocognitive mechanisms of anxiety: An integrative account. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), 307–316. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.008>
15. Bogdan, R., Hyde, L. W., & Hariri, A. R. (2013). A neurogenetics approach to understanding individual differences in brain, behavior, and risk for psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 18(3), 288–299. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.35>
16. Border, R., Johnson, E. C., Evans, L. M., Smolen, A., Berley, N., Sullivan, P. F., & Keller, M. C. (2019). No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. *American Journal of Psychiatry*, 176(5), 376–387. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070881>
17. Bowlby, J. (1988). *A secure base: Parent-child attachment and healthy human development* (Vol. 3: Attachment and loss). Basic Books.

18. Buckholtz, J. W., & Meyer-Lindenberg, A. (2012). Psychopathology and the human connectome: Toward a transdiagnostic model of risk for mental illness. *Neuron*, 74(6), 990–1004. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.002>
19. Bystritsky, A. (2006). Treatment-resistant anxiety disorders. *Molecular Psychiatry*, 11(9), 805–814. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001852>
20. Calhoun, G. G., & Tye, K. M. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1394–1404. <https://doi.org/10.1038/nn.4101>
21. Canli, T., & Lesch, K. P. (2007). Long story short: The serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1103–1109. <http://doi.org/10.1038/nn1964>
22. Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: A tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 31(9), 1091–1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>
23. 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-HTTLPR gene. *Science*, 301(5631), 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
24. Castrén, E., & Hen, R. (2013). Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.12.010>
25. Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(3), 316–336. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.3.316>
26. Cohen, S., & Wills, T. A. (1985). Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychological Bulletin*, 98(2), 310–357. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.98.2.310>
27. Compas, B. E., Connor-Smith, J. K., Saltzman, H., Thomsen, A. H., & Wadsworth, M. E. (2001). Coping with stress during childhood and adolescence: Problems, progress, and potential in theory and research. *Psychological Bulletin*, 127(1), 87–127. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.1.87>
28. Costa, P. T., Jr., & McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*. Psychological Assessment Resources.
29. Craske, M. G., Stein, M. B., Eley, T. C., Milad, M. R., Holmes, A., Rapee, R. M., & Wittchen, H.-U. (2017). Anxiety disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, Article 17024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.24>
30. Culverhouse, R. C., Saccone, N. L., Horton, A. C., Ma, Y., Anstey, K. J., Banaschewski, T., ... Bierut, L. J. (2018). Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Molecular Psychiatry*, 23(1), 133–142. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.44>
31. Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: The seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 11, Article 126. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>
32. DeYoung, C. G., Hirsh, J. B., Shane, M. S., Papademetris, X., Rajeevan, N., & Gray, J. R. (2010). Testing predictions from personality neuroscience: Brain structure and the Big Five. *Psychological Science*, 21(6), 820–828. <https://doi.org/10.1177/0956797610370159>
33. Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets. *Science*, 338(6103), 68–72. <https://doi.org/10.1126/science.1222939>
34. Dunn, E. C., Brown, R. C., Dai, Y., Rosand, J., Nugent, N. R., Amstadter, A. B., & Smoller, J. W. (2015). Genetic determinants of depression: Recent findings and future directions. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(1), 1–18. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000054>
35. Endler, N. S., & Kocovski, N. L. (2001). State and trait anxiety revisited. *Journal of Anxiety Disorders*, 15(3), 231–245. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(01\)00060-3](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(01)00060-3)
36. Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476–1488. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>

37. Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>
38. Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *American Journal of Preventive Medicine*, 14(4), 245–258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8)
39. Fryers, T., Melzer, D., & Jenkins, R. (2003). Social inequalities and the common mental disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 40(5), 369–376. <https://doi.org/10.1007/s00127-003-0627-2>
40. Gałęcki, P., & Świącicki, Ł. (2018). *Psychiatria* (Wyd. 2). Wrocław: Edra Urban & Partner.
41. Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 293–319. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938>
42. Hariri, A. R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: The role of the serotonin transporter in neural function. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(4), 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.02.011>
43. Heim, C., & Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Experimental Neurology*, 233(1), 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.032>
44. Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders. *Biological Psychiatry*, 49(12), 1023–1039. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01157-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01157-X)
45. Heim, C., Shugart, M., Craighead, W. E., & Nemeroff, C. B. (2010). Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental Psychobiology*, 52(7), 671–690. <https://doi.org/10.1002/dev.20494>
46. Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1568–1578. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.10.1568>
47. Hofmann, S. G., & Smits, J. A. (2008). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(4), 621–632. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0415>
48. Hornung, J. P. (2003). The human raphe nuclei and the serotonergic system. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 331–343. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.10.002>
49. Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirali, M., ... McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience*, 22(3), 343–352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
50. Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
51. Kagan, J., Reznick, J. S., & Snidman, N. (1988). Biological bases of childhood shyness. *Science*, 240(4849), 167–171. <https://doi.org/10.1126/science.3353713>
52. Kashdan, T. B., & Roberts, J. E. (2006). Affective outcomes in superficial and intimate interactions: Roles of social anxiety and curiosity. *Journal of Research in Personality*, 40(2), 140–167. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2004.10.005>
53. Kendler, K. S. (1990). Toward a scientific psychiatric nosology: Strengths and limitations. *Archives of General Psychiatry*, 47(10), 969–973. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810220085011>
54. Kendler, K. S., & Prescott, C. A. (2006). *Genes, environment, and psychopathology: Understanding the causes of psychiatric and substance use disorders*. New York, NY: Guilford Press.

55. Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156(6), 837–841. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.6.837>
56. Kępiński, A. (2002). *Psychopatologia nerwic*. Kraków: Wydawnictwo Literackie.
57. Kessler, R. C., Petukhova, M., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Wittchen, H. U. (2012). Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 21(3), 169–184. <https://doi.org/10.1002/mpr.1359>
58. Kirmayer, L. J., Gomez-Carrillo, A., & Veissière, S. (2017). Culture and depression in global mental health: An ecosocial approach. *Social Science & Medicine*, 183, 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.04.034>
59. Kotov, R., Gamez, W., Schmidt, F., & Watson, D. (2010). Linking "big" personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 136(5), 768–821. <https://doi.org/10.1037/a0020327>
60. Krueger, R. F., & Markon, K. E. (2006). Reinterpreting comorbidity: A model-based approach to understanding and classifying psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2, 111–133. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095213>
61. Lahey, B. B. (2009). Public health significance of neuroticism. *American Psychologist*, 64(4), 241–256. <https://doi.org/10.1037/a0015309>
62. LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
63. Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, 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(5292), 1527–1531. <https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527>
64. Lorant, V., Deliège, D., Eaton, W., Robert, A., Philippot, P., & Ansseau, M. (2003). Socioeconomic inequalities in depression: A meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 157(2), 98–112. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf182>
65. Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434–445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
66. McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
67. McLaughlin, K. A., & Sheridan, M. A. (2016). Beyond cumulative risk: A dimensional approach to childhood adversity. *Current Directions in Psychological Science*, 25(4), 239–245. <https://doi.org/10.1177/0963721416655883>
68. McLaughlin, K. A., Conron, K. J., Koenen, K. C., & Gilman, S. E. (2010). Childhood adversity, adult stressful life events, and risk of past-year psychiatric disorder. *Psychological Medicine*, 40(10), 1647–1658. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992121>
69. McLean, C. P., & Anderson, E. R. (2009). Brave men and timid women? A review of the gender differences in fear and anxiety. *Clinical Psychology Review*, 29(6), 496–505. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.05.003>
70. Meaney, M. J., & Szyf, M. (2005). Environmental programming of stress responses through DNA methylation: Life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7(2), 103–123. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2005.7.2/mmeaney>
71. Meier, S. M., & Deckert, J. (2019). Genetics of anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*, 21(3), 16. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1002-7>
72. Moraes, A. C. N., Martins, L. B., Reimer, J., Gubert, C., & Kapczinski, F. (2024). Neurochemical and genetic factors in panic disorder: A systematic review. *Translational Psychiatry*, 14(1), Article 294. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02966-0>
73. Moskalewicz, J., Kiejna, A., & Wojtyniak, B. (Red). (2012). *Kondycja psychiczna mieszkańców Polski: Raport z badań EZOP Polska*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii.

74. Obermanns, J., Meiser, H., Hoberg, S., Vesterager, C. S., Schulz, F., Juckel, G., & Edel, M. A. (2023). Genetic variation of the 5-HT1A rs6295, 5-HT2A rs6311, and CNR1 rs1049353 and an altered endocannabinoid system in depressed patients. *Brain and Behavior*, 13(12), Article e3323. <https://doi.org/10.1002/brb3.3323>
75. Ozbay, F., Johnson, D. C., Dimoulas, E., Morgan, C. A., Charney, D., & Southwick, S. (2007). Social support and resilience to stress: From neurobiology to clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 4(5), 35–40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20806028/>
76. Patel, V., Lund, C., Hatherill, S., Plagerson, S., Corrigall, J., Funk, M., & Flisher, A. J. (2010). Mental disorders: Equity and social determinants. W: E. Blas & A. S. Kurup (Red), *Equity, social determinants and public health programmes* (s. 115–134). World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/44289>
77. Purves, K. L., Coleman, J. R. I., Meier, S. M., Rayner, C., Davis, K. A. S., Cheesman, R. Thalia C. Eley (2020). A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Molecular Psychiatry*, 25(12), 3292–3303. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0559-1>
78. Radenković, L., Karanović, J., Pantović-Stefanović, M., Lazić, D., Brajušković, G., Ivković, M., Pešović, J., & Savić-Pavićević, D. (2025). Dynamic Model of Serotonin Presynapse and Its Application to Suicide Attempt in Patients with Bipolar Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(9), 4085. <https://doi.org/10.3390/ijms26094085>
79. Raffagnato, A., Raichich, A., Paiusco, L., Coser, G., Bonemazzi, I., Gazzin, A., Pelizza, M. F., Ancora, C., & Toldo, I. (2025). Genetic Predisposition and Genetic Resilience Factors in Stress-Related Disorders During the Developmental Age: A Narrative Review. *Genes*, 16(11), 1362. <https://doi.org/10.3390/genes16111362>
80. Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 12(Suppl 1), 2–19. [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:1+<2::AID-DA2>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:1+<2::AID-DA2>3.0.CO;2-4)
81. Schiele, M. A., Reif, A., Lin, J., Alpers, G. W., Andersson, E., Andersson, G., Arolt, V., Bergström, J., Carlbring, P., Eley, T. C., ... Lueken, U. (2021). Therapygenetic effects of 5-HTTLPR on cognitive-behavioral therapy outcome in anxiety disorders: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 44, 105–120. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.01.004>
82. Smoller J. W. (2016). The Genetics of Stress-Related Disorders: PTSD, Depression, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 297–319. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.266>
83. Smoller, J. W., Andreassen, O. A., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Glatt, S. J., & Kendler, K. S. (2019). Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Molecular psychiatry*, 24(3), 409–420. <https://doi.org/10.1038/s41380-017-0010-4>
84. Southwick, S. M., Bonanno, G. A., Masten, A. S., Panter-Brick, C., & Yehuda, R. (2014). Resilience definitions, theory, and challenges. *European Journal of Psychotraumatology*, 5(1), Article 25338. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v5.25338>
85. Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Consulting Psychologists Press.
86. Stein, D. J., Scott, K. M., de Jonge, P., & Kessler, R. C. (2017). Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 127–136. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein>
87. Stein, M. B., & Craske, M. G. (2017). Treating Anxiety in 2017: Optimizing Care to Improve Outcomes. *JAMA*, 318(3), 235–236. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.6996>
88. Stein, M. B., & Sareen, J. (2015). Generalized anxiety disorder. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2059–2068. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1502514>
89. Stein, M. B., & Stein, D. J. (2008). Social anxiety disorder. *The Lancet*, 371(9618), 1115–1125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60488-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60488-2)
90. Strom, N. I., Burton, C. L., Iyegbe, C., Silzer, T., Antonyan, L., Pool, R., Lemire, M., Crowley, J. J., Hottenga, J. J., Ivanov, V. Z., Larsson, H., Lichtenstein, P., Magnusson, P., Rück, C., Schachar, R., Wu, H. M., Cath, D., Crosbie, J., Mataix-Cols, D., Boomsma, D. I., ... Arnold, P.

- D. (2024). Genome-Wide Association Study of Obsessive-Compulsive Symptoms including 33,943 individuals from the general population. *Molecular psychiatry*, 29(9), 2714–2723. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02489-6>
91. Strom, N. I., Verhulst, B., Bacanu, S. A., Adams, M. J., Coleman, J. R. I., Purves, K. L., ... & PGC Anxiety Working Group. (2026). Genome-wide association study of major anxiety disorders in 122,341 European-ancestry cases identifies 58 loci and highlights GABAergic signaling. *Nature Genetics*, 58(2), 275–288. <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02485-8>
 92. Taylor, S. E. (2011). Social support: A review. W: H. S. Friedman (Red), *The Oxford Handbook of Health Psychology* (s. 189–214). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195342819.013.0009>
 93. Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(3), 241–266. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12507>
 94. Thoits, P. A. (2011). Mechanisms linking social ties and support to physical and mental health. *Journal of Health and Social Behavior*, 52(2), 145–161. <https://doi.org/10.1177/0022146510395592>
 95. Tretiakov, A., Malakhova, A., Naumova, E., Rudko, O., & Klimov, E. (2020). Genetic Biomarkers of Panic Disorder: A Systematic Review. *Genes*, 11(11), 1310. <https://doi.org/10.3390/genes11111310>
 96. Turecki, G., & Meaney, M. J. (2016). Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: A systematic review. *Biological Psychiatry*, 79(2), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.022>
 97. Uher R. (2014). Gene-environment interactions in severe mental illness. *Frontiers in psychiatry*, 5, 48. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00048>
 98. Uher, R., & McGuffin, P. (2010). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of mental illness: Review and methodological analysis. *Molecular Psychiatry*, 15(2), 131–146. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.85>
 99. Van der Walt, K., Campbell, M., Stein, D. J., & Dalvie, S. (2023). Systematic review of genome-wide association studies of anxiety disorders and neuroticism. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 24(4), 280–291. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2099970>
 100. Wood, J. J., McLeod, B. D., Sigman, M., Hwang, W. C., & Chu, B. C. (2003). Parenting and childhood anxiety: theory, empirical findings, and future directions. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 44(1), 134–151. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00106>
 101. World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
 102. World Health Organization. (2019). *International statistical classification of diseases and related health problems* (11th ed). <https://icd.who.int/>
 103. Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., ... Sullivan, P. F. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5), 668–681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
 104. Yang, Y., Lan, Q., Liang, W., Zhou, M., Zhao, W., & Gong, P. (2025). A two-sample study on the relationship between polygenic risk score of serotonergic polymorphisms and social phobia: Interpersonal adaptability as a mediator. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 136, 111220. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111220>