



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ  
ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ  
ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΤΗΣ  
ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ *SLC6A3* ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ  
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ.»**

**ΑΓΓΕΛΙΚΗ Β. ΒΟΓΙΑΤΖΟΓΛΟΥ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

**Μπράλιου Γεωργία**

**ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

**Λαμία, 2020-2021**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ  
ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΟΥ  
ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ  
SLC6A3 ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ  
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ:  
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-  
ΑΝΑΛΥΣΗ»**

**ΑΓΓΕΛΙΚΗ Β. ΒΟΓΙΑΤΖΟΓΛΟΥ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

**Μπράλιου Γεωργία**

**ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

**ΛΑΜΙΑ 2020-2021**

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις <sup>(1)</sup>, που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

1. Δεν παραθέτω κομμάτια βιβλίων ή άρθρων ή εργασιών άλλων αυτολεξεί **χωρίς να τα περικλείω σε εισαγωγικά** και χωρίς να αναφέρω το συγγραφέα, τη χρονολογία, τη σελίδα. Η αυτολεξεί παράθεση χωρίς εισαγωγικά χωρίς αναφορά στην πηγή, είναι λογοκλοπή. Πέραν της αυτολεξεί παράθεσης, λογοκλοπή θεωρείται και η παράφραση εδαφίων από έργα άλλων, συμπεριλαμβανομένων και έργων συμφοιτητών μου, καθώς και η παράθεση στοιχείων που άλλοι συνέλεξαν ή επεξεργάστηκαν, χωρίς αναφορά στην πηγή. Αναφέρω πάντοτε με πληρότητα την πηγή κάτω από τον πίνακα ή σχέδιο, όπως στα παραθέματα.
2. Δέχομαι ότι η αυτολεξεί **παράθεση χωρίς εισαγωγικά**, ακόμα κι αν συνοδεύεται από αναφορά στην πηγή σε κάποιο άλλο σημείο του κειμένου ή στο τέλος του, είναι αντιγραφή. Η αναφορά στην πηγή στο τέλος π.χ. μιας παραγράφου ή μιας σελίδας, δεν δικαιολογεί συρραφή εδαφίων έργου άλλου συγγραφέα, έστω και παραφρασμένων, και παρουσίασή τους ως δική μου εργασία.
3. Δέχομαι ότι υπάρχει επίσης περιορισμός στο μέγεθος και στη συχνότητα των παραθεμάτων που μπορώ να εντάξω στην εργασία μου εντός εισαγωγικών. Κάθε μεγάλο παράθεμα (π.χ. σε πίνακα ή πλαίσιο, κλπ), προϋποθέτει ειδικές ρυθμίσεις, και όταν δημοσιεύεται προϋποθέτει την άδεια του συγγραφέα ή του εκδότη. Το ίδιο και οι πίνακες και τα σχέδια
4. Δέχομαι όλες τις συνέπειες σε περίπτωση λογοκλοπής ή αντιγραφής.

Ημερομηνία: ...../...../20.....

Ο – Η Δηλ.

(Υπογραφή)

(1) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8 παρ. 4 Ν. 1599/1986 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.

**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΟΥ  
ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ  
SLC6A3 ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ  
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ  
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ»**

**ΑΓΓΕΛΙΚΗ Β. ΒΟΓΙΑΤΖΟΓΛΟΥ**

**Τριμελής Επιτροπή:**

Μπράλιου Γεωργία, Επίκουρη Καθηγήτρια (Επιβλέπουσα)

Μπάγκος Παντελεήμων, Καθηγητής

Χατζηγεωργίου Άρτεμις, Καθηγήτρια

*“The more perfect a person is on the outside, the more demons they have on the inside.”*

-Sigmund Freud

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία σηματοδοτεί την ολοκλήρωση ενός κύκλου σπουδών ο οποίος υπήρξε επίπονος αλλά και όμορφος ταυτόχρονα. Μέσα από αυτό το ταξίδι ανακάλυψα το πραγματικό ερευνητικό μου ενδιαφέρον και εξελίχθηκα ως άνθρωπος. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου την επίκουρη καθηγήτρια κυρία Μπράλιου Γεωργία για την ευκαιρία που μου έδωσε να βρεθώ ένα βήμα πιο κοντά στον πολυπόθητο στόχο μου αλλά και για τη συνεργασία και την καθοδήγηση που μου παρείχε σε όλη τη διαδικασία εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας. Η επιστημονική κοινότητα χρειάζεται όλο το ανθρώπινο δυναμικό της και είναι πολύ σημαντικό να ανοίγονται νέοι ορίζοντες σε νέους ανθρώπους, ειδικά όταν αυτό γίνεται μέσα από μία διαδικασία συνεχούς εξερεύνησης.

Ευχαριστώ βαθύτατα όλους τους καθηγητές μου τόσο για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν αλλά και για τις αξίες που οφείλει να έχει ένας επιστήμονας. Αξίες όπως η ακεραιότητα, ο σεβασμός, η ειλικρίνεια απέναντι στην ερευνητική διαδικασία αλλά και η διαπίστωση πως η επιτυχία αυτής βασίζεται σε συλλογική και όχι εξ' ολοκλήρου στην ατομική δουλειά θα είναι πολύτιμα εφόδια στη μετέπειτα πορεία μου.

Τέλος θα ήθελα να απονείμω ιδιαίτερες ευχαριστίες στους αγαπημένους μου ανθρώπους που στάθηκαν αρωγοί σε αυτή μου την προσπάθεια. «Ότι σε κάνει να λάμπεις όταν μιλάς για αυτό, αυτό να κάνεις» μου έλεγε πάντοτε η αγαπημένη μου οικογένεια και προς αυτή την κατεύθυνση στήριξε κάθε απόφαση μου και κάθε στόχο που έθετα και θέτω. Είμαι ευγνώμων για τους ανθρώπους μου και χαίρομαι ιδιαίτερα που χαίρονται ειλικρινά με τις επιτυχίες μου.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
<u>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</u> .....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	10
ABSTRACT .....	12
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	14
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	15
1.1. ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΟΥ ΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ SLC6A3 ΚΑΙ Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ .....	16
1.1.1. ΔΙΑΜΕΜΒΡΑΝΙΚΟΙ ΙΟΝΤΙΚΟΙ ΔΙΑΥΛΟΙ (SOLUTE CARRIERS) ...	16
1.1.2. Ο ΜΕΤΑΦΟΡΕΑΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ (DAT) .....	16
1.1.2.1. ΔΟΜΗ.....	17
1.1.2.2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	17
1.1.2.3. ΤΟΠΟΘΕΣΙΑ .....	18
1.1.2.4. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΟΙΚΙΛΟΜΟΡΦΙΑ.....	18
1.2. Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ <i>rs28363170</i> .....	19
1.3. ΟΙ ΨΥΧΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....	19
1.3.1. ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ (PD) .....	20
1.3.1.1. ΑΙΤΙΑ.....	21
1.3.1.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	22
1.3.1.3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ .....	23
1.3.2. ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ (SUD) .....	24
1.3.2.1. ΑΙΤΙΑ.....	25
1.3.2.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	26
1.3.2.3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ .....	27
1.4. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ.....	28
1.5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	28
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	30
2.1. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	31
2.1.1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ.....	31
2.1.2. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ.....	34
2.2. Στατιστικό Πακέτο STATA .....	36
2.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	37
2.4. ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ (Effect Size) .....	38
2.5. ΜΟΝΤΕΛΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ.....	39



2.5.1.	ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ .....	39
2.5.2.	ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ.....	40
2.6.	ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ .....	41
2.6.1.	ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ (Q).....	41
2.6.2.	ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ I.....	42
2.7.	P – Value.....	42
2.8.	ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ .....	44
2.9.	ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ .....	47
2.10.	ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ .....	49
2.11.	ΟΙ ΕΝΤΟΛΕΣ ΣΤΟ STATA .....	51
2.12.	ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΕΝΤΟΛΩΝ .....	54
3.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	56
3.1.	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ RS28363170 ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ SLC6A3 .....	57
3.1.1.	Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ RS28363170 ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ.....	57
3.1.2.	Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ RS28363170 ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ. ....	69
4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ & ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	85
4.1.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs28363170 ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ	86
4.2.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs28363170 ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ.....	88
4.3.	ΕΠΙΛΟΓΟΣ .....	89
5.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	90
6.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	101
A.	ΑΠΟΡΡΙΦΘΕΙΣΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ .....	102
B.	ΛΟΙΠΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ (ΔΠ - PD) 109	
C.	ΛΟΙΠΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ (ΔΚΟ – SUD).....	117

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ραγδαία αύξηση των περιστατικών ψυχικών διαταραχών ενώ τα αποτελέσματα αυτών μπορούν πολλές φορές να αποβούν μοιραία. Τυπικά, οι ψυχικές διαταραχές αρχίζουν να εμφανίζονται σε μικρότερη ηλικία συγκριτικά με άλλες ασθένειες. Οι διαταραχές προσωπικότητας είναι διαταραχές που χαρακτηρίζονται από κοινωνικά δυσλειτουργικά συμπεριφορά μοντέλα οι εκφάνσεις των οποίων επηρεάζουν τόσο το ίδιο το άτομο όσο και τους οικείους του. Οι διαταραχές κατάχρησης ουσιών χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη και για μεγάλο χρονικό διάστημα, χρήση ουσιών όπως το αλκοόλ, η νικοτίνη και άλλες παράνομες ουσίες.

**ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:** Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 του γονιδίου του μεταφορέα της ντοπαμίνης (*SLC6A3*) με τις διαταραχές προσωπικότητας και τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών. Πρόκειται για έναν πολυμορφισμό ποικίλου αριθμού επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας (VNTR) ο οποίο βρίσκεται στο πέμπτο ανθρώπινο χρωμόσωμα και εκφράζεται σε 3 έως 11 αντίγραφα (3R-11R). Στην προκειμένη ελέγχθηκε αν η ύπαρξη του 9R αποτελεί παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης για κάποια από τις προαναφερθείσες ψυχικές διαταραχές. Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας ανασύρθηκαν συνολικά 1443 μελέτες για τις διαταραχές προσωπικότητας εκ των οποίων πληρούσαν τα κριτήρια εισδοχής για τη μετα-ανάλυση οι 9. Αντίστοιχα για τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών ανασύρθηκαν 252 μελέτες εκ των οποίων μετα-αναλύθηκαν οι 20. Η μετα-αναλυτική διαδικασία έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών προσωπικότητας στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς ατόμων σύμφωνα με το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας. Για τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών βρέθηκε στατιστικά συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs28363170 και του αλκοολισμού σύμφωνα με το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας. Επιπλέον επιβεβαιώθηκε η απουσία συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η ανάγκη κατανόησης των νευροβιολογικών μηχανισμών ανάπτυξης των παραπάνω διαταραχών καθίσταται επιτακτική για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση τους. Προς αυτή την κατεύθυνση πραγματοποιήθηκε και η παρούσα μελέτη η οποία απέδειξε τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές προσωπικότητας και τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών. Οι ψυχικές διαταραχές ωστόσο, χαρακτηρίζονται από περίπλοκους νευροβιολογικούς και νευροχημικούς μηχανισμούς ανάπτυξης και για το λόγο αυτό χρήζουν ουσιαστικής και σε βάθος μελέτης.

**Λέξεις Κλειδιά:** Διαταραχές προσωπικότητας, Διαταραχές κατάχρησης ουσιών, Μεταφορέας της ντοπαμίνης, συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** In recent years there has been a rapid increasing rate in the mental disorder incidences. The consequences of them can often be fatal. Typically, mental disorders seem to have an early onset compared to typical health problems. Personality disorders are characterized by socially dysfunctional behavioral patterns whose manifestations affect both the patient and his or her relatives. Substance use disorders are characterized by extensive and prolonged use of substances such as alcohol, nicotine and other illegal drugs.

**MATERIALS AND METHODS:** The present study, the association between polymorphism rs28363170 and Personality Disorders (PD) as well as Substance Use Disorders (SUD) was examined. Rs28363170 is a VNTR polymorphism of SLC6A3 gene which locates in the fifth human chromosome and is expressed in 3 to 11 copies. In this study it was examined whether 9R allele constitutes a risk factor for any of the aforementioned disorders. A systematic review and a meta-analysis were conducted.

**RESULTS:** The literature search yielded 1443 studies for the personality disorders query 9 of which were used for the meta-analysis. Respectively, 252 studies were retrieved for the substance use disorders query of which 20 were used for the meta-analysis. According to the results there was a statistically significant correlation between rs28363170 and personality disorders in European populations according to the codominant model of inheritance. For substance use disorders there was also a statistically significant correlation between rs28363170 and alcoholism according to the recessive model of inheritance. Additionally, the absence of publication bias was confirmed.

**CONCLUSIONS:** The need of understanding the neurobiological mechanisms underlying the development of the above disorders becomes imperative for their more effective treatment. In this direction the present study was conducted, proving the correlation between rs28363170 polymorphism with personality disorders and substance abuse disorders. Mental disorders, however, are characterized by complex neurobiological and neurochemical mechanisms of development and therefore require substantial and in-depth study.

**Key Words:** Personality disorders, Substance use disorders, Dopamine transporter, Systematic review, meta-analysis

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<b>DAT</b>	Dopamine Transporter
<b>SLC6A3</b>	Dopamine Transporter Gene
<b>PD</b>	Personality Disorders
<b>SUD</b>	Substance Use Disorders
<b>PMID</b>	Pubmed ID
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>ES</b>	Effect Size
<b>VNTR</b>	Variable Number Tandem Repeat
<b>bp</b>	Base Pairs
<b>CI</b>	Confidence Interval
<b>UTR</b>	Untranslated Region
<b>9R/10R</b>	9 repeat/10 repeat allele
<b>slc</b>	solute carrier
<b>SNPs</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>ΔΠ</b>	Διαταραχές Προσωπικότητας
<b>ΔΚΟ</b>	Διαταραχές Κατάχρησης Ουσιών

**Πίνακας 1:** Απόδοση συντομογραφιών που χρησιμοποιούνται

# **1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **1.1. ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΟΥ ΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ SLC6A3 ΚΑΙ Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ**

### **1.1.1. ΔΙΑΜΕΜΒΡΑΝΙΚΟΙ ΙΟΝΤΙΚΟΙ ΔΙΑΥΛΟΙ (SOLUTE CARRIERS)**

Το γονίδιο του μεταφορέα της ντοπαμίνης (*SLC6A3*) ανήκει στην οικογένεια των solute carriers, πρόκειται δηλαδή για μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη η οποία ρυθμίζει τη μεταφορά ποικίλων ουσιών δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Τα solute carriers κατηγοριοποιούνται σε 46 περίπου οικογένειες στο ανθρώπινο γονιδίωμα και η κατηγοριοποίηση τους γίνεται με βάση το ποσοστό ομοιότητας της αλληλουχίας των αμινοξέων τους. Ειδικότερα εάν ένας μεταφορέας εμφανίζει ποσοστό ομοιότητας 20-25% στην αμινοξική του αλληλουχία με μία συγκεκριμένη οικογένεια slc τότε ανήκει σε αυτή. Η ονοματολογία αυτών σχηματίζεται ως εξής:

SLCxA<sub>y</sub>

όπου:

- SLC: Αρκτικόλεξο των solute carriers
- x: Οικογένεια των solute carriers στην οποία ανήκει το γονίδιο
- A: Τυπικός διαχωριστής μεταξύ των αριθμών
- y: Ο μοναδικός αριθμός που έχει ο μεταφορέας και δηλώνει τη θέση του μέσα στην οικογένεια

Βάσει των προαναφερθέντων το γονίδιο *SLC6A3* ανήκει στην 6<sup>η</sup> οικογένεια των slc και είναι το 3<sup>ο</sup> μέλος αυτής. Δηλαδή ανήκει στην οικογένεια των νατριούχο- και χλωριούχο- εξαρτώμενων μεταφορέων νευροδιαβιβαστών (1).

### **1.1.2. Ο ΜΕΤΑΦΟΡΕΑΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ (DAT)**



### 1.1.2.1. ΔΟΜΗ

Το γονίδιο που κωδικοποιεί το μεταφορέα της ντοπαμίνης βρίσκεται στο πέμπτο χρωμόσωμα (5p.15.33) με μέγεθος το οποίο φτάνει πάνω από τις 64.000 περίπου βάσεις και τμηματοποιείται σε 15 εξόνια ενδιάμεσα των οποίων υπάρχουν 14 ιντρόνια. Ωστόσο το τμήμα του DAT που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ξεκινά από το πρώτο εξόνιο με την απόκλιση αυτού καθώς δεν περιέχει κάποια κωδική περιοχή και ολοκληρώνεται εντός του δέκατου-πέμπτου εξονίου. Η θέση έναρξης της μεταγραφής για τη μεταγραφή του γονιδίου του μεταφορέα της ντοπαμίνης είναι μία (2). Όσον αφορά τις μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις δεν έχει παρατηρηθεί η ύπαρξη μεταβλητών θέσεων πολυαδενυλίωσης αλλά ούτε και η ύπαρξη παραλλαγών ματίσματος του DAT με ξεχωριστές αλληλουχίες ματίσματος RNA στα σημεία ένωσης μεταξύ εξονίων και ιντρονίων. Έχει παρατηρηθεί σημαντική διατήρηση μεταξύ των ειδών της κωδικής περιοχής του γονιδίου του μεταφορέα της ντοπαμίνης και κατ' επέκταση της πρωτεϊνικής αλληλουχίας. Το γεγονός αυτό καθιστά το DAT αναπόσπαστο κομμάτι της ντοπαμινικής νευροδιαβίβασης. Βέβαια, παρά την υψηλή αλληλουχική ομολογία που έχει παρατηρηθεί μεταξύ των ειδών σε συντηρημένες περιοχές όπως ο εκκινητής του γονιδίου, οι θέσεις ματίσματος και οι κωδικές περιοχές, έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διαφορές μεταξύ των ειδών σε άλλους τόπους του γονιδίου (3).

### 1.1.2.2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Το γονίδιο *SLC6A3* κωδικοποιεί τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη του μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT) η οποία βρίσκεται ενσωματωμένη στην κυτταρική μεμβράνη ορισμένων νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου και σχετίζεται με τη μεταφορά ντοπαμίνης στο κύτταρο. Η ντοπαμίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής ο οποίος μεταφέρει μηνύματα από έναν νευρώνα σε έναν άλλο. Διαδραματίζει βαρυσήμαντο ρόλο για ποικίλες λειτουργίες όπως είναι η μνήμη, η συμπεριφορά αλλά και ο έλεγχος της κίνησης. Για την μεταφορά των μηνυμάτων μεταξύ των νευρώνων, η ντοπαμίνη, απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή όπου προσδένεται στους υποδοχείς της επιφάνειας των γειτονικών νευρώνων. Ο μεταφορέας της ντοπαμίνης μεταφέρει την περίσσεια ντοπαμίνης από τη συναπτική σχισμή πίσω στον νευρώνα προκειμένου να επαναχρησιμοποιηθεί. Κατά αυτόν τον τρόπο η δραστηριότητα του DAT καθορίζει την ποσότητα της ντοπαμίνης που υπάρχει στη συναπτική σχισμή αλλά και το χρονικό

διάστημα που αυτή θα μείνει εκεί (4). Αναλυτικότερα, υπάρχουν δύο διαφορετικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων πραγματοποιείται ο τερματισμός της ντοπαμινικής νευροδιαβίβασης. Ο πρώτος μηχανισμός σχετίζεται με την ενζυμική αποδόμηση η οποία συχνά πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση μονοαμινοξειδάσης ενώ ο δεύτερος μηχανισμός σχετίζεται με τη μετατόπιση της ντοπαμίνης σε όλο το μήκος της πλασματικής μεμβράνης μέσω του DAT. Κατά την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή, η οποία είναι απόρροια της συγχώνευσης κυστιδίων με την προσυναπτική μεμβράνη με τη διαμεσολάβηση ασβεστίου, η πλασματική μεμβράνη του DAT χρησιμοποιεί την ιοντική διαφορά δυναμικού ανάμεσα στη συναπτική σχισμή και τον προσυναπτικό νευρώνα προκειμένου να καθορίσει τη μεταφορά της ντοπαμίνης. Η νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης ολοκληρώνεται με την πρόσληψη της ντοπαμίνης και την ακόλουθη τοποθέτηση της στο τελικό άκρο του νευρώνα. Με τον τρόπο αυτό η ντοπαμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επόμενη απελευθέρωση της στη συναπτική σχισμή (5).

#### **1.1.2.3. ΤΟΠΟΘΕΣΙΑ**

Το γονίδιο SLC6A3 του μεταφορέα της ντοπαμίνης βρίσκεται στο πέμπτο χρωμόσωμα του ανθρώπου (5p.15.33) και συγκεκριμένα στο εξόνιο 15. Σύμφωνα με έρευνες το DAT παρατηρείται σε νευρώνες του εγκεφάλου όπου γίνεται παραγωγή ντοπαμίνης καθώς και ότι η πρωτεΐνη αυτού συνδέεται άμεσα με τη ντοπαμινεργική παροχή νευρικών παλμών σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο κοιλιακός μεσεγκέφαλος, το ραχιαίο και το κοιλιακό ραβδωτό (6), (7).

#### **1.1.2.4. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΟΙΚΙΛΟΜΟΡΦΙΑ**

Ο ρόλος του DAT στη δραστηριότητα του ντοπαμινεργικού συστήματος είναι θεμελιώδης και έχει οδηγήσει στη διεξαγωγή πληθώρας μελετών υποκινούμενες από την εμφανή γενετική ποικιλομορφία που εμφανίζει ο γενετικός του τόπος. Έχουν περιγραφεί αρκετές μεταλλάξεις και SNPs τόσο κατά μήκος του DAT όσο και στις πλευρικές του ομάδες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο πολυμορφισμός -67 A/T (rs2975226) ο οποίος βρίσκεται στην περιοχή του εκκινήτη του DAT και έχει αναλυθεί ως προς τη συσχέτιση του με τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητα (ΔΕΠΥ) αλλά και ο πολυμορφισμός SNP -839 C/T (rs2652511) (8)

(9). Έχει παρατηρηθεί επίσης ένας VNTR πολυμορφισμός στο ιντρόνιο 8 αποτελούμενος από 5 ή 6 αντίγραφα των 30 νουκλεοτιδίων με το αλληλόμορφο των 6 αντιγράφων να εμφανίζεται με συχνότητα 38% στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς ατόμων. Επιπλέον έχουν ταυτοποιηθεί αρκετές πολυμορφικές αλλαγές εντός των εξονίων του DAT όμως μόνο μεταλλάξεις έχουν προκαλέσει αλλαγές στη σύνθεση της πρωτεΐνης. Το γεγονός αυτό ενισχύει το υψηλό επίπεδο διατήρησης που εμφανίζει ο DAT και υποδεικνύει ότι οι αλλαγές που παρατηρούνται στη γενετική έκφραση πιθανόν να προκύπτουν από πολυμορφισμούς που εκδηλώνονται σε μη κωδικές περιοχές του DAT όπως είναι ο εκκινήτης, ο ενισχυτής και άλλες μη κωδικές περιοχές (10).

## **1.2. Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ *rs28363170***

Ο πολυμορφισμός *rs28363170* είναι ένας VNTR πολυμορφισμός του γονιδίου *SLC6A3* στο πέμπτο ανθρώπινο χρωμόσωμα και συγκεκριμένα στην 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου. Πρόκειται για έναν πολυμορφισμό εισαγωγής και διαγραφής σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs28363170> ). Ο *rs28363170* είναι ένας πολυμορφισμός μίας επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας 40 ζευγών βάσεων ο οποίος μπορεί να εμφανιστεί στο γονίδιο σε 3-11 αντίγραφα με τα αντίγραφα 9 και 10 να είναι αυτά με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης όπως φαίνεται στον πίνακα 1 (10) . Ο *rs28363170* έχει μελετηθεί σε βάθος προκειμένου να προσδιοριστεί η συσχέτιση του με πληθώρα διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος (11) (12).

## **1.3. ΟΙ ΨΥΧΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**

Οι ψυχικές διαταραχές είναι καταστάσεις στις οποίες επηρεάζεται ο τρόπος σκέψης του ατόμου, τα συναισθήματα του αλλά και η διάθεση και η συμπεριφορά του. Οι ψυχικές διαταραχές μπορεί να είναι εποχικές (seasonal affective disorders) ή χρόνιες (chronic mental illnesses) και μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του ατόμου να χτίσει διαπροσωπικές σχέσεις αλλά και να είναι λειτουργικό στην καθημερινότητα του (<https://medlineplus.gov/mentaldisorders.html> ). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, υπάρχουν πολλές διαφορετικές ψυχικές διαταραχές με

διαφορετικές εκφάνσεις η κάθε μία. Ωστόσο στο σύνολο τους διακατέχονται κυρίως από έναν συνδυασμό ασυνήθιστων σκέψεων, συναισθημάτων, αντιλήψεων, συμπεριφορών και διαπροσωπικών σχέσεων. Στις ψυχικές διαταραχές συγκαταλέγονται η κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή, η σχιζοφρένια αλλά και άλλες ψυχωσικές αλλά και αναπτυξιακές διαταραχές όπως ο αυτισμός (13).

### **1.3.1. ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ (PD)**

Ιστορικά, η λέξη «προσωπικότητα» προέρχεται από τον ελληνικό όρο «περσόνα» ο οποίος χρησιμοποιούνταν για να προσδιορίσει τη θεατρική μάσκα που φορούσαν οι ηθοποιοί του δράματος. Ως μάσκα, φορεμένη από κάποιον ηθοποιό, θεωρούνταν ότι δήλωνε την υιοθέτηση ορισμένων χαρακτηριστικών τα οποία δεν είχε ο ηθοποιός. Με την πάροδο των χρόνων η σημασία της λέξης «προσωπικότητα» άλλαξε το συνειρμικό νόημα της προσποίησης που είχε και εμβάθυνε κάτω από τις επιφανειακές εντυπώσεις και έστρεψε την προσοχή στα εσωτερικά, ψυχολογικά χαρακτηριστικά του ατόμου (14).

Η επιστημονική κοινότητα βρίσκεται σε ένα συνεχή διάλογο ως προς τον προσδιορισμό, την αξιολόγηση και την κατηγοριοποίηση των διαταραχών προσωπικότητας. Το ICD-10 περιλαμβάνει τις διαταραχές προσωπικότητας μεταξύ άλλων διαταραχών υγείας και τις προσδιορίζει ως «Βαθιά ριζωμένα και μακροχρόνια συμπεριφορικά μοντέλα τα οποία εκδηλώνονται ως άκαμπτες αντιδράσεις σε μία ευρεία γκάμα καταστάσεων τόσο προσωπικών όσο και κοινωνικών. Αντιπροσωπεύουν σημαντικές ή ακραίες διακυμάνσεις ως προς τον τρόπο με τον οποίο το άτομο αντιλαμβάνεται, νιώθει, σκέφτεται και ιδιαίτερα συνδέεται με άλλα άτομα. Τέτοια μοντέλα συμπεριφοράς φαίνεται να είναι σταθερά και να καθορίζουν αρκετούς τομείς της συμπεριφοράς και της ψυχολογικής λειτουργίας. Συχνά αλλά όχι πάντα συνδέονται με καταστάσεις ψυχικής δυσφορίας και προβλήματα κοινωνικής συμπεριφοράς». Οι διαταραχές προσωπικότητας κατηγοριοποιούνται σε τρεις ευρύτερες ομάδες οι οποίες είναι ομάδα Α οι εκκεντρικές (eccentric), ομάδα Β οι ασταθείς (erratic) και ομάδα Γ οι αγχώδεις (anxious) (15).

Στις διαταραχές προσωπικότητας ανήκουν οι:

Ομάδα Α :

- Παρανοειδής Διαταραχή προσωπικότητας (Paranoid Personality Disorder)
- Σχιζοειδής Διαταραχή Προσωπικότητας (Schizoid Personality Disorder)
- Σχιζότυπη Διαταραχή Προσωπικότητας (Schizotypal Personality Disorder)

Ομάδα Β :

- Αντικοινωνική Διαταραχή Προσωπικότητας (Antisocial Personality Disorder)
- Μεταχιμακή Διαταραχή Προσωπικότητας (Borderline Personality Disorder)
- Δραματική Διαταραχή Προσωπικότητας (Histrionic Personality Disorder)
- Ναρκισσιστική Διαταραχή Προσωπικότητας (Narcissistic Personality Disorder)

Ομάδα Γ :

- Αποφευκτική Διαταραχή Προσωπικότητας (Avoidant Personality Disorder)
- Εξαρτημένη Διαταραχή Προσωπικότητας (Dependent Personality Disorder)
- Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή Προσωπικότητας (Obsessive-Compulsive Personality Disorder)

### **1.3.1.1. ΑΙΤΙΑ**

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης η κληρονομική νευροβιολογική προδιάθεση ενός ατόμου του σε συνδυασμό με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που κυριαρχούν κατά την ανάπτυξη διαμορφώνουν την προσωπικότητα του. Η ψυχική ανθεκτικότητα του ατόμου, οι κληρονομήσιμες νευροβιολογικές ευπάθειες αλλά και ο βαθμός των στρεσογόνων παραγόντων με τους οποίους έρχεται σε επαφή αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και καθορίζουν τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του ατόμου. Ιδιαίτερης σημασίας είναι οι στρεσογόνοι παράγοντες οι οποίοι είναι γνωστό ότι σχετίζονται πιο στενά με τις διαταραχές προσωπικότητας. Ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου είναι οι συνθήκες αντιξοότητας κατά την πρώιμη παιδική ηλικία και για μεγάλο χρονικό διάστημα (16) . Σε αυτές τις συνθήκες συγκαταλέγονται κυρίως η κακοποίηση αλλά και η γονική παραμέληση. Πιο συγκεκριμένα, η σεξουαλική κακοποίηση και η παραμέληση κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής του ατόμου έχουν συσχετιστεί με την

εκδήλωση διαταραχών προσωπικότητας σε αντίθεση με τις αντίξοες συνθήκες οι οποίες εμφανίζουν σημαντικά πιο αδύναμη συσχέτιση με την εκδήλωση διαταραχών προσωπικότητας.

Οι γενετικοί παράγοντες είναι ένας δεύτερος παράγοντας που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση διαταραχών προσωπικότητας. Στην πραγματικότητα πολλά προσωπικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά είναι ισχυρά κληρονομήσιμα (17). Ο χαρακτήρας ενός ατόμου φαίνεται να προέρχεται στο 30% - 60% από τους προγόνους του ενώ μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμούς διδύμων ατόμων έχουν δείξει ότι οι διαταραχές προσωπικότητας είναι κληρονομήσιμες (18).

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης διαταραχών προσωπικότητας είναι οι νευροχημικές διαταραχές που μπορεί να συμβούν στον εγκέφαλο. Ειδικότερα, υπάρχουν ενδείξεις διαφορών στο σεροτονεργικό, ντοπαμινεργικό και ανδρενεργικό σύστημα στα άτομα με διαταραχές προσωπικότητας (19). Επιπλέον ποικίλες μελέτες απεικόνισης έχουν δείξει ότι διαταραχές σε εκτενή συναισθηματικά και συμπεριφορικά δίκτυα εμπλέκονται με την εκδήλωση διαταραχών προσωπικότητας (20).

### **1.3.1.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Ως προς τη διάγνωση των διαταραχών προσωπικότητας αξίζει να σημειωθεί πως κάθε διαταραχή φέρει τα δικά της ξεχωριστά διαγνωστικά κριτήρια. Ωστόσο οι διαταραχές προσωπικότητας στο σύνολο τους μπορούν να διαγνωστούν βάσει των παρακάτω κριτηρίων:

- I. Το άτομο εκδηλώνει αποκλίνουσα συμπεριφορά η οποία διαφέρει σημαντικά από την αναμενόμενη και εκδηλώνεται σε έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους τομείς:
  - i. Γνωστική Λειτουργία (ο τρόπος αντίληψης του ίδιου του εαυτού, των άλλων ατόμων αλλά και των γεγονότων που διαδραματίζονται).
  - ii. Συναισθηματικότητα (ο βαθμός και η ένταση της συναισθηματικής αντίδρασης).
  - iii. Λειτουργικότητα στις διαπροσωπικές σχέσεις.
  - iv. Έλεγχος παρορμητικότητας.

- II. Η αποκλίνουσα συμπεριφορά είναι άκαμπτη και παρούσα σε πλήθος προσωπικών και κοινωνικών καταστάσεων.
- III. Η αποκλίνουσα συμπεριφορά προκαλεί σημαντική ψυχική δυσφορία και αδυναμία λειτουργικότητας από πλευράς του ατόμου.
- IV. Το συμπεριφορικό μοντέλο είναι σταθερό και μακροχρόνιο και η αρχική του εμφάνιση παρατηρείται στην εφηβεία ή στην πρώιμη ενηλικίωση.
- V. Το συμπεριφορικό μοντέλο που εκδηλώνεται δεν μπορεί να αποδοθεί σε κάποια ουσία (κατάχρηση ουσιών, φαρμακευτική αγωγή) ή σε κάποια άλλη ιατρική κατάσταση (χτύπημα στο κεφάλι) (13).

### 1.3.1.3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τα άτομα που πάσχουν από κάποιου είδους ψυχική διαταραχή χρήζουν συμπονετικής διαχείρισης της διαταραχής τους προσαρμοσμένη στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτής προκειμένου να μειωθεί η σοβαρότητα των συμπτωμάτων αλλά και το αντίκτυπο αυτών τόσο στο ίδιο το άτομο όσο και στα άτομα του κοντινού του περιβάλλοντος. Για την ορθή αντιμετώπιση των διαταραχών προσωπικότητας πρέπει να γίνει κατάλληλη διάγνωση και αξιολόγηση της διαταραχής ειδικότερα σε περιπτώσεις όπου το άτομο συμπεριφέρεται ατίθασα απέναντι στη θεραπεία. Οι θεραπευτικές διαδικασίες που ακολουθούνται συνήθως είναι :

- I. Προσέγγιση του ατόμου: Γνωστοποίηση στο άτομο του αντίκτυπου που έχει η συμπεριφορά τους σε συνδυασμό με την αποδυνάμωση των μηχανισμών άμυνας που εμφανίζει το άτομο προκειμένου να αντικρούσει την προαναφερθείσα γνωστοποίηση (21).
- II. Ψυχολογική Υποστήριξη: Ψυχοθεραπεία βασισμένη στην ψυχοδυναμική και τη συμπεριφορική θεραπεία (22).
- III. Ψυχο-φαρμακευτική θεραπεία: Η φαρμακοθεραπεία παραμένει αμφιλεγόμενη στην επιστημονική κοινότητα ωστόσο χρησιμοποιείται ευρύτατα (23).

### 1.3.2. ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ (SUD)

Οι διαταραχές κατάχρησης ουσιών ορίζονται ως μία κατάσταση ανεξέλεγκτης χρήσης ουσιών, συμπεριλαμβανομένου και του αλκοόλ, παρά τις βλαβερές συνέπειες που επιφέρουν αυτές οι ουσίες. Το άτομο με SUD εστιάζει όλη την προσοχή του στη χρήση μίας ή περισσότερων ουσιών όπως το αλκοόλ, η νικοτίνη ή άλλες παράνομες ουσίες σε σημείο που παύει πια να είναι λειτουργικό στην καθημερινότητα του. Η χρήση συνεχίζει να γίνεται παρόλο που το άτομο γνωρίζει τις βλαβερές συνέπειες. Οι πιο σοβαρές διαταραχές κατάχρησης ουσιών ονομάζονται εξαρτήσεις.

Το άτομο με SUD μπορεί να εμφανίσει σημάδια διατρεβλωμένου τρόπου σκέψης και συμπεριφοράς. Οι αλλαγές που συμβαίνουν στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου κατά την κατάχρηση είναι αυτές που προκαλούν το έντονο συναίσθημα κατανάλωσης της/των ουσίας/ουσιών, την αλλόκοτη συμπεριφορά και τις αλλαγές στην προσωπικότητα. Όλες οι ουσίες που καταναλώνονται κατά κόρον έχουν ως κοινό παρονομαστή την ενεργοποίηση του «ανταποδοτικού εγκεφαλικού συστήματος» (brain reward system) το οποίο σχετίζεται με την ενίσχυση της συμπεριφοράς και την παραγωγή αναμνήσεων. Οι φαρμακολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους ενεργοποιεί κάθε ουσία το *brain reward system* είναι διαφορετικοί, ωστόσο όλοι δημιουργούν ένα αίσθημα ευχαρίστησης και ευφορίας.

Οι αλλαγές που πραγματοποιούνται στον εγκέφαλο κατά τη λήψη ουσιών μπορεί να έχουν διάρκεια μεγαλύτερη από αυτή της επιρροής της ουσίας και αφού εξασθενίσουν οι έντονες επιδράσεις που πραγματοποιούνται με τη λήψη της ουσίας, δηλαδή αφού επέλθει η «μέθη». Η μέθη είναι το συναίσθημα ευχαρίστησης, ευφορίας, ηρεμίας και αυξημένης αντίληψης που προκαλεί η ουσία. Κάθε ουσία προκαλεί διαφορετικά συναισθήματα κατά τη μέθη.

Σύμφωνα με το ICD-10 οι διαταραχές κατάχρησης ουσιών είναι οι εξής:

- Διαταραχές Κατάχρησης Αλκοόλ (Alcohol related disorders)
- Διαταραχές Κατάχρησης Οπιοειδών (Opioid related disorders)
- Διαταραχές Κατάχρησης Κάνναβης (Cannabis related disorders)
- Διαταραχές Κατάχρησης Ηρεμιστικών (Sedative, hypnotic, or anxiolytic related disorders)
- Διαταραχές Κατάχρησης Κοκαΐνης (Cocaine related disorders)



- Διαταραχές Κατάχρησης Διεγερτικών Ουσιών (Other stimulant related disorders)
- Διαταραχές Κατάχρησης Παραισθησιογόνων (Hallucinogen related disorders)
- Διαταραχές Κατάχρησης Νικοτίνης (Nicotine dependence)
- Διαταραχές Κατάχρησης Εισπνεόμενων Ουσιών (Inhalant related disorders)
- Διαταραχές Κατάχρησης άλλων Ψυχοδραστικών Ουσιών (Other psychoactive substance related disorders)

### 1.3.2.1. ΑΙΤΙΑ

Οι διαταραχές κατάχρησης ουσιών είναι πολυπαραγοντικές διαταραχές οι οποίες ,για λόγους ευκολίας, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάσει του βιο-ψυχο-κοινωνικού μοντέλου κατηγοριοποίησης βάσει των παρακάτω παραγόντων κινδύνου (24):

- I. Κοινωνικοί παράγοντες κινδύνου: Κατά την ενήλικη ζωή, ένα διαζύγιο, η έλλειψη ερωτικού συντρόφου, η έλλειψη θρησκευτικού προσανατολισμού, η απώλεια κάποιου αγαπημένου προσώπου αλλά και η έλλειψη εστίας διαμονής θεωρούνται παράγοντες κινδύνου που μπορεί να οδηγήσουν στην κατάχρηση ουσιών και κυρίως αλκοόλ (25).
- II. Ψυχολογικοί παράγοντες κινδύνου: Οι ψυχολογικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν γνωστικούς, συναισθηματικούς και αναπτυξιακούς καθοριστικούς παράγοντες και χαρακτηρίζονται από υψηλή παρορμητικότητα, νευρωτισμό, αίσθημα ανάγκης αναζήτησης διαφορετικών εμπειριών και χαμηλή αίσθηση ευσυνειδησίας (26) (27).
- III. Γενετικοί παράγοντες κινδύνου: Στοιχεία από μελέτες οικογενειών, διδύμων αλλά και υιοθεσιών υποδεικνύουν τη συσχέτιση των γενετικών παραγόντων με την ανάπτυξη διαταραχών κατάχρησης ουσιών (28) (29).

### 1.3.2.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Κατά γενική ομολογία και σύμφωνα με το DSM-5 η διάγνωση των διαταραχών προσωπικότητας βασίζεται σε ένα μοντέλο παθολογικών συμπεριφορών του ατόμου που προκαλούνται από την κατάχρηση ουσιών. Τα διαγνωστικά κριτήρια για το σύνολο των διαταραχών κατάχρησης ουσιών είναι τα εξής:

- I. Το άτομο κάνει χρήση της ουσίας σε μεγαλύτερες ποσότητες ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από αυτό που είχε προγραμματιστεί.
- II. Το άτομο μπορεί να εκδηλώσει την επιθυμία να διακόψει ή να μειώσει την προσλαμβανόμενη ουσία και να αναφέρει αλλεπάλληλες ανεπιτυχείς προσπάθειες.
- III. Το άτομο σπαταλά αρκετό χρόνο στην απόκτηση της ουσίας, τη χρήση της ουσίας ή την ανάρρωση από τα συμπτώματα της.
- IV. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις διαταραχών κατάχρησης ουσιών, η καθημερινότητα του ατόμου περιστρέφεται γύρω από την ουσία.
- V. Το άτομο αδυνατεί να φέρει εις πέρας εργασίες στο εργασιακό περιβάλλον, το σχολικό περιβάλλον και το περιβάλλον του σπιτιού.
- VI. Το άτομο συνεχίζει τη χρήση της ουσίας παρά τα επίμονα και επαναλαμβανόμενα προβλήματα που του προκαλούν τα συμπτώματα της καταχρώμενης ουσίας.
- VII. Το άτομο εγκαταλείπει κοινωνικές, επαγγελματικές και ψυχαγωγικές δραστηριότητες που έκανε.
- VIII. Το άτομο κάνει επαναλαμβανόμενη και ανεξέλεγκτη χρήση της ουσίας η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα.
- IX. Το άτομο συνεχίζει τη χρήση της ουσίας παρά τα σωματικά ή ψυχολογικά προβλήματα που γνωρίζει ότι του προκαλεί.
- X. Το άτομο εμφανίζει ανοχή κατά την κατανάλωση της συνηθισμένης δοσολογίας και χρειάζεται μεγαλύτερη ποσότητα της ουσίας προκειμένου να επιτύχει τα επιθυμητά αποτελέσματα.
- XI. Το άτομο εμφανίζει συμπτώματα στέρησης. Σε αυτό το στάδιο το άτομο κάνει εκτεταμένη χρήση της ουσίας προκειμένου να ανακουφίσει τα συμπτώματα αυτά.

### 1.3.2.3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση των διαταραχών κατάχρησης ουσιών είναι μία περίπλοκη και ιδιαίτερη διαδικασία η οποία περιλαμβάνει πλήθος παραμέτρων που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη σχεδίαση της θεραπευτικής διαδικασίας που θα ακολουθηθεί. Ειδικότερα θα πρέπει να διαμορφωθεί ένα θεραπευτικό πλάνο το οποίο θα επικεντρώνεται μεν στην κατάχρηση αλλά θα αναγνωρίζει και θα μεριμνά και για άλλες σωματικές και ψυχολογικές καταστάσεις που προκύπτουν από αυτή. Επίσης θα πρέπει να γίνεται περιοδική επαναξιολόγηση και συνεχή παρακολούθηση της πορείας του ατόμου προκειμένου να αξιολογηθούν οι ανάγκες αυτού αλλά και η αντίδραση του στη θεραπεία αντίστοιχα. Τέλος πρέπει να παρέχεται ενημέρωση του ατόμου ως προς τη θεραπεία, τους στόχους που επιδιώκει να πετύχει αλλά και τους κινδύνους που μπορεί να περιλαμβάνει.

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο κατηγορίες, στις φαρμακολογικές προσεγγίσεις και στις μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις. Ειδικότερα (30):

#### Φαρμακολογικές Προσεγγίσεις:

- Θεραπεία Υποκαταστάτων («*Substitution Therapies*»)
- Θεραπεία Παρεμπόδισης («*Blocking Therapies*»)
- Θεραπεία Πυροδότησης Συμπτωμάτων («*Triggered Effect Therapies*»)
- Θεραπεία Στένωσης («*Tapering Therapy*»)

#### Μη φαρμακολογικές Προσεγγίσεις:

- Ιατρικό Μοντέλο: Το μοντέλο αυτό παρέχει τη δυνατότητα στον θεράποντα ιατρό να κάνει χρήση φαρμακευτικών ουσιών (συνήθως μεθαδόνη) προκειμένου να αντιμετωπίσει τη διαταραχή.
- Ψυχολογικό μοντέλο: Το ψυχολογικό μοντέλο κάνει χρήση της ψυχοθεραπευτικής μεθόδου και εστιάζει στους συναισθηματικούς παράγοντες και τις δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές του ατόμου.
- Κοινωνικοπολιτισμικό μοντέλο: Το μοντέλο αυτό εστιάζει στην αλλαγή του περιβάλλοντος του ατόμου προκειμένου να επιτευχθεί η αντιμετώπιση της διαταραχής κυρίως μέσω της συντροφικότητας (π.χ. ομάδες ανώνυμων αλκοολικών).

## **1.4. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ**

Η μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης είναι μία ποσοτική συστηματική ανασκόπηση η οποία συνδυάζει τα δεδομένα πολλών προγενέστερων μελετών. Ουσιαστικά πρόκειται για μία μαθηματική διαδικασία η οποία αποτελεί το τελευταίο βήμα της συστηματικής ανασκόπησης και χρησιμοποιεί τα δεδομένα αυτής προκειμένου να επιβεβαιώσει ή να απορρίψει τη μηδενική υπόθεση που έχει τεθεί από τον ερευνητή (31). Ο συνδυασμός προγενέστερων μελετών σε μία τρέχουσα μελέτη προσδίδει σε αυτή μεγαλύτερη στατιστική ισχύ ως προς τη συσχέτιση που μελετάται (32). Η μετα-αναλυτική ερευνητική μεθοδολογία χρησιμοποιείται σε ποικίλες μελέτες όπως θεραπευτικές δοκιμές, διαγνωστικά τεστ και αξιολόγηση αυτών και επιδημιολογικές μελέτες.

## **1.5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ραγδαία αύξηση των περιστατικών ψυχικών διαταραχών. Έχει παρατηρηθεί επίσης μία ανοδική πορεία της γνώσης περί ψυχικής υγείας αλλά και της σημαντικότητας αυτής σε παγκόσμιο επίπεδο. Με την αυτοκτονία να αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου στους νέους μεταξύ 15-29 ετών, φαίνεται ότι οι άνθρωποι με σοβαρές ψυχικές διαταραχές πεθαίνουν έως και δύο δεκαετίες νωρίτερα από τη φυσιολογική ηλικία θανάτου εξαιτίας κάποιας ψυχικής ασθένειας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το ποσοστό των ψυχικών και νευρολογικών ασθενειών αλλά και των διαταραχών κατάχρησης ουσιών ανέρχεται 10% του συνόλου των ασθενειών. Το ποσοστό αυτό ενδέχεται να αυξηθεί όπως υποστηρίζει ο Π.Ο.Υ. εξαιτίας της παγκόσμιας πανδημίας και των επιπτώσεων που αυτή έχει στην ψυχική και σωματική υγεία του ατόμου(33).

Οι διαταραχές προσωπικότητας χαρακτηρίζονται από μακροχρόνια συμπεριφορικά μοντέλα βαθιά ριζωμένα στην προσωπικότητα του ατόμου με *«άκαμπτες και κοινωνικά δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές»* ενώ η αιτιολογία τους σχετίζεται με δυσκολίες που βιώνει το άτομο κατά την πρώιμη παιδική ηλικία αλλά και γενετικούς παράγοντες και

νευροχημικές διαταραχές.. Κάθε διαταραχή έχει τα δικά της διαγνωστικά κριτήρια, ωστόσο στο σύνολο τους παρουσιάζουν αποκλίνουσα συμπεριφορά από την πλευρά του ατόμου, γεγονός που προϋδεάζει για τη διαταραχή (34).

Οι διαταραχές κατάχρησης ουσιών χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη και μακροχρόνια χρήση ουσιών όπως το αλκοόλ, η νικοτίνη και άλλες παράνομες ουσίες. Η χρήση αυτή σταδιακά αυξάνεται τόσο ως προς την ποσότητα όσο και ως προς τη συχνότητα της, επιδεινώνεται και με την πάροδο του χρόνου καθιστά το άτομο δυσλειτουργικό στην καθημερινότητα του. Οι καταχρήσεις πιο βαριάς μορφής, χαρακτηρίζονται ως εξαρτήσεις. Στα αίτια εκδήλωσης συγκαταλέγονται κοινωνικοί, ψυχολογικοί και γενετικοί παράγοντες. Η διάγνωση γίνεται με την παρακολούθηση του ατόμου και της συμπεριφοράς του απέναντι στην καταχρώμενη ουσία από τον θεράποντα (28).

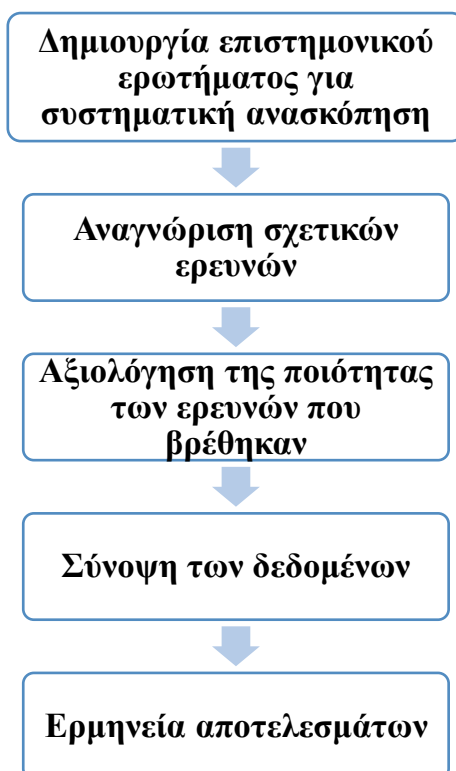
Παράγοντας κινδύνου στις προαναφερθείσες κατηγορίες ψυχικών διαταραχών είναι ο γενετικός. Έπειτα από αναζήτηση στη βιβλιογραφία, βρέθηκε η ένδειξη συσχέτισης μεταξύ των μονοαμινών και συγκεκριμένα του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης (SLC6A3) με τις διαταραχές προσωπικότητας και τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών (35). Βάσει αυτού, διατυπώθηκε η μηδενική υπόθεση της παρούσας μελέτης η οποία υποδείκνυε τον έλεγχο συσχέτισης του πολυμορφισμού rs28363170 του γονιδίου του μεταφορέα της ντοπαμίνης (SLC6A3) με τις διαταραχές προσωπικότητας και τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών. Η επιλογή των συγκεκριμένων διαταραχών έγινε με γνώμονα την ανάγκη ύπαρξης περισσότερης γνώσης γύρω από αυτές τις ψυχικές διαταραχές και των μηχανισμών ανάπτυξης τους.

## **2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

## 2.1. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

### 2.1.1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Ο όρος μετα-ανάλυση αναφέρθηκε πρώτη φορά το 1976 από τον Gene V. Glass και όπως δήλωσε ο ίδιος αναφερόταν στην περαιτέρω ανάλυση των αναλύσεων (36). Παρόλο που αυτή η δήλωση του τον κατέστησε ως το σύγχρονο δημιουργό της μεθόδου, η μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης φαίνεται να προϋπήρχε μερικές δεκάδες χρόνια πριν (37). Προκειμένου να διεξαχθεί μία ορθή και επιτυχημένη μετα-ανάλυση πρέπει αρχικά να πραγματοποιηθεί μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατά την οποία συλλέγονται και συντίθενται τα δεδομένα από προγενέστερες μελέτες με τη χρήση συγκεκριμένων τεχνικών οι οποίες μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης συστηματικού ή τυχαίου σφάλματος (38). Μια συστηματική ανασκόπηση διαχωρίζεται από μία ανασκόπηση όταν βασίζεται σε ένα σαφώς διατυπωμένο επιστημονικό ερώτημα, αναγνωρίζει τις μελέτες που σχετίζονται με αυτό και αξιολογεί τα περιεχόμενα τους βάσει μιας ξεκάθαρης μεθοδολογίας. Τα βασικά στάδια μίας συστηματικής ανασκόπησης είναι πέντε και μπορούν να διατυπωθούν ως εξής (39):



Το βασικότερο κομμάτι της συστηματικής ανασκόπησης ,μετά τη διατύπωση του επιστημονικού ερωτήματος, είναι η εύρεση μελετών σχετικών με το διατυπωμένο ερώτημα. Χάρη στην εξέλιξη της επιστήμης των υπολογιστών, δίνεται στην επιστημονική κοινότητα η ευκαιρία πρόσβασης σε πληθώρα ερευνητικών μελετών και γενετικών βάσεων δεδομένων μέσω συγκεκριμένων πλατφορμών. Ορισμένες από αυτές τις βάσεις δεδομένων βρίσκονται στο διαδικτυακό τόπο του Εθνικού Κέντρου Βιοτεχνολογικών Πληροφοριών ( NCBI, National Center for Biotechnology Information - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Ένα από τα εργαλεία που παρέχονται στο διαδικτυακό αυτό τόπο είναι η βάση δεδομένων PubMed η οποία χρησιμοποιείται αρκετά συχνά κατά τη συστηματική ανασκόπηση. Η PubMed παρέχει πρόσβαση σε ερευνητικές μελέτες, περιλήψεις και επιστημονικά περιοδικά τα οποία περιέχουν επιστημονικά άρθρα σε ηλεκτρονική μορφή. Για να γίνει αναζήτηση στην PubMed μπορούν να χρησιμοποιηθούν από το χρήστη, επιστημονικοί όροι, τίτλοι άρθρων, ονόματα συγγραφέων αλλά και ο μοναδικός κωδικός που έχει κάθε μελέτη στη βάση δεδομένων (PubMed ID – PMID) εφόσον είναι γνωστός (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/help/#how-do-i-search-pubmed>).

NIH National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

PubMed.gov

Log in

QUERY

(sars vaccine) AND (sars-cov-2)

Advanced Create alert Create RSS

Search

User Guide

Save Email Send to

Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS

3,753 results

RESULTS BY YEAR

2006 2021

TEXT AVAILABILITY

Abstract

Free full text

Full text

Approaches and Challenges in **SARS-CoV-2 Vaccine** Development.

1 Dagotto G, Yu J, Barouch DH.

Cite Cell Host Microbe. 2020 Sep 9;28(3):364-370. doi: 10.1016/j.chom.2020.08.002. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32798444 **Free PMC article.** Review.

Share The explosive spread of **SARS-CoV-2** suggests that a **vaccine** will be required to end this global pandemic. Progress in **SARS-CoV-2 vaccine** development to date has been faster than for any other pathogen in history. ...

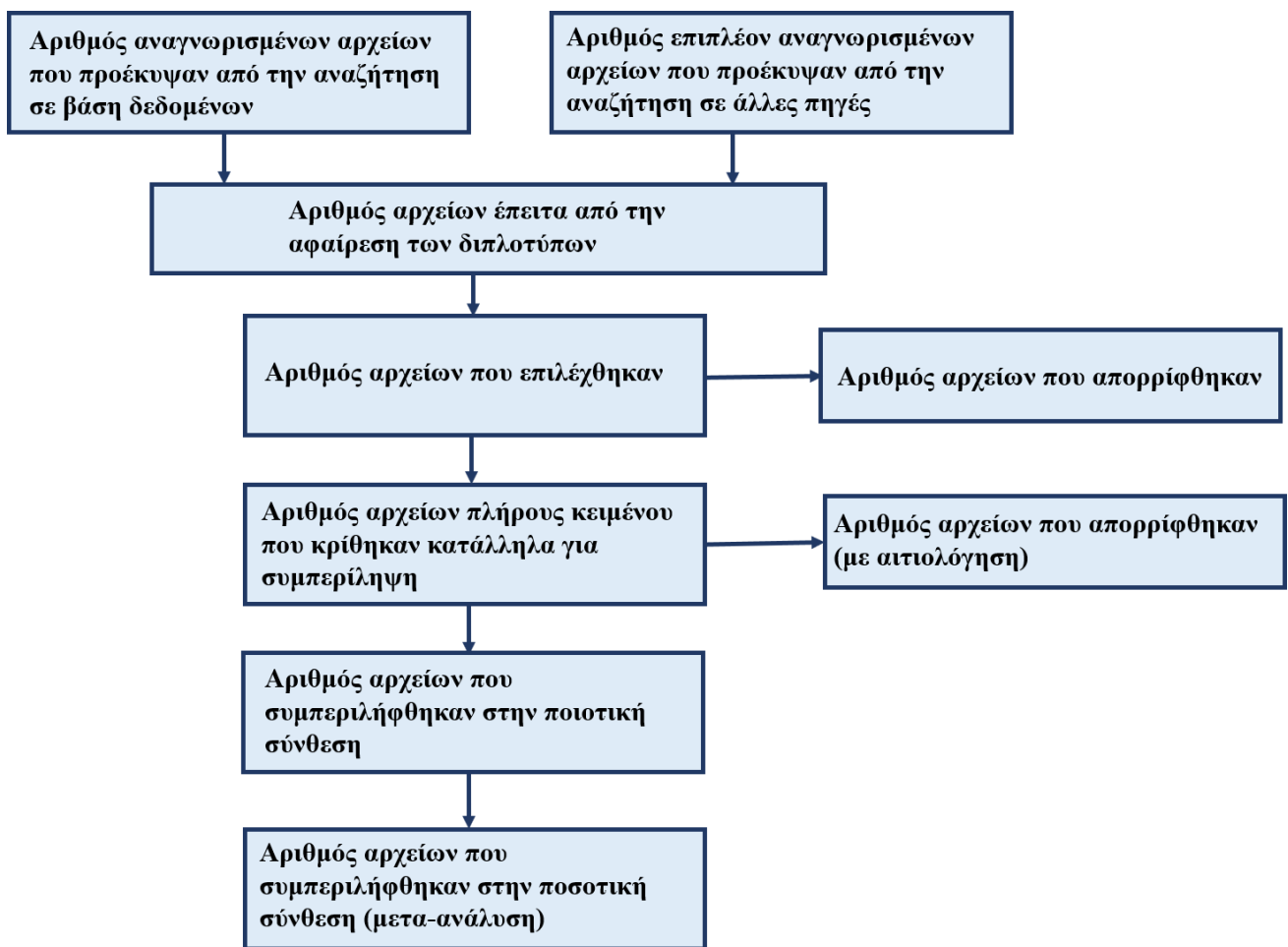
Safety and Immunogenicity of **SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine** in Older Adults.

2 Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott AB, Flach B, Lin BC, Doria-Rose NA, O'Dell S, Schmidt SD, Corbett KS, Swanson PA 2nd, Padilla M, Neuzil KM, Bennett H, Leav B, Makowski M, Albert J, Cross K, Edara VV, Floyd K, Suthar MS, Martinez DR, Baric R, Buchanan W, Luke CJ, Phadke VK, Rostad CA, Ledgerwood JE.

**Εικόνα 1:** Ενδεικτικό παράδειγμα αναζήτησης στη βάση δεδομένων «PubMed»



Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων «PubMed» εμφανίζονται όλα τα επιστημονικά άρθρα που υπάρχουν σε αυτή και σχετίζονται με το ερώτημα που έχει τεθεί. Έπειτα από την αξιολόγηση των άρθρων αυτών, τα δεδομένα τους μπορούν να συμπεριληφθούν σε υπολογιστικά φύλλα (Excel) για την καλύτερη διαχείριση και επεξεργασία τους. Η πορεία της αξιολόγησης των άρθρων που προέκυψαν από την αναζήτηση μπορεί να περιγραφεί μέσω του διαγράμματος πρίσματος (Εικόνα 2) (40).



**Εικόνα 2 :** Το διάγραμμα πρίσματος που παρουσιάζει την πορεία της αξιολόγησης των μελετών .

## 2.1.2. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, για τη διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης πραγματοποιήθηκε αρχικά συστηματική ανασκόπηση βάσει της μεθοδολογίας. Για την πραγματοποίηση της έγινε χρήση της βάσης δεδομένων «PubMed» όπου εφαρμόστηκαν ορθά διατυπωμένα επιστημονικά ερωτήματα προκειμένου να βρεθούν επιστημονικές έρευνες που να μελετούν τη συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών προσωπικότητας και του γονιδίου «*SLC6A3*» καθώς και τη συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών κατάχρησης ουσιών και του γονιδίου «*SLC6A3*». Τα ερωτήματα που τέθηκαν είναι τα εξής:

### Για τις διαταραχές προσωπικότητας:

(“dopamine transporter” OR “dopamine active transporter” OR DAT OR SLC6A3 OR “solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 3” OR DAT1, OR PKDYS OR “solute carrier family 6 member 3” OR “Dopamine transporter” OR PKDYS1) AND (“Personality disorder” OR “Paranoid Personality Disorder” OR “Schizoid personality disorder” OR “Antisocial personality disorder” OR “Borderline personality disorder” OR “Emotionally unstable personality disorder” OR “Histrionic personality disorder” OR “Obsessive–compulsive personality disorder” OR “Anankastic personality disorder” OR “Avoidant personality disorder” OR “Anxious personality disorder” OR “Dependent personality disorder” OR “Asthenic personality disorder” OR “Narcissistic personality disorder” OR “Haltlose personality disorder” OR “Immature personality disorder” OR “passive–aggressive personality disorder” OR “Psychoneurotic personality disorder” OR “Self-defeating personality disorder” OR “Eccentric personality disorder” OR NPD OR DPD OR AvPD OR OCPD OR HPD OR BPD OR EUPD OR ASPD OR APD OR SPD OR SzPD OR PPD OR PD ) AND (GENE OR MUTANT OR MUTATION OR VARIANT OR ALLELE OR POLYMORPHISM OR SNP)

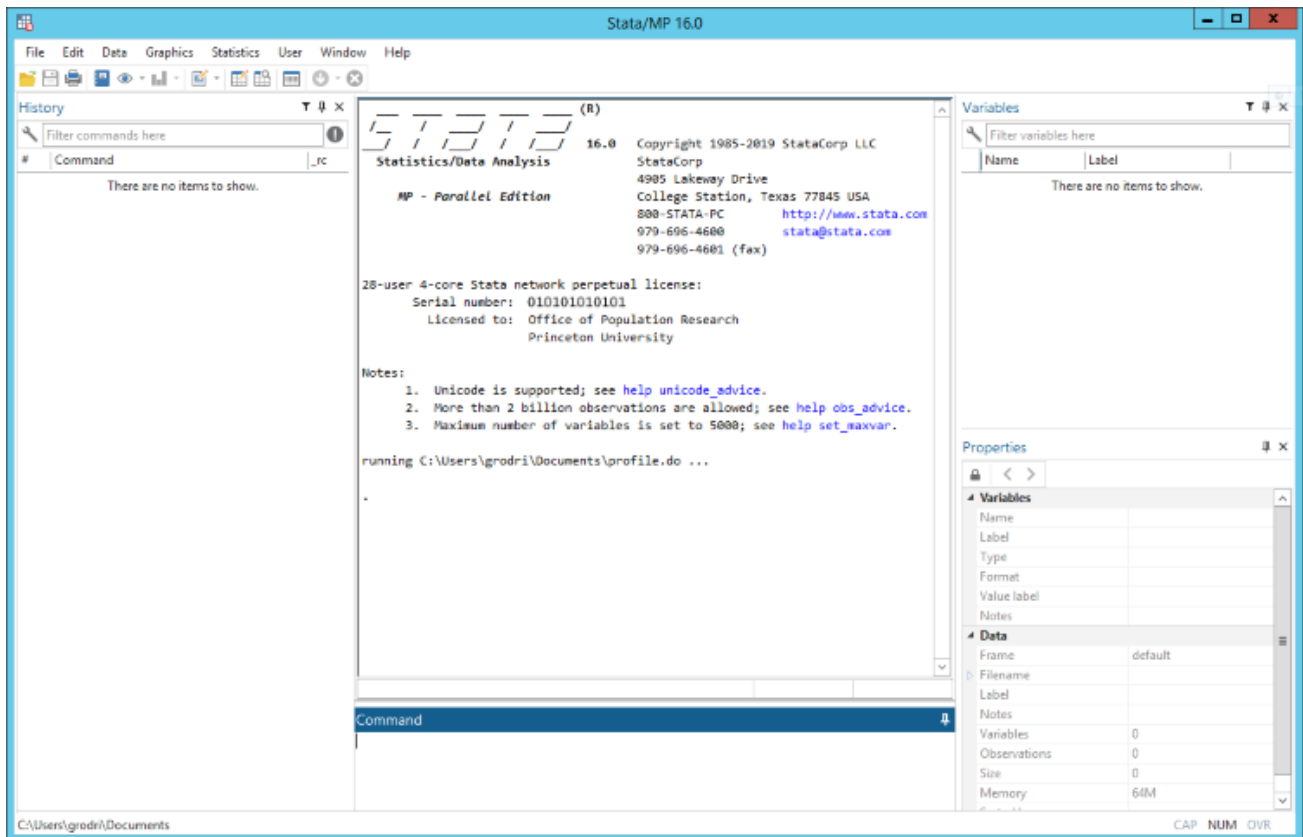
### **Για τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών:**

("dopamine transporter" OR "dopamine active transporter" OR DAT OR SLC6A3 OR "solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 3" OR DAT1, OR PKDYS OR "solute carrier family 6 member 3" OR "Dopamine transporter" OR PKDYS1) AND ("Alcoholism" OR "Alcohol use disorder" OR "Alcohol dependence" OR "Opioid use disorder" OR "Opioid dependence disorder" OR "Opioid dependence" OR "Cannabis use disorder" OR "cannabis addiction" OR "marijuana addiction" OR "Cocaine dependence" OR "Nicotine dependence" OR "Nicotine use disorder" OR "Substance use disorder" OR "Drug abuse" OR "substance misuse disorder" OR "Substance dependence" OR "drug dependence" OR "drug use disorder" OR "Psychoactive substance use disorder" OR SUD OR CUD OR AUD) AND (GENE OR MUTANT OR MUTATION OR VARIANT OR ALLELE OR POLYMORPHISM OR SNP)

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν εξετάστηκαν και αξιολογήθηκαν με σκοπό τον προσδιορισμό του βαθμού συσχέτισης τους με το ερώτημα που τέθηκε. Βασικό κριτήριο συμπερίληψης μίας μελέτης ήταν να ανήκει στην κατηγορία των μελετών ασθενών-μαρτύρων (case-control studies). Οι μελέτες που κρίθηκαν κατάλληλες για συμπερίληψη καθώς και τα δεδομένα που περιείχαν καταγράφηκαν σε ένα υπολογιστικό φύλλο (Excel) και στη συνέχεια μελετήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου «*STATA 13*»

## 2.2. Στατιστικό Πακέτο STATA

Το στατιστικό πακέτο STATA είναι ένα λογισμικό πολλαπλών χρήσεων το οποίο δημιουργήθηκε από την εταιρεία StataCorp και δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά το 1985 στο συνέδριο του Αμερικανικού Συλλόγου Οικονομικών στο Ντάλας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (41). Στην αρχική του έκδοση (STATA 1.0) ήταν ένα πακέτο παλινδρόμησης με απλές υπολογιστικές πράξεις γύρω από αυτή, ενώ με την πάροδο των χρόνων συμπεριλήφθηκαν και άλλες τεχνικές στατιστικής επεξεργασίας των δεδομένων που εισάγει ο χρήστης. Το STATA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη στατιστική ανάλυση δεδομένων σε ποικίλους επιστημονικούς τομείς όπως την ψυχολογία, την επιδημιολογία, τα οικονομικά και την ιατρική (<https://www.stata.com/disciplines/>). Στην παρούσα έρευνα επιλέχθηκε το STATA για τη μετα-ανάλυση των δεδομένων καθώς είναι φιλικό προς το χρήστη και εύκολο στη χρήση και τη διαχείριση του. Πιο συγκεκριμένα, διαθέτει έτοιμες εντολές μετα-ανάλυσης όπως οι «metan», «metatrend» και «metaninf» οι οποίες αποδίδουν τα αποτελέσματα τόσο γραφικά όσο και στατιστικά χωρίς να απαιτούν επιπλέον στατιστική ανάλυση από το χρήστη. Τέλος διαθέτει καλά γραφικά που βοηθούν στην καλύτερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων.



Εικόνα 3: Το περιβάλλον του στατιστικού πακέτου STATA

## 2.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης εξετάστηκαν και τα δεδομένα τους συλλέχθηκαν και ομαδοποιήθηκαν σε ένα υπολογιστικό φύλλο (Excel). Για τη μετα-ανάλυση τους υπολογίστηκε το μέγεθος επίδρασης OR (Odds Ratio) προκειμένου να προσδιοριστεί η συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών προσωπικότητας και του γονιδίου SLC6A3 καθώς και των διαταραχών κατάχρησης ουσιών και του γονιδίου SLC6A3. Το OR υπολογίστηκε τόσο βάσει του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (Random effects model) όσο και βάσει του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (Fixed effects model). Επίσης πραγματοποιήθηκε αθροιστική και αφαιρετική μετα-ανάλυση οι οποίες περιγράφονται αναλυτικότερα παρακάτω.

## 2.4. ΜΕΓΕΘΟΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ (Effect Size)

Προκειμένου να εξεταστεί η εγκυρότητα μίας μηδενικής υπόθεσης μέσω της μετα-ανάλυσης χρειάζεται να οριστεί ένα μέγεθος επίδρασης. Το μέγεθος επίδρασης είναι μία τιμή η οποία αντικατοπτρίζει το βαθμό συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών ή αλλιώς μια τυποποιημένη μονάδα εκτίμησης της σχέσης μεταξύ έκθεσης και αποτελέσματος (42). Υπάρχουν διάφοροι τύποι μεγεθών επίδρασης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μία μελέτη ανάλογα το είδος της μελέτης (Risk Ratio – RR, Odds Ratio – OR, Risk Difference – RiskDiff) με το Odds Ratio – OR ή αλλιώς σχετικό λόγο των πιθανοτήτων να αποτελεί το μέγεθος επίδρασης της παρούσας μελέτης.

	EVENTS	NON-EVENTS	N
CASES	A	B	n1
CONTROLS	C	D	n2

**Πίνακας 2:** Ορολογία του πίνακα 2X2 του αποτελέσματος βάσει της έκθεσης

Υποθέτουμε ότι τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται στη μετα-ανάλυση προέρχονται από μελέτες ασθενών-μαρτύρων, είναι διακριτά και μπορούν να κατανεμηθούν σε έναν δυαδικό πίνακα 2X2 όπως ο πίνακας 2. Ορίζεται λοιπόν το Odds Ratio – OR ως η πιθανότητα να νοσήσει ένα άτομο που έχει εκτεθεί στον παράγοντα κινδύνου προς την πιθανότητα να νοσήσει ένα άτομο το οποίο δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα κινδύνου. Οι υπολογισμοί γίνονται σε λογαριθμική κλίμακα και ο σχετικός λόγος των πιθανοτήτων ορίζεται ως εξής (43):

$$OddsRatio = \frac{AD}{BC}$$

Επομένως ο λογάριθμος του *Odds Ratio* ορίζεται ως εξής:

$$LogOddsRatio = \ln (OddsRatio)$$

και η προσεγγιστική διακύμανση:

$$VLogOddsRatio = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}$$

και το συστηματικό σφάλμα:

$$SELogOddsRatio = \sqrt{VLogOddsRatio} .$$

Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης ορίζονται ως εξής:

$$LL_{LogOR} = LogOR - 1,96 * SE_{LogOR}$$

και

$$UL_{LogOR} = LogOR + 1,96 * SE_{LogOR}$$

Όπου UL(Upper limit) είναι το άνω όριο εμπιστοσύνης και LL(Lower Limit) είναι το κάτω όριο εμπιστοσύνης (43).

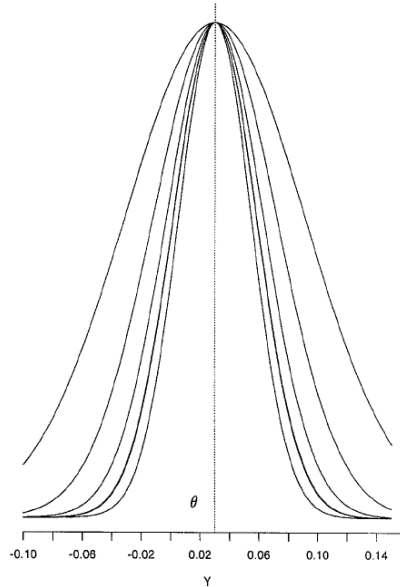
## **2.5. ΜΟΝΤΕΛΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ**

### **2.5.1. ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ**

Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων είναι ένα μοντέλο το οποίο προϋποθέτει την ύπαρξη ομοιογένειας μεταξύ των διαφορετικών μελετών  $Y_i$  , δηλαδή την προέλευση τους από έναν κοινό πληθυσμό, με κοινό μέγεθος επίδρασης  $\theta$ . Έστω ότι το  $\theta$  είναι η κεντρική παράμετρος ενδιαφέροντος,  $i = 1,2,3,\dots,k$  το πλήθος των μελετών και  $s_i^2$  η διακύμανση των διαφορετικών μελετών  $Y_i$ . Για τη μελέτη μεγάλων πληθυσμών, ο τύπος στατιστικής ανάλυσης προκύπτει ως εξής (43):

$$Y_i \sim N(\theta_i s_i^2) \quad i = 1, 2, \dots, k$$

όπου το  $s_i^2$  (διακύμανση) θεωρείται γνωστό και το  $\theta$  είναι η κεντρική παράμετρος ενδιαφέροντος.



**Εικόνα 4:** Η κατανομή πέντε υποθετικών μελετών με τη χρήση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων. Κάθε μελέτη έχει ένα κοινό μέγεθος επίδρασης  $\theta$ , η διαφοροποίηση τους έγκειται στη διαφορετική διακύμανση κάθε μελέτης.

## 2.5.2. ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Σε αντίθεση με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων δεν είναι υποχρεωτική η κοινή πληθυσμιακή προέλευση των μελετών. Αν θεωρηθεί ότι  $\theta_i$  είναι το μέγεθος επίδρασης και  $s_i^2$  είναι η διακύμανση, τότε ο τύπος στατιστικής ανάλυσης θα είναι:

$$Y_i | \theta_i s_i^2 \sim N(\theta_i s_i^2)$$

Σε περίπτωση που υπάρχουν πολλοί πληθυσμοί στο σύνολο των μελετών και ισχύει ότι το  $\theta$  είναι η μέση τιμή των μεγεθών επίδρασης και  $\tau^2$  είναι η διακύμανση τότε:

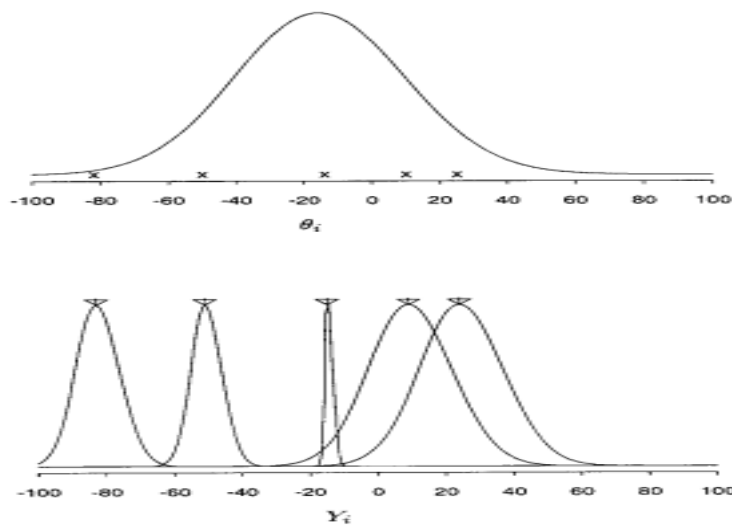
$$\theta_i | \theta, \tau^2 \sim N(\theta, \tau^2)$$



όπου  $\theta$  και  $\tau^2$  έχουν τεθεί ως υπερπαραμέτροι που αντιπροσωπεύουν το κοινό μέγεθος επίδρασης και τη διακύμανση αντίστοιχα. Συνεπώς ο τύπος στατιστικής ανάλυσης όλων των μελετών γίνεται :

$$\theta_i | y, \theta, \tau^2 \sim N(B_i\theta + (1 - B_i)Y_i, s_i^2(1 - B_i))$$

όπου  $y = (Y_1, Y_2, \dots, Y_k)$  και το  $B_i$  ορίζεται ως  $s_i^2 / (s_i^2 + \tau^2)$  και συνήθως αναφέρεται ως ο παράγοντας συρρίκνωσης της  $i$ -οστής μελέτης.



**Εικόνα 5:** Η κατανομή πέντε τυχαίων μελετών με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Κάθε μέγεθος επίδρασης προκύπτει από τον υπερπληθυσμό με  $\theta$  να είναι το μέγεθος επίδρασης και  $\tau^2$  η διακύμανση.

## 2.6. ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ

### 2.6.1. ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ (Q)

Ο δείκτης ετερογένειας  $Q$  της στατιστικής συνάρτησης του Cochran είναι μία μέτρηση που υποδηλώνει το βαθμό ετερογένειας μεταξύ των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση και βασίζεται σε μία δοκιμασία  $\chi^2$ . Το μέγεθος της επίδρασης που έχει κάθε μελέτη στο σύνολο συγκρίνεται με τη συγκεντρωτική εκτίμηση. Ο τύπος βάσει του οποίου υπολογίζεται ο δείκτης ετερογένειας  $Q$  είναι:

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i (Y_i - M)^2$$

όπου  $W_i$  είναι το βάρος κάθε μελέτης,  $Y_i$  το μέγεθος επίδρασης της,  $M$  η συνολική επίδραση και  $k$  ο συνολικός αριθμός των μελετών. Επειδή ο δείκτης ετερογένειας  $Q$  είναι μία τυποποιημένη μέτρηση, η αναμενόμενη τιμή δεν εξαρτάται από το μέγεθος επίδρασης αλλά από τους βαθμούς ελευθερίας ( $df$ ) οι οποίοι ορίζονται ως εξής :

$$df = k - 1$$

όπου  $k$  είναι το πλήθος των μελετών.

### 2.6.2. ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ I

Ο δείκτης ετερογένειας  $I^2$  είναι μία μέτρηση η οποία αναπαριστά το επί τοις εκατό ποσοστό της συνολικής διακύμανσης μεταξύ των διαφορετικών μελετών που οφείλεται σε ετερογένεια και όχι στην αναμενόμενη εκ τύχης (44). Ο τύπος βάσει του οποίου υπολογίζεται είναι :

$$I^2 = \left( \frac{Q-df}{Q} \right) * 100\%$$

Η ερμηνεία του αποτελέσματος υποδεικνύει το βαθμό της ετερογένειας. Ειδικότερα αν η τιμή του  $I^2$  είναι χαμηλή ή κοντά στο μηδέν τότε υπάρχει χαμηλή ετερογένεια. Αντίθετα αν η τιμή του είναι μεγαλύτερη του 50% τότε υπάρχει υψηλός βαθμός ετερογένειας(43).

## 2.7. P – Value

Στην παρούσα έρευνα μελετάται η συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου *SLC6A3* και των διαταραχών προσωπικότητας καθώς και του γονιδίου *SLC6A3* και των διαταραχών κατάχρησης ουσιών. Προκειμένου να διαπιστωθεί ο βαθμός συσχέτισης του πολυμορφισμού *rs28363170* (9R και 10R) του γονιδίου *SLC6A3* με τις προαναφερθείσες ψυχικές διαταραχές, θα πρέπει να ελεγχθεί η λεγόμενη μηδενική υπόθεση (null hypothesis). Για τον έλεγχο αυτό χρησιμοποιείται μία πιθανότητα η

οποία ονομάζεται p-value και στον προσδιορισμό της οποίας συμβάλουν η τιμή Q και οι βαθμοί ελευθερίας df που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αν η τιμή p-value είναι μικρότερη από 0,05 τότε επιβεβαιώνεται η μηδενική υπόθεση, δηλαδή υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs28363170 και των ψυχικών διαταραχών. Διαφορετικά η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται (45).

Όπως προαναφέρθηκε, στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η συσχέτιση του γονιδίου SLC6A3 με τις διαταραχές προσωπικότητας και τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών. Πιο συγκεκριμένα, εξετάζεται αν η ύπαρξη του πολυμορφισμού rs28363170 αποτελεί κίνδυνο για την εκδήλωση κάποιας από αυτές τις ψυχικές διαταραχές. Ο πολυμορφισμός rs28363170 βρίσκεται στην 3' αμετάφραστη (UTR) περιοχή του γονιδίου και είναι ένας πολυμορφισμός που χαρακτηρίζεται από διαδοχικές επαναλήψεις βάσεων (VNTR). Ο αριθμός των επαναλαμβανόμενων βάσεων για τον rs28363170 είναι 40 ζεύγη βάσεων και παρατηρείται σε 3-11 αντίγραφα στο γονιδίωμα με τα αλληλόμορφα που αποτελούνται από 9 και 10 αντίγραφα να αναπαριστούν τους πιο κοινούς γονότυπους (5).

Προκειμένου να ελεγχθεί η πιθανότητα εκδήλωσης κάποιας διαταραχής προσωπικότητας ή διαταραχής κατάχρησης ουσιών, έγιναν 3 συγκρίσεις μεταξύ των γονοτύπων που προκύπτουν από τα αλληλόμορφα 9R και 10R βάσει της διακριτής κατανομής των γονοτύπων (πίνακας 3). Αρχικά πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ των αλληλομόρφων 9R και 10R, σύγκριση η οποία αναπαριστά το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (Πίνακας 4). Έπειτα συγκρίθηκε ο γονότυπος 9R/9R με τους γονότυπους 9R/10R + 10R/10R κατά ο υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας (πίνακας 5). Τέλος έγινε σύγκριση μεταξύ των γονοτύπων 9R/9R + 9R/10R και 10R/10R κατά το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (πίνακας 6). Οι παραπάνω συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν κατά τη διαδικασία της μετα-ανάλυσης (metan) με σκοπό τον προσδιορισμό της τιμής p-value και την ερμηνεία αυτής.

**Πίνακας 3: Ο αρχικός πίνακας κατανομής των γονοτύπων**

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ		
	9R/9R	9R/10R	10R/10R
<b>Ασθενείς</b>	x	y	z
<b>Υγιείς</b>	e	f	h

Πίνακας 4: Σύγκριση των αλληλομόρφων 9R και 10 βάσει του συνεπικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας.		
	ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΑ	
	9R	10R
Ασθενείς	$2x + y$	$2z + y$
Υγιείς	$2e + f$	$2h + f$

Πίνακας 5: Σύγκριση των γονοτύπων 9R/9R και 9R/10R + 10R/10R βάσει του υπολειπόμενου μοντέλου κληρονομικότητας		
	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ	
	9R/9R	9R/10R + 10R/10R
Ασθενείς	x	y + z
Υγιείς	e	f + h

Πίνακας 6: Σύγκριση των γονοτύπων 9R/9R + 9R/10R και 10R/10R βάσει του υπολειπόμενου μοντέλου κληρονομικότητας		
	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ	
	9R/9R + 9R/10R	10R/10R
Ασθενείς	x + y	z
Υγιείς	e + f	h

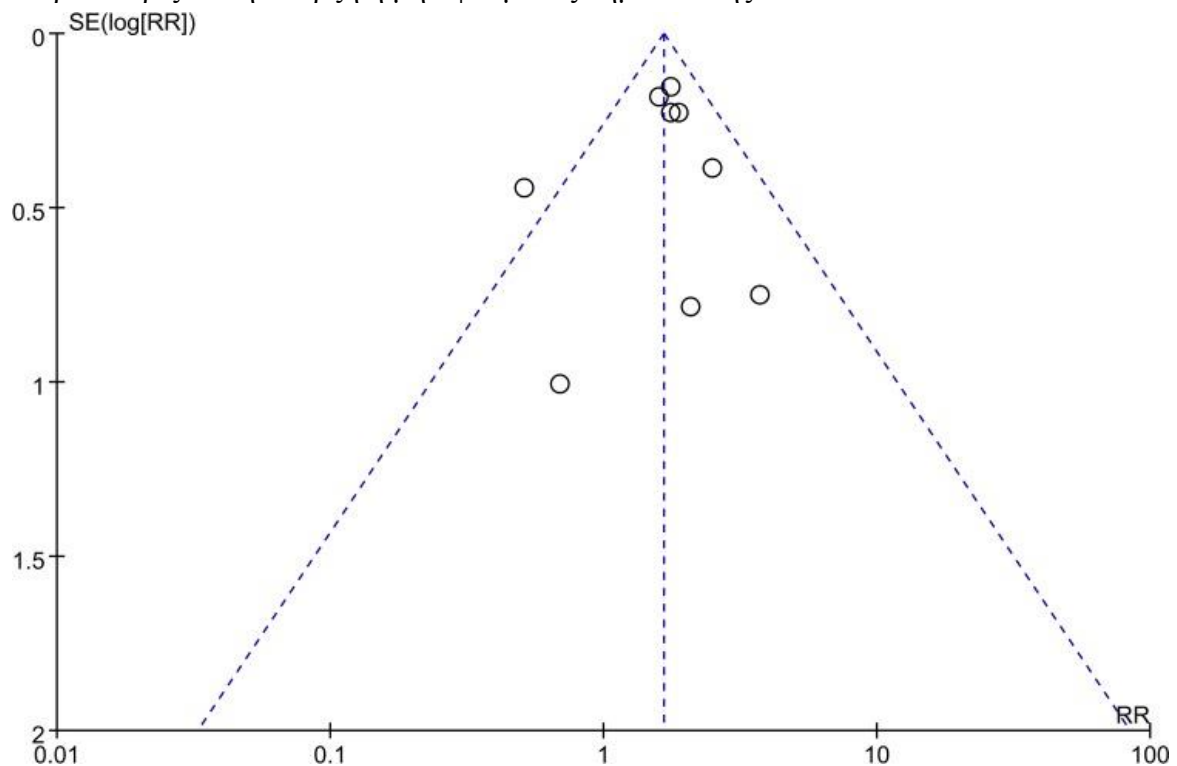
## 2.8. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής μίας συστηματικής ανασκόπησης είναι απαραίτητη η συλλογή και η αξιοποίηση δεδομένων από άλλες μελέτες σχετιζόμενες με το ερώτημα που έχει τεθεί, όπως υποδεικνύει και η μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης. Ωστόσο, τις περισσότερες φορές ο ερευνητής της συστηματικής ανασκόπησης βρίσκεται σε δυσχερή θέση ως προς την εύρεση του συνόλου των σχετιζόμενων με το αντικείμενο μελέτης του ερευνών. Η δυσχέρεια αυτή οφείλεται στο επονομαζόμενο «σφάλμα δημοσίευσης» το οποίο συναντάται συχνά στις έρευνες της μετα-ανάλυσης και αποτελεί ένα γενικό πρόβλημα. Υπάρχουν αρκετοί τύποι σφάλματος δημοσίευσης με τους πιο χαρακτηριστικούς να είναι οι εξής:

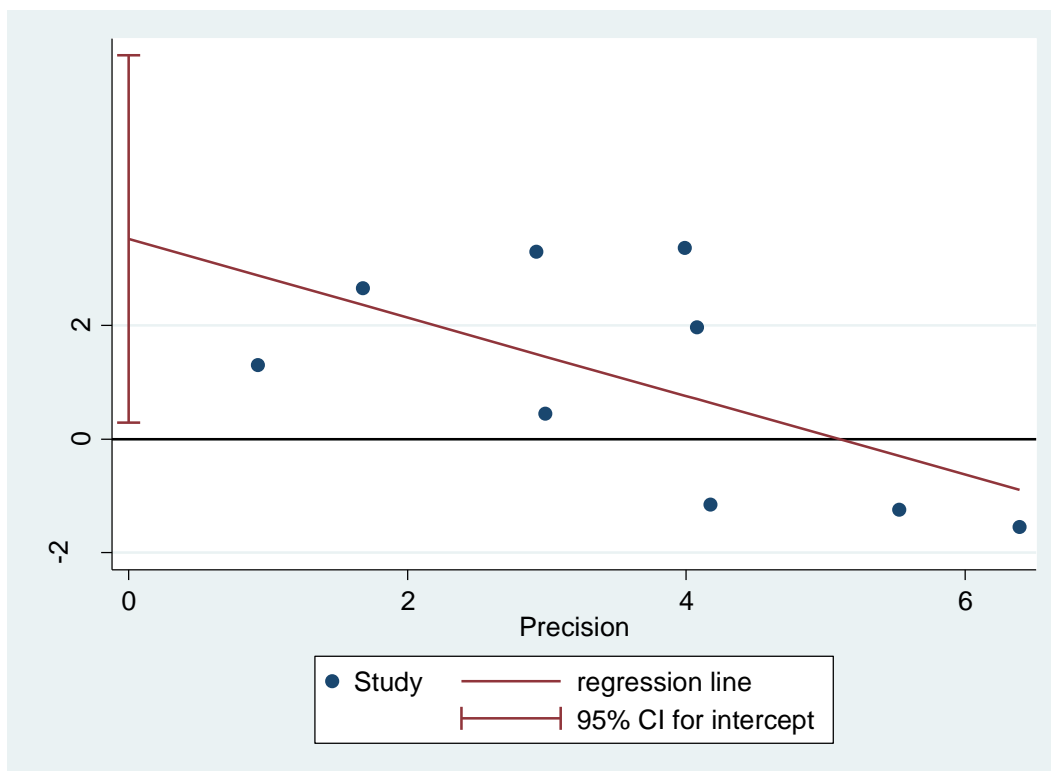
- Όπως προαναφέρθηκε, όταν διεξάγεται μια έρευνα, οποιασδήποτε φύσης, ελέγχεται η στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων της ( $P < 0.05$ ). Οι μελέτες που έχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα εμφανίζουν μεγαλύτερες πιθανότητες δημοσίευσης συγκριτικά με εκείνες που δεν έχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των μελετών δεν δημοσιεύεται και τα δεδομένα τους δεν είναι διαθέσιμα στην επιστημονική κοινότητα. Οι μελέτες αυτές ανήκουν στην κατηγορία της «γκρίζας» βιβλιογραφίας (*grey literature bias*) (46).
- Σε διεθνές επίπεδο, έχει παρατηρηθεί ότι η βιβλιογραφία η οποία είναι αποτυπωμένη στην αγγλική γλώσσα είναι πιο εύκολα προσβάσιμη από την επιστημονική κοινότητα καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό των μελετών που δημοσιεύονται είναι στην αγγλική γλώσσα. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες οι οποίες είναι δημοσιευμένες σε άλλες γλώσσες πέραν της αγγλικής, καθώς διεξάγονται σε μη αγγλόφωνες χώρες. Οι μελέτες αυτές είτε δεν περιέχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα οπότε δημοσιεύονται σε τοπικά επιστημονικά περιοδικά και δεν λαμβάνονται υπόψιν (*grey literature & language bias*) είτε εξαιρούνται από τη μελέτη λόγω διαφορετικής γλώσσας (*language bias*). Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «Πύργος της Βαβέλ» και μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης (47).
- Χάρη στην τεχνολογική εξέλιξη, έχει μειωθεί αρκετά το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την παραγωγή πειραματικών δεδομένων και έχει αντιστραφεί η χρονική συσχέτιση μεταξύ παραγωγής και ερμηνείας των δεδομένων. Η εξέλιξη αυτή μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην ταχύτερη παραγωγή και διασπορά της επιστημονικής γνώσης όμως μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή πληθώρας μελετών με κοινό αντικείμενο μελέτης αλλά αντικρουόμενα αποτελέσματα σε μικρό χρονικό διάστημα διεξαγωγής μεταξύ αυτών. Η πρόωγη ακραία πρόβλεψη των αποτελεσμάτων, ονομάζεται «Φαινόμενο του Πρωτέα» και αναφέρεται στην επιρροή που μπορεί να έχει μία μελέτη σε μεταγενέστερες μελέτες (48).

Εφόσον υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης σφάλματος δημοσίευσης κατά τη διάρκεια μίας μετα-ανάλυσης, θα πρέπει να γίνει ο αντίστοιχος έλεγχος ύπαρξης του. Ένα μέσο για τον έλεγχο αυτό είναι η γραφική απεικόνιση του λεγόμενου «Funnel plot» το οποίο

μπορεί να προσδιορίσει τις ανωμαλίες των ακραίων τιμών και να ερμηνεύσει τα αποτελέσματα των μελετών. Πιο αναλυτικά, σε ένα δείγμα πολλών μελετών όταν στη γραφική απεικόνιση του «Funnel plot» υπάρχει συμμετρία ως προς την κατανομή των μελετών τότε δεν παρατηρείται ύπαρξη μεροληψίας (bias). Αντίθετα όταν η κατανομή των μελετών δεν είναι συμμετρική τότε υπάρχει μεροληψία (bias). Παρολαυτά υπάρχουν περιπτώσεις όπου παρατηρείται ασυμμετρία στη γραφική απεικόνιση του Funnel plot η οποία όμως δεν οφείλεται σε σφάλμα δημοσίευσης αλλά σε άλλους παράγοντες όπως η ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των πληθυσμών των μελετών (49). Σε μία μετα-ανάλυση το σφάλμα δημοσίευσης ελέγχεται με τα τεστ των Begg και Mazumdar καθώς και το τεστ του Egger και των συνεργατών του με την εντολή «metabias». Το αποτέλεσμα της εντολής είναι ένα Funnel plot μέσω του οποίου προσδιορίζεται η ύπαρξη ή μη σφάλματος δημοσίευσης.



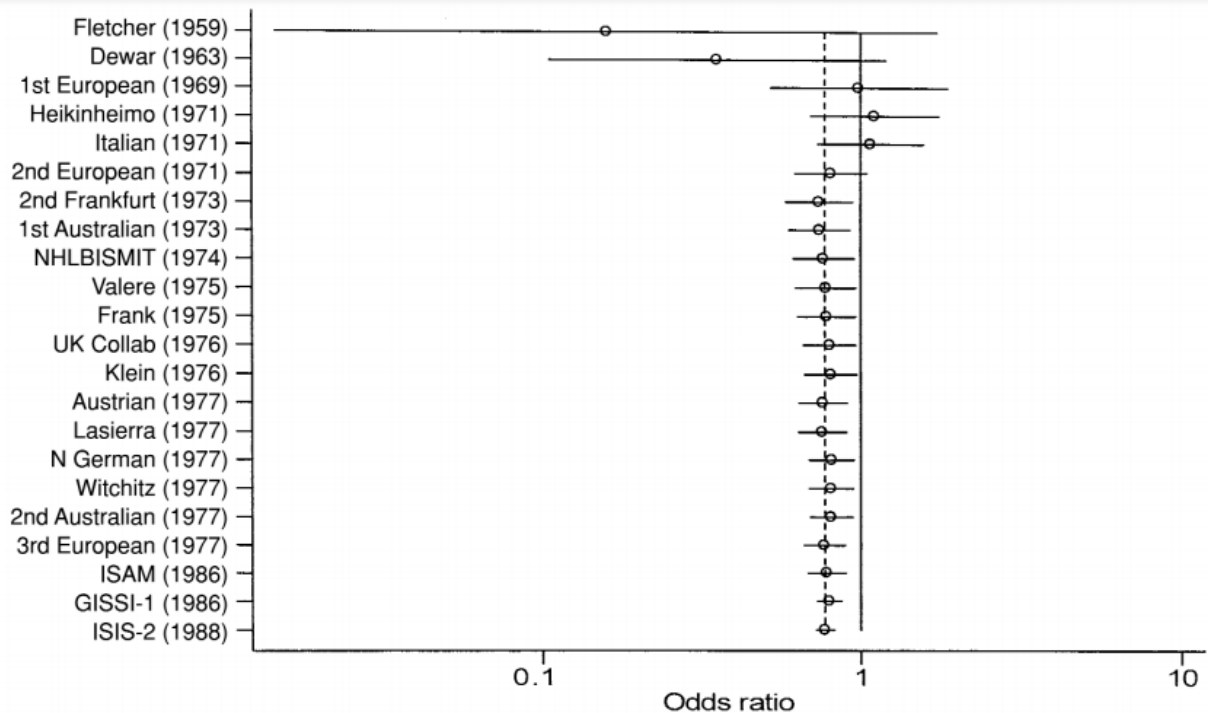
**Εικόνα 6:** Το funnel plot που προκύπτει από το τεστ των Begg και Mazumdar. Στον οριζόντιο άξονα είναι το Risk Ratio (RR) ενώ στον κάθετο άξονα είναι το standard error του  $\log(RR)$  (50).



**Εικόνα 7:** Το διάγραμμα που προκύπτει από την εντολή «metabias» για τον έλεγχο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος κατά το τεστ των Egger και συνεργατών.

## 2.9. ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

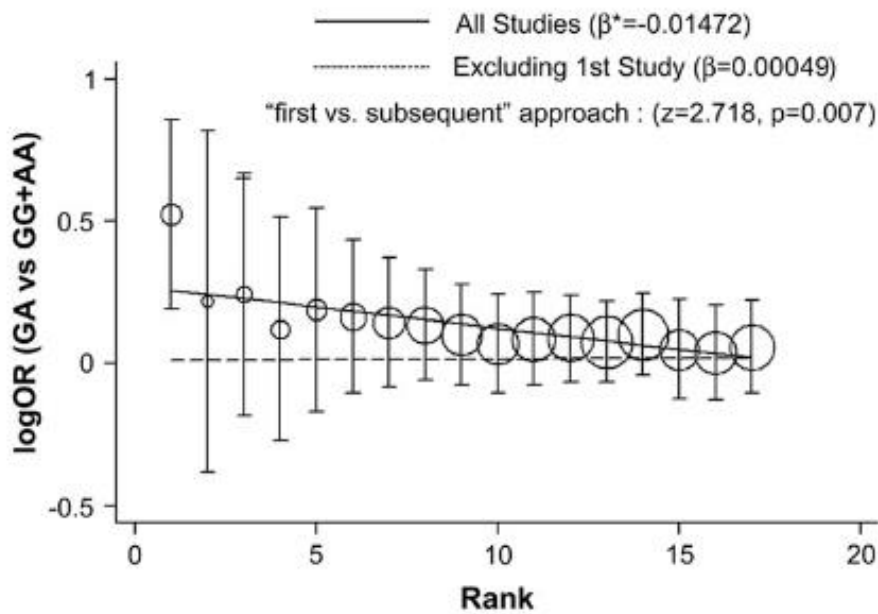
Η αθροιστική μετα-ανάλυση είναι μία μετα-ανάλυση η οποία πραγματοποιείται αρχικά με μία μελέτη, έπειτα προστίθεται η δεύτερη μελέτη και πραγματοποιείται μία δεύτερη μετα-ανάλυση και ούτω καθεξής έως ότου να συμπεριληφθεί το σύνολο των μελετών. Αυτό δεν σημαίνει πως πρόκειται για μία διαφορετική ανάλυση από την τυπική αλλά για ένα μηχανισμό αποτύπωσης μίας σειράς αναλύσεων σε μία γραφική παράσταση ή πίνακα. Οι μελέτες ταξινομούνται συνήθως χρονολογικά και η γραφική παράσταση που προκύπτει αναπαριστά την εξέλιξη των δεδομένων καθώς και την πιθανή αλλαγή των συμπερασμάτων με την πάροδο του χρόνου (51). Η εντολή με την οποία πραγματοποιείται η αθροιστική μετα-ανάλυση είναι η «metacum» και ένα ενδεικτικό παράδειγμα αυτής φαίνεται στην εικόνα 5.



**Εικόνα 8:** Ενδεικτικό παράδειγμα του γραφήματος της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει από την εντολή «metacum»

Κατά την εκτέλεση της αθροιστικής μετα-ανάλυσης μπορεί να προκύψει ένα πρόβλημα το οποίο σχετίζεται με την πρώτη μελέτη. Πιο συγκεκριμένα, όταν τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης είναι πολύ στατιστικά σημαντικά τότε μπορεί να επηρεάσει και τις υπόλοιπες μελέτες που θα ακολουθήσουν (Φαινόμενο του Πρωτέα). Για να λυθεί το πρόβλημα αυτό πραγματοποιείται μία διαδικασία κατά την οποία αφαιρείται η πρώτη μελέτη από το σύνολο των μελετών και έτσι μπορούν να συγκριθούν τα αποτελέσματα με ή χωρίς την πρώτη μελέτη (52). Η εντολή που πραγματοποιεί την παραπάνω διαδικασία ονομάζεται «metatrend» (Εικόνα 9).

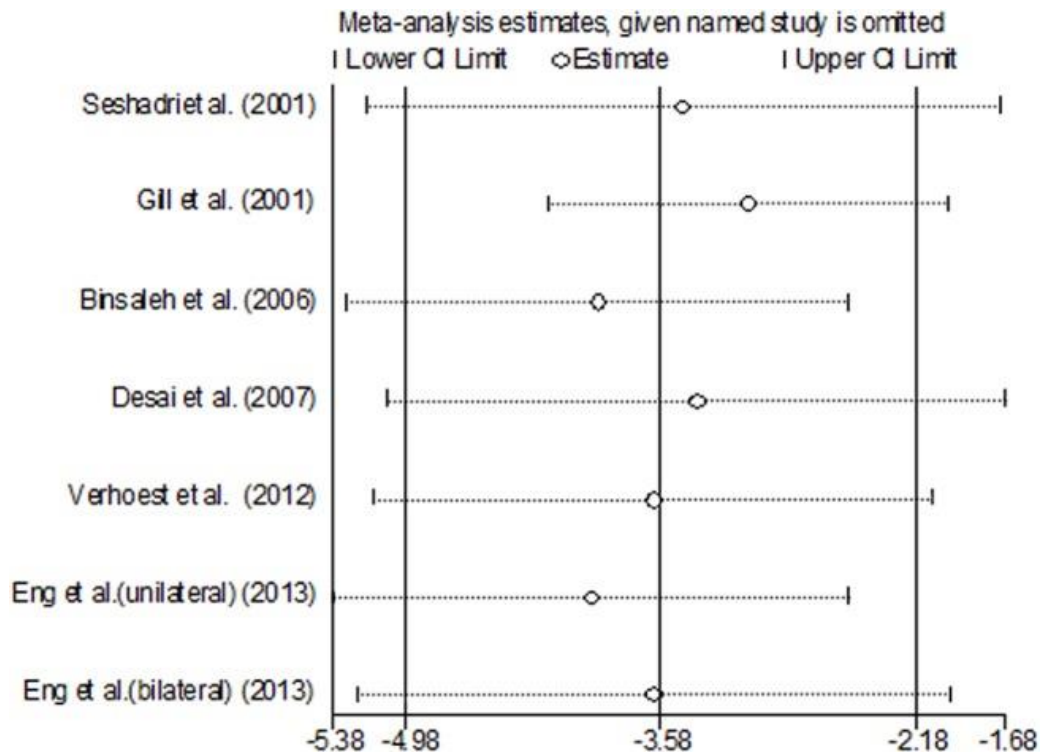




**Εικόνα 9:** Ενδεικτικό παράδειγμα της γραφικής απεικόνισης που προκύπτει από την εκτέλεση της εντολής «metatrend»

## 2.10. ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Η αφαιρετική μετα-ανάλυση, χρησιμοποιείται με σκοπό τον προσδιορισμό του ρόλου που διαδραματίζει κάθε μελέτη στο συνολικό αποτέλεσμα με την αφαίρεση μίας μελέτης κάθε φορά. Με άλλα λόγια πραγματοποιείται αρχικά μία μετα-ανάλυση με το σύνολο των μελετών, έπειτα αφαιρείται μία μελέτη και πραγματοποιείται μία δεύτερη μετα-ανάλυση και η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρις ότου μείνει μία μόνο μελέτη. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να προσδιοριστούν μελέτες οι οποίες σε περίπτωση που συμπεριληφθούν σε μία μετα-ανάλυση μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά το αποτέλεσμα (53). Η αφαιρετική μετα-ανάλυση πραγματοποιείται με την εντολή «metaninf» (Εικόνα 10).



**Εικόνα 10:** Ενδεικτικό παράδειγμα της γραφικής απεικόνισης της αφαιρετικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει από την εντολή metatrend (54).

Στη γραφική απεικόνιση της αφαιρετικής μετα-ανάλυσης στα αριστερά αποτυπώνονται οι συγγραφείς των μελετών που αφαιρούνται κάθε φορά από το συνολικό Odds Ratio και προκύπτει η τιμή που αναπαριστά ο μικρός κύκλος. Η μεσαία κάθετη γραμμή αντιπροσωπεύει το συνολικό Odds Ratio ενώ οι κάθετες γραμμές αριστερά και δεξιά αντιπροσωπεύουν το κατώτερο και το ανώτερο επίπεδο εμπιστοσύνης αντίστοιχα.

## 2.11. ΟΙ ΕΝΤΟΛΕΣ ΣΤΟ STATA

Πίνακας 7: Οι βασικές εντολές που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση	
<b>generate</b> <b>replace</b>	Οι εντολές <b>generate</b> και <b>replace</b> χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία νέων μεταβλητών και την τροποποίηση των ήδη υπάρχουσών.
<b>metan</b>	Με την εντολή <b>metan</b> παρουσιάζεται η συνολική στατιστική ανάλυση συνοδευόμενη από μία γραφική απεικόνιση, το forest plot. Τα συνολικά Odds Ratios, logOR και τυπικά σφάλματα (standard errors) υπολογίζονται βάσει δύο μεταναλυτικών μεθόδων. Η πρώτη είναι το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects model) και η δεύτερη το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model). Στη γραφική απεικόνιση παρουσιάζονται τα αποτελέσματα κάθε μελέτης, τα οποία αναπαρίστανται ως ένα τετράγωνο πάνω σε μία ευθεία γραμμή. Το τετράγωνο αντιπροσωπεύει τη βαρύτητα επίδρασης της κάθε μελέτης ενώ η ευθεία γραμμή το διάστημα εμπιστοσύνης. Η συνολική επίδραση όλων των μελετών σε συνδυασμό με το συνολικό διάστημα εμπιστοσύνης αναπαρίστανται ως ένας ρόμβος (55).
<b>metabias (Begg)</b>	Η εντολή <b>metabias</b> χρησιμοποιείται με σκοπό τον έλεγχο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης κατά τους Begg και Mazumdar (56). Με την εκτέλεση της πραγματοποιείται είναι προσαρμοσμένο τεστ που προσδιορίζει το βαθμό συσχέτισης μεταξύ των αρχικών προβλέψεων εκτιμήσεων (logOR) και των διακυμάνσεων τους (SE_logOR). Το αποτέλεσμα αναπαρίσταται σε ένα funnel plot όπου ελέγχεται η συμμετρία κατανομής των μελετών. Η παρουσία ασυμμετρίας ιδιαίτερα στο επάνω μέρος όπου αναπαρίστανται μελέτες με υψηλό τυπικό σφάλμα είναι μία πιθανή ένδειξη για ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης (57).
<b>metabias (Egger)</b>	Η εντολή <b>metabias</b> χρησιμοποιείται με σκοπό τον έλεγχο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης κατά τους Egger και συνεργατών (49). Με την εκτέλεση της πραγματοποιείται ένα τεστ γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ των σταθερών εκτιμήσεων των αποτελεσμάτων (logOR) και της ακρίβειας (1/SE_logOR). Το αποτέλεσμα αναπαρίσταται σε μία γραφική απεικόνιση όπου η ευθεία παλινδρόμησης θα πρέπει να τέμνει τον άξονα των χ και να υπάρχει συμμετρία στην κατανομή των μελετών έτσι ώστε να μην υπάρχει ένδειξη ύπαρξης συστηματικού σφάλματος (57).
<b>metareg</b>	Η εντολή <b>metareg</b> εκτελεί μετα-παλινδρόμηση. Η μετα-παλινδρόμηση εκτελείται σε περίπτωση που παρατηρηθεί ετερογένεια μεταξύ των μελετών προκειμένου να αναλυθεί η συσχέτιση που εξετάζεται σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά των μελετών (58).
<b>metacum</b>	Με την εντολή <b>metacum</b> εκτελείται αθροιστική μετα-ανάλυση μέσω της οποίας παρέχονται αθροιστικές συνολικές εκτιμήσεις, όρια εμπιστοσύνης καθώς και μία δοκιμή που επιβεβαιώνει ότι η πραγματική συνολική επίδραση είναι μηδενική, ανεξάρτητα από το αν προέρχεται από μοντέλο σταθερών επιδράσεων ή τυχαίων επιδράσεων. Σε περίπτωση που αυτό είναι επιθυμητό, μπορεί να

	δημιουργηθεί ένα γράφημα όπου απεικονίζονται αθροιστικά οι συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (59).
<b>metatrend</b>	Με την εντολή metatrend πραγματοποιείται μία αθροιστική μετα-ανάλυση με τη μέθοδο των τυχαίων επιδράσεων κατά τους DerSimonian και Laird (60). Έπειτα εκτελούνται δύο δοκιμές προκειμένου να ελεγχθεί το «Φαινόμενο του Πρωτέα», δηλαδή η πρόωγη εμφάνιση πρόβλεψης η οποία αναιρείται από τις μεταγενέστερες. Η πρώτη δοκιμή είναι η αποκαλούμενη «first vs subsequent» (48). Στη δεύτερη δοκιμή γίνεται χρήση της μεθόδου εκτέλεσης παλινδρόμησης με χρήση γενικευμένων ελαχίστων τετραγώνων (52).
<b>metaninf</b>	Με την εντολή metaninf πραγματοποιείται αφαιρετική μετα-ανάλυση. Τα αποτελέσματα της παρουσιάζονται σε ένα γράφημα ράβδων με την αφαίρεση μίας μελέτης κάθε φορά και τη διεξαγωγή μετα-ανάλυσης. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να προσδιοριστεί ο βαθμός επιρροής της κάθε μελέτης (53).

**Πίνακας 8: Οι μεταβλητές που παράγονται κατά την εκτέλεση των εντολών**

<b>_ES</b>	Effect Size	Μέγεθος επίδρασης, στην παρούσα έρευνα είναι το Odds Ratio (OR)
<b>_seES</b>	Standard error of Effect size	Τυπικό σφάλμα του OR
<b>_selogES</b>	Standard error of log ES	Τυπικό σφάλμα του log(OR)
<b>_LCL</b>	Lower Confidence Limit for ES	Κάτω όριο εμπιστοσύνης OR
<b>_UCL</b>	Upper Confidence Limit for ES	Άνω όριο εμπιστοσύνης του OR
<b>_WT</b>	Study percentage weight	Ποσοστό επί τοις εκατό του βάρους της μελέτης
<b>_SS</b>	Study sample size	Μέγεθος δείγματος μελέτης

**Πίνακας 9: Επιπλέον επιλογές για την εκτέλεση των εντολών**

<b>or</b>	Πραγματοποιείται ομαδοποίηση των Odds Ratios
<b>fixed</b>	Προσδιορίζει το μοντέλο σταθερών επιδράσεων βάσει του οποίου θα εκτελεστούν οι υπολογισμοί με χρήση της μεθόδου των Mantel και Heanszel
<b>random</b>	Προσδιορίζει το μοντέλο σταθερών επιδράσεων βάσει του οποίου θα εκτελεστούν οι υπολογισμοί με χρήση της μεθόδου των Dersimonian και Laird
<b>eform</b>	Με την επιλογή αυτή τα αποτελέσματα μίας εντολής αναπαρίστανται σε γράφημα
<b>xlab(.1, 1, 10)</b>	Καθορίζει τα όρια του άξονα x για την προβολή μίας μεταβλητής που θα έχει τιμές από 0.1 έως και 10.
<b>label (namevar=author)</b>	Αλλάζει την ετικέτα από namevar σε author έτσι ώστε να προβάλλονται τα στοιχεία του συγγραφέα κάθε μελέτης στον κατακόρυφο άξονα ενός γραφήματος'.
<b>eff (f)</b>	Καθορίζει το μοντέλο που θα χρησιμοποιηθεί για την εκτέλεση όλων των υπολογισμών. Το eff (f) καθορίζει το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects model) ενώ το eff (r) καθορίζει το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model).
<b>wsse</b>	Η επιλογή wsse χρησιμοποιείται κατά την εκτέλεση της εντολής metareg καθώς υπολογίζει το τυπικό σφάλμα μελέτης (within study standard error) για τους σχετικούς ελέγχους
<b>Level (95)</b>	Αντικατοπτρίζει το 95% διάστημα εμπιστοσύνης

## 2.12. ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΕΝΤΟΛΩΝ

```
generate oral=log(( b1* a0)/( a1* b0))
replace oral=log(((0.5+ b1)*(0.5+ a0))/((0.5+ a1)*(0.5+ b0))) if b1==0| a0==0|
a1==0|b0==0
generate stdor=sqrt(1/ b1+1/ a1+1/ b0+1/ a0)
replace stdor=sqrt(1/( b1+0.5)+1/( a1+0.5)+1/( b0+0.5)+1/( a0+0.5)) if b1==0| a1==0|
b0==0| a0==0
metan oral stdor, eform random label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
metan oral stdor, eform fixed label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
metan oral stdor, eform random by(race) label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
metan oral stdor, eform random by(disorder) label(namevar=author, yearvar=year)
xlab(0.1,1,3)
metabias6 oral stdor, graph(begg)
metabias oral stdor, egger graph
metareg oral stdor, level(95) wsse(stdor)
sort year
metacum oral stdor, effect(r)graph xlab(0.5,1,1.5) eform lcols(author)
metatrend oral stdor
metaninf oral stdor, random eform label(namevar=author)
```

Εικόνα 11: Εκτέλεση των εντολών για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας

```
generate odaa=log(( bb1* nobb0)/( bb0* nobb1))
replace odaa=log(((0.5+ bb1)*(0.5+ nobb0))/((0.5+ bb0)*(0.5+ nobb1))) if bb1==0|
nobb0==0| bb0==0| nobb1 ==0
generate stdaa=sqrt(1/ bb1+1/ nobb1+1/ bb0+1/ nobb0)
replace stdaa=sqrt(1/( bb1+0.5)+1/( nobb1+0.5)+1/( bb0+0.5)+1/( nobb0+0.5)) if
bb1==0|nobb0==0| bb0==0| nobb1==0
metan odaa stdaa, eform random label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
metan odaa stdaa, eform fixed label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
metan odaa stdaa, eform random by(race) label(namevar=author, yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
metan odaa stdaa, eform random by(disorder) label(namevar=author, yearvar=year)
xlab(0.1,1,3)
metabias6 odaa stdaa, graph(begg)
metabias odaa stdaa, egger graph
metareg odaa stdaa, level(95) wsse(stdaa)
metacum odaa stdaa, effect(r)graph xlab(0.5,1,1.5) eform lcols(author)
sort year
metatrend odaa stdaa
metaninf odaa stdaa, random eform label(namevar=author)
```

Εικόνα 12: Εκτέλεση των εντολών για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας

```

generate oddo=log(( noaa1* aa0)/( noaa0* aa1))
replace oddo=log(((0.5+ noaa1)*(0.5+ aa0))/((0.5+ noaa0)*(0.5+ aa1))) if noaa1==0|
aa0==0| noaa0==0| aa1==0
generate stddo=sqrt(1/ aa1+1/ noaa1+1/ aa0+1/ noaa0)
replace stddo=sqrt(1/( aa1+0.5)+1/( noaa1+0.5)+1/(aa0+0.5)+1/( noaa0+0.5)) if noaa1==0|
aa0==0|noaa0==0| aa1==0
metan oddo stddo,eform random label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
metan oddo stddo,eform fixed label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
metan oddo stddo,eform random by(race) label(namevar=author,yearvar=year) xlab(0.1,1,3)
metan oddo stddo,eform random by(disorder) label(namevar=author,yearvar=year)
xlab(0.1,1,3)
metabias6 oddo stddo,graph (begg)
metabias oddo stddo, egger graph
metareg oddo stddo, level(95) wsse(stddo)
metacum oddo stddo, effect(r)graph xlab(0.5,1,1.5) eform lcols(author)
sort year
metatrend oddo stddo
metaninf oddo stddo,random eform label(namevar=author)

```

**Εικόνα 13:** Εκτέλεση των εντολών για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας

### **3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**



### 3.1. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ RS28363170 ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ SLC6A3

Στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε ως αντικείμενο μελέτης το γονίδιο του μεταφορέα της ντοπαμίνης. Ειδικότερα ερευνήθηκε η συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 του γονιδίου SLC6A3, ο οποίος βρίσκεται στην 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου και στο 5<sup>ο</sup> ανθρώπινο χρωμόσωμα (10) , με τις διαταραχές προσωπικότητας (Personality Disorders) και τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών (Substance Abuse Disorders). Παρόλο που βρέθηκαν και άλλοι πολυμορφισμοί (πίνακας 10) επιλέχθηκε ο συγκεκριμένος καθώς υπήρχαν περισσότερες μελέτες που μπορούσαν να υποστηρίξουν τη μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για τα δύο είδη ψυχικών διαταραχών ξεχωριστά.

**Πίνακας 10: Το σύνολο των πολυμορφισμών που βρέθηκαν για το γονίδιο SLC6A3**

A/A	Polymorphism	Number of Studies
1	rs2550948	1
2	rs2652511	1
3	rs2975226	2
4	rs6413429	1
5	rs28363170	9
6	rs27072	2
7	rs2550948	1
8	rs53576	1

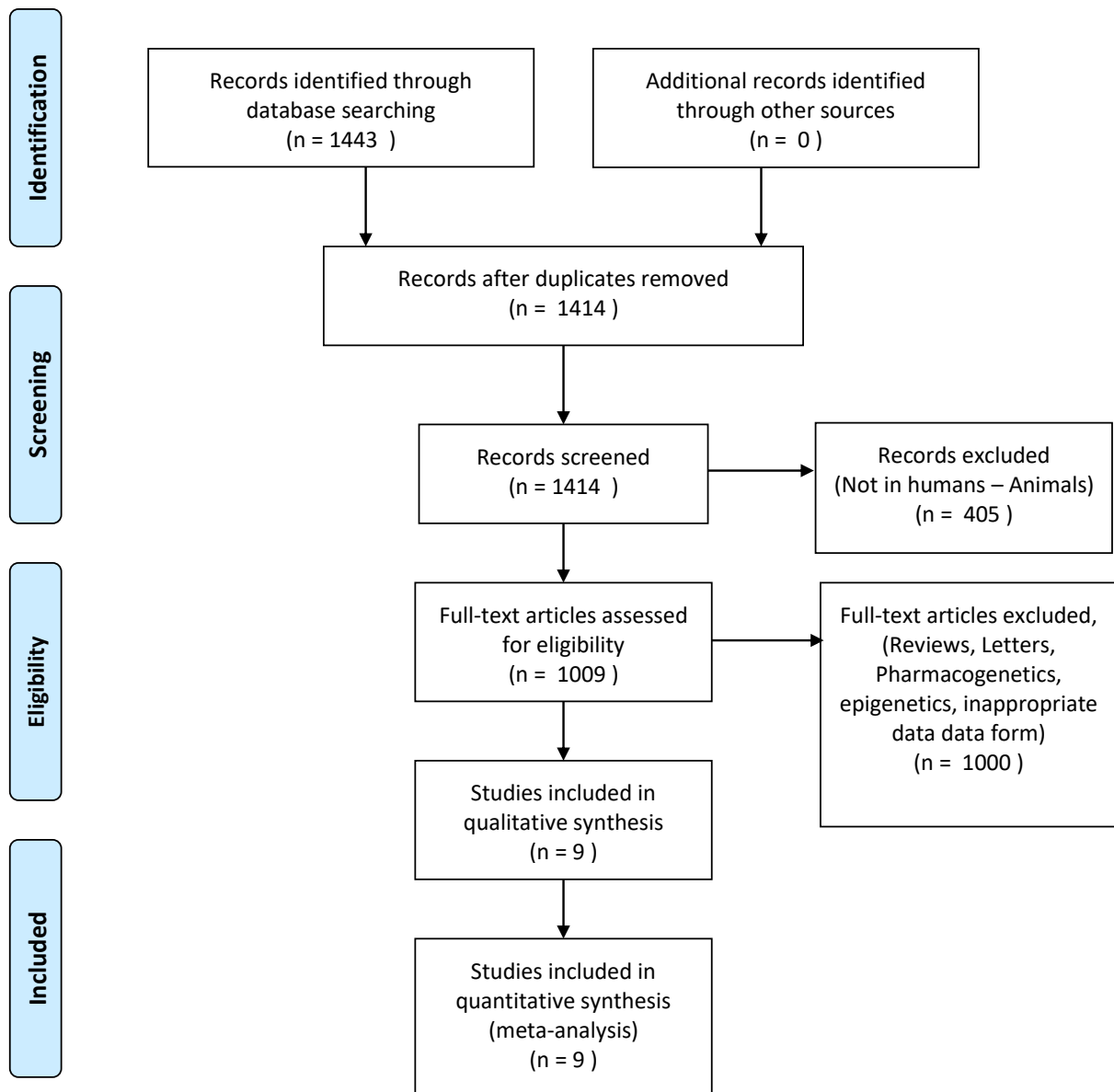
#### 3.1.1. Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ RS28363170 ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ

Για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές προσωπικότητας πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση η οποία επέστρεψε 1443 άρθρα. Η πρώτη αναζήτηση στη βάση δεδομένων «Pubmed» πραγματοποιήθηκε

στις 6 Απριλίου του 2019 ενώ ο τελευταίος έλεγχος της παγκόσμια βιβλιογραφία έγινε στις 13 Δεκεμβρίου του 2020. Αυτή υπήρξε και η καταληκτική ημερομηνία κατά οποία ελέγχθηκε η ύπαρξη ή μη νέων επιστημονικών άρθρων σχετικών με την παρούσα έρευνα. Το σύνολο των μελετών που βρέθηκαν κατά την αναζήτηση καθώς και η διαχείριση τους φαίνεται στην εικόνα 14.



## PRISMA 2009 Flow Diagram



**Εικόνα 14:** Το διάγραμμα πρίσματος που αναπαριστά το σύνολο των μελετών που εξετάστηκαν για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 γονιδίου του μεταφορέα της ντοπαμίνης με τις διαταραχές προσωπικότητας (40).

Σχετικά με τις διαταραχές προσωπικότητας, η βιβλιογραφική αναζήτηση επέστρεψε συνολικά 252 άρθρα από τα οποία βρέθηκε ότι 9 (σύνολο 729 ασθενείς και 2113 υγιείς) πληρούσαν τις προϋποθέσεις ένταξης και τα δεδομένα τους χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση (πίνακας 11). Ειδικότερα, βρέθηκαν 4 μελέτες (61) ,(62), (63), (64) συσχέτισης του γονιδίου με την οριακή διαταραχή της προσωπικότητας (σύνολο 175 ασθενείς και 456 υγιείς), 4 μελέτες (65), (66), (67), (68) συσχέτισης με την αντικοινωνική διαταραχή της προσωπικότητας (σύνολο 519 ασθενείς και 1651 υγιείς) και 1 μελέτη (69) συσχέτισης με τη σχιζοειδή διαταραχή της προσωπικότητας (σύνολο 35 ασθενείς και 6 υγιείς). Όσον αφορά τη φυλετική κατανομή, 8 από τις 9 μελέτες (1-8) συμπεριλάμβαναν ευρωπαϊκούς πληθυσμούς ατόμων ενώ η ένατη μελέτη (9) συμπεριλάμβανε Ασιάτες. Το σύνολο των αλληλομόρφων και των γονοτύπων καθώς και τα χαρακτηριστικά των μελετών που εισήχθησαν στο «STATA 13» για τη μετα-ανάλυση παρουσιάζονται στον πίνακα 12. Το σύνολο των μελετών είναι 9 με τις 7 από αυτές να περιέχουν τα πρωτογενή δεδομένα ενώ οι άλλες δύο διέθεταν το OR (Odds Ratio) το οποίο συμπεριλήφθηκε στο STATA και συγκεκριμένα στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας όπως υποδείκνυαν οι αντίστοιχες μελέτες (Πίνακας 13).

**Πίνακας 11: Τα χαρακτηριστικά των μελετών των διαταραχών προσωπικότητας (Personality Disorders) που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση**

<b>A/A</b>	<b>PMID</b>	<b>AUTHOR</b>	<b>YEAR</b>	<b>COUNTRY</b>	<b>RACE</b>	<b>DISORDER</b>
<b>1</b>	9152988	Blum et al.	1997	New Jersey	Europeans	SzPD***
<b>2</b>	16109590	Gerra et al.	2005	Italy	Europeans	ASPD
<b>3</b>	20205808	Nemoda et al.	2010	Hungary	Europeans	BPD
<b>4</b>	20505557	Reese et al.	2010	Germany	Europeans	ASPD
<b>5</b>	16109590	Gerra et al.	2005	Italy	Europeans	ASPD
<b>6</b>	22138326	Yang et al.	2012	China	East Asians	ASPD
<b>7</b>	9152988	Blum et al.	1997	New Jersey	Europeans	SzPD***
<b>8</b>	24432029	Joyce et al.	2014	New Zealand	Europeans	BPD*
<b>9</b>	27882466	Cherepkova et al.	2016	Russia	Europeans	ASPD**

\*: BPD – Borderline Personality Disorder

\*\* : ASPD – Antisocial Personality Disorder

\*\*\* : SzPD – Schizoid Personality Disorder

**Πίνακας 12: Το σύνολο των αλληλομόρφων, των γονοτύπων και των χαρακτηριστικών των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της συσχέτισης του rs28363170 με τις διαταραχές προσωπικότητας.**

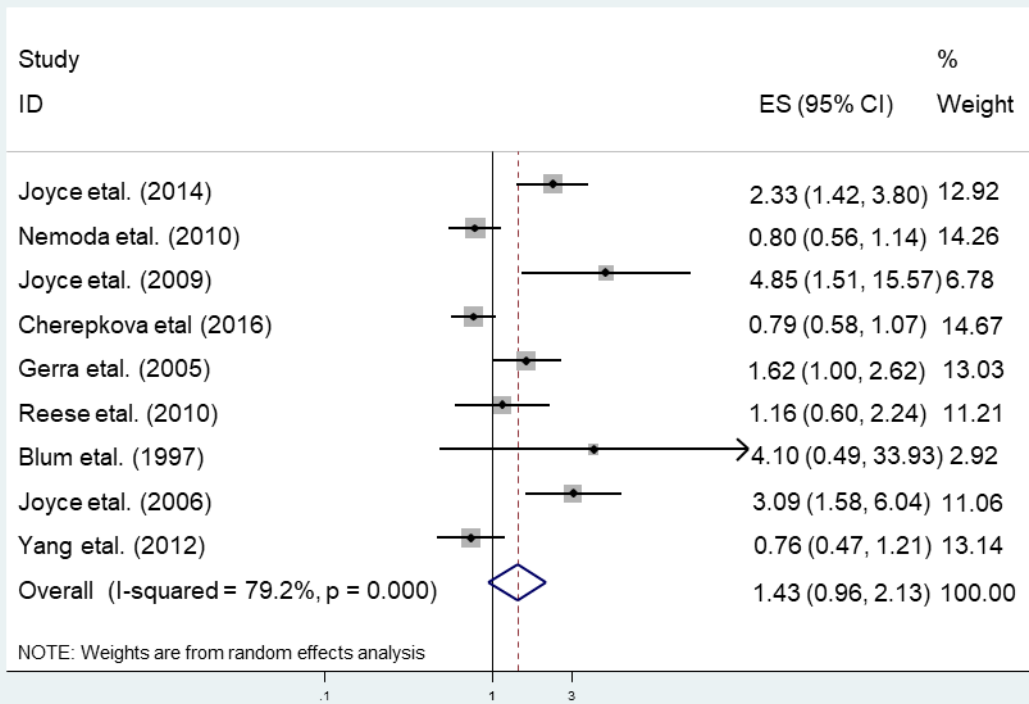
AUTHOR	YEAR	COUNTRY	RACE	CONTROLS						CASES					
				All	9/9	9/10	10/10	9	10	All	9/9	9/10	10/10	9	10
Blum et al.	1997	New Jersey	Europeans	6	0	1	5	1	11	35	1	17	17	19	51
Cherepkova et al.	2016	Russia	Europeans	959	38	349	572	425	1493	156	7	43	106	57	255
Joyce et al.	2014	New Zealand	Europeans	280	14	88	178	116	444	41	5	21	15	31	51
Yang et al.	2012	China	East Asians	264	236	24	4	496	32	287	246	37	4	529	45
Reese et al.	2010	Germany	Europeans	305	16	104	185	136	474	26	4	5	17	13	39
Nemoda et al.	2010	Hungary	Europeans	176	23	62	91	108	244	134	11	48	75	70	198
Gerra et al.	2005	Italy	Europeans	123	9	58	56	76	170	50	10	22	18	42	58
			<b>All</b>	<b>2113</b>	<b>336</b>	<b>686</b>	<b>1091</b>	<b>1358</b>	<b>2868</b>	<b>729</b>	<b>284</b>	<b>193</b>	<b>352</b>	<b>491</b>	<b>707</b>

**Πίνακας 13: Οι μελέτες που περιείχαν το OR και συμπεριλήφθηκαν στο STATA κατά τη μελέτη του συνεπικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας**

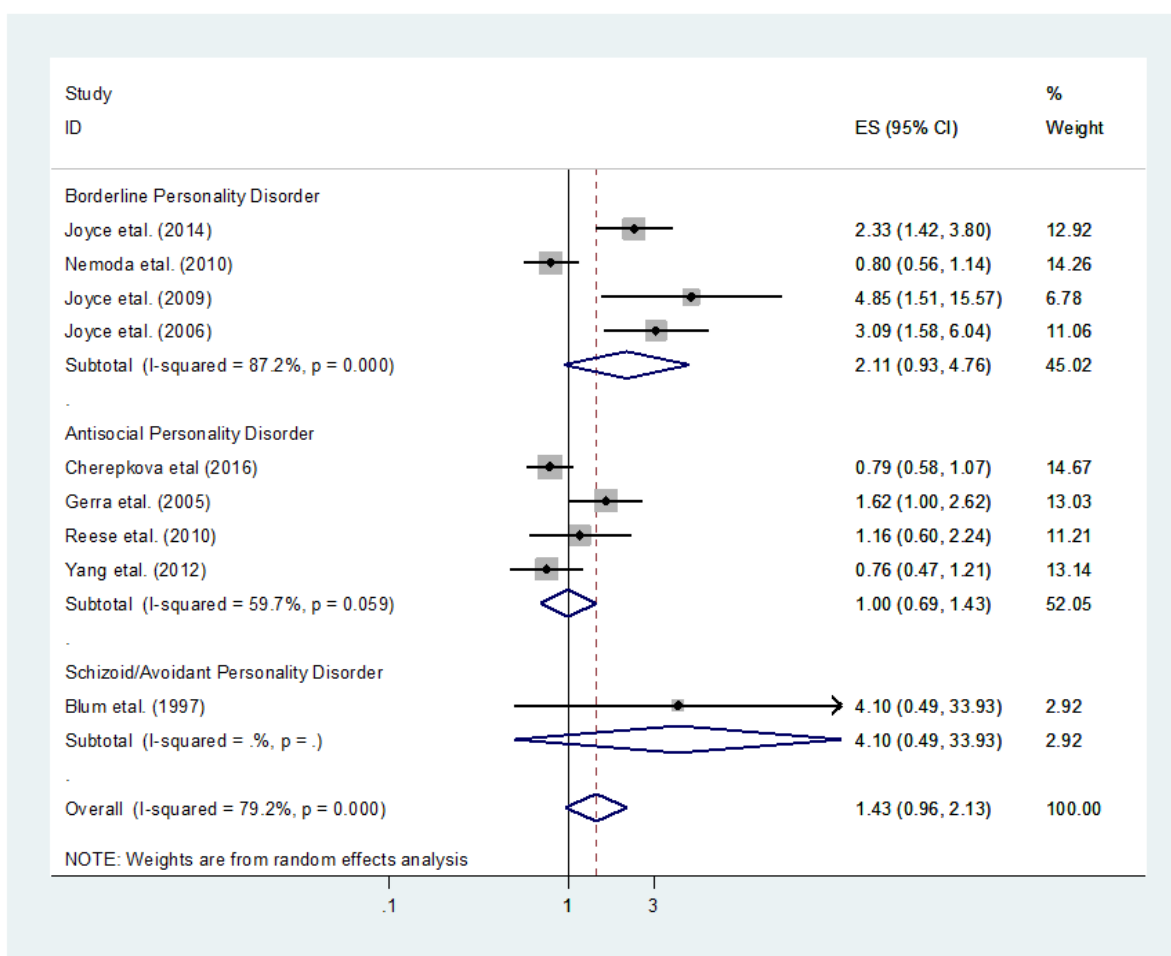
AUTHOR	YEAR	COUNTRY	RACE	OR	LCI	UCI
Joyce et al.	2006	New Zealand	Europeans	3.09	1.58	6.04
Joyce et al.	2009	New Zealand	Europeans	4.85	1.51	15.59

**Σημείωση:** Όπου 9 θεωρείται το αλληλόμορφο 9R και όπου 10 το αλληλόμορφο 10R.

Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση και υπολογίστηκε το OR (Odds Ratio) ως μέγεθος επίδρασης προκειμένου να προσδιοριστεί η συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών προσωπικότητας. Πιο συγκεκριμένα για τον υπολογισμό του ακολουθήθηκε τόσο το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model) όσο και το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Fixed effects model) (Παράρτημα Γ). Το OR υπολογίστηκε για το σύνολο των διαταραχών προσωπικότητας (Εικόνα 2), για τα τρία είδη διαταραχών ξεχωριστά (οριακή διαταραχή προσωπικότητας – BPD, αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας - APD και σχιζοειδής διαταραχή προσωπικότητας – SzPD) (Εικόνα 15) καθώς και για τους διαφορετικούς πληθυσμούς ατόμων (Ευρωπαίοι/ανατολικοί Ασιάτες) (Εικόνα 17). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού με το σύνολο των διαταραχών προσωπικότητας με κατηγοριοποίηση ως προς τη φυλή και συγκεκριμένα με τους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς σύμφωνα με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και το συνεπικρατή μοντέλο κληρονομικότητας όπου συγκρίθηκαν τα αλληλόμορφα 9R και 10R (**OR:1.59, 95% CI: 1.02, 2.48**) (Εικόνα15). Για το επικρατές και το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Παράρτημα Β). Τα συνολικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τα τρία διαφορετικά μοντέλα κληρονομικότητας φαίνονται στους πίνακες 14 και 15.

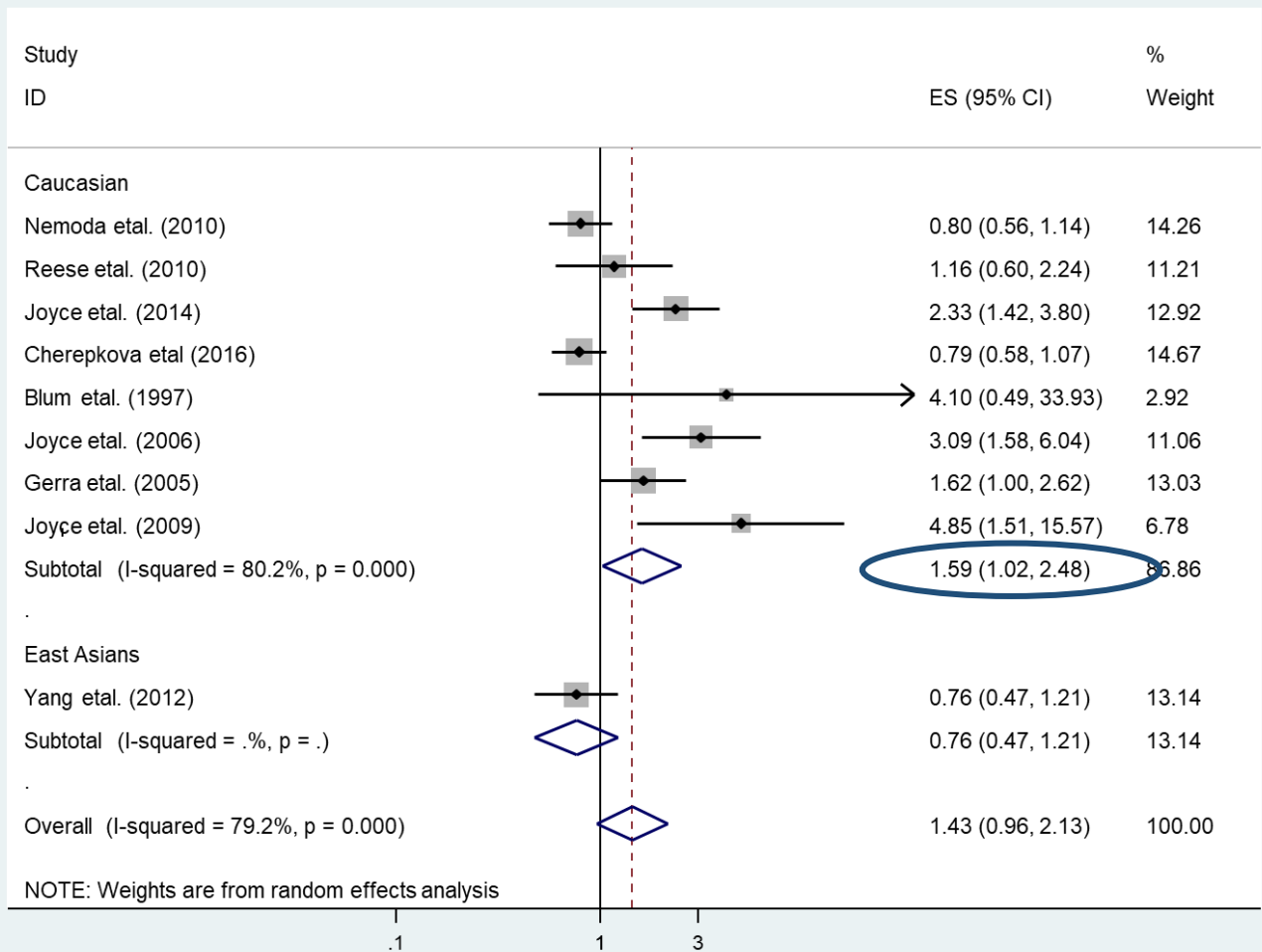


**Εικόνα 15:** Το forest plot της μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές προσωπικότητας σύμφωνα με το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας



**Εικόνα 16:** Το forest plot από τη μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές προσωπικότητας σύμφωνα με το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας ανά διαταραχή.





**Εικόνα 17:** Το forest plot από τη μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές προσωπικότητας ανά φυλή σύμφωνα με το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.

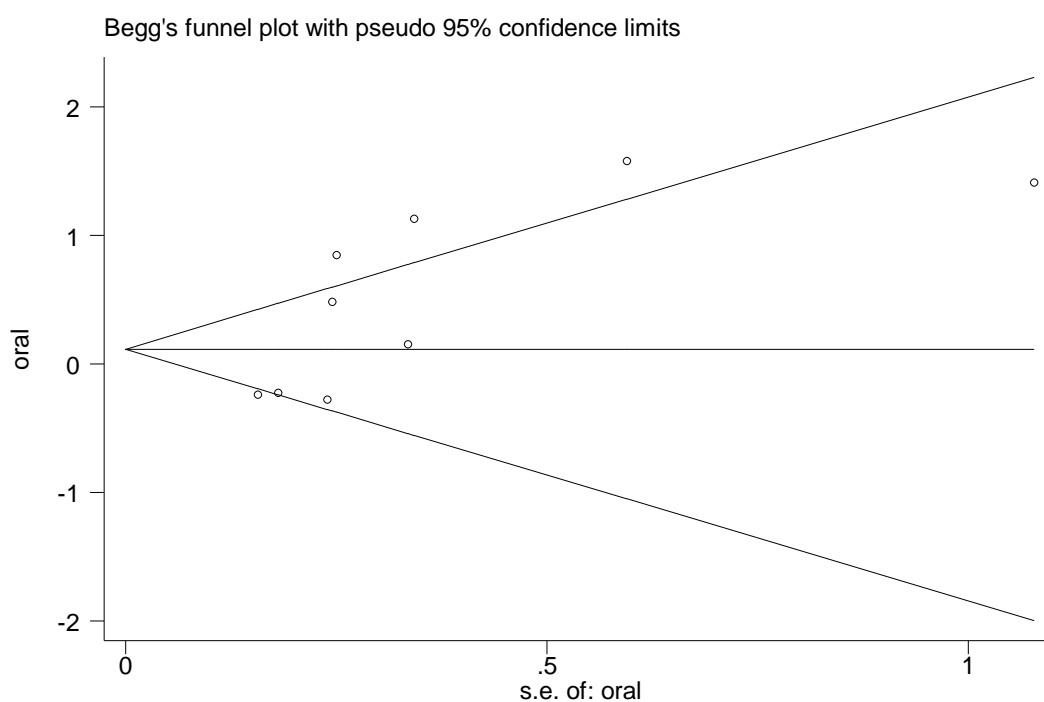
**Πίνακας 14: Τα συνολικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τα τρία διαφορετικά μοντέλα κληρονομικότητας ανά φυλή κατά τον έλεγχο της συσχέτισης του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών προσωπικότητας.**

Pattern of Inheritance	Race	Number Of Studies	OR (Random effects model)	95 % CI		OR (Fixed effects model)	95 % CI		p-value for Heterogeneity	I <sup>2</sup> (%)
<b>9 vs 10</b>	<b>Overall</b>	9	1.43	0.96	2.13	1.12	0.95	1.32	0.00	79.2
	All	9	1.43	0.96	2.13	1.12	0.95	1.32	0.00	79.2
	Europeans	8	1.59	1.02	2.48	1.19	1.00	1.41	0.00	80.2
<b>9/9 vs 9/10 + 10/10</b>	<b>Overall</b>	9	1.34	0.75	2.40	1.09	0.79	1.50		
	All	9	1.34	0.75	2.40	1.09	0.79	1.50	0.014	62.2
	Europeans	8	1.60	0.82	3.11	1.43	0.95	2.16	0.043	56.5
<b>9/9 + 9/10 vs 10/10</b>	<b>Overall</b>	9	1.19	0.75	1.89	0.99	0.78	1.24	0.006	67.1
	All	9	1.19	0.75	1.89	0.99	0.78	1.24	0.006	67.1
	Europeans	8	1.21	0.73	2.00	0.98	0.78	1.24	0.003	72.5

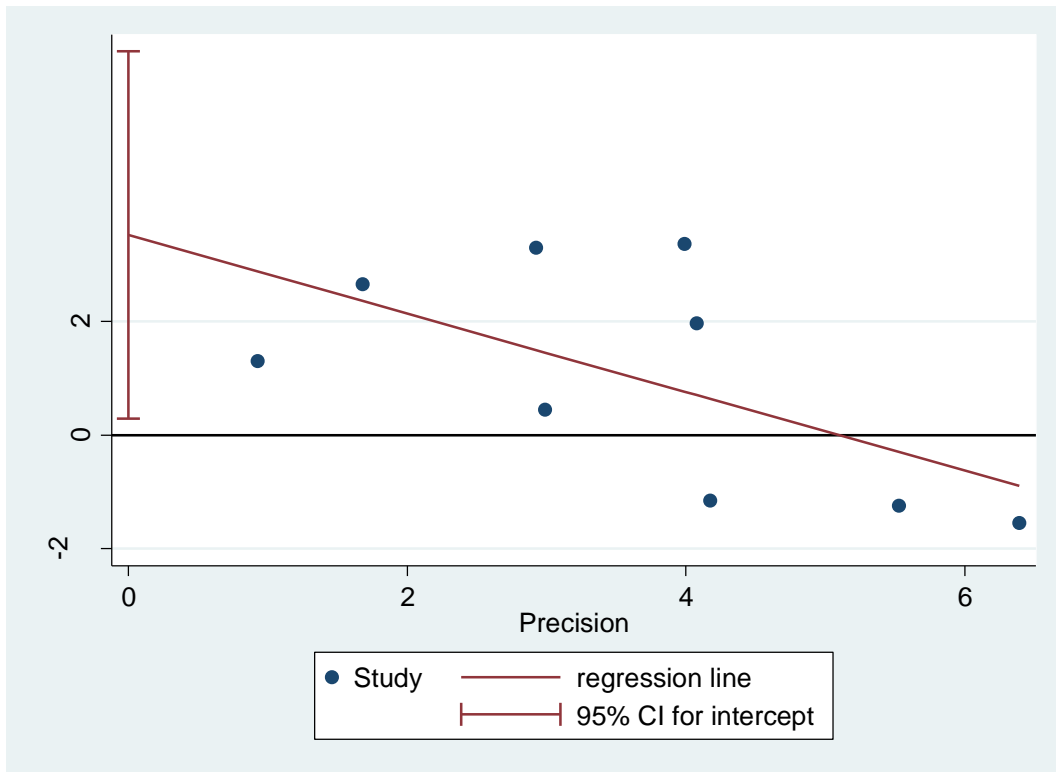
**Πίνακας 15: Τα συνολικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τα τρία διαφορετικά μοντέλα κληρονομικότητας ανά διαταραχή κατά τον έλεγχο της συσχέτισης του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών προσωπικότητας.**

Pattern of Inheritance	Disorder	Number of studies	OR (Random effects model)	95 % CI		OR (Fixed effects model)	95 % CI		p-value for heterogeneity	I <sup>2</sup>
<b>9 vs 10</b>	<b>Overall</b>	9	1.43	0.96	2.13	1.12	0.95	1.32	0.00	87.2
	BPD	4	2.11	0.93	4.76	1.43	1.10	1.85	0.00	87.2
	APD	4	1.00	0.69	1.43	0.94	0.76	1.16	0.059	59.7
	SzPD	1	4.10	0.49	33.93	4.10	0.49	33.93	-	-
<b>9/9 vs 9/10 + 10/10</b>	<b>Overall</b>	9	1.34	0.75	2.40	1.09	0.79	1.50	0.014	62.2
	BPD	2	1.19	0.28	5.10	0.97	0.52	1.81	0.027	79.6
	APD	4	1.54	0.70	3.37	1.15	0.79	1.67	0.014	71.7
	SzPD	1	0.57	0.02	15.46	0.57	0.02	15.46	-	-
<b>9/9 + 9/10 vs 10/10</b>	<b>Overall</b>	9	1.19	0.75	1.89	0.99	0.78	1.4	0.006	67.1
	BPD	2	1.55	0.44	5.44	1.24	0.85	1.81	0.002	89.4
	APD	4	0.88	0.61	1.29	0.83	0.62	1.11	0.274	22.7
	SzPD	1	5.29	0.56	50.08	5.29	0.56	50.08	-	-

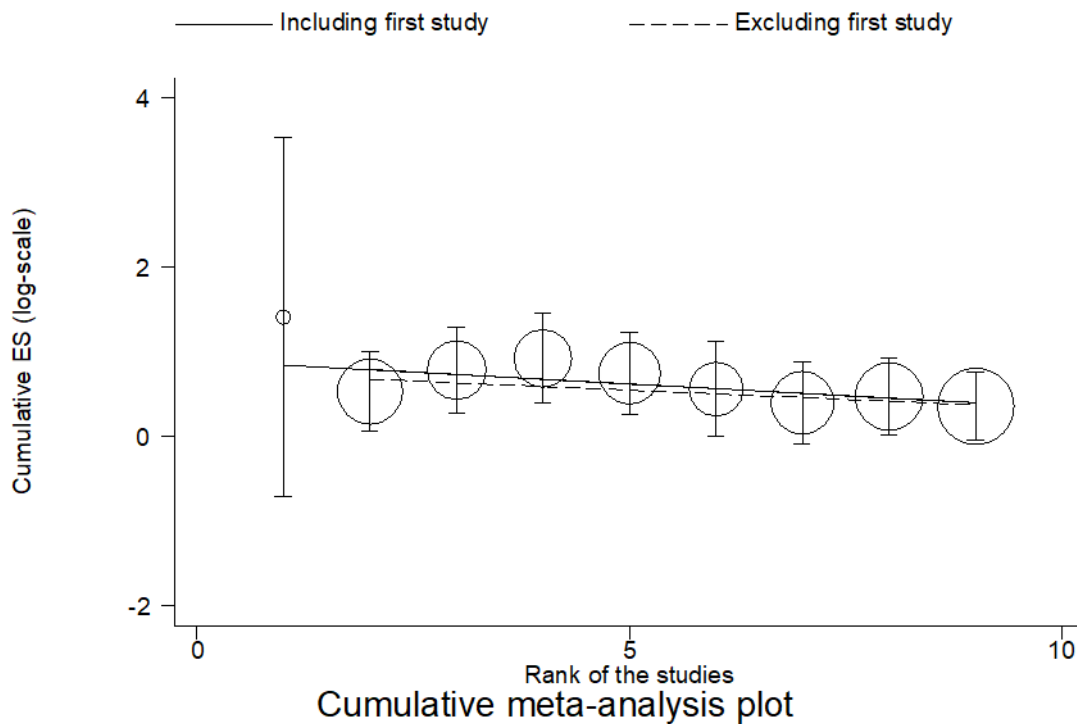
Πέρα από τη βασική μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκαν και έλεγχοι ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης (Begg και Egger test) από τα οποία διαπιστώθηκε η ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης ( $p = 0.037$ ) (Εικόνες 18,19) . Παράλληλα πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση προκειμένου να προσδιοριστεί ο βαθμός αλλαγής των αποτελεσμάτων με την προσθήκη μίας μελέτης κάθε φορά και ειδικότερα της πρώτης μελέτης. Δηλαδή εξετάστηκε η εμφάνιση του φαινομένου του Πρωτέα το οποίο δεν παρατηρήθηκε σε κανένα από τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας (Εικόνα 20) . Τέλος πραγματοποιήθηκε αφαιρετική μετα-ανάλυση προκειμένου να ελεγχθεί ο βαθμός επιρροής που έχει κάθε μελέτη στο αποτέλεσμα του OR εάν κάθε φορά αφαιρείται μία μελέτη από τη μετα-ανάλυση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δεν βρέθηκε κάποια μελέτη που να οδηγεί στην εμφάνιση ακραίων αποτελεσμάτων σε κάποιο από τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας (Εικόνα 21) .



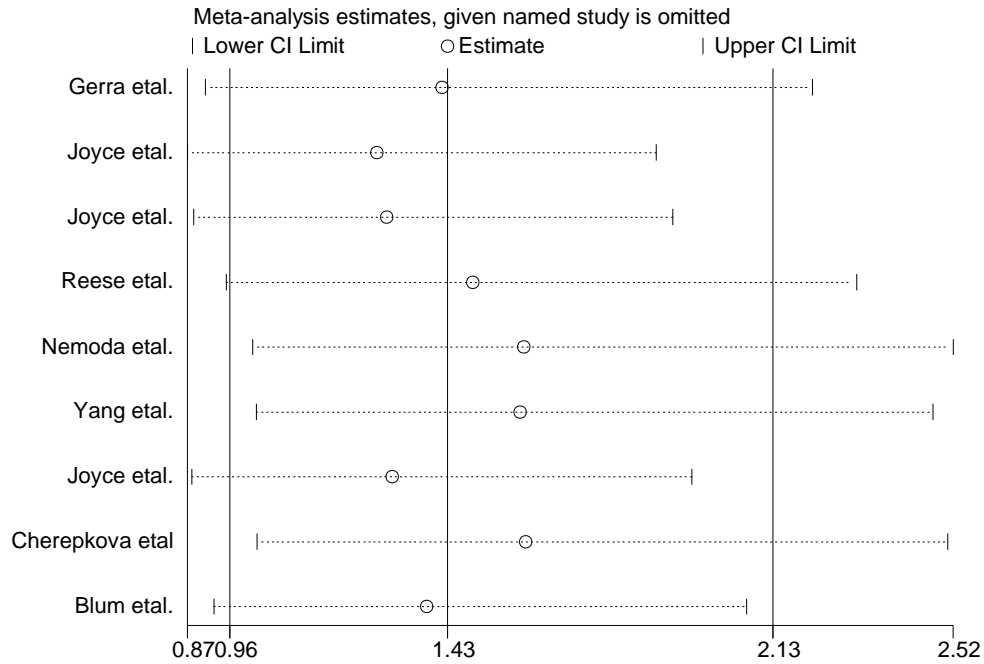
**Εικόνα 18:** Το funnel plot από το τεστ του Begg για τον έλεγχο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



**Εικόνα 19:** Το διάγραμμα από το τεστ του Egger για τον έλεγχο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας.



**Εικόνα 20:** Το διάγραμμα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει κατά τον έλεγχο της συσχέτισης του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές προσωπικότητας (Συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας).



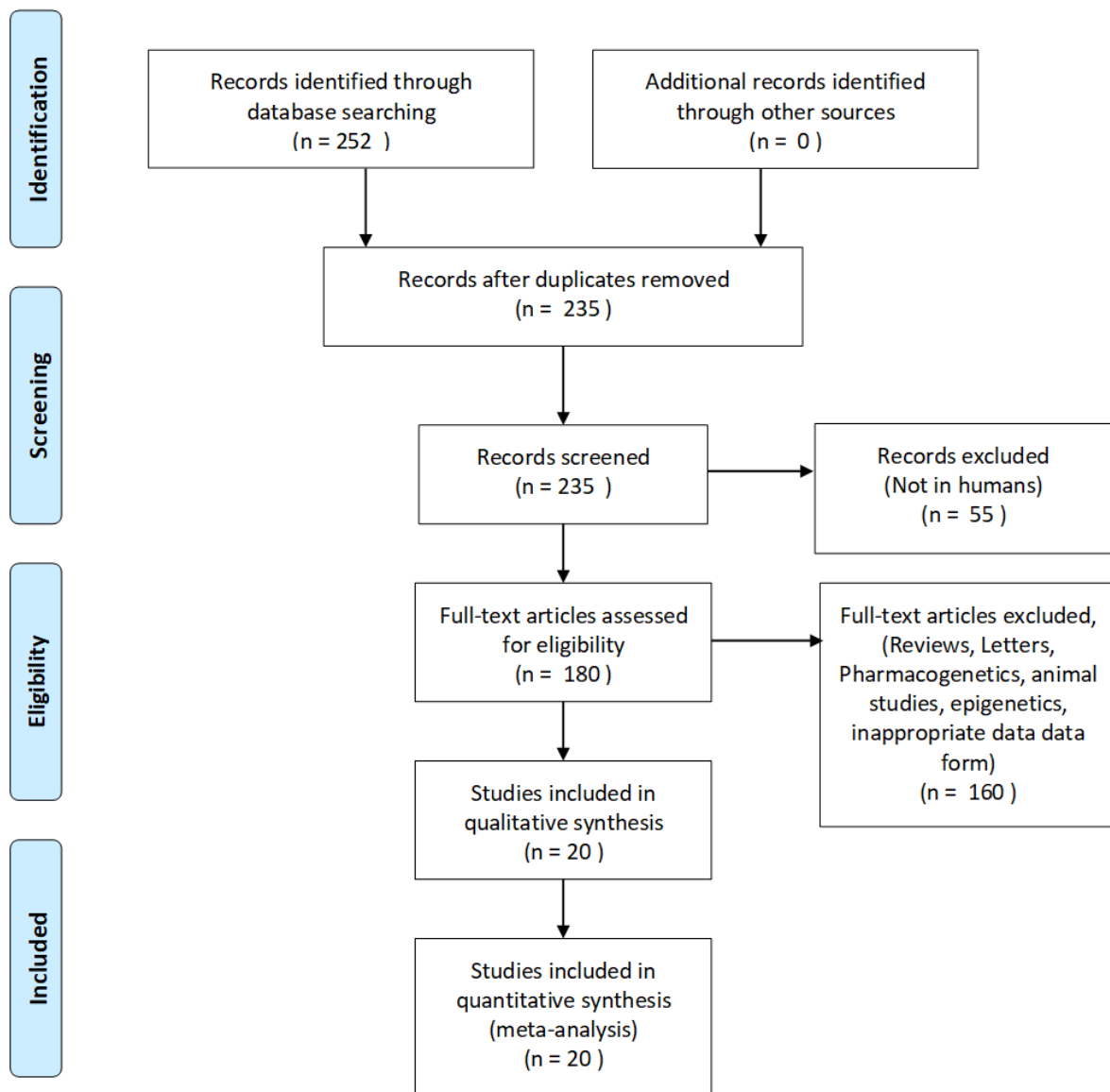
**Εικόνα 21:** Το διάγραμμα που προκύπτει από την αφαιρετική μετα-ανάλυση κατά τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών προσωπικότητας (Συνεπικρατές μον'τελο κληρονομικότητας).

### 3.1.2. Ο ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ RS28363170 ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ.

Προκειμένου να ελεγχθεί η συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών κατάχρησης ουσιών πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση η οποία επέστρεψε 252 μελέτες. Η πρώτη αναζήτηση έγινε στις 10 Απριλίου του 2020 και ο τελευταίος έλεγχος της παγκόσμιας βιβλιογραφίας στις 12 Δεκεμβρίου του 2020. Αυτή υπήρξε και η καταληκτική ημερομηνία κατά την οποία ελέγχθηκε η ύπαρξη νέων επιστημονικών μελετών. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη βιβλιογραφική αναζήτηση και η διαχείριση τους παρουσιάζονται στην εικόνα 22.



## PRISMA 2009 Flow Diagram



**Εικόνα 22:** Το διάγραμμα πρίσματος που αναπαριστά το σύνολο των μελετών που εξετάστηκαν σχετικά με τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 του γονιδίου του μεταφορέα της ντοπαμίνης και των διαταραχών κατάχρησης ουσιών (40).

Όσον αφορά τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών, από την αναζήτηση προέκυψαν συνολικά 252 μελέτες, εκ των οποίων κρίθηκαν κατάλληλες για ένταξη στην παρούσα μελέτη οι 18 (σύνολο 3755 ασθενείς και 3584 υγιείς) και τα δεδομένα τους χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση. Πιο συγκεκριμένα, με βάση την κατηγοριοποίηση των διαταραχών κατάχρησης ουσιών του “ICD-10”, ανασύρθηκαν 2 μελέτες (70), (71) σχετικές με την κατάχρηση αμφεταμίνης (αμφεταμίνη και μεθαμφεταμίνη - σύνολο 465 ασθενείς και 728 υγιείς), 2 μελέτες (72), (73) σχετικές με κατάχρηση περισσότερων της μίας ουσιών (σύνολο 430 ασθενείς και 349 υγιείς), 9 μελέτες (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80), (81), (82) σχετιζόμενες με τον αλκοολισμό (σύνολο 1.799 ασθενείς και 1.513 υγιείς), 3 μελέτες (83), (84), (85) σχετικές με την κατάχρηση κοκαΐνης (σύνολο 678 ασθενείς και 559 υγιείς) καθώς και 2 μελέτες (86), (87) σχετιζόμενες με την κατάχρηση νικοτίνης (σύνολο 383 ασθενείς και 435 υγιείς). Σχετικά με τη φυλετική κατανομή των μελετών παρατηρήθηκε μελέτη περισσότερων από έναν πληθυσμών σε 3 από τις 18 μελέτες (23,26,27) . Ειδικότερα 3 από αυτές μελετούσαν πληθυσμούς Ασιατών (10,11,14), 11 πληθυσμούς ευρωπαίων (27,12,22,23,26,20,17,24,16,15,13) και 4 πληθυσμούς αφροαμερικανών (17,23,25,27). Επίσης σε 4 από τις 18 μελέτες μελετήθηκαν μικτοί πληθυσμοί (mixed & admixed - 23,21,19,23) και σε 1 από αυτές ο πληθυσμός των νοτιο-Ασιατών (18). Στους πίνακες 16, 17.1, 17.2 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μελετών καθώς και το σύνολο των δεδομένων τους που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση αντίστοιχα.

A/A	PMID	AUTHOR	YEAR	COUNTRY	RACE	DISORDER
1	8399824	Persico et al.	1993	USA	Europeans	PD <sup>2</sup>
2	9024952	Sander et al.	1997	Germany	Europeans	AUD <sup>3</sup>
3	9925041	Lerman et al.	1999	USA	African Americans/ Europeans	ND <sup>5</sup>
4	10649826	Heinz et al.	2000	USA	Mixed	AUD
5	11807408	Chen et al.	2001	Taiwan	Asians	AUD
6	11244477	Bau et al.	2001	Brazil	Admixed	AUD
7	12215242	Vandenbergh et al.	2002	USA	African Americans/ Europeans	ND
8	18411704	Ujicke et al.	2003	Japan	Asians	AD
9	19899571	Grzywacz et al.	2008	Poland	Europeans	AUD
10	20170711	Lohoff et al.	2010	USA	African Americans	CD <sup>4</sup>
11	20505554	Fernandez et al.	2010	Spain	Europeans	CD
12	22691013	Bhaskar et al.	2012	India	South Asians	AUD
13	22698582	Mignini et al.	2012	Italy	Europeans	AUD
14	25247548	Stolf et al.	2014	Brazil	African Americans/ Europeans /Mixed/Admixed	CD
15	26058807	Sery et al.	2015	Czech Republic	Europeans	AUD
16	25684044	Vasconcelos et al.	2015	Brazil	Europeans	AUD
17	25683821	Sheng Tzeng et al.	2015	Taiwan	Asians	AD
18	33171585	Masiak et al.	2020	Poland	Europeans	PD

Πίνακας 16: Τα χαρακτηριστικά των μελετών των διαταραχών κατάχρησης ουσιών (SUD) που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.



<sup>1</sup>: AD – Amphetamine Dependence

<sup>2</sup>: PD – Polysubstance Dependence

<sup>3</sup>: AUD – Alcohol Use Dependence

<sup>4</sup>: CD – Cocaine Dependence

<sup>5</sup>: ND – Nicotine Dependence

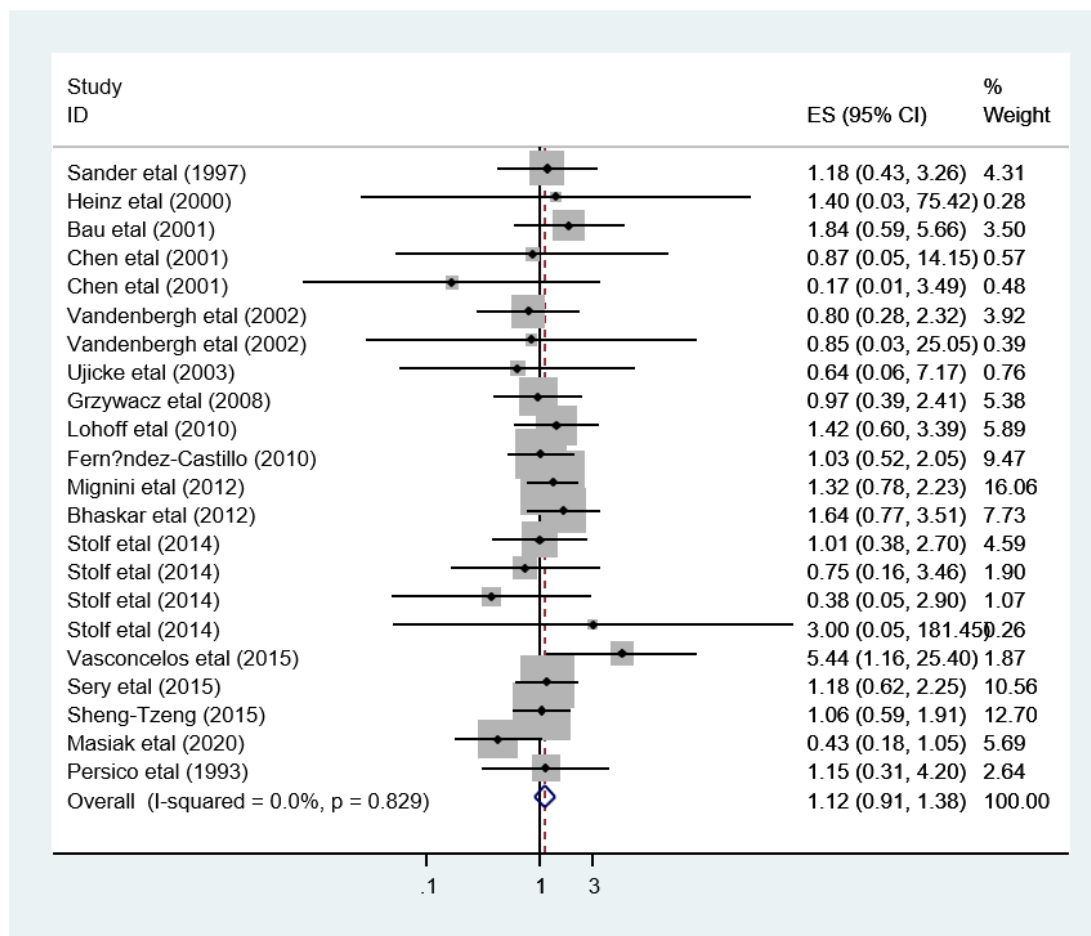
**Πίνακας 17.1: Το σύνολο των αλληλομόρφων, των γονοτύπων και των χαρακτηριστικών των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση για τον έλεγχο της συσχέτισης του πολυμορφισμού rs28363170 ε τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών.**

AUTHOR	YEAR	COUNTRY	RACE	CONTROLS							CASES						
				All	9/9	9/10	10/10	9/9+9/10	9	10	All	9/9	9/10	10/10	9/9+9/10	9	10
Persico et al.	1993	USA	Europeans	48	3	21	24	-	27	69	183	13	78	92	-	104	262
Sander et al.	1997	Germany	Europeans	89	5	24	60	-	34	144	289	19	106	164	-	144	434
Lerman et al.	1999	USA	Europeans	26	-	-	17	9	-	-	52	-	-	36	16	-	-
Lerman et al.	1999	USA	African Americans	207	-	-	86	121	-	-	237	-	-	118	119	-	-
Heinz et al.	2000	USA	Mixed	17	0	8	9	-	8	26	12	0	4	8	-	4	20
Bau et al.	2001	Brazil	Admixed	109	5	45	59	-	55	163	111	9	30	72	-	48	174
Chen et al.	2001	Taiwan	Asians	193	3	33	157	-	39	347	227	1	40	186	-	42	412
Vandenbergh et al.	2002	USA	Europeans	190	13	60	117	-	86	294	90	5	43	42	-	53	127
Vandenbergh et al.	2002	USA	African Americans	12	1	3	8	-	5	19	4	0	0	4	-	0	8
Ujicke et al.	2003	Japan	Asians	160	2	20	138	-	24	296	124	1	18	105	-	20	228
Grzywacz et al.	2008	Poland	Europeans	183	11	58	114	-	80	186	154	9	51	94	-	69	239
Lohoff et al.	2010	USA	African Americans	203	8	64	131	-	80	236	290	16	90	184	-	122	458
Fernandez et al.	2010	Spain	Europeans	161	18	68	75	-	104	218	165	19	69	77	-	107	223

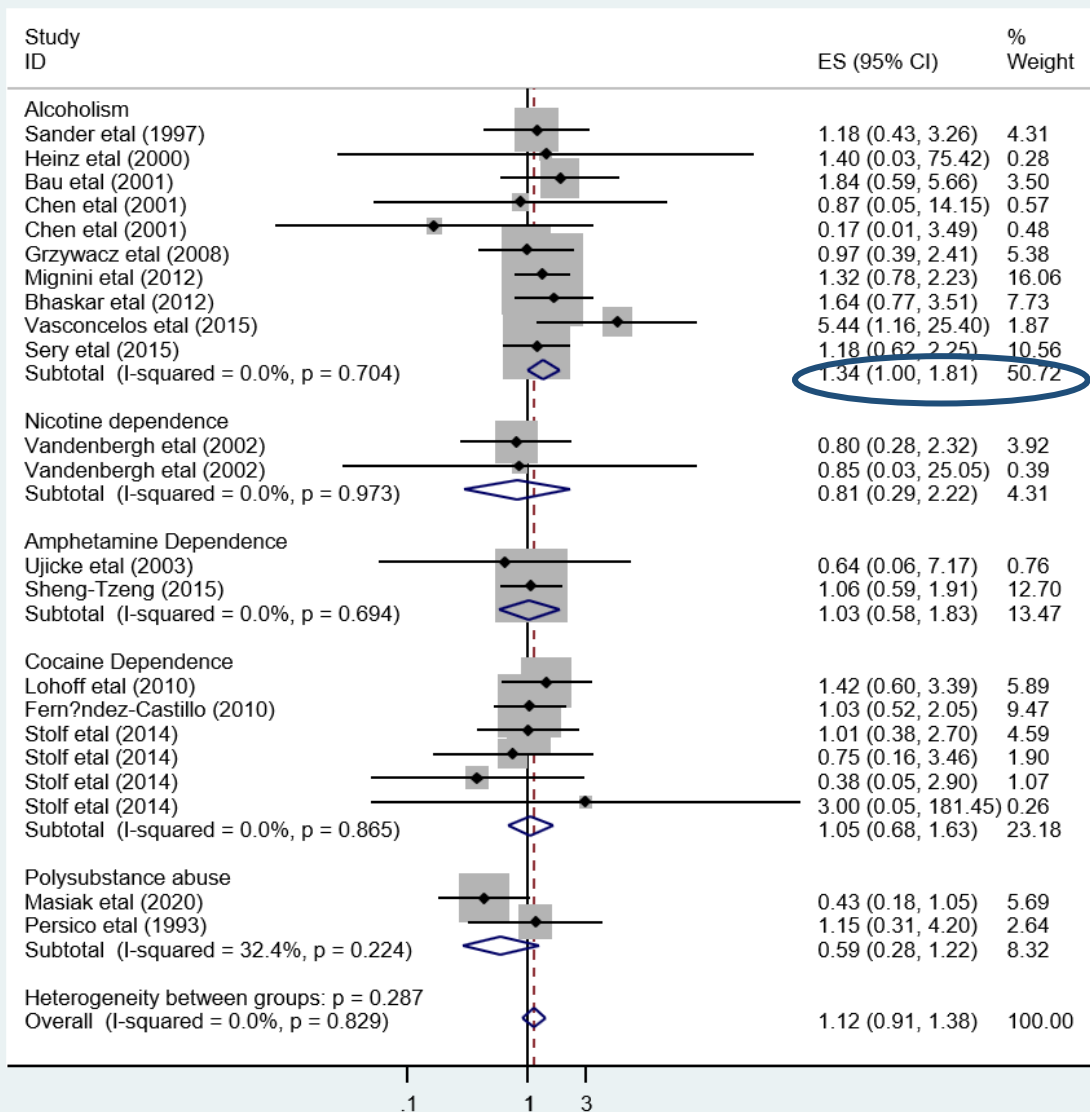
**Πίνακας 17.2: Το σύνολο των αλληλομόρφων, των γονοτύπων και των χαρακτηριστικών των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση για τον έλεγχο της συσχέτισης του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών.**

AUTHOR	YEAR	COUNTRY	RACE	CONTROLS							CASES						
				All	9/9	9/10	10/10	9/9+9/10	9	10	All	9/9	9/10	10/10	9/9+9/10	9	10
Bhaskar et al.	2012	India	Asians	150	11	68	71	-	90	210	191	22	74	95	-	118	264
Mignini et al.	2012	Italy	Europeans	268	28	106	134	-	162	374	270	36	113	121	-	185	355
Stolf et al.	2014	Brazil	Europeans	131	8	59	64	-	75	187	146	9	48	89	-	66	226
Stolf et al.	2014	Brazil	Mixed	35	5	11	19	-	21	49	27	3	7	17	-	13	41
Stolf et al.	2014	Brazil	Admixed	10	0	3	7	-	3	17	3	0	0	3	-	0	6
Stolf et al.	2014	Brazil	African Americans	19	2	6	11	-	10	28	47	2	12	33	-	16	78
Sery et al.	2015	Czech Republic	Europeans	390	17	141	232	-	175	605	432	22	158	252	-	202	662
Vasconcelos et al.	2015	Brazil	Europeans	114	2	32	80	-	36	192	113	10	39	64	-	59	167
Sheng Tzeng et al.	2015	Taiwan	Asians	568	30	77	461	-	137	999	341	19	46	276	-	84	598
Masiak et al.	2020	Poland	Europeans	301	19	114	168	-	152	450	247	7	101	139	-	115	379
			<b>All</b>	<b>3687</b>	<b>191</b>	<b>1021</b>	<b>2328</b>	<b>130</b>	<b>1403</b>	<b>5505</b>	<b>3909</b>	<b>222</b>	<b>1127</b>	<b>2271</b>	<b>289</b>	<b>1571</b>	<b>5669</b>

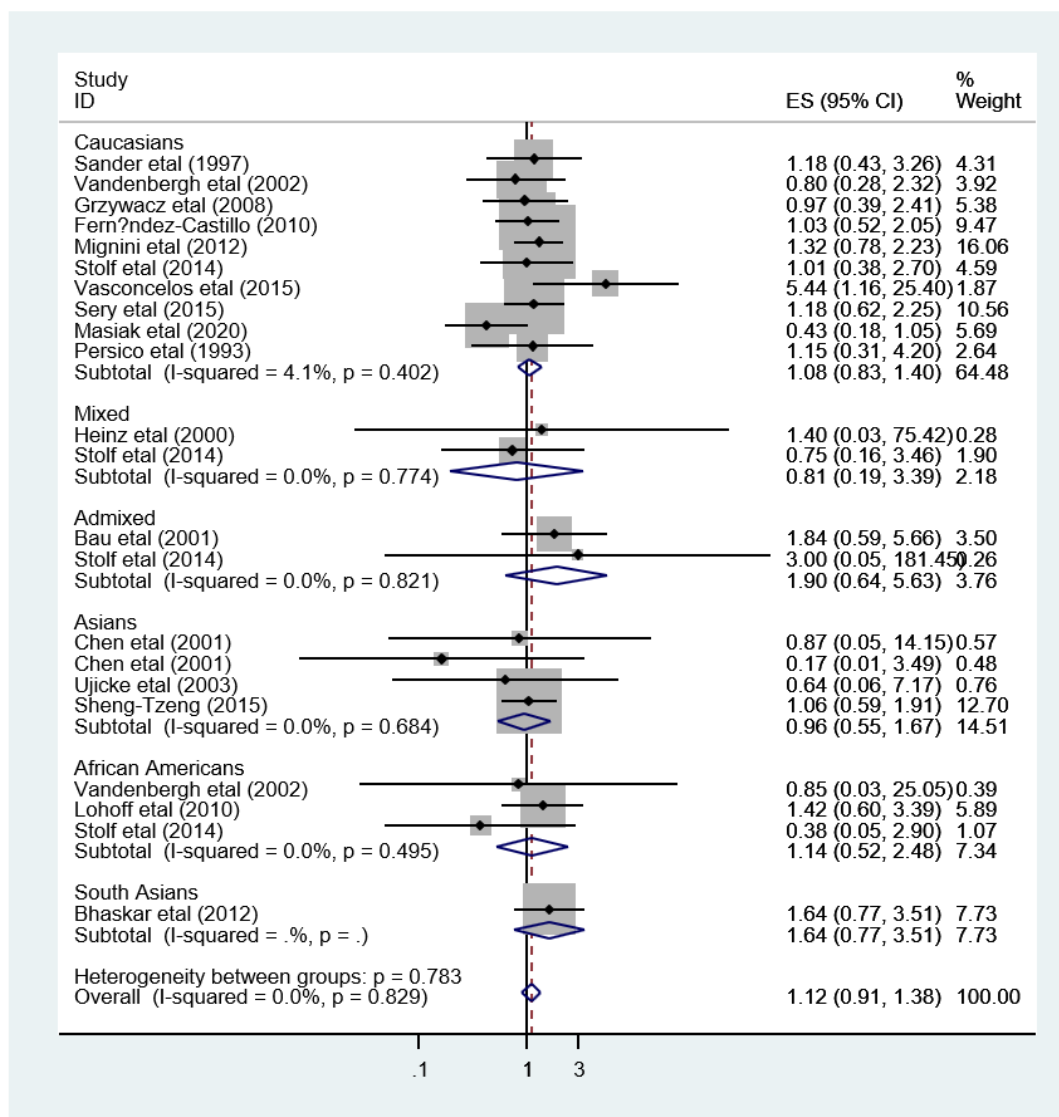
Όπως και στην περίπτωση των διαταραχών προσωπικότητας πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση και υπολογίστηκε το OR (Odds Ratio) ως μέγεθος επίδρασης το οποίο προσδιορίζει τη συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού (rs28363170) του γονιδίου του μεταφορέα της ντοπαμίνης και των διαταραχών κατάχρησης ουσιών. Ο λόγος των πιθανοτήτων (OR) υπολογίστηκε για το σύνολο των διαταραχών κατάχρησης ουσιών (Substance Abuse Disorders) (Εικόνα 23) , για τις διαφορετικές κατηγορίες ουσιών (Amphetamine Dependence – AD, Polysubstance Dependence – PD, Alcohol Use Dependence – AUD, Cocaine Dependence – CD, Nicotine Dependence – ND) (Εικόνα 24) αλλά και για τους διαφορετικούς φυλετικούς πληθυσμούς (Εικόνα 25). Βάσει των αποτελεσμάτων υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αλκοολισμού και του πολυμορφισμού «rs28363170» σύμφωνα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, την κατηγοριοποίηση ανά καταχρώμενη ουσία καθώς και τον υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας όπου συγκρίθηκαν οι γονότυποι 9/9 vs 9/10 + 10/10 (**OR:1.00, 95% CI:1.00, 1.81**) (Εικόνα 24). Για τον επικρατή και το συνεπικρατή τύπο κληρονομικότητας δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ούτε κατά την κατηγοριοποίηση ανά φυλή και ανά καταχρώμενη ουσία. Το σύνολο των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης για τα διαφορετικά ήδη κληρονομικότητας παρουσιάζονται στους πίνακες 18 και 19.



**Εικόνα 23:** Το forest plot της μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών σύμφωνα με το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας



**Εικόνα 24:** Το forest plot από τη μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών σύμφωνα με το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας ανά καταχρώμενη ουσία.



**Εικόνα 25:** Το forest plot από τη μετα-ανάλυση για τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών ανά φυλή σύμφωνα με το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.

**Πίνακας 18: Το σύνολο των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης για τα διαφορετικά είδη κληρονομικότητας ανά φυλή κατά τον έλεγχο της συσχέτισης του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών κατάχρησης ουσιών**

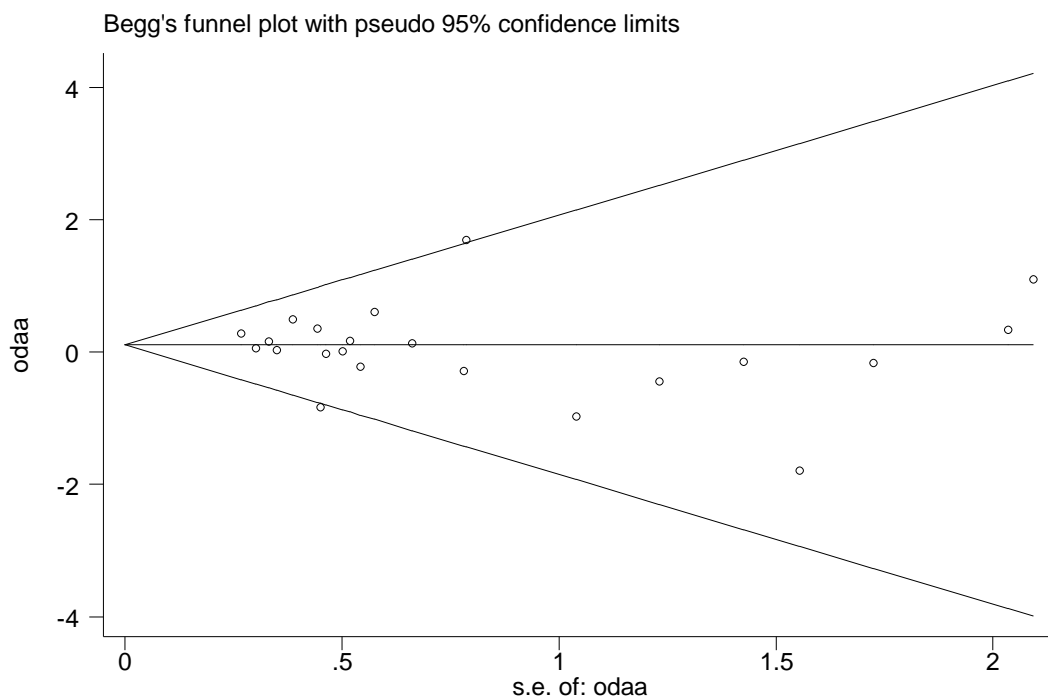
Pattern of Inheritance	Race	Number of Studies	OR (Random effects model)			OR (Fixed effects model)			p-value for heterogeneity	I <sup>2</sup> (%)
			OR	95 % CI	95 % CI	OR	95 % CI	95 % CI		
<b>9 vs 10</b>	<b>Overall</b>	18	1.04	0.95	1.15	1.05	0.96	1.14	0.339	9
	Asians	3	1.00	0.80	1.26	1.00	0.80	1.26	0.783	0
	Europeans	11	1.10	0.95	1.27	1.09	0.98	1.21	0.074	42.5
	South Asians	1	1.04	0.75	1.45	1.04	0.75	1.45	-	0
	Admixed	2	0.81	0.52	1.25	0.81	0.52	1.25	0.637	0
	Mixed	2	0.71	0.36	1.43	0.71	0.36	1.43	0.871	0
	African Americans	4	0.87	0.51	1.50	1.00	0.74	1.34	0.251	27.6
<b>9/9 vs 9/9 + 9/10</b>	<b>Overall</b>	18	1.12	0.91	1.38	1.12	0.91	1.38	0.829	0
	Asians	3	0.96	0.55	1.67	0.96	0.55	1.67	0.684	0
	Europeans	11	1.08	0.82	1.41	1.08	0.83	1.40	0.402	4.1
	South Asians	1	1.64	0.77	3.51	1.67	0.77	3.51	-	0
	Admixed	2	1.90	0.64	5.63	1.90	0.64	5.63	0.821	0
	Mixed	2	0.81	0.19	3.39	0.81	0.19	3.39	0.774	0
	African Americans	4	1.14	0.52	2.48	1.14	0.52	2.48	0.495	0
<b>9/9 + 9/10 vs 10/10</b>	<b>Overall</b>	18	1.01	0.90	1.14	1.01	0.92	1.12	0.180	20.8
	Asians	3	1.02	0.78	1.32	1.02	0.78	1.32	0.836	52
	Europeans	11	1.08	0.90	1.30	1.06	0.94	1.20	0.022	0
	South Asians	1	0.91	0.59	1.39	0.91	0.59	1.39	-	0
	Admixed	2	0.63	0.37	1.07	0.63	0.37	1.07	0.659	0
	Mixed	2	0.65	0.28	1.53	0.65	0.28	1.53	0.818	0
	African Americans	4	0.95	0.68	1.33	0.95	0.68	1.33	0.580	0



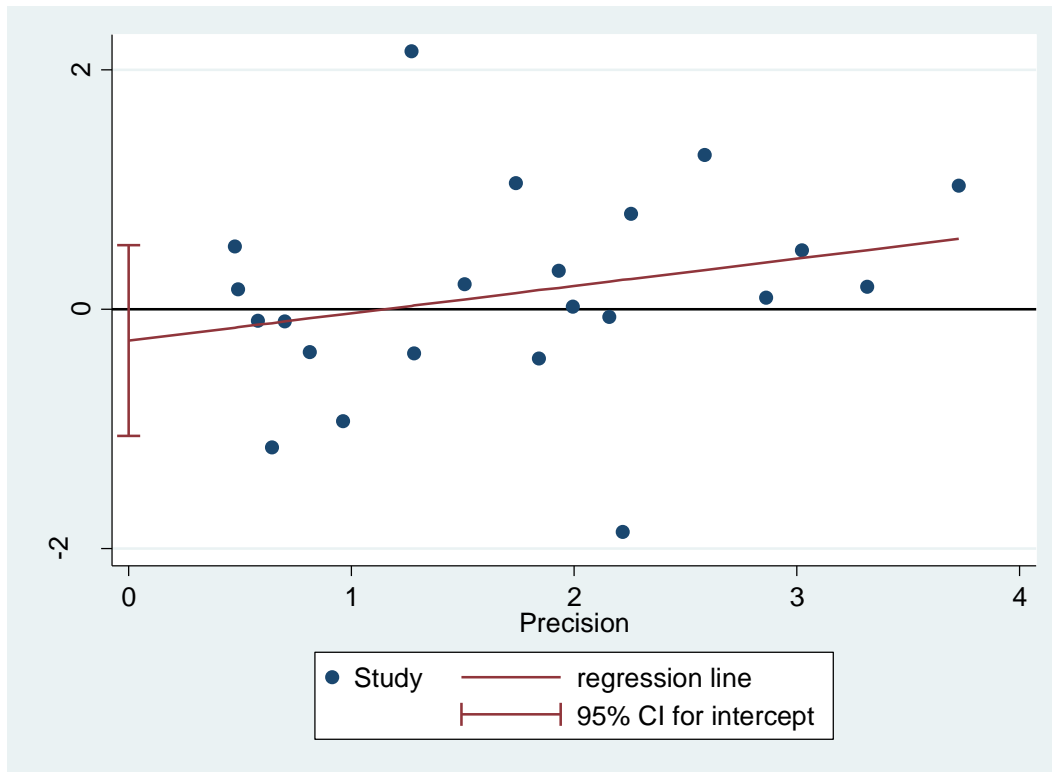
**Πίνακας 19: Το σύνολο των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης για τα διαφορετικά είδη κληρονομικότητας ανά καταχρώμενη ουσία κατά τον έλεγχο της συσχέτισης του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών κατάχρησης ουσιών**

Pattern of Inheritance	Substance	Number of Studies	OR (Random effects model)			OR (Fixed effects model)			p-value for heterogeneity	I <sup>2</sup> (%)
			OR	95 % CI		OR	95 % CI			
<b>9 vs 10</b>	<b>Overall</b>	18	1.04	0.95	1.15	1.05	0.96	1.14	0.339	9
	AD	2	1.03	0.80	1.34	1.03	0.80	1.34	0.875	0
	PD	2	0.92	0.73	1.18	0.92	0.73	1.18	0.677	0
	AUD	9	1.11	0.97	1.28	1.11	0.99	1.25	0.269	18.9
	CD	3	0.92	0.76	1.10	0.92	0.76	1.10	0.493	0
	ND	2	0.99	0.23	4.33	1.38	0.93	2.05	0.214	0
<b>9/9 vs 9/9 + 9/10</b>	<b>Overall</b>	18	1.12	0.91	1.38	1.12	0.91	1.38	0.829	0
	AD	2	1.03	0.58	1.83	1.03	0.58	1.83	0.694	0
	PD	2	0.62	0.25	1.58	0.59	0.28	1.22	0.224	32.4
	AUD	9	1.34	1.00	1.81	1.34	1.00	1.81	0.704	0
	CD	3	1.05	0.68	1.63	1.05	0.68	1.63	0.865	0
	ND	2	0.81	0.29	2.22	0.81	0.29	2.22	0.973	0
<b>9/9 + 9/10 vs 10/10</b>	<b>Overall</b>	18	1.01	0.90	1.14	1.01	0.92	1.12	0.180	20.8
	AD	2	1.04	0.77	1.41	1.04	0.77	1.41	0.769	0
	PD	2	0.98	0.73	1.33	0.98	0.73	1.33	0.983	0
	AUD	9	1.09	0.91	1.30	1.09	0.91	1.30	0.213	25.1
	CD	3	0.86	0.69	1.09	0.86	0.69	1.09	0.480	0
	ND	2	0.98	0.51	1.90	0.98	0.51	1.90	0.023	68.5

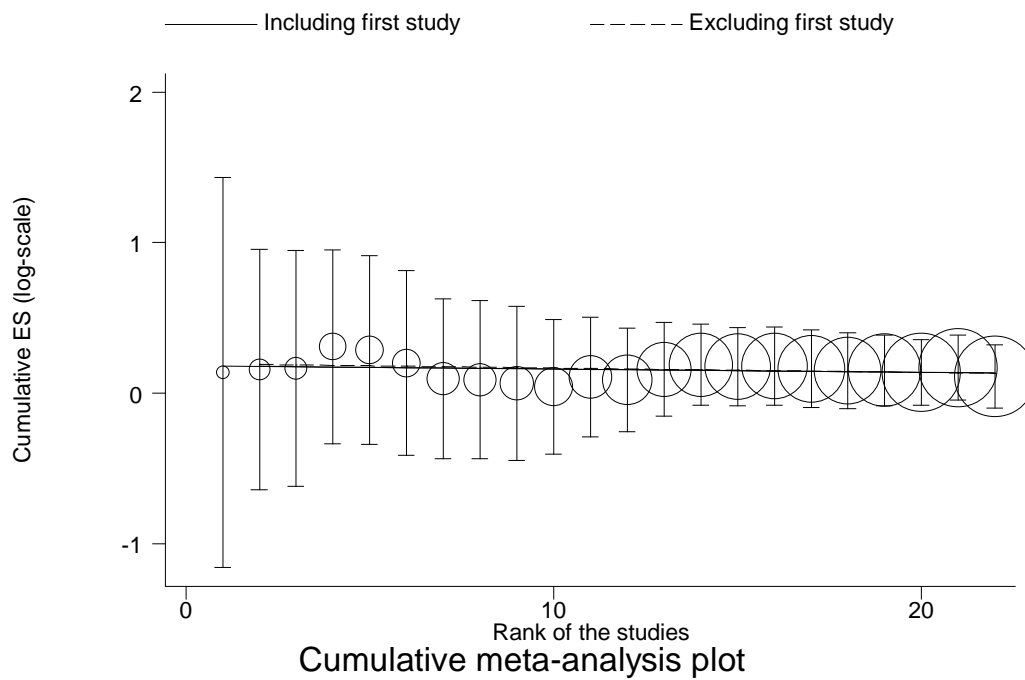
Πραγματοποιήθηκαν επίσης έλεγχοι προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή μη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης (Begg & Egger) όπου αποδείχθηκε η απουσία αυτού (Εικόνες 26, 27). Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε αθροιστική και αφαιρετική (Εικόνα 28) μετα-ανάλυση προκειμένου να προσδιοριστεί ο βαθμός αλλαγής του τελικού αποτελέσματος με την προσθήκη μίας μελέτης κάθε φορά, ειδικότερα της πρώτης, και να ελεγχθεί ο βαθμός επιρροής που έχει κάθε μελέτη στο συνολικό OR (Odds Ratio) με την αφαίρεση μίας μελέτης κάθε φορά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκε το φαινόμενο του Πρωτέα (αθροιστική μετα-ανάλυση) (Εικόνα 28) αλλά ούτε και η ακραία εκδήλωση αποτελεσμάτων εξαιτίας κάποιας μελέτης (αφαιρετική μετα-ανάλυση) σε κάποιον από τους τρεις τύπους κληρονομικότητας (Εικόνα 29) (Παράρτημα C) .



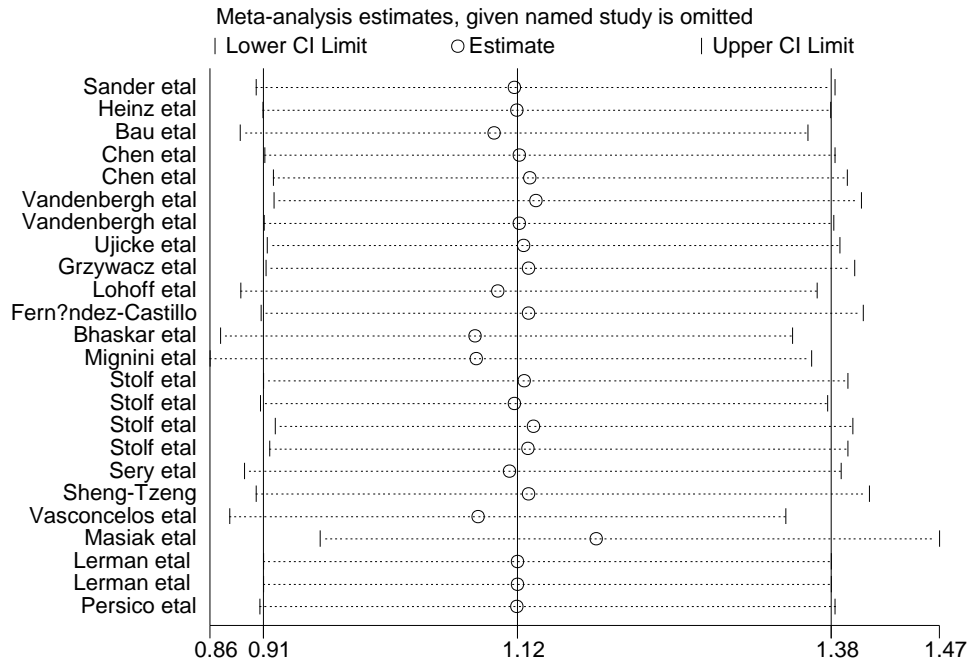
**Εικόνα 26:** Το funnel plot από το τεστ του Begg για τον έλεγχο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος στο υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



**Εικόνα 27:** Το διάγραμμα από το τεστ του Egger για τον έλεγχο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος στο υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας.



**Εικόνα 28:** Το διάγραμμα της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει κατά τον έλεγχο της συσχέτισης του πολυμορφισμού rs28363170 με τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών (Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας).



**Εικόνα 29:** Το διάγραμμα που προκύπτει από την αφαιρετική μετα-ανάλυση κατά τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών κατάχρησης ουσιών (Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας).

## **4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ & ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 του γονιδίου SLC6A3 με κοινές ψυχικές διαταραχές. Το γονίδιο SLC6A3 βρίσκεται στο πέμπτο ανθρώπινο χρωμόσωμα και παρέχει τις πληροφορίες για τη δημιουργία μίας πρωτεΐνης, η οποία ονομάζεται μεταφορέας της ντοπαμίνης (DAT) (10). Ο πολυμορφισμός rs28363170 βρέθηκε από την ανάλυση μίας επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας 40 ζευγών βάσεων στην 3'αμετάφραστη περιοχή (UTR) και πρόκειται για έναν πολυμορφισμό διαδοχικών επαναλήψεων βάσεων που μπορεί να βρεθεί σε 3-11 αντίγραφα. Η αλληλουχία των 40 επαναλαμβανόμενων ζευγών βάσεων είναι η «AGT(G)<sub>5</sub>CCCTGCATGCGTCCT(G)<sub>4</sub>TAGTACACGCTCC» Στην προκειμένη, μελετήθηκαν τα αντίγραφα 9R και 10R, τα οποία εκδηλώνονται στο γονιδίωμα ως μία αλληλουχία 360 και 400 ζευγών βάσεων αντίστοιχα, με τις παρακάτω κατηγορίες ψυχικών διαταραχών σε διαφορετικούς πληθυσμούς ατόμων:

- Διαταραχές Προσωπικότητας (Personality Disorders)
- Διαταραχές κατάχρησης ουσιών (Substance Abuse Disorders)

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων «PubMed» και συλλέχθηκαν οι μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης για τη διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης. Για τις διαταραχές προσωπικότητας βρέθηκαν συνολικά 9 μελέτες ενώ για τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών βρέθηκαν 18. Διεξήχθη μετα-ανάλυση και για τις δύο κατηγορίες ψυχικών διαταραχών και ο έλεγχος της συσχέτισης μεταξύ αυτών και του πολυμορφισμού rs28363170 πραγματοποιήθηκε ως προς τρία μοντέλα κληρονομικότητας. Τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας που εξετάστηκαν είναι τα παρακάτω:

- Συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (Co-dominant)
- Επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (Dominant)
- Υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας (Recessive)

#### **4.1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs28363170 ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ**

Σύμφωνα με τη διεθνή κατηγοριοποίηση των ασθενειών (icd-10) οι διαταραχές προσωπικότητας ορίζονται ως τα βαθιά ριζωμένα και μακροχρόνια μοτίβα

συμπεριφορών το οποία εκδηλώνονται ως δύσκαμπτες αντιδράσεις του ατόμου απέναντι σε ένα ευρύ φάσμα προσωπικών και κοινωνικών καταστάσεων (15). Όπως προαναφέρθηκε υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποδεικνύουν τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs28363170 με διάφορες ψυχικές διαταραχές (88), (89), (63).

Απόρροια αυτού και η παρούσα μελέτη η οποία εξετάζει τη συσχέτιση του rs28363170 με τις διαταραχές προσωπικότητας στο σύνολο τους. Ειδικότερα, υπολογίστηκε το μέγεθος επίδρασης OR για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (9R vs 10R) βάσει του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων και προέκυψε η τιμή OR=1.43 με διαστήματα εμπιστοσύνης CI = (0.96 – 2.13) και τελικό p-value = 0.079. Από τον υπολογισμό του OR με κατηγοριοποίηση ανά φυλή προέκυψε η στατιστικά σημαντική τιμή του OR=1.59 με διαστήματα εμπιστοσύνης CI = (1.02 – 2.48) και το τελικό p-value = 0.042. Για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (9R/9R + 9R/10R vs 10R/10R), υπολογίστηκε επίσης το OR βάσει του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων και προέκυψε η τιμή OR=1.19 με διαστήματα εμπιστοσύνης CI = (0.75 – 1.89) και τιμή p-value = 0.470. Αντίστοιχα για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας (9R/9R vs 9R/10R + 10R/10R) υπολογίστηκε το συνολικό OR βάσει του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων και προέκυψε η τιμή OR=1.34 με διαστήματα εμπιστοσύνης CI = (0.75 – 2.40) και τελική τιμή p-value = 0.322.

Για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας δεν πραγματοποιήθηκε υπολογισμός του OR βάσει του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων λόγω της ύπαρξης μεγάλης ετερογένειας. Παράλληλα με τον υπολογισμό του συνολικού OR πραγματοποιήθηκε και ο υπολογισμός αυτού με κατηγοριοποίηση τόσο ανά φυλή όσο και ανά διαταραχή. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για κάποιο από τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας και για κάποια από τις δύο κατηγοριοποιήσεις (Παράρτημα Γ) πέραν του συνεπικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και της κατηγοριοποίησης ανά φυλή.

Τα συνολικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης επιβεβαίωσαν τη μηδενική υπόθεση που είχε τεθεί, υποδεικνύοντας τη συσχέτιση του πολυμορφισμού VNTR 9R/10R με τις διαταραχές προσωπικότητας. Πιο συγκεκριμένα, επιβεβαιώθηκε ότι η ύπαρξη του πολυμορφισμού rs28363170 του γονιδίου SLC6A3 σε 9 αντίγραφα

στο γονιδίωμα των ευρωπαϊκών πληθυσμών αυξάνει τις πιθανότητες εκδήλωσης κάποιας εκ των διαταραχών προσωπικότητας.

#### **4.2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs28363170 ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ**

Σύμφωνα με το στατιστικό και διαγνωστικό εγχειρίδιο για τις ψυχικές διαταραχές (DSM) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Ένωση (American Psychiatric Association), οι διαταραχές κατάχρησης ουσιών ορίζονται ως η επαναλαμβανόμενη χρήση αλκοόλ ή άλλων ουσιών η οποία προκαλεί σημαντικές βλάβες όπως προβλήματα υγείας, ανικανότητα και δυσκολία εκπλήρωσης καθημερινών καθηκόντων και εργασιών τόσο στο εργασιακό όσο και στο σχολικό περιβάλλον. Οι διαταραχές κατάχρησης ουσιών περιγράφουν την κατάχρηση παράνομων ουσιών αλλά και τη η ορθή χρήση νόμιμων ουσιών όπως το αλκοόλ, η νικοτίνη και τα συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα (90). Όπως προαναφέρθηκε υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποδεικνύουν ένα γενετικό υπόβαθρο για τις εν λόγω διαταραχές (91), (92), (93). Το γενετικό αυτό υπόβαθρο και συγκεκριμένα ο πολυμορφισμός rs28363170, του γονιδίου SLC6A3, εξετάζεται και στην παρούσα μελέτη.

Ακριβέστερα, υπολογίστηκε το OR για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας βάσει του μοντέλου σταθερών επιδράσεων με  $OR=1.05$  και διαστήματα εμπιστοσύνης  $CI = (0.96 - 1.14)$  και συνολικό  $p\text{-value} = 0.339$ . Για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας υπολογίστηκε επίσης το OR βάσει του μοντέλου σταθερών επιδράσεων και προέκυψε η τιμή  $OR=1.01$  με διαστήματα εμπιστοσύνης  $CI = (0.90 - 1.14)$  και τελική τιμή  $p\text{-value} = 0.819$ . Αντίστοιχα υπολογίστηκε το OR για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας βάσει του μοντέλου σταθερών επιδράσεων και προέκυψε η τιμή  $OR=1.12$  με διαστήματα εμπιστοσύνης  $CI = (0.91 - 1.38)$  και συνολικό  $p\text{-value}=0.297$ . Για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας ο υπολογισμός του OR πραγματοποιήθηκε με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων λόγω της χαμηλής ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Παράλληλα υπολογίστηκε το OR για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας με κατηγοριοποίηση ανά φυλή και ανά καταχρώμενη ουσία. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs28363170 και του



αλκοολισμού για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας με τιμή OR=1.34 και διαστήματα εμπιστοσύνης CI = (1.00 – 1.81) και τιμή p-value = 0.05.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης επιβεβαιώθηκε η μηδενική υπόθεση. Δηλαδή, η ύπαρξη του πολυμορφισμού rs28363170 σε 9 αντίγραφα στο γονιδίωμα ενός ατόμου, ανεξαρτήτως φυλής, αυξάνει τις πιθανότητες αυτού να εξαρτηθεί από το αλκοόλ.

### **4.3. ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Εν κατακλείδι, στην παρούσα έρευνα, εξετάστηκαν 9 μελέτες για τις διαταραχές προσωπικότητας και 18 μελέτες για τις διαταραχές κατάχρησης ουσιών. Όλες οι μελέτες, ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων και υποδείκνυαν την συσχέτιση του πολυμορφισμού του γονιδίου SLC6A3 με κάποια από τις προαναφερθείσες ψυχικές διαταραχές. Από την μετα-ανάλυση προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και των διαταραχών προσωπικότητας για τους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Επίσης στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε και μεταξύ του πολυμορφισμού και του αλκοολισμού.

Τα εν λόγω αποτελέσματα αποτελούν ένα ιδιαίτερα θετικό βήμα στην μελέτη των ψυχικών διαταραχών και την αποκωδικοποίηση των νευροβιολογικών και γενετικών τους βάσεων. Η αποκρυπτογράφηση των μηχανισμών διαμόρφωσης και εξέλιξης των ψυχικών διαταραχών τόσο με την πάροδο των χρόνων όσο και κατά τη μετάδοσή τους από γενιά σε γενιά είναι μία περίπλοκη διαδικασία στην οποία συμβάλει και η παρούσα μελέτη.

## **5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Hediger MA, Romero MF, Peng J Bin, Rolf A, Takanaga H, Bruford EA. The ABCs of solute carriers: Physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2004;447(5):465–8.
2. Kawarai T, Kawakami H, Yamamura Y, Nakamura S. Structure and organization of the gene encoding human dopamine transporter. 1997;195:11–8.
3. Shumay E, Fowler JS, Volkow ND. Genomic Features of the Human Dopamine Transporter Gene and Its Potential Epigenetic States : Implications for Phenotypic Diversity. 2010;5(6).
4. MedlinePlus Genetics. SLC6A3 Gene. Definitions. 2020;1–4.
5. McHugh PC, Buckley DA. The Structure and Function of the Dopamine Transporter and its Role in CNS Diseases [Internet]. 1st ed. Vol. 98, Vitamins and Hormones. Elsevier Inc.; 2015. 339–369 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2014.12.009>
6. Ciliax BJ, Heilman C, Niznik HB, Demchyshyn L, Levey I, R OMT. The Dopamine Transporter : Localization in Brain Characterization. 1995;(March).
7. Freed C, Revay R, Vaughan RA, Kriek E, Grant S, Uhl GR, et al. Dopamine Transporter Immunoreactivity in Rat Brain. 1995;349:340–9.
8. Xu X, Mill J, Sun B, Chen CK, Huang YS, Wu YY, et al. Association study of promoter polymorphisms at the dopamine transporter gene in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *BMC Psychiatry.* 2009;9:1–5.
9. De Azeredo LA, Rovaris DL, Mota NR, Polina ER, Marques FZ, Contini V, et al. Further evidence for the association between a polymorphism in the promoter region of SLC6A3/DAT1 and ADHD: Findings from a sample of adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;264(5):401–8.
10. Vandenberg DJ, Perslco AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al.

- SHORT COMMUNICATION Human Dopamine Transporter Gene ( DAT1 )  
Maps to Chromosome 5p15.3 and Displays a VNTR. *Genomics*.  
1992;7(10):1104–6.
11. Mercier G, Turpin JC, Lucotte G. Variable number tandem repeat dopamine transporter gene polymorphism and Parkinson's disease: No association found. *J Neurol*. 1999;246(1):45–7.
  12. Mill J, Caspi A, Williams BS, Craig I, Taylor A, Polo-Tomas M, et al. Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Evidence from 2 birth cohorts. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):462–9.
  13. Hidalgo Vicario MH, Rodríguez Hernández PR. DSM-5. manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. últimas novedades. Vol. 17, *Pediatría Integral*. 2013. 461–462 p.
  14. Millon T. Invited Essay What Is a Personality Disorder? *J Pers Disord*. 2016;30(3):289–306.
  15. Elizabeth Newlin, MD; Benjamin Weinstein M. Personality disorders. *Behav Neurol Neuropsychiatry*. 2015;21(3):806–17.
  16. Berenz EC, Amstadter AB, Aggen SH, Knudsen GP, Reichborn-kjennerud T, Gardner CO, et al. Childhood Trauma and Personality Disorder Criterion Counts : A Co-twin Control Analysis. 2013;122(4):1070–7.
  17. Sideli L, Mule A, Barbera D La, Murray RM. Do Child Abuse and Maltreatment Increase Risk of Schizophrenia ? 2012;
  18. Torgersen S, Lygren S, Øien PA, Skre I, Onstad S, Edvardsen J, et al. A Twin Study of Personality Disorders. 2000;41(6):416–25.
  19. America OFN. *Psychiatric clinics*. 2008;31:441–61.
  20. Maier-hein KH, Brunner R, Lutz K, Henze R, Parzer P, Feigl N, et al. Disorder-Specific White Matter Alterations in Adolescent Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013;75(1):81–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.031>

21. Perry JC, Presniak MD, Olson TR. Psychiatry : Interpersonal and Biological Processes Defense Mechanisms in Schizotypal , Borderline , Antisocial , and Narcissistic Defense Mechanisms in Schizotypal , Borderline , Antisocial , and Narcissistic Personality Disorders. (May 2015):37–41.
22. Bateman A. Randomized Controlled Trial of Outpatient Mentalization-Based Treatment Versus Structured Clinical Management for Borderline Personality Disorder. (14):1355–64.
23. Baker-glenn E, Steels M, Evans C. Use of psychotropic medication among psychiatric out-patients with personality disorder { . 2010;(83):83–6.
24. MacKillop J, Ray LA. The etiology of addiction: A contemporary biopsychosocial approach. *Integr Psychol Pharmacol Treat Addict Disord An evidence-based Guid* [Internet]. 2018;32–53. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2017-15710-002&site=ehost-live>
25. Kuerbis A, Sacco P, Blazer DG, Moore AA. Substance Abuse Among Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(3):629–54.
26. Belcher AM, Volkow ND, Moeller FG, Ferré S. Personality traits and vulnerability or resilience to substance use disorders. *Trends Cogn Sci*. 2014;18(4):211–7.
27. Fehrman E, Egan V, Gorban AN, Levesley J, Mirkes EM, Muhammad AK. Personality Traits and Drug Consumption. arXiv. 2020.
28. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JI, et al. Familial Transmission of Substance Dependence: Alcohol, Marijuana, Cocaine, and Habitual Smoking. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(11):982.
29. Kendler KS, Karkowski L, Prescott CA. Hallucinogen, opiate, sedative and stimulant use and abuse in a population-based sample of female twins. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99(5):368–76.
30. Tenegra JC, Leebold B. Substance Abuse Screening and Treatment. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2016;43(2):217–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2016.01.008>

31. Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997;127(9):820–6.
32. Normand SLT. Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, Combining, and Reporting. *Tutorials Biostat.* 2005;2(January 1998):248–87.
33. WHO. The impact of COVID-19 on mental, neurological and substance use services [Internet]. World Health Organization. 2020. 49 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978924012455>
34. Ανωγειανάκης Γ. Διαταραχές προσωπικότητας.
35. Calati R, Gressier F, Balestri M, Serretti A. Genetic modulation of borderline personality disorder: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013;47(10):1275–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.06.002>
36. White K. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research 1. 1974;3–8.
37. On R, Enteric C. Inoculation Stat [ *Stlcs* . (8).
38. Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M. Systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva* [Internet]. 2018;42(7):444–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.10.003>
39. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med.* 2003;96(March 2003):118–121.
40. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. 2009;6(7).
41. By E, Pinzon E. Thirty Years with Stata : A Retrospective Thirty Years with Stata : A Retrospective. 2017. 147 p.
42. Delgado-Rodríguez M. Glossary on meta-analysis. *J Epidemiol Community Heal.* 2001;(55):534–6.
43. Michael Borenstein, Larry V. Hedges, Julian P.T. Higgins HRR. INTRODUCTION TO Introduction to cogeneration. 2009. 420 p.
44. JulianPTHiggins, Simon G Thompson, Jonathan J Deeks DGA. Measuring

- inconsistency in meta-analyses. *Br Med J*. 2003;327(7414):557–60.
45. Andrade C. The P Value and Statistical Significance: Misunderstandings, Explanations, Challenges, and Alternatives. *Indian J Psychol Med*. 2019;41(3):210–5.
  46. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* [Internet]. 1998;316(7124):61–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9451274><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2665334>
  47. Grégoire G, Derderian F, Le Lorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: Is there a tower of babel bias? *J Clin Epidemiol*. 1995;48(1):159–63.
  48. Ioannidis JPA, Trikalinos TA. Early extreme contradictory estimates may appear in published research: The Proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(6):543–9.
  49. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J*. 1997;315(7109):629–34.
  50. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):1–13.
  51. Π. Γαλάνης. Applied Medical Research Συστηματική Ανασκόπηση Και Μετα-Ανάλυση. *Arch Hell Med* [Internet]. 2009;26(6):821–41. Available from: <http://www.mednet.gr/archives/2009-6/pdf/826.pdf>
  52. Bagos PG, Nikolopoulos GK. Generalized least squares for assessing trends in cumulative meta-analysis with applications in genetic epidemiology. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2009;62(10):1037–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.12.008>
  53. Tobias A. Assessing the influence of a single study in the meta-analysis estimate. Vol. 8, *Stata Journal*. 1999.
  54. Guo P, Xu W, Li H, Ren T, Ni S, Ren M. Laparoscopic nephrectomy versus

- open nephrectomy for patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):1–13.
55. Harris RJ, Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. *metan* : fixed- and random-effects meta-analysis. 2008;(1):3–28.
  56. Begg CB, Mazumdar M, Begg CB, Mazumdar M. of a Rank Correlation Test for Operating Characteristics Publication Bias. 2013;50(4):1088–101.
  57. Sterne JAC, Harbord RM. Funnel plots in meta-analysis. *Stata J*. 2004;4(2):127–41.
  58. Huizenga HM, Visser I, Dolan C V. Testing overall and moderator effects in random effects meta-regression. *Br J Math Stat Psychol*. 2011;(64):1–19.
  59. Joseph Lau, M.D., Elliott M. Antman, M.D., Jeanette Jimenez-Siv\lva, M.D., Bruce Kupelnick, B.A., Frederick Mosteller, Ph.D., and Thomas C. Chalmers MD. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;
  60. Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. META-ANALYSIS OF CLINICAL TRIALS BUILDS EVIDENCE FOR EXEMPLARY MEDICAL CARE. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(1):45–7.
  61. Joyce PR, McHugh PC, McKenzie JM, Sullivan PF, Mulder RT, Luty SE, et al. A dopamine transporter polymorphism is a risk factor for borderline personality disorder in depressed patients. *Psychol Med*. 2006;36(6):807–13.
  62. Joyce PR, McHugh PC, Light KJ, Rowe S, Miller AL, Kennedy MA. Relationships between angry-impulsive personality traits and genetic polymorphisms of the dopamine transporter. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009;66(8):717–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.005>
  63. Joyce PR, Stephenson J, Kennedy M, Mulder RT, McHugh PC. The presence of both serotonin 1A receptor (HTR1A) and dopamine transporter (DAT1) gene variants increase the risk of borderline personality disorder. *Front Genet*. 2013;4(JAN):1–7.
  64. Nemoda Z, Lyons-Ruth K, Szekely A, Bertha E, Faludi G, Sasvari-Szekely M.



- Association between dopaminergic polymorphisms and borderline personality traits among at-risk young adults and psychiatric inpatients. *Behav Brain Funct.* 2010;6:1–11.
65. Cherepkova E V., Aftanas LI, Maksimov VN, Menshanov PN. Frequency of 3' VNTR polymorphism in the dopamine transporter gene SLC6A3 in humans predisposed to antisocial behavior. *Bull Exp Biol Med.* 2016;162(1):82–5.
  66. Gerra G, Garofano L, Pellegrini C, Bosari S, Zaimovic A, Moi G, et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behaviour in heroin-dependent patients. *Addict Biol.* 2005;10(3):275–81.
  67. Reese J, Kraschewski A, Anghelescu I, Winterer G, Schmidt LG, Gallinat J, et al. Haplotypes of dopamine and serotonin transporter genes are associated with antisocial personality disorder in alcoholics. *Psychiatr Genet.* 2010;20(4):140–52.
  68. Yang M, Kavi V, Wang W, Wu Z, Hao W. The association of 5-HTR2A-1438A/G, COMT Val158Met, MAOA-LPR, DAT VNTR and 5-HTT VNTR gene polymorphisms and antisocial personality disorder in male heroin-dependent Chinese subjects. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2012;36(2):282–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.11.009>
  69. Blum K, Braverman ER, Wu S, Cull JG, Chen TJH, Gill J, et al. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry.* 1997;2(3):239–46.
  70. Tzeng NS, Lu RB, Yeh HW, Yeh YW, Huang CC, Yen CH, et al. The dopamine transporter gene may not contribute to susceptibility and the specific personality traits of amphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015;149:100–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.030>
  71. Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, et al. Nine- or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis.

- Pharmacogenomics J. 2003;3(4):242–7.
72. Persico AM, Vandenberg DJ, Smith SS, Uhl GR. Dopamine transporter gene polymorphisms are not associated with polysubstance abuse. *Biol Psychiatry*. 1993;34(4):265–7.
  73. Masiak J, Chmielowiec J, Chmielowiec K, Grzywacz A. DRD4, DRD2, DAT1, and ANKK1 Genes Polymorphisms in Patients with Dual Diagnosis of Polysubstance Addictions. *J Clin Med*. 2020;9(11):3593.
  74. Chen WJ, Chen CH, Huang J, Hsu YPP, Seow SV, Chen CC, et al. Genetic polymorphisms of the promoter region of dopamine D2 receptor and dopamine transporter genes and alcoholism among four aboriginal groups and Han Chinese in Taiwan. *Psychiatr Genet*. 2001;11(4):187–95.
  75. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry*. 1997;41(3):299–304.
  76. Šerý O, Paclt I, Drtílková I, Theiner P, Kopečková M, Zvolský P, et al. A 40-bp VNTR polymorphism in the 3'-untranslated region of DAT1/SLC6A3 is associated with ADHD but not with alcoholism. *Behav Brain Funct*. 2015;11(1):1–8.
  77. Vasconcelos ACCG, Neto E de SR, Pinto GR, Yoshioka FKN, Motta FJN, Vasconcelos DFP, et al. Association Study of the SLC6A3 VNTR (DAT) and DRD2/ANKK1 Taq1A Polymorphisms with Alcohol Dependence in a Population from Northeastern Brazil. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(2):205–11.
  78. Bhaskar LVKS, Thangaraj K, Wasnik S, Singh L, Raghavendra Rao V. Dopamine transporter (DAT1) VNTR polymorphism and alcoholism in two culturally different populations of South India. *Am J Addict*. 2012;21(4):343–7.
  79. Bau CHD, Almeida S, Costa FT, Garcia CED, Elias EP, Ponso AC, et al. DRD4 and DAT1 as modifying genes in alcoholism: Interaction with novelty

- seeking on level of alcohol consumption [2]. *Mol Psychiatry*. 2001;6(1):7–9.
80. Mignini F, Napolioni V, Codazzo C, Carpi FM, Vitali M, Romeo M, et al. DRD2/ANKK1 TaqIA and SLC6A3 VNTR polymorphisms in alcohol dependence: Association and gene-gene interaction study in a population of Central Italy. *Neurosci Lett* [Internet]. 2012;522(2):103–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.06.008>
  81. Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, et al. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(2):133–9.
  82. Grzywacz A, Samochovec J. Badania asocjacyjne, badania rodzin i sekwencjonowanie DNA polimorfizmu genu transportera dopaminy DAT 1 w zespole zaleźności alkoholowej. *Psychiatr Pol*. 2008;42(3):443–52.
  83. Stolf AR, Szobot CM, Halpern R, Akutagava-Martins GC, Müller D, Guimaraes LSP, et al. Crack cocaine users show differences in genotype frequencies of the 3' UTR variable number of tandem repeats of the dopamine transporter gene (DAT1/SLC6A3). *Neuropsychobiology*. 2014;70(1):44–51.
  84. Fernández-Castillo N, Ribasés M, Roncero C, Casas M, Gonzalvo B, Cormand B. Association study between the DAT1, DBH and DRD2 genes and cocaine dependence in a Spanish sample. *Psychiatr Genet*. 2010;20(6):317–20.
  85. Lohoff FW, Bloch PJ, Hodge R, Nall AH, Ferraro TN, Kampman KM, et al. Association analysis between polymorphisms in the dopamine D2 receptor (DRD2) and dopamine transporter (DAT1) genes with cocaine dependence. *Neurosci Lett* [Internet]. 2010;473(2):87–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.02.021>
  86. Vandenberg DJ, Bennett CJ, Grant MD, Strasser AA, O'Connor R, Stauffer RL, et al. Smoking status and the human dopamine transporter variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism: Failure to replicate and finding that never-smokers may be different. *Nicotine Tob Res*. 2002;4(3):333–40.
  87. Lerman C, Audrain J, Main D, Boyd NR, Caporaso NE, Bowman ED, et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking.

- Heal Psychol. 1999;18(1):14–20.
88. Desheng Zhai, Songji Li, Ying Zhao ZL. SLC6A3 is a risk factor for Parkinson's disease: A meta-analysis of sixteen years' studies. *Physiol Behav* [Internet]. 2017;176(10):139–48. Available from: file:///C:/Users/Carla%0ACarolina/Desktop/Artigos%0Apara%0Aacrescentar%0AAna%0Aqualificação/The%0Aimpact%0Aof%0Abirth%0Aweight%0Aon%0Acardiovascular%0Adisease%0Arisk%0Ain
  89. Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet.* 2005;14(SUPPL. 2):275–82.
  90. Glasheen C, Batts K, Karg R. IMPACT OF THE DSM-IV TO DSM-5 CHANGES ON THE NATIONAL SURVEY ON DRUG USE AND HEALTH. 2016.
  91. Guindalini C, Howard M, Haddley K, Laranjeira R, Collier D, Ammar N, et al. A dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. 2006;103(12).
  92. Weerts EM, Wand GS, Maher B, Xu X, Stephens MA, Yang X, et al. Independent and interactive effects of OPRM1 and DAT1 polymorphisms on alcohol consumption and subjective responses in social drinkers. *Alcohol clin Exp Res.* 2017;41(6):1093–104.
  93. Kordi-Tamandani D.M., Tajoddini S. SF. Promoter Methylation and BDNF and DAT1 Gene Expression Profiles in Patients with Drug Addiction. *Karger.* 2015;82(2):94–9.
  94. Kessler, Ronald C. (2000). Psychiatric epidemiology : selected recent advances and future directions / Ronald C. Kessler. *Bulletin of the World Health Organization : the International Journal of Public Health* 2000 ; 78(4) : 464-474 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/57238>

## **6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

## Α. ΑΠΟΡΡΙΦΘΕΙΣΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

26171487	28991698	27276191	28904397	28096460	32035946	15872345	14531049
21611724	30316985	25634433	31463204	24421289	24625311	19364291	29877269
27019953	30409254	26890918	25579234	27425420	27097961	23032071	12513948
22543630	28405636	27167478	26364979	28623359	23704939	25093598	20492355
11739781	29355568	28406934	28972153	31751387	21118356	23325906	21115966
16298531	30927235	27718745	29113897	27113203	27871051	24633632	32415851
19536276	28666710	28393838	26023770	25150291	21525861	25063810	25869136
10404198	30317684	28428702	25805645	22689336	25313507	25474638	9191114
16941463	27353511	28871191	27237108	23064381	16722244	33035523	26254621
1515577	30306626	27986813	29800604	24403155	24673634	24886986	19519258
1600697	23791710	24694231	26416825	25580950	20558238	23363854	29122229
11324641	31083672	25936602	27070915	31105522	27913309	18206700	30885608
2105461	31202861	31561885	28417953	25850966	23340505	24161617	33250838
25817874	29258773	28176268	25274329	23232665	19708722	21700586	22947179
28520803	28604798	30539268	22854306	31064865	32022467	15538967	24967731
31094705	30967134	26746237	27799900	25747272	23987116	26850478	16702979
30083784	30618224	30270409	30702579	16785267	23300642	27547496	17063150
31565212	26705026	26504078	28744152	23600464	20513229	24723432	14561867
30353564	27315582	27219321	21397212	18416663	12567332	24024899	27860344
26802555	28710426	27076492	29038017	27676100	18973248	22722938	21554332
29948246	25772534	27555326	26909968	20631684	12630565	20875051	9869326
30528172	30216543	28743636	24048740	26286107	19462300	15602501	15763133
29086036	27345382	26942320	28441487	27481941	15135042	18057916	22004534
30186226	29965988	31009648	25122707	28873070	23481388	17150335	25604666
31708815	26810137	29171685	33287325	28234207	27591066	33022465	18342443
30784211	25854875	27066308	28842491	23269208	14612146	22816024	22113132
23083326	15950948	24930580	28844804	22908044	11223167	20626558	19288168
16406146	10419565	22575564	19506579	24321511	18327668	29290055	21168310
25025909	15765018	20117122	21698001	20077428	24792527	20603187	20161733
17955458	21118819	21592505	17225991	19193883	16963468	20688165	32736537
19796878	27593554	22958175	16041244	15480838	17197367	9387873	23933217
9380062	10825379	11312315	10649826	17372981	9765501	19228951	15505207

17264803	15140185	24345476	17923635	16230020	14597628	14579748	16674939
20593420	17149727	10375632	11454925	20035334	15764732	22026501	16178931
11901228	19615345	9629849	7865100	19750538	14698760	12699766	353536
25220215	17135598	14747902	14756560	12815660	12931138	12548339	19647327
23938351	21876545	15572278	15499605	21139402	18786172	11292651	9261833
11798784	25201318	12796525	10029235	15755724	9620058	12606774	2506524
17584943	15365989	16998899	23564231	17625105	32303037	9098547	15354185
24021803	12619042	19827313	2879318	15992384	15596756	17079728	17131045
23477970	10953187	18411704	22024001	21345843	9191771	18197080	3045116
17314918	10596245	20551163	21946008	22710269	20067583	17171656	19081858
15452855	18614672	20461808	11093799	12686408	22034972	10792459	16966188
20939082	27393118	15091313	17439486	17325735	9703021	20041956	10403128
18690118	17449559	12727318	22825795	15136721	11572967	10750555	6895726
17157268	15569935	12465073	12480180	18094261	24948553	14671332	21315807
19590691	12746456	22043293	12210886	19937000	10983695	11282255	29739866
15086525	12072155	33151475	12070173	22070124	12151787	10072302	23747572
22819977	22778257	16309561	23133663	17606663	9030697	21151937	7586147
32982958	15370155	25741436	28131193	24772965	15358780	8095821	17519329
15823165	21334959	10581396	23645138	15492001	21060012	12490667	24431082
12915482	22963930	15829632	9739158	11797063	9545991	11891881	24769320
16818870	12196911	9729282	20091113	8702845	18046306	10479674	22514303
12112414	24332984	10537056	18502656	18496129	15245485	10534244	24835281
23588108	16171832	16671078	10195128	16816977	21318776	9761594	26956619
23963056	21296093	19672991	17692827	15748955	17500623	10640687	11320258
30755521	20720111	31480324	22470460	25179220	17377774	16490314	15086531
30125297	19474307	27317935	19482066	11940571	25869126	16212992	16885233
25249938	22572477	12837768	29105298	32778904	25896536	31704785	24741047
23436987	12845485	21779299	28143577	16216085	29348190	28495886	16243425
15024013	2505068	20558209	3802408	22143804	17486689	15198987	19098122
25962619	24494745	28155214	15542699	23446450	28292328	19074291	31678032
26707058	22460689	31720106	25265048	14552908	16797226	28824395	28939767
20132487	10823899	15157990	11331404	15447669	15026157	9875340	9634552
11774209	20029387	12586455	18197357	15128747	16389200	12898575	11172062

25339174	20700532	12869648	16633151	20074615	10889550	9602072	28679601
26831905	28163252	19000913	18347339	23286280	9374204	14202269	8015373
20506223	20167208	12406183	14612142	28928221	28342134	19901083	1406597
23468413	23574697	23978383	24813374	20164768	17250655	11222668	18628241
26306001	16684682	23417514	26503701	29407766	3902826	16908744	22001994
12040046	24412674	17664021	16179556	28442998	15081599	23707776	31197099
10581411	15305030	4330738	33192443	9689064	21785940	33261640	18512170
9888856	19602552	19519772	25281317	20410438	24973713	16272960	26119471
24510599	21354763	26300475	30472113	18342622	17622340	23206697	23516454
20156526	11911843	20133946	18588534	23209667	28456940	8548314	11301061
15114626	16754872	23270858	15588620	27732870	12716422	10549997	19616025
17234900	32964310	28552865	15729740	15856082	26686514	16041022	30972626
26389667	16459018	19399246	24231471	26123485	12065645	28598964	17574220
22041555	31176715	20702130	16113297	25182701	22986707	28822047	16638624
30979821	28038352	29686604	11400179	20230764	23476887	23948996	17460754
19617340	28177213	20969573	32818652	3910084	20885005	17105916	12491807
24576496	16722243	9886065	24064458	22537794	17296554	25943760	18248620
19722578	16267847	23152632	21338582	18579341	11425459	27413154	17342172
20865164	29377542	1927975	24193139	29289701	12541010	29882004	9380041
11959923	32372926	30385782	1494906	22206971	17254787	18426798	21966993
32576854	18655796	7912635	24035919	24568596	19969013	30155515	20337512
29230023	27337045	9406754	16923164	23602950	23883380	22347491	26418276
16212991	28927418	10371159	23036843	17920944	15337306	8628395	16272152
16216288	9613577	30593828	21799208	19336914	12654507	23026058	19780901
25774383	31228486	26501780	15060173	28930069	30298209	14511337	31128562
33105535	16712807	20816875	24607605	28160035	18054104	32608210	11707631
30463061	11125031	20211696	31246136	19332307	22805599	16675138	31900153
26355474	27066564	30544975	28716706	16237680	30108161	29782942	32848705
17978168	28734777	16546300	19951714	8922687	9932983	30552362	10907725
15785866	24532984	25101543	23743292	26377471	32073681	25902062	25356398
15226739	21432609	15795321	23030234	23285158	22155208	23954870	9779467
22781838	26994817	20363246	24858686	20808797	19192966	18579334	31728018



18698001	17673199	22211920	17916411	21978078	23973314	27629432	7798913
27716431	27624598	29240240	22525238	16319913	23512420	10636852	25658879
12773538	17433376	12093102	27124386	15790541	21174092	27041685	10891861
16858974	16417574	16310975	24518035	10349853	17363452	22329540	24880859
31025493	11169780	21887497	23508128	15301995	32461322	21092260	9313891
11054779	26073232	19176817	23688541	10428062	22885234	30656555	14759135
25546305	1515945	19344635	14574438	2197154	19757495	22901451	11746710
27344237	17000468	901771	16204245	17691984	18812013	32170445	12923816
20085672	16500086	19494152	23924601	21420984	29115391	9687495	24754704
25106389	26056851	1948035	19028458	18606182	31297865	24727340	20050904
9009258	14660644	1722321	30006683	7585136	17419806	30726715	29940207
10559418	22198503	23567316	28370517	16860563	25764516	9325175	29248594
28878626	17255098	22030322	24218591	19625511	25938638	16879925	21713039
11092898	3872305	24573277	17447424	23963814	1713273	24786728	31683416
27147976	8781405	20553223	12106697	22220805	27317298	28734031	11072100
31734455	30508607	29288746	25023278	14755628	12068085	9787089	31940231
20856247	27014695	19096132	28706191	19785980	12093294	19515692	32289633
22570010	16908408	19203411	7005236	18281019	21251927	14698476	16356633
15740846	24148766	10496263	24618531	25454123	11111238	17590508	15079872
27723878	15122920	17317002	12167716	31670182	14698042	20088618	22438980
32680528	21147164	24157858	32101569	25714978	29555339	27861638	25069251
29847509	16420427	26857251	19759531	30950912	1765147	24405699	28412655
8991064	28214749	30918068	22040670	11125028	26203861	1370242	7909578
26758830	27771535	29411538	32725951	9092590	25646431	26084360	30532864
18690110	10923665	17923483	12415122	29427283	11085307	17579364	33220930
10517700	27033596	18164041	25895455	28734904	29039297	31310388	29779223
18577399	9495865	26893122	11085313	14583619	23576548	25630971	20551317
12145295	19760475	27596289	32457695	20051513	19032594	28140405	25212030
12377578	17131421	21663595	11181843	29120604	22961491	16473350	2660927
19389861	20394806	22508279	9686001	21764079	11359877	29709610	12459514
15785861	27549441	19185775	16209898	27995639	28755886	28646469	18566131
26284320	15248294	28520872	28173643	22912680	17267664	27666382	21427213
29305687	30103064	20808436	23296787	27210290	28006954	22552781	10614659

26207352	31605779	10420170	31130327	21412225	16005476	28623807	28186690
17118797	12967986	25501001	26695835	16573578	15291487	28874234	11704501
21517852	27235980	24827165	30073836	24844147	12359863	24465981	25121519
30444952	9256169	28828398	28272458	32820202	19325033	9166737	17699663
21989292	30529917	21807019	30536033	15518916	20796175	26970363	20722968
26754951	27104532	17493592	20026473	19748892	26363074	25765287	21424761
9665836	15379882	25449842	26681446	17988653	21264950	28457951	32958730
10844009	21241667	2829882	18784308	22414816	20018672	12008023	32227770
27029029	20685869	11233297	30911352	27326831	25331437	21919034	28746897
25091505	11123909	30685272	26011169	19014379	26216485	26484918	26552792
28815728	23658839	15303306	15183010	32112040	21964489	23396150	16861111
29153425	28981273	19076633	19703168	29134560	21289608	29027032	21889494
15893609	21212586	19691116	24098771	23721876	8681942	25414770	24976584
12668288	10196144	19555740	22512859	21956448	25000966	31935438	31413138
26194033	18841906	31054043	8597159	29416637	19049321	15121838	17583950
17070881	23921954	6894620	15379888	19022290	29145140	28949519	10829035
15265578	28842414	12464618	28063946	25406165	31454817	26427884	18499199
20962236	17610585	31659707	21385734	27453291	27031424	22069189	18466293
29860315	22201550	22342763	25815475	9733917	28767194	25522207	12084164
29973907	31107875	21890452	30608967	25660617	32051921	8943583	31822818
12127406	10640356	7504406	15763138	31696411	20469887	25469508	22360147
18762189	18781857	2160269	18063054	23775081	22698664	29527566	14667200
28703706	19029519	7781610	19327399	31248447	29332269	25328052	19666883
32032728	2190632	15620428	24240014	22088275	28890831	30664902	25059547
26554014	27879654	25644383	26418248	31227723	2385242	31597043	11520776
23498812	23770287	25155937	12421368	11429285	18634852	27911315	1384797
27032980	16580636	25283341	32082388	28190238	30195017	20427663	18477764
11750035	6574588	21538554	23384795	11167792	23628791	21344491	25282149
17515113	31995874	31135049	19606084	16129457	17689037	24649839	25300822
17023870	30138648	31783011	26349946	29958943	16014750	18410511	20716624
17443438	11982630	27737791	25878190	30849524	17291500	25651517	32788222
22483304	15250046	31449520	33242662	27069869	16005476	25348263	12106671
29361608	31905670	29108742	11064180	21898719	15291487	31945395	30155513

30694437	25672890	22510965	10560028	28871128	30668419	22211086	23861803
23732879	18988638	17884495	24691831	28510455	15774468	21212261	31653935
25986884	30447392	26808255	21880920	29482329	28837927	17913302	28341570
24882221	28289077	26820691	26873632	30718039	23938054	30981187	28103482
28807695	20860702	28618356	32888589	21612567	31404529	16361258	25840828
30060068	33037045	31299593	27020406	19906957	28730386	22915827	30831495
26332770	18643795	15295038	11404425	30670496	29031050	26402461	31323240
11731100	6619982	31780362	29955902	25411851	26057350	22192054	31187225
8808731	25466967	27366756	32907939	32343897	30540563	25583439	21878386
26265742	26188473	27412778	30161282	26903621	30267783	28735730	28961535
25544376	25217043	26034040	30439596	20837138	24776686	31682820	

**Πίνακας 20:** Απορριφθείσες μελέτες από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών προσωπικότητας.

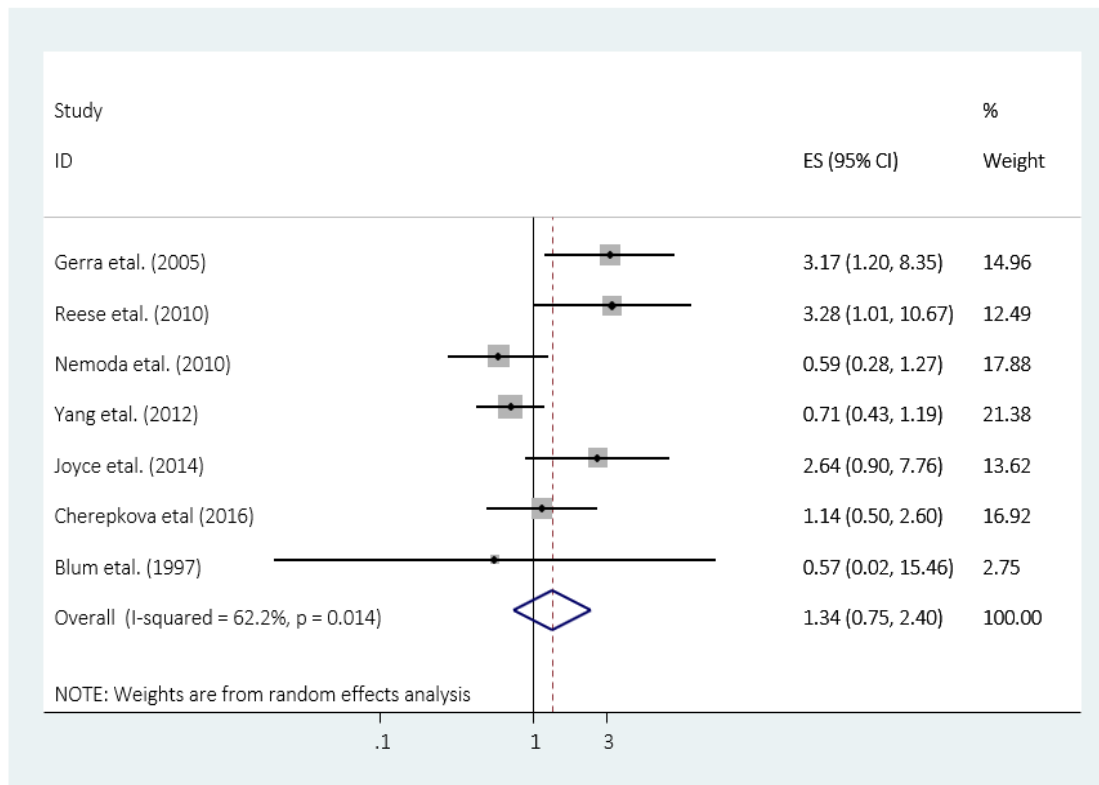
8310426	23883380	28734777	26160290	23543775	19602552	16674939	11320258
33069159	16684682	28710426	25658879	23468413	19325033	16490314	11169780
33244961	24214825	28623807	25644383	22963930	19176817	15964153	11093799
33046548	30448989	28457951	25179220	22901451	19096132	15950948	11064180
1502198	28495886	28103482	26574964	22026501	19076633	15069467	10889531
32950210	31605779	28031268	24518035	21887497	18606182	14698760	10825379
30723318	31586043	27628529	24494745	21296093	17923483	12811592	10581396
30508607	31480324	27547496	24211691	21205279	17267664	12699766	10559418
30033547	31175277	27064247	24024899	21151937	16930369	12586455	10419565
29973907	31064865	26554014	23921954	21078357	16865686	12405514	10375632
29567584	30972626	26427884	23872493	20808436	16861111	11901228	9790747
29234141	2884249	26418276	23653272	19717274	16722244	11750774	11320258

9783838	30230123	7779096	26609150	15148564	7585136	27596289	21806388
9398650	24421289	18552399	22506971	26903621	22481050	18499199	21299752
7861176	28139629	21554332	15545018	11347517	9285967	16537431	20461808
7802105	10578237	28744152	16125912	25646431	21083670	15588620	20102619
7891851	25656446	16633151	30726715	12630565	11707631	15545018	19827313
7912635	24946437	10889531	18444252	17250608	10581482	20230764	19740369
8015373	30539268	25862379	21078357	10549997	16014750	7865100	19494806
1478653	28727685	26123485	19715710	11134671	11064180	31885928	18781857
1359373	26418276	31923430	25454123	28623807	19779799	27490263	18704100
1515577	31559529	11373265	18504048	19443134	27624598	27287604	18690118
30033547	31011876	10871694	27174576	22342427	27064247	25545355	18690117
23032071	30685272	25035107	30192917	17928119	28300812	25526961	18434921
19450132	22551036	21084795	22408582	12401557	26288297	24444411	17654295
29362512	26041607	28706191	23504072	24573277	32947183	23941313	17526637
18070248	29030974	21354763	25644383	15845322	24273683	22342427	17508996
28182634	26755638	15193761	9620058	16573578	31087723	17427187	17372541
16818870	14685824	14570538	12215232	32371614	10078062	14624805	15370155

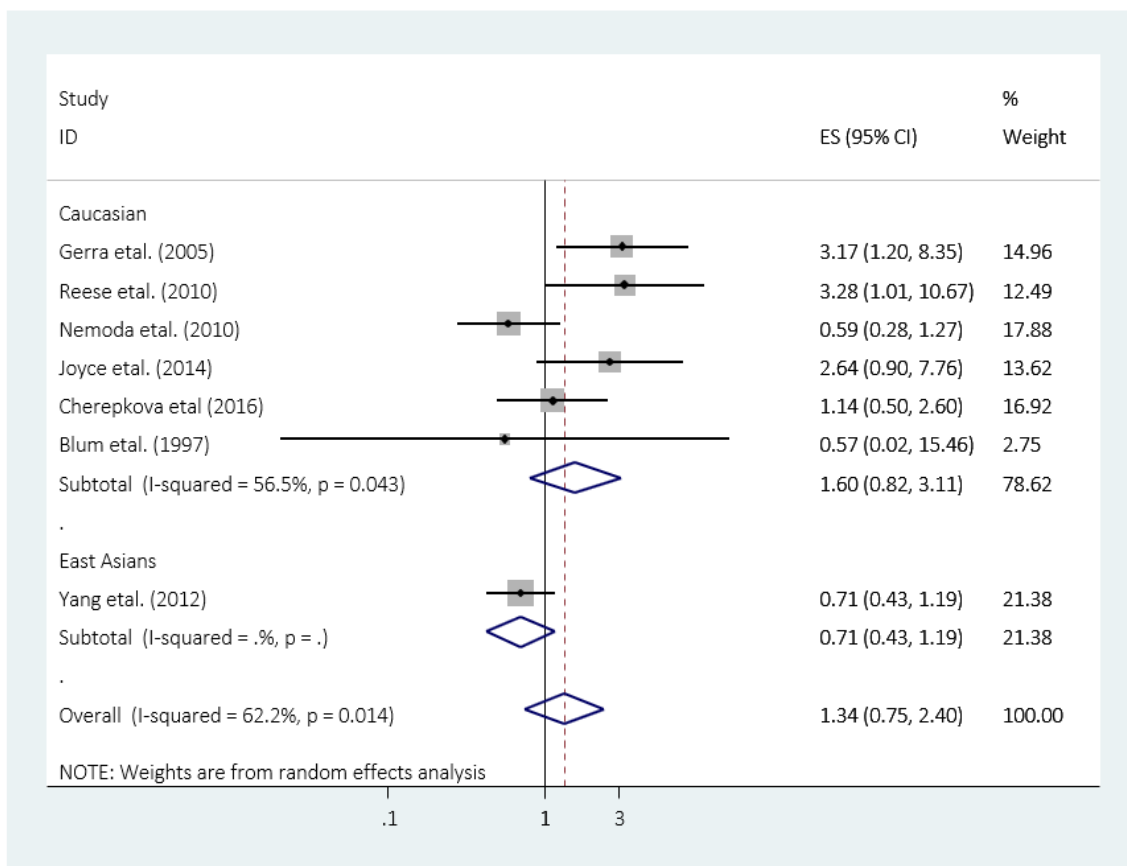
**Πίνακας 21:** Απορριφθείσες μελέτες από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού rs28363170 και των διαταραχών κατάχρησης ουσιών.

## Β. ΛΟΙΠΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ (ΔΠ - PD)

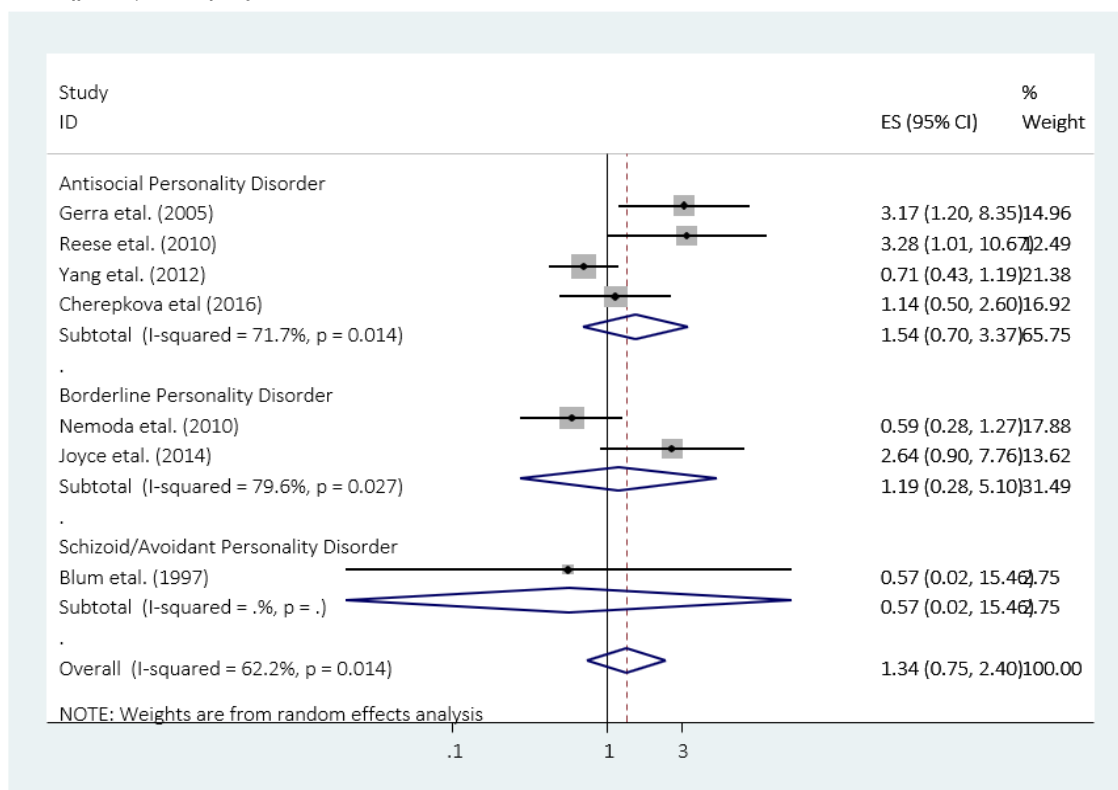
### ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ



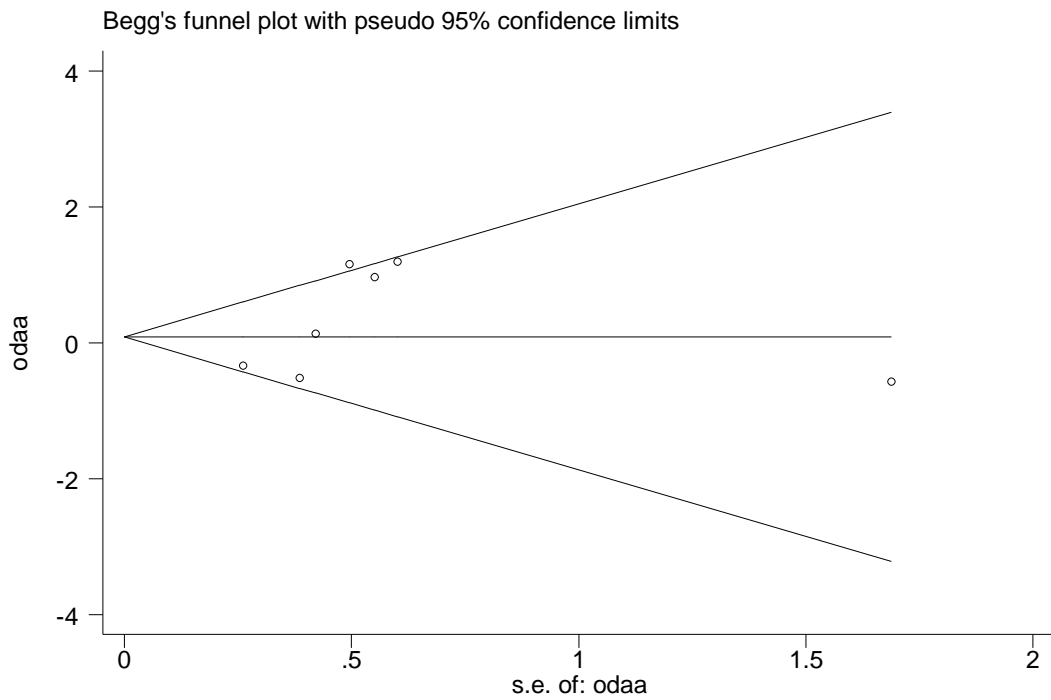
**Εικόνα 30:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΠ βάσει του υπολειπόμενου μοντέλου κληρονομικότητας.



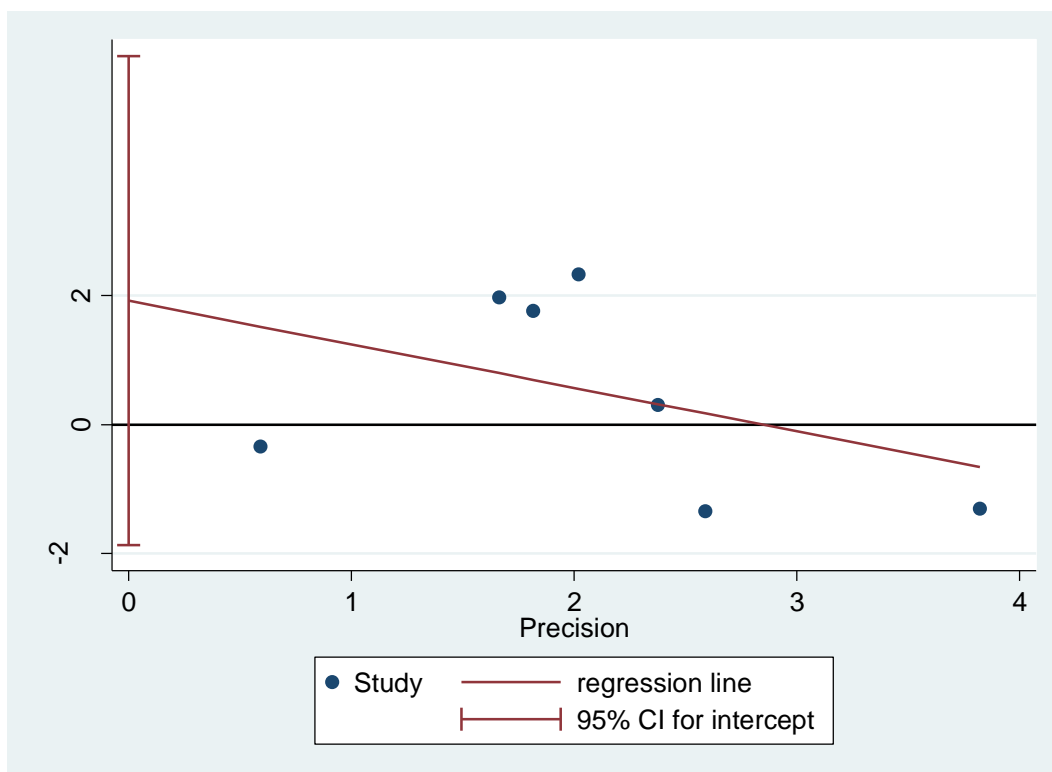
**Εικόνα 31:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΠ ανά φυλή βάσει του υπολειπόμενου μοντέλου κληρονομικότητας.



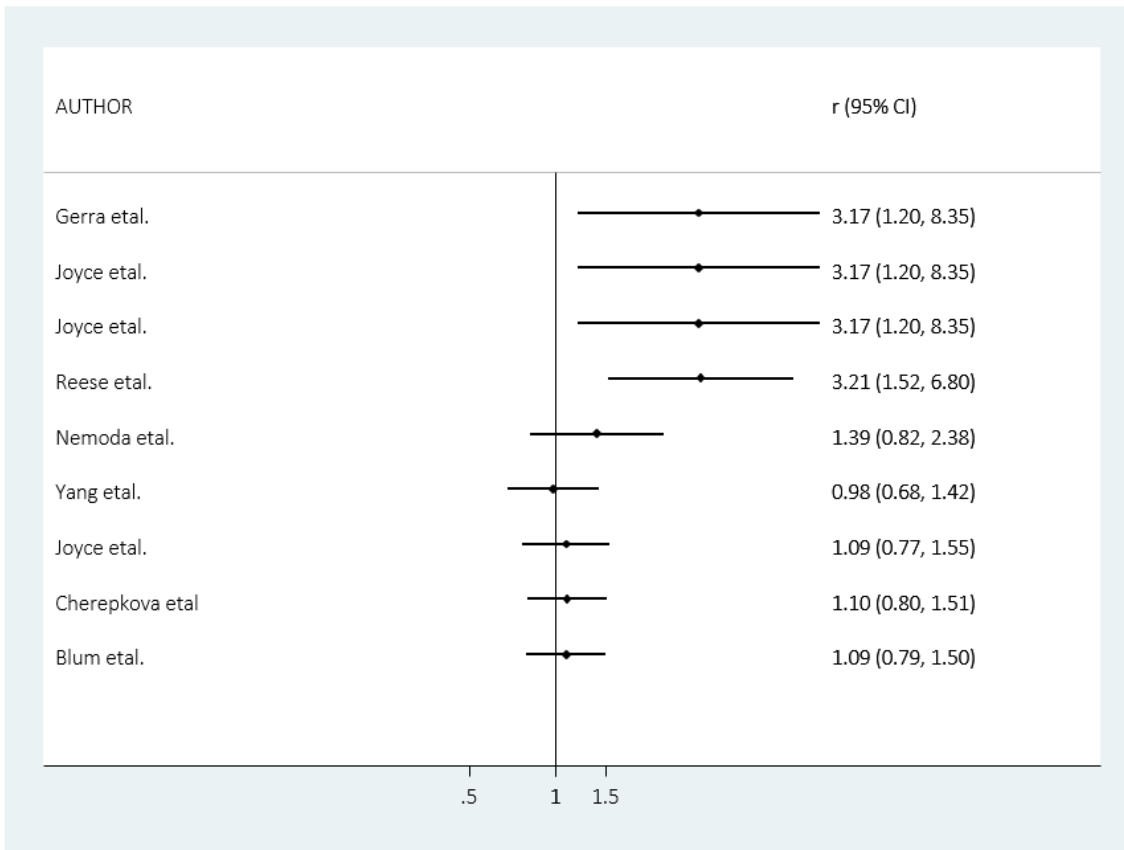
**Εικόνα 32:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΠ ανά διαταραχή βάσει του υπολειπόμενου μοντέλου κληρονομικότητας



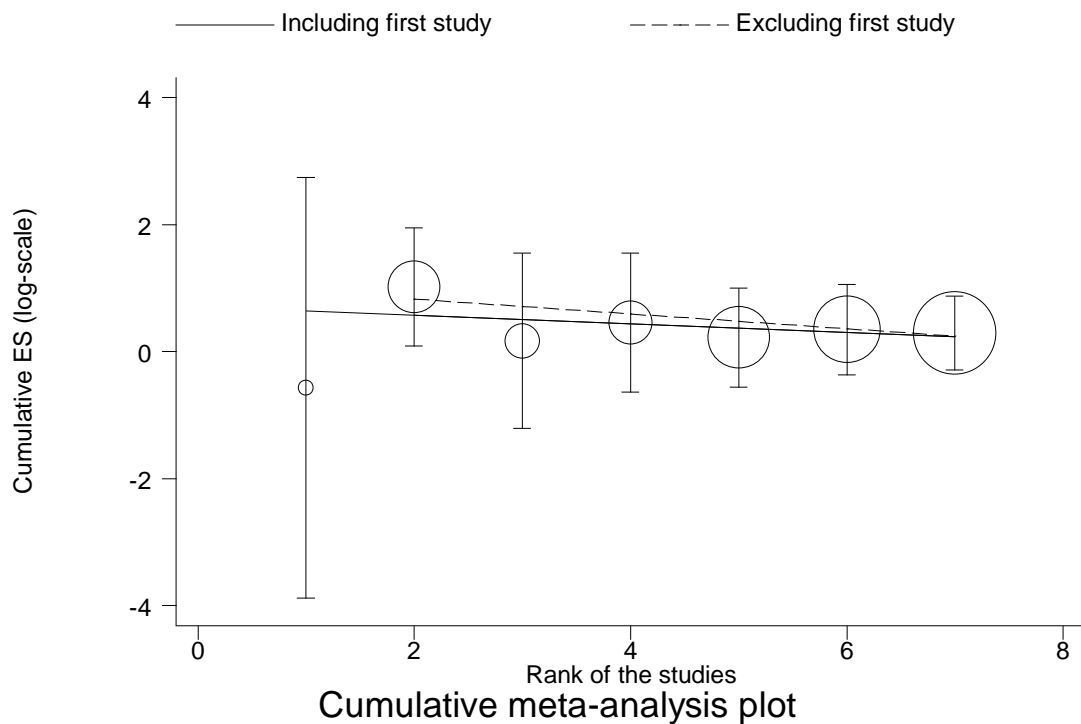
**Εικόνα 33:** Το funnel plot από το τεστ των Begg & Mazumdar



**Εικόνα 34:** Το διάγραμμα από το τεστ των Egger & συνεργατών.

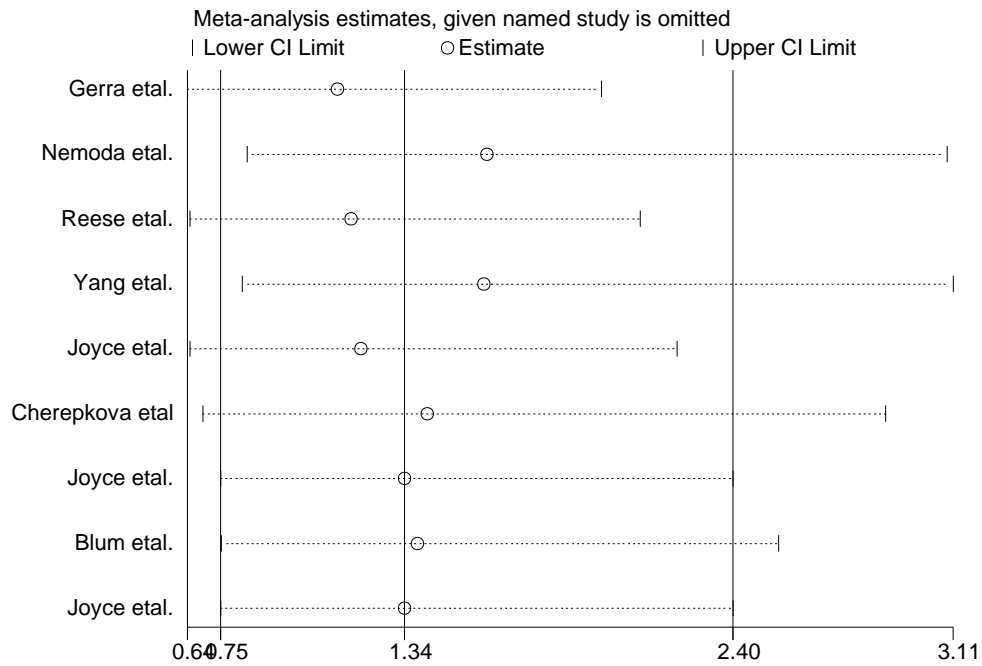


**Εικόνα 34:** Το funnel plot της αθροιστικής μετα-ανάλυσης του πολυμορφισμού rs28363170 με τις ΔΠ.



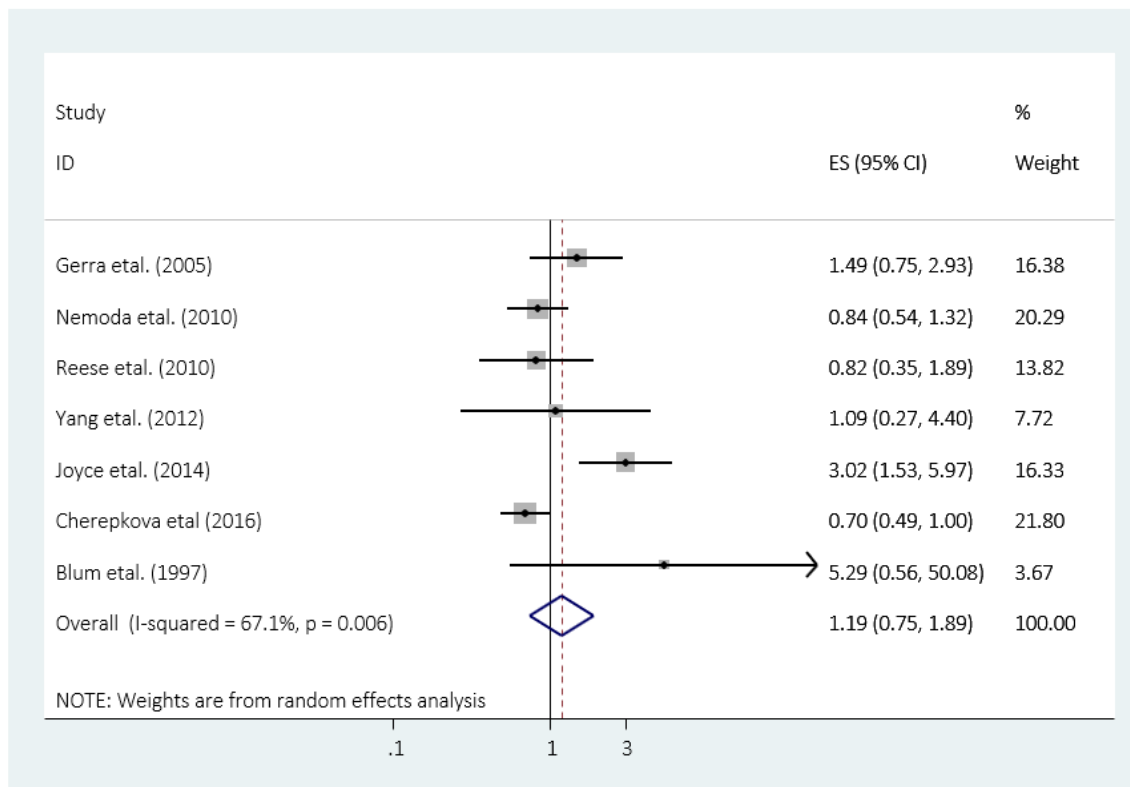
**Εικόνα 35:** Το funnel plot της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει από την εντολή «metatrend» για τον πολυμορφισμό rs28363170 με τις ΔΠ.



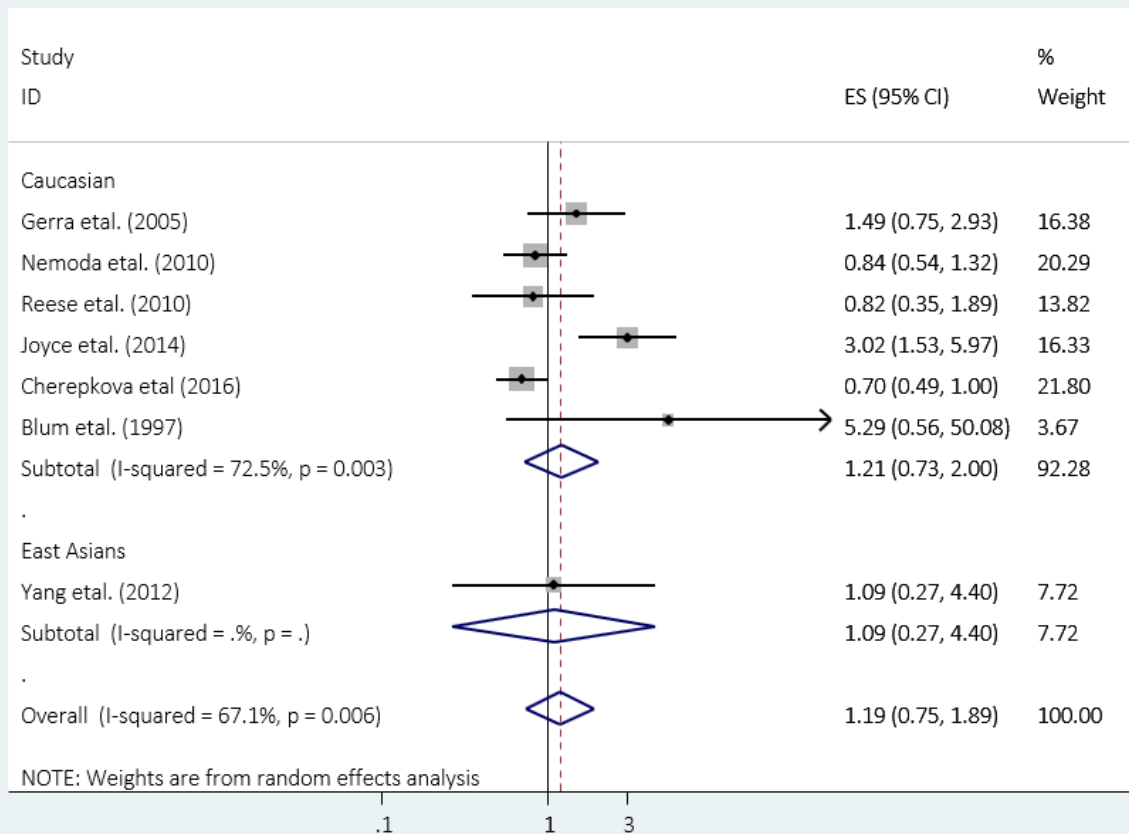


**Εικόνα 36:** Το funnel plot της αφαιρετικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει για τον πολυμορφισμό rs28363170 με τις ΔΠ.

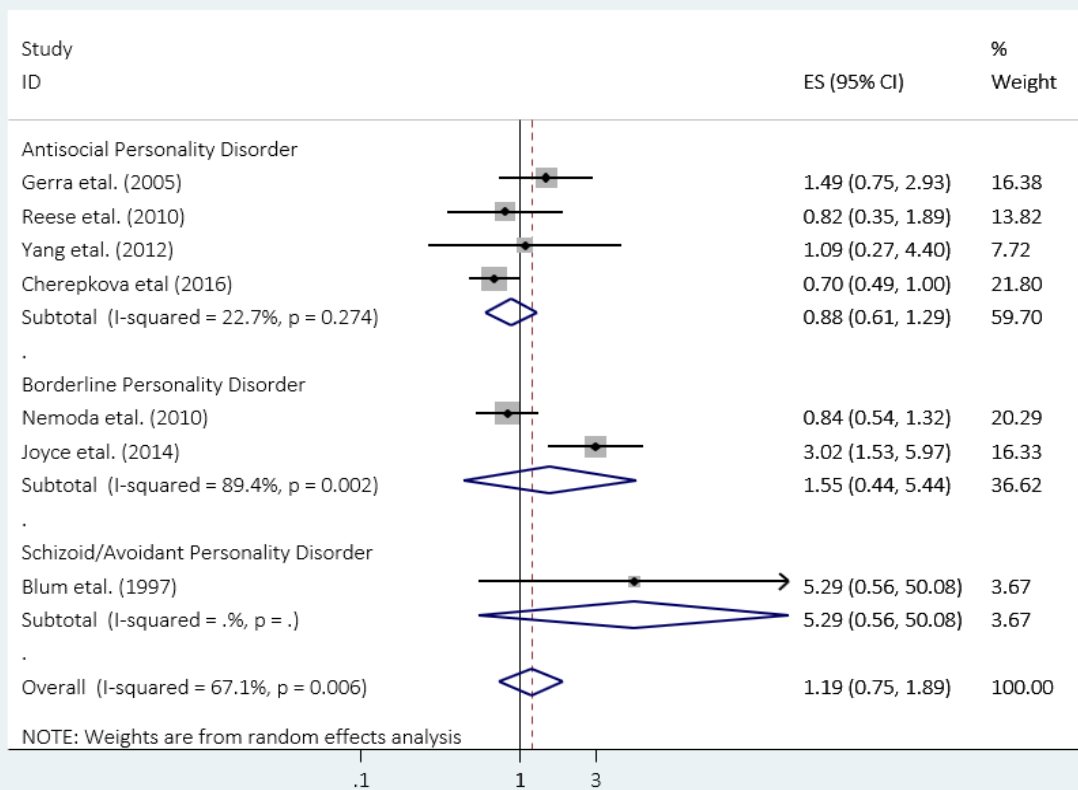
### ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ



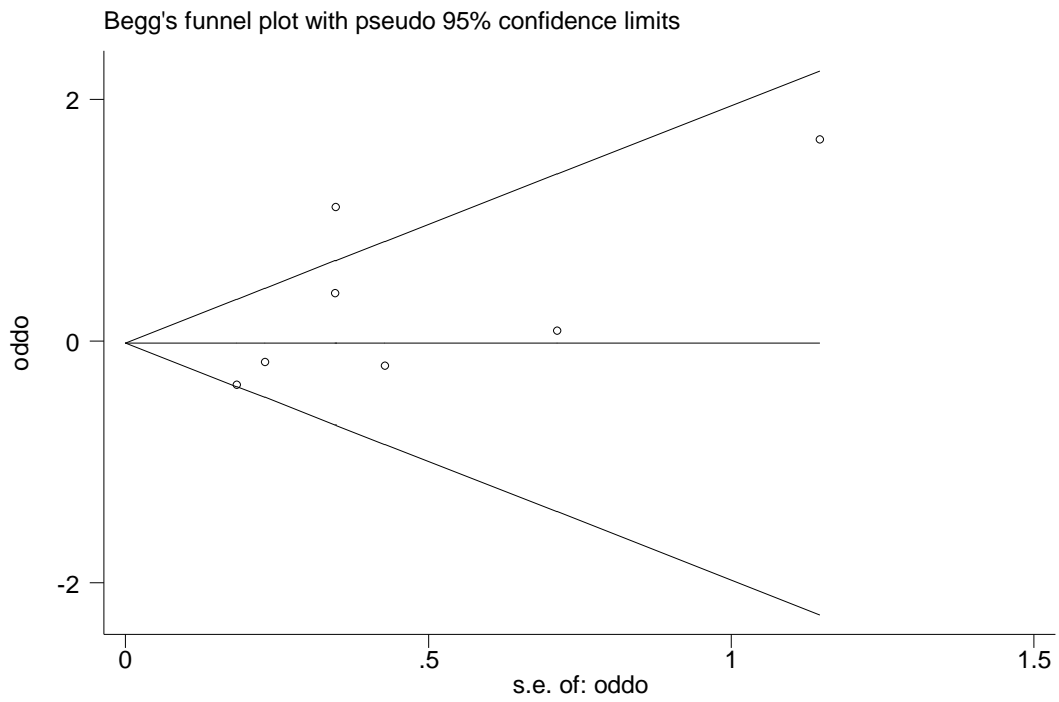
**Εικόνα 37:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΠ βάσει του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας.



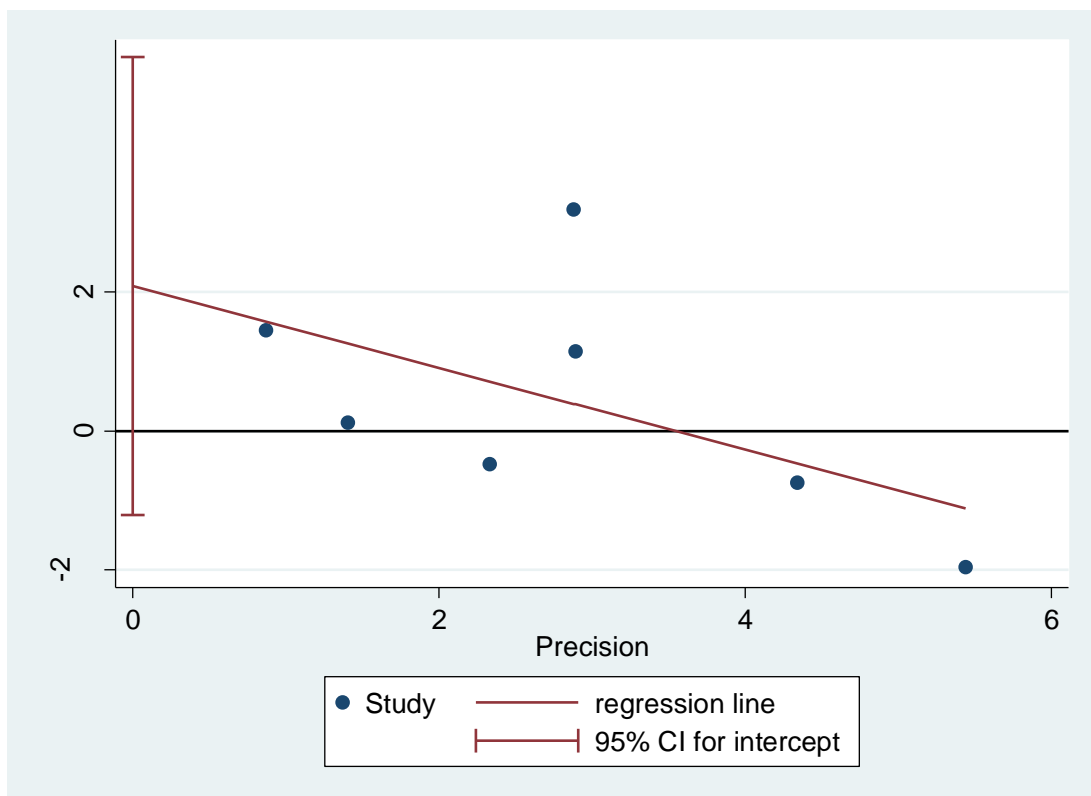
**Εικόνα 38:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 ανά φυλή και των ΔΠ βάσει του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας.



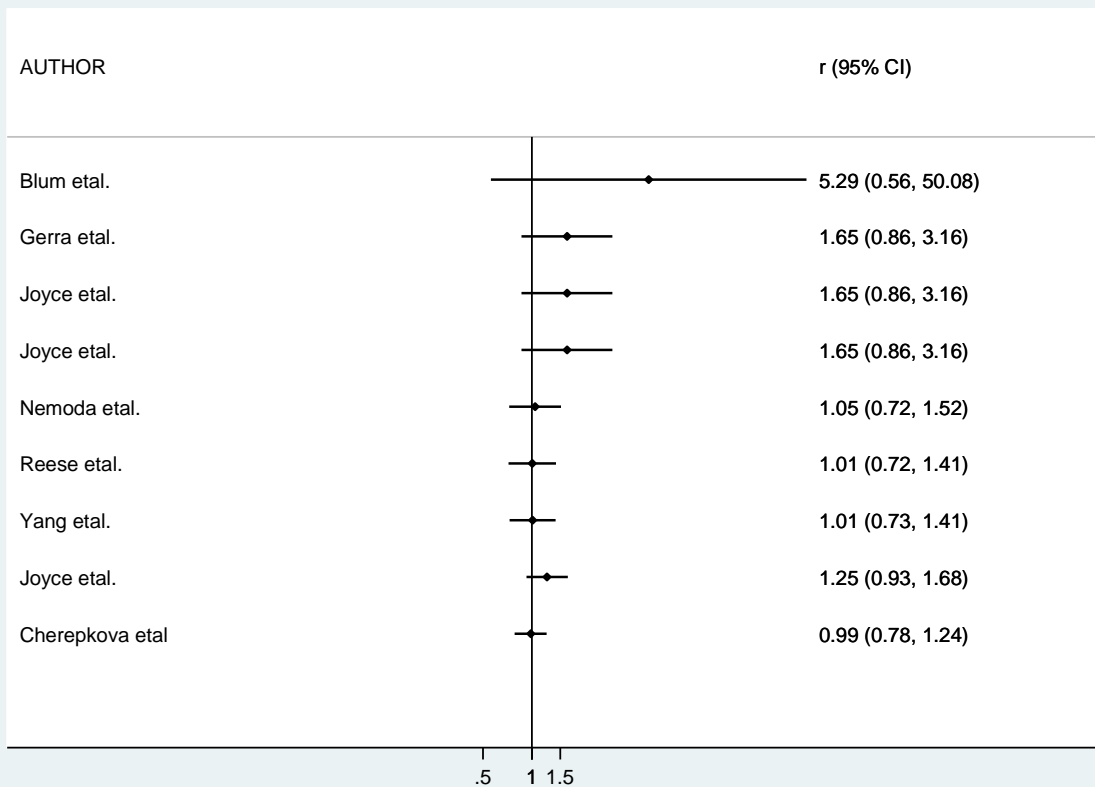
**Εικόνα 39:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 ανά φυλή και των ΔΠ βάσει του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας.



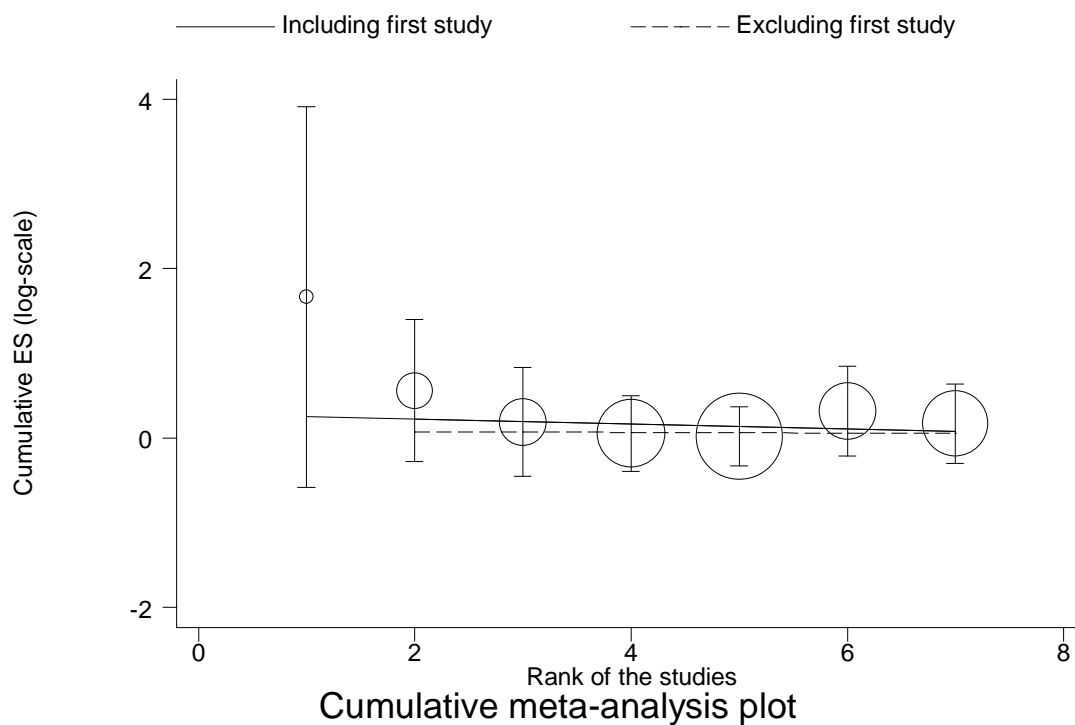
**Εικόνα 40:** Το funnel plot από το τεστ των Begg & Mazumdar



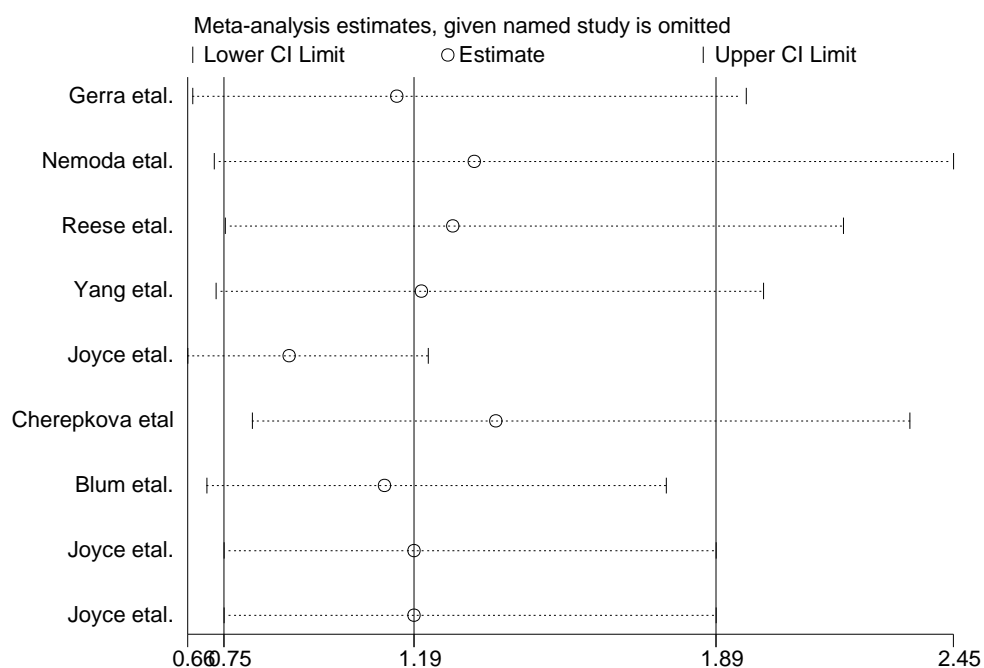
**Εικόνα 41:** Το διάγραμμα από το τεστ των Egger & συνεργατών.



**Εικόνα 42:** Το funnel plot της αθροιστικής μετα-ανάλυσης του πολυμορφισμού rs28363170 με τις ΔΠ.



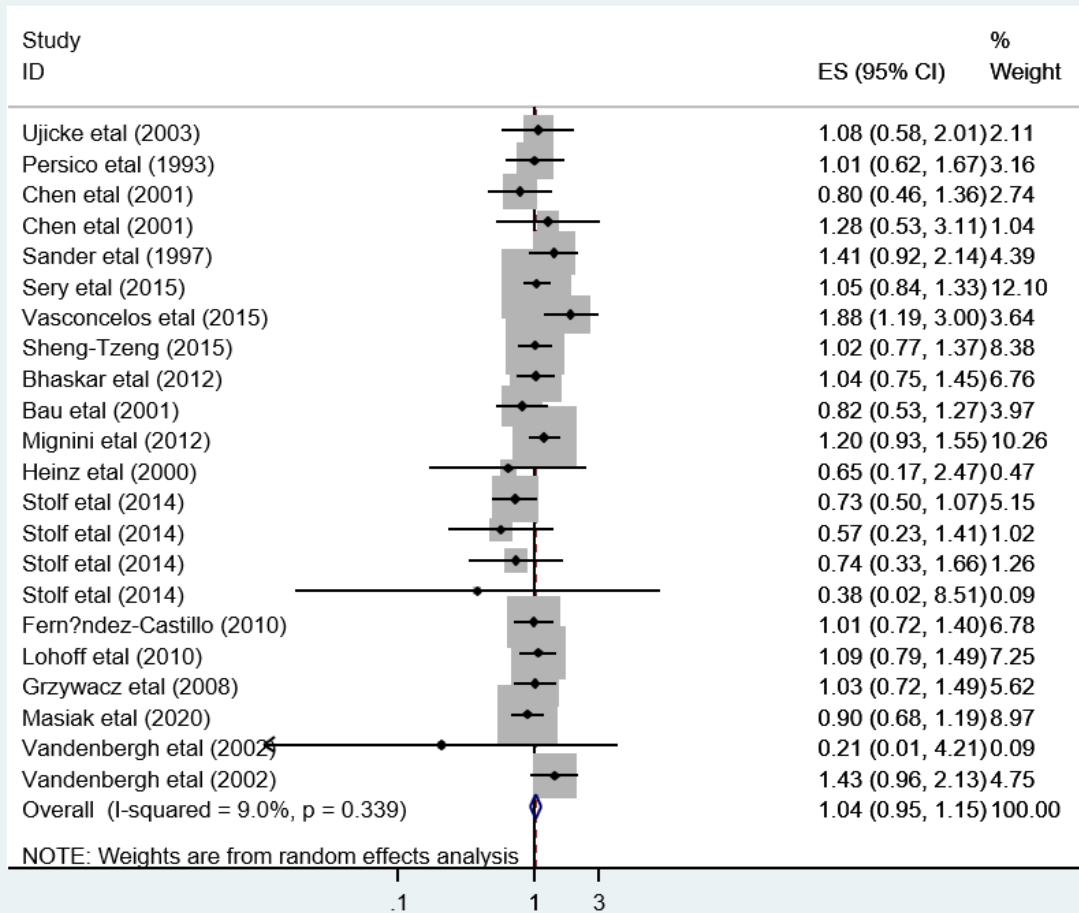
**Εικόνα 43:** Το funnel plot της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει από την εντολή «metatrend» για τον πολυμορφισμό rs28363170 με τις ΔΠ.



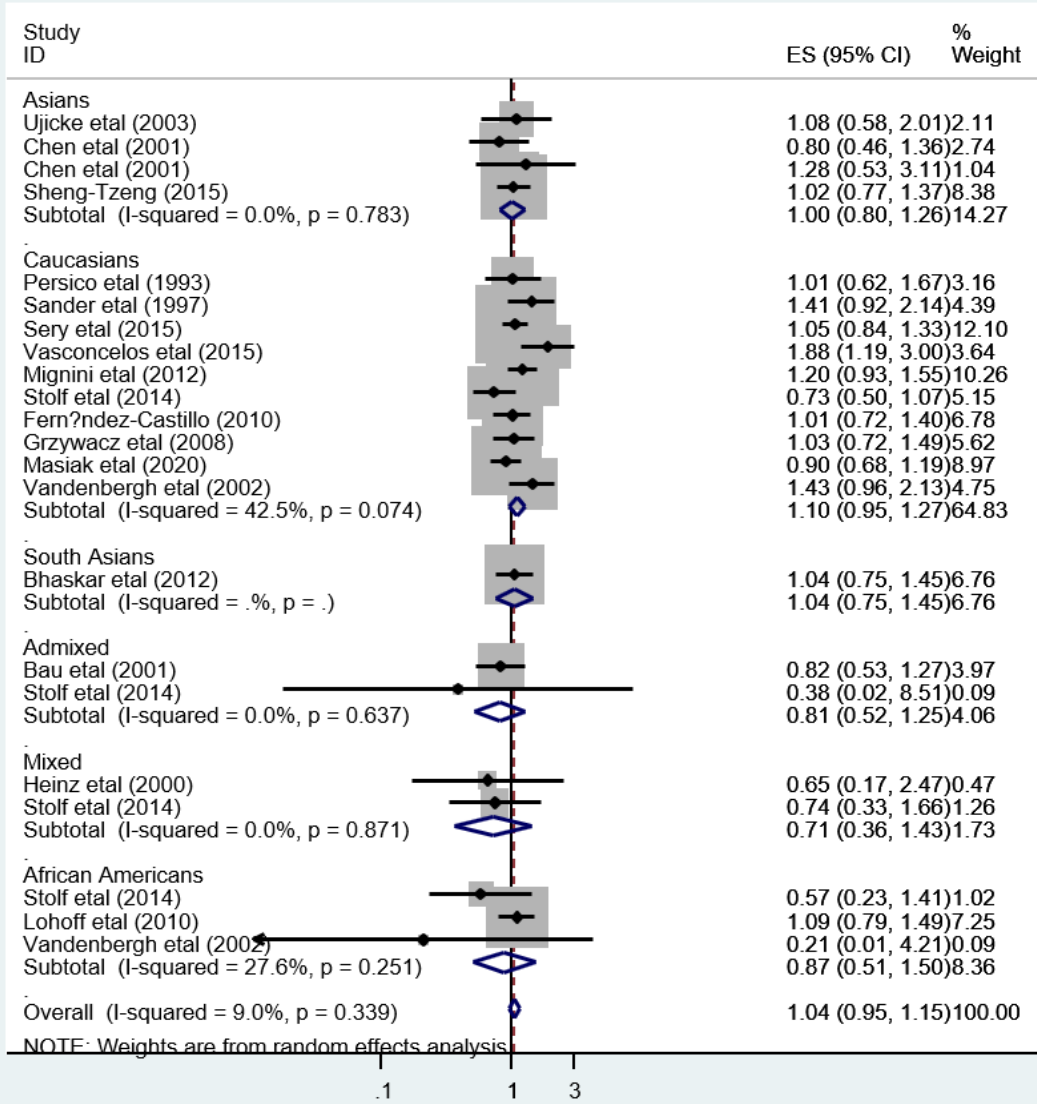
**Εικόνα 44:** Το funnel plot της αφαιρετικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει για τον πολυμορφισμό rs28363170 με τις ΔΠ.

## **Σ. ΛΟΙΠΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ (ΔΚΟ – SUD)**

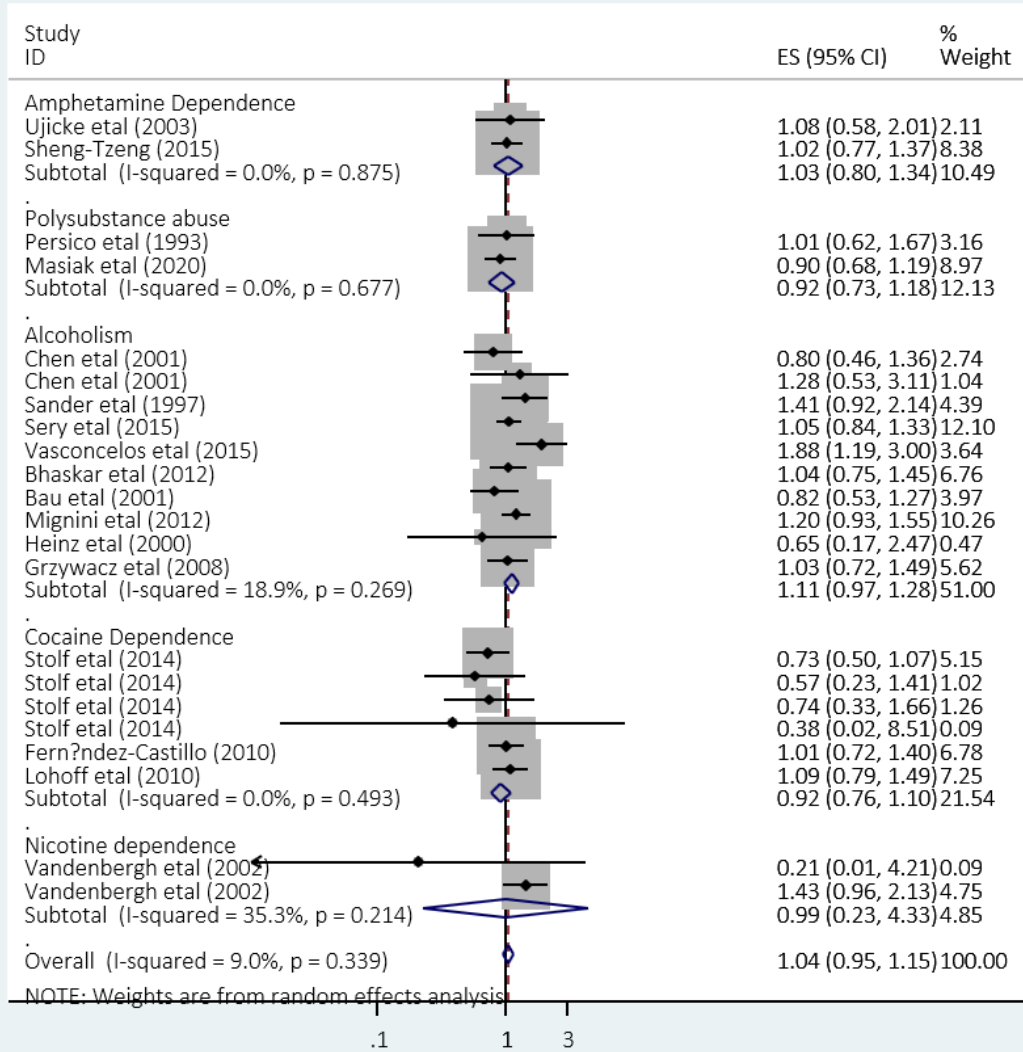
### **ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΑΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ**



**Εικόνα 45:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ βάσει του συνεπικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.

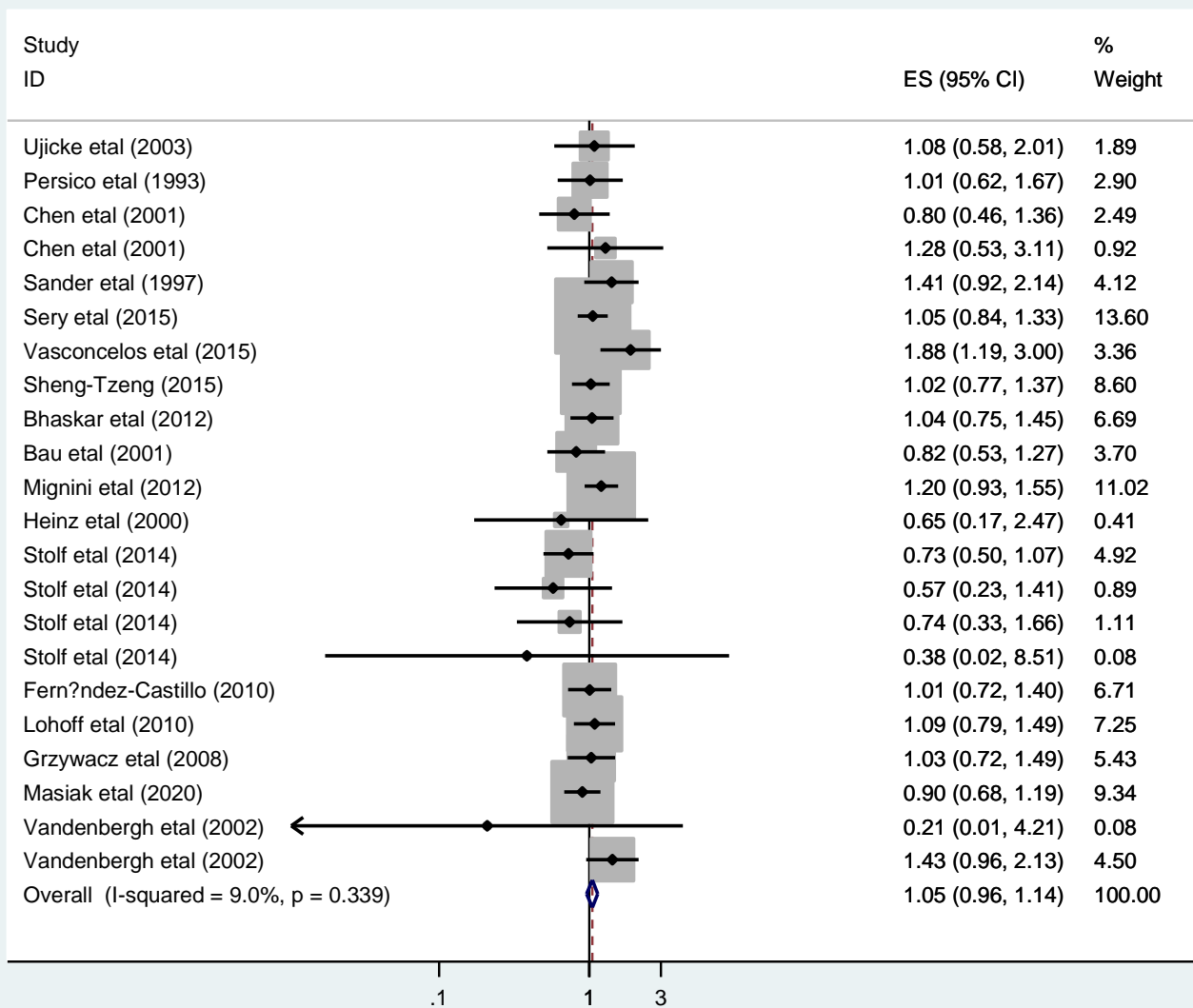


**Εικόνα 46:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ ανά φυλή βάσει του συνεπικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.

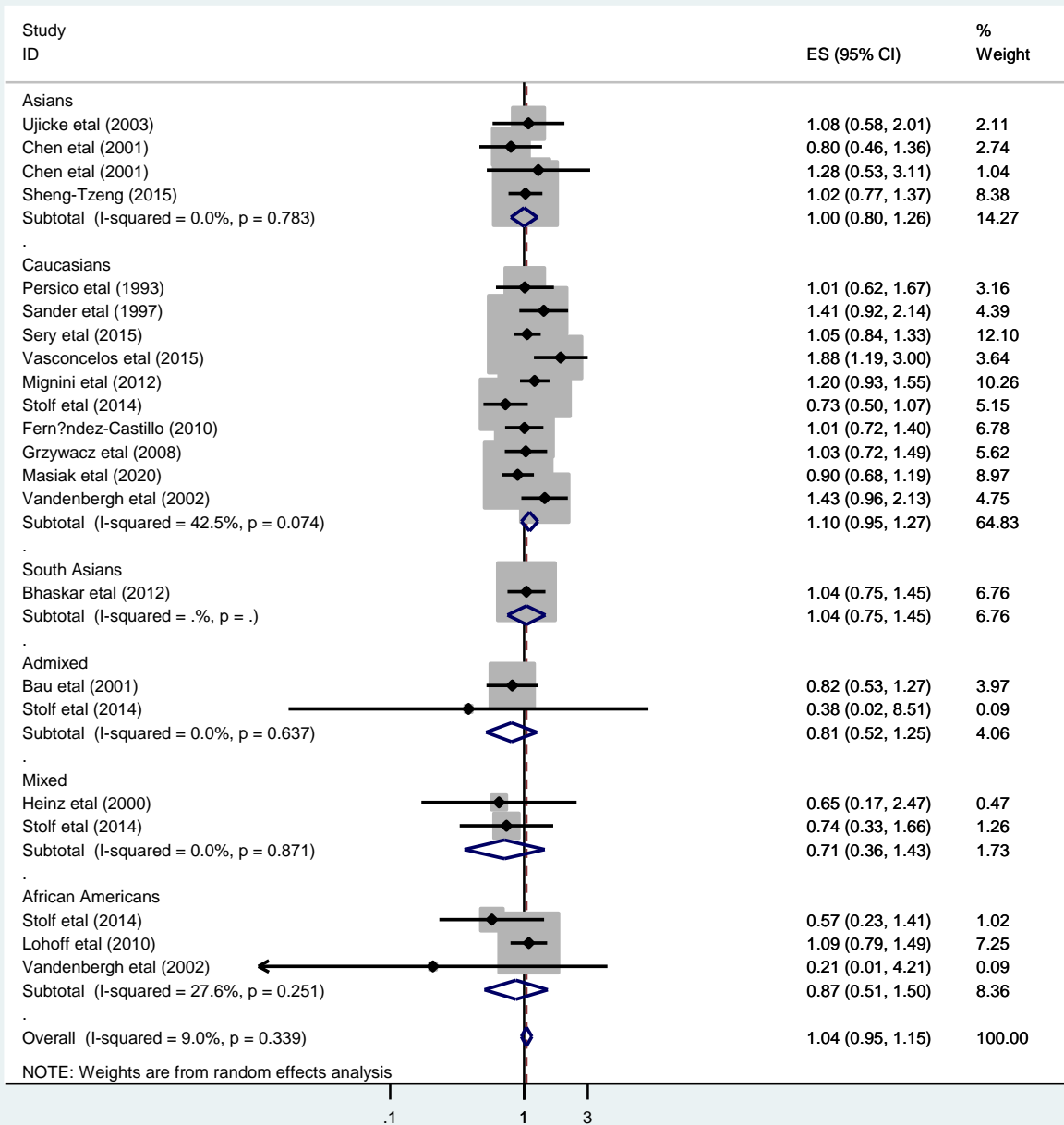


**Εικόνα 47:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ ανά καταχρώμενη ουσία βάσει του συνεπικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.

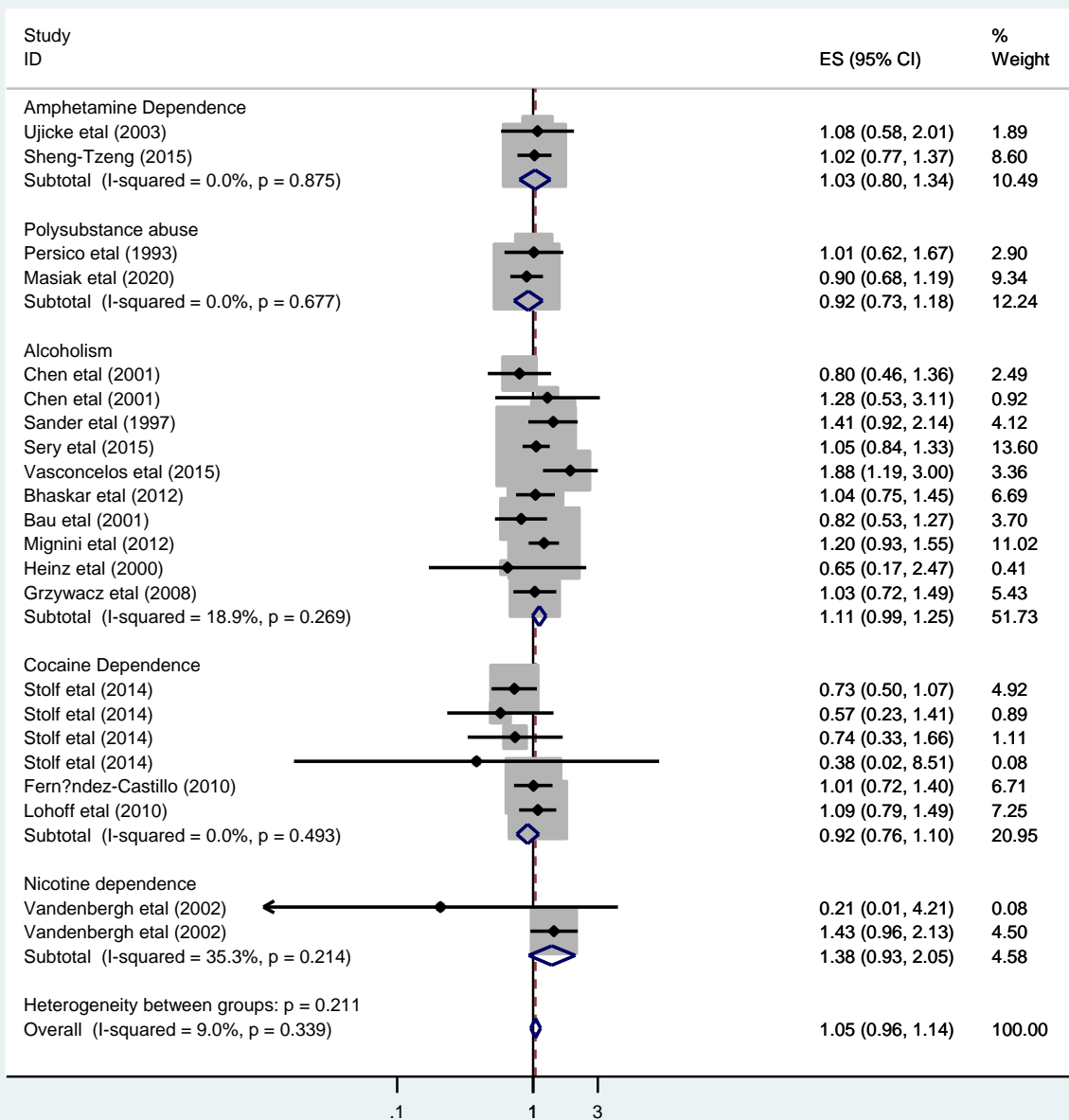




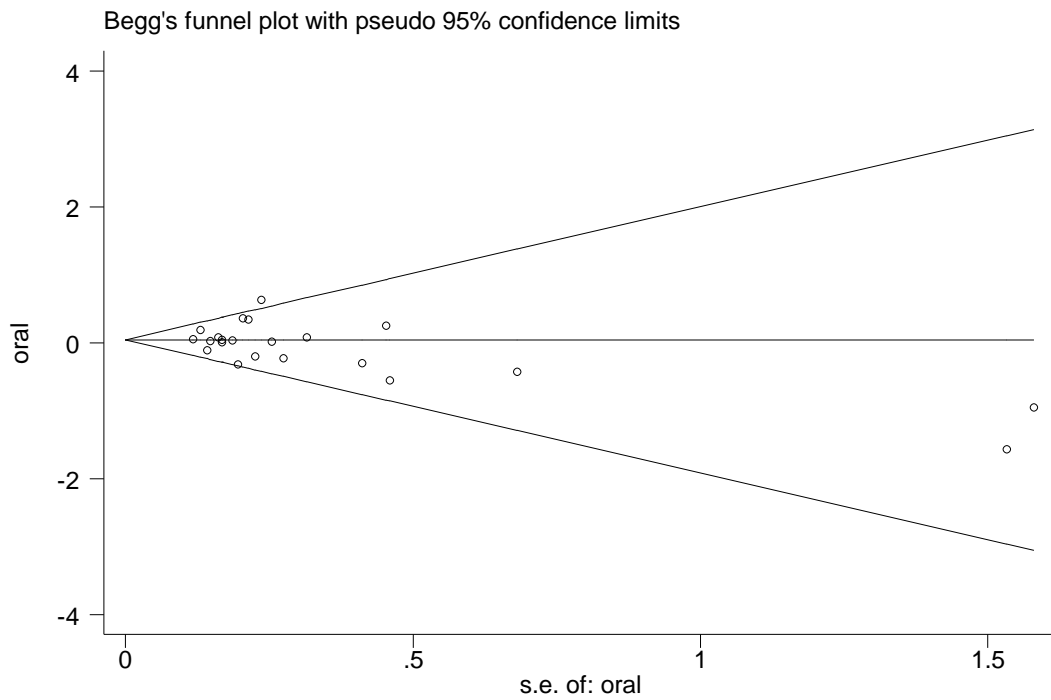
**Εικόνα 48:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ βάσει του συνεπικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου σταθερών επιδράσεων



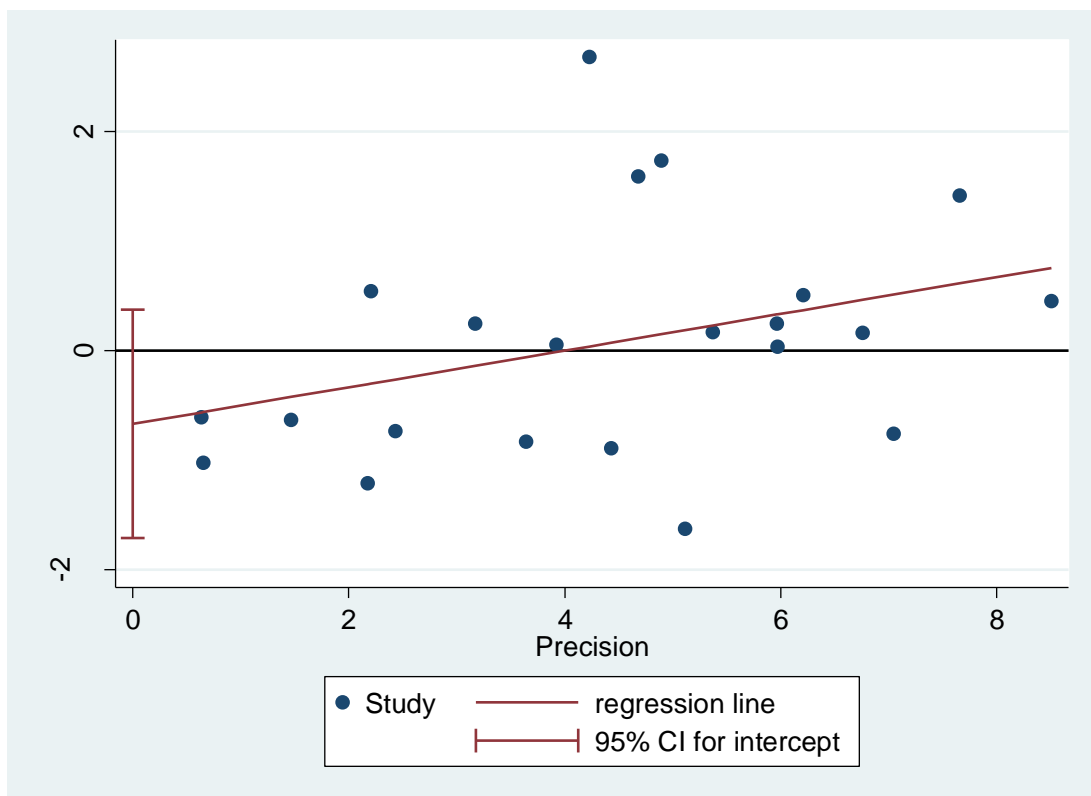
**Εικόνα 49:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ ανά φυλή βάσει του συνεπικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου σταθερών επιδράσεων



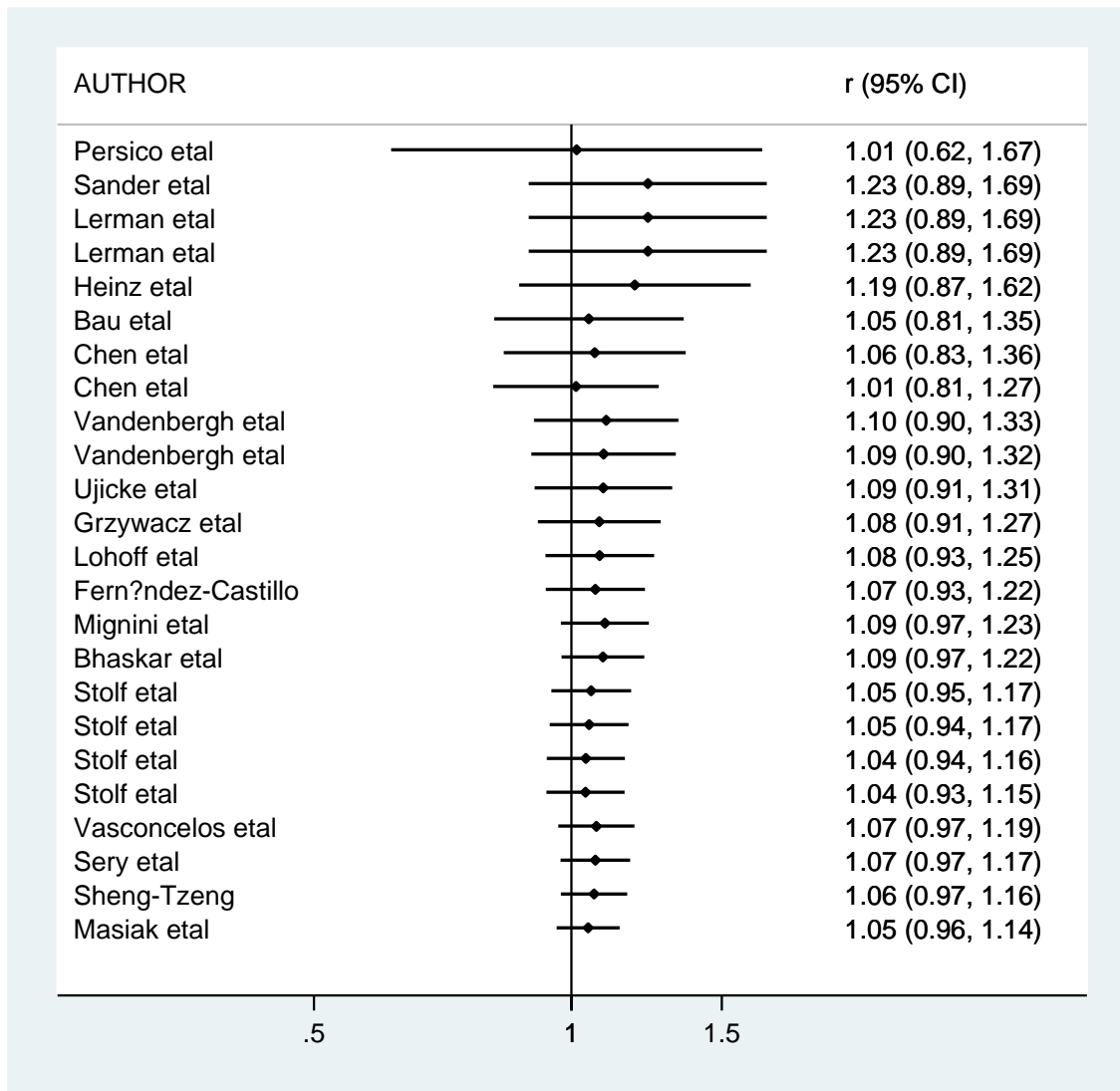
**Εικόνα 50:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ ανά καταχρώμενη ουσία βάσει του συνεπικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου σταθερών επιδράσεων.



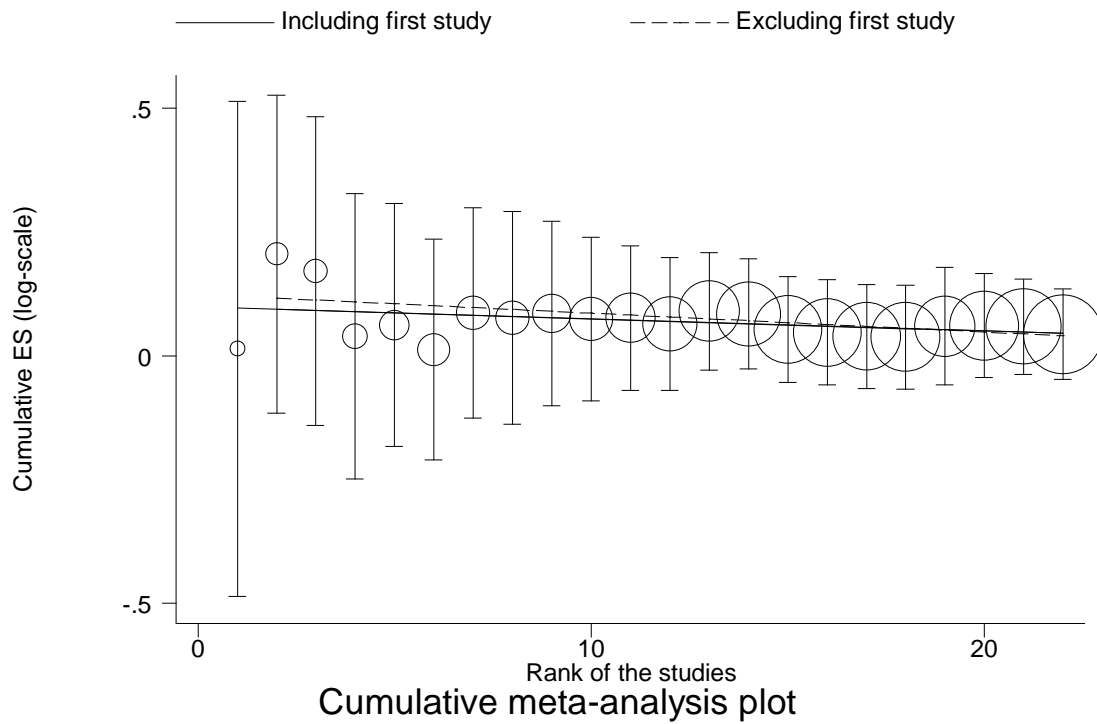
**Εικόνα 51:** Το funnel plot από το τεστ των Begg & Mazumdar



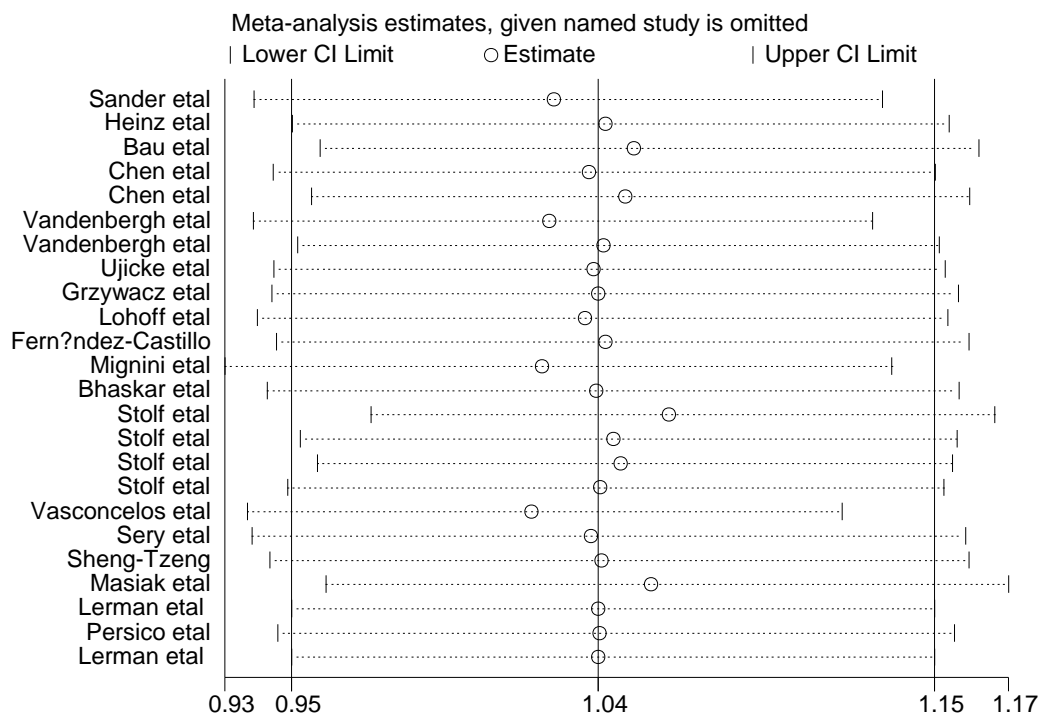
**Εικόνα 52:** Το διάγραμμα από το τεστ των Egger & συνεργατών.



**Εικόνα 53:** Το funnel plot της αθροιστικής μετα-ανάλυσης του πολυμορφισμού rs28363170 με τις ΔΚΟ.

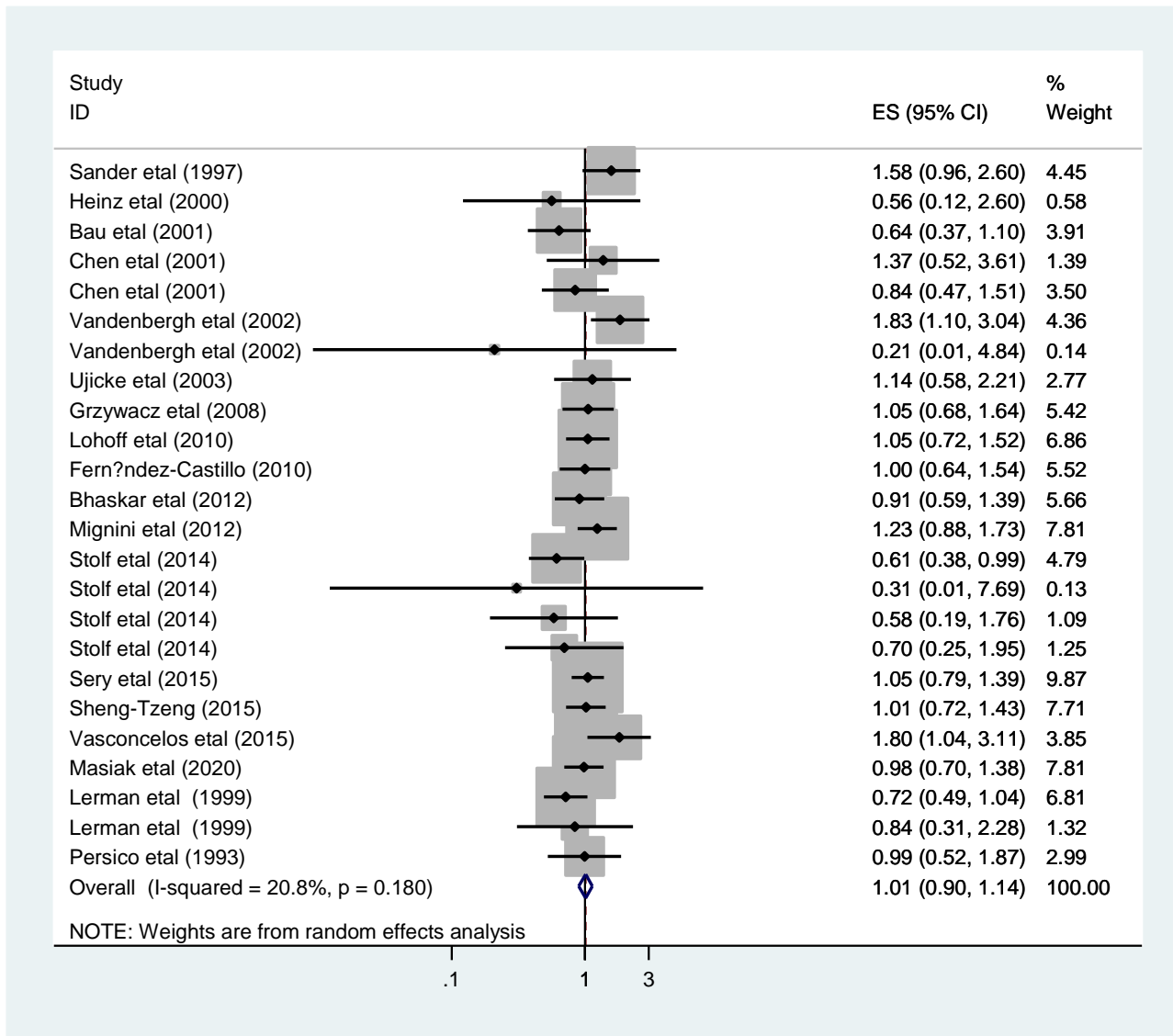


**Εικόνα 54:** Το funnel plot της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει από την εντολή «metatrend» για τον πολυμορφισμό rs28363170 με τις ΔΚΟ.

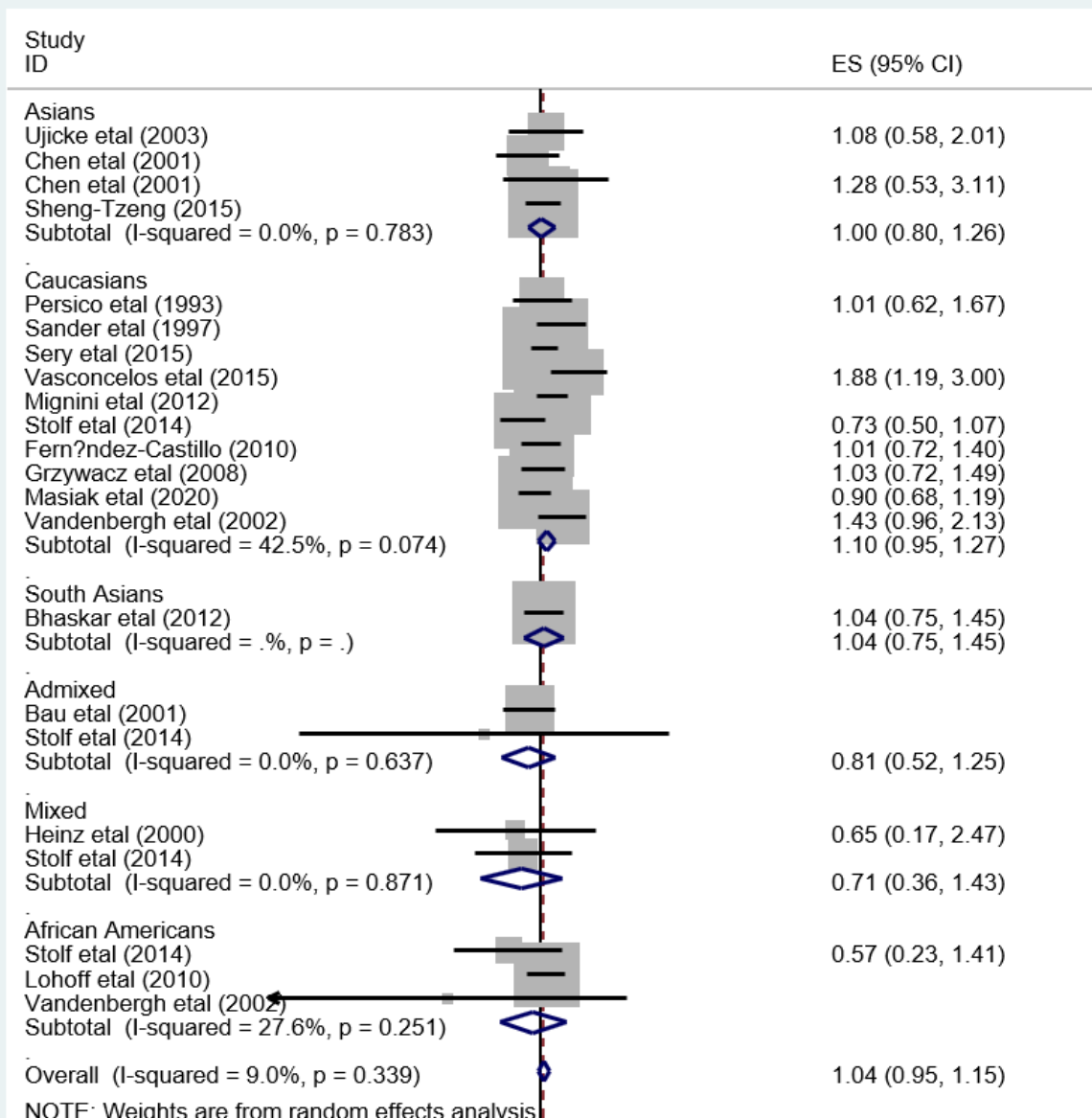


**Εικόνα 55:** Το funnel plot της αφαιρετικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει για τον πολυμορφισμό rs28363170 με τις ΔΚΟ.

## ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ

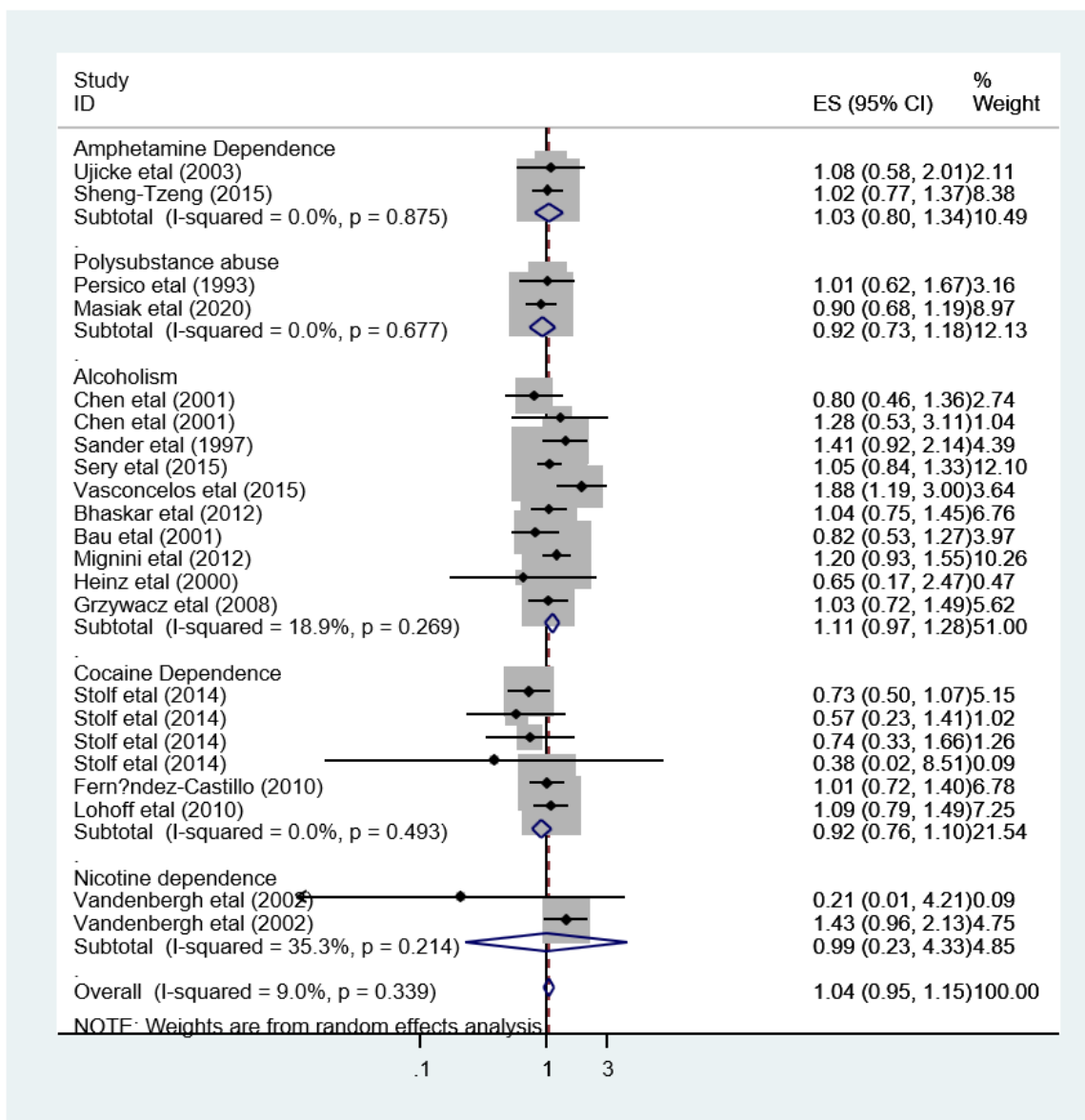


**Εικόνα 56:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ βάσει του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.

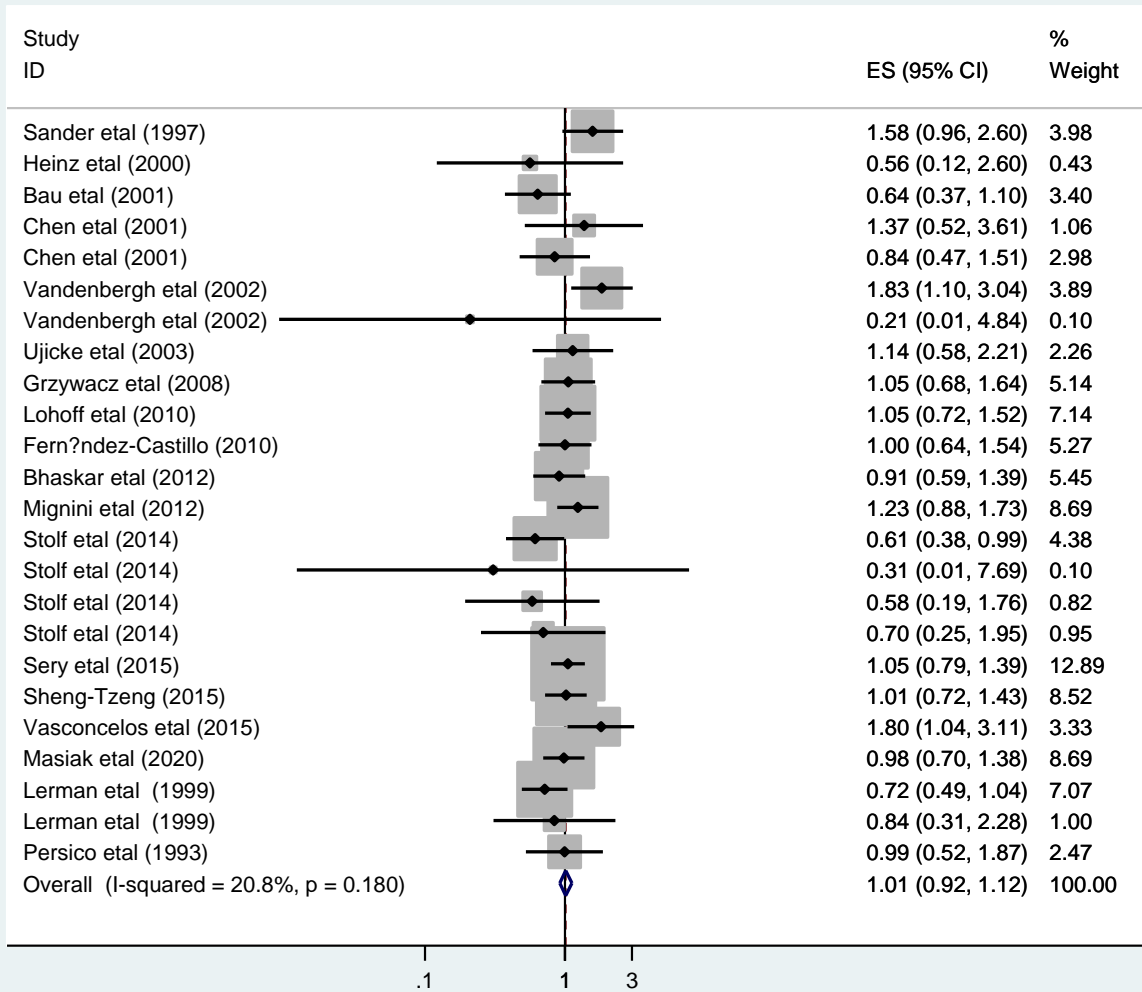


**Εικόνα 57:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ ανά φυλή βάσει του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων

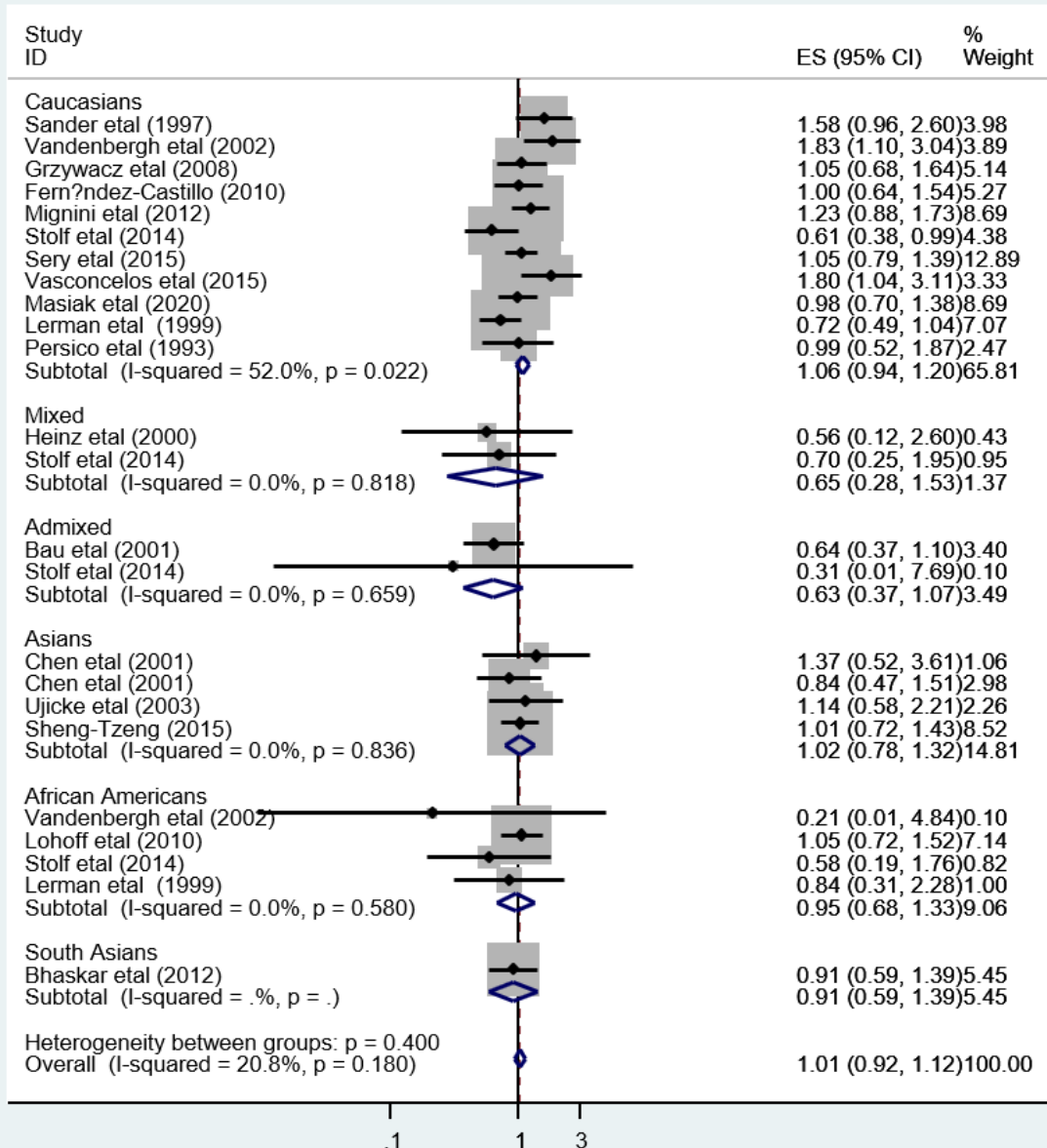




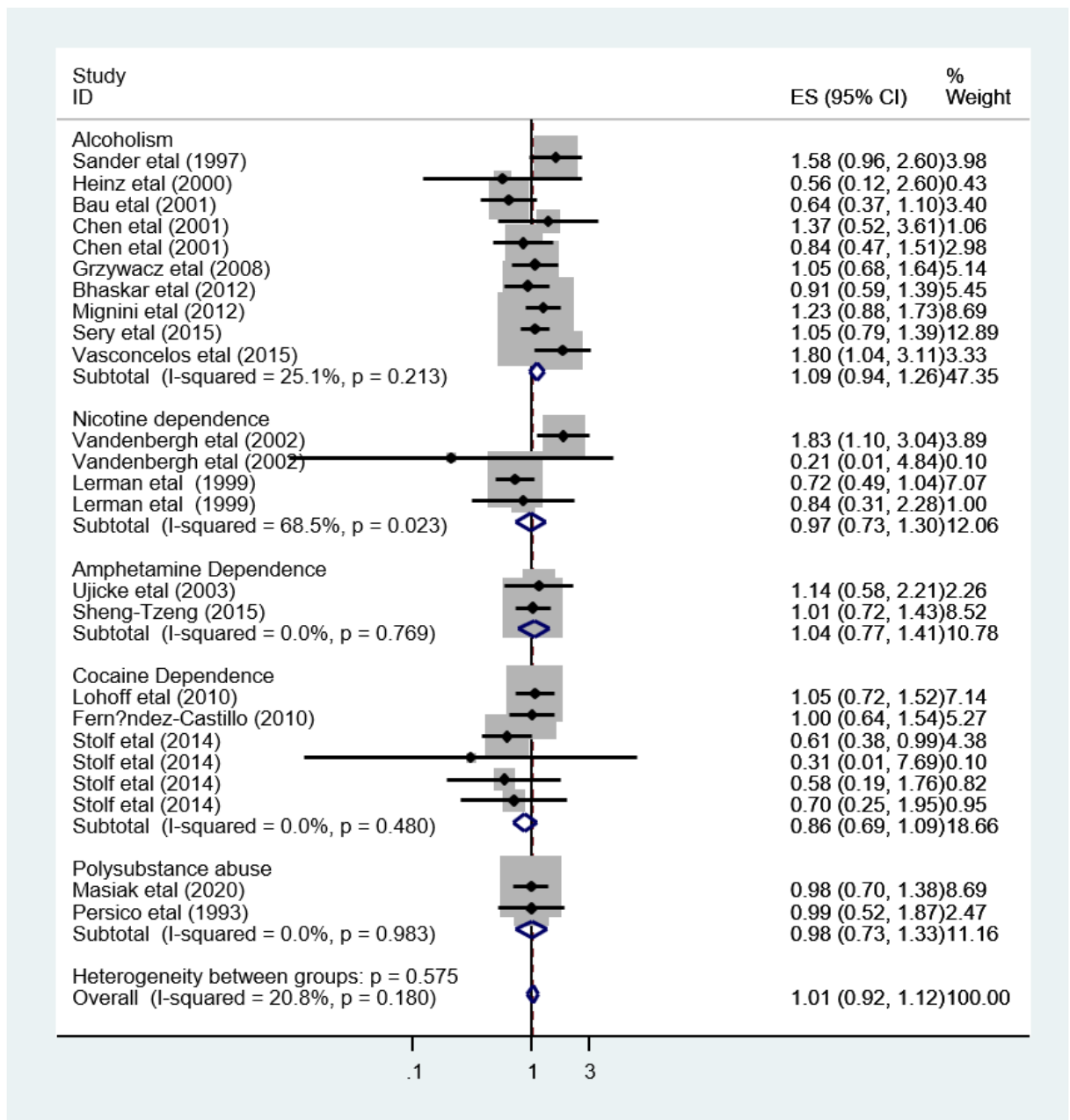
**Εικόνα 58:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ ανά καταχρώμενη ουσία βάσει του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων.



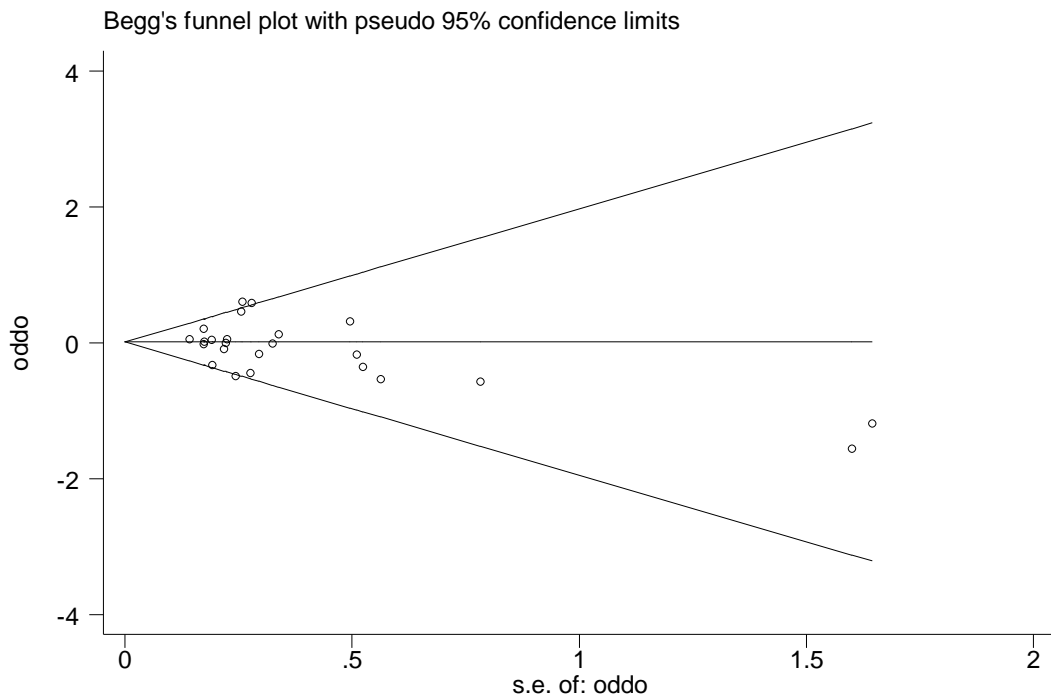
**Εικόνα 59:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ βάσει του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου σταθερών επιδράσεων.



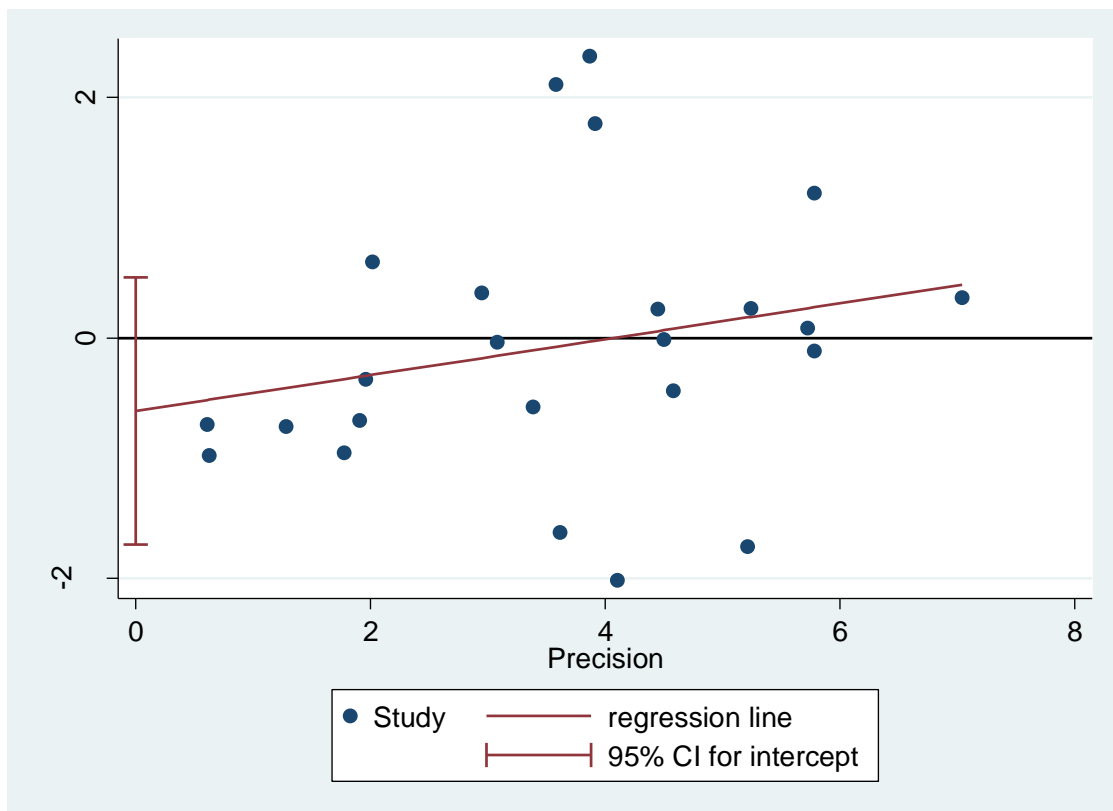
**Εικόνα 60:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ ανά φυλή βάσει του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου σταθερών επιδράσεων



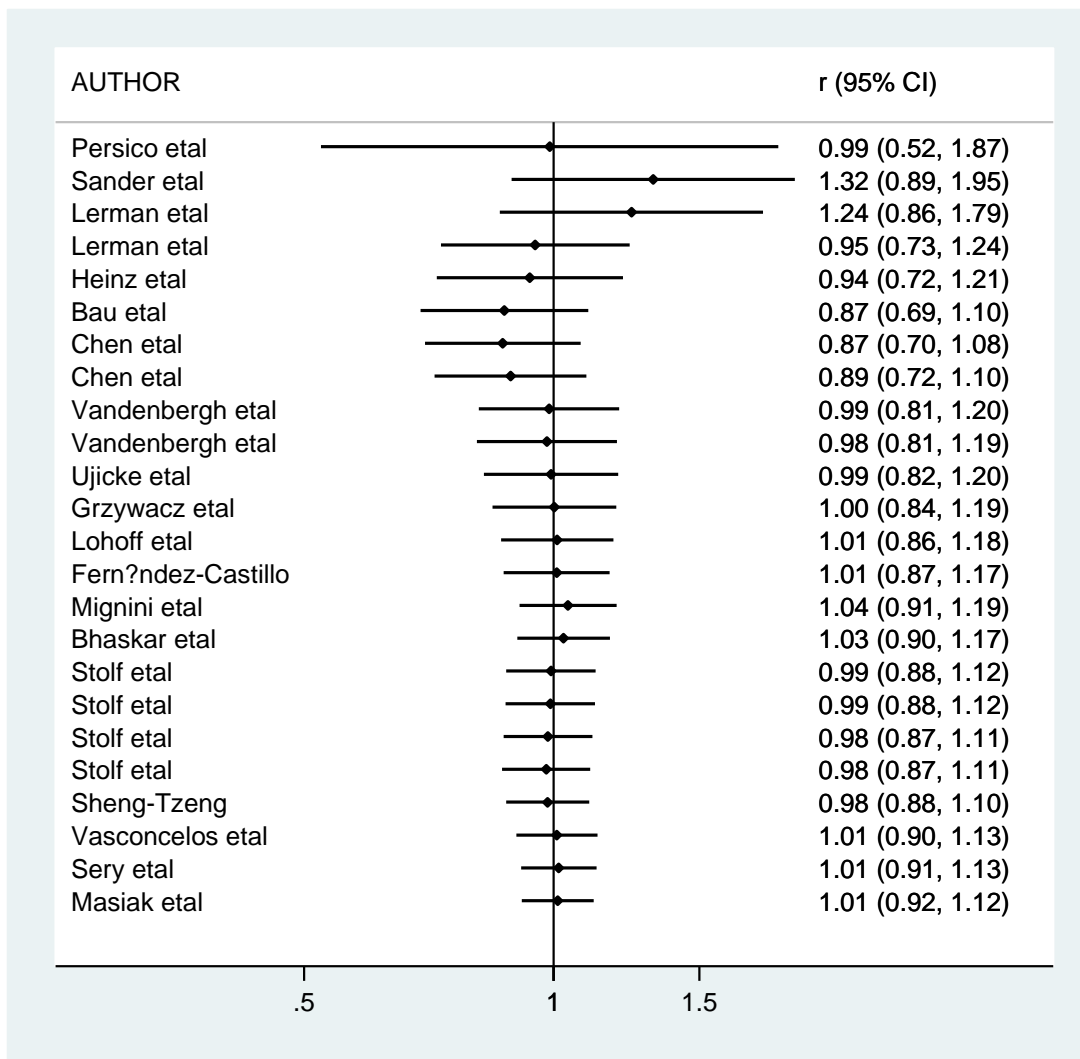
**Εικόνα 61:** Το forest plot της μετα-ανάλυσης από τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του γονιδίου rs28363170 και των ΔΚΟ ανά καταχρώμενη ουσία βάσει του επικρατούς μοντέλου κληρονομικότητας και του μοντέλου σταθερών επιδράσεων.



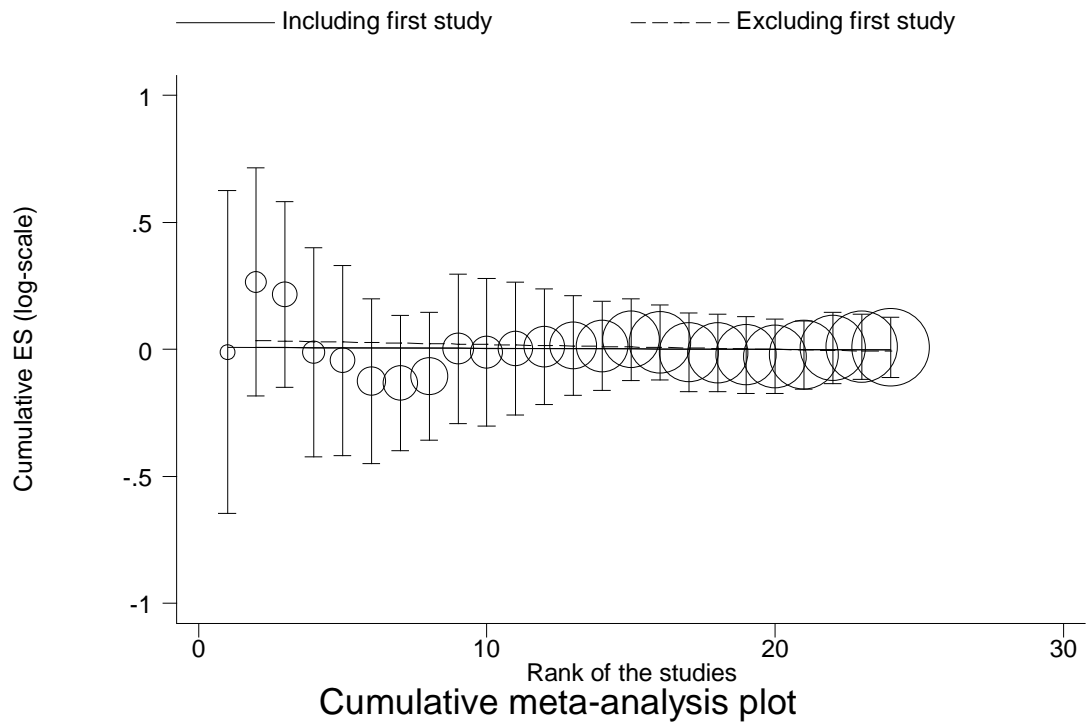
**Εικόνα 62:** Το funnel plot από το τεστ των Begg & Mazumdar



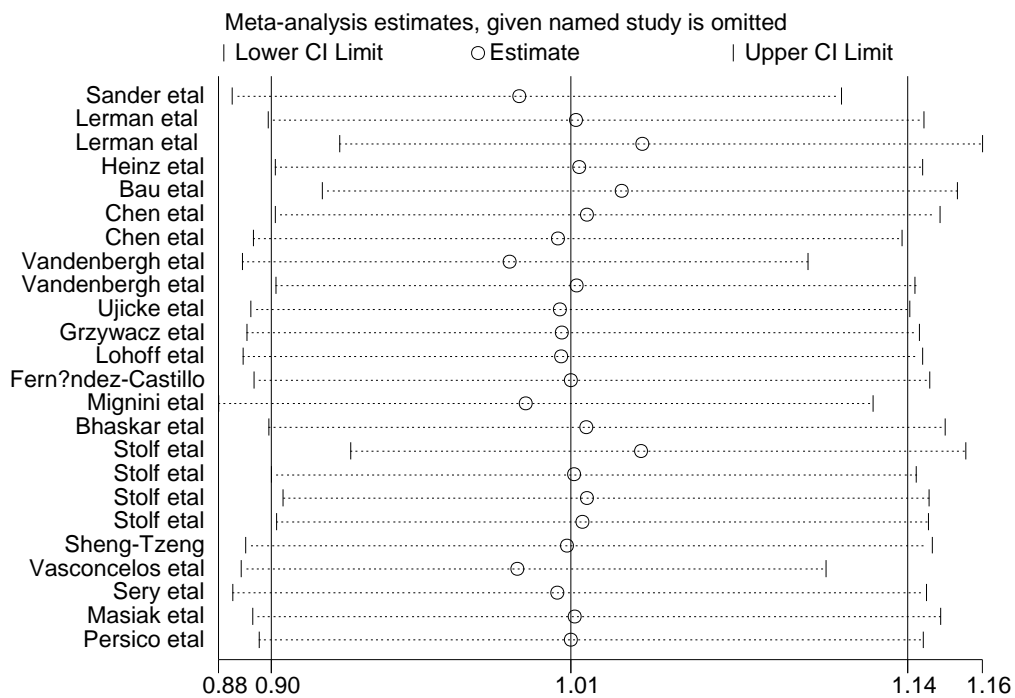
**Εικόνα 63:** Το διάγραμμα από το τεστ των Egger & συνεργατών.



**Εικόνα 64:** Το funnel plot της αθροιστικής μετα-ανάλυσης του πολυμορφισμού rs28363170 με τις ΔΚΟ.



**Εικόνα 65:** Το funnel plot της αθροιστικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει από την εντολή «metatrend» για τον πολυμορφισμό rs28363170 με τις ΔΚΟ.



**Εικόνα 66:** Το funnel plot της αφαιρετικής μετα-ανάλυσης που προκύπτει για τον πολυμορφισμό rs28363170 με τις ΔΚΟ.

