

A pszichiátriai zavarok genetikai, neuroanatómiai és neurokémiai alapjai

Pszichiátria előadás klinikai szakpszichológus jelöltek számára

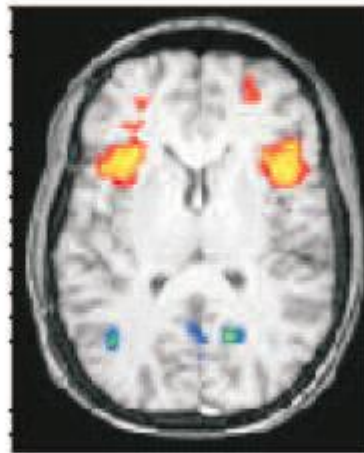
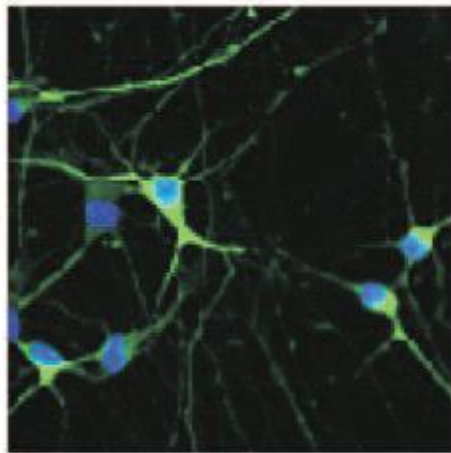
Dr. Réthelyi János
Semmelweis Egyetem
Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

Budapest, 2022. szeptember 22.

Ábrákért köszönet: Dr. Kéri Szabolcs

Genetika, neurokémia, neuroanatómia?

pszichiátriai genetikai vizsgálatok



genetikai polimorfizmusok

neuronok és neuronhálózatok: kis fokú struktúrais és molekuláris változások

agyi hálózatok: magasabb szintű információfeldolgozás

magatartásbeli különbségek, érzelmi és kognitív folyamatok, pszichiátriai betegségek tünetei

Esettanulmány

- 24 éves nőbeteg, első hospitalizáció 2006-ban családi vitát követően. Jó tanuló, főiskolára jár, magas intellektus.
- Panaszok felvétel idején: „A családom borzasztóan bánt velem...Az emberek figyelnek az utcán, rosszat akarnak nekem.”
- Familiáris anamnézis: pszichotikus betegségek tekintetében halmozódás.
- Vezető tünetek: akusztikus hallucinációk (Jézus beszél hozzá), vallási téveszmék, vonatkoztatások, kényszergondolatok, szorongás, érzelmi elsivárosodás, szociális izoláció.

Kérdések

- Hogyan nevezzük a bemutatott állapotot?
- Mi a legvalószínűbb diagnózis?
- Mely más betegségekre/okokra kell gondolnunk?
- Mi az oka a pszichés problémáknak a páciens szerint?
- Önök szerint?
- Az etiológia alapvető kérdése: Mi okozza a betegséget? Külső (környezeti) vagy öröklött tényezők?

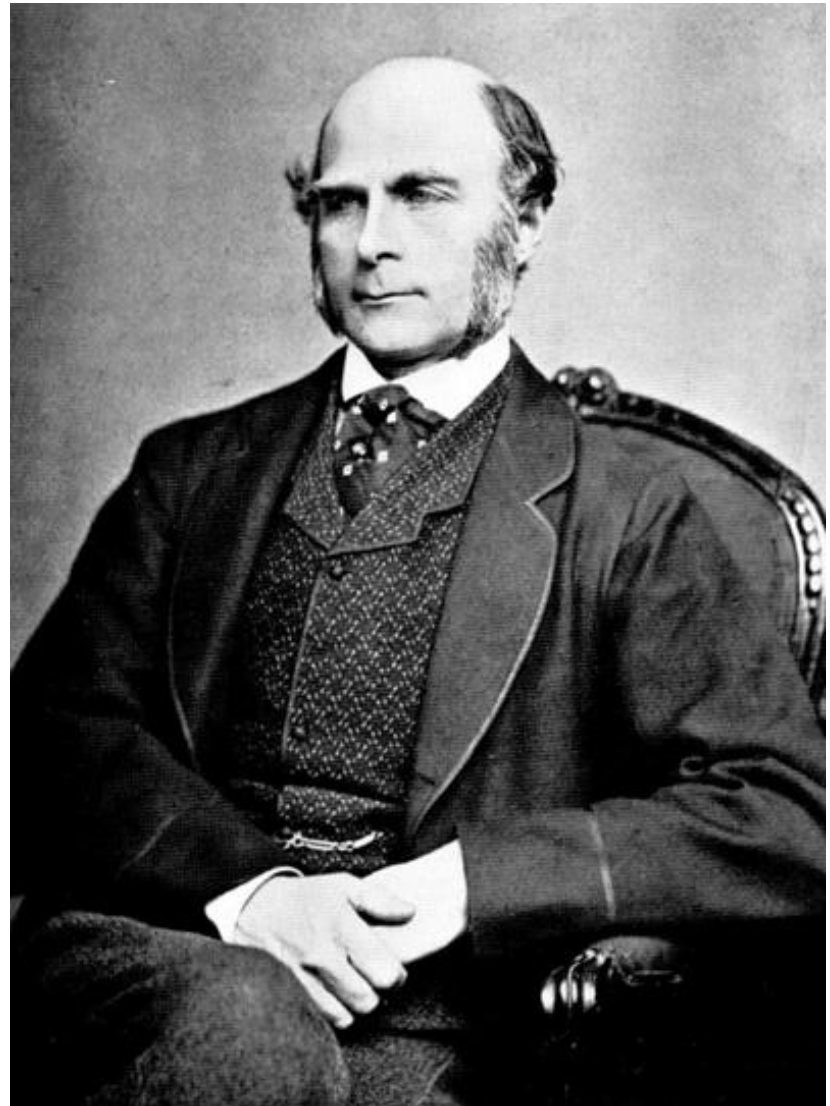
Gén-környezeti interakciók (Gene-Environment Interaction, GxE)

- Az a jelenség, ahol egy betegség (fenotípus) kialakulásában, etiológiájában a genetikai (genotípus) és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak, egymás feltételei, vagy erősítik egymás hatását.
- Nagy jelentőség a krónikus betegségek esetében, különösen fontos a pszichiátriában.
- A gén-környezeti interakciók megismerése jobb prevenciós és terápiás eszközök kialakítását teszi lehetővé.

Sir Francis Galton (1822-1911)

*English Men of
Science: Their
Nature and Nurture*
(1874)

- Ikervizsgálatok
- Magatartás-genetika
- Pszichometria



Gén-környezeti interakciók II. - Pszichiátria

Alternatív definíció: A környezettel szembeni érzékenység genetikai kontrollja (Tsuang és mtsai. 2004)

„A humán pszichopatológia legizgalmasabb kérdése: Hogyan kerül egy külső környezeti faktor egy ember központi idegrendszerébe, és milyen hatás révén alakítja ki a zavart elmeműködés tüneteit?” (Caspi és Moffit, 2006)

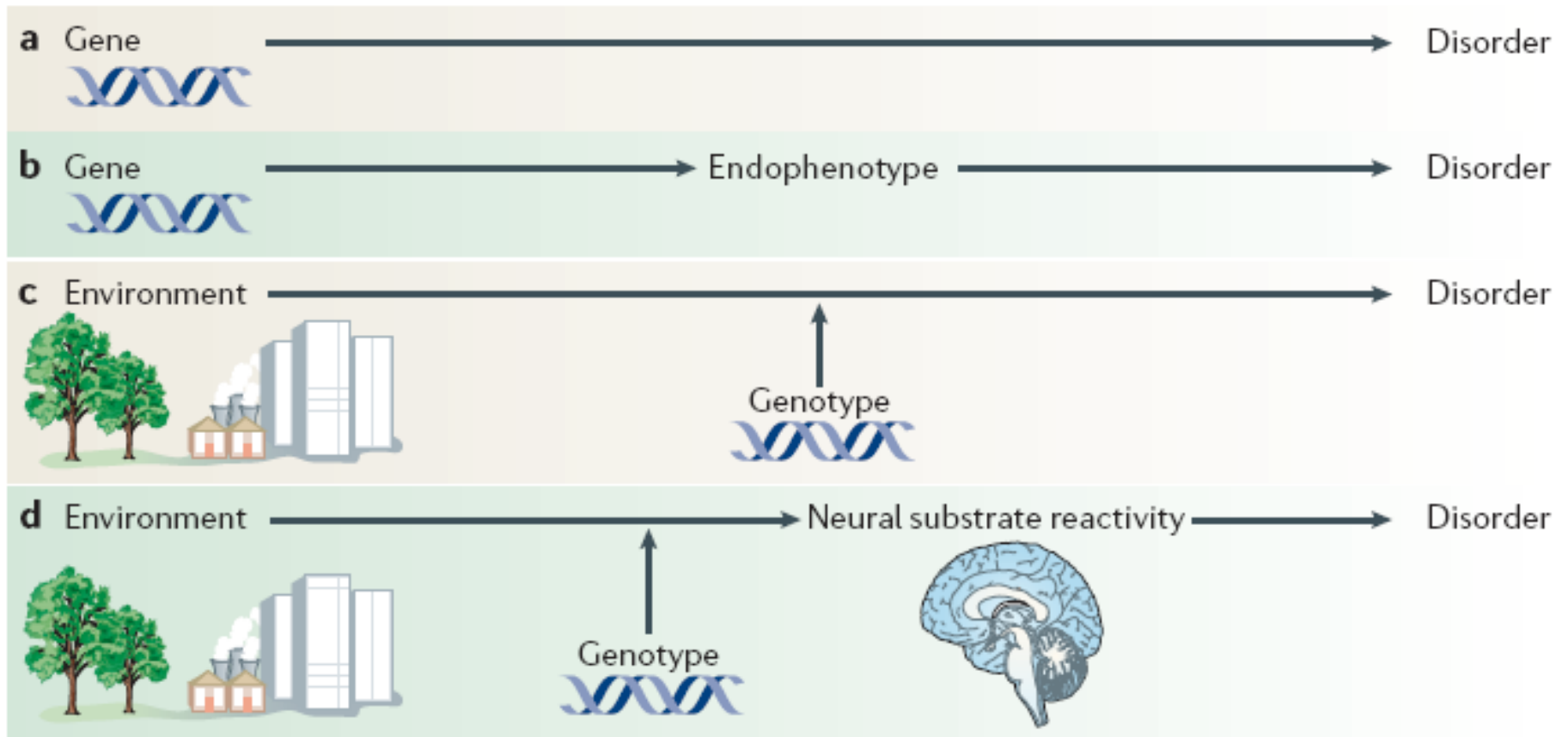


Figure 1 | **Approaches to psychiatric genetics research.** **a** | The gene-to-disorder approach assumes direct linear relations between genes and disorder. **b** | The endophenotype approach replaces the disorder outcomes with intermediate phenotypes. **c** | The gene–environment interaction approach assumes that genes moderate the effect of environmental pathogens on disorder. **d** | Neuroscience complements the latter research by specifying the proximal role of nervous system reactivity in the gene–environment interaction.

Genetikai tényezők

- Pozitív családi anamnézis
- Beteg szülő, testvér, ikertestvér
- Konkrét gén rizikó-alléljének hordozása (molekuláris genetikai módszerekkel)
- Több rizikó-allél jelenléte

Környezeti tényezők

- Prenatalis fertőzés
- Prenatalis depriváció
- Szülészeti komplikációk
 - Gyermekkori abúzus (pszichológiai, fizikai, szexuális)
 - Szülő távolléte
 - Állami gondozás
 - Droghasználat
 - Bevándorló státusz
 - Urbanicitás
 - Fejsérülés
- Stresszes életesemények
- Családi konfliktusok

Mely pszichiátriai betegségek: Szkizofrénia, Depresszió, Szorongásos zavar, Gyermekkori viselkedészavar, Alzheimer-demencia, ADHD, PTSD

Pszichiátriai genetika

- A pszichiátriai betegségek örökletes tényezőivel foglalkozó terület (genotípus vizsgálata).
- Az 1980-as években nagy reményeket fűztek a betegségek genetikai megismeréséhez, ezek nem igazolódtak.
- Önkritika: A pszichiátriai betegségek örökletes tényezői továbbra is fontosak, de továbbra sem ismerjük a pontos molekuláris hátteret.
- Lehetséges magyarázat: poligénes öröklődés, környezeti tényezők, fenotípus komplexitása, epigenetikus szabályozás, CNV (copy number variation).

Módszertan

- Populációgenetika:
 - Családvizsgálatok
 - Ikervizsgálatok (konkordancia)
 - Örökbefogadási vizsgálatok (környezeti hatások)
- Molekuláris genetikai:
 - Kapcsoltsági elemzések (linkage studies): családban
 - Asszociációs vizsgálatok (association studies): eset-kontroll
 - Teljes-genom asszociációs vizsgálat (500.000 SNP egyidejű vizsgálata)
 - Epigenetikai módosulások (metiláció)
 - CNV
 - mikroRNS
 - Teljes-genom, teljes-exom szekvenálás
- Epidemiológiai vizsgálatok:
 - Genetikai kohorsz-vizsgálatok: Gén-környezet interakciók
- Állatkísérletes modellek

Milyen eredménnyel zárultak az ikervizsgálatok?

Az ikervizsgálatok révén a genetikai és környezeti hatások szerepe vizsgálható betegségekben. Jellemző a konkordancia egypetűjű és kétpetűjű ikrekben, közös vagy különböző környezet esetében (adoptációs vizsgálatok).

- Szkizofrénia: MZ:40-50%, DZ:10-20%, **59,2%-15,2%** (Kendler, 1986)
- Bipoláris zavar: MZ:65%, DZ:14%
- Unipoláris depresszió: MZ:50%, DZ:18%
- Pánikbetegség: MZ:31%, DZ: 0%
- OCD: MZ>DZ
- GAD: MZ4x, de ha kizárjuk azokat, akiknek volt pánik-rohamuk, akkor nem szignifikáns
- Alkohol: minden esetet figyelembe véve MZ:29%, DZ:33%, csak a súlyosakat nézve nagyobb a különbség, nőkben MZ:26%, DZ:12% (Kendler)
- Alzheimer-demencia: MZ=DZ: 40%

Humán genom projekt

- 2001: A HUGO eredményeinek publikálása (DNS munkapéldány): 3×10^9 bázispár, 15-20ezer (korábban azt gondoltunk, hogy 30-40ezer) gén. „3000 db 1000 oldalas könyv, melynek minden lapján 1000 betű van.
- Polimorf DNS-szakasz: 0,1%.
- „Junk”-DNS
- A genetikai polimorfizmusok típusai: SNP (single nucleotide polymorphism), VNTR (variable number of tandem repeats, mikroszatellita)
- CNV (copy number variation)

My Lord, they
have discovered
the human
genome!

Damn hackers,
I will have to
change the
password now.



GEDDA E.

Etiológiai faktorok:

- Gyakori variánsok (SNP) · Ritka variánsok (CNV, SNV) · Epigenetikai
- Környezeti faktorok: intaruterin, perinatalis, drog, szociális tényezők

Prodrómális tünetek

Pozitív tünettán:

- Hallucinációk
- Téveszmék

Dezorganizáció:

- Beszéd
- Magatartás

Negatív tünettán:

- Érzelmi elsivárosodás
- Anhedonia
- Motivációk csökkenése
- Szociális visszahúzódás
- Alogiás gondolkodás

Hangulati tünetek:

- Depresszió
- Szorongás
- Agresszió
- Szuicidalitás

Kognitív zavar:

- Figyelem
- Memória
- Fluencia
- Végrehajtó funkciók

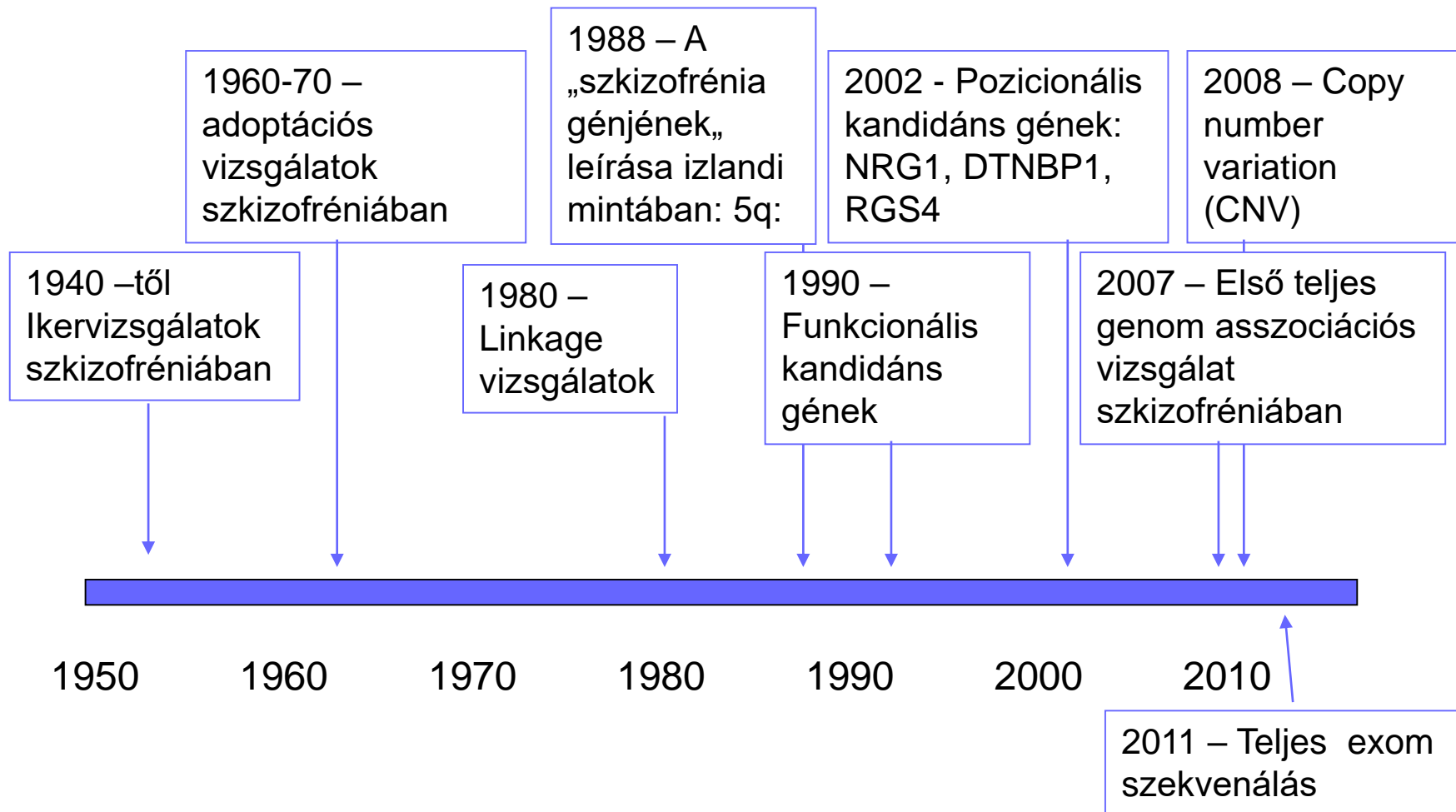
Prognózis, funkcionális károsodások:

- Iskolai, munkahelyi részvétel
- Emberi kapcsolatok, család
- Öngondoskodás

Prognózis, szomatikus komorbiditás:

- Metabolikus szindróma
- Légzőszervi betegségek
- Osteoporosis
- Emelkedett morbiditás és mortalitás

Szkizofrénia genetikája története



Szkizofrénia genetika

- Szkizofréniaival asszociálódó gyakori variánsok:
 - 6p21-23: Major Histocompatibility Complex (MHC) I region

- Ritka variánsok: mikrodélációk és mikroduplikációk gyakoribb előfordulása:
 - 22q11.2 deletion syndrome – velocardiofacial (VCFS) / DiGeorge syndrome

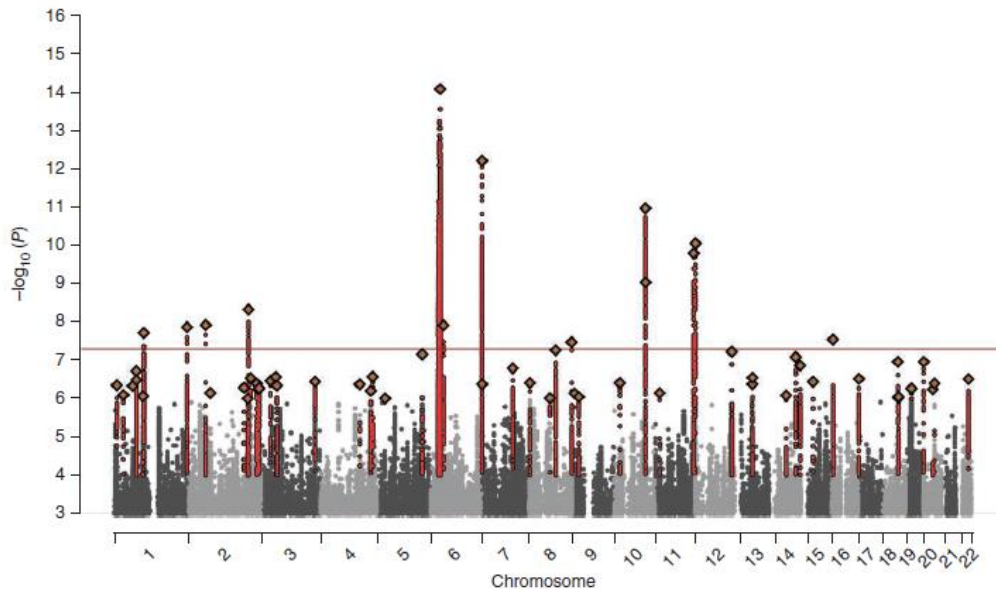
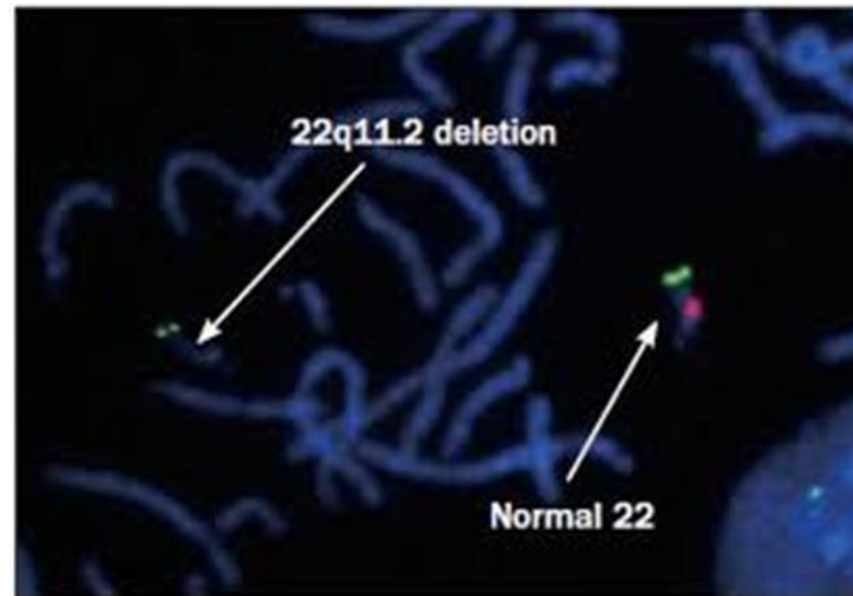


Figure 1 Manhattan plot of the Swedish and PGC schizophrenia meta-analysis results. The x axis shows chromosomal position, and the y axis shows $-\log_{10}(P)$. The red line is the genome-wide significance level (5×10^{-8}).



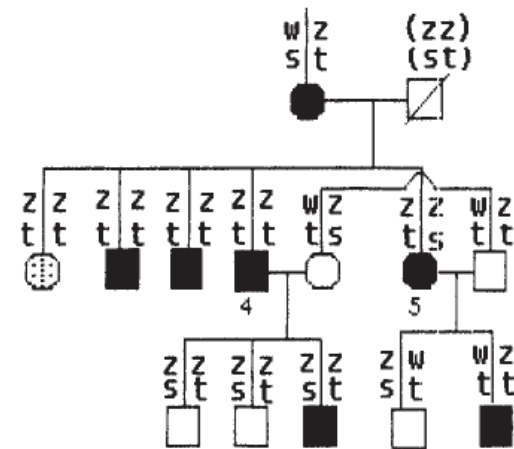
Things are not as simple as we first think they are – A history of false positives – The

curse

Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5

Robin Sherrington*, Jon Brynjolfsson†,
 Hannes Petursson†, Mark Potter*, Keith Dudleston‡,
 Brian Barraclough‡, John Wasmuth§, Mark Dobbs§
 & Hugh Gurling*||

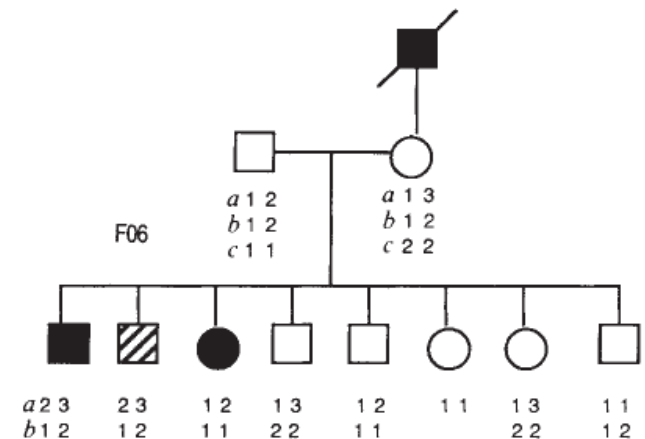
NATURE VOL. 336 10 NOVEMBER 1988



No linkage of chromosome 5q11-q13 markers to schizophrenia in Scottish families

David St. Clair*†, Douglas Blackwood*,
 Walter Muir*‡, David Baillie†, Alexandra Hubbard†,
 Alan Wright† & H. John Evans†

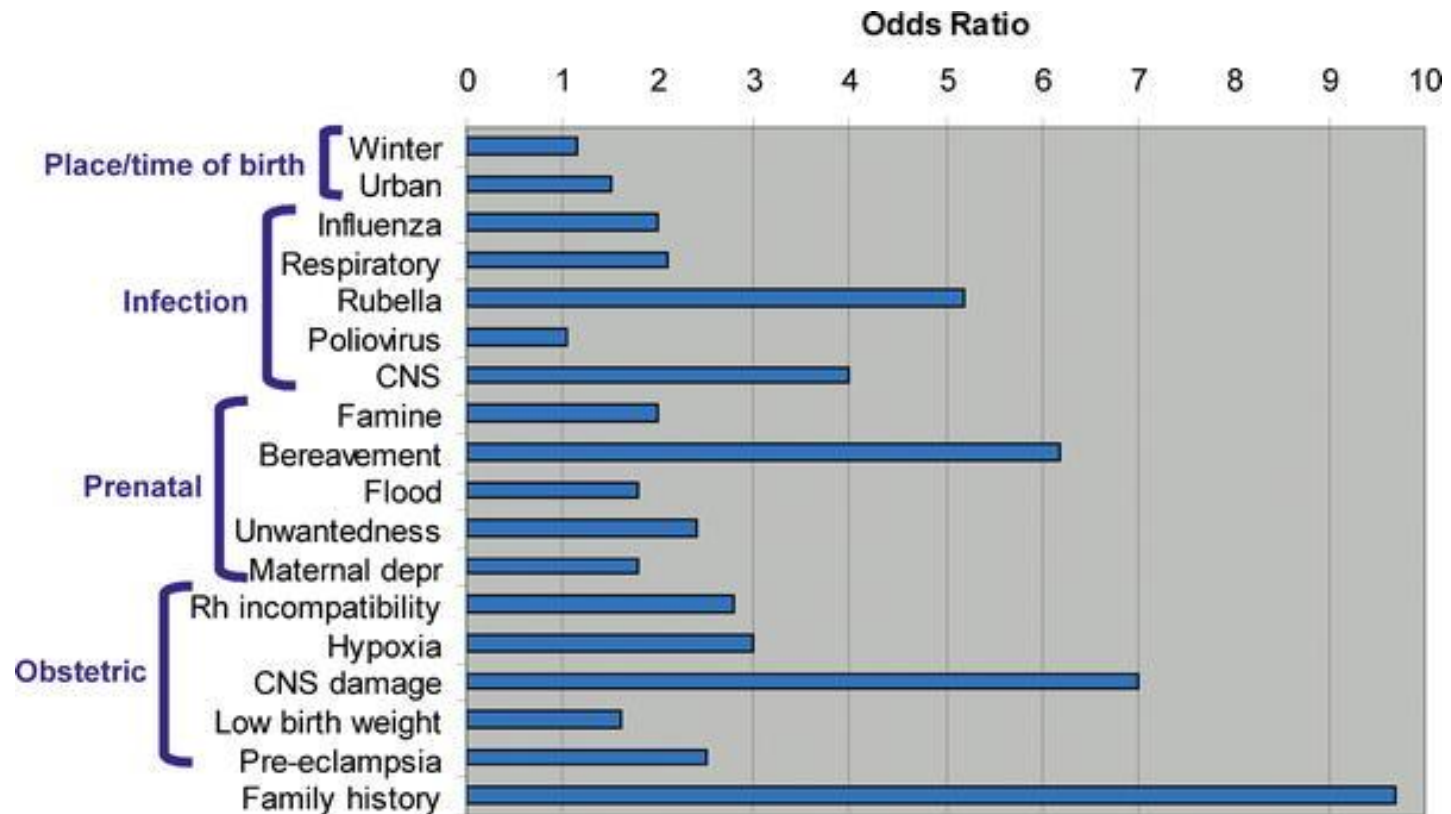
NATURE · VOL 339 · 25 MAY 1989



A szkizofrénia bizonyított környezeti rizikófaktorai

(abbreviations: CNS, central nervous system; depr, depression; Rh, Rhesus)

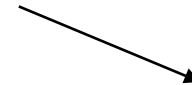
From: Sullivan PF (2005) The Genetics of Schizophrenia. PLoS Med 2(7): e212



A szkizofrénia „többszörös csapás” („multiple-hit”) elmélete

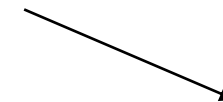
„Első csapás”

Genetikai rizikó, pre- és perinatális hatások



„Második csapás”

A betegség kialakulása



„Harmadik csapás”

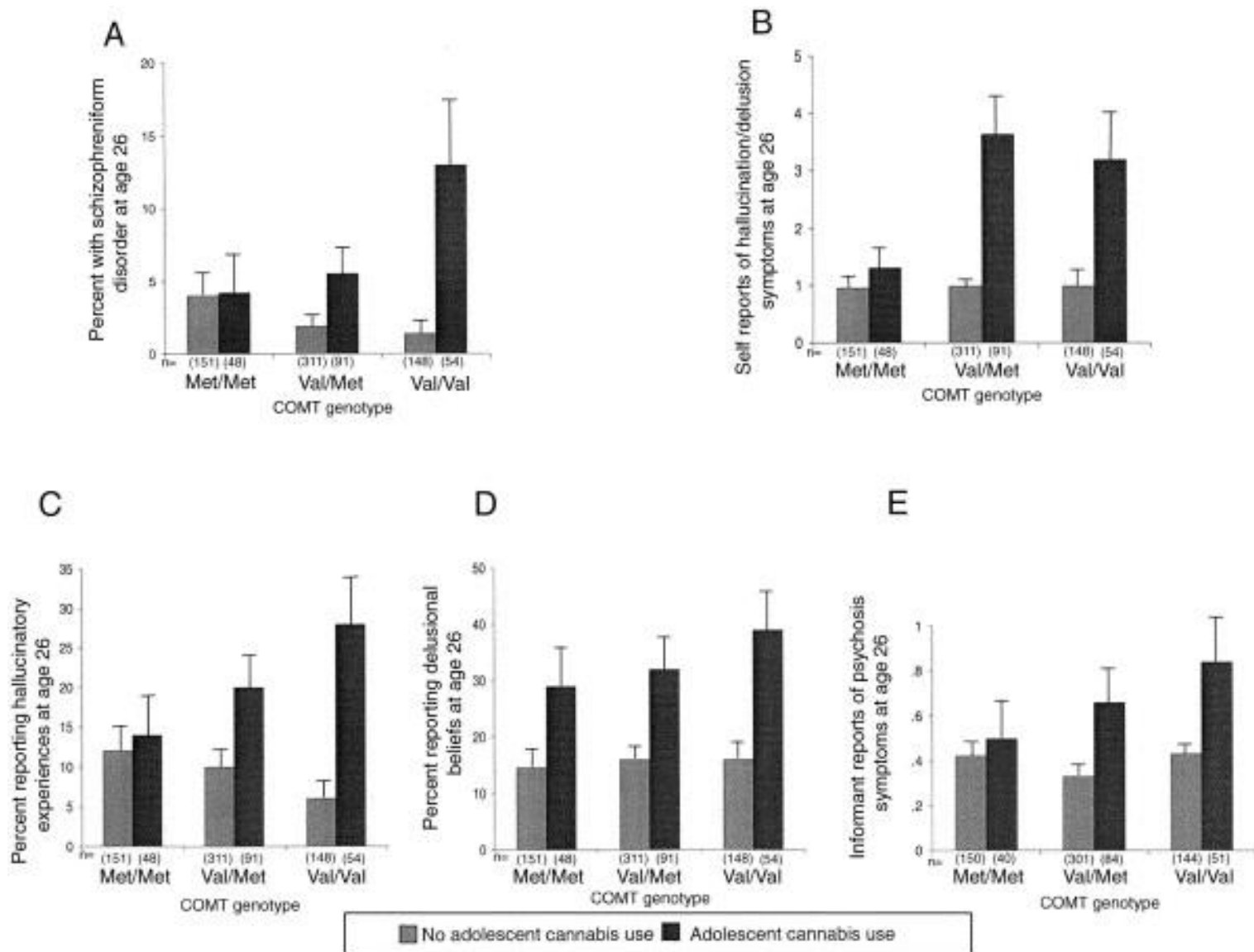
Deficit-szkizofrénia

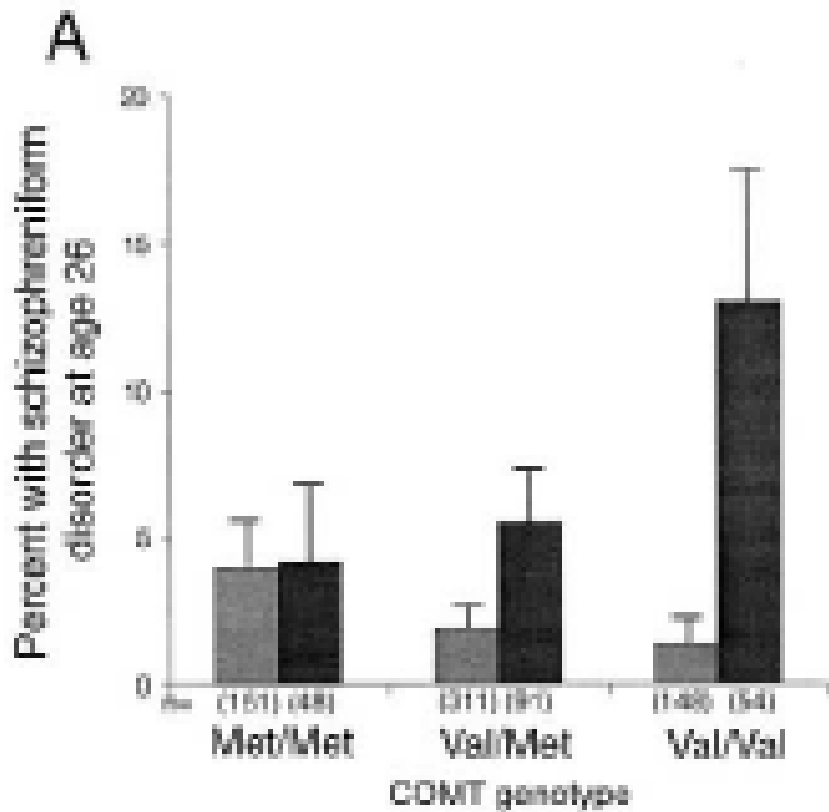
nem deficit szkizofrénia



Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction

- Epidemiológiai követéses vizsgálat: Dunedin (Új-Zéland)
- Catechol-O-methyltransferase (COMT): fontos szerep a prefrontális dopamin-anyagcserében
- missense mutáció: valin (Val) - metionin (Met) csere a 158-as kodonban (Val¹⁵⁸Met),





A Val/Val genotípust hordozó és cannabis használó egyének 13%-ában fejlődött ki szkizofreniform zavar.

Mielőtt Amszterdamba repülnénk érdemes elvégezni a COMT genotípizálást.

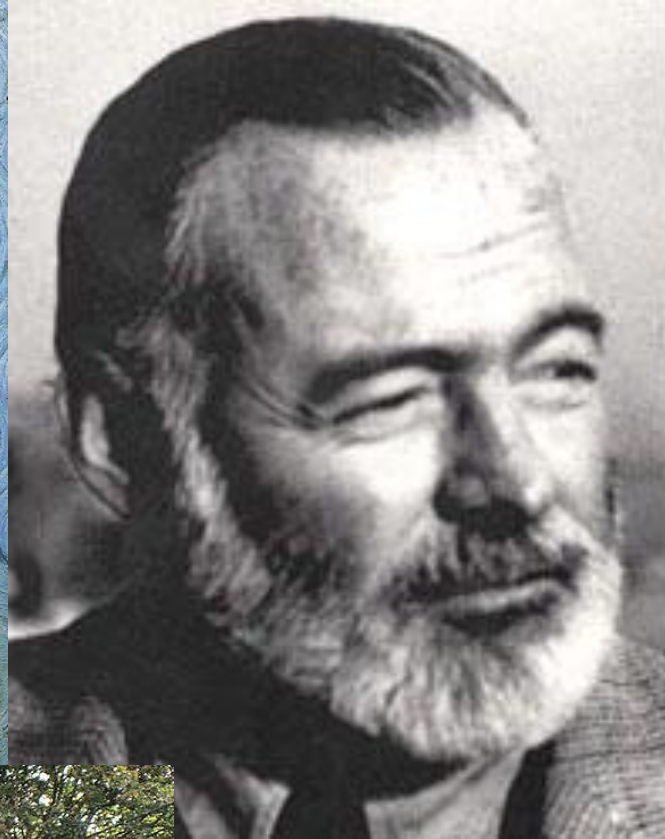
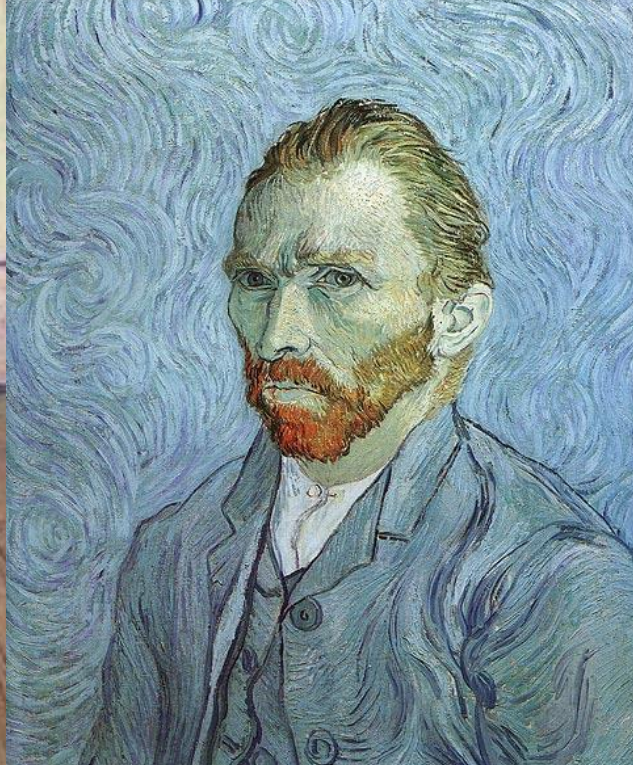


Hangulatzavarok: major depresszió, bipoláris betegség

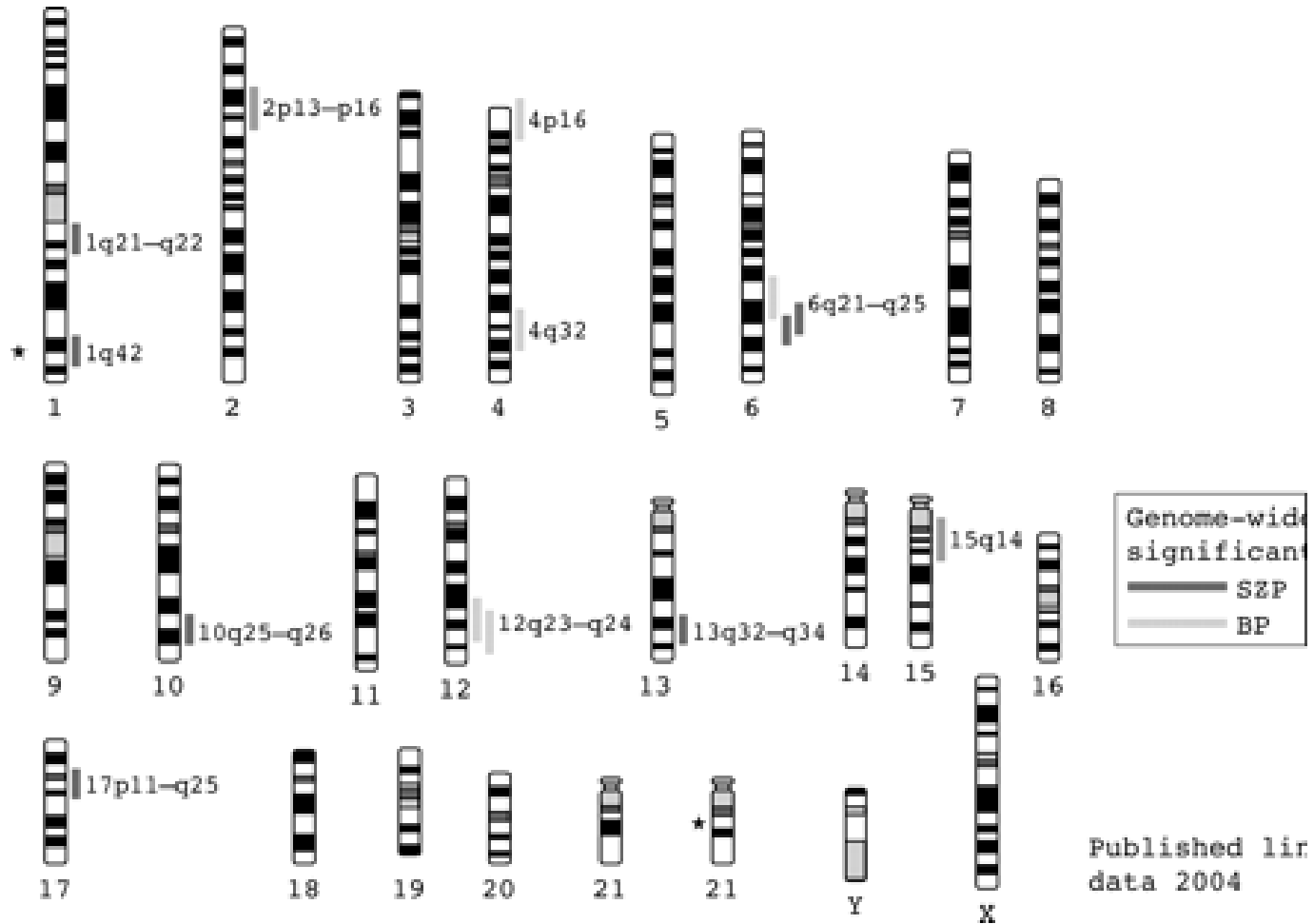
Vezető tünetek:

- Depresszió: hangulati nyomottság, teljesítményproblémák, testi tünetek (alvás, étvágy)
- Mánia: emelkedett hangulat, fokozott aktivitás, csökkent belátás, kritikai képesség
- Bipoláris betegség: depressziós és mániás epizódok
- Szociális funkciózavar, családi problémák
- Szuicid veszélyeztetettség



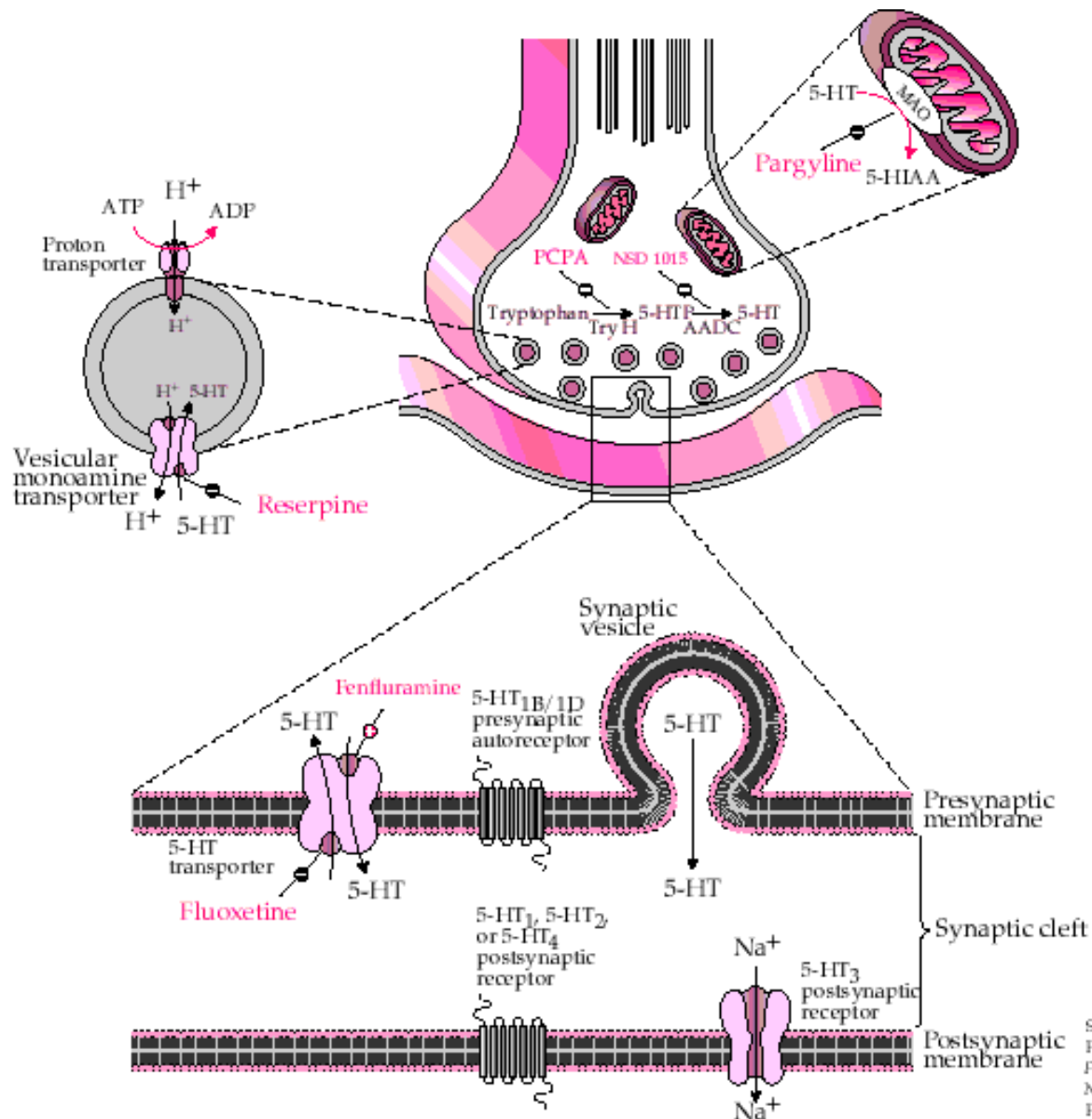


Bipoláris betegség genetikai háttere

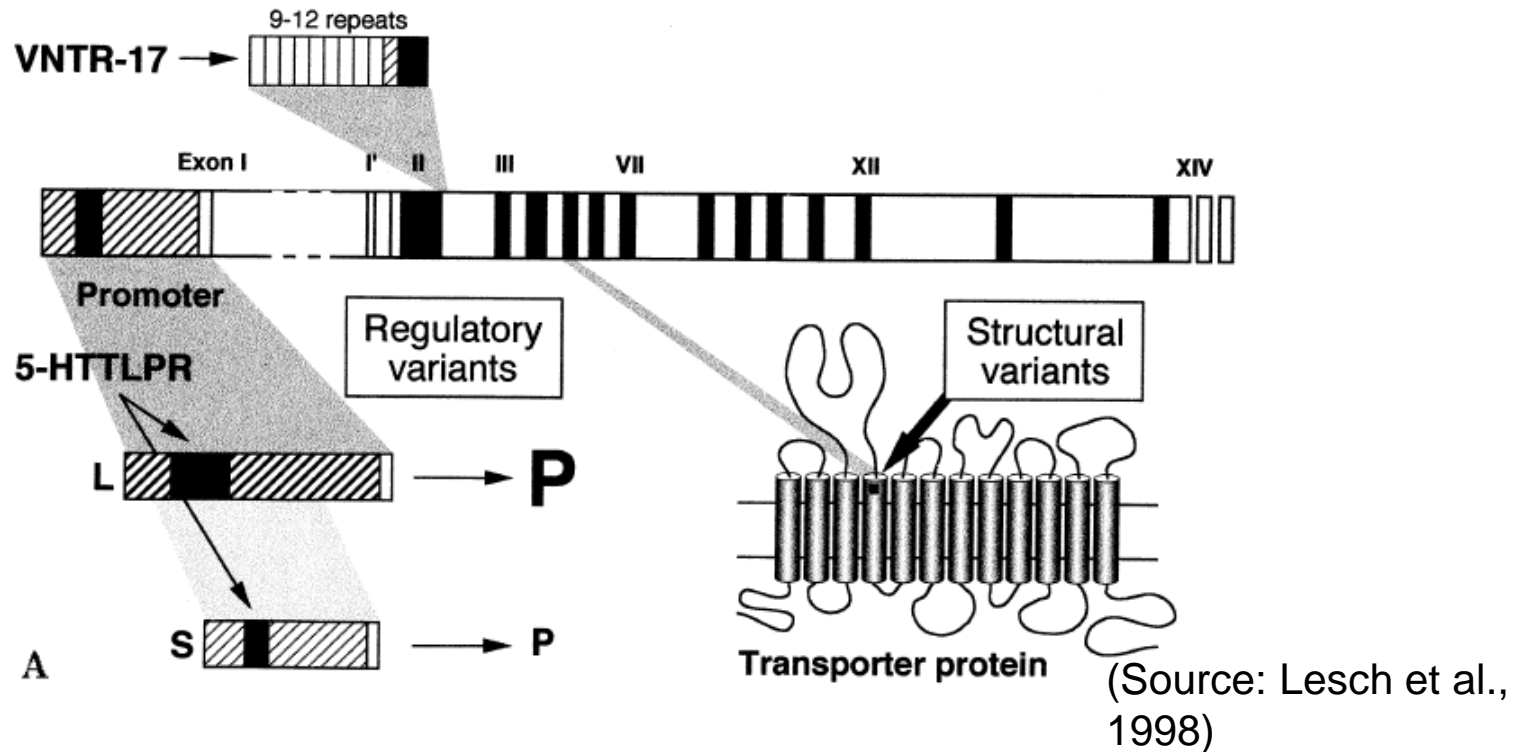


Chromosome ideograms showing locations of genome-wide significant linkages in schizophrenia and bipolar disorder. Asterisks mark the locations of chromosomal abnormalities associated with schizophrenia. (Craddock et al, 2005)

Szerotonin-transzporter

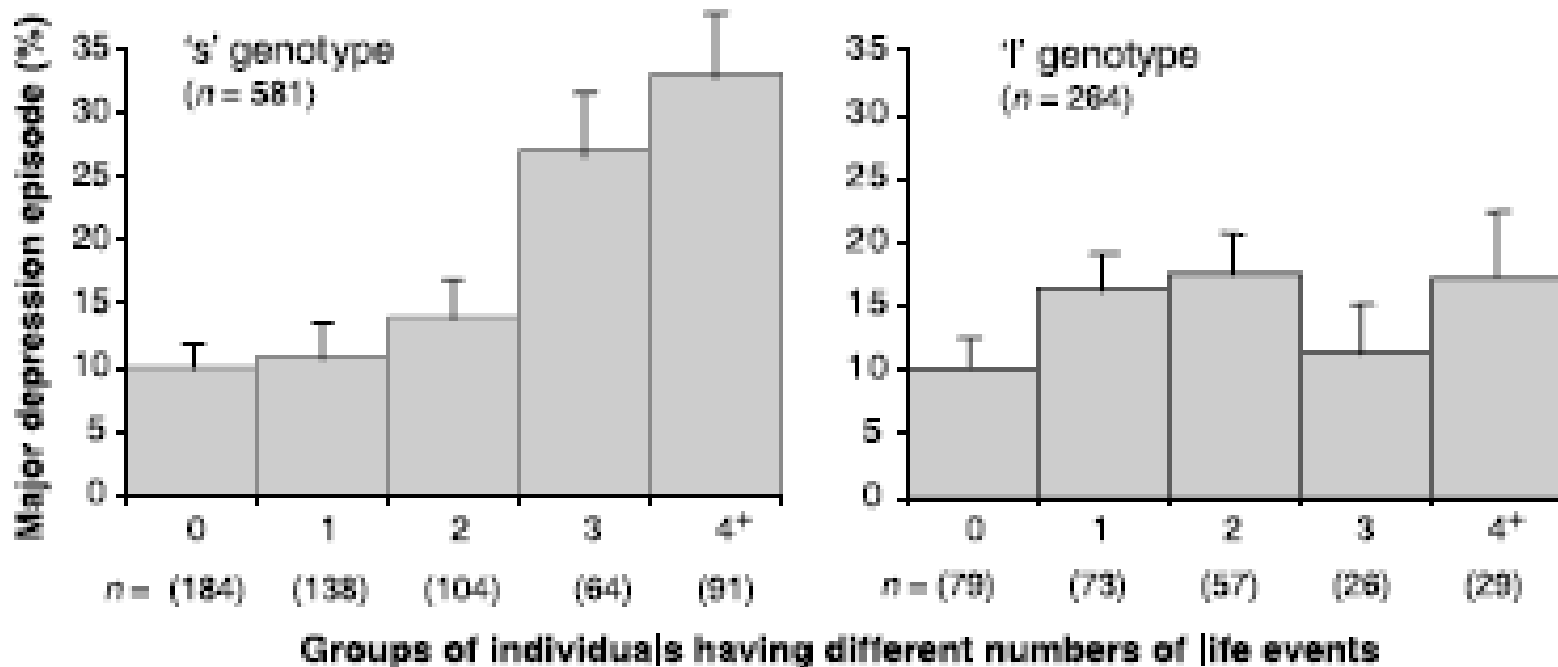


Szerotonin-transzporter hosszúság-polimorfizmus



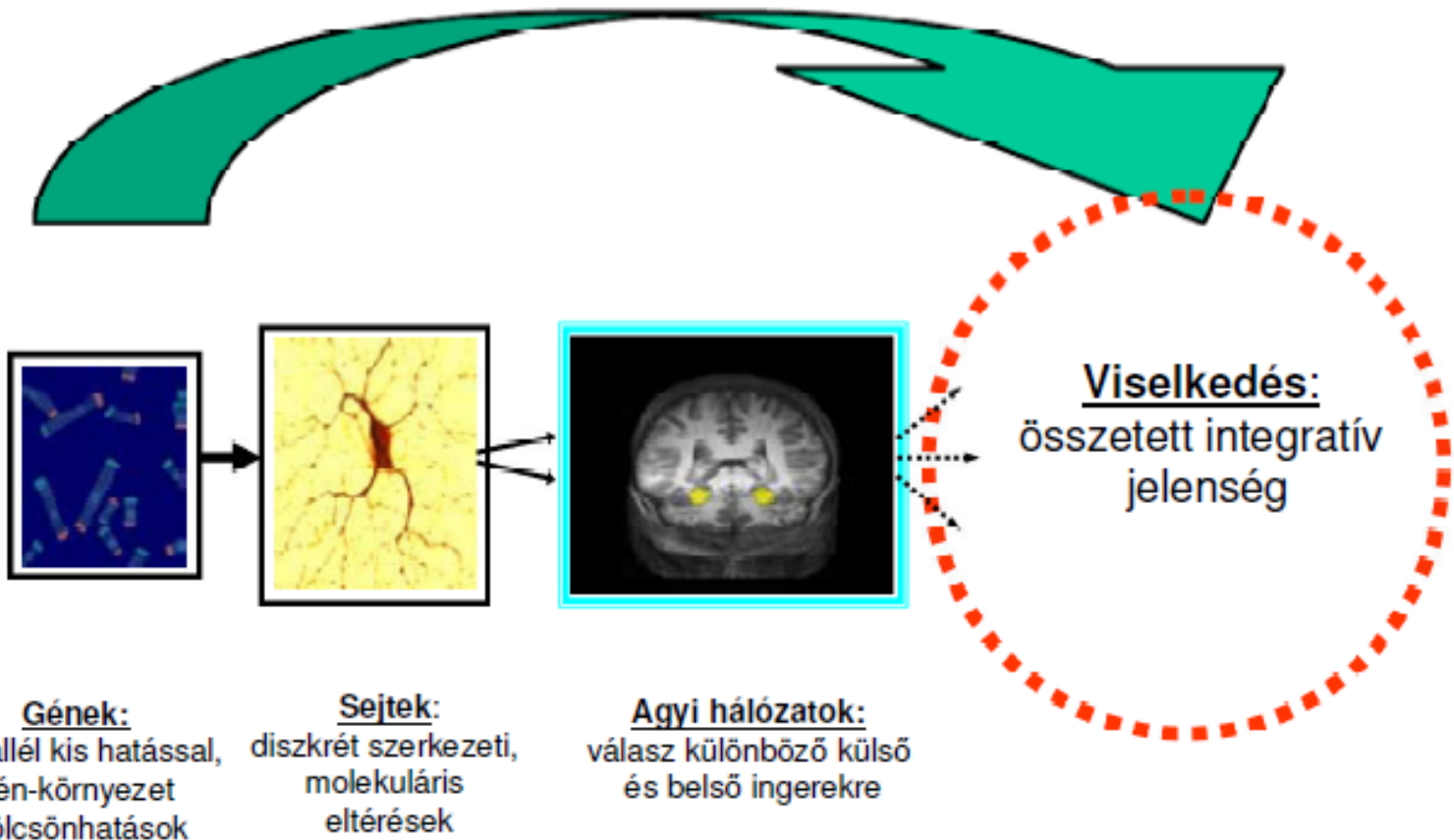
- 17q11.2
- Plays a major role in the regulation of serotonin, and the molecular target of psychopharmacological treatments
- The serotonin-transporter linked polymorphic region (5-HTTLPR): Short allele (s): 14 repeats, long allele (l): 16 repeats

A stresszteni életesemények hatása a depresszióra: A szerotonin-transzporter hatása



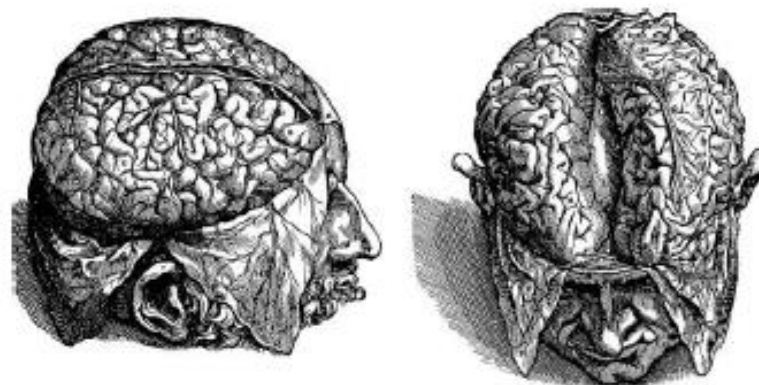
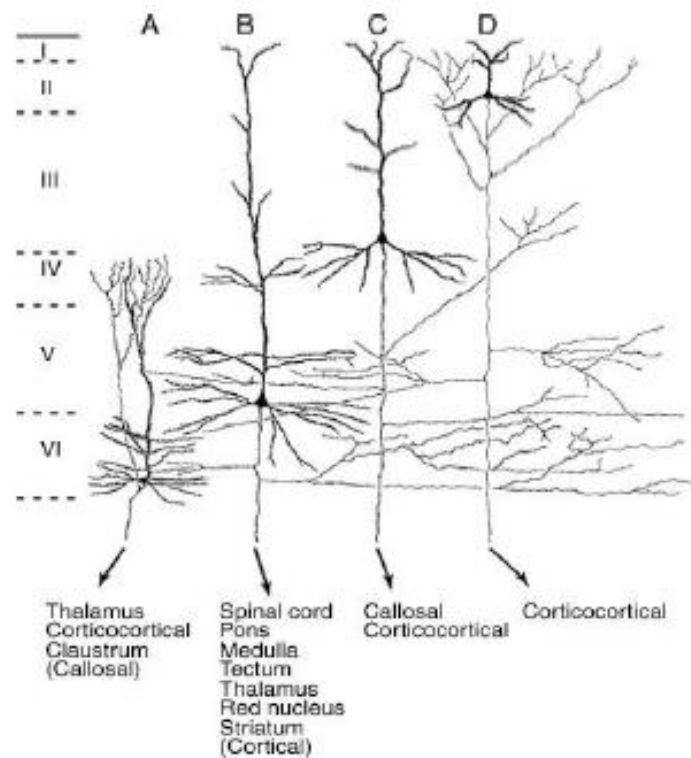
Caspi et al,
Science 301:
386-389, 2003

A pszichiátriai zavarok neurobiológiai mechanizmusai

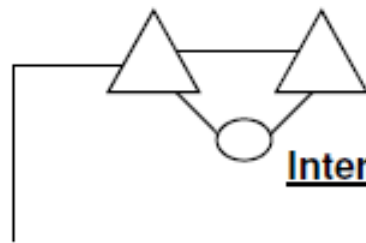


Alapfogalmak: neuroanatómia és neurofiziológia

- Lobus, sulcus, gyrus
- Neuron, dendrit, axon, szinapszis
- Neurotranszmitter, receptor
- Posztszinaptikus és akciós potenciál



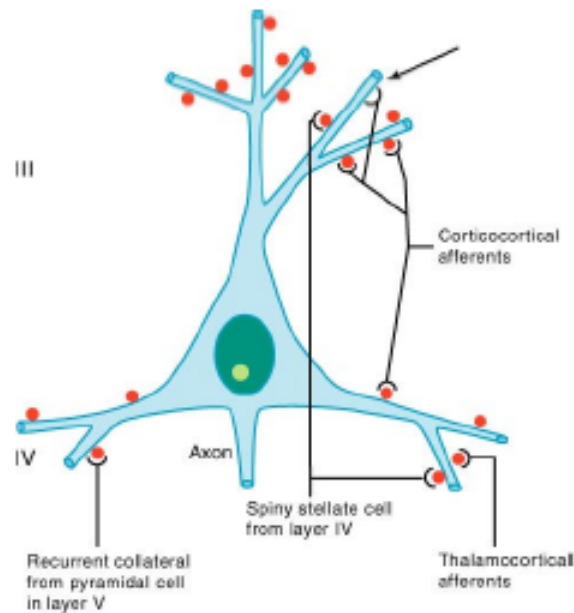
Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.



Piramissejt: glutamát (serkentő)

Interneuron: gamma-aminovajsav (GABA) (gátló)

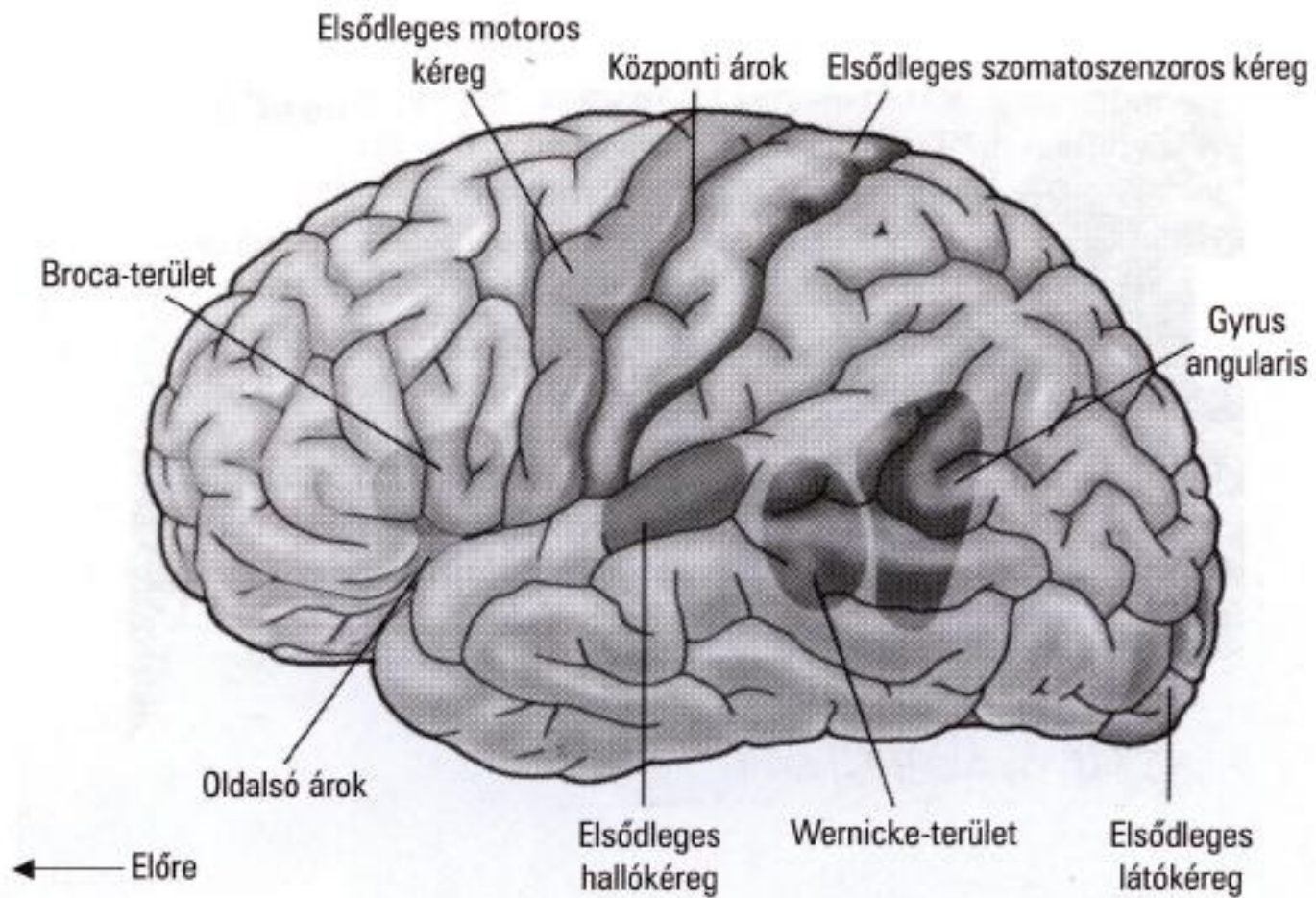
Moduláló pályák az agytörzsből - **dopamin, szerotonin, noradrenalin** - és a basalis előagyból - **acetylcholin**



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

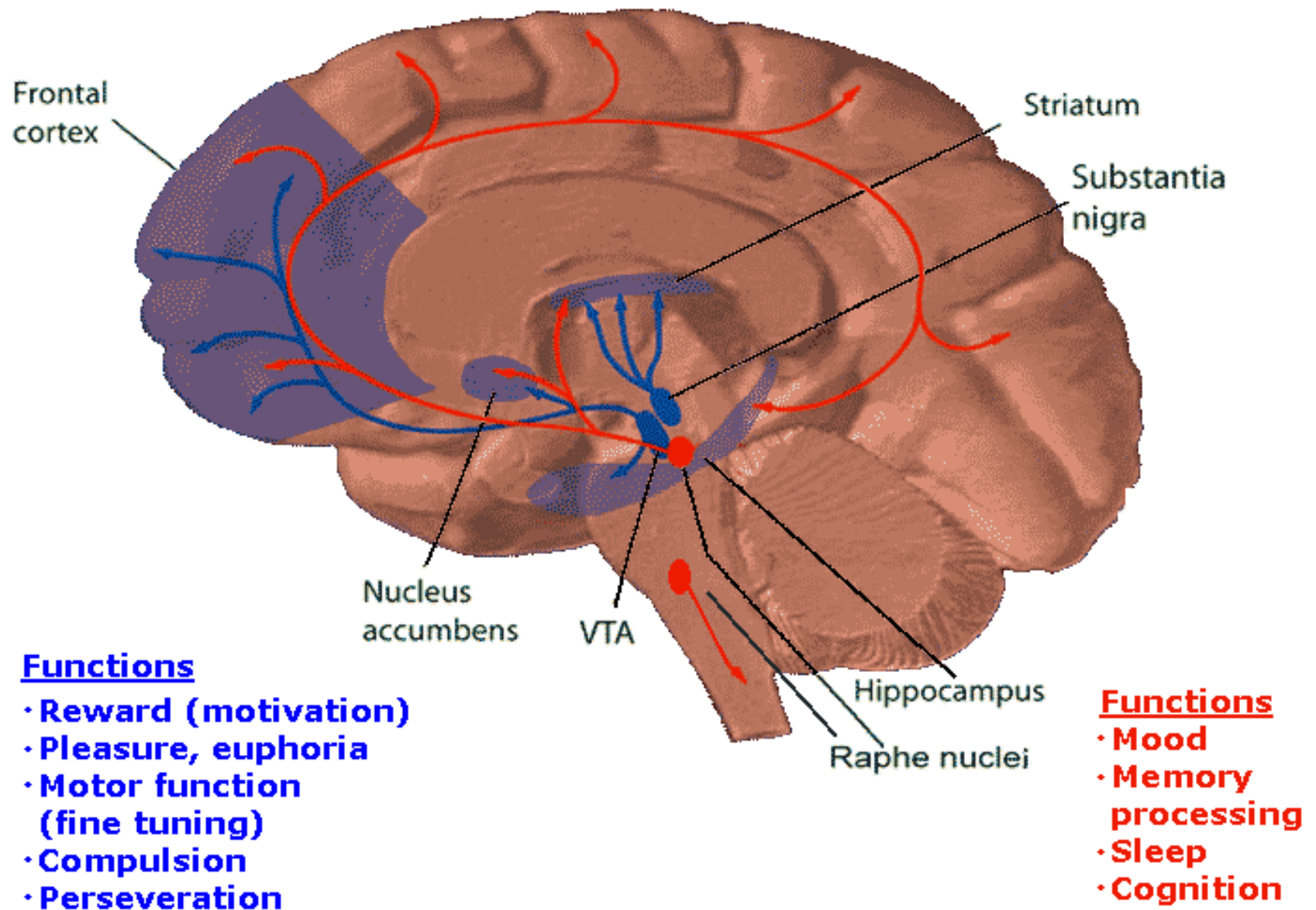


Kandeláber-sejt:
piramissejtek összehangolása
GAD67 (glutamát dekarboxiláz),
GABA szintézis

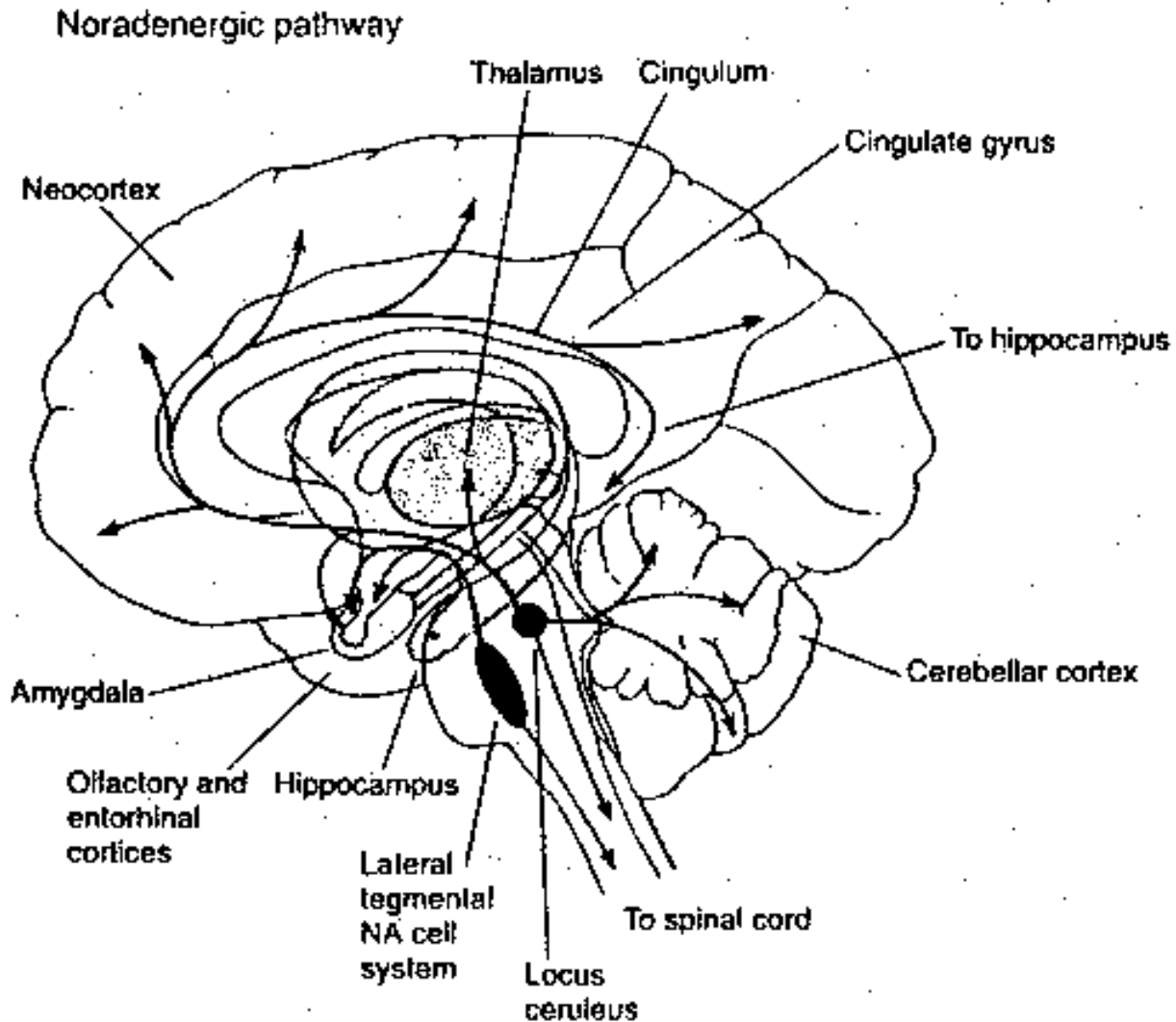


Dopamine Pathways

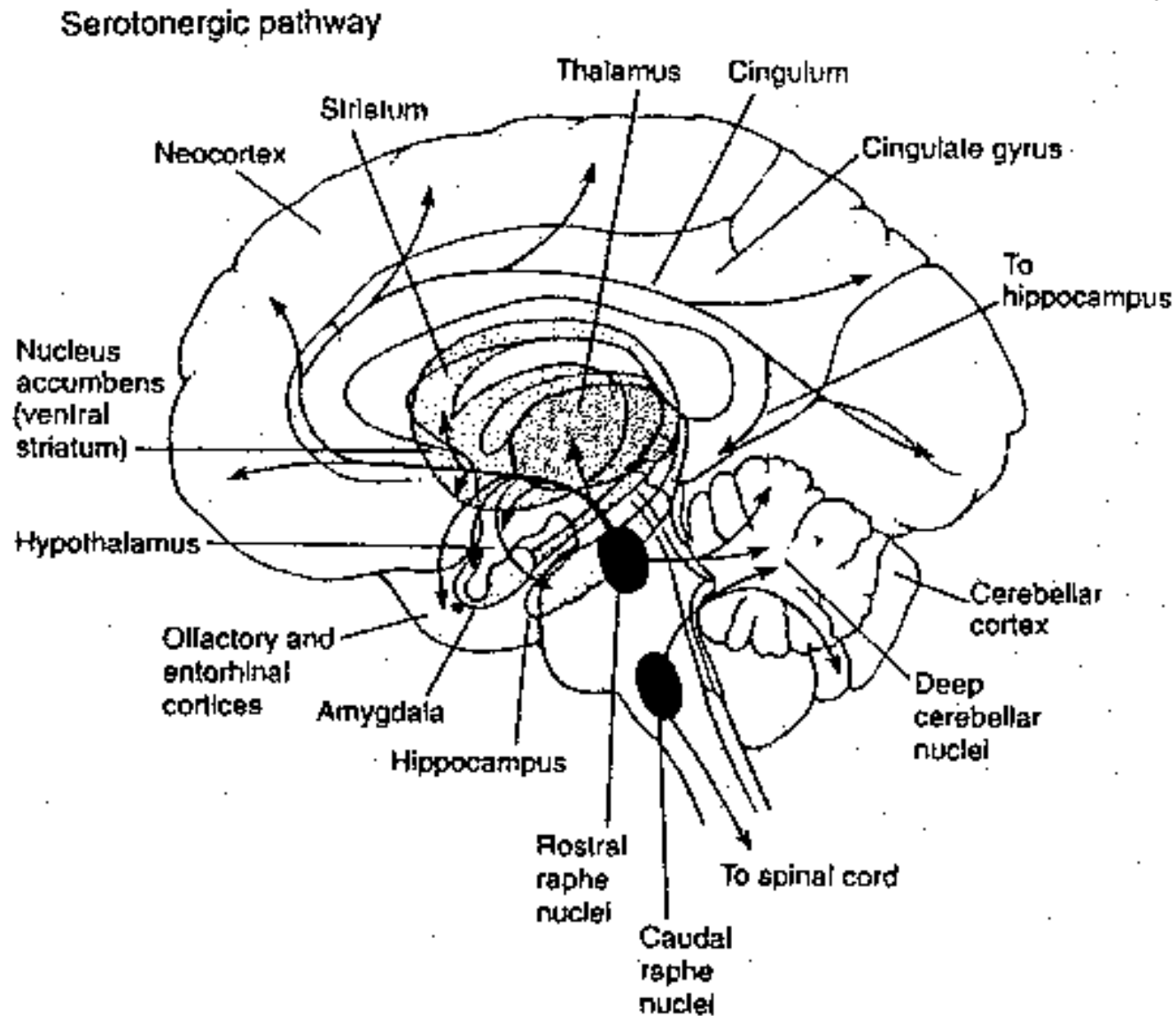
Serotonin Pathways



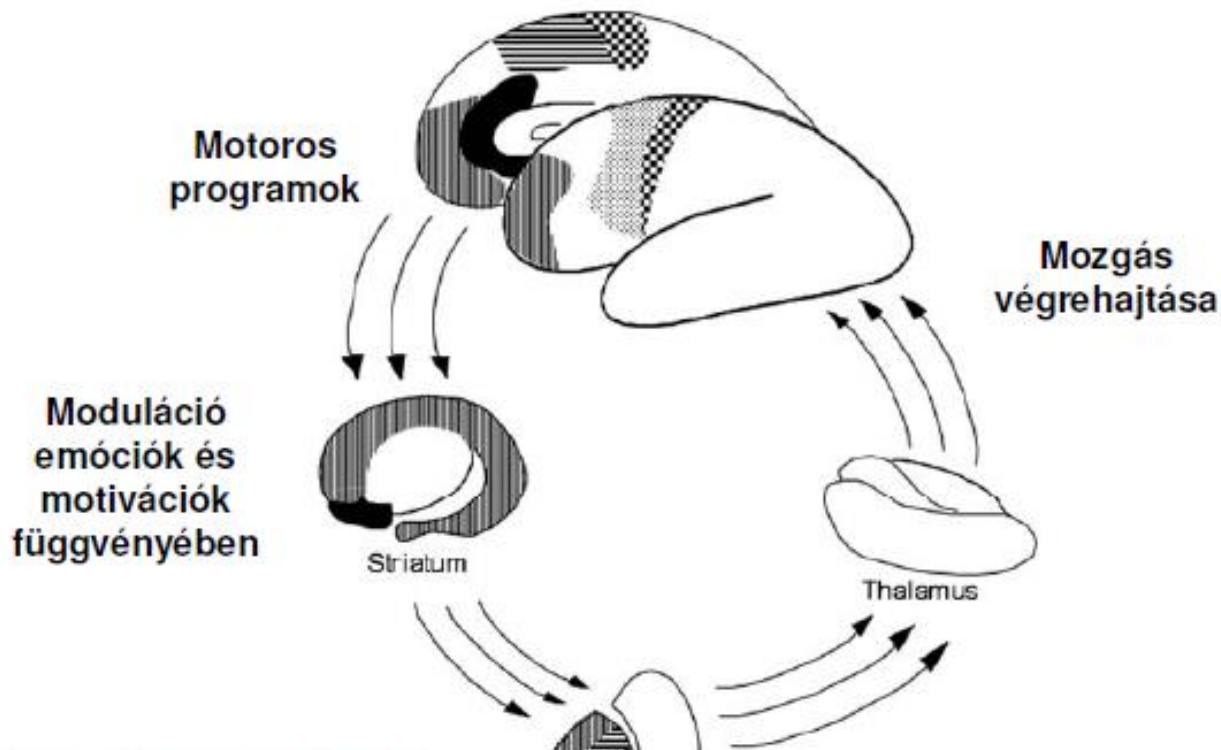
Noradrenergic pathways



Serotonergic pathways



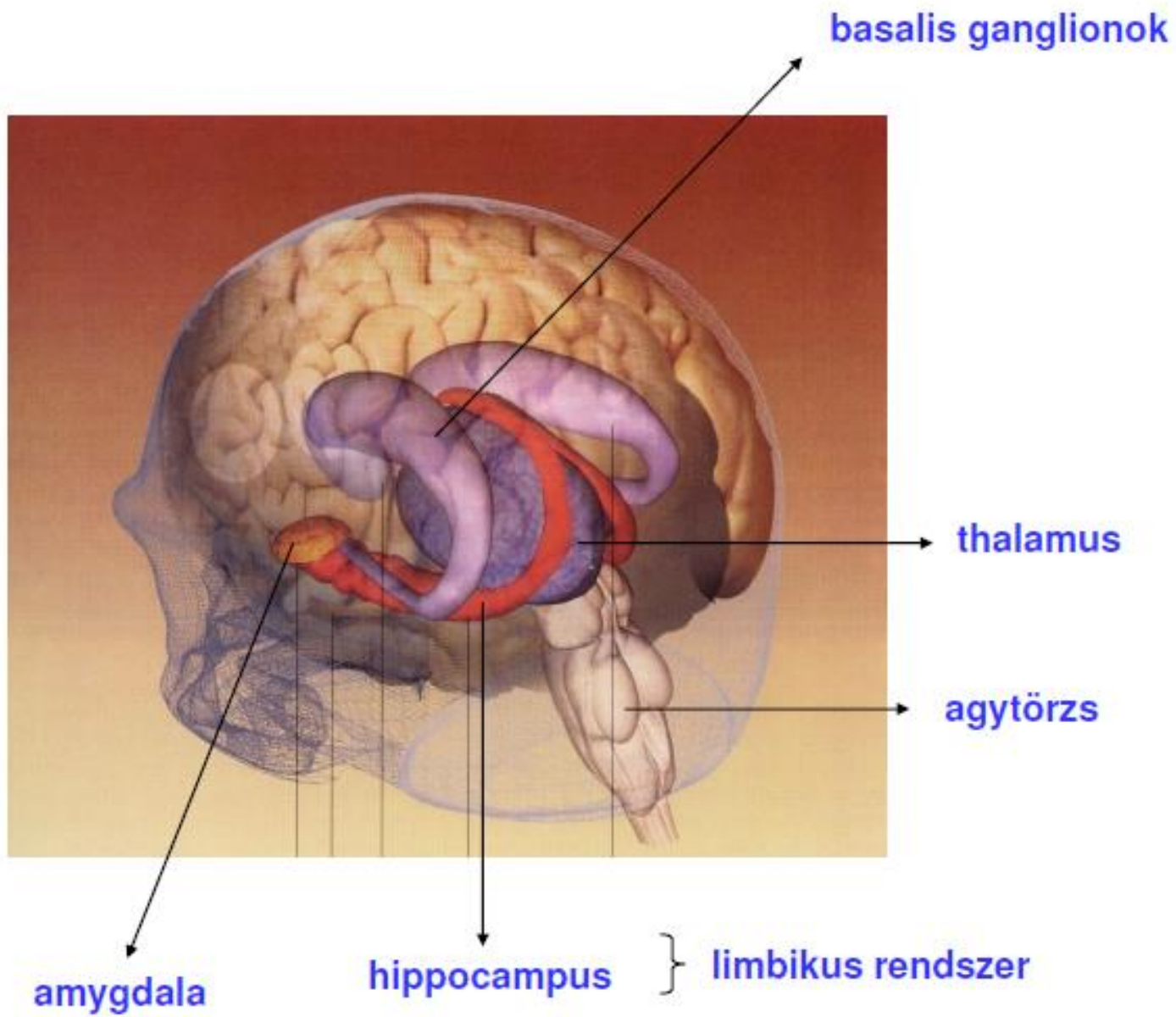
Motoros és pszichomotoros szabályozás agyi struktúrái



Fronto-striato-thalamikus körök:

- Dorsolatrealis
- Limbikus
- Motoros

- Primary motor area
- Supplementary motor area
- Premotor area
- Prefrontal cortex
- Limbic area



Praefrontalis cortex:

- *Dorsolateralis*: magasabb szintű kognitív működések, munkamemória, végrehajtó (executive) működések
- *Ventromedialis*: affektív és társas funkciók
- *Cingulum*: kognitív, affektív és motoros integráció
- **Szkizofrénia, hangulatzavarok**

Basalis ganglionok:

- Mozgások szabályozása
- Elemi visszajelzésen alapuló tanulás („habit learning„)
- *Ventralis striatum (n. accumbens)* – jutalom (dopamin)
- **Parkinson-kór, addiktológia, szkizofrénia**

Amygdala:

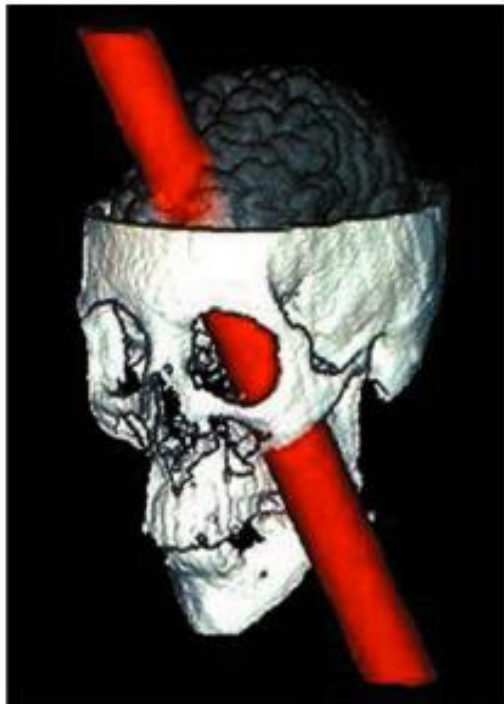
- Érzelmek, félelem, társas jelzések feldolgozása
- **Hangulatzavarok, szorongásos zavarok**

Hippocampus:

- Tudatos emlékezés (explicit memória), térbeli információ, információszintézis
- **Alzheimer-kór, hangulatzavarok, szkizofrénia**

Az „érzelmi” oldal

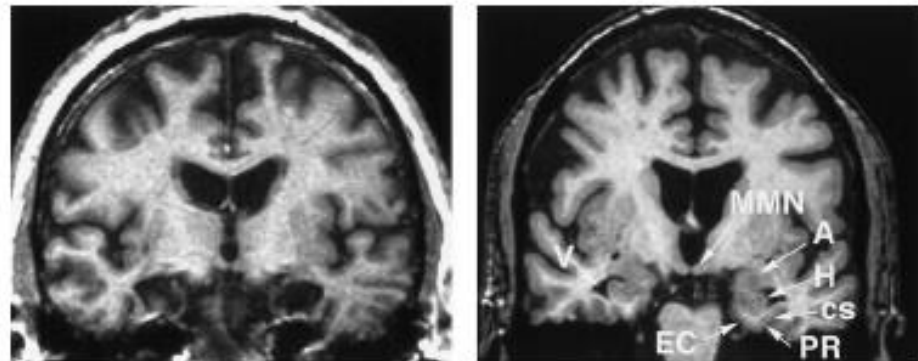
Phineas Gage



Copyright © 2000, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

A „racionális” oldal

H.M.

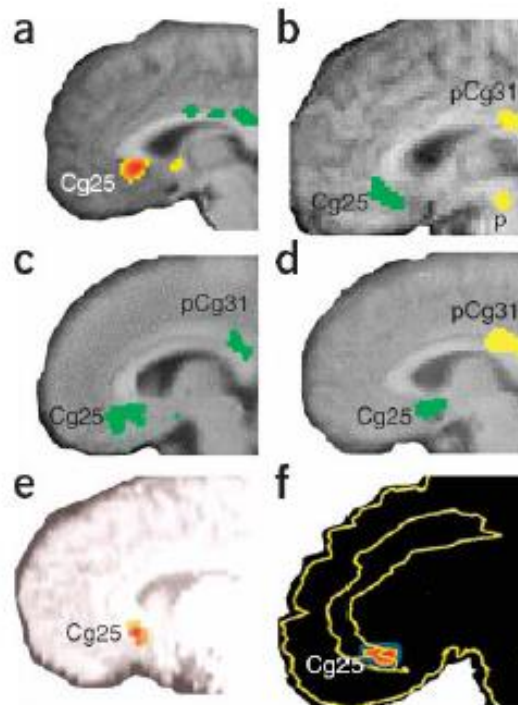


Copyright © 2000, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

A – amygdala
H – hippocampus
PR – perirhinalis cortex
EC – entorhinalis cortex
MMN – corpus mamillare

Az „érzelmi” oldal: ventromedialis praefrontalis- amygdala rendszer

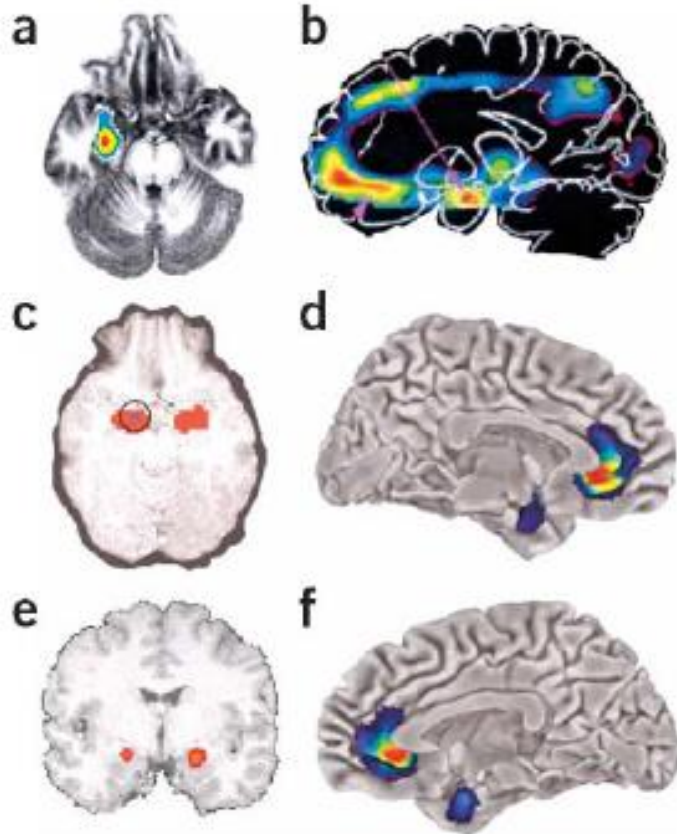
A medialis praefrontalis cortex szerepe az affektív regulációban



- a. Átmeneti szomorúság egészséges személyeknél
- b. Krónikus fluoxetin kezelés depresszióban
- c. Parkinson-kórhoz társuló depresszió remissziója fluoxetin kezelés alatt
- d. Spontán remisszió placebóval kezelt depresszióban
- e. Alacsony Cg25 aktivitás előre jelzi a kognitív-viselkedésterápiára mutatott választ
- f. Csökkent Cg25 aktivitás citalopramra vagy kognitív viselkedésterápiára reagáló szociális fóbiában

Cg25 – cingulum 25-ös area, „subgenu” praefrontalis régió

Az amygdala szerepe az affektív regulációban

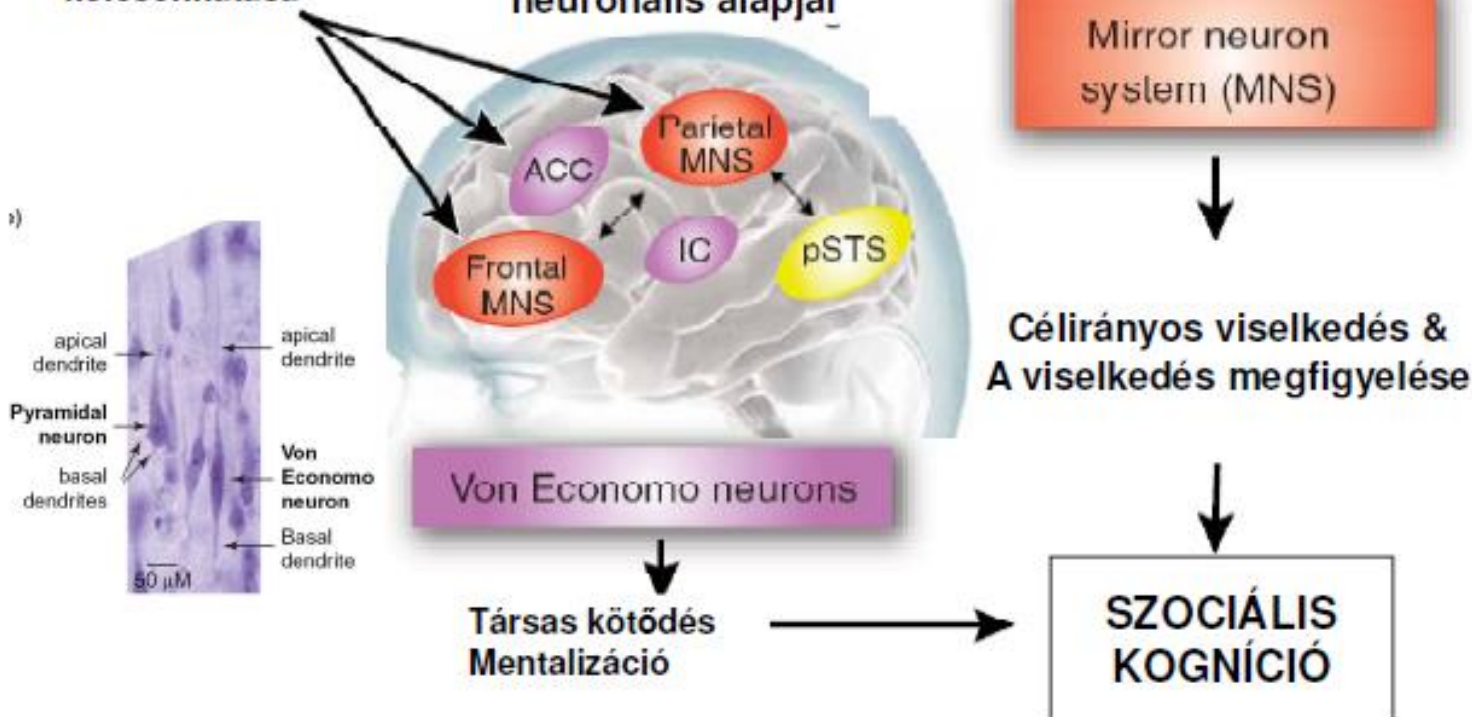


- a. A citalopramra vagy kognitív terápiára reagáló szociális fóbiában kifejezettebb amygdala-aktivitás csökkenés
- b. Familiáris depresszióban az amygdala aktivitása fokozott
- c. Kognitív terápiára jobb válaszkészség magasabb amygdala aktivitás esetében
- d.-f. Csökkent Cg25 és amygdala térfogat a szerotonin transzporter kockázati (short) variánsának jelenléte esetén
- e. A lorazepam csökkenti az amygdala aktivitását szorongásban

A társas funkciók neurobiológiája

Társas hatások és genetikai adottságok kölcsönhatása

Az imitáció és a társas kötődés neuronális alapjai



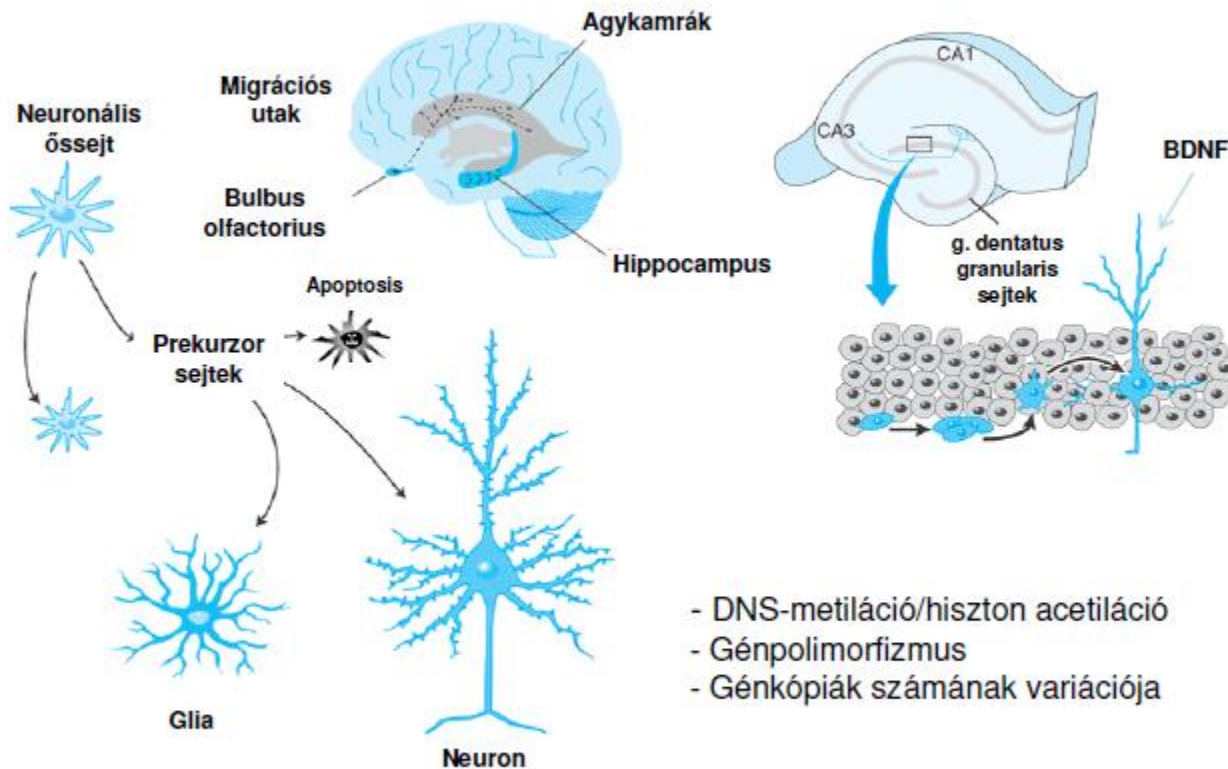
ACC – anterior cingulum/medialis praefrontalis cortex: szelektív figyelem, gondolkodás mások belső mentális állapotairól (=mentalizáció)

IC – insula-amygdala komplex: érzelmi-vegetatív (hypothalamus) funkciók, interoceptorok információi

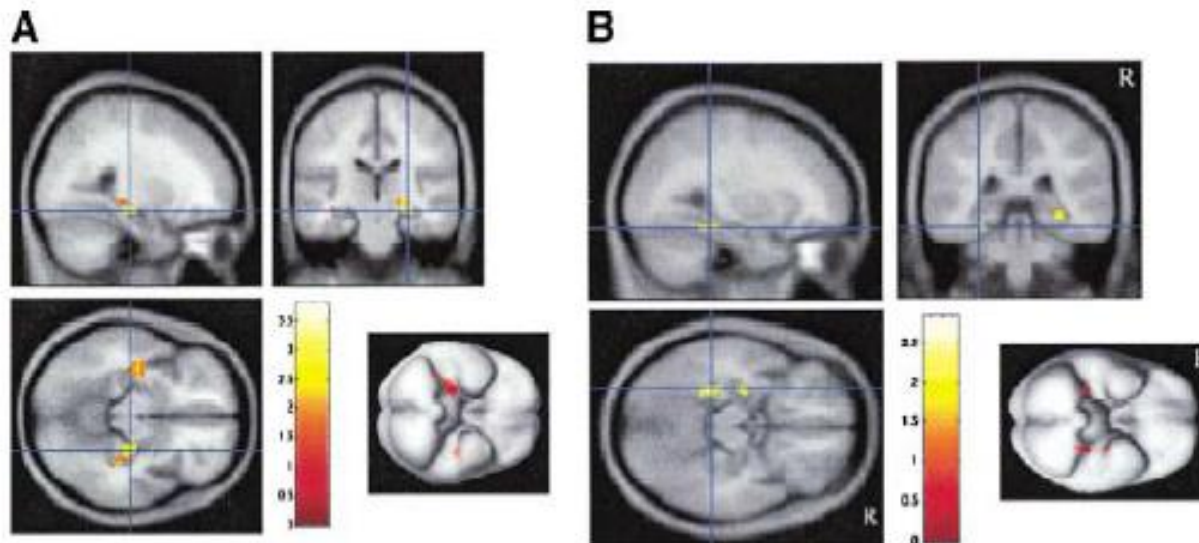
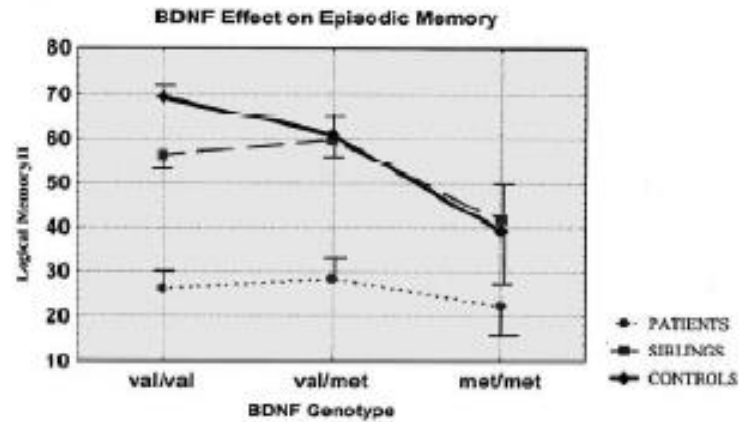
STS – superior temporalis sulcus: testbeszéd, biológiai mozgások feldolgozása

A „racionális” oldal: hippocampus és a dorsalis praefrontalis rendszer

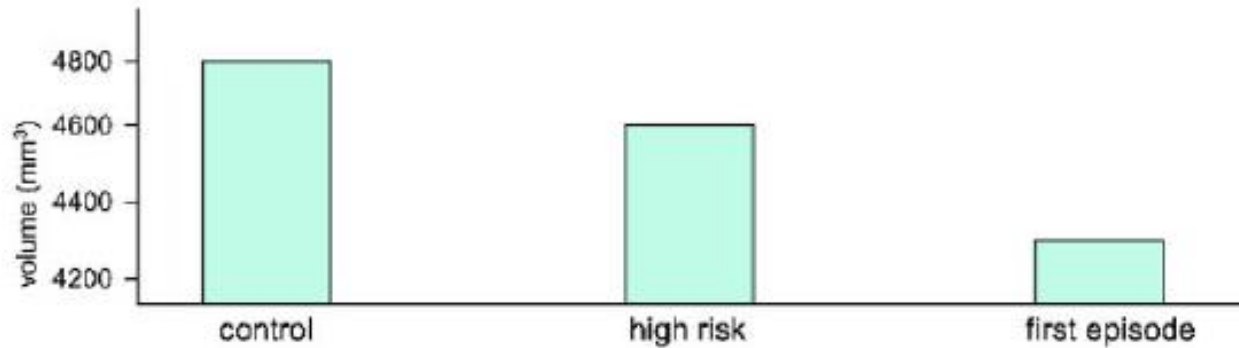
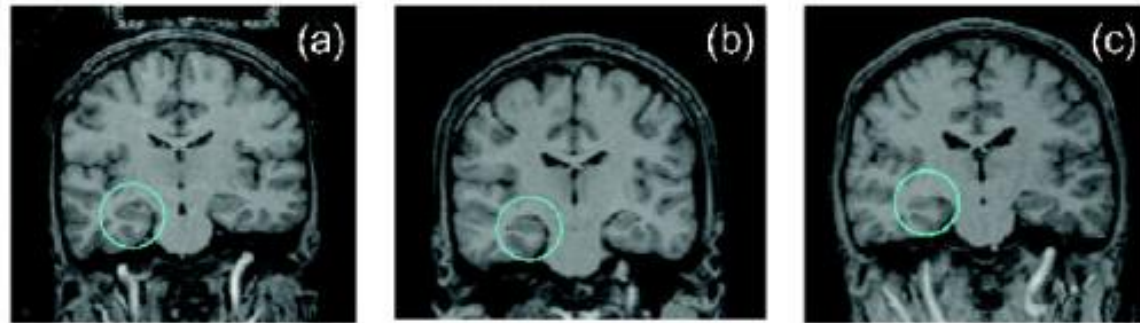
Neurogenesis és plaszticitás – stressz, genetika és a pszichiátriai zavarok



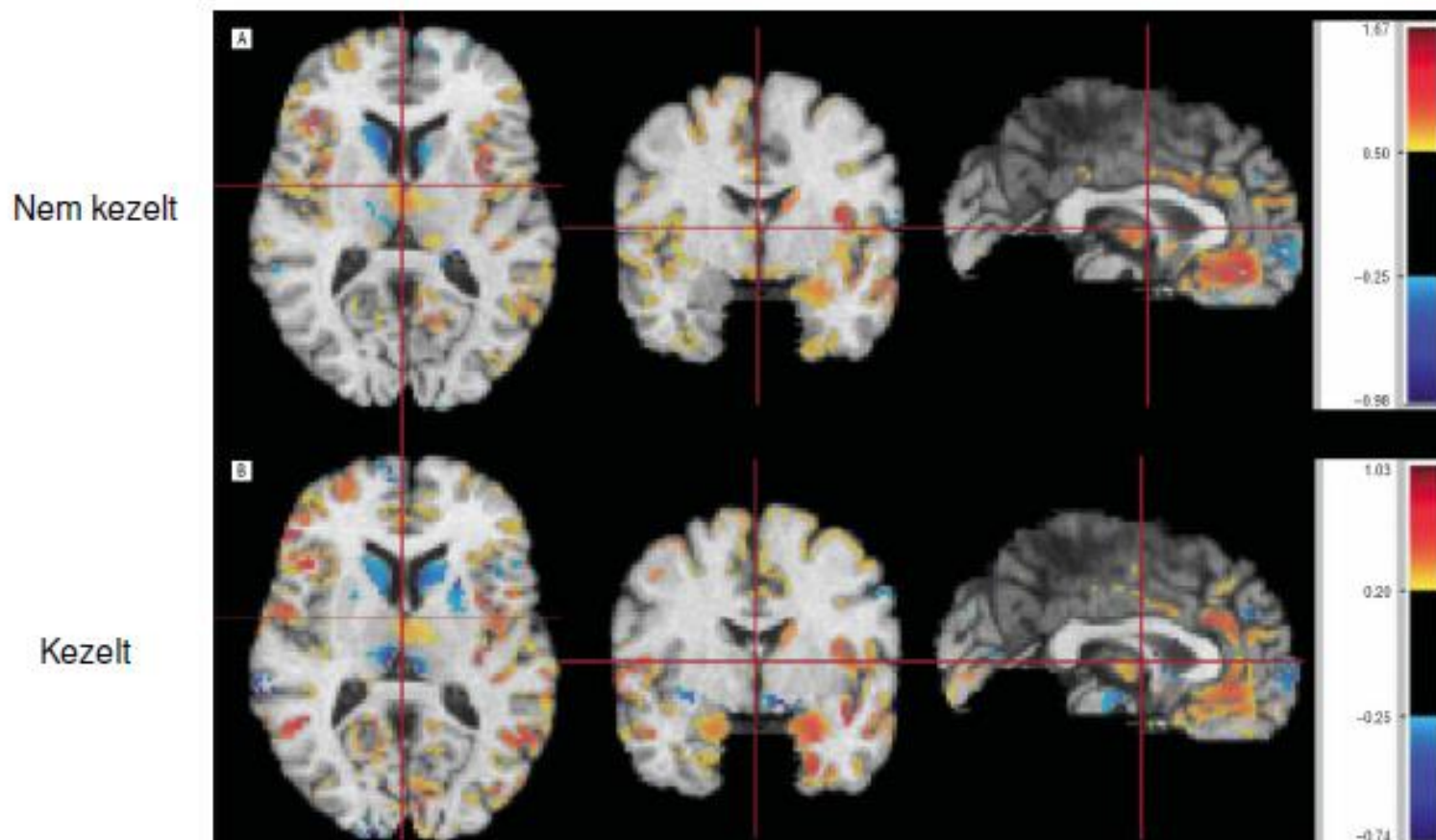
Az agyi eredetű növekedési faktor (brain derived neurotrophic factor, BDNF) génjének polimorfizmusa befolyásolja a memóriateljesítményt és a hippocampus aktivációját



A hippocampus térfogatcsökkenése elsőepizódos szkizofrén pácienseknél és a betegség szempontjából nagy kockázatú személyeknél

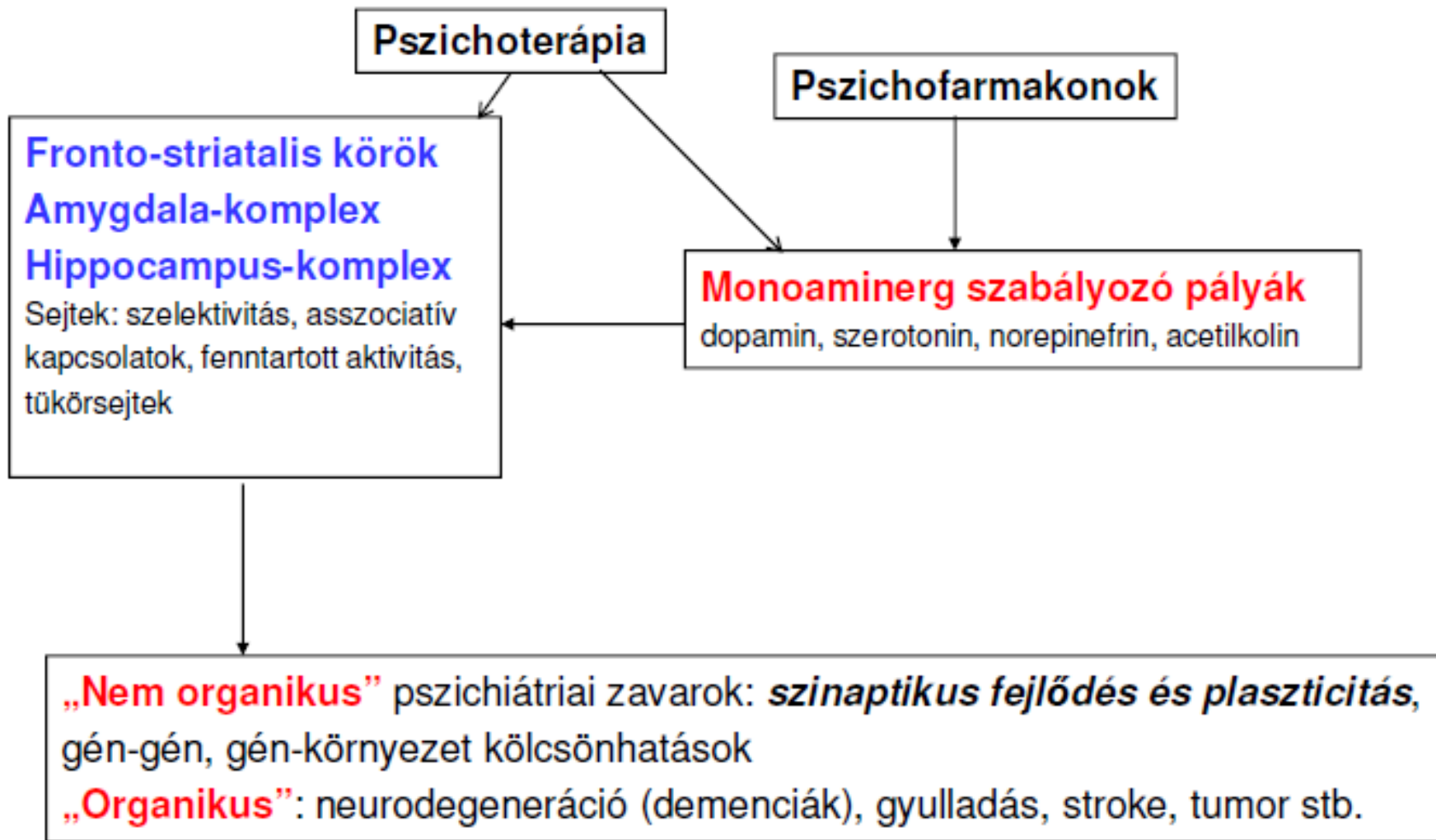


A fehér- és a szürkeállomány multifokális változása szkizofréniában: diagnosztikus jelentőség



Áttekintés

- **Affektív folyamatok** és zavarai (depresszió, szorongás): subgenu-PFC és amygdala
- **Szociális kogníció** (autizmus, szkizofrénia, személyiségzavarok): tükörsejtek, von Economo neuronok, társas kötődés, mentalizáció
- **Jutalmazás és motiváció**: accumbens-régió és a dopamin
- **Neuroplaszticitás**: agyi eredetű növekedési faktor, demencia és depresszió
- **Agyi konnektivitás** multifokális zavara (szkizofrénia)



Köszönöm a figyelmet!