

Gén-környezeti interakciók szerepe a pszichiátriai betegségekben

Pszichopatológia II.

Dr. Réthelyi János
Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika
Semmelweis Egyetem

Neuropszichológus képzés

2018. szeptember 26.

Vázlat

- Gén-környezeti interakciók: Miért fontos a pszichiátriában?
- Módszerek a pszichiátriai genetikában
- Pszichiátriai dióhéjban: szkizofrénia, demencia, affektív betegségek, személyiségzavarok.
- A téma alkalmazási lehetőségei: farmakogenetika, gyógyszerfejlesztés, prevenció.
- Pszichopatológia: Hangulati élet, motivációk

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?

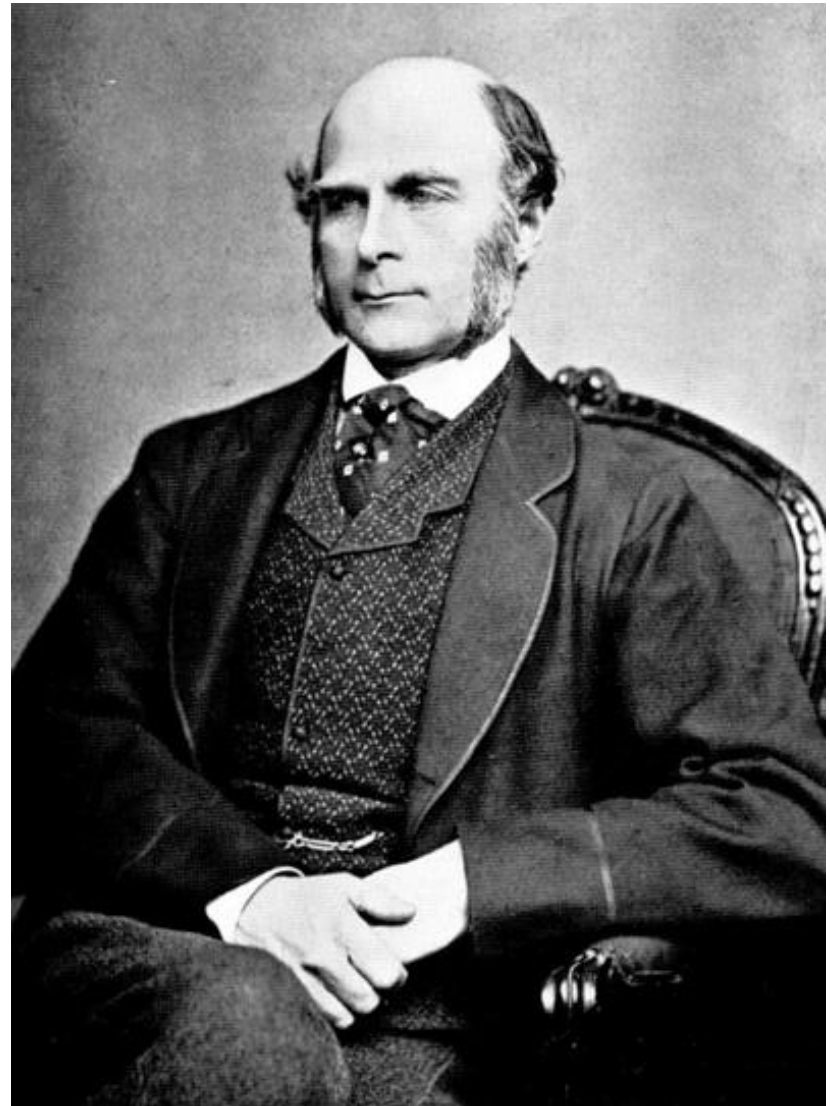
Gén-környezeti interakciók (Gene-Environment Interaction, GxE)

- 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)

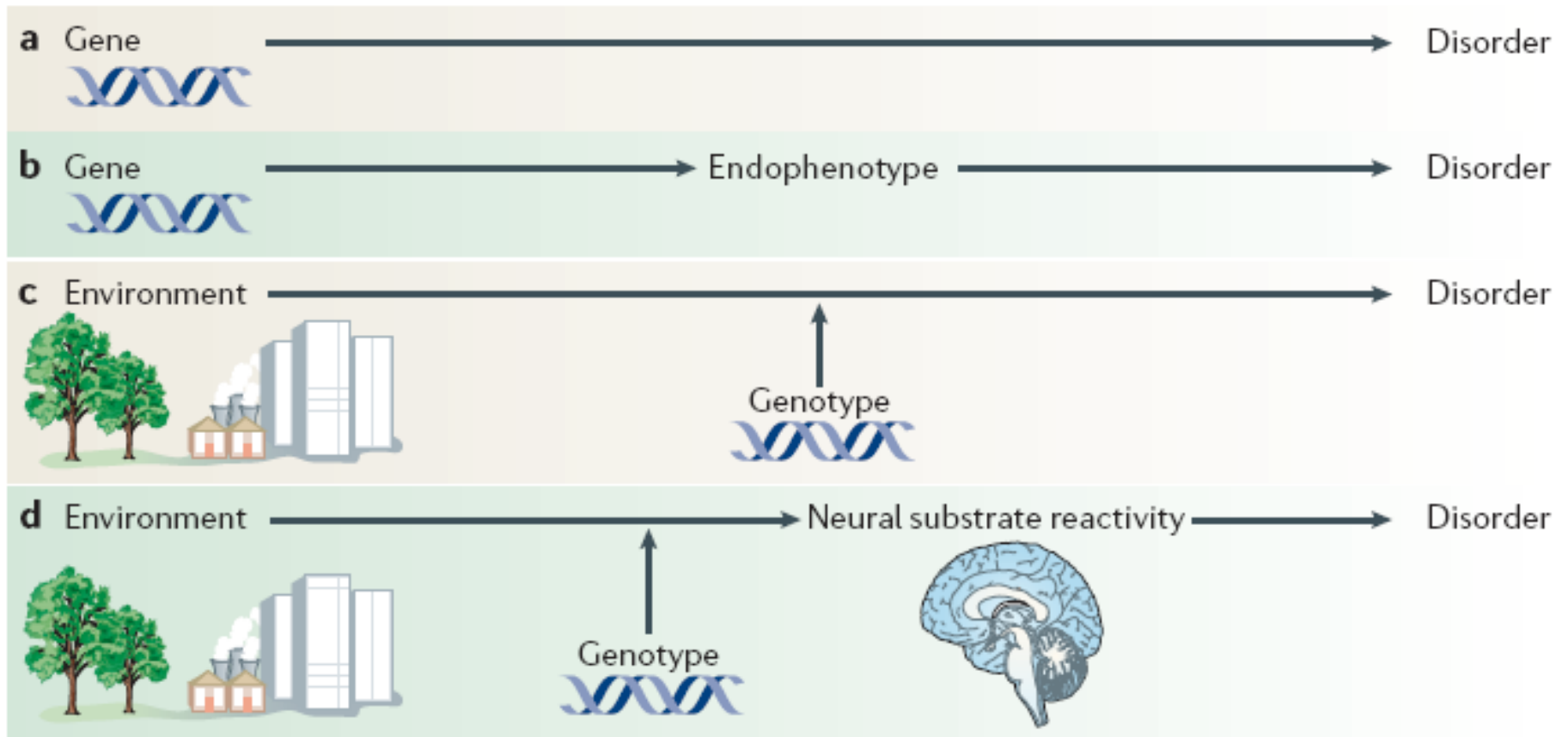


Figure 1 | **Approaches to psychiatric genetics research.** **a** | The gene-to-disorder approach assumes direct linear relations between genes and disorder. **b** | The endophenotype approach replaces the disorder outcomes with intermediate phenotypes. **c** | The gene–environment interaction approach 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!

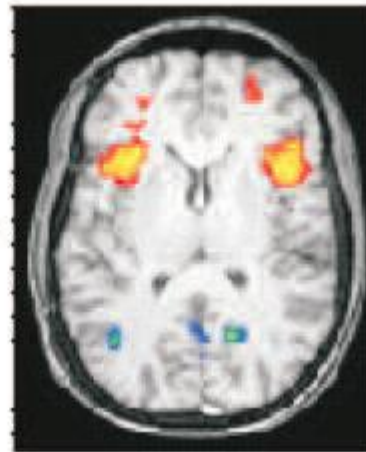
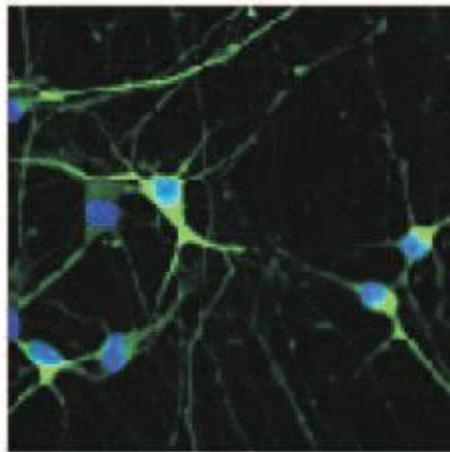
Damn hackers,
I will have to
change the
password now.



GEDDA E.

Miért nehéz a pszichiátriai genetika?

pszichiátriai genetikai vizsgálatok



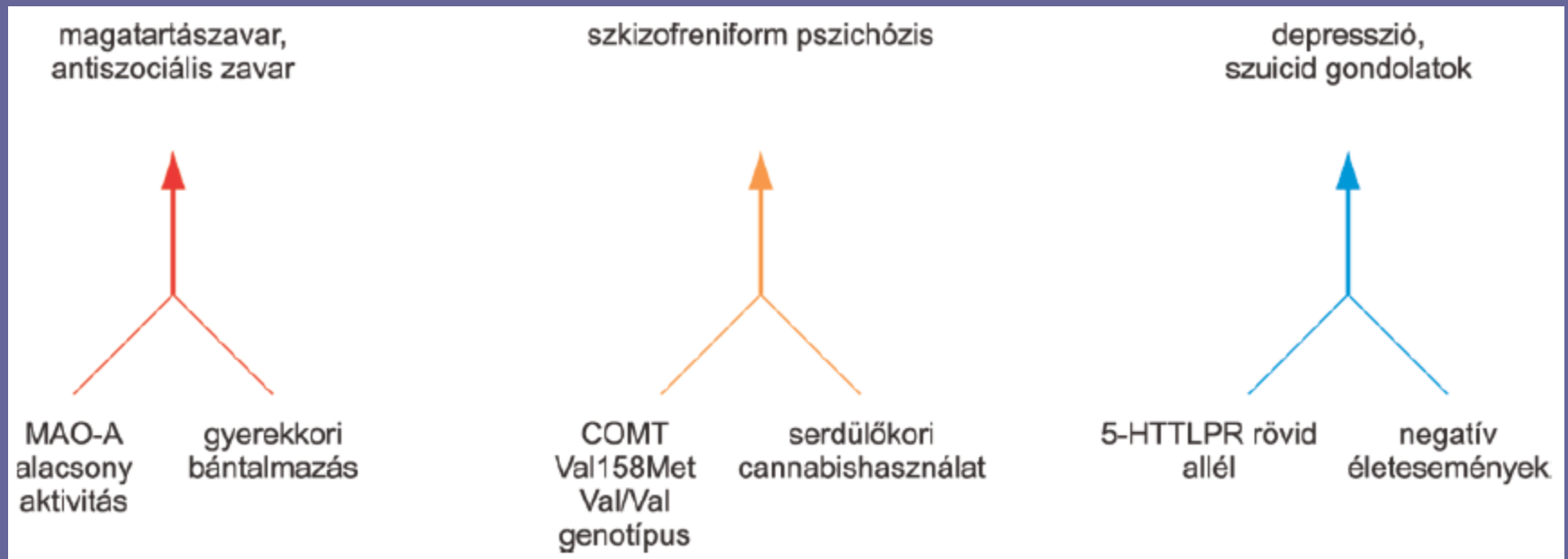
genetikai polimorfizmusok

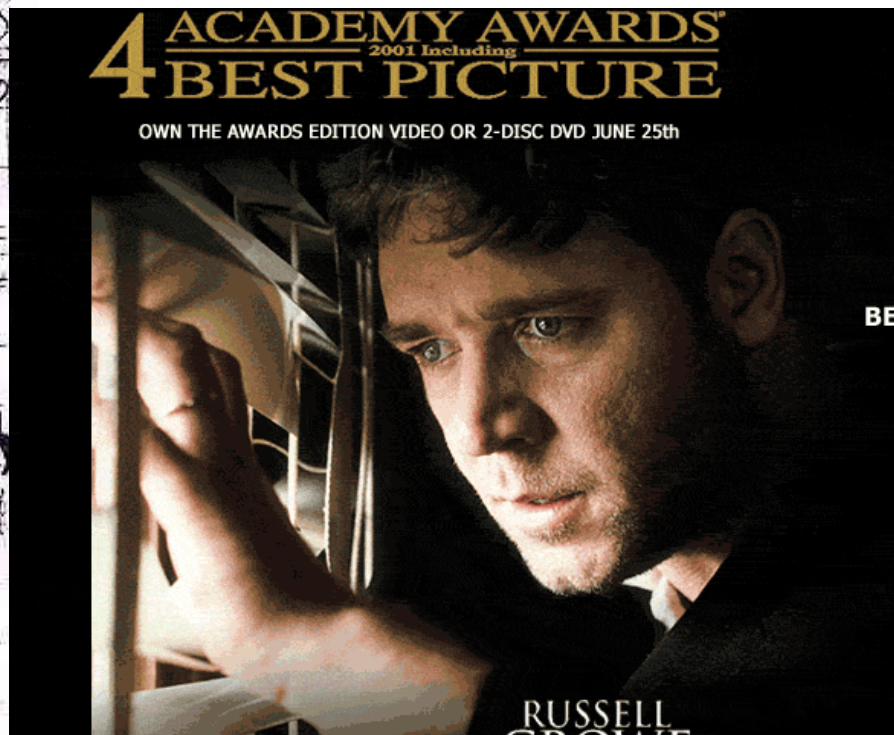
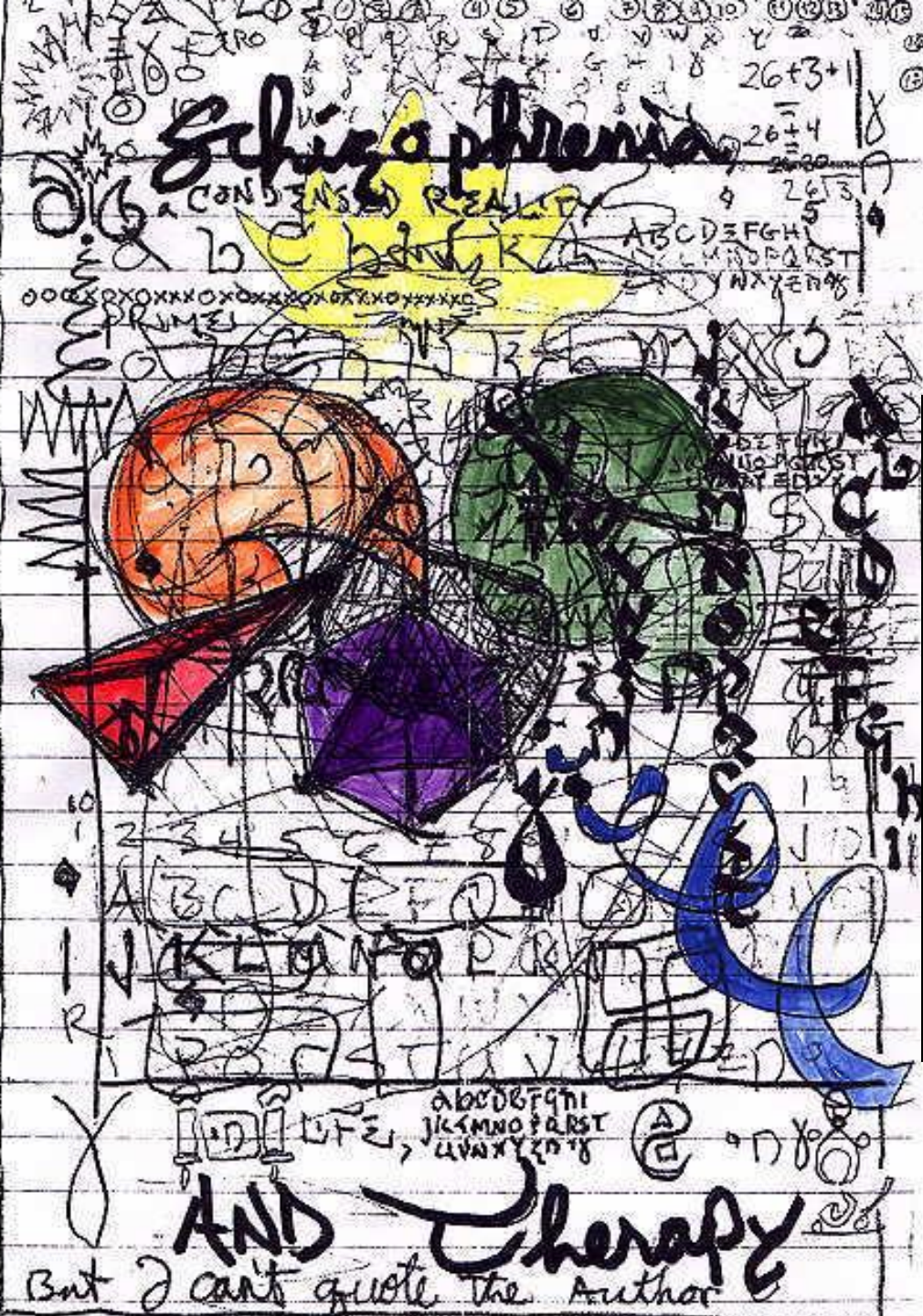
neuronok és neuronhálózatok: kis fokú struktúrais és molekuláris változások

agyi hálózatok: magasabb szintű információfeldolgozás

magatartásbeli különbségek, érzelmi és kognitív folyamatok, pszichiátriai betegségek tünetei

Gén-környezeti interakciók legfontosabb példái (Caspi és Moffitt munkássága)





Szkizofrénia

- Vezető tünetek: téveszmék, hallucinációk, dezorganizált magatartás, negatív tünetek.
- Családi halmozódás egyértelmű: (heritabilitás index: 0,8, konkordancia MZ ikrekben: 48-59%, DZ ikrekben: 16%)
- A genetikai vizsgálatok (kapcsoltsági elemzések és asszociációs vizsgálatok) totális sikertelenségének példájaként szokták volt emlegetni.
- Miért? (szindróma? változatos fenotípus? komplex genetikai háttér?)
- Kezdetben dopaminerg rendszer polimorfizmusait vizsgálták, sikertelenül.

A szkizofrénia genetikai háttere

- Komplex, viselkedési tünetekkel definiált fenotípus
- Magas heritabilitás $h^2 \sim 0.8$, jelentős konkordancia különbség (MZ:48-59%, DZ:16%)
- Nagyfokú lókuszt és fenotípus heterogenitás
- Multifaktoriális eredet, poligénes öröklésmenet
- Komplex gén-környezet és gén-gén interakciók feltételezhetők

Az elmúlt év szenzációi:

- Nagy elemszámú GWAS eredmények
- Exom-szekvenálási eredmények: de novo mutációk
- Retrotranszpozonok megnövekedett aktivitása?

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

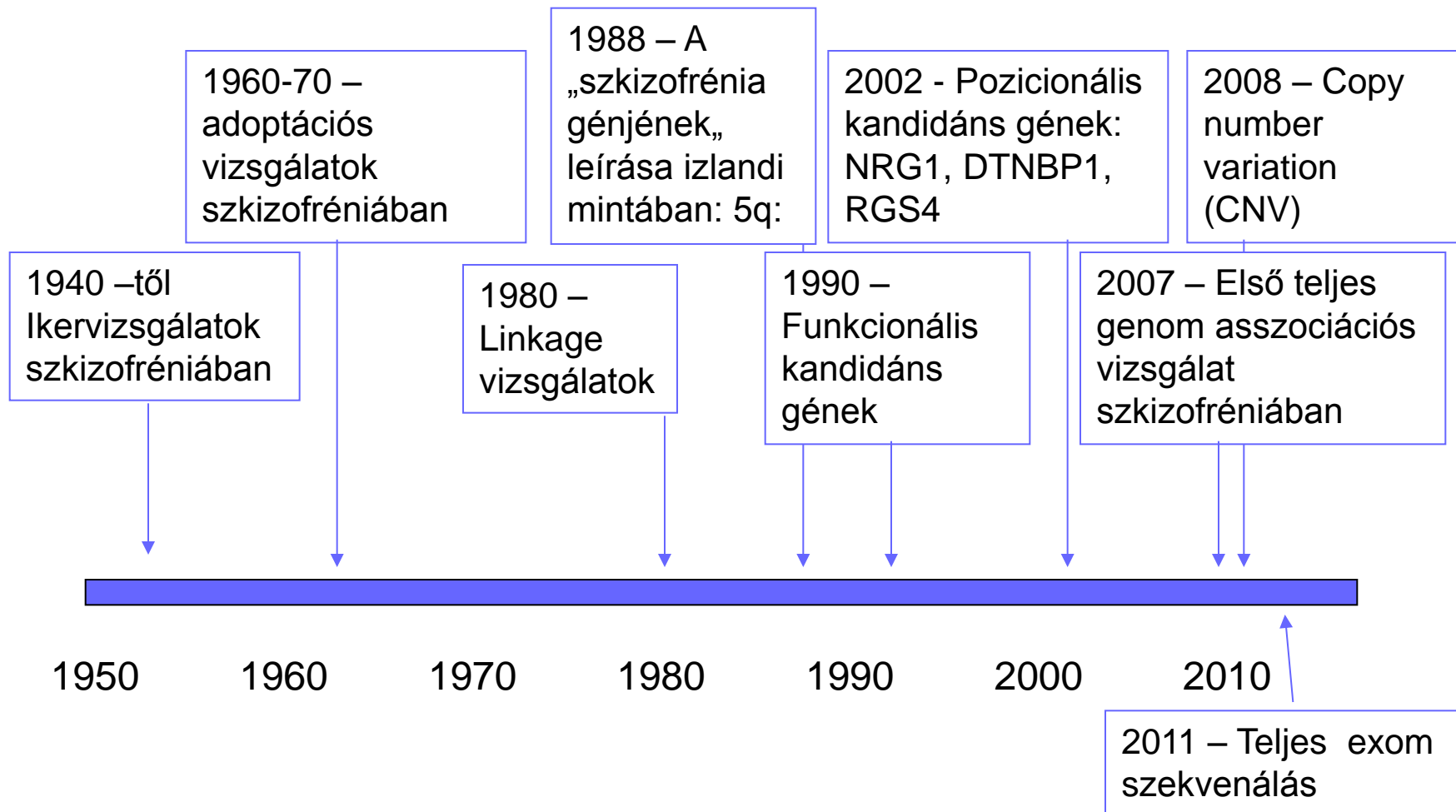
Prognózis, funkcionális károsodások:

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

Prognózis, szomatikus komorbiditás:

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

Szkizofrénia genetikája történet



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

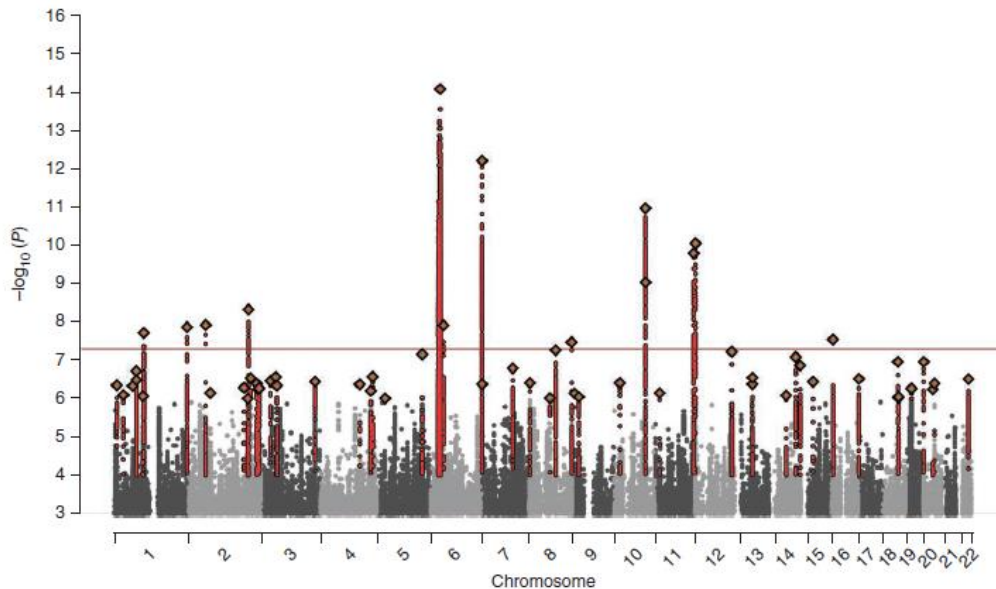
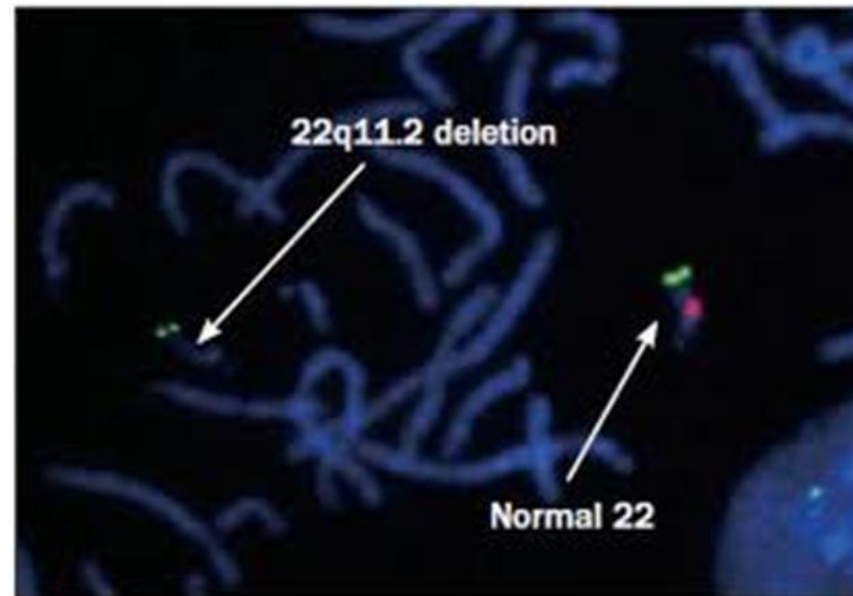


Figure 1 Manhattan plot of the Swedish and PGC schizophrenia meta-analysis results. The x axis shows chromosomal position, and the y axis shows $-\log_{10}(P)$. The red line is the genome-wide significance level (5×10^{-8}).



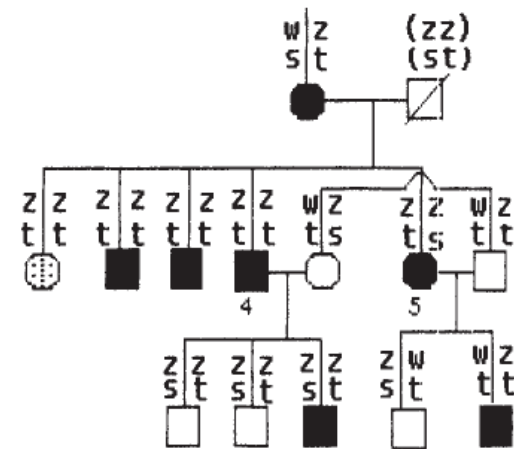
Things are not as simple as we first think they are – A history of false positives – The

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*||

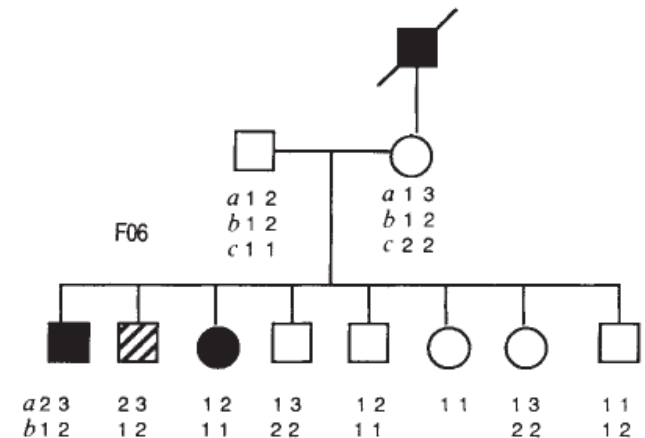
NATURE VOL. 336 10 NOVEMBER 1988



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†

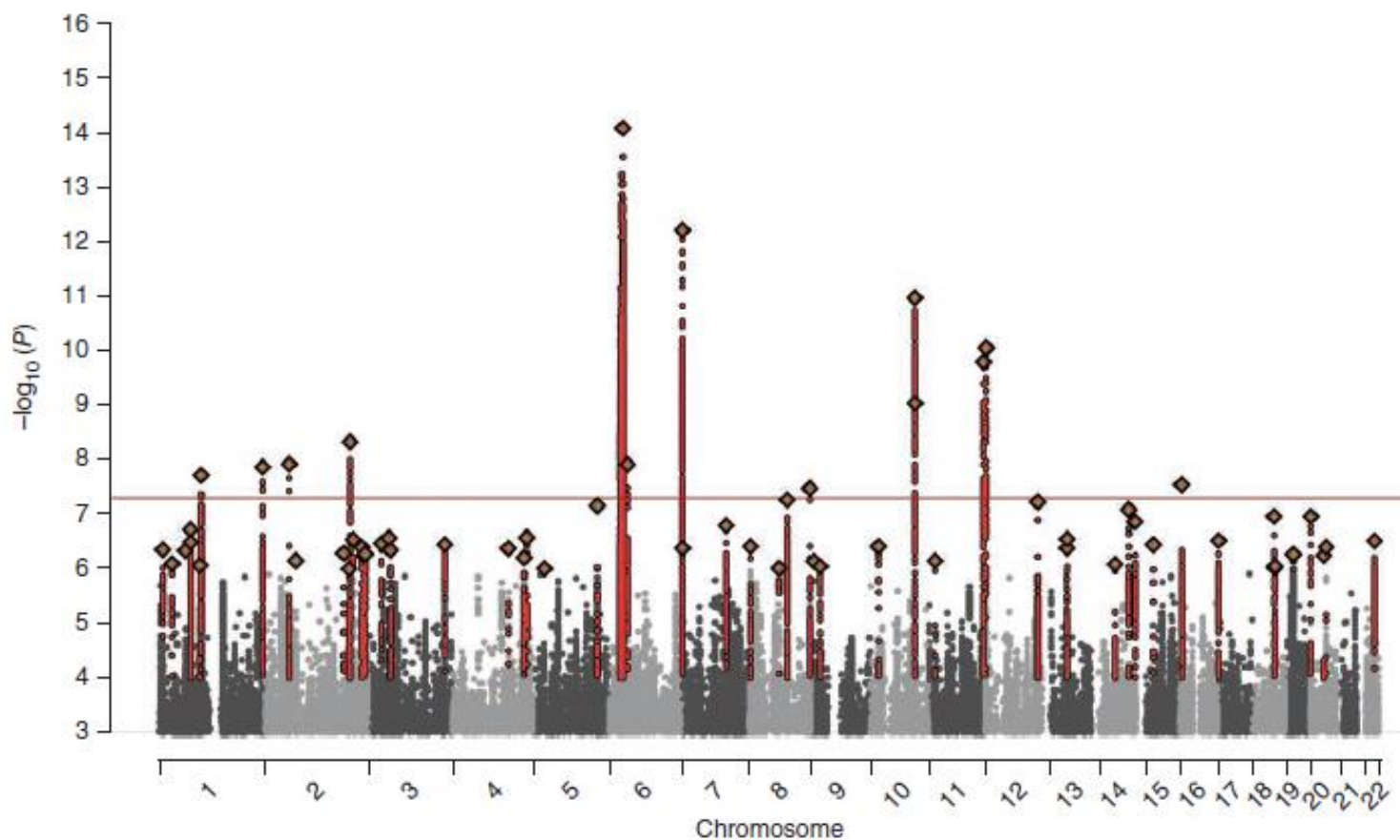
NATURE · VOL 339 · 25 MAY 1989



Schizophrenia GWAS 2009

Group / Authors	Sample	Genes / loci
SGENE / Stefansson et al.	2663 patients, 13498 healthy control Follow-up: 4999 patients, 15555 healthy controls, European	6p21.3-22.1 NRGN (neurogranin) Transcription factor 4 (TCF4)
International Schizophrenia Consortium	3322 patient, 3587 healthy control, European	rs3130375, MHC I
Molecular Genetics of Schizophrenia / Shi et al.	2681 patients, 2653 healthy controls, European and African American, meta-analysis of 3 samples	6p22.1

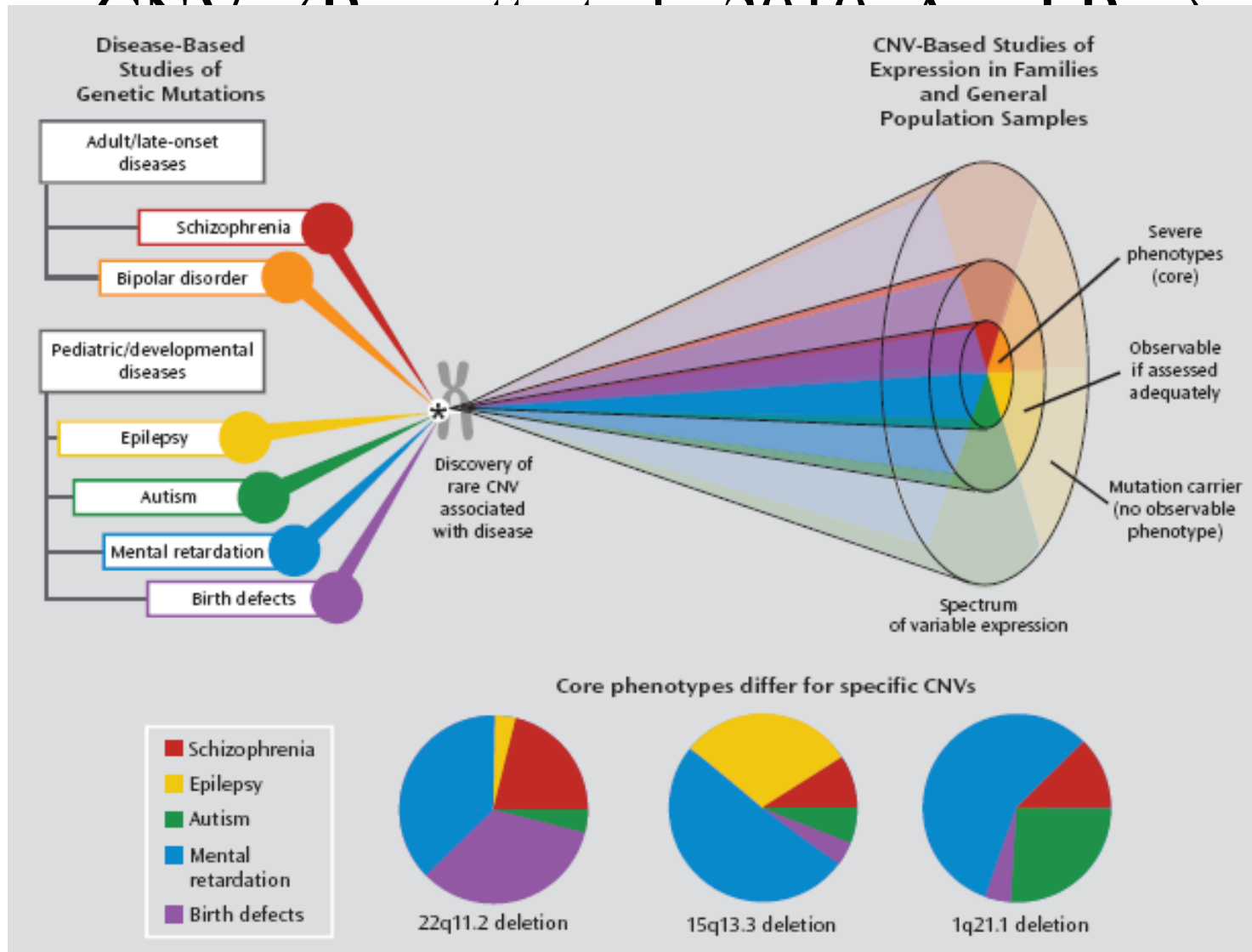
Szkizofrénia GWAS 2013 (Ripke et al. Nature Genetics. 2013):
22 szignifikáns lókuszt, (5001 eset vs 6243 kont/8832 eset vs
12067 kontrol / 7413 eset vs 19762 kont)



Ripke et al , Nature Genetics,

Neuropsychiatric phenotypes associated with

CNV (D... 1... 2010... A... ID...)



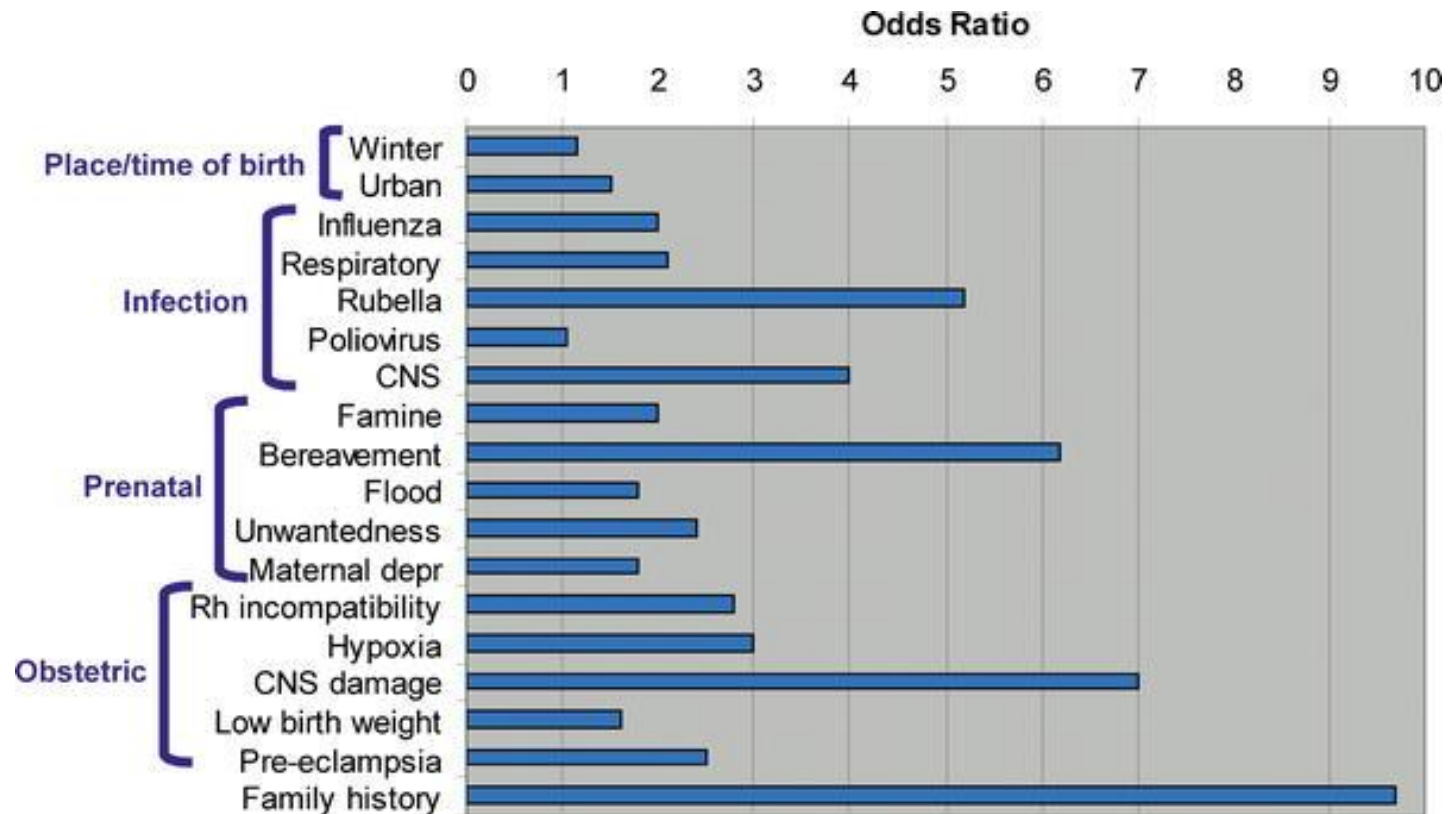
Localization and prevalence of CNVs in schizophrenia

Locus	Genes affected	Prevalence	References
1q21.1a	NBPF11	0,3-0,5%	Stefansson et al. 2008
1q21.1e	FMO5		Stefansson et al. 2008
1q42.2a	DISC1	0,1%	Brandon et al. 2009
2p25.3	NRXN1	0,2%?	Vrijenhoek et al. 2008
3q29	PAK2	0,3-0,5%	Mulle et al. 2010.
3q29	DLG1		Mulle et al. 2010.
5p15.2c	CTNND2	0,1%?	Vrijenhoek et al. 2008
15q11.2	NIPA2	0,3-0,5%	Stefansson et al. 2008
15q13.1b	APBA2	0,3-0,5%	Stefansson et al. 2008
15q13.3b	CHRNA7		Stefansson et al. 2008
16p11.2	MAPK3	0,3-0,5%	McCarthy et al. 2009
16p13.1	NDE1	0,3-0,5%	Ingason et al. 2009
16p13.1	PDXDC1, NTAN1		Ingason et al. 2009
22q11.21a	MICAL3	around 1%	Bassett et al. 2008.
22q11.21b	PRODH		Bassett et al. 2008.
22q11.21c	GNB1L		Bassett et al. 2008.
		Total: 3,2-4,4%	

A szkizofrénia bizonyított környezeti rizikófaktorai

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

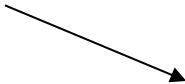
From: Sullivan PF (2005) The Genetics of Schizophrenia. PLoS Med 2(7): e212



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

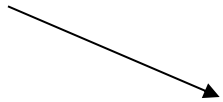
„Első csapás”

Genetikai rizikó, pre- és perinatális hatások



„Második csapás”

A betegség kialakulása



„Harmadik csapás”

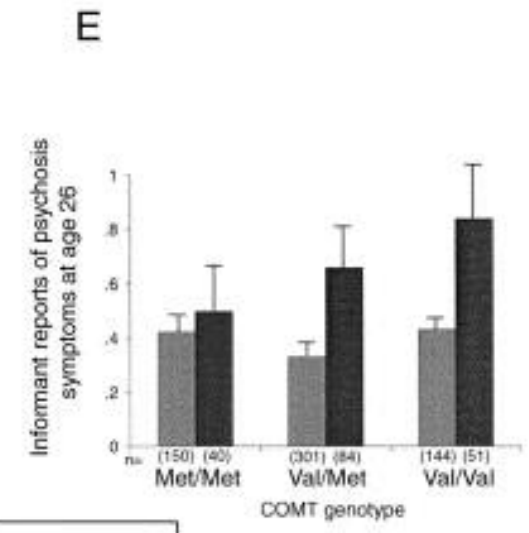
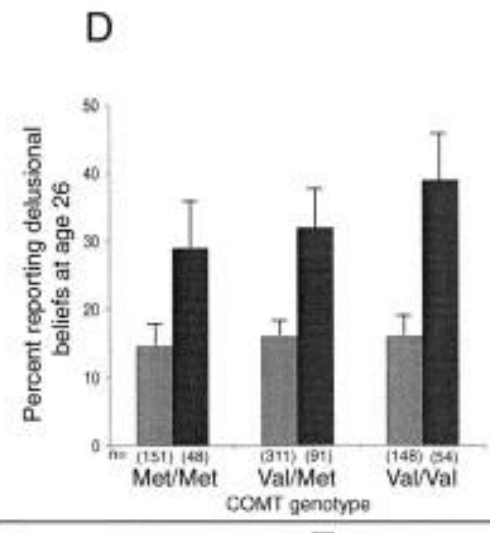
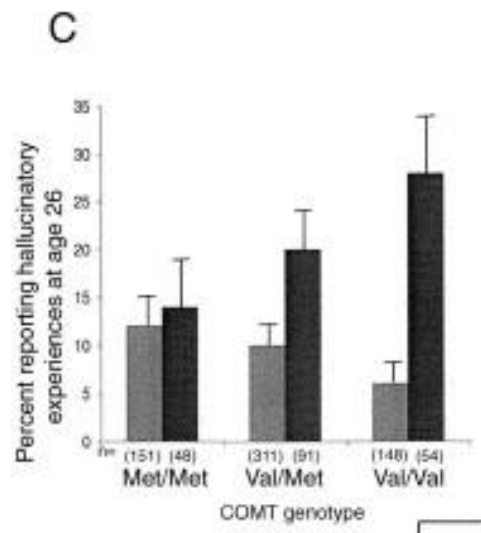
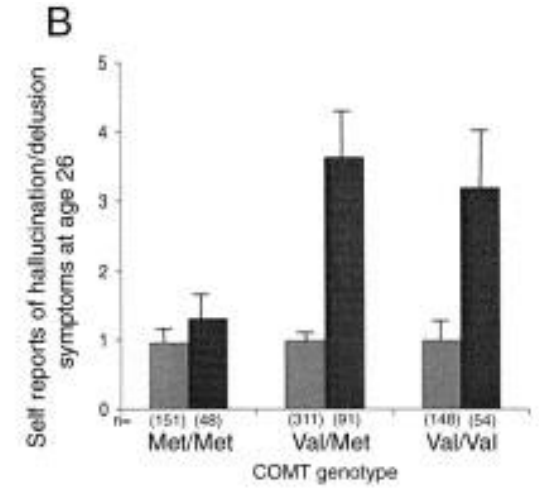
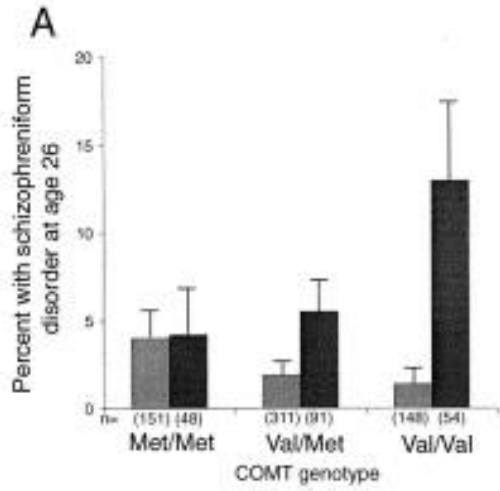
Deficit-szkizofrénia

nem deficit szkizofrénia

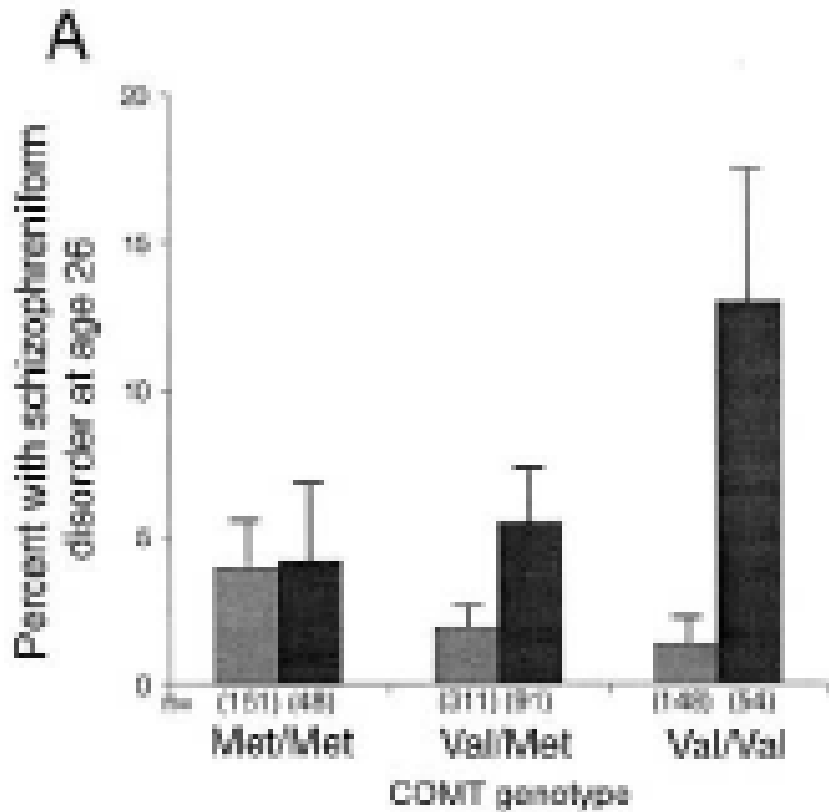


Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction

- 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),



■ No adolescent cannabis use ■ Adolescent cannabis use



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

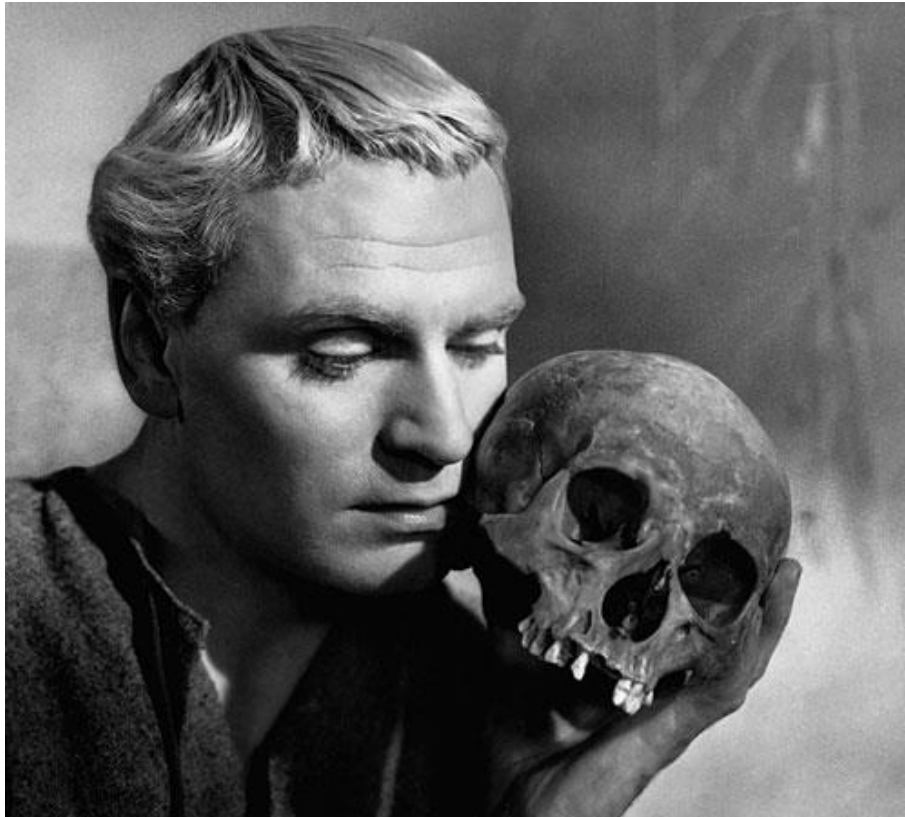
Mielőtt Amszterdamba repülnénk érdemes elvégezni a COMT genotípizálást.



Kérdés

Melyik szereplő és melyik Shakespeare drámában mutatja szkizofrénia/pszichózis tüneteit?

Extra kérdés: A szkizofrénia melyik típusában?



Hamlet, Prince of Denmark

Talking to ghosts, saying the truth –
actually not schizophrenic.



John William Waterhouse:
Ophelia (Hamlet) –
disorganized behavior



Macbeth and Lady Macbeth
– paranoid psychosis



Edgar - Tom O'Bedlam
(King Lear) – the madman,
chronic schizophrenia

Alzheimer-demencia

- Vezető tünetek: kognitív funkciók progresszív hanyatlása, agitáltság, hallucinációk.
- Neurodegeneratív betegség, EC: neuritikus plakk, IC: neurofibrilláris kötegek, beta-amiloid
- Familiáris AD (5%): mendeli öröklődésű, domináns, korai manifesztáció: APP (amyloid precursor protein), presenilin 1, presenilin 2.
- Sporadikus AD: poligénes, késői manifesztáció: apolipoprotein E e4 allél rizikófaktor (65%), pontos mechanizmus nem ismert.
- APP kóros hasítása során termelődik a béta-amiloid.
- APP fehérje génje 21-es kromoszómán van - kapcsolat Down-szindrómához.

Origins of magic: review of genetic and epigenetic effects

Sreeram V Ramagopalan,^{1,2} Marian Knight,³ George C Ebers,^{1,2} Julian C Knight¹

BMJ 2007;335:1299-301
doi:10.1136/bmj.39414.582639.BE

Accepted: 16 November 2007

ABSTRACT

Objective To assess the evidence for a genetic basis to magic.

Design Literature review.

Setting Harry Potter novels of J K Rowling.

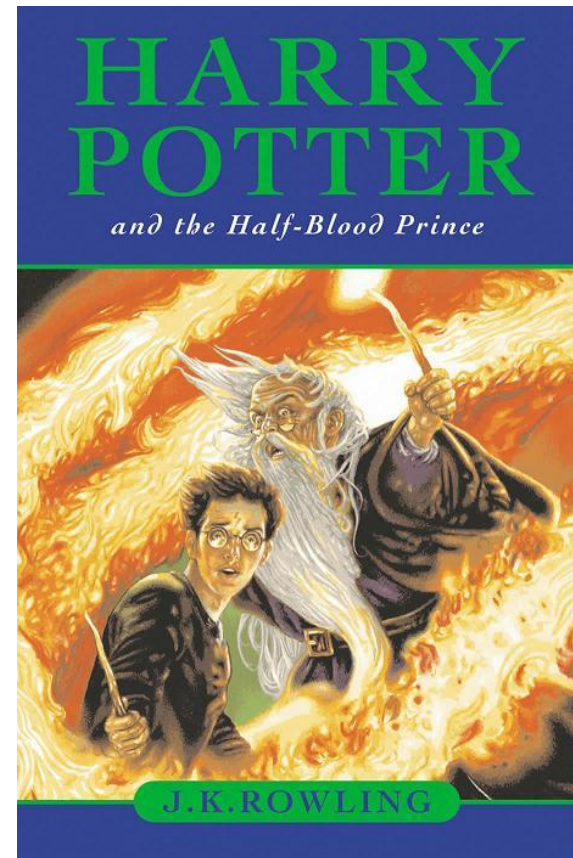
Participants Muggles, witches, wizards, and squibs.

Interventions Limited.

Main outcome measures Family and twin studies, magical ability, and specific magical skills.

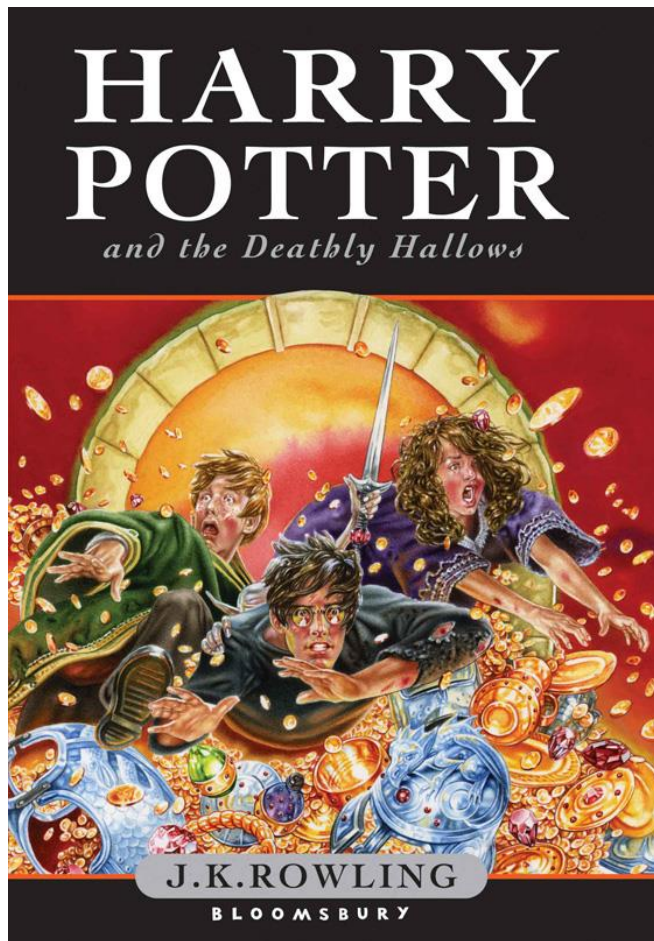
Results Magic shows strong evidence of heritability, with familial aggregation and concordance in twins. Evidence suggests magical ability to be a quantitative trait. Specific magical skills, notably being able to speak to snakes, predict the future, and change hair colour, all seem heritable.

Conclusions A multilocus model with a dominant gene for magic might exist, controlled epistatically by one or more loci, possibly recessive in nature. Magical enhancers regulating gene expression may be involved, combined with mutations at specific genes implicated in speech and hair colour such as FOXP2 and MCR1.



Without population based studies to confirm our points these findings should be treated with caution, but using the information available we can be certain that some aspects of magical ability are heritable. We await with bated breath the results of a **genome wide association study** for magic.

We thank the three underage witches who gave specialist advice on more technical aspects of the Harry Potter novels and David Dyment, Blanca Herrera, Emma Walton, and Claire Vandiedonck for helpful comments.



GLOSSARY

Assortative mating—people tending to mate with others like themselves

Chromatin—complex of DNA and protein that constitute chromosomes

Epigenetics—heritable changes in gene function not involving changes in DNA sequence

Epistasis—action of one gene modified by another

Founder effect—increase in gene frequency when a population has only a small number of original settlers (founders), one or more of whom had that gene

HapMap project—haplotype (series of correlated alleles) map of the human genome, currently being analysed in populations of African, Asian, and European ancestry

Histones—main protein components of chromatin

House elves—human-like creatures with distinctive magical abilities who are bound to, and act as servants for, several magical families

Metamorphmagus—someone with the ability to change their physical appearance

Muggle—someone with no magical abilities

Parseltongue—ability to talk to snakes

Pureblood—someone whose ancestors all possess magical abilities

Seer—someone who can predict the future

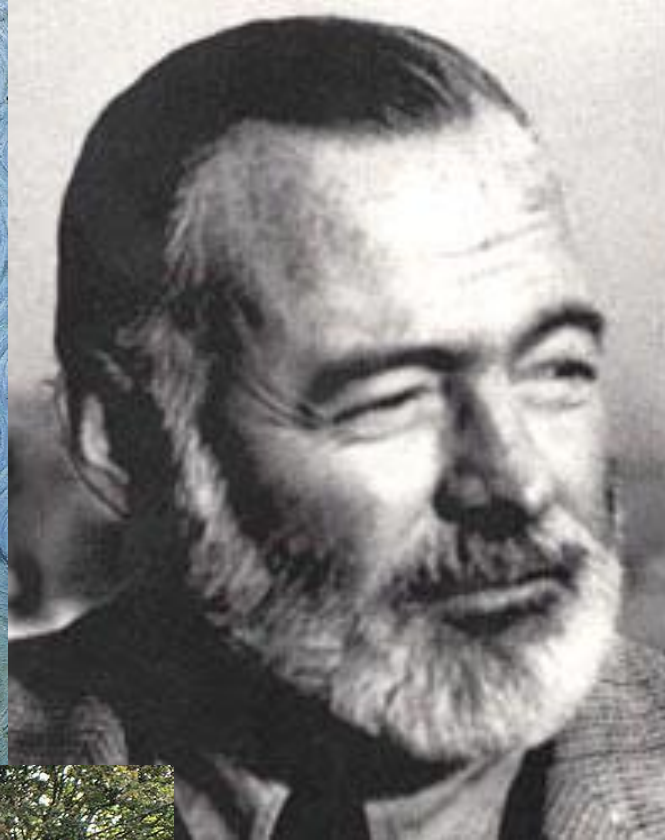
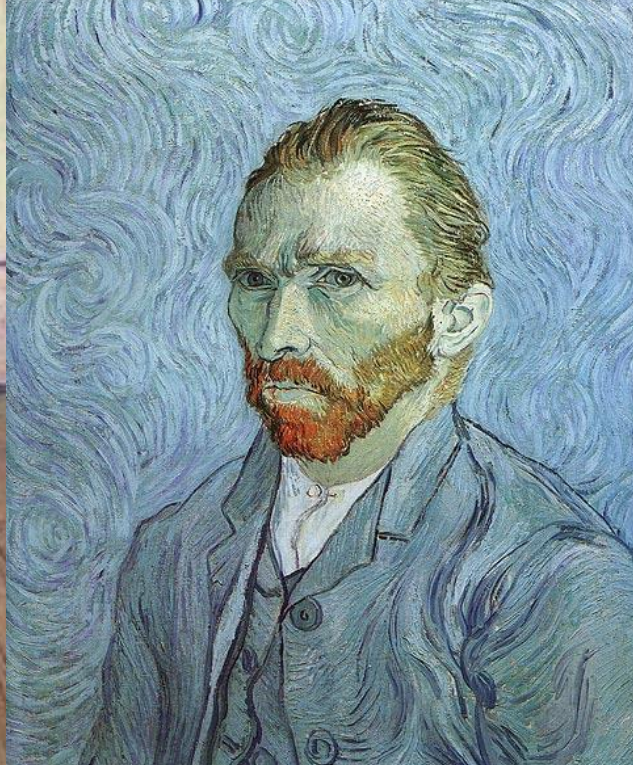
Squib—someone with virtually no magical abilities who comes from a magical family

Hangulatzavarok: major depresszió, bipoláris betegség

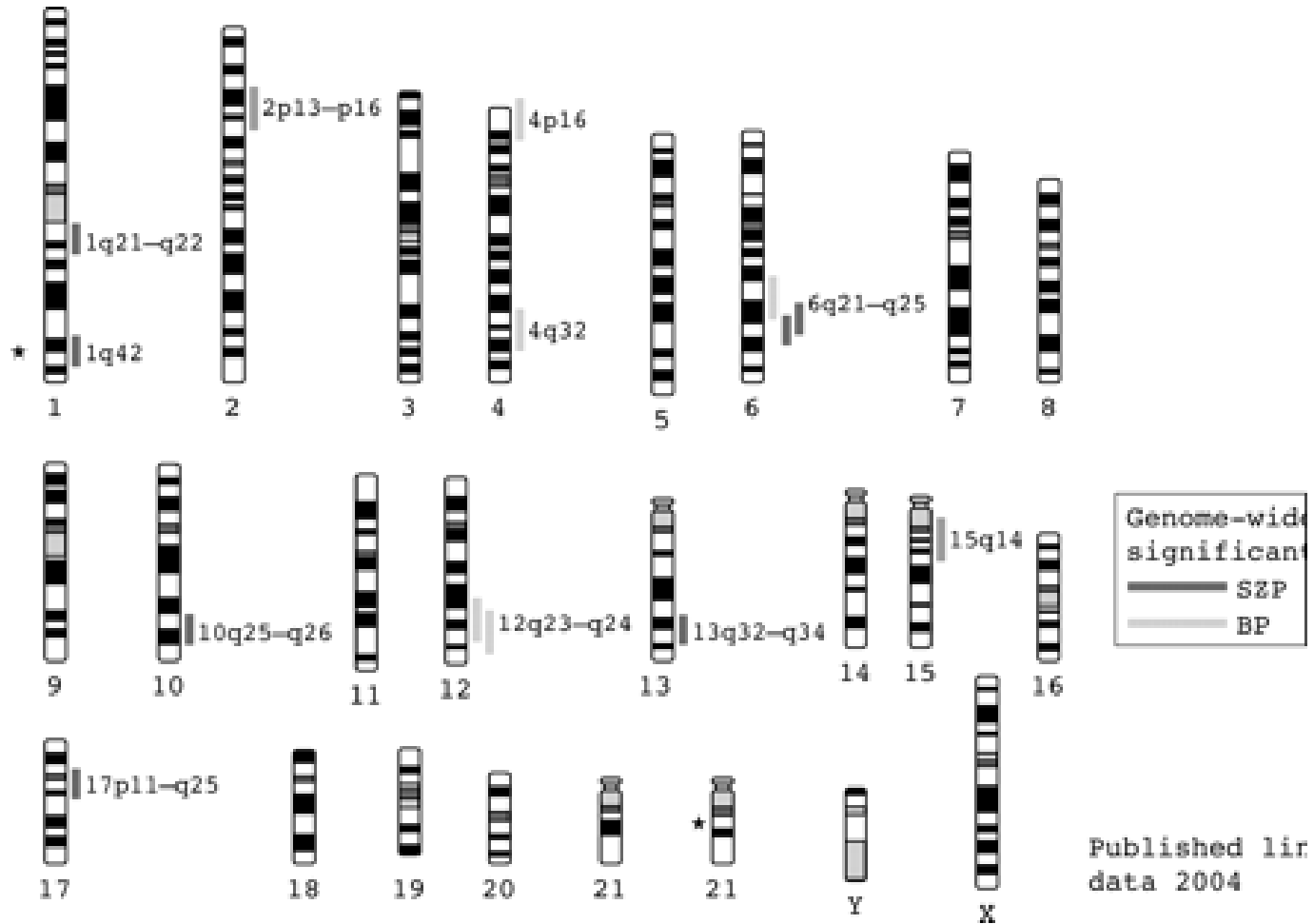
Vezető tünetek:

- 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



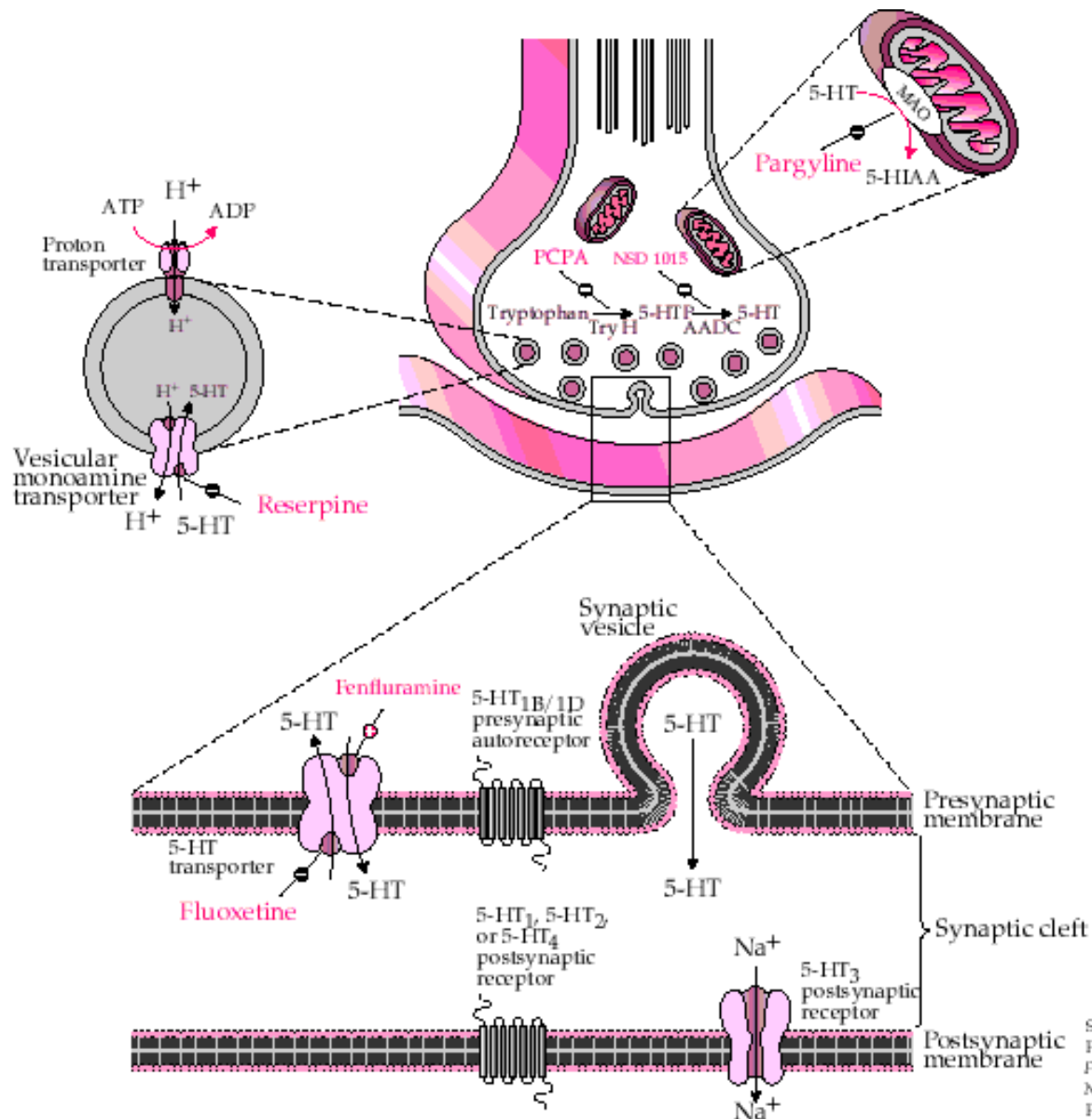


Bipoláris betegség genetikai háttere

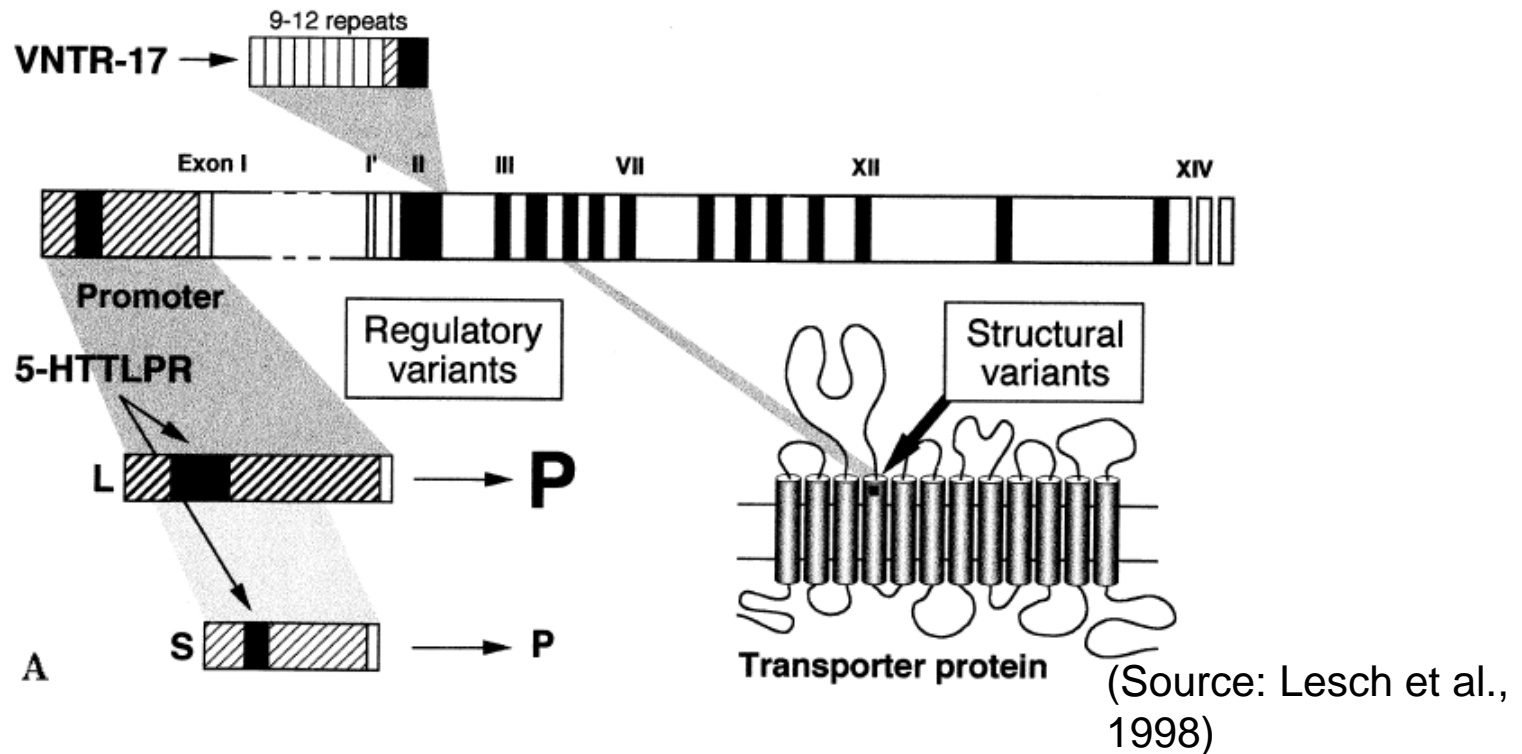


Chromosome ideograms showing locations of genome-wide significant linkages in schizophrenia and bipolar disorder. Asterisks mark the locations of chromosomal abnormalities associated with schizophrenia. (Craddock et al, 2005)

Szerotonin-transzporter

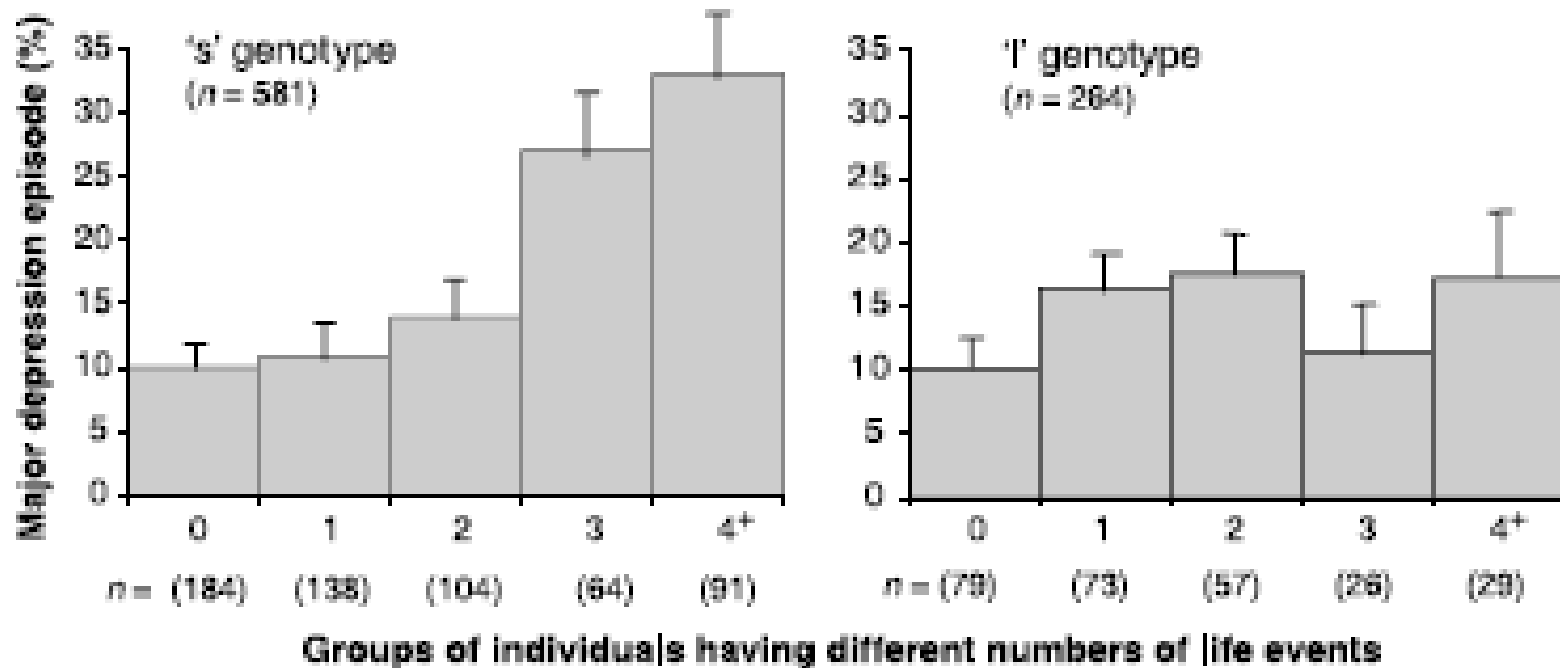


Szerotonin-transzporter hosszúság-polimorfizmus



- 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

Brain-Derived Neurotrophic Factor–5-HTTLPR Gene Interactions and Environmental Modifiers of Depression in Children

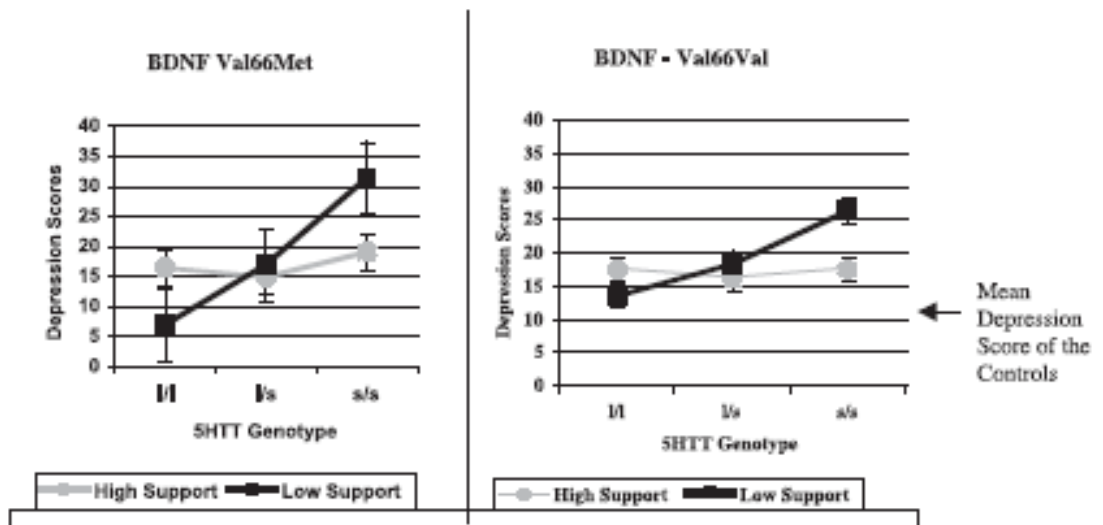
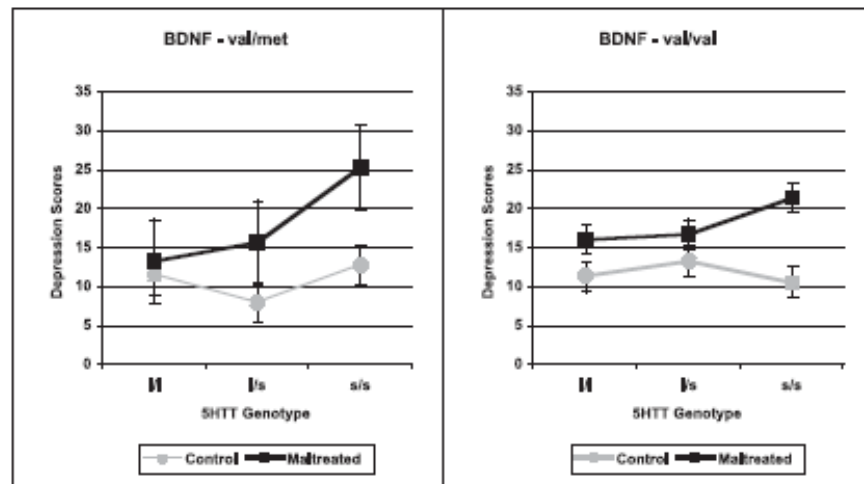
Joan Kaufman, Bao-Zhu Yang, Heather Douglas-Palumberi, Damion Grasso, Deborah Lipschitz, Shadi Houshyar, John H. Krystal, and Joel Geleertre

Genetikai változók:

- Szerotonin-transzporter (5HTTLPR s/l)
- Brain-derived neurotrophic factor (BDNF Val66Met)

Környezeti változók:

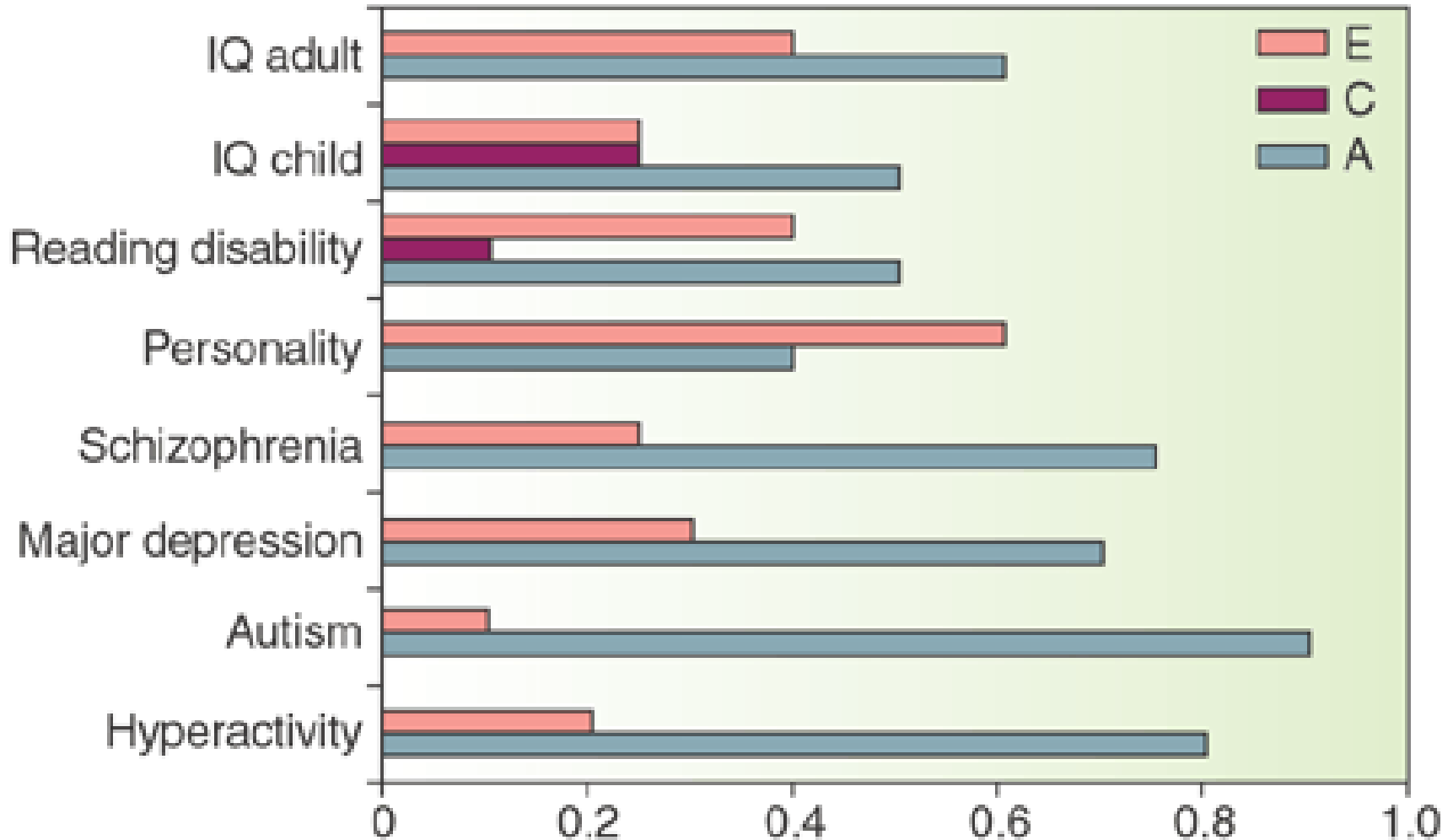
- Fizikai abúzus
- Szociális támogatás



Személyiség / személyiségzavarok

- Dopaminerg gének: DRD4 – kapcsolatban áll az újdonságkereséssel és az impulzivitással.
- Antiszociális és borderline személyiségzavar, agresszív viselkedés?
- Neuroticizmus: genetikai és környezeti hatások egyenlő arányban

How much heritability? Estimates of genetic and environmental effects from recent twin studies. A, additive genetic variance, or heritability; C, variance explained by shared environment; E, variance resulting from nonshared environment and errors of measurement.



Farmakogenetika

- A gyógyszeres terápiára adott egyéni válaszok genetikai alapjainak vizsgálata. Célja a genetikai alapokon nyugvó egyénre szabott terápia kialakítása.
- Fontos jelenségek: terápiás válasz, mellékhatások, interakciók.
- 5-HT_{2C}, leptin, SNAP-25 génekben található polimorfizmusok statisztikai kapcsolatban állnak az antipszichotikumokra kialakuló testsúlynövekedéssel.
- Szkizofrénia: DRD3, CYP2D6 polimorfizmusok – clozapinra adott terápiás válasz, EPS, tardív diszkinézia.

Farmakogenetika II. - Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)

Fenotípusbeli variabilitás:

- extensive metaboliser (EM) - these subjects have normal or reduced CYP2D6 function
- poor metaboliser (PM) - these subjects have little or no CYP2D6 function
- ultrarapid metaboliser (UM) - these subjects have multiple copies of the *CYP2D6* [gene](#) expressed, and therefore greater-than-normal CYP2D6 function
- A CYP2D6 enzim szubsztrátjai: SSRI antidepresszívumok, antipszichotikumok (haloperidol, risperidone, aripiprazole), metoprolol, carvedilol

Roche AmpliChip CYP450 Test

- Cytochrome P450 2D6 és 2C19 genotípus meghatározása vérből nyert genomiális DNS-ből „a betegágy mellett”.
- CE jóváhagyás (“Conformité Européene”) 2004. szeptember, FDA clearance: 2005. január.
- Antipszichotikumok (clozapine)
- Antidepresszívumok



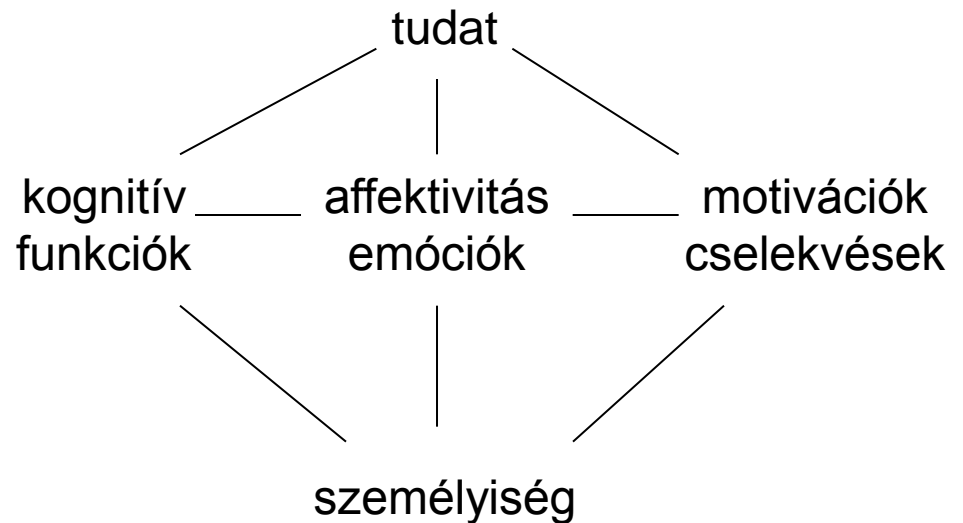
„Take-home message”

- A genetikai és környezeti tényezők egyaránt fontosak a pszichiátriai betegségek kialakulásában
- Szkizofrénia: nagy fokú örökölhetőség, COMT gén és kamaszkori cannabis használat vonatkozásában gén-környezeti interakció!
- Depresszió: kisebb fokú örökölhetőség, szerotonin-transzporter és stresszes életesemények vonatkozásában gén-környezeti interakció!
- A gén-környezeti interakciók megértése a betegek kezelése miatt fontos.

Pszichopatológia



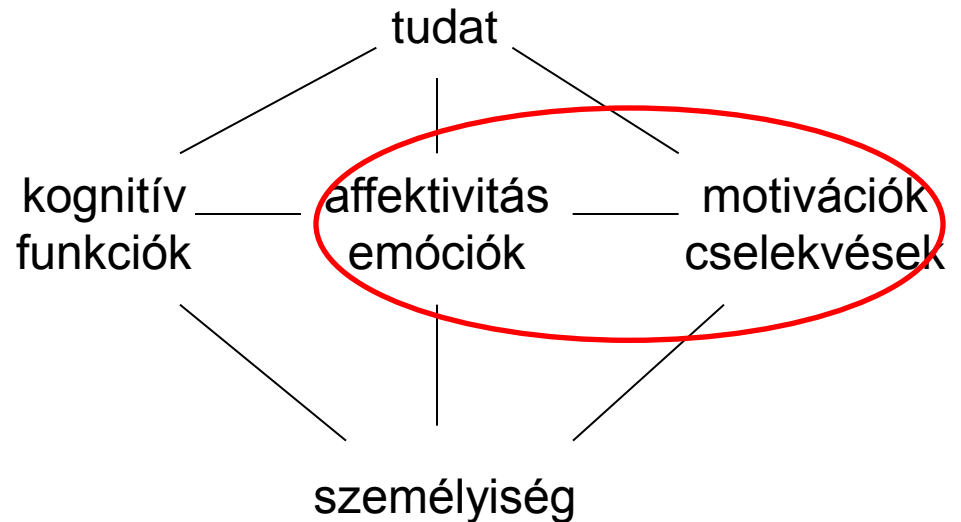
- Normális és kóros lelki jelenségek, tünetek, magatartás zavarainak leírása
- Cullen, Freud, Jaspers, Nyírő – a pszichopatológia aranykora (XIX-XX. sz.)
- A mai diagnosztikai rendszerek (DSM-IV és DSM-5) inkább kategóriákra, diagnosztikus kritériumok alapján meghatározott tünetcsoportokra épülnek



Pszichopatológia



- Normális és kóros lelki jelenségek, tünetek, magatartás zavarainak leírása
- Cullen, Freud, Jaspers, Nyírő – a pszichopatológia aranykora (XIX-XX. sz.)
- A mai diagnosztikai rendszerek (DSM-IV és DSM-5) inkább kategóriákra, diagnosztikus kritériumok alapján meghatározott tünetcsoportokra épülnek



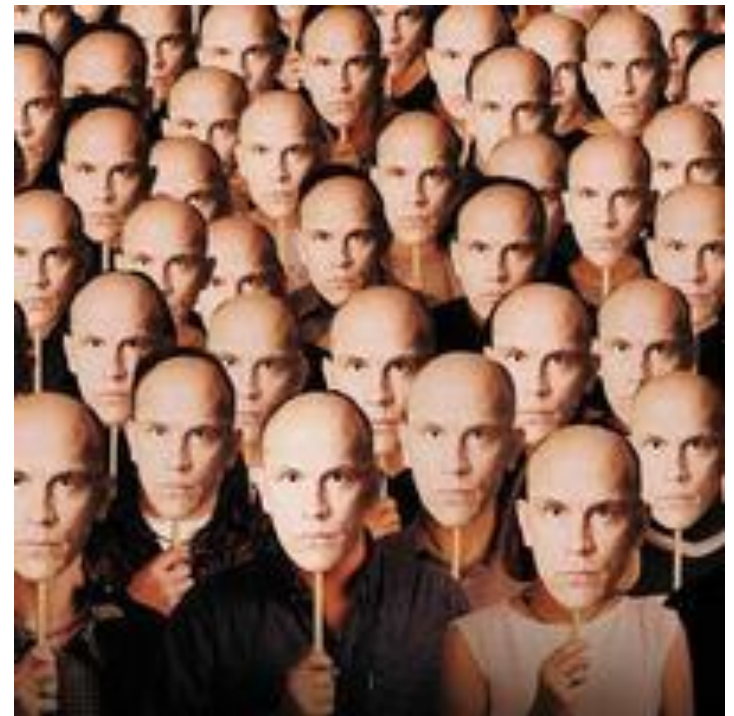
Miszidentifikációs téveszmék

Capgras-szindrómá



Ismerőst, családtagot kicserélték.

Fregoli-szindróma



Idegének valójában ismert személyek.

Az érzelmek alap-struktúrája

- 1. döntési szint: jel és zaj elkülönítése
(aktiváció)
- 2. döntési szint: appetens/averzív jel
(limbikus rendszer)
- 3. döntési szint: menekülés/támadás
 - (kognitív, szociális)

Az érzelmi reakció

- Szomatikus/vegetatív
- Motoros/viselkedéses
- Kognitív/szubjektív

Kóros érzelmek

- Intenzitás / tettbe fordulás
- Az összetevők közötti disszociáció

Az érzelmi intenzitás kóros fokozódása

- Negatív tónus
 - Szorongás
 - Agresszió
- Pozitív tónus
 - Mania/hypomania
 - Moria

A szorongás

- Szubjektív élmény
- Fiziológiai tünet
- Magatartási zavar

A szorongás testi tünetei

- Bőr és nyálkahártyák
- Szemtünetek
- Szív- és keringés
- Gyomor-béltraktus
- Vizeletürítés
- Szexuális funkciók

A szorongás magatartási tünetei

- Viselkedés-repertoár beszűkülése
- Kompenzációs viselkedések

A szorongás szubjektív megnyilvánulásai

- Szenvedés
- Negatívizmus
- Negatív önkép
- Imperatívizmus
- Diszfunkcionális attitűdök

Az agresszió

- Biológiai magyarázatok
- Pszichológiai elméletek
- Szociológiai elméletek
 - Szuicidium
 - Tömegjelenség

Alapfogalmak: Az agresszió jelenségek köre

- Agresszió típusai:
 - Fizikai vs. verbális
 - Direkt vs. indirekt
 - Autoagresszió vs. heteroagresszió
 - Premediált (tervezett, predatory, instrumentális, proaktív) vs. Impulzív (reaktív, affektív, provokált, hosztilis)
- Agitáció: extrém pszichomotoros nyugtalanság.
- Impulzivitás: indulat-kezelési probléma.
- Violens magatartás: fizikai agresszió.

Neurobiológiai alapok

Larry J. Siever, M.D.

(*Am J Psychiatry* 2008; 165:429–442)

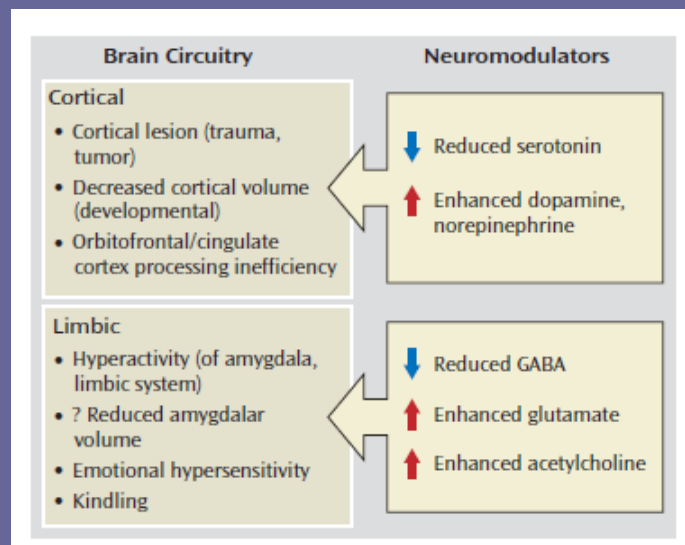
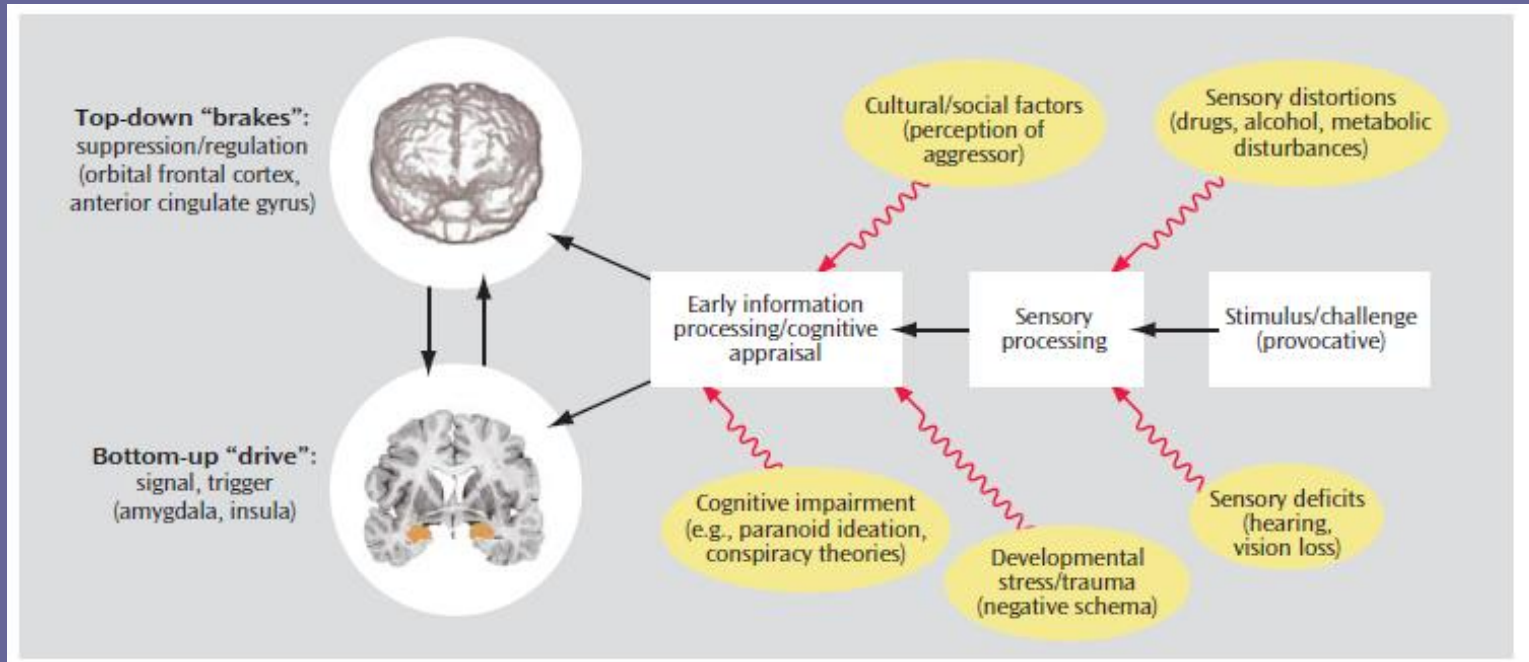
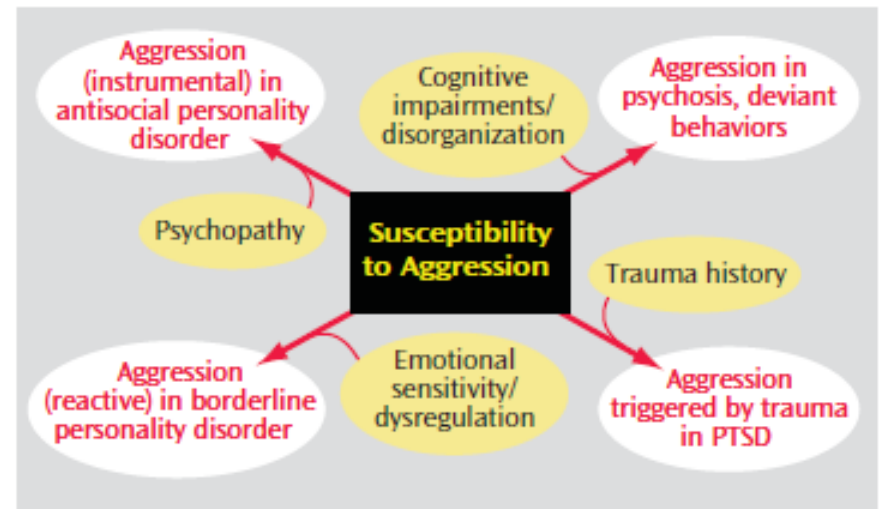


FIGURE 6. Mechanisms of Aggression in Different Psychiatric Disorders

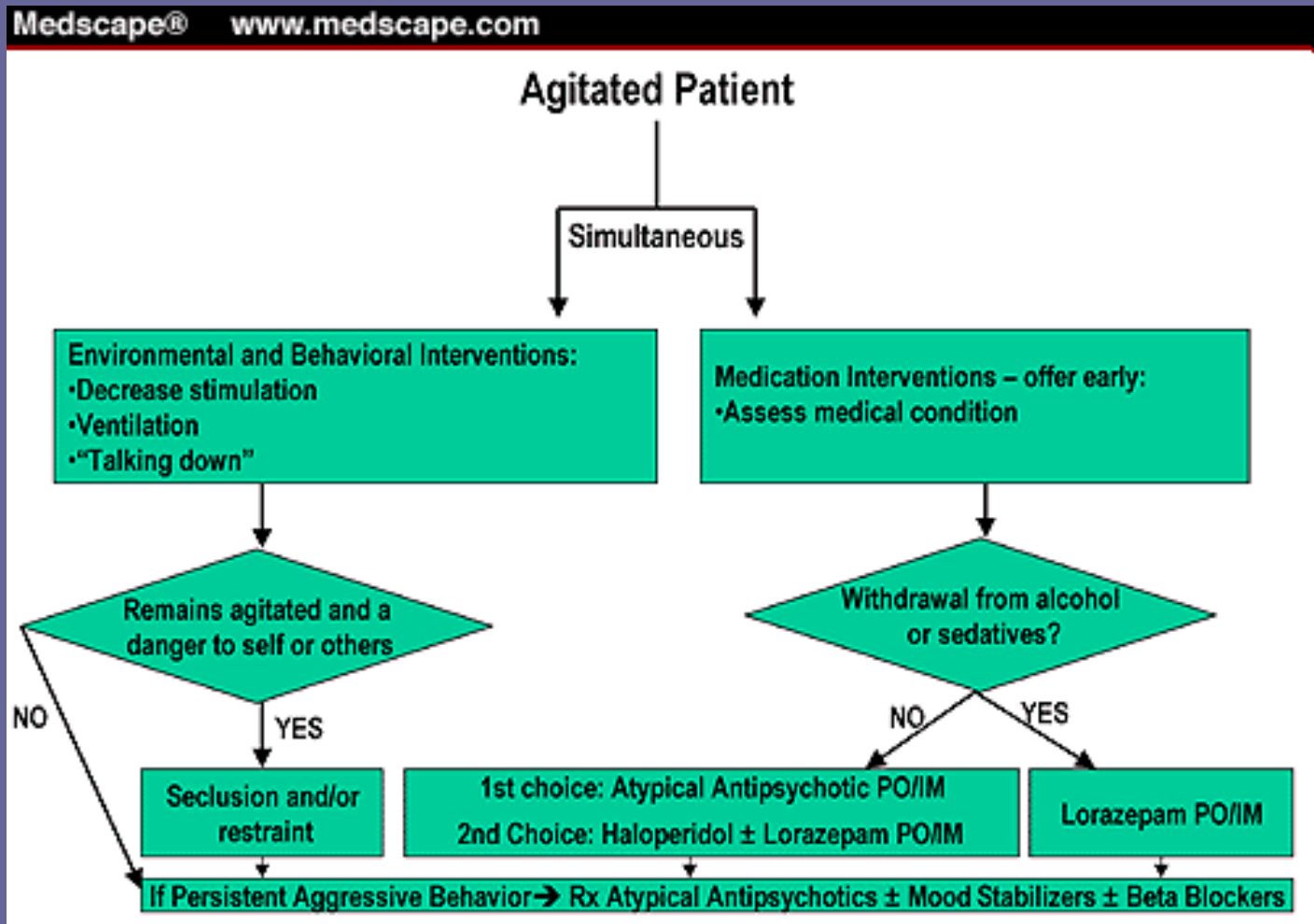
	Frontal inhibition	Limbic irritability	Striatal hyperactivity
ADHD	↓		
Borderline personality disorder/PTSD/ substance abuse	↓	↑	
Antisocial personality disorder	↓	↓	
Psychosis	↓		↑

1. Susceptibility to Aggression and Psychiatric Dis



Citrome L. Az agitált páciens ellátásának algoritmusai

Előzetes óvintézkedések: Személyzet, páciens és többi beteg fizika épségének megőrzése, megfelelő elrettentő erő biztosítása



Gyógyszeres terápiák

- Típusos antipszichotikumok
- Atípusos antipszichotikumok
- Hangulatstabilizátorok
- Benzodiazepinek
- Beta-blokkolók

FIGURE 7. Neurobiological Implications for Pharmacotherapy of Aggression

Neurobiological Applications: Pharmacotherapy		
Pharmacologic Class	Target	
	Drive	Brake
Anticonvulsants	↓ (limbic irritability)	
Serotonergic reuptake		↑ (frontal inhibition)
Atypical neuroleptics	↓ (subcortical dopaminergic stimulation)	↑ (frontal inhibition)
Stimulants		↑ (frontal inhibition)
Opiate antagonists	↓ (opiates)	

Az érzelmi reakció intenzitásának csökkenése

- Apathia, közöny
- Beszűkülés
- Elsivárosodás, kiürülés
- Stupor
- Lethargia

Az érzelmi reakciók minőségi zavarai

- Infantilizmus
- Regresszió
- Ambivalencia
- Hasítás
- Inkontinencia
- Inadekvát reakciók

A hangulat zavarai

- Dysthymia
- Melancholia
- Stupor
- Hyperthymia
- Parathymia

A boldogság értelmezés kognitív idegtudományi, pszichológiai és pszichiátriai szempontból

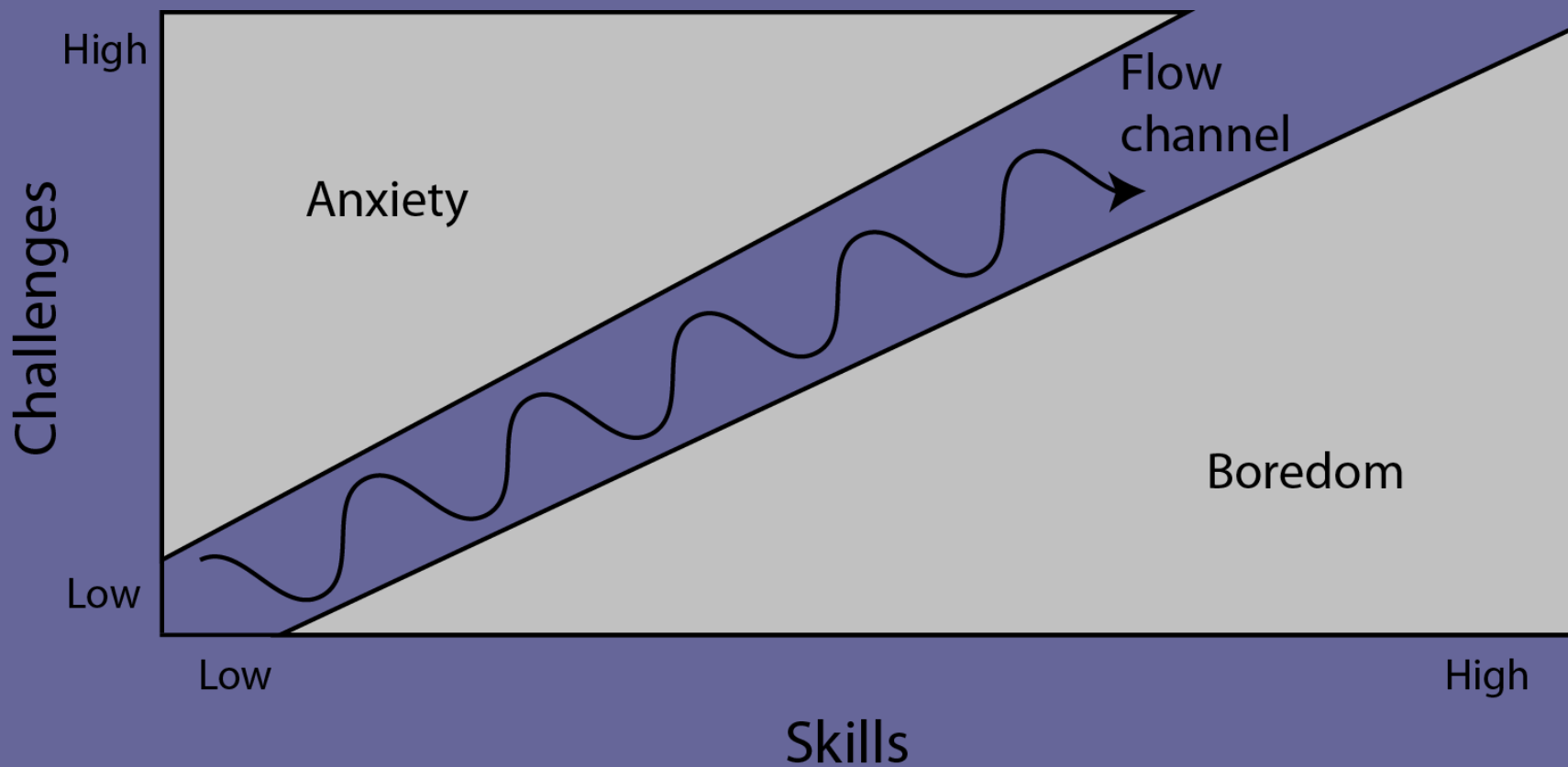
- **Pszichológia:** A lelki működések összességével foglalkozó tudomány
- **Kognitív idegtudomány:** a különböző mentális funkciók (kogníciók, érzelmek, tudat) agyi, neurobiológiai hátterével foglalkozó tudomány
- **Pszichiátria:** A mentális funkciók kóros eltéréseinek megismerésével és kezelésével foglalkozó orvostudományi terület.

- Kosztolányi Dezső: Boldogság (Esti Kornél)

„Ebben a pillanatban kezdődött az a boldogság, melyről beszéltem, az a boldogságom, melynél eddig sohasem volt teljesebb és különb. A vonat vadregényes, fenyves koszorúzta hegyek közé kanyarodott. Esett a hó. Képzeld, esett a hó, ily kora ősszel, mint valami meglepetés vagy ajándék az égből, s kisütött a nap. Csillogó reggel volt. Egy kis, német ipari város tűnt föl a völgyben. Vettem a bőröndömet, kiszálltam. Behajtottam a városba. Kacagó gyermekek az iskolába menet hógolyókkal dobálódtak. A háztetők fehérek voltak. Lámpák égtek az emeleteken. Villamosok csengettyűztek, merőben ismeretlen hangon, mint a karácsonyi angyalok. Öröm dobogtatta a szívem. (...)

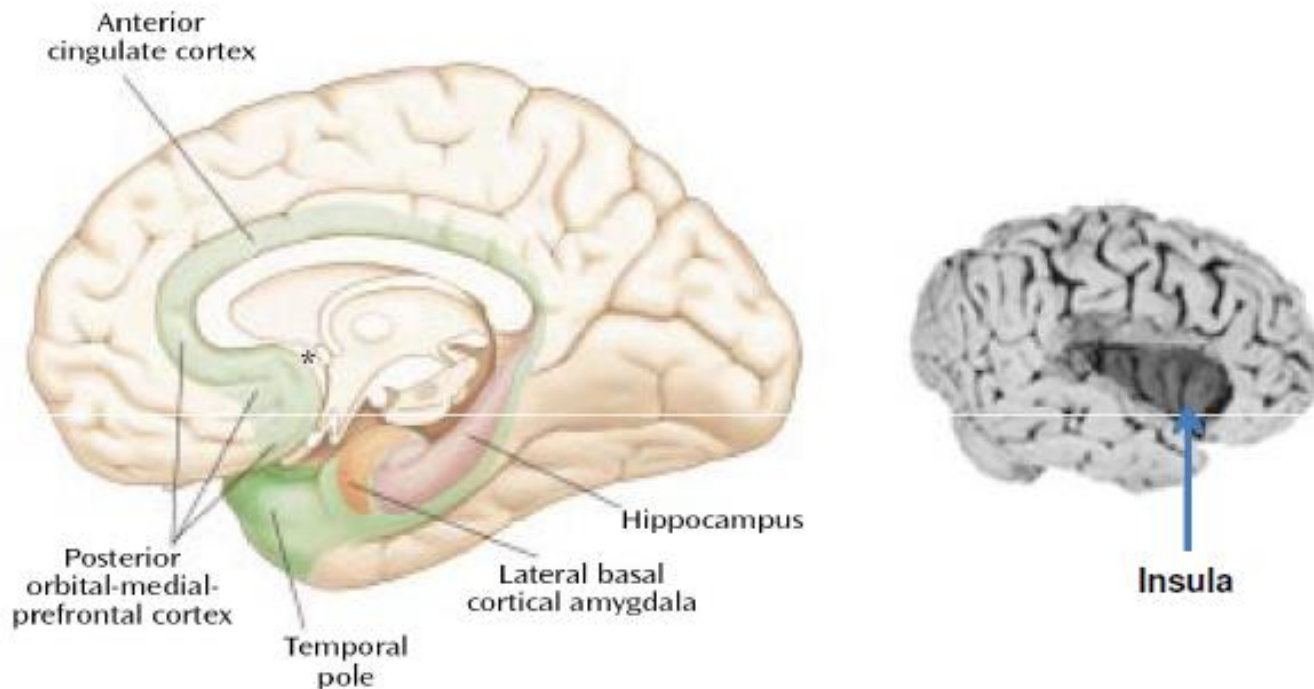
Tehát ekkor voltam legboldogabb életemben. Hogy miért? Annak megfejtését rátok, lélekelemzőkre bízom. (...) Mindössze oda akarok kilyukadni, hogy a boldogság csak ilyen. Mindig rendkívüli szenvedés tövében terem meg, s éppoly rendkívüli, mint az a szenvedés, mely hirtelenül elmúlik. De nem tart sokáig, mert megszokjuk. Csak átmenet, közjáték. Talán nem is egyéb, mint a szenvedés hiánya.”

Pozitív pszichológia: Csíkszentmihályi Mihály - Flow (elmerülés, áramlás)



Kognitív idegtudományi modell

A „kiterjesztett” limbikus rendszer koncepciója



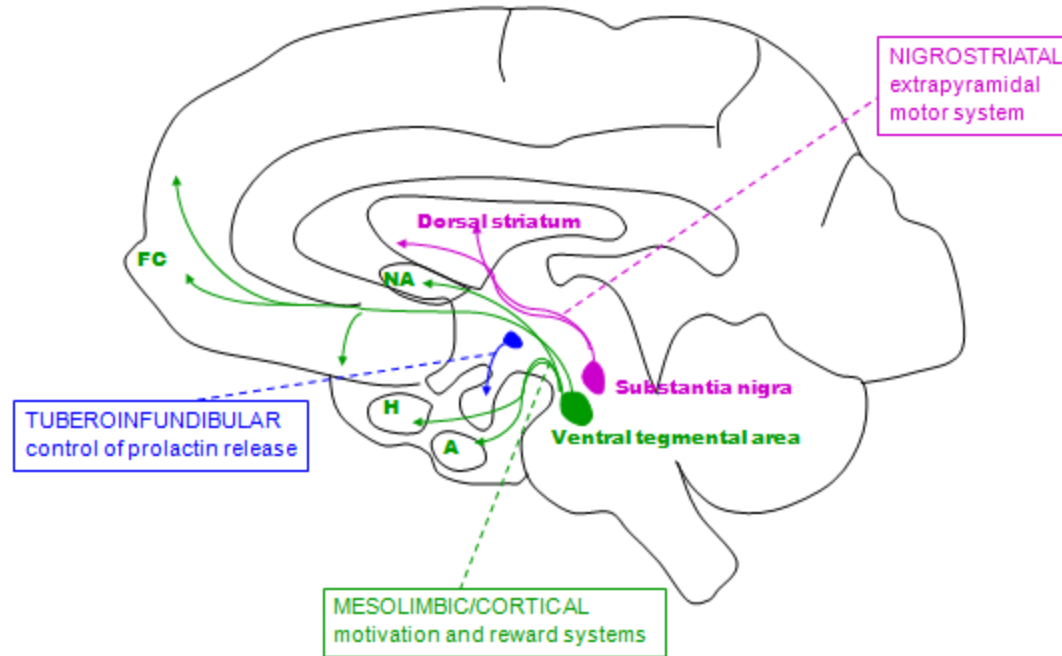
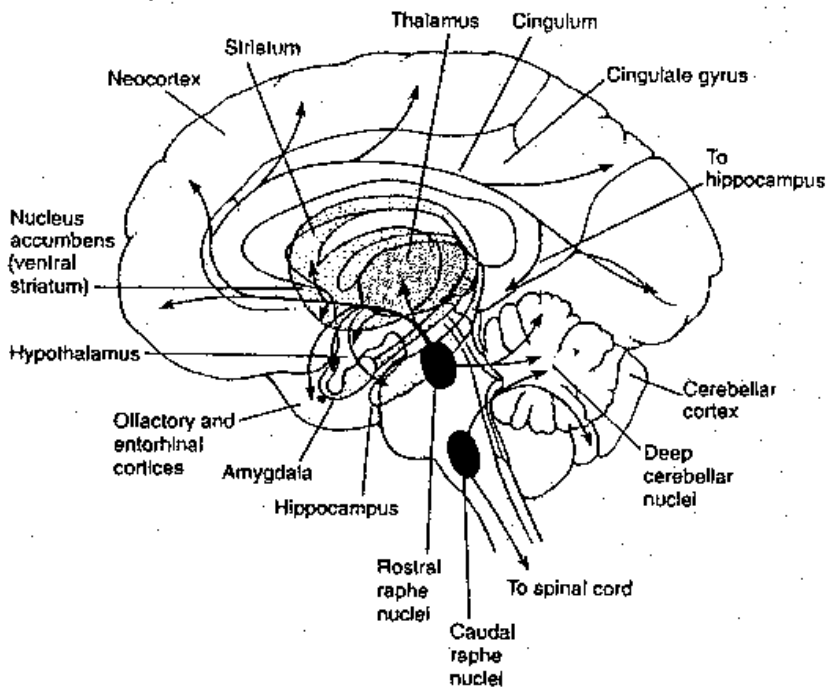
- **„Le grand lobe limbique”** (Broca, 1878) – cingulum – parahippocampalis régió (Papez-gyűrű)
- **Insula** – érzelmek vegetatív-testi komponensének kérgi reprezentációja, negatív aspektus
- **Ventralis striatum (accumbens)** – motiváció, jutalom
- **Hypothalamus, agytörzs** – agresszió, szexualitás, táplálkozás, alvás-ébrenlét

Pszichiátriai modell

- Depressziós tünettan: hangulati nyomottság, anhedonia, hypobulia, szorongás, koncentrációs zavar, szomatikus és vegetatív tünetek, szuicid gondolatok, teljesítményproblémák
- Mániás tünettan: felgyorsult gondolkodás, felhangoltság (hyperthymia) vagy irritált hangulat, extázis, eláció, euphoria, kritikátlan viselkedés, gátlások csökkenése, agresszió.
- Euthymia – közepes fekvésű hangulat.
- Betegségek: depresszió, bipoláris affektív zavar, szorongásos zavarok, demencia – időskori depresszió, szerhasználat, viselkedési addikciók.

Szerotonin és dopamin

Serotonergic pathway



The Science of HAPPINESS

Created by
happify™

Science-based activities & games for a happier, healthier life at Happify.com

WHAT IS HAPPINESS, ANYWAY?

We all have deeply personal (and different!) definitions of happiness. But here's how scientists see it:

Happiness is a combination of



How satisfied you are with your life



How good you feel on a day-to-day basis

40%

of your happiness is controlled by your thoughts, actions, and behaviors



50%

is genetically determined

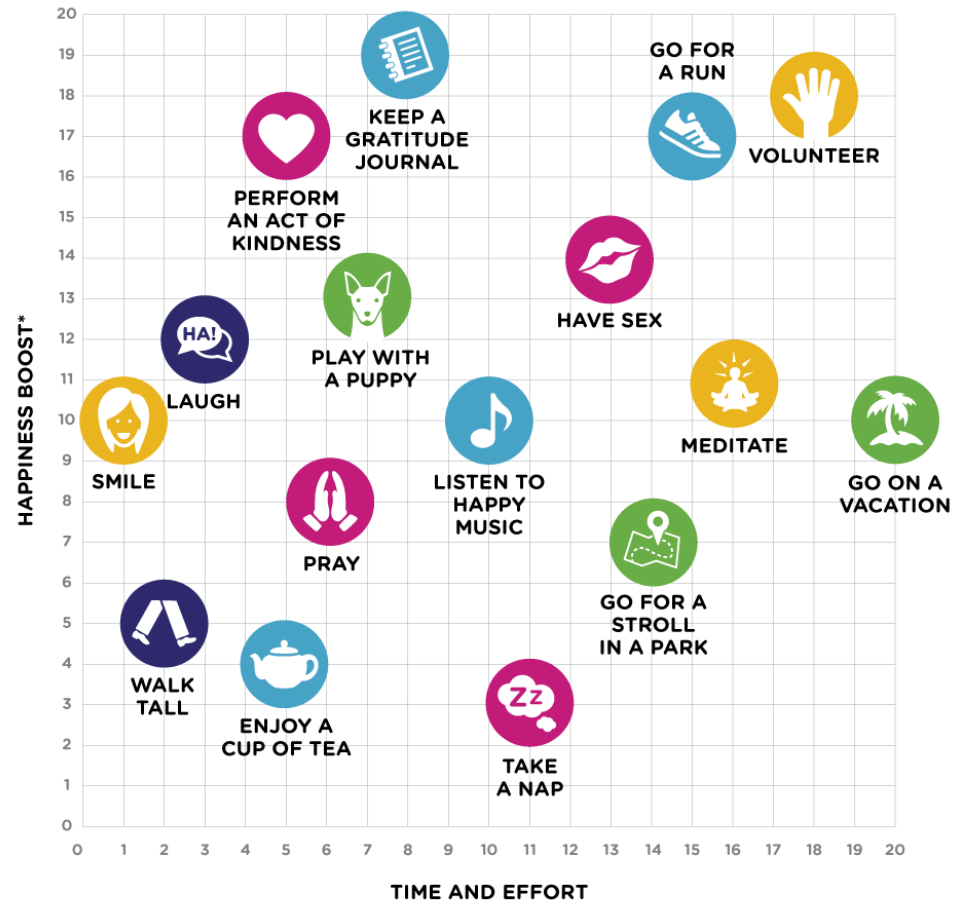
10%

is determined by your circumstances



Contrary to popular belief, we get used to our circumstances over time, so they don't play as large of a role in our happiness level as we might think!

Science Says You Have Time For HAPPINESS



*Mood changes vary from person to person but try some of these activities to find out what makes you most happy.
Illustrations: Getty, Huffington Post

Középkori alkímia vs. BOLD aktiváció

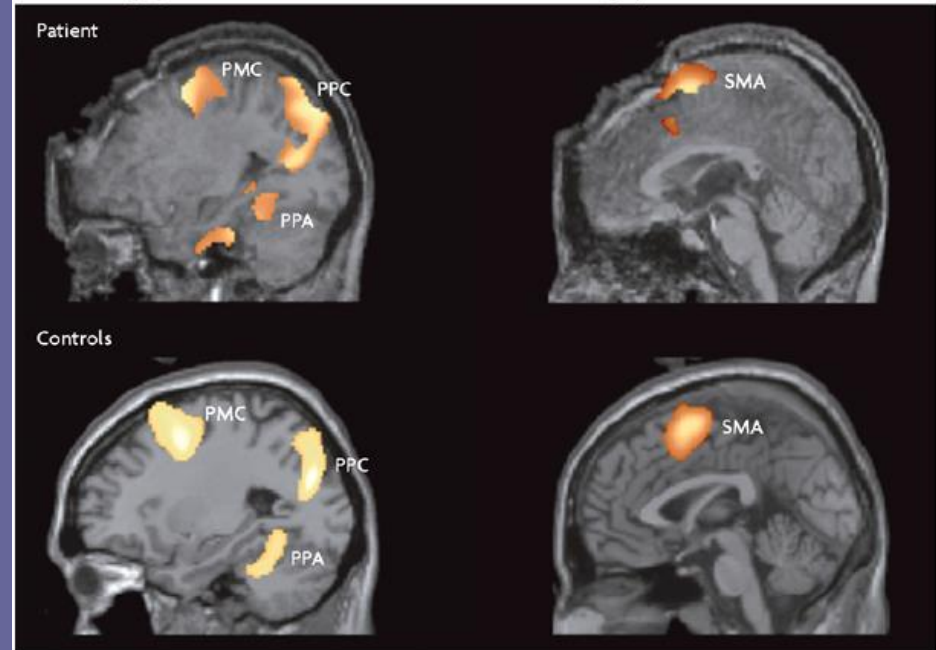


Le Médecin guérissant Phantasie,"
Mattheus Greuter, 1620
(Bibliothèque nationale de France).



a House imagery

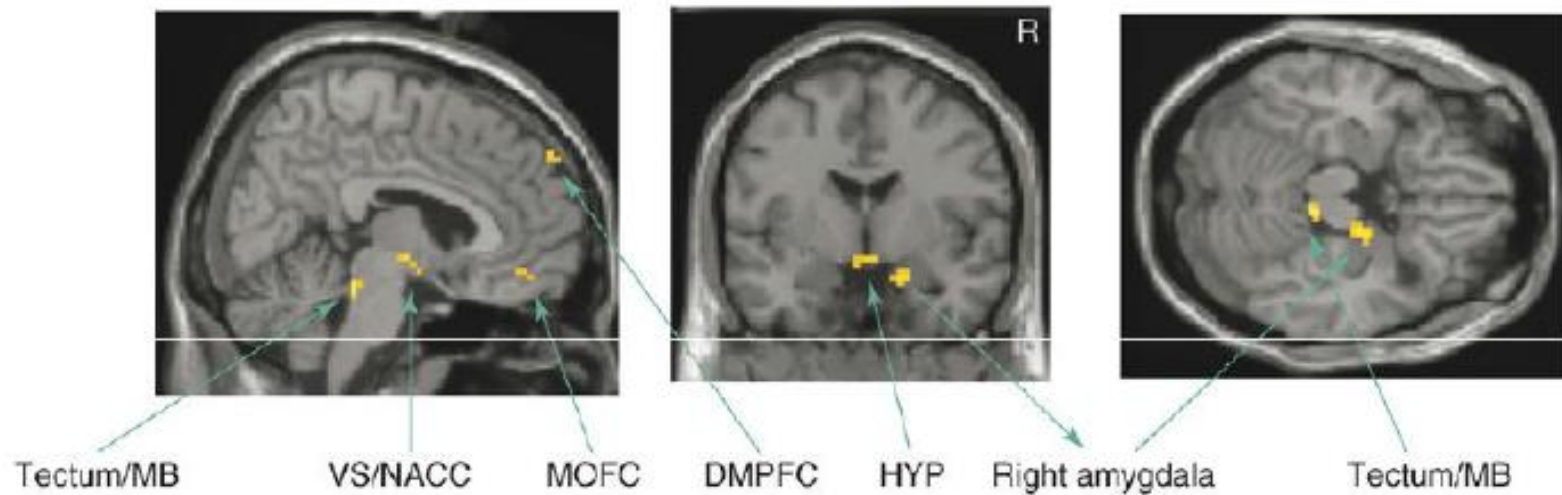
b Tennis imagery



Nature Reviews | Neuroscience

Aktivációs mintázat képzeletbeli vizuális feladatok során, deCharms et al. (2008) Nat Rev Neuroscience

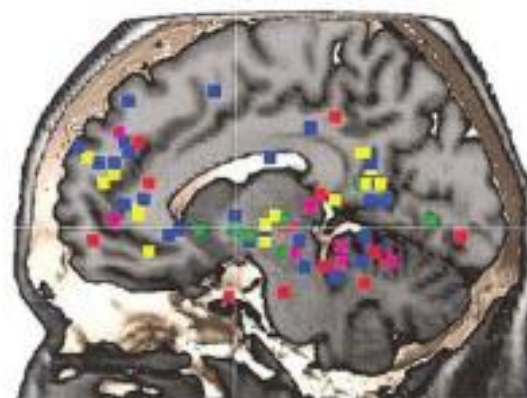
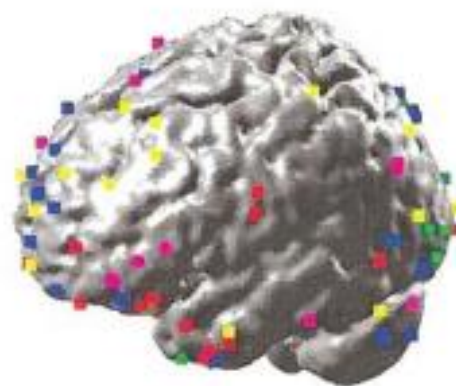
Erős érzelmi tónusú, az én szempontjából releváns ingert kísérő aktiváció

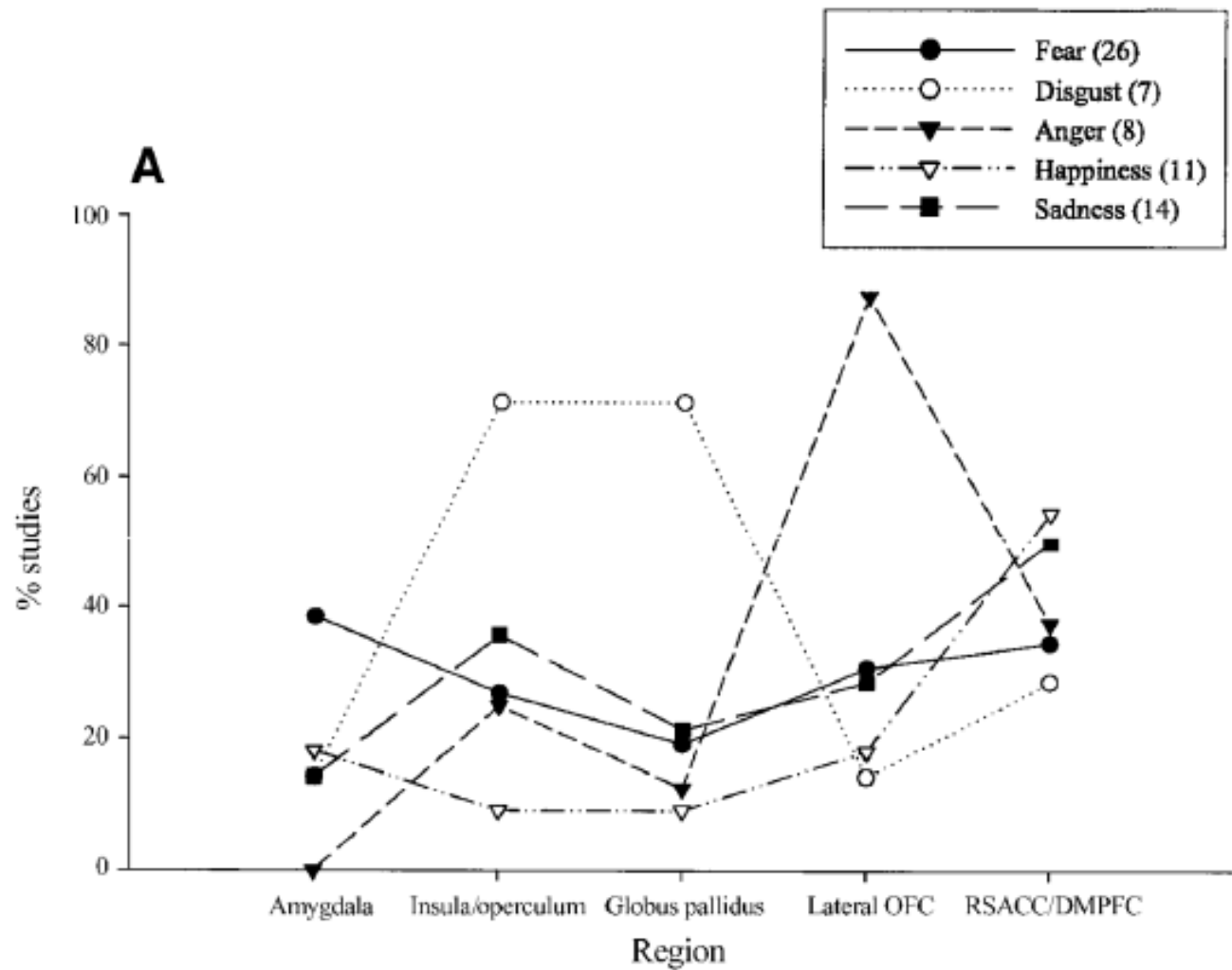


MB – mesencephalon, **NACC** – n. accumbens, **hyp** – hypothalamus,
MOFC – medialis orbitofrontalis cortex, **DMPFC** – dorsomedialis praefrontalis cortex

Specifikus érzelmeket kísérő agyi aktiváció: meta-analízis

A



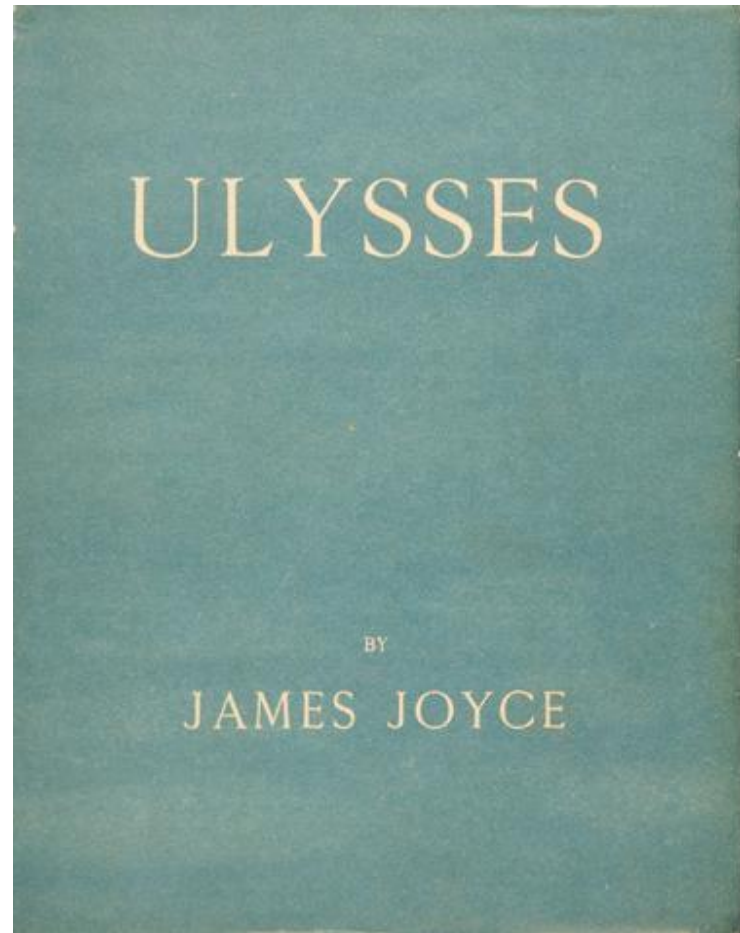


RSACC – rostralis anterior cingulate
DMPFC – dorsomedialis praefrontalis cortex
OFC – orbitofrontalis cortex

Agyi aktiváció érzelmek indukciójakor

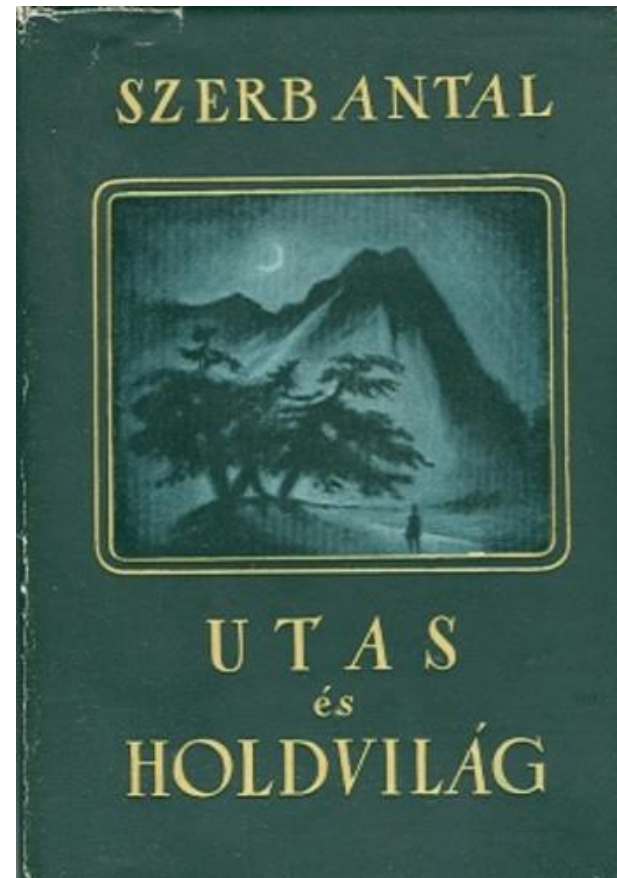
1. A **medialis praefrontalis cortex** általános szerepet tölt be
2. Félelem: **amygdala**
3. Undor: **insula/globus pallidus**
4. Düh: **lateralis orbitofrontalis cortex**
5. Szomorúság: **subcallosalis anterior cingulum**
6. A boldogsághoz alacsony agyi aktivitás társul
7. Vizuális ingerek: occipitalis és amygdala aktiváció
8. Emléknyomok felidézése: cingulum/insula
9. Kognitív komponens: **dorsalis anterior cingulum**

James Joyce (1882-1941)



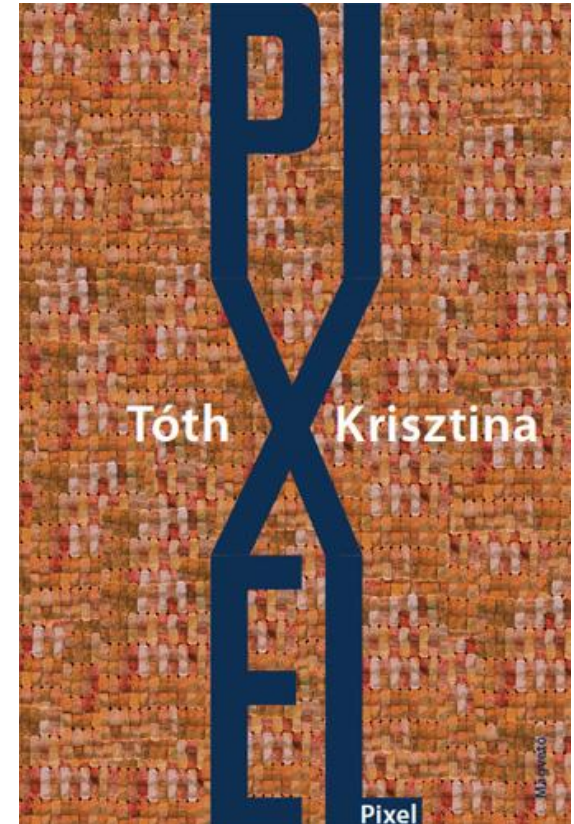
„Stream of consciousness” (tudatfolyam) írói technikája, gondolatrohanás, hallucinációk, disszociatív állapotok.

Szerb Antal (1901-1945)



- Deperszonalizációs, derealizációs élmények, pánik-roham leírása

Tóth Krisztina (szül: 1967)



GreCsó Krisztián (sz: 1976)



A motivált cselekvések zavarai

- Mennyiségi (gátoltság-izgalmi tünetek)
- Mennyiségi/minőségi: katatonia
 - Negativizmus, flexibilitas cerea, cristallisatio
 - Automatizmus, stereotypia
 - Harántimpulzus

Motivált cselekvések minőségi zavarai

- Kóros szokások és késztetések
- Kényszerkésztetések
- Kényszercselekvések
- Téveszmés cselekvések

Kóros cselekvések

Kóros impulzusok / impulzus-diszkontroll

- Kleptomania
- Piromania
- Agresszív impulzusok
- Játékszenvedély
- Szexuális impulzusok / Paraphíliák
(Perverziók)

Kényszerkésztetések

- Agresszív impulzusok
- Önagresszív impulzusok

Kényszercselekvések

- Tisztaság
- Ellenőrzés
- Ismétlés
- Elkerülés
- Elhatárolás
- Kényszeres meglassultság

Téveszmés cselekvések

- Megalomániás típus
 - Feltaláló
 - Genealógiai
 - Szerelmi
- Mikromániás típus
 - Üldözési
 - Mérgeztetéses
 - Bűnösségi

Komplex motivált cselekvések zavarai (ösztönkésztetések)

- Önfenntartás
 - Táplálkozás: táplálkozási negatívizmus, anorexia, bulimia, polyphagia, polydipsia, pica, geophagia, coprophagia, ruminatio
 - Önpusztító viselkedések: öngyilkossági késztetés, kísérlet (violens-nonviolens), vö. önsértés (borderline személyiségzavar), szenvedélybetegségek

Komplex motivált cselekvések zavarai (ösztönkésztetések) II.

- Fajfenntartás, szexualitás
 - Fokozódás, csökkenés (satiriasis, nymphomania, frigiditás)
 - Minőségi zavarok (paraphiliák, transzszexualizmus)
- Kommunikáció (afázia, dysarthria, skandáló beszéd, logorrhea, beszédvágta, coprolalia, schizophasia, neologisma, lassú, körülményes beszéd, mutacizmus, modoros előadásmód, csábító magatartás)

Diagnosztikus rendszerek a pszichiátriában

1. Betegségek Nemzetközi osztályozás
(BNO-10,11, ICD)
2. Diagnostic and Statistical Manual
(American Psychiatric Association) IV és
5
3. Research Domain Criteria (RDoC)

BNO-10, BNO-11: alapvetően leíró, kategórikus rendszer, klinikai diagnózisok

- 1Organikus és szimptomatikus mentális zavarok (F00-F09)
- 2Pszichoaktív szer használata által okozott mentális és viselkedészavarok (F10-F19)
- 3Schizofrénia, schizotípiás és paranoid (deluzív) rendellenességek (F20-F29)
- 4Hangulatzavarok (affektív rendellenességek) (F30-F39)
- 5Neurotikus, stresszhez társuló és szomatoform rendellenességek (F40-F48)
- 6Viselkedészavar szindrómák, fiziológiai zavarokkal és fizikai tényezőkkel társulva (F50-F59)
- 7A felnőtt személyiség és viselkedés zavarai (F60-F69)
- 8Mentális retardáció (F70-F79)
- 9A pszichés (lelki) fejlődés zavarai (F80-F89)
- 10A viselkedés és érzelmi-hangulati élet rendszerint gyermekkorban vagy serdülőkorban jelentkező zavarai (F90-F98)
- 11Nem meghatározott mentális rendellenesség (F99)

DSM-IV és 5

- Részletesebb leírások, diagnosztikus kritériumok, epidemiológiai alapokra helyezve.
- Multiaxiális rendszer:
 - I. Pszichiátriai betegség
 - II. Személyiségzavar
 - III. Szomatikus komorbiditás, mentális retardáció
 - IV. Környezeti stresszorok
 - V. Globális funkcionalitás

Research Domain Criteria (RDoC, NIMH)

- Biológiaiilag, genetikailag megalapozott tüneti dimenziók mentén történő csoportosítás

DRAFT RESEARCH DOMAIN CRITERIA MATRIX						
----- UNITS OF ANALYSIS -----						
DOMAINS/CONSTRUCTS	Genes	Molecules	Cells	Circuits	Behavior	Self-Reports
Negative Affect						
Fear/extinction						
Stress/Distress						
Aggression						
Positive Affect						
Reward Seeking						
Reward/Habit Learning						
Cognition						
Attention						
Perception						
Working Memory						
Declarative memory						
Language behavior						
Cognitive (effortful) control						
Social Processes						
Imitation, theory of mind						
Social dominance						
Facial expression identification						
Attachment/separation fear						
Self-representation areas						
Arousal/Regulatory Processes						
Arousal & regulation (multiple)						
Resting state activity						



Köszönöm a figyelmet!

Kérdések?

rethelyi.janos@med.semmelweis-
univ.hu