

# Előadás- és poszterkivonatok

## **Szülői és saját minősítésű viselkedési zavar tünetek kapcsolata az érzelem-felismeréssel externalizációs problémákkal küzdő klinikai serdülő fiú mintában**

Áspán Nikoletta, Gádoros Júlia, Halász József

Vadaskert Gyermek és Ifjúságpszichiátriai Kórház  
és Szakambulancia, Budapest

*Bevezetés:* A serdülőkori externalizációs problémák sérülékenységet jelezhetnek későbbi antiszociális személyiségzavar kialakulásával kapcsolatban. Az irodalmi adatok a magatartási problémákkal küzdő gyermekek/serdülők egy részében érzelem-felismeréssel kapcsolatos neurokognitív deficit meglétét sejtetik. Antiszociális személyiségzavarban szenvedő páciensek esetében jól dokumentált, hogy az arcokról történő érzelem-felismerés – különösen a félelem és szomorúság felismerése – csökkent mértékű. Az irodalmi adatok kevésbé egyértelműek a serdülőkori viselkedési zavar esetében. Jelen tanulmányunk célja a viselkedési zavar (szülő, illetve a serdülő saját) minősítésének összehasonlítása, illetve ezek kapcsolata az arcokról történő érzelemfelismeréssel magatartási problémákkal küzdő serdülő fiúk körében.

*Módszerek:* Vizsgálatunkba a Vadaskert Kórházban első alkalommal osztályos kivizsgálásra kerülő, 11 és 16 év közötti, externalizációs problémákkal küzdő serdülő fiúkat (N=114, életkor: 13.4±0.2 év) vontunk be a szülők és a serdülők/gyermekek beleegyezését követően. A viselkedési zavar problémák különböző nézőpontból történő monitorozásához a Képességek és Nehézségek Kérdőív (Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ) szülői és gyermek változatát használtuk. A hat alapérzelem (öröm, szomorúság, félelem, harag, meglepetés, undor) emberi arcokról történő felismerését feltérképező Facial Expressions of Emotion Stimuli and Test (FEEST) segítségével vizsgáltuk az érzelemfelismerést, az általános neurokognitív funkciók kontroljaként a Raven IQ tesztet használtuk.

*Eredmények:* Az életkortól és a Raven-intellektustól függetlenül azok a serdülő fiúk, akik saját megítélésük alapján több viselkedési problémáról számoltak be szignifikánsan gyengébb teljesítményt nyújtottak

az arcon tükröződő félelem, valamint szomorúság felismerésében, mint alacsony pontszámot mutató társaik. A viselkedési problémákat jellemző skála saját minősítése, valamint a harag, a félelem, a szomorúság, továbbá az összesített érzelem-felismerés együttes felismerése tekintetében fordított összefüggés volt megfigyelhető. Ugyanakkor meglepődve tapasztaltuk, hogy a szülők által megítélt viselkedési problémákat jellemző skála pontszáma csak az összesített érzelem-felismeréssel mutatott negatív korrelációt (Spearman  $R = -0.23, p = 0.01$ ).

*Következtetés:* Eredményeink egyrészt hangsúlyozzák a neurokognitív mechanizmusok jelentőségét az antiszociális beállítódás kialakulásában, másrészt rámutatnak a viselkedési mintázatok több szempontú elemzésének fontosságára.

## **Az antipszichotikumok negatív tünetekre kifejtett hatásainak vizsgálata a SCHIZOBANK klinikai adatai alapján**

Bai-Nagy Katalin<sup>1</sup>, Nuridsány Eszter<sup>1</sup>, Inczedy-Farkas Gabriella<sup>2</sup>, Barta Alíz<sup>1</sup>, Kassai-Farkas Ákos<sup>1</sup>, Makkos Zoltán<sup>1</sup>, SCHIZO-08 Konzorcium\*

<sup>1</sup> Nyíró Gyula Kórház I. Pszichiátriai és Pszichiátriai Rehabilitációs Osztály, Budapest

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika, Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatói Központ, Budapest

\*DEOEC, Richter Gedeon Nyrt., Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság, UD-Genomed Kft., Astrid-Research Kft.

*Bevezetés:* A személyre szabott orvoslást szolgáló kutatásokhoz fontos nagyszámú biológiai minta és a kapcsolódó klinikai adatok tárolására lehetőséget adó biobankok létrehozása. Vizsgálatunk során engedélyükkel a SCHIZO-08 Konzorcium irányítása mellett épülő SCHIZOBANK (magyar szkizofrénia biobank) adatait használtuk fel. A szakirodalomban számos vizsgálat, illetve meta-analízis jutott arra az eredményre, hogy a második generációs szerek a hagyományos antipszichotikumoknál nagyobb mértékben enyhítik a negatív tüneteket és a depressziót. A SCHIZOBANK adatbázisának elemzését az antipszichotikum farmakoterápia jellegzetességeinek vizsgálatával kezdtük.

**Módszer:** A 2008. július 1. és 2011. szeptember 30. közötti időszakban a vizsgálatba került beteg adatait elemeztük. A beválasztási kritériumok a 18-60 életév közötti életkor, a szkizofrénia diagnózisa és a hospitalizációt igénylő akut pszichotikus állapot volt. A betegek klinikai állapotának követése két alkalommal felvett PANSS skála alapján történt, az adatok közül a monoterápiában részesülő eseteknél a negatív tünetekre vonatkozó (N1-N6) és depressziós típusú általános tüneteket (G1-G7, G11, G15) elemeztük. A gyógyszeres kezelésre vonatkozóan vizsgáltuk a mono- és a kombinált antipszichotikus terápiák arányát, az alkalmazott átlagos dózisokat, és PANSS értékekben bekövetkezett változást. Statisztikai számításainkhoz a kísérleti elrendezésnek megfelelően párosított Wilcoxon tesztet használtunk  $p < 0.05$  mellett.

**Eredmény:** A vizsgált 331 szkizofrén beteg közül 214 részesült monoterápiában, 104 esetében kettő, 13 esetében három antipszichotikum került alkalmazásra. A klinikai állapotjavulást eredményező antipszichotikumok átlagos terápiás dózisa a közepes és maximális értékek között mozogtak, a monoterápiában alkalmazott antipszichotikumok hatását összehasonlítva a leghatásosabbnak a clozapin bizonyult, szignifikáns javulás jelentkezett az olanzapin, a quetiapin és a haloperidol esetében is. Az általános tüneteket illetően a vizsgált 9 tünet közül a clozapin- és paliperidonterápia mellett 4, ziprasidon és haloperidol esetén 2, olanzapin, aripiprazol, quetiapin esetében pedig 1 tünet esetén volt szignifikáns javulás. A negatív és általános tünetek közül az N3, G5, G11 tünetek esetén bizonyult több antipszichotikum is hatásosnak.

**Következtetés:** A vizsgálatban szereplő betegek 64%-a részesült monoterápiában, ami arra utal, hogy a centrumok ezen kezelési módot részesítik előnyben. Az antipszichotikumok átlagos dózisa a közepes és a maximális értékek között mozognak, tehát a megfelelő terápiás hatáshoz szükséges a magasabb dózis. Eredményeinket összevetve a Leucht és mtsai által végzett meta-analízissel eltérő képet láthatunk. Ott az amisulprid, a clozapin, az olanzapin és a risperidon bizonyult szignifikánsan hatékonyak a negatív tünetek kezelésében. Az eltérések adódhatnak a kezelések hosszának különbségéből és az eltérő átlagos napi dózisokból. Vizsgálatunkban a hatásosságot illetően kitűnik a második generációs antipszichotikumok prototípusának tekinthető clozapin.

## A Facebooktól a heroinig – Az addikciók közös neurobiológiai háttere

**Barta Csaba, Vereczkei Andrea, Sasvári-Székely Mária**  
*Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Budapest*

Az addikciók kialakulásában a környezeti tényezők mellett számos genetikai faktor is szerepet játszik. Az irodalmi eredmények az örökölhetőség mértékét kb. 60-70%-ra teszik. A genetikai kutatások a különböző agyi neurotranszmitter-rendszerekben részt vevő fehérjék (a szer hatásában fontos receptorok, transzporterek, szintetizáló és lebontó enzimek) géneinek variációit vizsgálják. A legtöbb összefüggés az agyi jutalmazási (reward) rendszer dopaminerg mezokortikolimbikus hálózatainak polimorfizmusaival, valamint az ennek működését moduláló szerotoninerg rendszerrel kapcsolatos.

A különböző típusú függőségekben szereplő legtöbb máig feltárt génváltozat nem szer-specifikus, hanem általánosságban hajlamosít szerfüggésre vagy más addiktív viselkedésformára (internet, szerencsejáték stb.). Az előadásban főleg a heroin-, az alkohol-, valamint a nikotinfüggőséggel kapcsolatos, a szakirodalomban fellelhető genetikai és neurobiológiai összefüggések kerülnek tárgyalásra.

## Szakmailag indokolhatók az off-label alkalmazások?

**Berecz Roland**

*DEOEC Pszichiátriai Tanszék, Debrecen*

Az off-label gyógyszerelés egy már regisztrált gyógyszer használatát jelenti olyan terápiás alkalmazásra, amelyet a regisztrált gyógyszer eredeti alkalmazási előírata valamilyen okból nem tartalmaz. Ahhoz, hogy az alkalmazási előírathoz egy indikáció bekerüljön, hosszas klinikai vizsgálatoknak kell megelőznie, így az elméleti, in-vitro, in-vivo kísérleti eredmények – bármilyen ígéretesnek is tűnnek – nem használhatók terápiás indikációként. Az egyre nagyobb számú szakirodalmi adatok, azok minősége, az evidencia mértéke szintén kérdéseket vet fel az off-label alkalmazás indokoltságát illetően. A tudományos és klinikai kérdéseken kívül az alkalmazás jogi aspektusa sem kerülhető meg, hiszen a gyógyszer olyan alkalmazása történik ez esetben, amely a hatáság által nem elfogadott, így a felelősség kérdése – különösen mellékhatás esetén – fontos szempont az indikáló részéről.

Mindezek ellenére az off-label alkalmazások igen gyakoriak, különösen olyan területeken, ahol nem áll rendelkezésre megfelelő gyógyszer megfelelő indikációban (pl. gyermekgyógyászatban, ritka betegségek esetén). Fontos továbbá, hogy bár nem számolunk vele, de a táplálékkiegészítők, melyeknek nincs (nem is lehet) terápiás indikációja, szintén kémiai változásokat indíthatnak el a szervezetben, ami interakciókhoz és mellékhatásokhoz ugyanúgy vezethet, mégpedig tudományos, kutatási vizsgálati tapasztalat nélkül.

### Elvárások a pszichofarmakonok klinikai vizsgálatától

**Borvendég János**

*Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet, Budapest*

A törzskönyvezésre, de legalább értékelésre kerülő pszichofarmakonok száma az Európai Unión belül az elmúlt 5 évben rendkívül szerény volt, új hatásmechanizmusú csupán csak egy. Ismert adat, hogy az új, valóban innovatív gyógyszerek száma évről évre csökken, de az általános tendencián belül is feltűnő az új pszichofarmakonok megjelenésének drasztikus csökkenése.

Ez a jelenség azért is meglepő, és oka tanulmányozandó, mert e negatív tendenciával szemben a pszichofarmakonok iránti igény évről-évre növekszik, mind Európában, mind az Egyesült Államokban, és valószínűleg a fejlődő országokban is.

A pszichofarmakonok kutatásának és fejlesztésének számos speciális nehézsége van. Ezek között megemlíthetők az alapkutatás, a preklinikai vizsgálatok nehézségei, a humán farmakodinámias módszerek elégtelensége, a klinikai farmakológiai vizsgálati módszerek, vizsgálati irányelvek gyengeségei, a hatósági értékelő rendszerek bizonyos mértékben sematikus volta.

A mára kialakult helyzetet az a körülmény is bonyolítja, hogy az elmúlt évtizedekben több olyan, kontrollált klinikai vizsgálatok eredményére támaszkodó vélemény is megjelent, melyek szerint az antidepresszívumok hatásossága a placebo hatását nem múlja felül, továbbá az atípusos antidepresszívumok hatása nem éri el a típusos antipszichotikumokét, mellékhatás-spektrumuk, elsősorban anyagcserehatásaik viszont azoknál kedvezőtlenebbek.

Nem csoda, hogy az utóbbi időben a pszichofarmakológiai kutatással és általában a pszichofarmakonok terápiás alkalmazásával szemben jelentős társadalmi

bizalmatlanság, sőt ellenállás alakult ki. Nem meglepő tehát, hogy még a tőkeerős gyógyszergyárak érdeklődése is elfordult a pszichiátriai betegségek kezelésére alkalmas szerek kutatásától, fejlesztésétől.

A pszichofarmakonok klinikai vizsgálata, a vizsgálat megtervezése, végrehajtása, a vizsgálatok értékelése igen nehéz, bonyolult feladat.

A pszichofarmakonok értékelése és törzskönyvezése ma Európában kötelezően centralizált rendszerben történik.

E gyógyszerek értékeléséért a londoni gyógyszerügynökség (EMA) felelős, törzskönyvezésükért pedig a Brüsszelben székelő törzskönyvező hatóság. Amennyiben egy pszichofarmakon megkapja a törzskönyvezési engedélyét, ez az Európai Unió valamennyi tagországában érvényes lesz. Az EMA megfelelő bizottságai a vizsgálatok végzését és elfogadhatóságát megkönnyítendő számos gyógyszer család klinikai vizsgálatára útmutatókat dolgoztak ki. A kérelmezők többsége a vizsgálati terv kialakításakor természetesen követi az EMA által lefektetett előírásokat.

Természetesen felmerül az a kérdés, hogy milyen mértékben alkalmasak ezek az irányelvek egy-egy potenciális gyógyszer terápiás hatásának megítélésére, milyen mértékben „időt állóak”, milyen mértékben és mely megállapításaikban szorulnak ma már revízióra. A pszichofarmakonok klinikai vizsgálatától a hatóság természetesen azt várja, hogy megbízható, értékelhető adatokhoz jusson. Természetesen ez az érdeke az előállítónak, a felhasználónak, a betegeknek, és az egész társadalomnak is.

A vizsgálónak az a feladata, hogy a vizsgálati tervet pontosan, a GCP elveinek megfelelően végrehajtsa.

Más kérdés, hogy a vizsgálatot végző pszichiáter nem ritkán érzi úgy, hogy a vizsgálati terv túl merev, az ún. „target” populáció, amit majd az elfogadott indikáció is megjelöl, a vizsgálati tervben megjelölt bevonási, kizárási kritériumok alapján bevont betegek diagnózisától bizonyos mértékig eltérő, a vizsgálatban megjelölt elsődleges és másodlagos végpontok nem elég érzékenyek vagy megfelelőek a bekövetkezett változások megítélésére, a vizsgálat időtartama nem elegendő a hatás tartósságának, illetve a jelentkező mellékhatások megfigyelésére.

A megrendezendő kerekasztal fő témája az lesz, hogy a jelenleg alkalmazott vizsgálati eljárások milyen mértékben segítik, vagy netalántán hátráltatják elsősorban szkizofréniában, illetve a hangulati élet megbetegedéseiben alkalmazható potenciális gyógyszerek megbízható vizsgálatát.

**No coke? – Genetics of stimulant use****Gerome Breen***Institute of Psychology, King's College, London, UK*

Methamphetamine (MAMP) use is highly associated with psychiatric disorders with 12-13% of MAMP-dependent patients experiencing psychotic symptoms. Substance abuse and dependence may primarily involve the mesolimbic pathway and dopaminergic brain structures. It follows that dopaminergic genes, particularly COMT (encoding catechol-O-methyltransferase) and its val158met polymorphism (rs4680) are natural candidates for susceptibility loci to addiction. We have previously found an association with rs4680 and MAMP addiction. We present additional genotyping of rs165599 in 423 cases and 502 controls of a Taiwanese MAMP user sample. We carried out an in-silico evaluation of rs165599 for a possible impact on microRNA binding or UTR stability. We also carried out a review of transcript sequences across the COMT 3'UTR. Genotype counts were (cases/controls): AA 94/110, AG 198/210 and GG 93/109. There were no significant allele or genotype differences between cases and controls for rs165599. However, a haplotype main effect was detected using both rs4680 and rs165599 using the  $\chi^2$ -test in UNPHASED. The global P-value was  $P=0.0044$  with the effect appearing to derive from one haplotype that is underrepresented in cases: A/G for rs4680/rs165599 (haplotype  $P=0.001$ ). rs165599 is a single nucleotide polymorphism located in the COMT 3' untranslated region (UTR), a noncoding transcript region subject to posttranscriptional down-regulation by mechanisms such as microRNA binding. A review of transcript sequences across the COMT 3'UTR found evidence to suggest antisense interference of COMT from the 3'UTR of the neighbouring 'Armadillo repeat gene deleted in velocardiofacial syndrome' gene.

**A pszichofarmakonok hatása az agyi görcstevékenységre****Csibri Éva***Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest*

A pszichofarmakonok eltérő mértékű epilepsziás-roham-provokáló hatása régóta ismert. A megfigyeléseket több vizsgálat támasztja alá. Az általános populációhoz képest a pszichiátriai, nem epilepsziás

betegknél is gyakoribb az epilepsziás rosszullét előfordulása. A gyakoriság a metodológiától függően eltérő, a rohamincidencia elérheti a 4–30%-ot, szemben az átlagnépességben tapasztalt 0.07 – 0.09% nem provokált roham incidenciával.

Az epilepsziás működészavar, roham fellépésének hátterében a központi idegrendszeri excitációs és inhibíciós rendszert érintő folyamatok, hatások, gyógyszer-, illetve páciensfüggő faktorok állnak. A gyakoriságot emeli a magas dózis, a rapid titrálás, befolyásolja az egyénre jellemző metabolizmus és görcküszöb, a központi idegrendszeri léziók, valamint a gyógyszerinterakciók.

A pszichofarmakonok közül döntően, de eltérő mértékben rohamprovokálónak az antipszichotikumok és antidepresszívumok bizonyultak. Magas rizikót jelent a nagy dózisban alkalmazott klórpromazin és clozapin, illetve a clomipramin, maprotiline és a bupropion. Alacsony a rohamrizikó haloperidol, risperidon, valamint SSRI-k, mirtazapin és trazadon mellett.

Mivel egyes konstellációkban antiepileptikum is provokálhat rohamot, az antiepileptikumok pszichiátriai alkalmazása és az epilepsziás betegknél előforduló pszichiátriai zavarok kezelése neuropszichiátriai ismeretet igényel. Fontos felismerés, hogy a pszichofarmakonoknak rohamvédő hatása is lehet.

A rizikó csökkenthető az egyéni adottságok gondos feltérképezését is figyelembevevő gyógyszer-választással, fokozatos titrálással, monitorozással. Az egyes gyógyszerek hatása a görckstevékenységre ismert, de a komplex kapcsolat megismeréséhez több szisztematikus vizsgálat szükséges.

**A heroinaddikció multikandidáns génvizsgálata****Dénes Réka<sup>1</sup>, Vereczkei Andrea<sup>2</sup>, Sárközy Péter<sup>3</sup>, Sasvári-Székely Mária<sup>2</sup>, Demetrovics Zsolt<sup>4</sup>, Barta Csaba<sup>2</sup>**<sup>1</sup> *Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológia Kar, Budapest*<sup>2</sup> *Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Budapest*<sup>3</sup> *Budapesti Műszaki Egyetem, Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest*<sup>4</sup> *ELTE Pszichológiai Intézet, Budapest*

*Bevezetés:* A kábítószer-függőség korunk egyik súlyos társadalmi problémája. Egyre szélesebb körben elfogadott az a nézet, amely szerint a kábítószer-függőség kialakulásában a környezeti hatások mellett számos

genetikai tényező, illetve ezek interakciói is szerepet játszanak. Klasszikus genetikai tanulmányok alapján az öröklött faktorok szerepe az addikció kialakulásában 40-60%-ra tehető. Az agy jutalmazási rendszere és a kapcsolódó neurotranszmitter-rendszerek elsődleges helyet foglalnak el a függőség kutatásában.

**Célkitűzés:** Vizsgálatunk célja a heroinfüggőség kialakulásában szerepet játszó genetikai rizikófaktorok felderítése eset-kontroll vizsgálattal és bioinformatikai módszerek segítségével. *In silico* vizsgálatok alapján a különböző addikciótípusokban ez idáig felmerült kandidáns SNP-eket prioritási sorrendbe állítottuk. Ezek közül az első 32 SNP vizsgálatára adott technikai lehetőséget az OpenArray rendszer. A kiválasztott kandidáns gének között megtalálhatóak voltak az alkohol- és aldehid-dehidrogenáz, acetilkolin és kannabinoid receptorok, dopamin receptorok génjei és további, a szerfüggőségben szerepet játszó génvariánsok.

**Módszerek:** Résztvevők: 317 heroinfüggő és 577 kontroll személytől szájnyalhártya mintavétel történt, melyből DNS-t izoláltunk standard módszerekkel.

**Genotípus meghatározás:** A 32 SNP genotipizálása a vizsgált 894 személyen OpenArray (TaqMan® OpenArray® Genotyping System) módszerrel történt. Egyetlen OpenArray lemezen 32 SNP 96 DNS mintán vizsgálható, így összesen 10 lemezt használtunk fel. Mivel a vizsgált 960 minta kontrollokat és ismétléseket is magában foglalt, a vizsgált személyek száma csak 894 volt. A 32 SNP-ből 5 SNP egyáltalán nem volt kiértékelhető, mivel az allélspecifikus fluoreszcencia-intenzitás értékei nem különböztek el egymástól. További 5 SNP azért esett ki a vizsgálatból, mert nem érte el a kritériumként szabott, minimum 60%-os kiértékelhetőséget. Így 22 SNP került eset-kontroll elemzésre.

**Statisztikai elemzés:** Az eset-kontroll összehasonlító elemzésnél a kontroll és a heroinfüggő csoportban mért allélgyakoriság értékeket hasonlítottuk össze khi-négyzet próbát alkalmazva, SPSS 17.0 felhasználásával. A többszörös tesztelésből adódó hiba elkerülése céljából a küszöb p értéket ( $p < 0.05$ ) a legszigorúbb (Bonferroni) korrekcióval módosítottuk ( $p < 0.05/22 = 0.00227$ ).

**Eredmények:** A genotípusok meghatározása az OpenArray rendszerrel kapott fluoreszcencia-intenzitás adatokból történt, első lépésben a TaqMan

Genotyper Software felhasználásával. A genetikai adatok ellenőrzése és pontosítása céljából a kapott eredményeket egy második programmal (Classifier) is kiértékeljük, melyet előzetesen Sárközy Péter fejlesztett ki. A program lehetőséget adott arra, hogy a genotípuseloszlásokat a Hardy-Weinberg egyensúly alapján optimalizáljuk. A Classifier program segítségével elértük, hogy valamennyi mérhető SNP (27 db) genotípusgyakoriság-értékei megfeleljenek a Hardy-Weinberg egyensúlynak ( $p > 0.1$ ) a kontroll csoportban.

A minimum 60%-os kiértékelhetőséget elérő 22 SNP eset-kontroll analízise során 5 SNP allélgyakoriság-értékei mutattak nominálisan szignifikáns ( $p < 0.05$ ) különbséget a kontroll és a heroinfüggő csoport között (ALDH2 rs886205, ANKK1 rs1800497, GABRA2 rs279858, CHRNA5 rs16969968 és rs1051730). Ezek közül egyetlen SNP (ALDH2 (aldehid dehidrogenáz 2) rs886205:  $p = 0.000071$ ) maradt szignifikáns hatása a többszörös tesztelés miatt történő korrekciót követően.

**Következtetések:** Sikeresen alkalmaztuk az OpenArray genotipizáló rendszert és a Classifier nevű, újonnan kifejlesztett programot a heroinaddikció multikandidáns génvizsgálatára. Megállapítottuk, hogy az ALDH2 génvariánsok, melyeket eddig elsősorban az alkoholizmussal kapcsolatban vizsgáltak, a heroinfüggőség genetikai hátterében is szerepelhetnek.

## Neuromuszkuláris kórképek tényeken alapuló terápiája

Dézsai Livia<sup>1</sup>, Vécsei László<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> SZTE ÁOK Neurológiai Klinika, Szeged

<sup>2</sup> MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

A neuromuszkuláris kórképek gyűjtőfogalom, mely a perifériás neurológiai kórképek széles spektrumát öleli fel. Ritka betegségek, így az evidenciákon alapuló kezelésük rendszerint alacsony betegszámon végzett vizsgálatokra támaszkodik. A neurodegeneratív kórképek közül az amyotrophias lateralsclerosis patomechanizmusa nem pontosan ismert. Számos, a betegség kialakulásában szerepet játszó kórfolyamat ellen irányuló terápiás lehetőséget vizsgáltak (antiexcitotoxikus, antiapoptotikus, antioxidáns vegyületek, neurotrofikus faktorok), melyek közül csak a riluzol került be a mindennapi gyakorlatba. Az immunmediált kórképek (myasthenia gravis, immunmediált neuropátiák és myositisek) esetében több vizsgálat bizonyította az intravénás immun-

globulinok (IVIG) és egyéb immunszuppresszív és immunmoduláns terápiák hatékonyságát (kortikoszteroidok, azathioprin, ciklofoszfamid, mycophenolat mophetil, rituximab, alemtuzumab, tacrolimus, béta- és alfa-interferon). A myasthenia esetében széles körben vizsgálták a thymectomia hatását a nem thymomás betegekben. A Guillain Barre szindróma és a myasthenias krízis ellátásában az IVIG mellett a plazmaferezis hatékonysága bizonyított. Egyre több eredmény áll rendelkezésre a lizoszomális kórképek csoportjába tartozó Pompe betegség kezelésében alkalmazott enzimpótló terápia hatékonyságáról. Leginkább a vázizomzat gyengesége által okozott tüneteket enyhíti, továbbá javítja a betegek életminőségét.

Az immunmediált és gyulladásos kórképek esetében az evidenciákon alapuló terápiás lehetőségek jelentősen bővültek az elmúlt évtizedekben, ezzel szemben a neurodegeneratív kórképek kezelési lehetőségei továbbra is korlátozottak.

#### **A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) plazmaszintje mint az antidepressívum válasz lehetséges biomarkere: előzetes eredmények**

Döme Péter<sup>1\*</sup>, Halmi Zsuzsa<sup>1</sup>, Dobos Judit<sup>2</sup>, Gonda Xénia<sup>1</sup>, Székely Anna<sup>3</sup>, Sasvári-Székely Mária<sup>4</sup>, Faludi Gábor<sup>1</sup>, Lazár Judit<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

<sup>2</sup> Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály, Budapest

<sup>3</sup> Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Budapest

<sup>4</sup> Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Budapest

\* Levelező szerző: e-mail: dome\_peter@yahoo.co.uk

**Háttér:** Az elmúlt években a VEGF számos központi idegrendszeri (kór)folyamatban játszott szerepére derült fény. Ennek kapcsán megemlítendő a VEGF-nek a hangulatzavarok molekuláris hátterében való részvétele. Jelen vizsgálatban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a periférián (vénás vérplazma) mérhető VEGF szintje összefügg-e az antidepressívum kezelésre adott válasszal.

**Módszer:** 34 major depressziós epizód miatt felvett beteget vontunk be a vizsgálatba, akiknek elsődleges diagnózisa unipoláris major depresszió vagy bipoláris betegség volt. A tünetek súlyosságát

a *Montgomery-Åsberg* Depresszió Pontozó Skálával (MADRS) mértük fel a kezelés előtt (V1), illetve négy hetes antidepressívum kezelés után (V2). Non-reszpondernek tekintettük azokat a betegeket, akiknek a MADRS pontszáma – a V1 és a V2 között eltelt időben – 50%-nál kisebb mértékben csökkent. A VEGF szinteket ELISA módszerrel határoztuk meg.

**Eredmények:** A perifériás VEGF szintek nem változtak a kezelés során sem a teljes mintában, sem a reszponder-, sem a non-reszponder alcsoportokban. Ugyanakkor a V1-ben mért (vagyis a kezelés előtti) VEGF szintek a non-reszponder csoportban közel szignifikáns módon ( $p=0.055$ ) magasabbak voltak, és ez a különbség a V2-ben mért VEGF szintekben is megmutatkozott, bár gyengébben ( $p=0.097$ ). Az elvégzett regresszióanalízis eredménye szerint a V1-ben mért VEGF szint szignifikáns prediktora ( $p=0.02$ ) volt a V2-ben mért tünete súlyosságának.

**Megbeszélés:** Bár eredményeink – a kis elemszám, illetve a minta heterogenitása (mint említettük a bevont betegek elsődleges diagnózisa unipoláris vagy bipoláris betegség volt) miatt – csupán előzetesnek tekinthetőek, felvetik a lehetőségét, hogy a perifériás VEGF szint előre jelezheti a major depressziós epizód gyógyszeres kezelésére adott terápiás választ.

#### **KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Jelen munkát az OTKA CK80289 pályázat támogatásával végeztük. A kutatás során Dr. Döme Péter az MTA Bolyai ösztöndíjában részesült.

#### **Cross-cultural differences in prevalence and symptom profiles of depression**

Nora Eszlari<sup>1</sup>, Xenia Gonda<sup>1,2</sup>, Dorottya Pap<sup>1</sup>, György Bagdy<sup>1,3,4</sup>, Gabriella Juhasz<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacodynamics, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup> Department of Clinical and Theoretical Mental Health, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>3</sup> Group of Neurochemistry, Semmelweis University and Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

<sup>4</sup> Group of Neuropsychopharmacology, Semmelweis University and Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

<sup>5</sup> Neuroscience and Psychiatry Unit, School of Community Based Medicine, Faculty of Medical and Human Sciences, The University of Manchester, and Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, UK

It is underpinned by many studies that there are considerable differences in prevalence and symptom profiles of unipolar major depression, regarding either cross-country or cross-ethnic comparisons. Cross-cultural studies of depression have increasing importance not only in the research concerning the etiopathological mechanism, but also in the clinical field due to increasing migration worldwide. In a study investigating depression rates among 25916 primary care patients in 14 countries worldwide, a 15-fold variation in unipolar major depression prevalence was observed, and low prevalence (2.2%) including Nagasaki and Shanghai, medium prevalence (9.7%) including Ibadan, Verona, Berlin, Seattle, Athens, Bangalore, Mainz, Ankara, Paris, Groningen, Manchester; and high prevalence centres were established (21.6%) including Rio de Janeiro and Santiago (Simon et al., 2002). Such great prevalence differences, however, are present also within Europe. In a recent study in 25 European countries overall depression rates appeared to cluster by region, with highest scores observed for Central and Eastern-European countries and lowest scores for Western- and Northern-European countries (Van de Velde et al., 2010). There were also different gender ratios observed, however, the female predominance was ubiquitously retained everywhere.

Concerning the symptomatological structure, remarkable between-country differences were found with several measures. In one study, symptom profiles appeared to be very similar in the US, France, New Zealand; similar in Taiwan and Korea; and distinct in Lebanon (Weissman et al., 1996). Using the CIDI in Europe, individual symptoms – particularly psychomotor symptoms and suicidal ideations – differed between countries in frequency, and also in factor loadings on depression (Bernert et al., 2009). Most marked and most consistently replicated cross-country differences were reported regarding somatization symptoms, as well as for expression of positive affects and guilt feelings.

Although we are increasingly exploring the cross-cultural differences in the prevalence and symptom profile of depressive disorders, we have very limited understanding of the reasons behind them, with only hypothetical explanations put forward so far, including ethnic differences in vulnerability to depression, community level differences in exposure to traumatic events and stressors including socioeconomic deprivation, rapid cultural changes, political repression, or violence threats. Such inter- and intraindividual characteristics as social support and locus of control, culturally different conceptual models of depression

or labelling of depression-related experiences are also related to cross-national depression prevalence differences. It should also be noted that there are several possible bias factors affecting the accuracy of cross-cultural comparisons including construct and item biases and category fallacy, making it difficult to differentiate true differences in depression or symptom prevalence from artefacts due to the applied methodology.

#### REFERENCES

1. Bernert, S., Matschinger, H., Alonso, J., et al. (2009) Is it always the same? Variability of depressive symptoms across six European countries. *Psychiatry Res*, 168:137-44.
2. Simon, G. E., Goldberg, D. P., Von Korff, M., Ustun, T. B. (2002) Understanding cross-national differences in depression prevalence. *Psychol Med*, 32:585-94.
3. Van de Velde, S., Bracke, P., Levecque, K. (2010) Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc Sci Med*, 71:305-13.
4. Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., et al. (1996) Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*, 276:293-9.

### **Mentalizáció és érzelemfelismerés vizsgálata kannabiszt használó pszichotikus betegek és pszichózis kockázati szindrómával diagnosztizált személyek körében**

Fejes Lilla<sup>1</sup>, Kéri Szabolcs<sup>2</sup>, Makkos Zoltán<sup>1</sup>, Kassai-Farkas Ákos<sup>1</sup>, Csukly Gábor<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Nyíró Gyula Kórház I. Pszichiátria, Budapest

<sup>2</sup> Szegedi Tudományegyetem, Élettani Intézet és Országos Pszichiátriai Központ, Budapest

<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

Számos vizsgálat igazolta a kannabiszhasználat és a pszichózisok kialakulásának kapcsolatát. Sokkal kevesebb tanulmány foglalkozott azonban a kannabiszhasználat kognitív funkciókra gyakorolt hatásaival, különös tekintettel a szociális kognitív működésekre.

Célkitűzésünk – az irodalmi adatok áttekintése és előzetes eredményeink alapján – a mentalizáció és az érzelemfelismerés vizsgálatára alkalmas tesztek kiválasztása, illetve a kannabiszhasználat, a pszichotikus állapotok és a pszichózis kockázati szindróma közötti kapcsolat feltérképezése volt. A vizsgálatba történő beválasztási ismérvek a következők voltak: 18-40 éves életkor, maximum 5 éves betegségtörténet, DSM-IV-TR alapján nem-affektív pszichózis vagy a DSM-5 előzetes kritériumai szerint pszichózis koc-

kázati szindróma fennállása, minimum 5 használat az első pszichotikus epizódot vagy a kockázati szindrómát megelőzően, a vizsgálat időpontját megelőző 1 hétben szermentes állapot. Eredményeink szerint a mentalizáció és az érzelmfelismerés vizsgálatára pszichometriai szempontból legalkalmasabbnak az Eyes Test, az Emotion Hexagon Test és az Ekman 60 Faces Test bizonyult. A mentalizáció vizsgálatára a legmegfelelőbb az Eyes Test volt, amelynek során 36 összetett társas érzelmeket kifejező arc szemrégiójáról készült kép megtekintése után kell a megfelelő mentális állapotot kiválasztani.

A korábban vizsgált 68 pszichózis kockázati szindrómát mutató személyből 25 számolt be kannabiszhasználatról. Az Eyes Test-ben a kannabiszhasználók rosszabb teljesítményt mutattak (65.3%), összevetve a nem-használókkal (71.4%). Ezt a különbséget az iskolázottság, az IQ és a tünetek súlyossága nem magyarázta. Előzetes eredményeink tehát felvetik a kannabiszhasználat negatív hatását a szociális kognitív működésekre. További célunk, hogy a mentalizáció tekintetében összehasonlítsuk a kannabiszt használó pszichotikus betegeket a szer szempontjából negatív anamnézisé csoporttal. Felmerül a kérdés, hogy a két csoport közti teoretikus különbség fennállhat-e a betegség kiindulása előtt is és hogyan változik a hosszmetzeti képben. A vizsgálati eredmények segíthetnek a kannabiszhasználó alcsoport fenotipizálásában, entitásának megerősítésében.

### Immobilizációs stressz hatása a $\beta$ -aktin citoszkeletonra apoB transzgenikus egér agyban

Fodor Eszter Klára<sup>1</sup>, Sántha Petra<sup>1</sup>, Oláh Zita<sup>1</sup>, Sántha Mikós<sup>2</sup>, Pákási Magdolna<sup>1</sup>, Janka Zoltán<sup>3</sup>, Kálmán János<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Alzheimer-kór Kutatócsoport, Szeged

<sup>2</sup> MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szeged

<sup>3</sup> Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Szeged

A krónikus stressz csökkenti a dendrittüskeszámot a fokozottan stresszérzékeny agyi területeken, és így a szinaptikus plaszticitás károsodását okozza. A szinapszisok és dendrittüskék felépítésében és működésében a  $\beta$ -aktin dinamikának és az aktin-kötő fehérjéknek kulcsfontosságú szerepük van. A humán apoB-100 túlzott expressziója transzgenikus egér modellben nagymértékben megváltoztatja az agyi fehérjeprofil,

valamint elősegíti a neuronális apoptózist és a neurodegenerációt. Kimutatták, hogy az apoB-100 koncentrációja korrelál az agyi  $\beta$ -amiloid lerakódások mennyiségével is. Mivel a krónikus stressz és az ateroszklerózis egyaránt rizikófaktorai lehetnek az Alzheimer-kórnak, kísérletünk során az immobilizációs stressz aktin citoszkeletonra gyakorolt hatását vizsgáltuk apoB-100 transzgenikus egér törzseken.

Célkitűzésünknek megfelelően a  $\beta$ -aktin és a kofilin mRNA expressziójának időbeli változását (3, 7, 14, 21 nap) tanulmányoztuk az ateroszklerózis transzgenikus egér modelljén hippocampusban és kortexban akut és krónikus stressz hatására. A  $\beta$ -aktin expressziója a 7. napra szignifikánsan emelkedett a stressz hatására a hippocampusban, majd a 21. napra lecsökkent. Ugyanez a fordított U-alakú görbe megfigyelhető a kofilin expressziójánál a hippocampusban és a kortexben is.

Az eredmények arra utalnak, hogy a stressz hatására megemelkedik az aktin és a kofilin expresszió, azonban hosszútávon (21. nap) alkalmazkodást tapasztalhatunk. Ennek az eredménynek az érdekessége, hogy a korábban Wistar patkányokon vizsgált immobilizációs stressz hatására az aktin és a kofilin U-alakú görbét mutatott. Ebből arra következtethetünk, hogy a különböző állatfajok nem egyformán reagálnak a stresszhatásokra.

További kísérleteink során az amiloid prekursor protein (APP) és mitogén aktivált protein-kináz 1 (MAPK1) mRNA kifejeződésének vizsgálatát tervezzük.

### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Munkánk a Dél-Alföldi Neurobiológiai Tudásközpont és a Társadalmi Megújulás Operatív Program (TÁMOP-4.2.2./08/1-2008-0002, TÁMOP-4.2.1./B-09/1), ETT (052-07/2/2009) és az OTKA (83667) pályázatok támogatásával készült.

### Opioid dependency, psychosis and IBS – is there a link?

Gabor Gaszner

Liaison Psychiatric Service, Royal London Hospital, East London, UK

Irritable bowel syndrome (IBS) is a stress-related disorder of the brain-gut axis. With low-grade inflammation, the immune system is a critical regulator of the brain-gut communication. Toll-like receptors (TLRs) are pattern recognition molecules regulating innate immunity. Elevated cytokine production following activation of specific members of the toll-



like receptor family in the periphery of patients with the irritable bowel syndrome indicate immune dysregulation. Peripheral inflammation is also present in psychotic patients. Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis are further evidence of a pro-inflammatory phenotype. Opioid agonism of opioid receptors activates Toll-Like Receptor 4, an additional contributor to opioid reward. In a recent animal model of drug rewarding, TLR4 signalling blockade suppressed opioid-induced conditioned place preference and reduced opioid self-administration. Pharmacological blockade of TLR4 activity reduced morphine-induced elevations of extracellular dopamine in nucleus accumbens, a region critical for opioid reinforcement, indicating that opioid receptors with TLR4 affect the mesolimbic dopamine system. All these findings suggest a central proinflammatory immune signaling both in IBS, psychosis and drug rewarding.

### Fordult a kocka – Genetikai tényezők a patológiás szerencsejáték háttérében

Gyollai Ágoston<sup>1,2</sup>, Urbán Róbert<sup>2</sup>, Demetrovics Zsolt<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ELTE Pszichológiai Doktori Iskola

<sup>2</sup> ELTE Pszichológiai Intézet, Klinikai Pszichológia és Addiktológia Tanszék

**Bevezetés:** A patológiás szerencsejáték az addikciós zavarok közé sorolható. Mint minden viselkedési addikció, a szerencsejáték-függőség kialakulása és fennmaradása mögött is környezeti és biológiai tényezők komplex interakciója áll.

**Célkitűzés:** A patológiás szerencsejáték genetikai meghatározóival foglalkozó szakirodalom áttekintése, az eredmények összefoglalása.

**Módszer:** A kapcsolódó szakirodalom azonosítása a PubMed és Medline adatbázisokban a 'gambling' és 'genetics' kulcsszavak alkalmazásával, majd a talált kutatások szisztematikus elemzése.

**Eredmények:** A találati lista többszempontú szűrése után 23 empirikus tanulmányt vontunk be az elemzésbe, amelyek a szerencsejáték genetikai háttérére vonatkozó empirikus eredményeket szolgáltatottak. Az elemzésbe bevont empirikus tanulmányokat két osztályba lehet sorolni. (1) Az *ikerkutatások* konzisztens eredménye, hogy a genetikai faktorok szig-

nifikánsan hozzájárulnak a problémás/patológiás szerencsejáték kialakulásához, fennmaradásához míg a közös környezeti tényezőknek nincs semmilyen hatása. Továbbá a genetikai faktorok gyakori átfedése mutatható ki komorbid zavarok jelenléte esetében. (2) A polimorfizmusvizsgálatok a kémiai addikciók kutatási eredményeire alapozva elsősorban a dopaminerg és szerotonerg rendszerhez kapcsolódó polimorfizmusokat vizsgálják, s konzisztensen rávilágítanak egyes dopaminerg és szerotonerg gének szerepére a zavar háttérében.

**Diszkusszió:** A rendelkezésre álló kevés empirikus eredmény egyértelműen jelzi a genetikai faktorok szerepét a szerencsejáték-függőség háttérében. A jövőbeli kutatások feladata további specifikus genetikai faktorok azonosítása, illetve a környezet-gén kölcsönhatás vizsgálata. A genetikai tényezők szerepének pontosabb megismerése specifikus preventív és terápiás protokollok kialakítását eredményezheti.

### Szkizofrén pszichózisok és erőszakos magatartás – biológiai és pszichoszociális markerek

Halmai Tamás<sup>1,2</sup> Csábi Györgyi<sup>1</sup>, Jeges Sára<sup>1</sup>, Antal Albert<sup>2</sup>, Benke Bálint<sup>2</sup>, Tényi Tamás<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pécsi Tudományegyetem, Pécs

<sup>2</sup> Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézet, Budapest

A szkizofrén pszichózisok és az erőszakos magatartás közötti összefüggéseket, és a kettő közötti lehetséges mediáló tényezőket számos modellel igyekeztek már leírni (pl. Junginger és McGuire 2004, Fazel és mtsai 2009). Alátámasztottnak tűnik az, hogy emberölést vagy annak kísérletét négy-öttször nagyobb valószínűséggel követ el olyan személy, akinek szkizofreniform spektrumú diagnózisa van, mint a populáció egy tetszőleges tagja. A közvetítő tényezők közül az idevágó közlemények a rendszeres komorbid szerhasználatot, a kezeléssel való együttműködés minőségét és a kezeletlen pszichózis hosszát emelik ki.

Vizsgálatunkba olyan pszichiátriai betegeket vontunk be, akik emberölést vagy annak kísérletét követték el és az Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézetben (IMEI) kényszergyógykezelés alatt állnak. A célunk az volt, hogy a már ismert tényezőkön túl azonosítani tudjuk azokat a faktorokat, amelyek a pszichotikus betegek esetében összefügghetnek későbbi erőszakos viselkedésükkel. A biológiai markerek közül ezen a speciális magyar populáción először

elsősorban a minor fizikális anomáliák jelenlétét és mintázatát vizsgáltuk. A szocio-demográfiai adatokon, a betegek tüneteinek erősségét és azok jellegzetességein túl vizsgáljuk nem kizárólag a beteg, hanem családtagjainak szerhasználatát is, a betegség kezdetének első szubjektív jeleit, valamint lehetséges korai traumatizáló eseményeket. Frusztráló helyzetekre adott reakcióikra, haragjuk-dühük kifejezésének jellemző módjaira is rákérdeztünk.

A vizsgálat, reményeink szerint, közelebb visz bennünket azokhoz a tényezőkhöz, amelyek fontos szerepet játszanak a pszichotikus betegek későbbi erőszakos viselkedésében. Az eredmények a violens magatartás adekvát kezeléséhez és megelőzéséhez is hasznos adalékként szolgálhatnak.

#### IRODALOM

1. Junginger J, McGuire L: Psychotic motivation and the paradox of current research on serious mental illness and rates of violence. *Schizophr Bull.* 2004;30(1):21-30.
2. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M: Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009 Aug 6(8):e1000120. Epub 2009 Aug 11.

### A P2RX7 gén-polimorfizmusok és a hangulatzavarok asszociációelemzése

Halmi Zsuzsa<sup>1</sup>, Döme Péter<sup>1</sup>, Vereczkei Andrea<sup>2</sup>, Omar Abdul Rahman<sup>2</sup>, Székely Anna<sup>3</sup>, Faludi Gábor<sup>1</sup>, Sasvári-Székely Mária<sup>2</sup>, Nemoda Zsófia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport, Budapest*

<sup>2</sup> *Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Budapest*

<sup>3</sup> *Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Budapest*

**Bevezetés:** Az olyan hangulatzavarok, mint például a major depresszió (MDD) vagy a bipoláris betegség (BPD) a gyakori és súlyos mentális zavarok közé tartoznak, melyek genetikai meghatározottsága jelentős. A központi idegrendszerben expresszálandó egyes purinerg receptorok részt vehetnek a hangulatzavarok kóroktani hátterében. Így például a P2RX7 receptort kódoló gén bizonyos polimorfizmusainak (pl. az rs2230912 SNP) szerepe felmerült a hangulatzavarok etiopatogenezisében: egyes vizsgálatok eltérő genotípusgyakoriságot találtak a beteg és a kontroll csoportok vonatkozásában, míg mások (köztük munkacsoportunk) a tünete súlyossággal találtak összefüggést. Nemrégiben laboratóriumunkban

egy másik P2RX7 SNP, az rs1653625 kóroki hatását teszteltük.

**Célkitűzések:** Jelen vizsgálat célja a két P2RX7 gén polimorfizmus asszociációvizsgálata volt kibővített betegcsoportban, illetve a depressziós és szorongásos tünetek súlyosságára kifejtett genetikai hatás vizsgálata a különböző betegcsoportokban (MDD, BPD).

**Módszerek:** A vizsgálatban bevonáskor DSM-IV szerint diagnosztizált major depressziós epizódban szenvedő betegek és kontroll személyek vettek részt, akikről non-invazív módszerrel DNS mintát vettünk. A szorongásos és depressziós tünetek súlyosságát a „Hospital Anxiety and Depression Scale” (HADS) és a „Montgomery-Åsberg Depresszió Pontozó Skála” (MADRS) kérdőívvel mértük fel.

**Előzetes eredményeink:** 1. Egyik polimorfizmusnál sem különbözött szignifikánsan a genotípuseloszlás a teljes betegcsoport, az egyes betegcsoportok és a kontroll csoport között. 2. A HADS és a MADRS által mért depressziós tünetek súlyossága kifejezettebb volt azoknál a betegeknél, akik az rs2230912 polimorfizmus G allélját hordozták. 3. Az rs1653625 polimorfizmus tekintetében az A allél hordozása járt hasonló hatással a tünete súlyosságra szintén a betegcsoportban.

**Megbeszélés:** A munkacsoportunk által korábban, az rs2230912 polimorfizmus tekintetében publikált eredményt (vagyis, hogy a G allél hordozása súlyosabb depressziós tünetekkel asszociálódik) a jelen munkában nagyobb mintaszámon is megerősítettük. A másik vizsgált polimorfizmus, az rs1653625 esetében – amely, mint egy mikroRNS kötőhely része, valószínűleg funkcionális relevanciával bír – hasonló jellegű összefüggést találtunk, vagyis az A allél hordozók súlyosabb depressziós tünetekről számoltak be. Az eset-kontroll összehasonlításokban egyik vizsgált polimorfizmus allélgyakorisága sem különbözött szignifikáns módon a beteg és a kontroll csoport között. Összefoglalásképpen elmondható, hogy eredményeink megerősítették, hogy a P2RX7 gén egyes polimorfizmusai hatással vannak a hangulatzavarok rizikójára és/vagy megjelenési formájára, illetve súlyosságára.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Jelen munkát az OTKA K100845 és az OTKA CK 80289 támogatta. A vizsgálat és a cikk írása idején Dr. Döme Péter az MTA Bolyai ösztöndíjában részesült.

### A szerotonin 1B receptor miR-SNP szerepe a viselkedészavar hátterében

Horváth Erzsébet Zsófia<sup>1</sup>, Tárnok Zsanett<sup>2</sup>,  
Mészáros Gergely<sup>2</sup>, Sasvári-Székely Mária<sup>1</sup>,  
Nemoda Zsófia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Budapest

<sup>2</sup> Vadaskert Gyermekpszichiátriai Kórház és Szakambulancia, Budapest

**Bevezetés:** A magatartászavarok genetikai vizsgálatában fontos szerepet játszanak a szerotonerg kandidáns gének, mivel számos humán- és állatkísérlet igazolta a szerotonerg rendszer alulműködését agresszív viselkedésben. Ezen neurotransmitter rendszer fontos elemei a szerotonintranszporter és az autoreceptorok. Ebben a genetikai asszociáció vizsgálatban az 1B típusú szerotonin autoreceptor (HTR1B) polimorfizmusát vizsgálatuk, mivel egy amerikai munkacsoport (Jensen et al., 2009) a 3' nem-kódoló régiójában elhelyezkedő microRNS kötést befolyásoló SNP-t hozott összefüggésbe viselkedészavar tünetekkel egészséges diák populációban. Mi gyermekpszichiátriai mintán végzetük el az adott SNP vizsgálatát.

**Módszerek:** Összesen 417 gyerektől sikerült genetikai mintát venni (fiúk aránya 82.8%, átlag életkor 11.68 ± 4.27, fődiagnózis szerinti eloszlás: 195 figyelemhiányos hiperaktivitási zavar, 116 Tourette szindróma, 106 kényszeres zavar). A fődiagnózisokat a DSM-IV szerint, a viselkedészavar jelenlétét pedig a MINI-kid (Mini-International Neuropsychiatric Interview, child version) segítségével állapítottuk meg. Az rs13212041 A/G SNP genotipizálását valós idejű PCR módszerrel végeztük. Khi-négyzet próba segítségével hasonlítottuk össze ennek a polimorfizmusnak a genotípus eloszlását a viselkedés zavarral rendelkezők és nem rendelkezők között.

**Eredmények:** A G allélra homozigóták kis elemszáma miatt az AG és a GG genotípus csoportot összevontuk. A viselkedés zavarral rendelkezők között magasabb volt a G allél jelenléte (41.5% vs. 28.6%). Tehát az rs13212041 G allélja szignifikáns asszociációt mutatott a viselkedészavar tünetekkel ( $p=0,024$ ) gyermekpszichiátriai populációban.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatást az OTKA F67784 pályázat támogatta.

### Stressz indukálta microRNS változások depresszióban: perifériás biomarker vagy pathofiziológia?

Kálmán Sára<sup>1,2</sup>, Garbett Krassimira<sup>2</sup>, Vereczkei Andrea<sup>2</sup>, Shelton Richard C<sup>2</sup>, Mirnics Károly<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Pszichiátriai Klinika, Szeged

<sup>2</sup> Vanderbilt University Kennedy Center, Nashville

**Bevezetés:** A depresszió élettartamprevalenciája 20%. Legfontosabb etiológiai faktorai a genetikai hajlam, a stressz és az erre adott maladaptív válasz. A 18-22 bp hosszú microRNS-ek finom, „hangoló” szabályozói az adaptáció, a sejtciklus, az apoptózis mechanizmusának és kiemelt szerepük bizonyított a KIR (pato)fiziológiai folyamataiban. Kutatásunkban az alábbiakra szeretnénk volna választ kapni: (1) Hogyan befolyásolja a fibroblaszt microRNS expressziós profilt a metabolikus stressz? (2) Van-e különbség a depressziós és kontroll személyek sejtjeinek standard és (3) stressz indukálta microRNS expressziójában? (4) Hogyan jelennek meg ezen microRNS profil változások a mRNS-ek, és így a génkifejeződés szintjén?

**Módszerek:** Major depressziós és kontroll személyek ( $n=17+17$ ) bőr biopsziájából származó fibroblaszt sejtenyészeteket metabolikus stresszkezelésnek vettünk alá (1 hét): galaktózban gazdag (GAL); lipid csökkentett (NL); standard (STD) médiumban tenyésztett csoportokat különítve el. A mintákból kis és totál RNS-t izoláltunk, majd miRNome PCR array-el és DNS microarray-el mértük több mint ezer microRNS és mRNS mennyiségét.

**Eredmények:** A GAL és NL kezelés jelentősen befolyásolta a microRNS expressziós profilt, erőteljesebben érintve a depressziós (214 microRNS), mint a kontroll (75) mintákat. A két csoport microRNS profilja közötti különbség a NL körülmények között volt a legjelentősebb. A depressziós csoport eltérő kezelésekre adott microRNS-válasza jelentősebb átfedést mutatott. A megfigyelt változásokat a target mRNS-ek relatív mennyiségeiben is nyomon követhettük.

**Következtetés:** A sejt kultúra stressz-modellben megfigyelt microRNS változások a kontroll mintákban a stressz indukálta adaptációs mechanizmusoknak felelhetnek meg. A depressziós minták ettől minőségileg és mennyiségileg különböző microRNS expressziós profil változásai a genetikailag determinált, patológiás stressz választ jelezhetik. Eredményeink segíthetik

a metabolikus stressz hatására sejtszinten bekövetkező fiziológias és degeneratív folyamatok feltérképezését, hozzájárulhatnak a depresszió és a microRNS-ek kapcsolatának megértéséhez és egy új, perifériás diagnosztikus és kísérletes modell kidolgozásához.

### The role of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor in anxiety

Eszter Kirilly<sup>1</sup>, Xenia Gonda<sup>2</sup>, Gyorgy Bagdy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacodynamics, Semmelweis University, Budapest

<sup>2</sup> Department of Clinical and Theoretical Mental Health, Kútvölgyi Clinical Center, Semmelweis University, Budapest

The serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor has been implicated in normal and altered function of neural circuitries involved in the neuropsychiatric diseases via genetic, immunohistochemical and pharmacological approaches. These receptors are expressed in the frontal cortex, hippocampus, amygdala, nucleus accumbens, hypothalamus, PAG and septum, several regions involved in anxiety and fear responses. 5-HT<sub>2C</sub> mRNA expression has been shown to be widely distributed in brain areas which have physiologic roles in reward-associated behavior, locomotion, energy balance, and also, when dysregulated, in the development of certain disease states such as eating-disorders, epilepsy, anxiety, sleep disorders and motor dysfunction. In humans, the 5HT<sub>2C</sub> receptor has been hypothesized to play a role in psychiatric impairment associated with depression, anxiety and schizophrenia. Pharmacologic data have provided further support for the functional roles as selective 5-HT<sub>2C</sub> agonists promote appetite suppression, facilitate anxiety-like behaviors, reduce cocaine-mediated locomotion and drug self-administration. Furthermore, the 5-HT<sub>2C</sub> receptor has been implicated in the pharmacological actions of both hallucinogens and atypical antipsychotics.

It has been suggested that the 5-HT<sub>2C</sub> receptor subtype is located on GABA-ergic, cholinergic, glutamatergic, and dopaminergic axon terminals. Via activation of GABAergic interneurons 5-HT<sub>2C</sub> receptors exert an indirect, inhibitory influence upon the tonic and stress-induced activity of corticolimbic noradrenergic and mesocortical dopaminergic projections. A body of evidence suggests the involvement of 5-HT<sub>2C</sub> receptor in anxiety-related behaviors in humans and rodents. 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist *m*-chlorophenylpiperazine (*m*-CPP) elicits anxiety and panic attack in humans and anxiety-like behavior in animals. Previous studies in rat indicate that SB 242,084,

a selective 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist exerts anxiolysis through the blockade of activation of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in rats and mice. Furthermore, selective 5-HT<sub>2C</sub> antagonists reverse acute anxiogenic-like actions of SSRI antidepressants. Decreased anxiety has been described in receptor KO mice, while animals which overexpress the receptor show increased anxiety. 5-HT<sub>2C</sub> receptors represent a functional adaptation of the serotonergic system and consequently may play a role in the etiology of stress-related disorders. Dysregulation in 5-HT<sub>2C</sub> receptor mRNA editing has been found in the frontal cortex of depressed suicide victims. It has been found that the progressive reduction in the density of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the frontal cortex, amygdala and hippocampus likely contribute to the delayed onset of anxiolytic actions of SSRIs and other classes of antidepressant agents.

Studies in humans and rodents, including imaging studies, receptor KO and overexpressing mice all suggest a direct association between synaptic/extracellular 5-HT concentration, activation of 5-HT<sub>2C</sub> receptors and anxiety.

#### ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by TAMOP-4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001.

### A Parkinson-kór terápiája: 2012

Klivényi Péter, Zádori Dénes, Szalárdy Levente, Vécsei László

Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, SZTE-MTA Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

A Parkinson-kór krónikus neurodegeneratív betegség, amire nyugalmi tremor, izomrigiditás és a mozgások lelassulása jellemző. A kórkép évekkkel, évtizedekkel hamarabb kezdődik, mint ahogy a klinikai tünetek megjelennek. Az öregedő társadalmakban a Parkinson-kór előfordulása gyakoribbá válik, és az előrejelzések szerint 2030-ra több mint 2 millió beteg várható az EU-ban és az USA-ban. A Parkinson-kór az egyetlen olyan neurodegeneratív betegség, amelyben régóta hatékony tüneti terápiával rendelkezünk. Napjainkban is a levodopa kezelést tekintjük a terápia alap pillérének, holott az már régóta ismert, hogy a tartós levodopa kezelés motoros komplikációk kialakulásához vezet. Újabb adatok arra engednek következtetni, hogy az orális alkalmazás során bekövetkező pulztilis dopaminreceptor stimuláció tehető felelőssé ezek kialakulásáért. A direkt dopaminreceptor-agonisták

egyenletesebb aktiválódást eredményeznek, de tüneti hatásuk elmarad a levodopáétól. A folyamatos dopaminerg stimuláció elérésére számos gyógyszer-technológiai eljárást dolgoztak ki, de ezek klinikai hatásosságát ez ideig kontrollált körülmények között nem lehet igazolni. A hatalmas erőfeszítések ellenére számos kérdés még mindig megválaszolatlan a betegség kezelésében. Ilyen a neuroprotektív hatás, a motoros komplikációk megelőzésének problémája, vagy a letapadás, indulási hezitáció kezelése. Ugyancsak izgalmas kérdés az utóbbi években előtérbe került nem-dopaminerg kezelési lehetőségek vizsgálata is.

### **Pszichofarmakonok és a hirtelen halál**

**Kovács Gábor**

*Honvédkórház, Budapest*

Az epidemiológiai vizsgálatok szerint a pszichiátriai betegségekben szenvedők szomatikus komorbiditása és mortalitása szignifikánsan magasabb a kontrollhoz képest. Az elhalálozások speciális esete az úgynevezett „hirtelen” halál, amelyet „nem vártként” is megfogalmaznak. Jellemzően fogva egyértelmű okot egyes vizsgálatok szerint mintegy az esetek felében lehetséges feltárni, a leggyakoribbak a kardiovaszkuláris kórfolyamatok, de metabolikus, respiratorikus és cerebrovaszkuláris eredetűek is előfordulnak. Magas reprezentációja miatt a kardiovaszkuláris kórfolyamatok összefüggését vizsgálták a pszichiátriai betegségekkel, valamint a pszichofarmakonokkal. Az eredmények azt mutatják, hogy a kardiovaszkuláris eredetű hirtelen halál bekövetkezésében szomatikus rizikófaktorok és a pszichofarmakonoknak a szív működésre kifejtett hatásai egyaránt szerepet játszanak. A szív morfológiai és funkcionális anomáliái között a kardiomiopátia, koronária betegségek, ingerképző és ingervezetési zavarok jelentik a patogén alapot. A leggyakoribb közvetlen halál oka a kamrai aritmia, amelyhez a „torsades de pointes”, illetve a QTc megnyúlása vezet. A kardiális eredetű hirtelen halál bekövetkezésében szerepet játszhatnak a pszichotrop szerek, bár jelentőségükről megoszlanak a vélemények. A különböző vizsgálatok abban egyetértenek, hogy egyes szereknek magas dózisban való alkalmazása magas rizikót jelent. Külön kérdés a pszichiátriai betegek körében igen gyakori komorbiditás és komedikáció és ezzel együtt a gyógyszerinterakciók szerepe. A mindennapos klinikai gyakorlat számára javasolható a pszichotrop szerek beállítása előtt a rizikófaktorok felmérése, EKG elkészítése, a követés során pedig az egyes rizikó fak-

torok monitorozása. Előadásunk részletesen ismerteti a kardiális történések dinamikáját, a kialakulásukban szerepet játszó szomatikus rizikófaktorokat, köztük az egyes pszichofarmakonok potenciális hatását.

### **A hangulati dimenziók és a GDNF gén polimorfizmusának összefüggése**

**Kótyuk Eszter<sup>1</sup>, Németh Nóra<sup>2</sup>, Halmai Zsuzsa<sup>3</sup>, Faludi Gábor<sup>3</sup>, Sasvári-Székely Mária<sup>2</sup>, Székely Anna<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet

<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport

**Bevezetés:** A dopaminerg neuronok fejlődésében, differenciálódásában, valamint a szinaptikus plaszticitásban kulcsszerepet játszó glia eredetű növekedési faktor (Glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) genetikai variánsait eddig főként a Parkinson-kór, a Hirschsprung betegség, a vese fejlődésének zavarai, az alkoholfogyasztás és a hangulatzavarok összefüggésében vizsgálták. Kutatócsoportunk nemrég érdekes összefüggést mutatott ki a gén egyik polimorfizmusa (rs3812047) és a szorongás individuális variabilitása között. 708 fiatal, egészséges, egyetemista HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) adatai és genetikai vizsgálata összefüggést mutatott a GDNF rs3812047 ritka (T) alléljának jelenléte és az erősebb szorongás között ( $p=0.0007$ ).

**Céltűzések:** Kérdésfeltevésünk az volt, hogy vajon kimutatható-e hasonló hatás a GDNF rs3812047 polimorfizmusa és a bipoláris (BP), illetve major (MDD) depresszióval diagnosztizált betegek hangulati jellemzői között.

**Módszerek:** 153 MDD és 88 BP-vel diagnosztizált betegnél a HADS kérdőívvel jellemeztük a szorongás és a depresszió mértékét, valamint szájnyalkahártyamintát vettünk a személyektől. A DNS izolálás standard módszerekkel történt, a GDNF rs3812047 genotípust TaqMan rendszerű valós idejű PCR módszerrel határoztuk meg.

**Eredmények:** Az allél-alapú többszemponos varianciaanalízis szignifikáns BP és MDD csoportfőhatást ( $p=0.012$ ) és gén-csoport interakciót ( $p=0.006$ ) mutatott a HADS depresszió alszála esetében. Eredmé-

nyeinak arra utalnak, hogy a GDNF rs3812047 T alléja ellentétes hatású a BP és az MDD csoportban, azaz BP esetében magasabb depresszió pontszámot (átlag: 14,17), MDD-nél pedig alacsonyabbat (átlag: 10,81) mutat a C allélt hordozó betegekhez képest (BP átlag: 12,66, MDD átlag: 12,83). A HADS szorongás alskáláját vizsgálva tendenciózus gén-csoport interakciót kaptunk ( $p=0,057$ ).

*Következtetések:* Korábbi, egészséges személyekre kapott eredményeinkkel összhangban összefüggést mutattunk ki a GDNF rs3812047 genetikai variánsai és MDD-vel, illetve BP-vel diagnosztizált személyek HADS kérdőívvel mért hangulati dimenziói között. Érdekes módon a genetikai hatás az MDD és a BP csoportban ellentétesnek bizonyult. Hasonló, variábilis eredményeket kaptak előzetesen MDD és BP betegek vérlimfocitáiban mért GDNF expressziós szintek összehasonlításánál is. Mindezek alapján valószínűsíthető, hogy a dopaminerg neuronok specifikus szerepet játszanak a hangulati rendellenességek egyes csoportjaiban.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A jelen munkát az OTKA CK 80289 támogatta.

### **A kilégett szén-monoxid szint és a szerotonin transzporter gén interakciós hatása a depressziós tünetek manifesztációjára dohányosok körében**

Lazáry Judit, Csala Irén, Döme Péter, Faludi Gábor  
*Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Semmelweis Egyetem, Budapest*

*Bevezető:* A dohányzás és a depresszió kétirányú kapcsolata régóta ismert az irodalomban: a depresszióban szenvedők körében gyakoribb a dohányzás, illetve a nikotinfüggők között nagyobb számban fordul elő a hangulatzavar. A két pszichiátriai kórkép háttérében számos azonos genetikai és környezeti faktor felmerült, azonban az egyes komponensek szerepe nem egyértelmű. A szén-monoxidról (CO) mint gáz halmazállapotú atípusos neurotranszmitterről egyre több neuropszichiátriai vonatkozású adat jelenik meg (Snyder and Ferris, 2000). Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a CO a depresszió kialakulásában kulcsfontosságú szerotonerg rendszerrel direkt kapcsolatban áll, míg esettanulmányokból is jól ismert, hogy CO mérgezésen átesett személyeknél gyakori

tünet a hangulatzavar (Borras et al. 2009; Muoraka et al. 1998). Habár a depressziós zavarokkal foglalkozó vizsgálatokban a dohányzást kiemelt környezeti faktornak tekintik, a CO-szintet gén-környezet interakciós modellben még nem vizsgálták.

*Módszerek:* Vizsgálatunkba 255 dohányost vontuk be 15 leszokást segítő centrumból. A nikotinfüggőséget a Fagerström Nikotin Dependencia Tesztel (FTND), a CO-t kézi kilézési CO mérővel, a depressziós tüneteket a Zung Önkitöltő Depresszió Kérdőívvel (ZSDS), a dohányzási szokásokat, illetve a különböző életköri tényezőkre vonatkozó információkat az általunk kidolgozott háttér kérdőívvel mértük. A szerotonin transzporter génben (SERT) elhelyezkedő 4 tag SNP-t (rs1042173, rs3794808, rs140700, rs2020942) a szájnyálkahártyából nyert sejtekből izolált DNS-eken vizsgáltuk Sequenom Mass Array technikával. Az interakciós modellekben magas (H) és alacsony (L) CO-szinttel rendelkező csoportot képeztünk. A statisztikai elemzések során ANOVA tesztek és generalizált lineáris modellt alkalmaztunk. Minden statisztikai próbában a függő változót az életkorra és a nemre korrigáltuk.

*Eredmények:* A nikotindependencia és a depresszió-pontszámok nem mutattak direkt összefüggést a SERT SNP-vel az egyéni asszociációs modellben. Ugyanakkor a CO-szinttel interakcióban két SERT SNP esetében is szignifikáns hatást sikerült azonosítani overdomináns modellben: magas CO szint esetén a GT rs1042173 hordozók jelentősen magasabb ZSDS pontszámot értek el, mint az alacsonyabb CO szinttel rendelkezők, illetve mint a GG és TT hordozók ( $p_{\text{interaction}}=0.04$ ). Továbbá az AG rs3794808 hordozók szignifikánsan emelkedett ZSDS pontszámmal rendelkeztek a többi csoporthoz viszonyítva ( $p_{\text{interaction}}=0.01$ ).

*Következtetések:* Eredményeink arra utalnak, hogy a depressziós tünetek súlyosságát befolyásoló SERT gén hatását a dohányzás mennyisége (ld. kilégett CO-szint) jelentősen módosítja, erősítve a depresszió gén-környezet interakciós modelljét. Tekintettel arra, hogy a dohányzás a depresszióban szenvedők körében felülreprezentált, vizsgálatunk alapján felmerül a CO molekula pathogén szerepe az affektív zavarok kialakulásában.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálat sorozatot a Norwegian Financial Mechanism (HU0125) támogatta. A vizsgálat és a cikk írása idején Dr. Döme Péter az MTA Bolyai ösztöndíjában részesült.