

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 életkörülményekre 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.

IRODALOM

1. Snyder SH, Ferris CD. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *Am J Psychiatry* 2000 157(11):1738-51.
2. Muraoka M, Hatakawa H, Kagaya A, Kojima T, Yamawaki S. Effects of carbon monoxide exposure on serotonergic neuronal system in rat brain. *Life Sci.* 1998;62(23):2101-8.
3. Borrás L, Constant E, De Timary P, Huguélet P, Khazaal Y. Long-term psychiatric consequences of carbon monoxide poisoning: a case-report and literature review. *Rev Med Interne* 2009 30(1):43-8.

Treatment of the withdrawal syndromes. Experience with clonazepam

Zoltán Makkos

Nyíró Gyula Hospital, 1st Department of Psychiatry, Budapest

Objectives: Alcohol- and drug-withdrawal syndromes are very common in clinical psychiatric practice. Clonazepam treatment is a widely used psychopharmacological therapy in withdrawal syndromes. The aim of the study was to summarize the experiences of this treatment.

Methods: We have analyzed 280 patients with alcohol withdrawal syndromes treated by clonazepam over a 4-year period. For therapy to be effective it is important to implement psychopharmacological treatment at the earliest opportunity, followed by, if necessary, other somatic treatment. Also discussed is the complex treatment of 97 drug addict patients (73 males and 24 females, 15-42 years), including 64 with opiate, 17 with amphetamine or metamphetamine, 7 with cocaine and 9 with alcohol and marijuana dependence. At treatment commencement the patients received mostly per os and very rarely i.m. or i.v. treatment. After 3 days the daily dose was reduced and between days 6-30 clonazepam was withdrawn.

Results: Psychopharmacons should have anxiolytic, sedative-hypnotic, and anticonvulsant effects. Clonazepam, belonging to the benzodiazepine drugs class, has all of these effects and for the majority of patients it can be used in monotherapy. The patients tolerated the therapy very well.

Conclusions: Clonazepam therapy in alcohol- and drug-withdrawal syndromes is very effective. According to our experience pharmacological monotherapy accompanied by early socio- and psychotherapeutic intervention is very successful.

About Smoking from A to Z

Marfinove Mária, Koprudová Edita

OLÚP, n. o. Predná Hora, Slovakia

Aim: The work gives a complex view on nicotine addiction in the context of other addictions.

Methods: Problemacy of smoking is processed in a review form, in which there are these parts, all defined and abstracted from several sources:

- the addiction itself, the habit forming substance (drug), the reasons for addiction formation, bio-psycho-social model of the addiction, and the vicious circle of the addiction
- craving and relapse
- results of the tobacco addiction
- smoking therapy with emphasis on KBT model in OLÚP, n. o. Predná Hora, Slovakia
- 10 main reasons, why not to smoke

The main contribution of the authors to this problem is the psychotherapeutic experience and reliability of the structured KBT model of the nicotine addiction therapy in everyday practice in OLÚP, n. o., in Slovakia.

Discussion and Summary: The therapy for nicotine addiction in psychiatry is somehow pushed to the background and even doctors from other specializations (pneumophysiologists) appear to be more interested in curing nicotine addiction by psychotherapy than psychiatrists and psychologists. The main purpose of this review is to point out the possibility of applying a specific form of psychotherapy in this type of addiction, and also to give a notice to the perils of non-treated smoking in context of other psychoactive substance addictions.

Alzheimer likvor proteomikai vizsgálata

Oláh Zita¹, Tóth Erzsébet Melinda², Zvara Ágnes³, Sántha Miklós², Pákáski Magdolna¹, Janka Zoltán¹, Kálmán János¹

¹ *Pszichiátriai Klinika, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szeged*

² *MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szeged*

³ *Magyar Tudományos Akadémia, Szegedi Biológiai Központ, Funkcionális Genomika Laboratórium, Szeged*

Az Alzheimer-kórral (AK) kapcsolatosan a diagnosztikus eljárások fejlődésének köszönhetően a betegség egyre korábbi felismerése válik lehetővé. A likvor

β -amiloid(1-42), tau és foszfo-tau szintek hányadosának meghatározása számos helyen már a diagnosztikai rutin része, sőt klinikai farmakológiai vizsgálatokban bevétele követelmény. A már alkalmazott módszerek mellett intenzív kutatás tárgyát képezi további, AK specifikus markerek azonosítása, melyek növelhetik a felismerés érzékenységi mutatóit. A klinikai alapkutatás új iránya a proteomikai analízis. Mivel az AK-likvor szélesspektrumú peptidchipes analízisére relatíve kevés adat áll rendelkezésünkre, így kísérletünk során AK betegek és kontroll páciensek likvorfehérje-összetételének összehasonlítását tűztük ki célul további esetleges biomarkerek azonosítása céljából.

A kísérletsorozat első lépéseként összevont (korban és nemben megféleltetett 5 fő AK beteg és 5 kontroll páciens) likvormintáit hasonlítottunk össze peptid microchip-eljárás segítségével, melyen 653 fehérje immunfluoreszcens jelölődését vizsgáltuk.

Eredményeink szerint 24 fehérje esetében az expresszió jelentős, felére történő csökkenését mutattuk ki. Legjelentősebb változást a sejtosztódásban szerepet játszó poli (ADP-ribóz) polimeráz és az axon növekedésben is fontos szerepet játszó tirozin proteinkináz FYN esetében tapasztaltunk. Csupán 3 fehérje (mieloperoxidáz, Bcl-2-like protein 7, keratin 5/8) esetében sikerült kimutatnunk fokozott, kétszeres kifejeződést. Előzetes eredményeinkre alapozva további kísérleteinkben a felismert különbségek western blotlalt és kétdimenziós elektroforézissel való ellenőrzését tervezzük a minták egyenkénti analízise során.

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.

A látható fájdalom – fMRI atlasz a fájdalom által kiváltott agyi válaszok értékeléséhez

Palkovits Miklós

Semmelweis Egyetem, Budapest

Az akut fájdalom a közismert primér szomatoszenzoros agykérgen kívül számos más agyterületen is megváltoztatja az idegsejtek aktivitását. Ezek az agyterületek működésük és a fájdalomhoz való funkcionális kapcsolatuk révén 3 típusra oszthatók: 1) szenzoros-diszkriminatív, 2) affektív-emocionális és 3) kognitív tevékenységekben részt vevő agyterületek.

Az agyi képalkotó technikák fejlődése révén ma már a működő emberi agy igen kicsiny területei is elkülönítve láthatóvá tehetőek, és az aktivitásukban bekövetkező minimális változás is kimutatható. Így a funkcionális mágneses rezonancia képalkotó rendszer (fMRI) révén nyomon követhetjük és feltérképezhetjük az akut fájdalom hatására bekövetkező változásokat. A különböző típusú fájdalmak fMRI vizsgálata során számos agyterület mutat eltérő mértékű aktivitást (változást az adott terület vérátáramlásában), jóval többet, mint az ismert viszcero- és szomatoszenzoros agyterületek összesen. Fontos kiemelni, hogy nemcsak a fájdalom típusai, intenzitása és időtartama változtatja meg az agyi aktivitás topográfiai eloszlását és kvantitatív értékeit, hanem igen nagyok az individuális különbségek, vagyis a fájdalomra való reagálás nagyfokú egyéni variációkat mutat.

Az akut fájdalom vizsgálata során aktiválódó agyterületeket funkcionális anatómiai szempontból 3 fő csoportra és ezeken belül 14 agykérgi areára és 2 thalamikus magcsoportra oszthatjuk.

Táblázat

I. A fájdalom felismerésében és lokalizálásában szerepet vivő agyterületek

Szomatoszenzoros diszkriminatív rendszer (oldalsó fájdalom-pályarendszer)

elsődleges szomatoszenzoros kérgi área (gyrus postcentralis)
unimodális érző asszociációs kérgi área
ventralis poszterior thalamus magok

Szomatoszenzoros affektív rendszer (középső fájdalom-pályarendszer)

másodlagos szomatoszenzoros kérgi área (parietális operculum, gyrus subcentralis)
középvonali és intralamináris thalamus magok

Viszceroszenzoros rendszer

insula (elülső, középső, hátsó insularis kéreg)

II. A fájdalomra közvetlenül reagáló agyterületek

Érzelmi / indulati (affektív / emocionális) válaszokért felelős agyterületek

orbitofrontális mediális kéreg (ventromediális prefrontális area)
orbitofrontális laterális kéreg (ventrolaterális prefrontális area)
gyrus frontalis inferior, pars opercularis
dorzolaterális prefrontális area

Motivációs, viselkedési és autonóm idegrendszeri (vegetatív) válaszokért felelős agyterületek

elülső cinguláris és subcallosus kéreg
parahippokampális / entorhinális kéreg
amygdala / piriform kéreg

Fájdalom által kiváltott szomatomotoros válaszokért felelős agyterület szupplementer mozgató kéreg

III. Fájdalom által indirekt úton kiváltott aktivációk kérgi területei (multimodális parietális asszociációs kérgi área)

gyrus supramarginalis
gyrus angularis

A táblázatban feltüntetett agykérgi és thalamikus területek az akut fájdalom hatására mind együttesen megjelenhetnek a fMRI képeken, de inkább potenciális helyeknek tekinthetők, melyek jelentős variációt mutathatnak mind a vizsgált egyén személyiségétől (fájdalom-küszöbétől és reakciókészségétől), mind az akut fájdalom paramétereitől függően. Fontos azonban, hogy a fájdalom fMRI vizsgálatok ezekre a területekre figyelemmel legyünk, ezek aktivitása nem tekinthető sem „háttérnek“, sem „zaj-hatásnak“, hanem ezek a fájdalommal potenciálisan összefüggő agyterületek.

A fájdalommal kapcsolatos, gyakorlati-napi vizsgálatok könnyítésére funkcionális agyatlasz készült. Az atlasz (Palkovits-Komoly: Pain in the Brain – fMRI Map of the Human Brain, Medicina, Budapest – in press) 135 színes, egészoldalas neuroanatómiai ábrát (agymetszetek horizontális, mm-távolságú sorozatfelvételei) tartalmaz. Az ábrákon a különböző karakterű fájdalomérzékelő és válaszadó agyterületek különböző színnel vannak feltüntetve. Az atlasznak jelentős szerepe lehet a fájdalom legkülönbözőbb fajtáinak neurológiai és pszichiátriai kutatásában is. A szerzők úgy ítélik meg, hogy a fájdalomérzékelő és fájdalomra választ adó különböző agykérgi és agytörzsi területek elkülönítése, leírása és finom topográfiai bemutatása szemléletváltozást is jelenthet a fájdalom agyi vizsgálatában. Az atlasz alkalmas számítógépes vizsgálatokra, az agy háromdimenziós megjelenítésére, valamint értékelési és kutatási programok kidolgozására és azok vizsgálati/klinikai alkalmazására.

A kogníció és impulzivitás mint intermedier fenotípus a COMT gén és a depresszió kapcsolatában

Pap Dorottya¹, Ian M Anderson², JF William Deakin², Bagdy György¹, Juhász Gabriella²

¹ Gyógyszerhatástani Intézet, Gyógyszerésztudományi Kar, Szentotthelyi Egyetem, Budapest

² Neuroscience and Psychiatry Unit, School of Community Based Medicine, Faculty of Medical and Human Sciences, The University of Manchester, UK and Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester

Bevezetés: Az impulzivitás mint komplex személyiségvonás szerepét régóta vizsgálják különféle neuropszichiátriai betegségek kialakulásában. Örökölhetősége miatt intermedier fenotípusként segítheti azon genetikai rizikófaktorok meghatározását, melyek részt vesznek a neuropszichiátriai betegségek megjelenésében.

Különböző vizsgálatok kimutatták, hogy az impulzivitás fontos rizikótényező lehet a major depresszió kialakulásában (1, 2). Feltételezésünk szerint azon neurobiológiai folyamatok, melyek fokozott impulzivitáshoz vezetnek, a depresszióra való fogékonyságot is növelhetik. Vizsgálatunkban az impulzivitás és a dopaminerg rendszer szerepét vizsgáltuk a depresszió szemszögéből a katekol-o-metiltranszferáz (COMT) gén segítségével populációs genetikai vizsgálatban.

Módszer: A vizsgálat első szintjén validált kérdőívet vettünk fel két, nagyszámú, egymástól független manchesteri (n=1267) és budapesti (n=942) mintán. A kérdőívek vizsgálták többek között a depressziót, impulzivitást és neuroticizmust. A két populációt a COMT gént lefedő négy tag SNP-re genotipizáltuk. A vizsgálat második szintjén egy kisebb, visszahívott manchesteri populáción diagnosztikus interjúkat vettünk fel, valamint ezen személyek elvégezték a Stocking of Cambridge (SOC) tesztet, amellyel a kognitív funkciókat mértük. Az impulzivitás, depresszió és a COMT gén közötti komplex összefüggések feltérképezésére structural equation modelling (SEM) módszert használtunk.

Eredmény: Azok a személyek, akik magasabb depresszió pontszámot kaptak az önbevallós élettartam depresszió (RD) skálán, szignifikánsan magasabb pontszámot értek el az impulzivitás skálán is, mind a manchesteri ($p < 0.001$), mind a budapesti ($p = 0.006$) mintán. A visszahívott (manchesteri) populációnál a gyógyult depressziósok szintén szignifikánsan magasabb pontszámot mutattak az impulzivitás skálán ($p = 0.008$). Haplotípus trend regresszió segítségével szignifikáns hatást találtunk a COMT gén és az impulzivitás között a manchesteri ($p_{perm} < 0.05$), a budapesti ($p_{perm} < 0.05$), és az egyesített kohortban is ($p_{perm} < 0.05$). A haplotípusok mindkét populációban hasonló irányt mutattak. Ezzel pont ellentétes irányú, de szintén szignifikáns ($p < 0.05$) hatást kaptunk abban az esetben, amikor a COMT haplotípusokat a végrehajtó funkciókkal és a depressziós tünetek pontszámaival összefüggésben vizsgáltuk. Nem találtunk összefüggést azonban a COMT gén és a neuroticizmus, vagy az RD között. Kapott eredményinket genetikai adatainkkal kombinálva SEM modellezéssel vizsgáltuk az összevont populációt. Feltételezésünk szerint az impulzivitás a neuroticizmuson és ezen keresztül a depressziós tüneteken és az RD-n keresztül fejt ki hatását. A kapott legjobb modellen direkt és indirekt korrelációkat kaptunk a COMT és az RD között. Következő lépésként megvizsgáltuk az összefüggést

a COMT, impulzivitás és a depresszió között a kognitív eredmények hozzáadásával (amit a visszahívott populáció SOC pontszámaiból kaptunk). A legjobb modell szerint az impulzivitás a neuroticizmuson és a kognitív funkciókon keresztül hat a depresszióra való hajlamra.

Következtetés: Vizsgálatunkban a COMT gén haplotípus variációi összefüggést mutattak az impulzivitás pontszámokkal két, egymástól független, nagyszámú mintán, továbbá kimutattuk, hogy az impulzivitás lehetséges rizikófaktor lehet depresszió esetén. SEM modellezés segítségével feltártuk, hogy a COMT és az impulzivitás együttesen, a neuroticizmuson keresztül, valamint külön-külön is növelik rizikót depresszióra való hajlamra, valamint, hogy ezen folyamatok a kognitív funkciók szabályozása alatt állnak. Eredményeink rámutatnak az intermedier fenotípusok genetikai adatokkal való együttes vizsgálatának fontosságára neuropszichiátriai betegségek komplex vizsgálata esetén.

IRODALOM

1. Benko A, Lazary J, Molnar E, Gonda X, Tothfalusi L, Pap D, Mircics Z, Kurimay T, Chase D, Juhasz G, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G. (2009). Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B(2): 592-599.
2. Granö N, Keltikangas-Järvinen L, Kouvonen A, Virtanen M, Elovainio M, Vahtera J, Kivimäki M. (2007). Impulsivity as a predictor of newly diagnosed depression. *Scand J Psychol* 48(2): 173-179.

A kortizol szerepe a PTSD kialakulásában, megelőzésében és kezelésében

Péter László

Honvédkórház, Pszichiátriai osztály, Budapest

Traumatikus eseményt követően fontos neuroendokrin változások indulnak be a szervezetben, melyet a HPA tengely modulál. A hipotalamuszból CRH szekretálódik, mely a hipofízisben az ACTH elválasztását növeli. A keringő ACTH hatására a mellékvese kortizolt szekretál, mely elsődleges stresszhormonnak is tekinthető. Az emelkedett kortizolszint növeli a sejtek glükózfelvételét, az immunitást, a májenzimek aktivitását, stb. Felkészíti a szervezetet a veszélyre, egyben blokkolja is a következményes ACTH és CRH szekréciót (negatív feed-back), hiszen a folyamatos stresszhormon-aktivitás már a saját szervezetre is veszélyes lenne.

A HPA tengely vonatkozásában azonban a PTSD különbözik a krónikus stressz (és a depresszió) során tapasztaltaktól. A negatív feed-back inhibíciója következtében a PTSD-szek plazma és vizelet kortizolszintje szignifikánsan alacsonyabb, míg CRH (és ACTH) szintje magasabb a traumát elszenvedett, de nem PTSD-s és a normál populációval összehasonlítva. A kortizol release cirkadián ingadozása sokkal tágabb határok között változik, mint a depressziósok vagy a normál kontrollok esetében. PTSD-s betegeknél a glükokortikoid receptorok szenzitivitása megnő, szemben a krónikus stressz során tapasztalható downregulációval. A HPA tengely hiperszenzitivitása megfigyelhető a PTSD klinikai tüneteiben is (hiperraktivitás, hiperarousal stb.). A dexametazon szupressziós teszt során még jobban csökken a kortizol szintje (szupersupresszió), amelynek épp az ellenkezője figyelhető meg sok más pszichiátriai betegség (pl. a depresszió) esetében. A PTSD-ben jelenlévő alacsony kortizol szintet bizonyítja a metirapon teszt is. A metirapon a kortizol bioszintézis utolsó lépését blokkolja, ezzel csökkentve a kortizol, viszont megemelve egy prekursor, a 11-deoxikortizol szintjét, melynek azonban nincs feed-back aktivitása, hatására az ACTH szintje megnő a hipofízisben. Egy vizsgálat bebizonyította, hogy PTSD-s veteránok körében az ACTH szintje szignifikánsan magasabb a normál kontrollokkal összehasonlítva, mely alacsonyabb kortizolszintre, és a negatív feed-back gátlására utal. A PTSD komorbiditása nagyon magas (80-90%-os), és leggyakrabban depresszióval együtt fordul elő, mégis a PTSD-ben létrejövő hormonális változások szinte ellentétesek a depresszió esetében tapasztaltakkal.

Ha a PTSD kialakulásában az alacsony kortizolszintnek lehet szerepe, akkor evidens, hogy a trauma alatt, vagy közvetlenül utána adott exogén kortizol (hidrokortizon) esetleg kivédheti, megelőzheti a következményes PTSD kialakulását. Több vizsgálat is bizonyította ezt, melyekben döntően szeptikus-, illetve szív-műtéten átesett betegek kaptak a peri- és posztoperatív szakban hidrokortizont, és körükben jóval kisebb arányban fordult elő a későbbiekben PTSD. Ugyanakkor egy vizsgálat az anti-kortizol tulajdonságú mifeprisztont is hatékonynak találta a PTSD prevenciójában. A kortizol szerepe bár egyértelműen nem tisztázott a PTSD megelőzésében, kezelésében, de a legtöbb vizsgálat szerint közvetlenül a traumatikus eseményt követően adható, és ezzel szignifikánsan csökkenthető a PTSD kialakulása, illetve a már kialakult PTSD tüneteit is mérsékelheti a HPA tengely szenzitivitásának csökkentése révén. Ugyanakkor ismerjük a sok egyéb krónikus betegség

esetén használatos hosszútávú szteroid alkalmazás veszélyeit (immunszuppresszió, csontritkulás, sebgyógyulás elhúzódása, elhízás, stb.), mely a terápiás arzenálba való beépülését erősen korlátozza.

IRODALOM

1. Yehuda, R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62 Suppl, 17:41-6
2. Meewisse, M-L., Reitsma, J.B. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adult, *Br J Psychiatry* 2007; 191:387-392
3. Kanter, E.D., Wilkinson, C.W., Radant, A.D., Petrie, E.C., Dobie, D.J., McFall, M.E., Peskind, E.R., Raskind, M.A. Glucocorticoid Feedback Sensitivity and Adrenocortical Responsiveness in Posttraumatic Stress Disorder; *Biol Psychiatry* 2001; 50:238.245
4. Marin, M-F., Hupbach, A., Maheu, F.S., Nader, K., Lupien, S.J. Metyrapone Administration Reduces the Strength of an Emotional Memory Trace in a Long-Lasting Manner; *J. Clin Endocrin Metab* 2011
5. Schelling, G., Kilger, E., Roozendaal, B. Stress doses of hydrocortisone, traumatic stress and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized trial; *Biol Psychiatry* 2004; 55:627-633
6. Schelling, G., Briegel, J., Roozendaal, B., Stoll, C., Rothenhauser, H., Kapfhammer, H. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors; *Biol Psychiatry* 2001; 50: 978-985

A SNAP-25 gén polimorfizmusai mint az impulzivitás endofenotípusának lehetséges rizikófaktorai

Prokop Susanne, Németh Nóra, Kovács-Nagy Réka, Székely Anna, Rónai Zsolt, Sasvári-Székely Mária
Semmelweis Egyetem, Budapest

Bevezetés: A SNAP-25 gén kódolja a központi idegrendszerben zajló ingerületátvitel egyik kulcsszereplőjét: a SNAP-25 egy preszinaptikus plazmamembránfehérje, amely a SNARE komplex alkotóelemeként részt vesz a neurotransmitter-felszabadulásban. Számos vizsgálat eredménye bizonyítja, hogy a SNAP25 gén egyes variánsai kapcsolatban állhatnak az ADHD-val, szkizofréniával, illetve különböző hangulatzavarokkal. Egy korábbi kísérletsorozatunkban szignifikáns asszociációt mutattunk ki a gén 3' UTR szakaszában lévő polimorfizmusok (rs3746544, rs1051312) és az impulzivitás endofenotípusa között. Ezen SNP-k *in silico* adataink alapján mRNS-miRNS kapcsolatot befolyásolhatnak, ezért a megfelelő komplementaritás szerepét funkcionális vizsgálatokkal bizonyítottuk.

Célkitűzések: Jelen munkánk célja a gén másik szabályozó szakaszában, a promoter régióban lévő 2 polimorfizmus (rs6077690, rs6039769) elemzése volt,

emellett egy *in silico* adatok alapján aminosavcserét okozó SNP-t (rs1051268) is bevontunk vizsgálatunkba.

Módszerek: A promoter régióban kiválasztott polimorfizmusok egymástól viszonylag távol helyezkedtek el, így ezeket külön-külön genotipizáltuk, real-time PCR, illetve PCR-RFLP segítségével. A lehetséges haplotípusok gyakoriságát a HaploView v4.2 program segítségével állapítottuk meg. A kódoló szakasz polimorfizmusát real-time PCR-rel vizsgáltuk. Egészséges, fiatal magyar populációban határoztuk meg a különböző allélok illetve haplotípusok eloszlását, valamint azok lehetséges összefüggését az impulzivitás endofenotípusával, melynek mérése a Barratt-féle Impulzivitás Kérdőívvel történt.

Eredmények: Varianciaanalízis (ANOVA) alkalmazásával elemeztük a promoter régió két polimorfizmusát és az impulzivitás közötti esetleges kapcsolatot. Eredményeink alapján sem a két polimorfizmus (rs6077690: $p = 0,411$, rs6039769: $p = 0,934$), sem annak haplotípusai ($p = 0,706$) nem mutattak szignifikáns összefüggést az impulzivitás endofenotípusával. A kódoló szakasz SNP-jét 94 egészséges ember mintáján lemérve nem találtunk variabilitást. 94 depressziós mintáját is megvizsgálva ugyancsak nem mutatkozott polimorfizmus a vizsgált génlókusznál.

Következtetés: A SNAP-25 fehérje mennyisége érzékenyen befolyásol egyes központi idegrendszeri folyamatokat, így rendkívül fontos minden olyan folyamat vizsgálata mely a gén expresszióját, illetve a fehérjetranszlációt érintheti. Korábbi eredményeink alapján a gén 3' UTR régiójának polimorfizmusai összefüggést mutatnak az impulzivitás endofenotípusával, azonban a promoter régió általunk vizsgált két polimorfizmus valószínűleg nincs hatással erre az endofenotípusra.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezt a munkát az MTA Bolyai János Kutatói Ösztöndíja (BO00089/10/5) támogatta.

Számítógépes logikai játékok – A kognitív hanyatlás szűrésének és megelőzésének új lehetőségei

Sirály Enikő, Szita Bernadett, Kovács Vivienne, Csukly Gábor
Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

Háttér: A társadalom öregedése általános tendencia Európában éppúgy mint az USA-ban, mely felveti a korral egyre gyakoribbá váló demenciák kezelésének problémáját. Mivel hatékony gyógyszeres terápia jelenleg nem áll rendelkezésre, a hangsúly a kórelőző állapotok felismerésére és megelőzésre helyeződött. A szakirodalom a rendszeres szellemi és fizikai aktivitás mint preventív faktor jelentőségét emeli ki. A rendszeres szellemi aktivitás lehetséges eszközei a számítógépes logikai játékok. Célunk ismert logikai játékok klinikai mérésre is használható implementációjának elkészítése és validálása volt. Továbbá szerettük volna előkészíteni azt a hosszabb távú utánkövetéses vizsgálatot, melyben a logikai játékok rendszeres használatának preventív hatásait vizsgáljuk. Elképzelésünk szerint a játékok használata biztosítaná a kognitív stabilitáshoz szükséges szellemi tevékenységet, illetve a korábban standardizált adatok alapján visszajelzést adna a felhasználók számára kognitív teljesítményük populációs átlagokhoz és saját korábbi eredményeikhez viszonyított színvonaláról.

Módszer: Eddig 41 személy került bevonásra, akik a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika ambuláns betegei, valamint a Gaudiopolis Evangélikus Szeretetház lakói voltak, részben enyhe kognitív deficitben szenvedők és részben egészséges kontroll személyek. A vizsgálat céljára közismert játékok implementációit használtuk (pl.: párkereső memória játék, pasziánsz és kakukktojás kereső), melyekről ismert, hogy széles körben játsszák őket. A neuropszichológiai tesztsomag az Addenbrooke Kognitív Vizsgálatot (AKV), a Ray Auditoros Verbális Tanulás Tesztet (RAVLT), a Trail Making tesztet, valamint a Paired Associates Learning (PAL) teszt saját implementációját tartalmazta. Az elemzések során a játékokon elért eredmények és a standard tesztek közötti korrelációkat vizsgáltuk.

Eredmények: A párkereső memória játék megoldásához szükséges idő szignifikáns korrelációt mutatott a PAL teszten teljesített szintek számával, a Ray memória teszten elért pontszámmal, illetve a Trail Making teszt megoldásához szükséges idővel. A kakukktojás kereső játék teljesítéséhez szükséges idő szignifikánsan korrelált a Trail Making teszt elvégzéséhez szükséges idővel, valamint a PAL tesztben az első helyesen felidézett alakzatok számával. Végül a közismert Solitaire (passziánsz) játékban a helyes lépések és helytelen próbálkozások száma szignifikáns korrelációt mutatott a PAL tesztben elkövetett hibák számával és a teljesített szintek számával.

Következtetések: Hangsúlyoznunk kell, hogy a minta alacsony elemszáma miatt csak előzetes eredményekről beszélhetünk, de eredményeink arra engednek következtetni, hogy a közismert játékok implementációi alkalmasak lehetnek kognitív funkciók nyomon követésére, azzal a kitételrel, hogy a klasszikus értelemben vett neuropszichológiai tesztek ki nem válthatják, azonban széles körben való alkalmazhatóságuk miatt előzetes szűrésre sokkal inkább alkalmasak lehetnek.

Az elhúzódó felszívódású quetiapin a szkizofrénia hosszútávú kezelésében, tekintettel az affektív tünetekre

Szabó Lilla¹, Németh Attila²

¹ AstraZeneca Kft, Budapest

² Nyíró Gyula Kórház, Budapest

Háttér: A szkizofrénia krónikus betegség, amely a beteg életminőségét nagymértékben befolyásolja. A betegek felépülésében nagy szerepe lehet az affektív tüneti spektrum kezelésének. A második generációs antipszichotikumok közé tartozó quetiapin hatékonyságát a szkizofrénia különbözői tüneti spektrumaira számos kontrollált vizsgálat igazolta.

Célkitűzések: A vizsgálat elsődleges célkitűzése annak feltárása volt, hogy az elhúzódó felszívódású quetiapin kezelés mellett milyen arányban maradnak relapszusmentesek a szkizofrén betegek legalább 6 hónapon keresztül. Másodlagos célkitűzésünk annak vizsgálata, hogy van-e összefüggés a relapszusok és a depressziós tünetek változása között.

Módszerek: Hat hónapos, többközpontú, prospektív, obszervációs, beavatkozással nem járó vizsgálat (NCT01202617). Beválasztási kritériumok: Tizen-nyolc év feletti, stabil állapotú, a DSM-IV szerint diagnosztizált elnyújtott hatású quetiapinnal kezelt szkizofrén járó betegek. Kizárási kritériumok: terhesség, diabetes mellitus, súlyos májbetegség vagy cerebro-kardiovaszkuláris betegség. A betegség súlyosságát a Klinikai Összbenyomás Skála Súlyosság és Javulás skáláin (CGI-S, CGI-I), az affektív tünetek változását a Raskin Skála segítségével mértük (protokoll szerinti analízis.)

Eredmények: A vizsgálatba 1606 beteg került bevonásra, 59%-uk nő, az átlagéletkor 45.8 év, a betegség tartama átlagban 13.6 év volt. A betegek 93%-a több mint 2 éve szenvedett a betegségben. A gyógyszer

szedésének tartama átlagosan 9.2 hónap volt. A CGI-S alapján a közepesen súlyosabb betegek aránya 32.1%-ról 9.9%-ra, a közepesen súlyos betegek aránya pedig 48.4%-ról 32.5%-ra csökkent. Valamennyi változás szignifikáns mértékű volt. Az átlagos CGI-S érték 4.2-ről (SD: 1,0) 3.3-re (SD: 1.2), szignifikáns mértékben csökkent ($p < 0.0001$) – (A medián érték szignifikáns mértékben 4-ről 3-ra csökkent.) A javulás mértéke a CGI-I alapján: a betegek 72%-a a „sokat javult” vagy a „nagyon sokat javult” kategóriába tartozott a 3. vizitre ($p < 0.0001$). A betegek depressziós tünetei a verbális visszajelzés alapján (Raskin skála I.) 2.73-ről 1.72 pontra ($p < 0.0001$), a viselkedés alapján (Raskin II.) 2,61 pontról 1,61 pontra ($p < 0.0001$), míg a depresszió másodlagos tünetei 2.52-ről 1.61 pontra ($p < 0.0001$) csökkentek. A változás mértéke minden esetben szignifikáns volt. Az elnyújtott hatású quetiapin átlagos dózisa a vizsgálat elején 644.6 mg, a végén 686.88 mg volt. A vizsgálatból a betegek 3.4%-a esett ki ($n=56$). Mellékhatást a betegek 9%-ánál jeleztek, melyek jellegükben nem különböztek az alkalmazási előírásában foglaltaktól.

Konklúzió: A fentiek alapján megállapítható, hogy az elnyújtott hatású quetiapin átlagosan 686.88 mg-os adagban alkalmazva jól tolerálhatónak bizonyult és egyértelműen javította a krónikus szkizofrén betegek depressziós tüneteit és általános állapotát.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálatot az AstraZeneca Kft szponzorálta. PEMF0009HU082012

Pszichofarmakonok és a glutamát rendszer

Szakács Réka

Jászberényi Szent Erzsébet Kórház Pszichiátriai Szakrendelés, Szeged

A major mentális zavarokkal kapcsolatos kutatások egyre inkább a glutamát rendszer diszfunkciójára irányítják a figyelmet, paradigmaváltást eredményezve a pszichiátriai kórképek etiológiáját, illetve a terápiás vonatkozásokat illetően. A glutamáterg neurotranszmisszióra irányuló kísérletes, klinikai és *post mortem* vizsgálatok jelentős része a hippocampusból származik. A hippocampusz morfológiai, funkcionális, neurokémiai és génexpressziós eltérései különböző pszichiátriai kórképekben kimutathatóak, így a multidiszciplináris megközelítések jelentős felismerésekhez vezettek a hippocampusz, illetve

a hippocampális glutamáterg neurotranszmisszió, valamint a mentális betegségek összefüggéseinek vizsgálatában. Jelen áttekintésünkben megkíséreljük összefoglalni a hippocampális glutamáterg neurotranszmisszió pszichiátriai vonatkozásait, azon eredményeket bemutató, melyek alátámasztják a glutamáterg neurotranszmisszió, mindenekelőtt az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptorok súlyos, rekurrens, illetve terápiaerezisztens depresszióban, szkizofréniaiban és szkizofreniform pszichózisokban, valamint Alzheimer demenciában játszott szerepét. Ennek tükrében ismertetjük a pszichofarmakonok glutamáterg rendszerrel kapcsolatos vonatkozásait és azon terápiás lehetőségeket, melyek a glutamáterg rendszer normális működésének helyreállítását célozzák, mindenekelőtt az NMDA receptorok révén. A hangsúlyt tehát az egyik legígéretesebb terápiás lehetőségre, az NMDA receptorok modulátoraira helyezzük. A glutamáterg rendszert specifikusan moduláló terápiák, főként a klinikailag jól tolerálható kis és közepes affinitású nem kompetitív NMDA antagonisták ígéretesnek tűnnek a pszichiátriai kórképek kezelésében, például a súlyos, rekurrens, illetve refrakter hangulatzavarok kezelésében, mint új típusú és hatékony(abb) antidepresszívumok.

Az epilepsziák modern farmakoterápiája

Szok Délia¹, Horváth Zoltán¹, Vécsei László^{1,2}

¹ SZTE Neurológiai Klinika, Szeged

² MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

Az epilepszia az egyik leggyakoribb neurológiai betegség, becsült incidenciája 50/100.000 fő. A világon mintegy 50 millió epilepsziás beteg él. Az epilepszia heterogén betegségcsoport. Az egyszerűsített kétengelyű beosztás alapján elkülöníthetünk fokális és generalizált, valamint primer és szekunder epilepsziákat. Számos epilepszia szindróma ismert. A diagnózis biztos felállítása nélkülözhetetlen a hatékony kezeléshez.

A tüneti epilepsziák közé tartoznak az agy különböző betegségei (stroke, agytumor, encephalitis, agyi sérülések és műtétek) kapcsán kialakult epilepsziák. Az idiopátiás epilepsziák hátterében genetikai eltérések feltételezhetőek.

Az epilepszia kezelése elsődlegesen gyógyszeres terápiát jelent. A kezelés célja a tartós rohammentes állapot elérése, megfelelő életminőség mellett. Az esetek döntő többsége (kb. 70-75%) jól reagál az antiepileptikus kezelésre. A fennmaradó 20-25% tartozik az ún. farmakorezisztens csoportba. A gyógyszeres

kezelésre refrakter fokális epilepszia bizonyos esetekben jön szóba műtéti kezelés.

Az antiepileptikus terápia krónikus, gyakran élethosszig tartó gyógyszeres kezelést jelent. A hosszú időtartam alatt számolni kell az alkalmazott gyógyszer(ek) nem kívánt hatásaival is. Törekedni kell lehetőség szerint a monoterápiára vagy a racionális politerápiára.

Napjainkban számos antikonvulzív hatású gyógyszer áll rendelkezésre. Az ún. bázis antiepileptikumok (AED) közé tartoznak a phenytoin, a carbamazepin és a valproát, valamint a benzodiazepinek (clonazepam, clobazam), ez utóbbiakat adjuváns szerként alkalmazzuk. A második generációs AED-k az oxcarbazepin, a lamotrigin, a topiramát, a levetiracetam. Az elmúlt 5-10 évben került bevezetésre a lacosamid, az eslicarbazepin. További evolúciós (továbbfejlesztett) és revolúciós (újszerű hatásmechanizmusú) antiepileptikumokkal folynak 2-es és 3-as fázisú klinikai vizsgálatok. Nemzetközi terápiai ajánlások segítenek az epilepszia szindrómának megfelelő antiepileptikus terápia kiválasztásában.

Mindezen terápiai lehetőségek ellenére az epilepsziás betegek kb. 1/5-e nem válik rohammentessé kombinált AED terápia mellett sem. Ezekben az esetekben javasolt a diagnózis átgondolása, valamint fokális lezionális epilepszia esetén a műtét előtti kivizsgálás elvégzése. Az epilepszia jövőbeni gyógyszeres kezelésében neuroprotektív hatású szerektől, valamint közvetlenül az epileptogenezisre ható és anti-excitotoxikus farmakonoktól várhatóak további sikerek.

IRODALOM

1. Poolos NP, Warner LN, Humphreys SZ, Williams S. Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. *Neurology* 2012;78:62-68.
2. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, Sperling MR, Gardiner I, Erba G, Fried I, Jacobs M, Vinters HV, Mintzer S, Kieburtz K; Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:922-930.
3. Szupera Z. Új antikonvulzív szerek és terápiai szempontok. *Ideggyógy Sz* 2011;64:329-332.
4. Janszky J, Kovacs N, Gyimesi C, Fogarasi A, Doczi T, Wiebe S. Epilepsy surgery, antiepileptic drug trials, and the role of evidence. *Epilepsia* 2010;51:1004-1009.
5. Vámos E, Párdutz A, Klivenyi P, Toldi J, Vecsei L. The role of kynurenic acid in disorders of the central nervous system: possibilities for neuroprotection. *J Neurol Sci* 2009;283:21-27.
6. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalvainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-1120.

Új adatok a neuropátiás fájdalom patomechanizmusához: terápiai evidenciák

Tajti János¹, Szok Délia¹, Vecsei László^{1,2}

¹ Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinika, Szeged

² MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

Neuropátiás fájdalom alatt olyan fájdalmat értünk, mely a szomatoszenzoros rendszer károsodásának vagy betegségének következményeként jelentkezik (Jensen és mtsai 2011). Lokalizáció szempontjából a perifériás vagy a központi idegrendszert érinti. Patomechanizmusa hátterében a szenzitizáció folyamatát tekintjük elsődlegesnek. Szenzitizáció alatt értjük a neuronokban egy nem változó stimulus hatására kialakuló fokozott afferens választ (Goadsby 2005). A szenzitizációnak két fő formáját különböztetjük meg, a perifériás és a centrális szenzitizációt. A *perifériás szenzitizáció* kémiai módon indukált funkcionális plaszticitás változás, melynek során a magas ingerküszöbű nociceptorok átalakulnak alacsony ingerküszöbű nociceptorokká (Woolf 1997), továbbá a perifériás idegen a sérülés környezetében idegnövekedési faktor hatására feszültségfüggő Na-ioncsatornák alakulnak ki (Finnerup és Jensen 2006).

A *centrális szenzitizáció* létrehozásában a lokális perifériás ideg stimuláció mellett a másodlagos érző átkapcsoló neuronokban (agytörzs, gerincvelő) a glutamát-NMDA receptor fokozott aktivitása és a nitrogénmonoxid stimulálta nitrogénmonoxid-szintáz hiperaktivitás is szerepet játszik (Goadsby 2005, Párdutz et al. 2000, Wolf 1997). Új keletű megfigyelések szerint a folyamat során a gerincvelői hátsó szarvban lokalizálódó mikrogliaikból chemokinek, növekedési faktorok szabadulnak fel, melyek kiváltják az átkapcsoló neuronok fokozott aktivitását (Biggs és mtsai 2010; Calvo és mtsai 2012).

A gyógyszeres terápiaiban elsődlegesen javasoltak az antidepresszívumok és az antiepileptikumok (Attal és mtsai 2010).

Perifériás neuropátiás fájdalomban:

- a. fájdalmas diabéteszes neuropátiában elsődlegesen választandó: gabapentin, pregabalin, duloxetin, triciklusos antidepresszívumok, venlafaxin
- b. posztherpeszes neuralgiában: gabapentin, pregabalin, triciklusos antidepresszívumok, lidokain tapasz
- c. trigeminus neuralgiában: carbamazepin, oxcarbamazepin

Centrális neuropátiás fájdalomban: gabapentin, pregabalin, triciklusos antidepresszívumok.

Kiemelendő, hogy minor analgetikumoknak, nem-steroid gyulladásgátlóknak, anxiolitikumoknak nincs helye a neuropátiás fájdalom kezelésében (Beniczky és mtsai 2005; Tajti és mtsai 2012).

IRODALOM

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haandpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neur* 17:1113-1123, 2010.
2. Beniczky S, Tajti J, Varga E, Vecsei L. Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. *J. Neural Transmission* 112:735-749, 2005.
3. Biggs J.E, Lu V.B, Stebbing M.J, Balasubramanyan S., Smith P.A. Is BDNF sufficient for information transfer between microglia and dorsal horn neurons during the onset of ventral sensitization? *Molecular Pain* 6:44-58, 2010.
4. Calvo M., Dawes J.M., Bennett D.L.H. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol* 11:629-642, 2012.
5. Finnerup N.B., Jensen T.S. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain – a critical analysis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2:107-115, 2006.
6. Goadsby P.J. Migraine, allodynia, sensitisation and all of that. *Eur. Neurol.* 53:10-16, 2005.
7. Jensen T.S, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser J.D, Rice A.S, Treece R.D. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152:2204-2205, 2011.
8. Pardutz A., Krizbai I., Multon S., Vecsei L., Schoenen J. Systemic nitroglycerin increases nNOS levels in rat trigeminal nucleus caudalis. *Neuroreport* 11:3071-3075, 2000.
9. Tajti J, Szok D., Vecsei L. Centrális neuropátiás fájdalom és csillapításának aktuális irányelvei. *Neurológiai Útmutató, Neurológiai Klinika Irányelvek Kézikönyve (megjelenés alatt)*, 2012.
10. Woolf C.J. Molecular signals responsible for the reorganization of the synaptic circuitry of the dorsal horn after peripheral nerve injury: The mechanisms of tactile allodynia. In: *Molecular Neurobiology of Pain, Progress in Pain Research and Management*, Vol. 9, Ed.: Borsook D., IASP Press, Seattle, USA 1997.

A görbék üzenete: a profilaktikus kezelésben részesülő bipoláris betegek túlélési görbéinek elemzése

Varga Zsófia, Kovács Attila, Balla Petra, Ferencz Ákos, Falussy Linda, Frecska Ede
DE OEC Pszichiátriai Tanszék, Debrecen

Bevezetés: A bipoláris affektív zavar krónikus, jellemzően a páciensek egész életét végigkísérő betegség. A kórkép esetében évtizedek óta evidenciaként tekintünk a profilaktikus kezelés szükségességére az egyes epizódok gyakoriságának és súlyosságának csökkentése, ezáltal az életminőség javítása érdekében. Jelenlegi terápiás repertoárunk gyakran súlyos, az életminő-

séget kedvezőtlenül befolyásoló mellékhatásai miatt azonban nehéz felelősen dönteni a profilaktikus terápia alkalmazásának időtartamáról.

Módszer: Munkánk során a bipoláris I és II zavar fenntartó és profilaktikus kezelésével kapcsolatos irodalmi adatokat elemeztük. A Kaplan-Meier-féle túlélési grafikonokból a cenzorált adatok lehetőség szerinti figyelembevételével kompozit görbéket szerkesztettünk, melyek a placebo, a mono- és a kombinált terápia hatékonyságát ábrázolják a relapszusok (bármelyik affektív epizód) kivédésében 40 hónap intervallumban, és alapot nyújtanak a „number needed to treat” (NNT) adatok kiszámításához.

Eredmény: A görbék elemzése során azt találtuk, hogy a log-rank összehasonlító teszt mindkét kezelési mód szignifikáns előnyét mutatta ki placebohoz viszonyítva és egymáshoz képest is, a kombinációs kezelés fölényével. A 0-40. hónapra vonatkoztatott NNT monoterápia esetében 6-nak, kombinációs kezelés esetében 3-nak adódott. A rizikócsökkentés mértéke csökken az idő előrehaladtával, emiatt az NNT számok a 12-40. hónap vonatkozásában emelkednek: monoterápiában 12, kombinációs kezeléskor 9. Emellett a kompozit görbe jól mutatja azt a szakirodalomban jól ismert adatot, hogy a kezelt bipoláris betegek közel fele a fenntartó kezelés első évében visszaesik. Az szintén kimutatható volt, hogy a betegek 20%-a három és fél év periódusában relapszusmentes placebo mellett is. Adataink szerint a betegeket két csoportra lehet osztani: az „early relapser” csoportba tartozók egy éven belül gyógyszer mellett is visszaesnek (bár a terápia késlelteti a relapszusokat, és így csökkenti gyakoriságukat), míg a „late relapser-ek” szűk csoportja gyógyszermentesen is hosszú időn át relapszusmentes lehet. Eredményeink egybecsengenek az aktuális ajánlásokkal, melyek a kombinált terápia előnyeit hangsúlyozzák a monoterápia ellenében.

Következtetés: A görbék üzenetének ismeretében úgy gondoljuk, érdemes tovább kutatni, valóban létezik-e a bipoláris betegeknek ez a két csoportja, és hogy hogyan tudjuk megkülönböztetni őket még a fenntartó és a profilaktikus kezelés kezdetén. Hiszen eredményeink szerint az „early relapserek” és a „late relapserek” esetében az éveken át tartó gyógyszerzedéstől más mértékű nyereség várható, így a kockázatokat is különbözőképpen kell mérlegelni a két betegcsoportban.

Gének és antagének – A heroinfüggés kialakulásának genetikája és a szubsztitúciós terápia farmakogenetikája

Vereczkei Andrea, Barta Csaba,
Sasvári-Székely Mária

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai
és Pathobiokémiai Intézet, Budapest

Bevezetés: A heroinfüggőség mint pszichiátriai probléma bizonyítottan komplex genetikai háttérrel rendelkezik, s mint a legtöbb komplex jelleg, a függőség kutatása is összetett feladatkör, ennek megfelelően újabb módszerekkel, magasabb esetszámokkal igyekszünk kompenzálni a kutatásokból származó ellentmondásokat. Klasszikus genetikai tanulmányok (család-, iker- és adoptációs vizsgálatok) alapján az öröklött faktorok szerepe az addikció kialakulásában 40-60%-ra tehető. Mivel a dopaminerg rendszer az agy jutalmazó központjának része, ezért a neurotransmisszióban részt vevő receptorok génjeit a függőség kandidáns génjeinek tartják.

Célkitűzések: Célunk a függőség kialakulását esetlegesen befolyásoló genetikai rizikófaktorok felderítése, ezen belül elsősorban az agyi jutalmazási (reward) rendszerhez kapcsolódó dopaminerg receptor gének szerepének tisztázása, illetve modern technikákat is bevonva szélesebb körű és az általános addikciót is magában foglaló génvariánsok szerepének tisztázása.

Módszerek: Eset-kontroll vizsgálatunkon kívül, ahol a dopaminrendszer genetikai polimorfizmusait vizsgáltuk 303 heroinfüggő és 555 egészséges kontroll összehasonlításával, elvégeztünk egy chip vizsgálatot is 317 heroinfüggő és 577 kontroll személy DNS mintáinak bevonásával OpenArray platformon (TaqMan® OpenArray® Genotyping System). A dopaminrendszer vizsgált polimorfizmusai a következők voltak: a dopamin D4 receptor gén (DRD4) kódoló régiójának (3-as exon VNTR), illetve 5' régiójának (-521CT, -616CG, -615AG SNP-k és a 120 bázispár duplikáció) polimorfizmusai; a dopamintranszporter (SLC6A3) 3' VNTR és 8-as intron VNTR polimorfizmusai, illetve az ANKK1 TaqIA és a dopamin D2-es receptor (DRD2) TaqIB és TaqID polimorfizmusai. Az OpenArray rendszerhez in silico kereséssel válogattuk össze a különböző addikciók kandidáns génjeit, pl. az alkohol- és aldehyd-dehidrogenáz, acetilkolin- és kannabinoid-receptorok, dopaminreceptorok génjeit és további, a szerfüggőségben szerepet játszó génvariánsokat. Vizsgálataink kiterjedtek a heroinfüggők metadon- és

suboxonterápiájának hatékonyságát befolyásoló környezeti és genetikai tényezők meghatározására is kolaborációs munka keretében. Korábbi vizsgálatunkban a dopamin D4 receptor gén 2 polimorfizmusa (III. exon VNTR, -521 C/T SNP) mutatott összefüggést a metadonkezelésben részesülő heroinfüggők terápiás válaszával. Ezen farmakogenetikai adatok befolyásolhatják a kezelés várható kimenetelét, illetve magának a terápiának a megválasztását.

Eredmények: Elemzéseink alapján a vizsgált polimorfizmusok megfelelnek a Hardy-Weinberg egyensúlynak. Az eset-kontroll elemzés eredményei azt mutatták, hogy az ANKK1 TaqIA ($p=0,009$), a DRD2 TaqIB ($p=0,003$), illetve a dopamin D4 receptorgén (DRD4) -521 C/T ($p=0,007$) polimorfizmusai szignifikáns asszociációt mutatnak a heroinfüggőséggel. További bioinformatikai elemzések a DRD4 -615 A/G polimorfizmusának közvetett hatására is fényt derítettek (G allél esetén a -521 C/T SNP hatása erősen szignifikáns, $p=0,0013$). Az OpenArray rendszerrel kapott fluoreszcencia-intenzitás adatok és a genotipizálási hatékonyság alapján a 32-ből 22 SNP eset-kontroll analízisét végeztük el, mely 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 – aldehyd dehidrogenáz 2, rs886205: $p=0,000071$) maradt szignifikáns hatású a többszörös tesztelés miatt történő korrekciót követően. Az ALDH2 gén által kódolt fehérje részt vesz a dopamin metabolizmusában, ezáltal az alkoholfüggőségen kívül feltehetően más függőségek pathofiziológiájában is szerepet játszhat, mint pl. a heroinfüggőség, melyet egy kínai populáció esetében korábban már kimutattak (Wang et al., 2012), a jelenlegi vizsgálat pedig kaukázusi populáción is megerősíti az ALDH2 heroinfüggőség genetikájában betöltött szerepét.

Következtetések: Tudomásunk szerint ez az első olyan tanulmány, mely ilyen nagy mintaszámmal vizsgált számos, heroinfüggőséggel kapcsolatba hozható genetikai polimorfizmust. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy vizsgálataink alátámasztották a dopaminerg rendszer kandidáns polimorfizmusainak szerepét a heroinfüggőség kialakulásában, és a nagy esetszám eredményeképpen a fő hatások pontosítása is lehetségessé vált. Az OpenArray vizsgálatunk eredményeként elsőként mutattuk ki kaukázusi populációban egy ALDH2 polimorfizmus szerepét a heroinfüggés genetikai hátterében.

Az off-label alkalmazások jogi szabályozása

Vizi János

Országos Pszichiátriai Központ, Budapest

A gyakorló orvosok körében sokszor tapasztalható, hogy nem tudják pontosan, mi minősül a hatályos jogszabályok szerint off-label, illetve a magyar jogi terminológia szerint indikáción túli gyógyszeralkalmazásnak. Egyes esetekben túl tágan értelmezik a fogalmat, nem ismerve például azt, hogy ha az adott gyógyszer a világ bármely államában rendelkezik forgalombahozatali engedéllyel az adott betegnél fennálló indikációban és az alkalmazási körülmények megfelelnek az alkalmazási előírásnak, akkor ez az alkalmazás nem off-label alkalmazás, hanem egyéb, a főszabálytól eltérő gyógyszerrendelési esetkörbe tartozik. Máskor a nem pontos magyar terminológiának megfelelően túl szűk az értelmezés, az orvosok csak a forgalombahozatali engedélyben nem szereplő indikáción kívüli más indikációban történő gyógyszeralkalmazást tekintik off-label alkalmazásnak. A hatályos jogszabályok ugyanakkor nem csak ezt, hanem minden, az alkalmazási előírásban foglaltaktól eltérő gyógyszeralkalmazást, így az alkalmazási módtól, az életkori megkorlátoktól, a terápiás időtartamtól és bármi más, a gyógyszer alkalmazására vonatkozó rendelkezéstől való eltérést indikáción túli alkalmazásnak minősítenek. Ezek a különbségek távolról sem pusztán terminológiai jelentőségűek. A különböző, a főszabálytól eltérő gyógyszeralkalmazásokhoz jogszabályon más és más eljárások után lehet az alkalmazásra jogosító GYEMSZI-OGYI aktushoz jutni, mások a jogellenes gyógyszeralkalmazás szankciói is.

Pharmacological Treatments at the East Kent Alcohol Service

Marton Graf

Canterbury, United Kingdom

The East Kent Alcohol Service provides specialist assessment and treatment of adults suffering from alcohol-related problems. East Kent is made up of four districts namely Canterbury, Dover, Shepway and Thanet, with a total population size of approximately 500,000. In East Kent there are about 65,000 hazardous and harmful drinkers and 10,000 dependent drinkers.

During the period of 12 months approximately 1,800 alcohol misusers received treatment from the

East Kent alcohol services. Approximately 10% of the patients seen required medically assisted detoxification which is mainly carried out in the community as part of an 'ambulatory' detox program (necessitating daily clinic attendance) or at home, though a smaller number of patients are admitted to specialist inpatient treatment units.

Due to the frequent presence of co-morbid physical and mental health problems affecting this patient group, the service works closely with the local substance misuse services, mental health treatment services and local general practitioners. The service facilitates patients' access to peer support organisations such as Alcoholics Anonymous and works closely with care managers and the Kent Drug and Alcohol Action team to identify suitable residential rehabilitation services for patients requiring more intensive support.

Currently the team comprises a clinical team leader, 3 nursing staff, 9 psychosocial practitioners, four administration staff and one psychiatrist.

This poster will present the results of analysing the patient database of the Service (Cri Information Systems) over a 12 month period (April 2011 – March 2012) from the aspect of the most frequently prescribed pharmacotherapies, namely Thiamine and Chlordiazepoxide used for ambulatory detoxification as well as Disulfiram and Acamprosate used for relapse prevention. The indications, contraindications, possible adverse effects and monitoring of these treatments will be discussed and some conclusions based on analysing the patient database will be presented.

Understanding cultural differences from a genetic aspect: geographical distribution of dominant affective temperaments

Xenia Gonda^{1,2}, Gustavo Vazquez³, Konstantinos N. Fountoulakis⁴, Melina Siamouli⁴, Nora Eszlari², Hagop S. Akiskal^{5,6}, Kareen K. Akiskal⁵, Zoltan Rihmer¹

¹ Department of Clinical and Theoretical Mental Health, Kutvolgyi Clinical Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

² Department of Pharmacodynamics, Semmelweis University, Budapest, Hungary

³ Department of Neuroscience, University of Palermo, Buenos Aires, Argentina

⁴ 3rd Department of Psychiatry, Aristotle University, Thessaloniki, Greece

⁵ *International Mood Center, University of California at San Diego, La Jolla, USA*

⁶ *Veterans Administration Medical Center, University of California at San Diego, La Jolla, USA*

Background: It is a general paradoxon of psychiatric disorders that although they generally carry a disadvantage, they do not become extinct and genes predisposing to them didn't disappear by natural selection. In case of affective disorders this adaptive component of the disease may be the underlying affective temperament. Traits are selected in evolution if they carry adaptive advantages, and affective temperaments, by definition, convey a distinct evolutionary advantage either on an individual or a group level even when expressed in a dominant or extreme form. That is, although affective disorders in general may be disadvantageous from an evolutionary aspect, affective temperaments may carry significant evolutionary advantages, and since their genetic background is identical, those genes encoding for affective illnesses will not become extinct due to natural selection. In parallel to genetic evolution, cultural evolution also takes place, and cultural processes may adapt to genetically based characteristics of individuals within a cultural group. In our present study we investigated the characteristics of distribution of dominant affective temperaments in different national studies of general non-clinical populations.

Method: We included six studies published in different countries (Argentina, Germany, Hungary, Korea, Portugal, and Lebanon) investigating a large non-clinical population using TEMPS-A reporting dominant affective temperament frequencies. Dominant affective temperament frequencies were compared using chi square tests. Significant results were investigated using post hoc 2 by 2 chi square tests.

Results: We found a significant difference in dominant affective temperament frequency among different national samples in case of Cyclothymic ($p=0.0363$), Hyperthymic ($p<0.0001$) and Irritable temperaments ($p<0.0001$), with post hoc tests indicating that dominant Cyclothymic temperament was significantly more frequent in Korea compared to Lebanon and

significantly lower in Argentina compared to all other samples; dominant Hyperthymic temperament was significantly less frequent in Lebanon compared to all other samples except for Argentina and was significantly lower in Argentina compared to Portugal, Hungary, Korea and Germany; and dominant Irritable temperament frequency was significantly higher in Lebanon compared to Portugal, Hungary, Argentina and Germany and significantly lower in Hungary compared to Germany and Argentina. Pairwise significant differences also emerged for the Depressive temperament.

Conclusions: We identified important and intriguing parallels between distribution patterns and frequency of dominant affective temperaments and cultural dimensions described by Hofstede (1) in the investigated cultural samples. Frequency pattern and order of Hypethymic, Irritable and Depressive dominant temperaments in different samples paralleled the order of these countries on the Uncertainty Avoidance, Power Distance and Individualism-Collectivism index, respectively. Furthermore, characteristics encompassed by these affective temperaments are remarkably similar to the corresponding cultural dimensions as described by Hofstede (1). Our results are also in line with earlier reports concerning the association of the 5-HTTLPR polymorphism with affective temperaments (2) as well as its characteristic geographical distribution (3). Further studies should investigate in more depth the association of affective temperaments with variables reflecting national and cultural characteristics, because our results also indicate that affective temperaments and cultural dimensions may be the manifestations of the same genetically determined predispositions in different forms.

REFERENCES

1. Hofstede, G. & Hofstede, G. J., 2005. *Cultures and Organizations: Software of the Mind*. McGraw-Hill, New York.
2. Gonda, X., Rihmer, Z., Zsombok, T., Bagdy, G., Akiskal, K. K. & Akiskal, H. S., 2006. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 91, 125-31.
3. Chiao, J. Y. & Blizinsky, K. D., 2010. Culture-gene coevolution of individualism-collectivism and the serotonin transporter gene. *Proc Biol Sci* 277, 529-37.

Megszakadt a szíve: a Takotsubo-szindróma. Esettanulmány

Balogh Gabriella¹, Faludi Gábor¹, Pozsonyi Zoltán²

¹ *Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest*

² *Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

A Takotsubo-szindróma olyan tünetegyüttes, amely többnyire magas szintű katekolamin-felszabadulással járó extrém érzelmi stresszt követően alakul ki, az akut coronaria-szindróma klinikai képét utánozza, de coronaria betegség nem mutatható ki.

Első eseteit japán szerzők írták le (Sato H., 1990), nevével egy japán polipgyűjtő edényre utalva, melynek formája hasonlít a bal kamra végszisztolés alakjára. A Takotsubo-szindrómaként, stressz-cardiomyopathiaként, vagy „összetört szív” szindrómaként (Koulouris, S. 2010) ismert ritka kórkép első tünetei az esetek 2/3-ban rendkívüli érzelmi eseményt követően jelentkeznek (pl. közeli hozzátartozó halála, természeti katasztrófa átélése, anyagi biztonság elvesztése). Jellegzetes kezdeti tünet a nyugalmi, angina jellegű mellkasi fájdalom is. A funkcionális vizsgálatok a bal kamra kontraktilitásának zavarát mutatják, az EKG-n mérsékelt ST-szakasz-eleváció

látható, de a koszorúerek elváltozása nem igazolódik. A troponin T szint emelkedett, továbbá igen magas adrenalin, noradrenalin szérumkoncentráció mérhető (Simon, K. 2007). A tünetegyüttes megjelenése 90%-ban postmenopausában lévő nők körében fordul elő, a halálozást 1%-ra becsülik. A prognózis többnyire kedvező, az echokardiográfiás elváltozás általában reverzibilis, 4-8 hét elteltével teljes gyógyulás várható.

Esettanulmányunkban egészséges szívű páciensünknel akutan megjelenő, erős emocionális stresszt követően klasszikus infarktus tünetei mutatkoztak: mellkasi fájdalom, EKG elváltozások, szívizomenzim emelkedés. Angiográfiával ki lehetett zárni a coronaria-elváltozásokat, ugyanakkor a szívcsúcson regionális falmozgászavar igazolódott. A pszichológiai vizsgálatok nagyfokú érzelmi stresszhelyzetet és emelkedett szorongásszintet validáltak.

IRODALOM

1. Koulouris, S., Pastromas, S., Sakellariou, Kratimenos, T., Pipero-poulos, P., Manolis. A. Takotsubo cardiomyopathy: The „Broken Heart” Syndrome. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 451-457.
2. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, eds. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischaemia to heart failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsya, 1990; 56-64.
3. Simon, K. Egy ritka kórkép: A Takotsubo-szindróma. Összefoglaló közlemény: *Orvostovábbképző Szemle* XIV. évf. 7-8. szám, 2007. július-augusztus.