

Hangulatzavarok

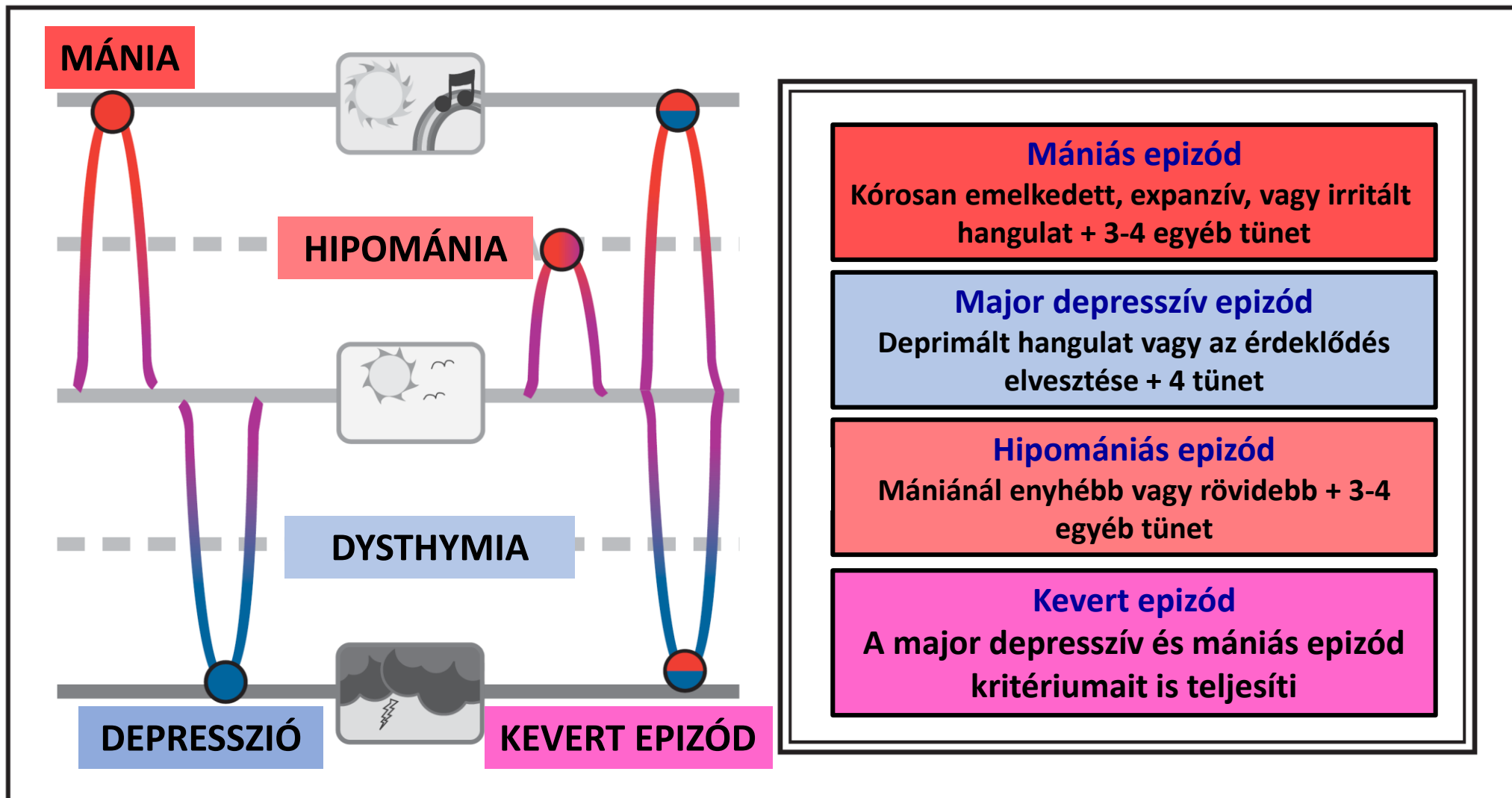
Kognitív neuropszichiátria kurzus, 2018

Kéri Szabolcs

BME Kognitív Tudományi Tanszék

Tünettan, előfordulás

Az affektív (hangulat) zavarok fogalma és csoportosítása: az affektív epizódok időbeli mintázata



Major depresszív epizód

1. Affektív tünetek

- **Dysthymia:** alacsony hangulati fekvés (mély, tartós szomorúság, üresség)
- **Dysphoria:** rossz közérzet
- **Anhedonia:** öröme, élvezetre való csökkent képesség

2. Motivációs tünetek

- **Apathia:** csökkent készletelés, spontaneitás, érdektelenség („az akarat bénultsága”)

3. Motoros tünetek

- Inaktivitás, kevesebb mozgás, beszéd
- **Pszichomotorium meglassulása** és redukciója: szegényes mimika, testbeszéd, testtartás, de lehet nyugtalan **agitáltság** is

4. Kognitív tünetek

- **Kognitív triász (Beck):** a tapasztalatok (múlt), az én és a jövő negatív értelmezése
 - **Kognitív disztorziók**
 - Önkényes következtetések
 - Negatív szűrő (minimalizáció és felnagyítás)
 - Perszonifikáció
 - **Automatikus gondolatok**
 - Sorozatban jelentkező, önkéntelen, kellemetlen gondolatok
 - Rumináció (rágódás)
- **Neurokognitív deficit:** emlékezet-/figyelemzavar, problémamegoldási és döntési készség beszűkülése

5. Testi tünetek

- Fájdalomtünetek, emésztési zavarok, neurológiai-jellegű tünetek
- Fokozott betegségek miatti aggodalom (hypochondriasis)
- Étvágy és alvás
- **Anergia:** fizikai és mentális gyengeség, csökkent energiaszint

Mániás epizód

- **Affektív és motivációs tünetek**

- **Hiperthymia:** emelkedett, expanzív hangulat, eufória, vagy irritabilitás
- **Polibulia/hedonizmus:** fokozott motiváció, folyamatosan magasabb energiaszint és aktivitás, izgatottság, örömkereső magatartás, beszűkült kritikai készség

- **Kiegészítő tünetek**

- **Grandiozitás:** kórosan magas önértékelés
- **Csökkent alvásigény**
- **Felgyorsult gondolkodás:** gondolattolulás/szökellés, fokozott beszédkésztetés
- **Hipervigil figyelem,** ami könnyen elvonható
- **Fokozott motoros aktivitás,** agitáció
- **Kockázatkereső viselkedés**

I. Depresszív zavarok

1. Unipoláris major depresszív zavar: *major depresszív epizód* mánia/hipománia nélkül

- Endogén vs. reaktív (nem DSM-5 kategóriák)
- Melankóliás vs. atípusos
- Perzisztens depresszív zavar (2 év, visszaesések)
- Larvált („mosolygós”) depresszió
- Szezonális (téli) depresszió
- Peri-/postpartum („baby blue” klinikai formája)
- Premenstrualis dysphoriás zavar
- Pszichotikus szintű (hallucinációk és téveszmék)
- Katatón tünetekkel

II. Bipoláris zavarok

- **Bipoláris I:** mániás epizód + előtte vagy utána major depresszív epizód, gyakori pszichotikus tünetek
- **Bipoláris II:** major depresszív epizód + hipomániás epizód
- **Kevert epizód** (depresszív és mániás tünetek egyidejű jelenléte)
- **Rapid ciklus** (legalább 4 epizód/év)
- **Cyclothymia:** hipománia + enyhe depresszív tünetek (2 év)

Előfordulás, gyakoriság

- Unipoláris

- Egy időpontban 9%, 18% teljes élettartam (USA-ra jellemző adatok, de Japán, Németország és Olaszország ennek harmada)
- Kezdet: 20-30-as évek, 40-es években a legtöbb
- Nő-férfi: 2:1 (26% vs. 12%)
- 85%-ban felépülés, de 40%-ban ismételt epizód
- 5-15% öngyilkosságot követ el

- Bipoláris

- Egy időpontban 1-2%, 4% teljes élettartam alatt
- Kezdet: 15-44 év
- Nő-férfi: 1:1 (nőknél több depresszív epizód, rapid ciklus)

Kóreredet

Genetika

- **Bipoláris: szkizofréniánál is magasabb öröklődés (80%), jelentős átfedés**
- **Unipoláris: 40% öröklődés**
- **Poligénes, gén-környezet kölcsönhatások (depresszogén stressz: veszteség (gyász) és szociális hierarchiazuhanás)**
- **Szerotonin transzporter génhossz polimorfizmus (s vs. l allél – depressziós, szorongásos jegyek)**
- **FKBP5 (kortizolreceptorhoz kapcsolódó szabályozófehérje, stressz- és traumareaktivitás)**
- **CACNA1C (feszültségfüggő kalciumcsatorna alegység, bipoláris)**

Klasszikus neurotranszmitter/endokrin hipotézisek

- *Depresszió: szerotonin*↓/*noradrenalin*↓
- *Mánia: szerotonin*↓/*noradrenalin*↑
- Monoaminreceptor-denzitás változása
- Másodlagos hírvivők
- *Hormonrendszer eltérései:*
 - **Stressztengely – kortizol** emelkedett szintje, a kortizolreceptor megváltozott érzékenysége (**FKBP5** modulátor)
 - Thyroidea (pajzsmirigy) diszfunkció
- Intracelluláris **kalcium** szerepe bipoláris zavarban (**lítium** kezelés ezt kompenzálja)

Neuroplaszticitás

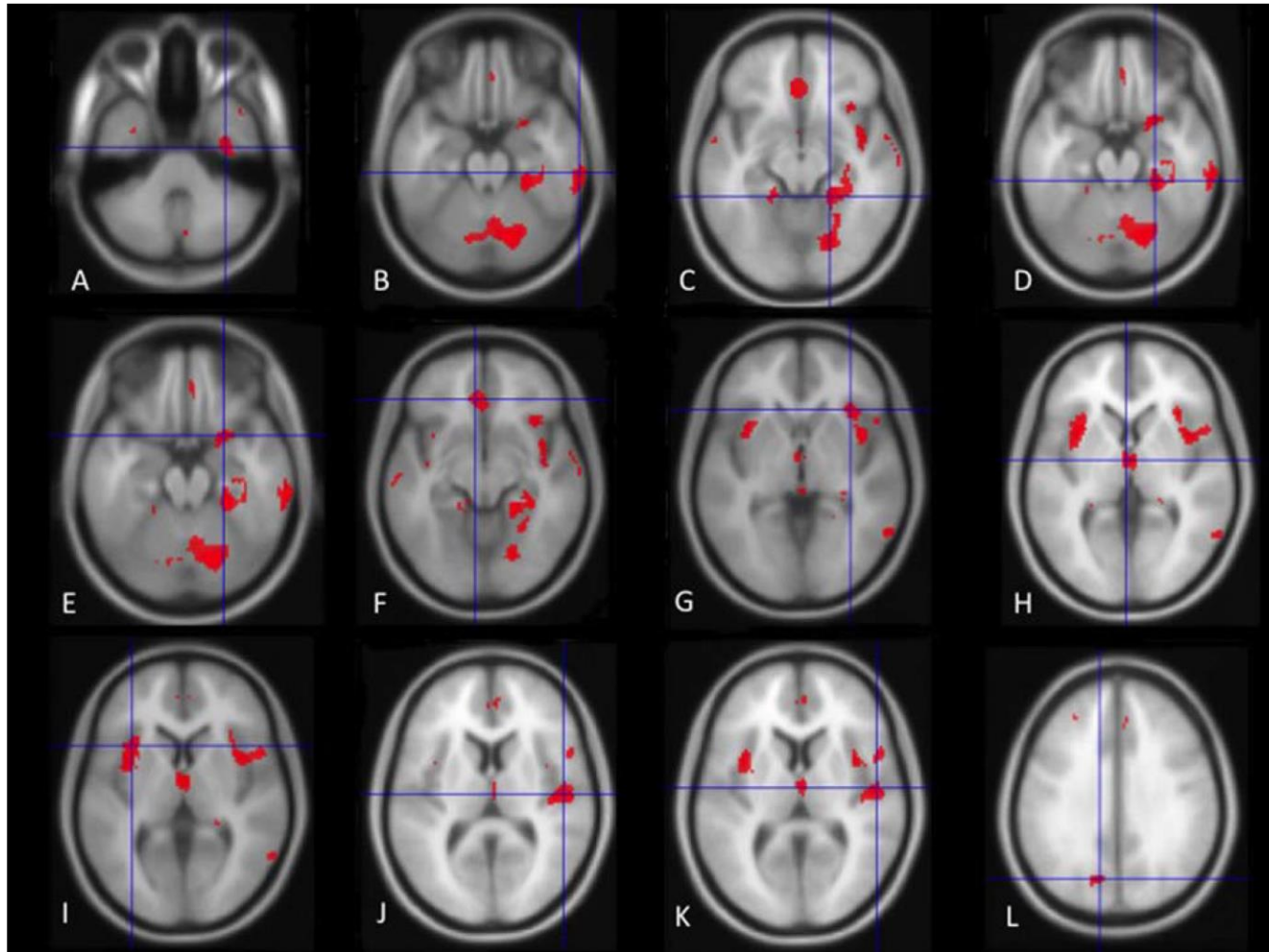
- Agyi eredetű növekedési faktor (**Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF**) – idegsejtek növekedése, túlélése, szinaptikus plaszticitás (tanulás)
- Csökkent gliadenzitas (Cg25), neuronméret, szinapszisdensitas
- Lassú neurodegeneráció?

Immunrendszer és gyulladás

- Stresszhez kapcsolódó vagy független faktor?
- „Sickness behavior”
- **Citokin-hipotézis**: gyulladás anyagok és immunmediátorok - **CRP** (C-reaktív protein) és **interleukinok** (IL-6)

Funkcionális neuroanatómia

A depresszió neuroanatómiája: kiterjedt szürkeállománycsökkenés az érzelemszabályozásért felelős területeken

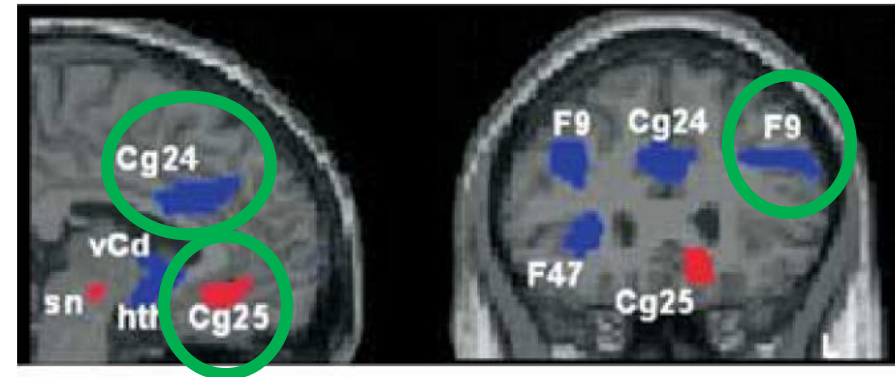
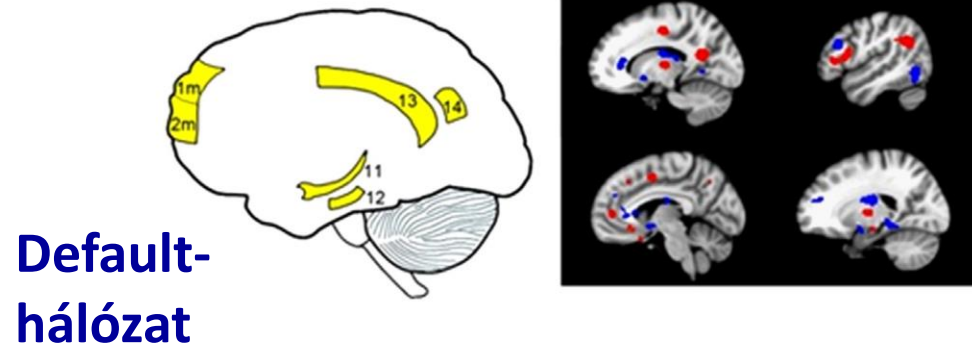
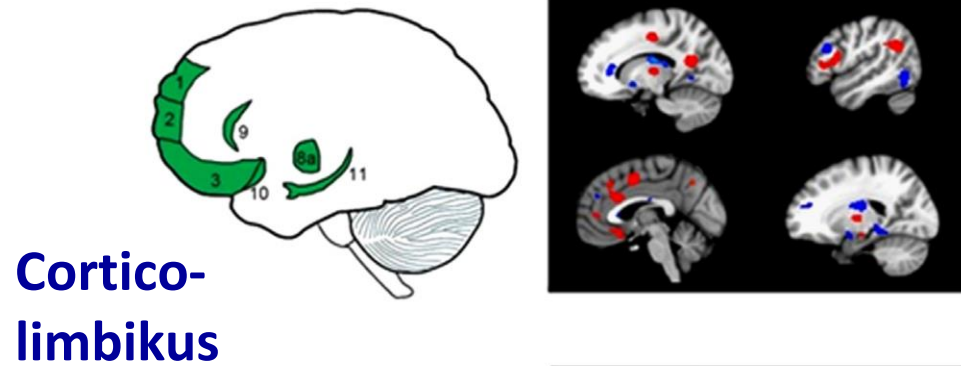
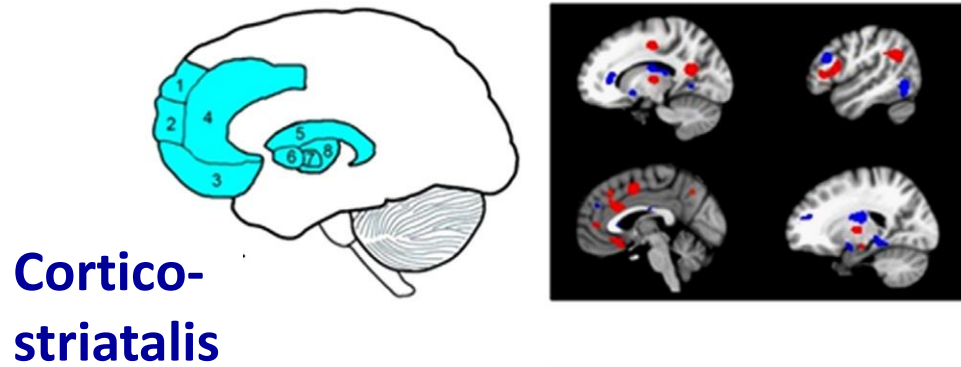


Voxelalapú morfometriai vizsgálatok meta-analízise

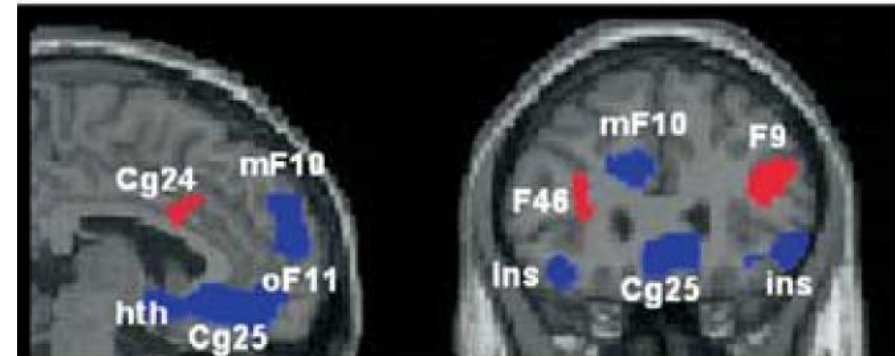
472 beteg, 680 kontroll

- 1. Mediotemporalis rendszer (C,D):** fusiform gyrus – parahippocampalis cortex – hippocampus – amygdala
- 2. Frontalis cortex:** inferior (E), medialis (F)
- 3. Insula (G,I)**

A depresszió fMRI anatómiája: eltérő aktivitású lókuszek három neuronális rendszerben a klinikai állapot függvényében

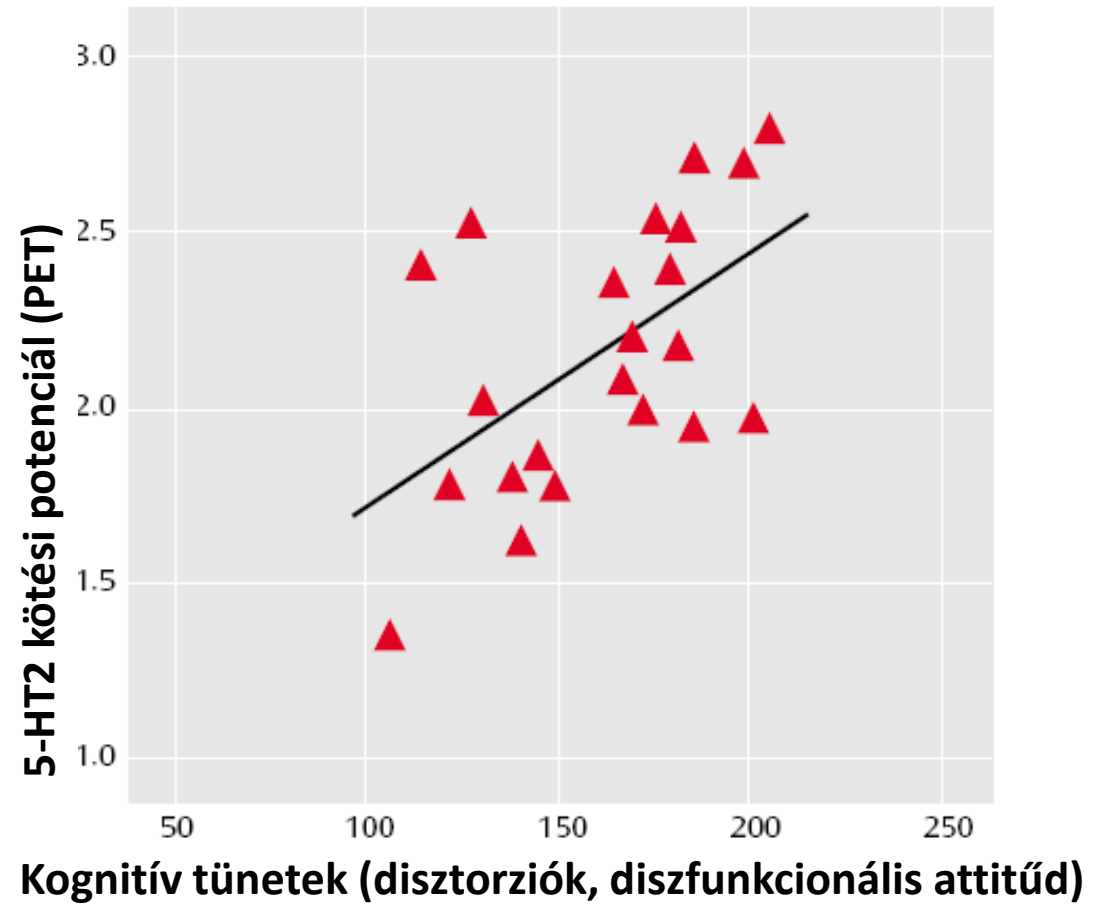
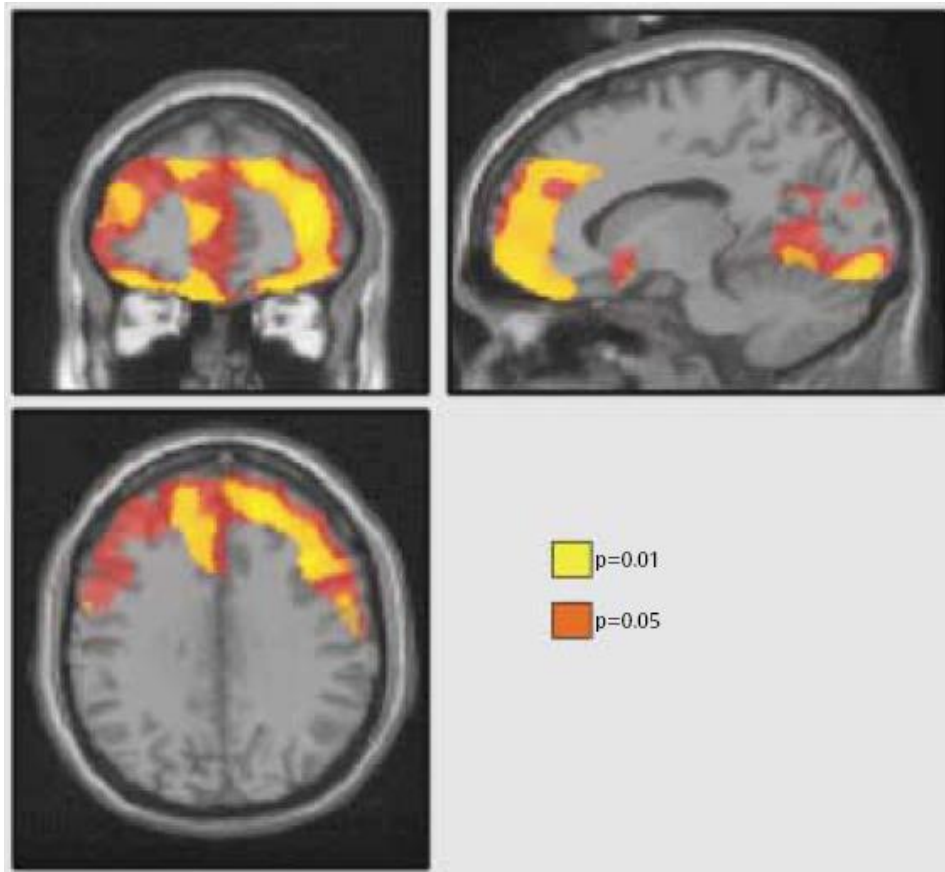


**Depresszív
epizód**

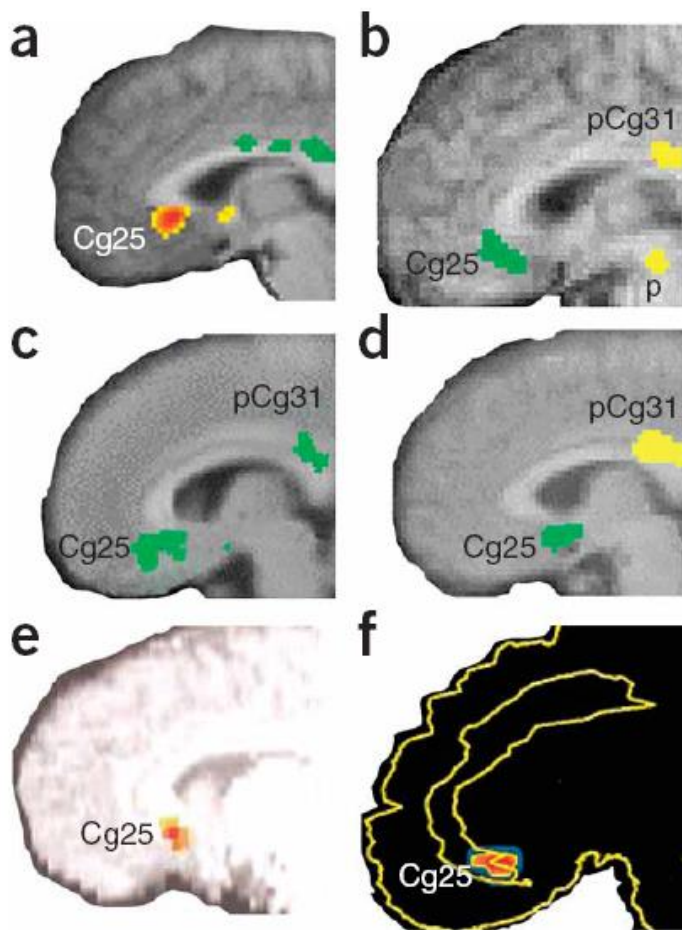


**Tünetek
javulása**

Szerotonin receptorkötés (5-HT₂) a medialis PFC-ben és a depresszió kognitív tünetei

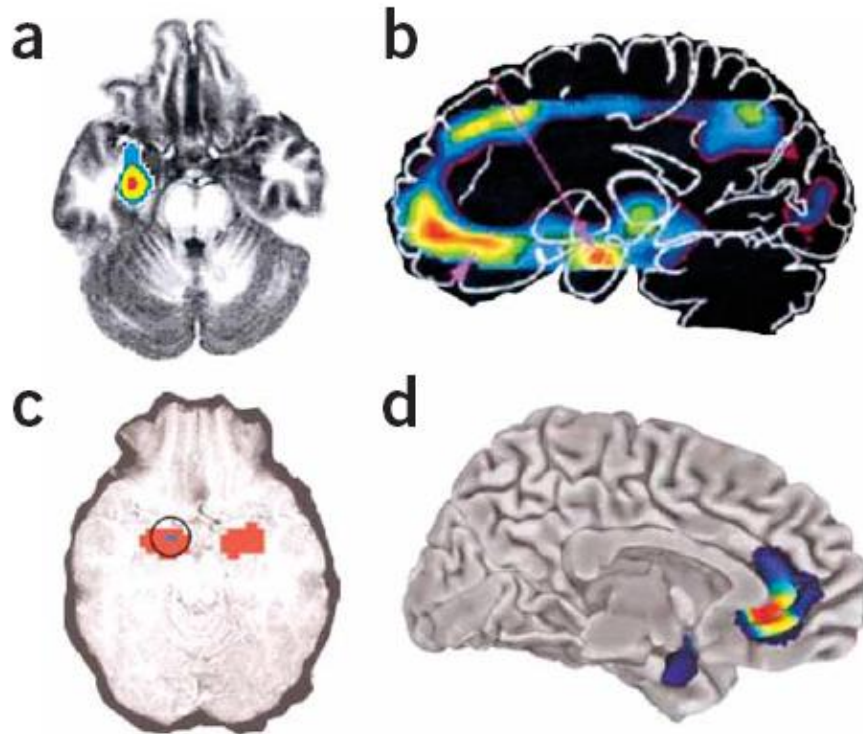


A medialis PFC (subgenu cingularis régió, Cg25) cortex szerepe az affektív regulációban



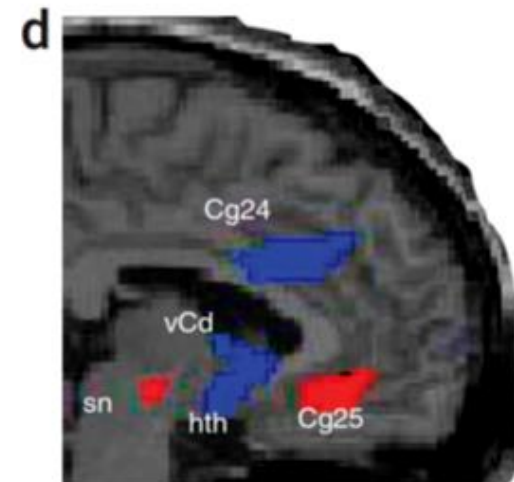
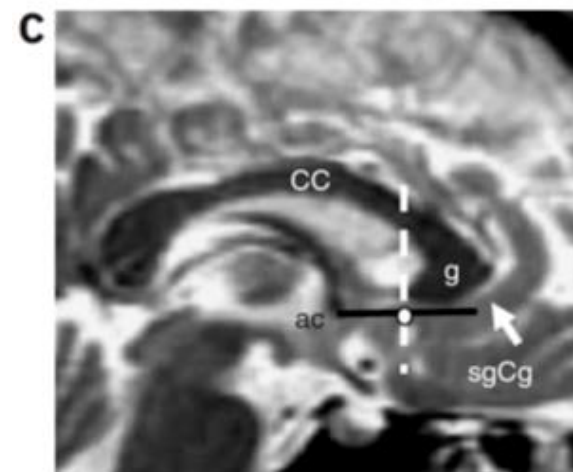
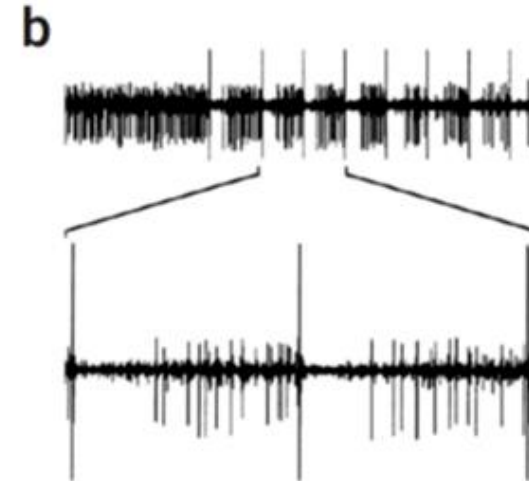
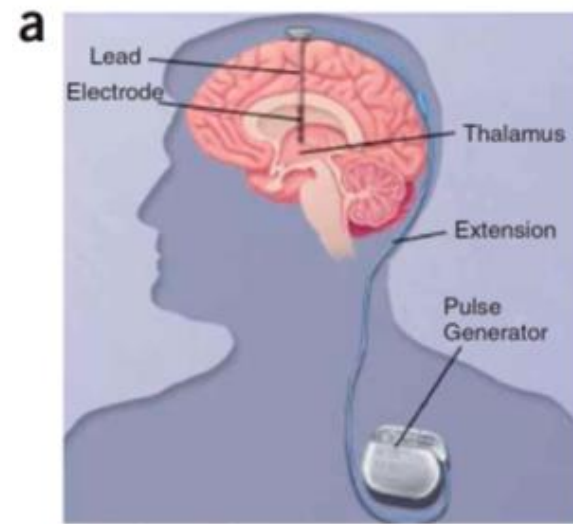
- a. Átmeneti szomorúság egészséges személyeknél
- b. Krónikus fluoxetin kezelés depresszióban
- c. Parkinson-kórhoz társuló depresszió remissziója fluoxetin kezelés alatt
- d. Spontán remisszió placeboval kezelt depresszióban
- e. Cg25 aktivitás előre jelzi a kognitív-viselkedésterápiára mutatott választ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

Az amygdala szerepe az affektív regulációban

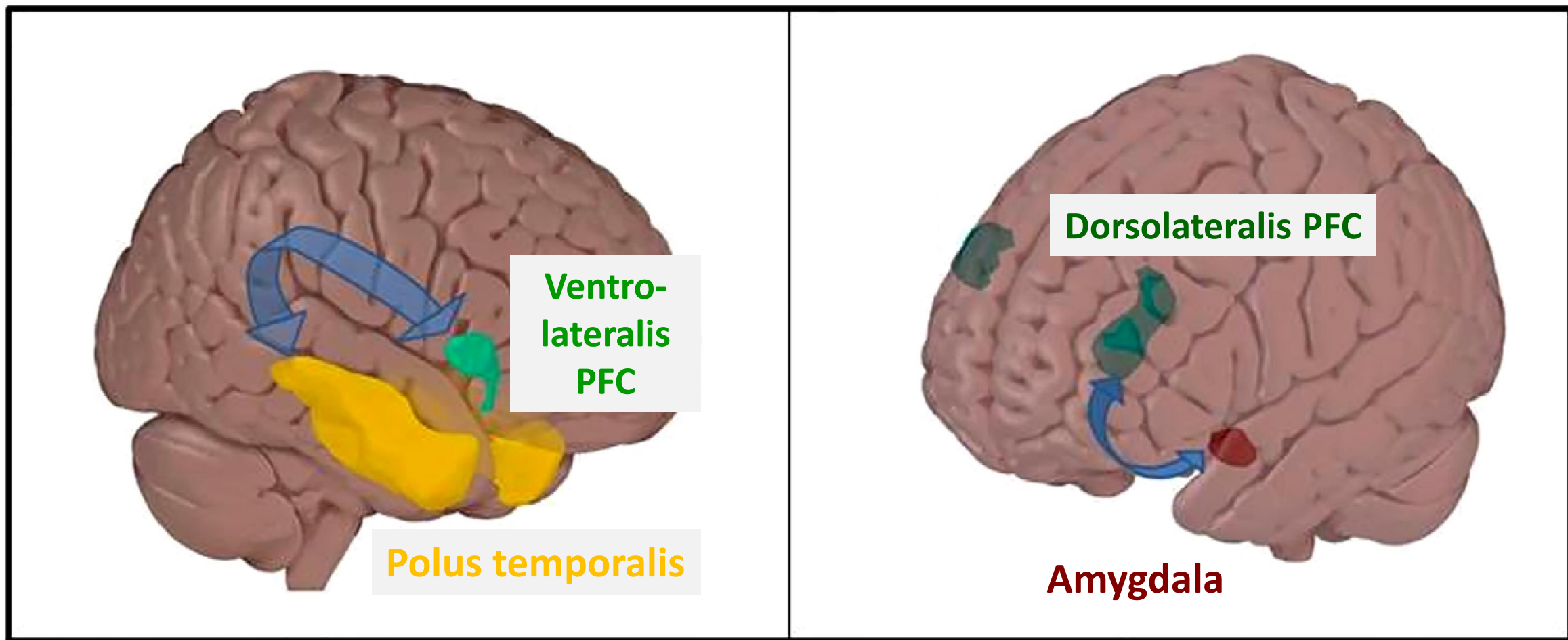


- a. A citaloprmara vagy kognitív terápiára reagáló szociális fóbiában kifejezettebb amygdala-aktivitáscsökkenés
- b. Familiáris depresszióban az amygdala aktivitása fokozott
- c. Kognitív terápiára jobb válaszkészség magasabb amygdala aktivitás esetében
- d. Csökkent Cg25 és amygdala térfogat a szerotonin transzporter kockázati (*s, short*) variánsának jelenléte esetén

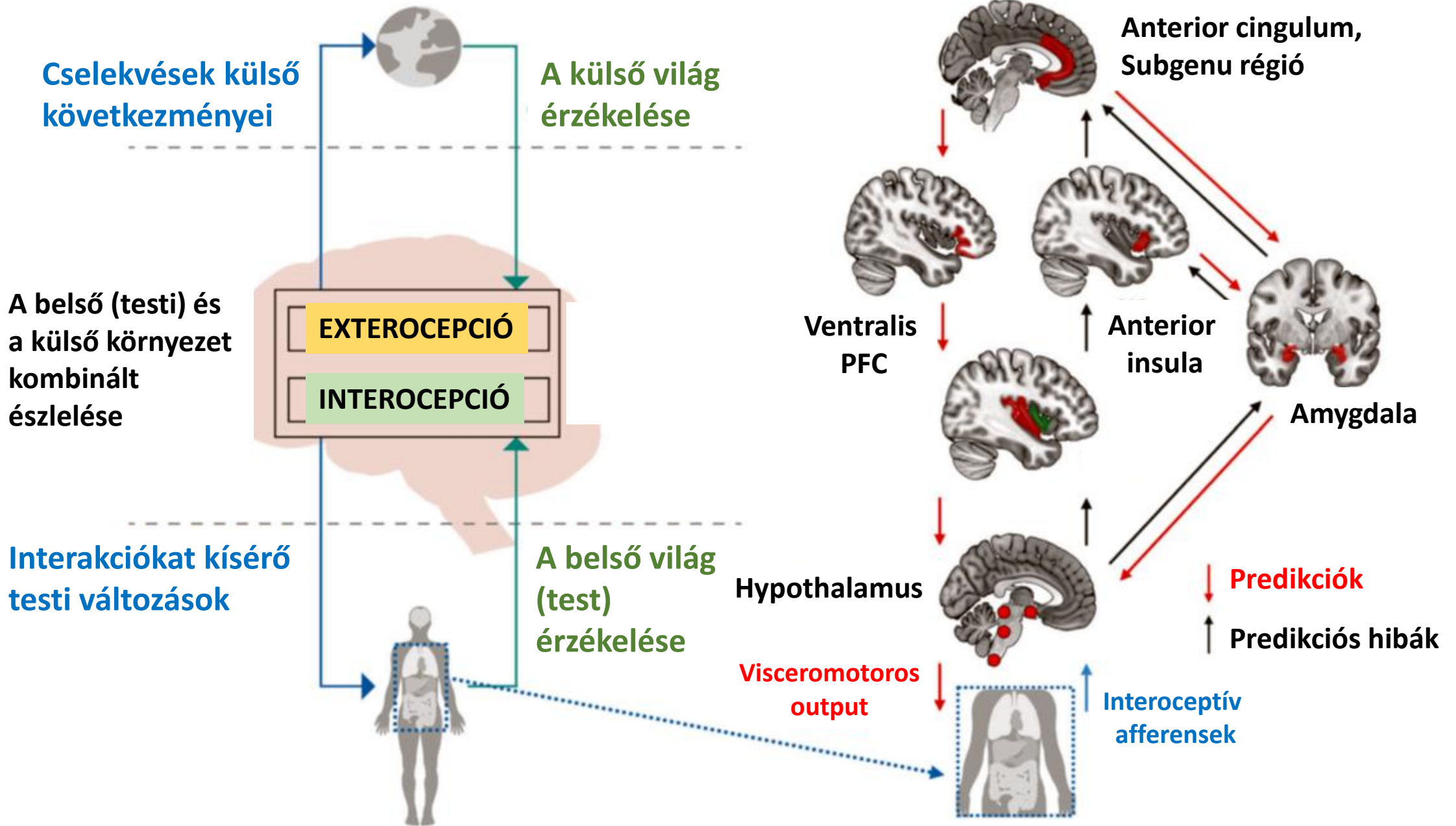
Mélyagági ingerlés terápia rezisztens depresszióban

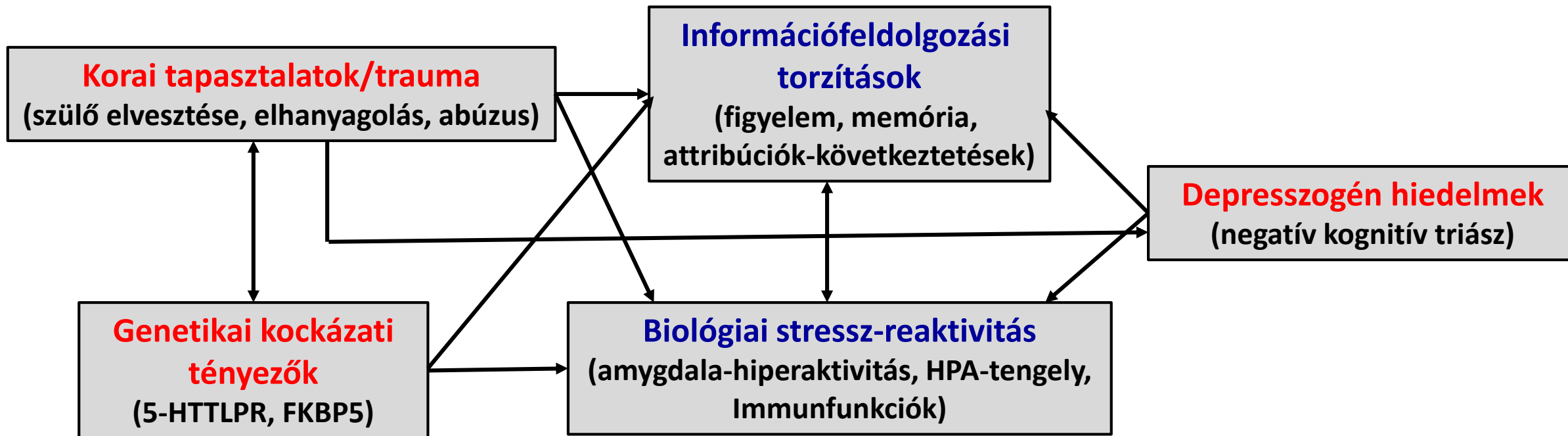


A mániás epizód anatómiája: integrált eredmények funkcionális képalkotásból és léziós vizsgálatokból



Integratív neurokognitív modellek

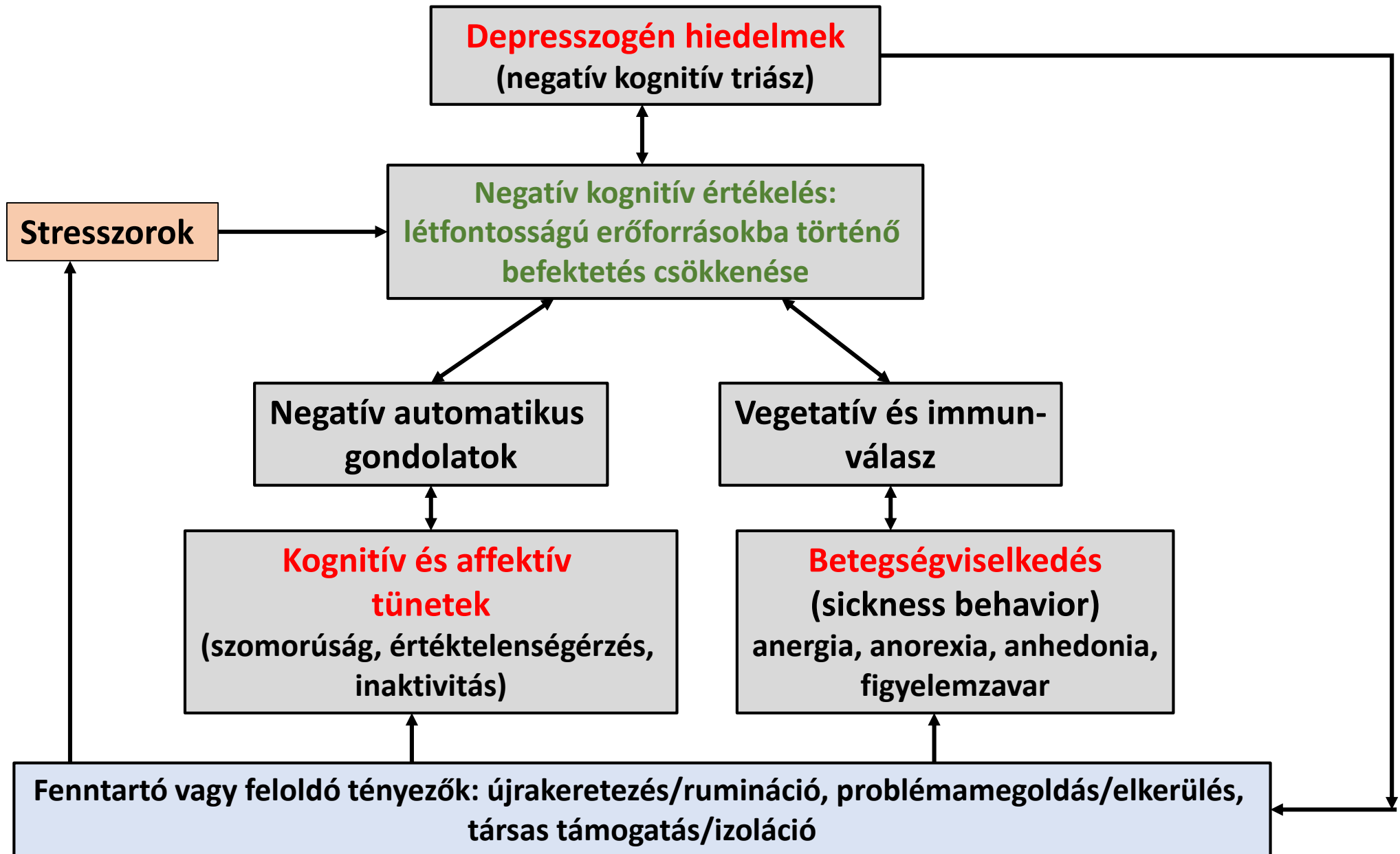


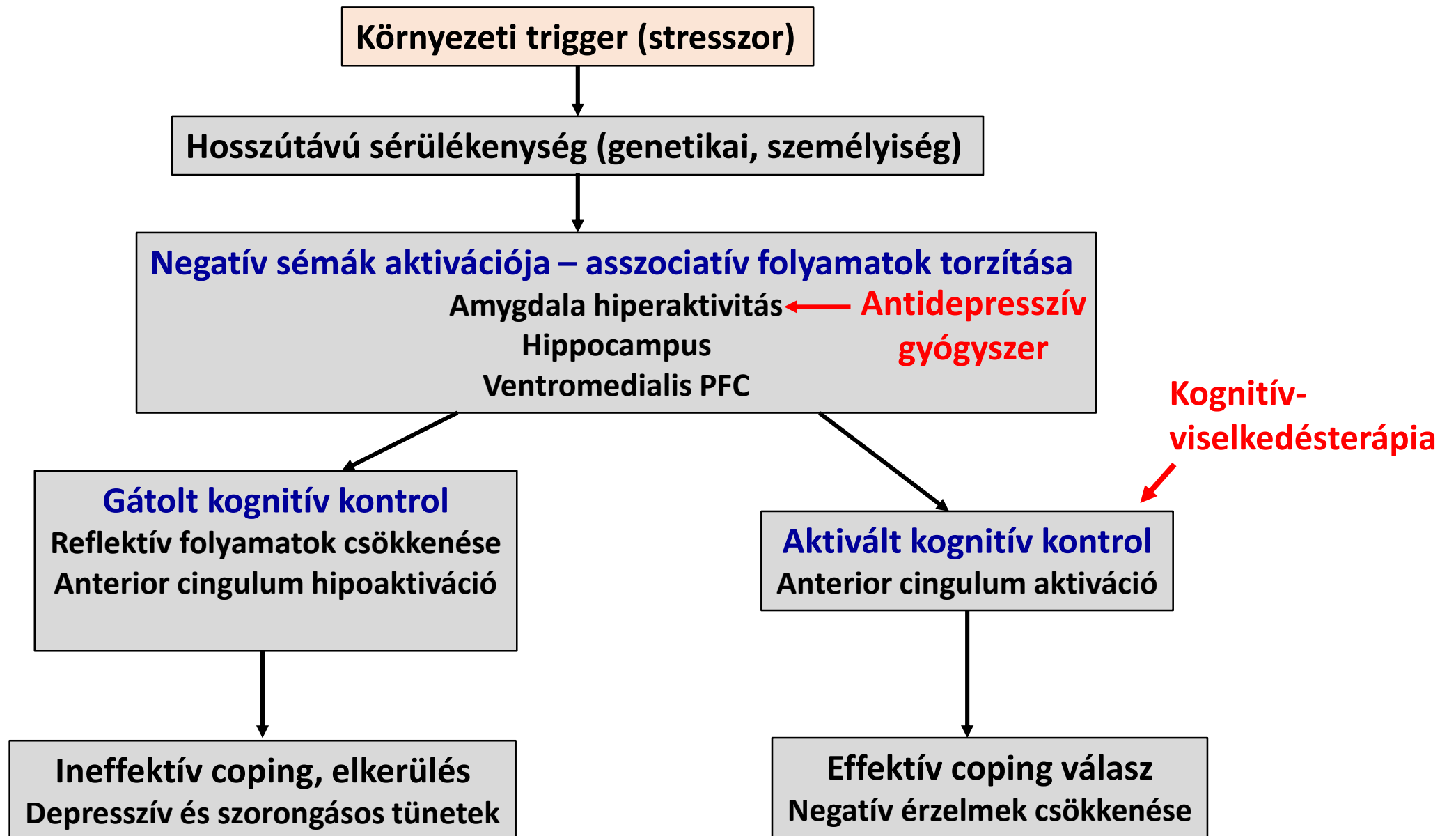


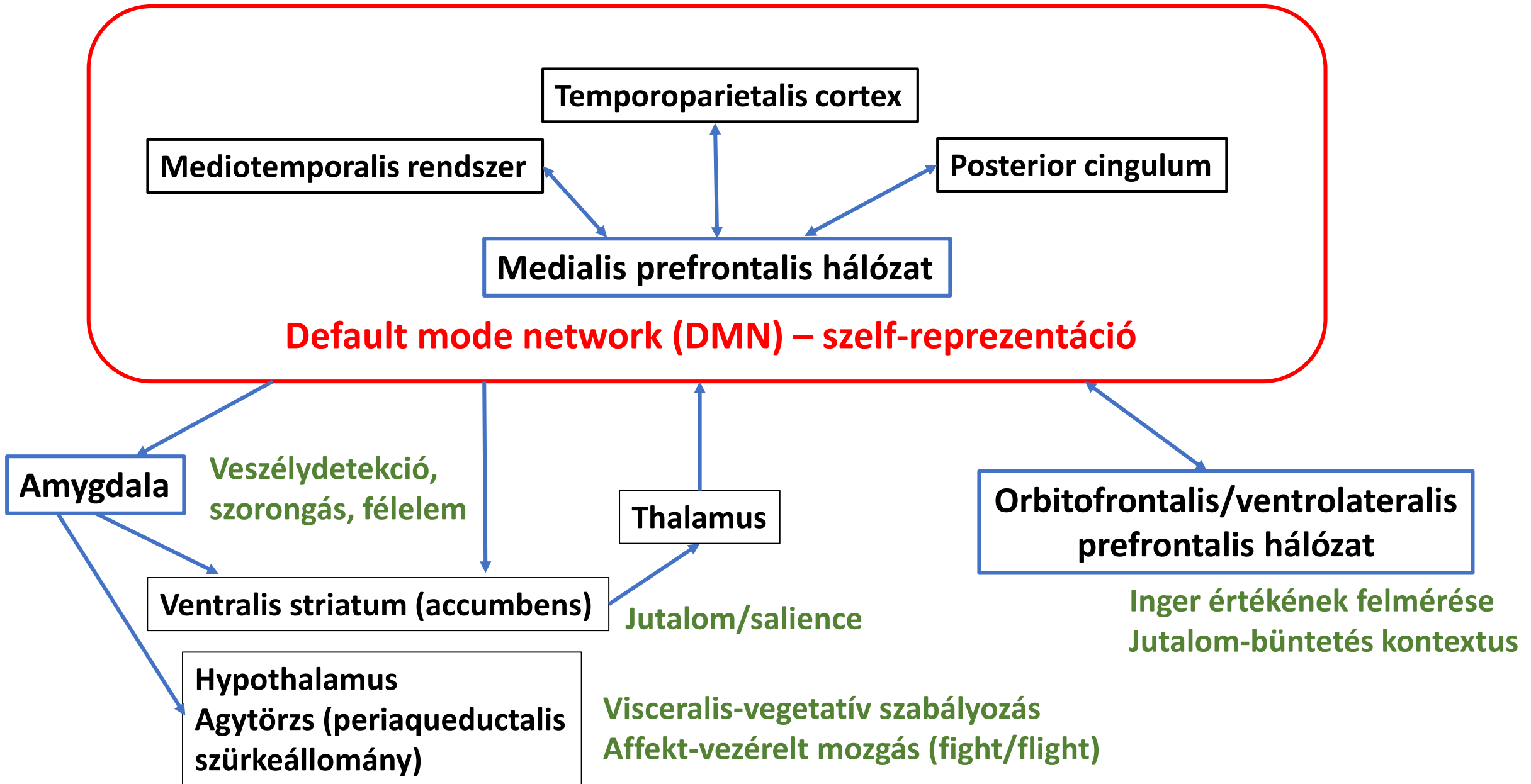
5-HTTLPR – szerotonin transzporter polimorfizmus (*l* és *s* variáns)

FKBP5 - kortizolreceptorhoz asszociált szabályozó protein polimorfizmus

HPA – (hypothalamic–pituitary–adrenal axis) – hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg stressztengely







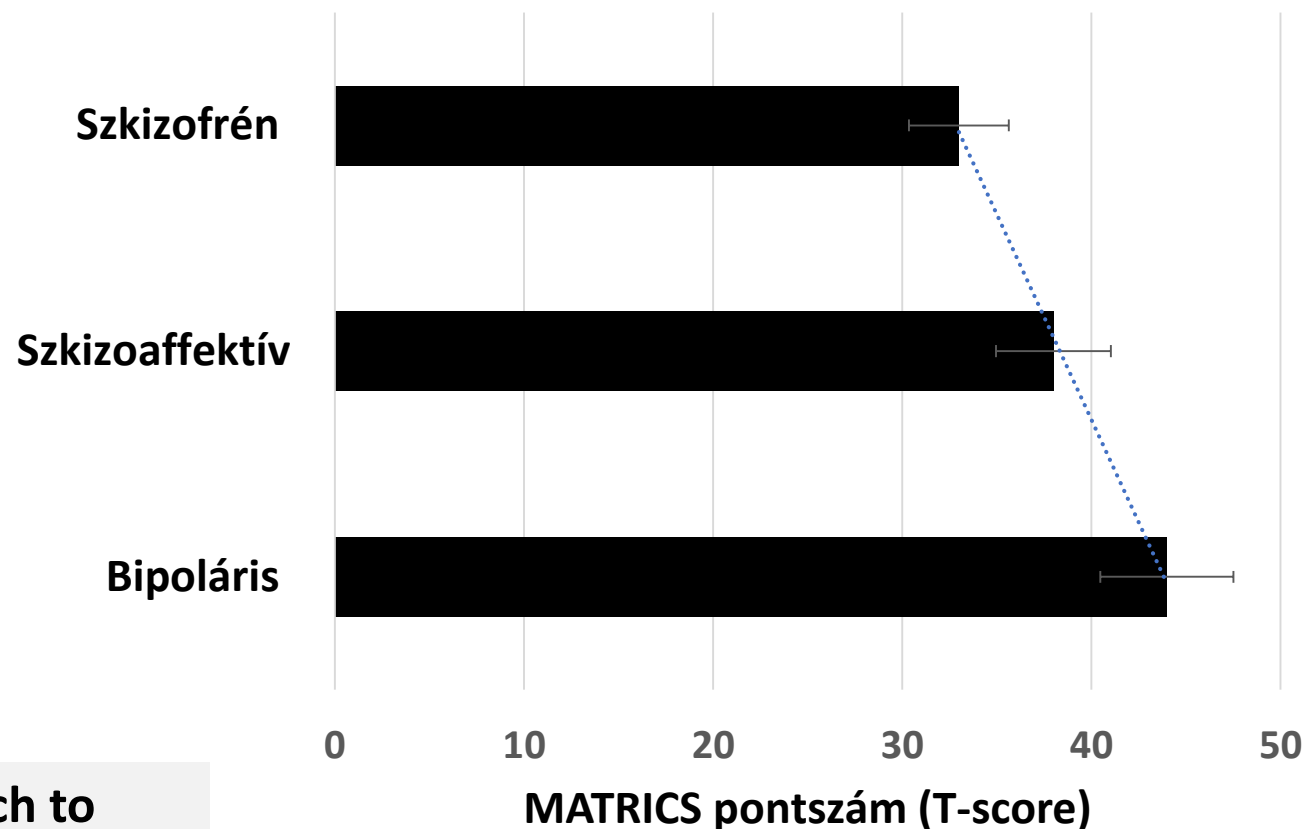
Neuropszichológiai deficit

Neurokognitív deficit affektív és non-affektív pszichózisokban

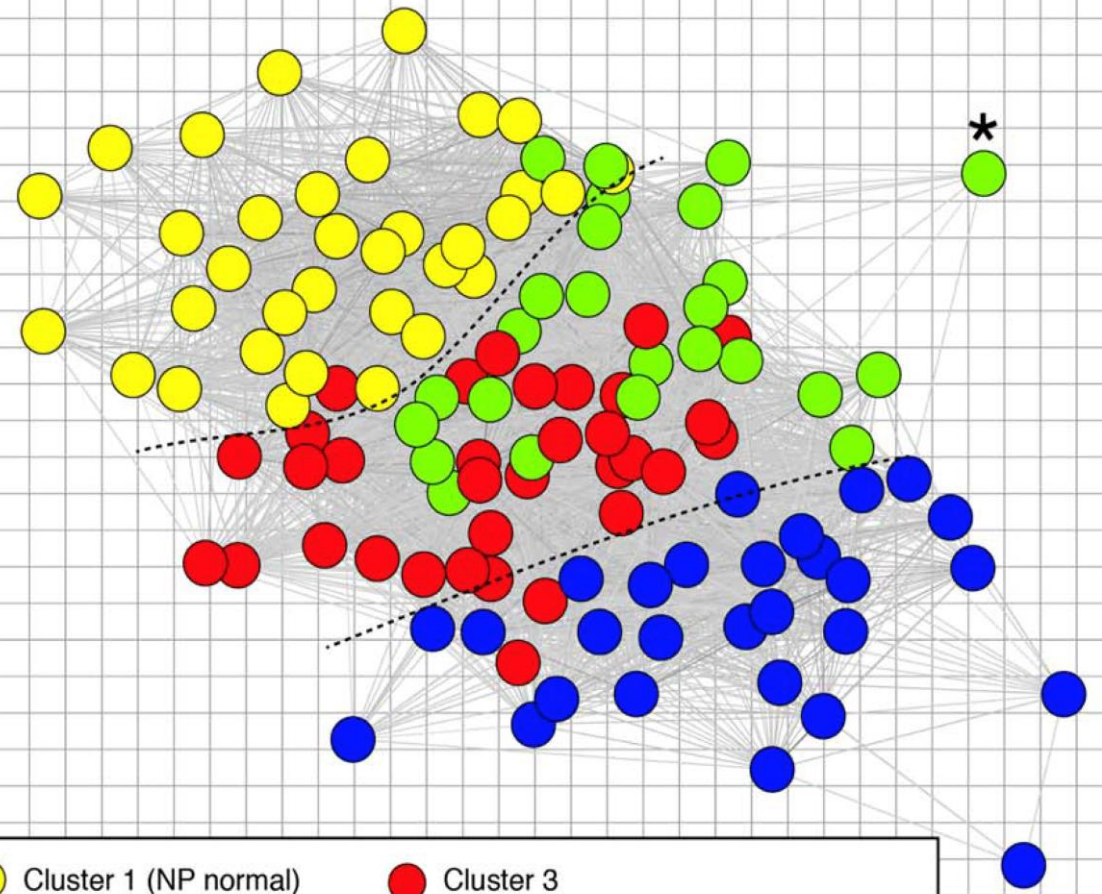
MATRICS tesztbattéria:

1. Információfeldolgozás sebessége
2. Figyelem
3. Verbális és vizuális tanulás
4. Problémamegoldás
5. Szociális kogníció

MATRICS: Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia konszenzus tesztbattéria

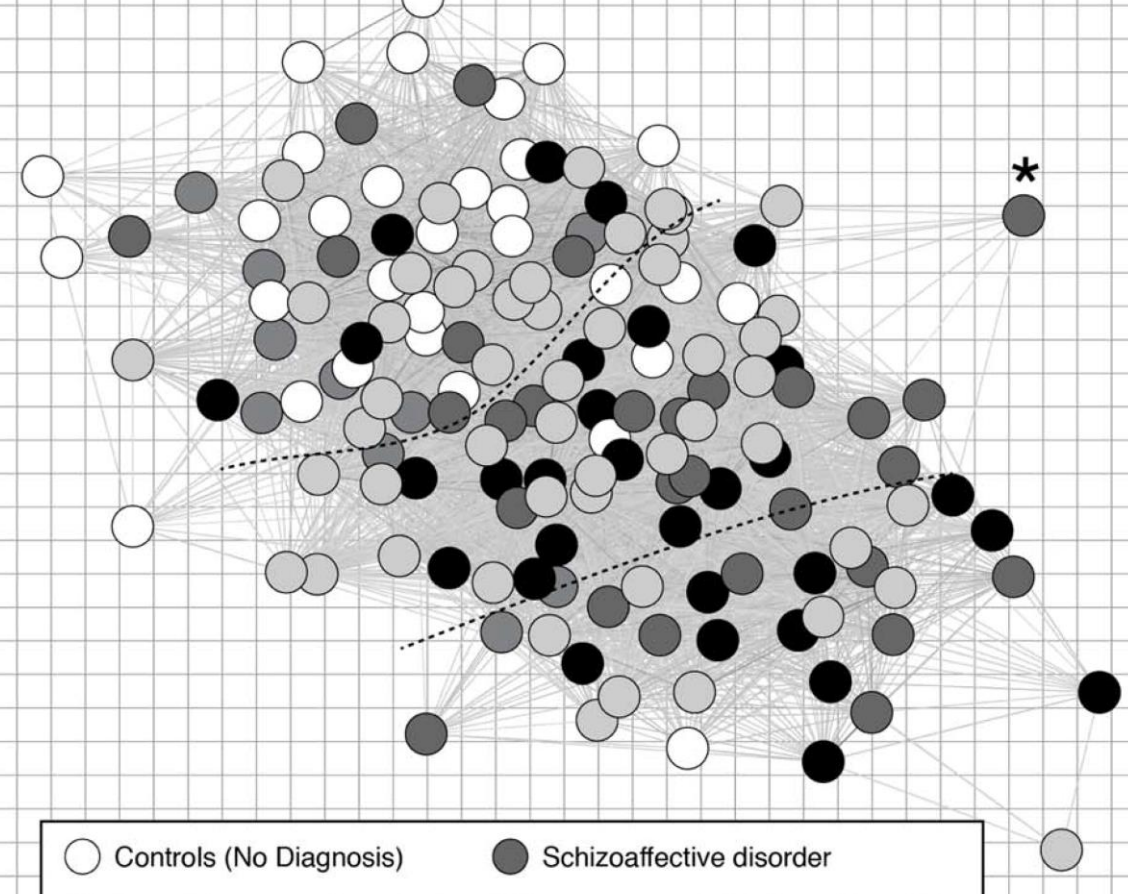


A



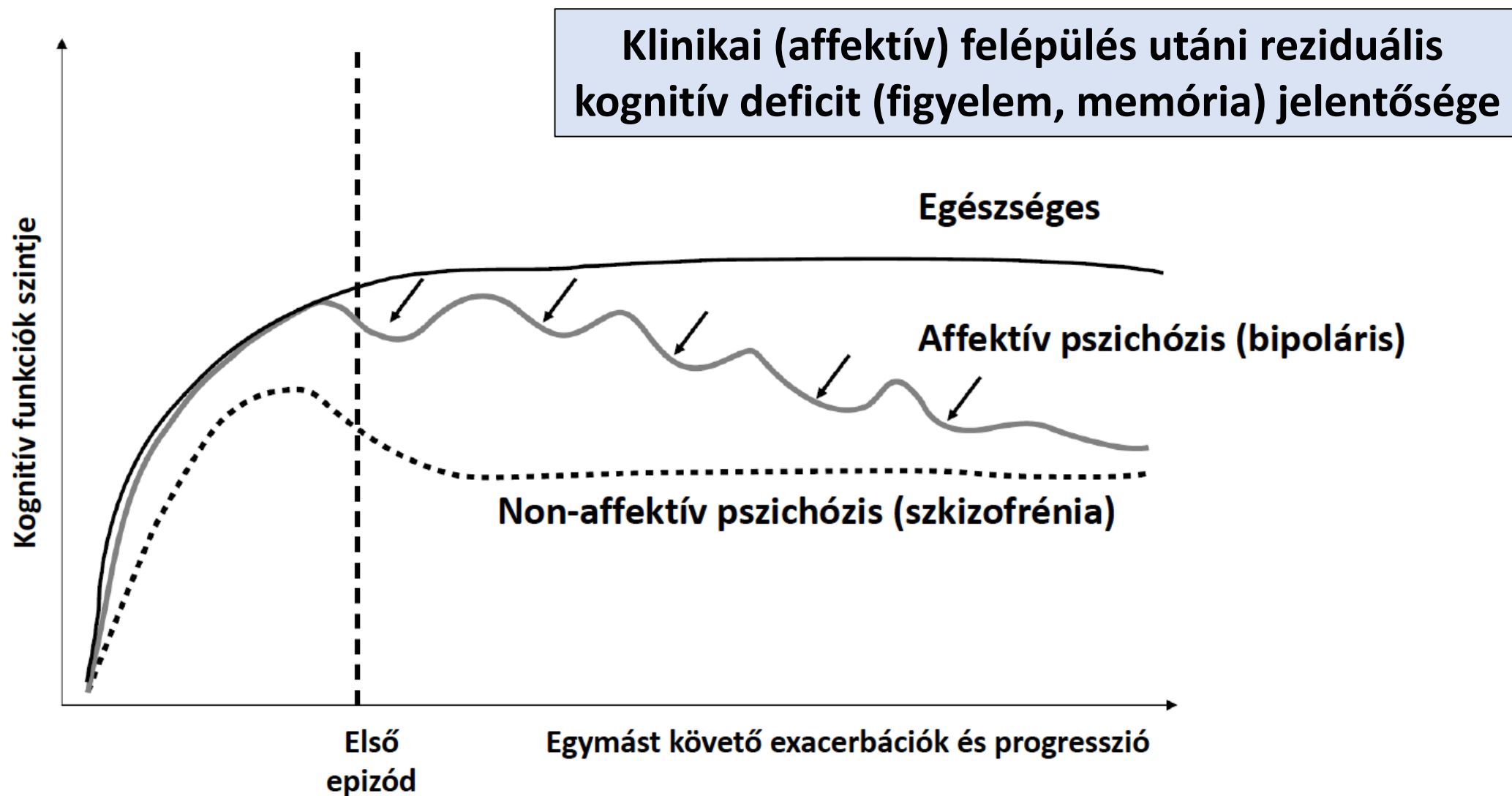
- Cluster 1 (NP normal)
- Cluster 2
- Cluster 3
- Cluster 4 (NP globally impaired)

B



- Controls (No Diagnosis)
- Mood Disorder w/ Psychosis
- Schizoaffective disorder
- Schizophrenia / SZform / PsyNOS

Kogníció affektív és non-affektív pszichózisban: eltérő lefolyás



Összefoglalás és következtetések

- Affektív zavarok: heterogén kategória - **unipoláris** és **bipoláris I/II**
- Kóreredet: összetett gén-környezet interakciók
 - **Monoamin-rendszerek** (pl. **szerootonin transzporter**)
 - **Stressz-reaktivitás** (**kortizol**, **FKBP5**)
 - **Gyulladás és immunaktiváció**
 - **Anatómia**: **medialis PFC** (default hálózat), **amygdala**, **mediotemporalis régió**
- Kognitív modellek
 - Klasszikus: **Beck-féle triász**
 - Újgenerációs elméletek: kapcsolat a korai stressz/trauma, a biológiai tényezők, az agyi struktúrák és az információfeldolgozási eltérések között
 - Neuropszichológia: állapotfüggő **executiv** és **memória**zavar, progresszió, reziduális deficit