

# A mentális zavarok neurobiológiai alapjai

Kognitív neuropszichiátria kurzus, 2018

Kéri Szabolcs

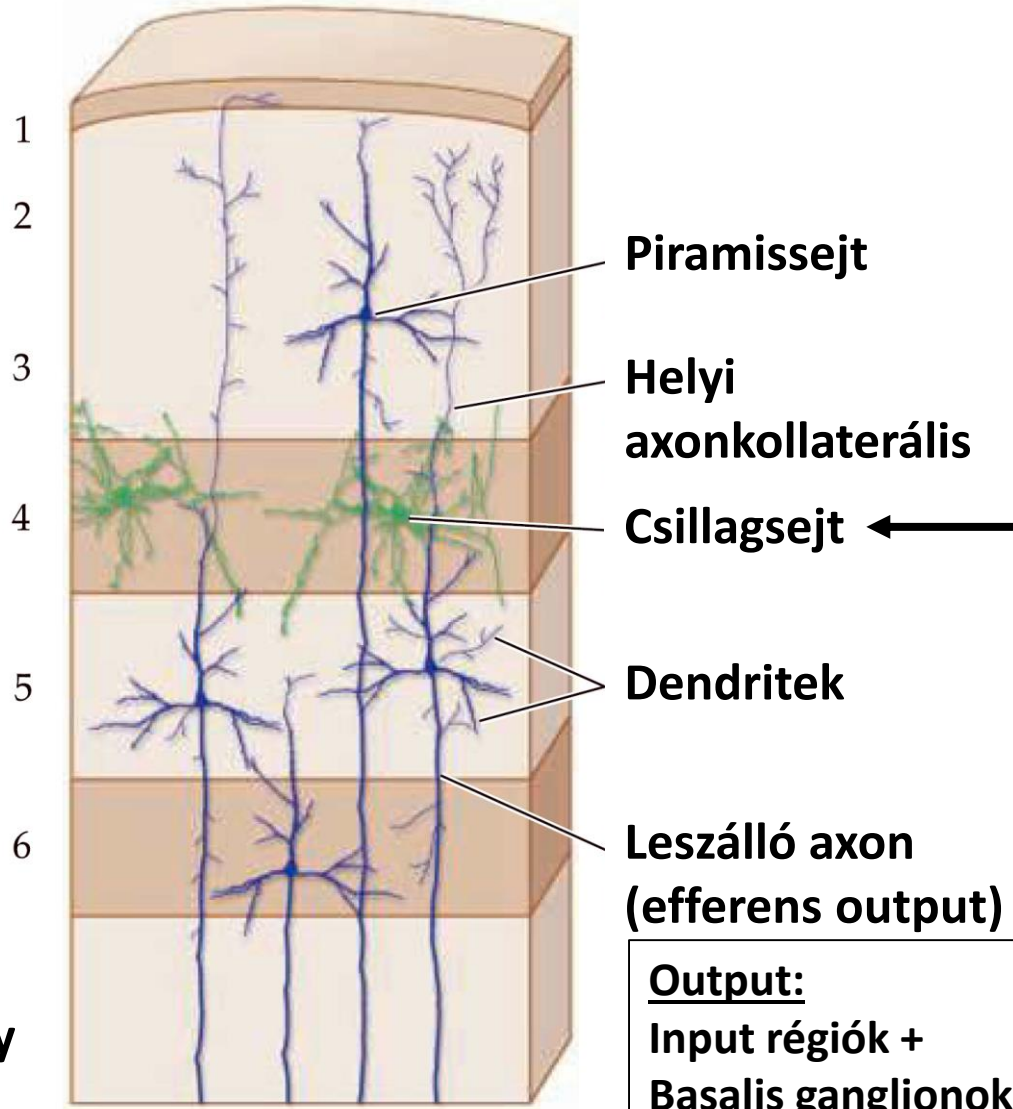
BME Kognitív Tudományi Tanszék

# Támpontok

1. A neocortex szerkezeti eltéréseink jelentősége a pszichopatológiában
2. Az agy monoaminerg rendszerei (agytörzsi moduláló pályák)
3. A prefrontalis cortex kapcsolatrendszere és a pszichopatológia
4. A humán konnektom jelentősége a pszichopatológiában

# 1. A neocortex szerkezeti eltéréseink jelentősége a pszichopatológiában

# A neocortex szerveződésének alapelvei



Fehér-  
állomány

## A kérgi columna ACC modellje:

- Amplification
- Computation
- Communication

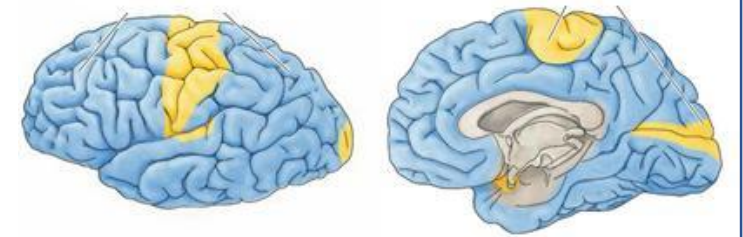
### Input (4. réteghez):

- Thalamus
- Hippocampus
- Amygdala
- Agytörzs (moduláló pályák)

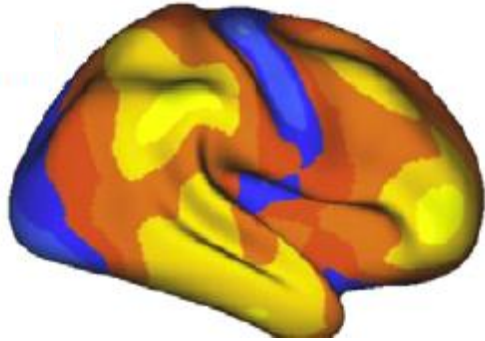
### Output:

- Input régiók +
- Basalis ganglionok (striatum)
- Gerincvelő, cerebellum

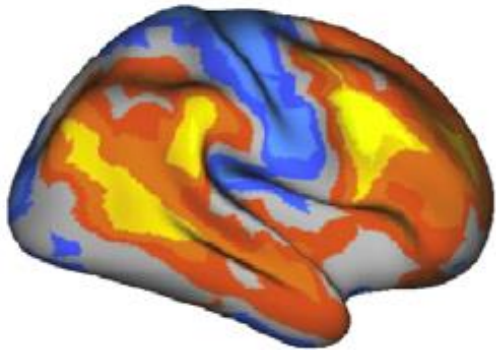
75% asszociációs kéreg



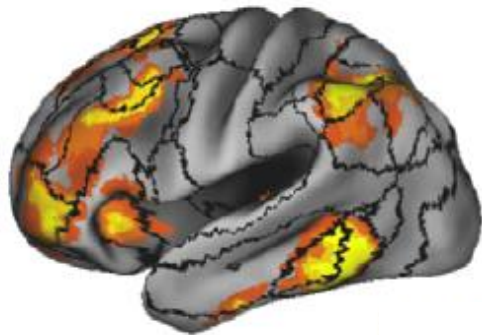
## Evolúciós expanzió



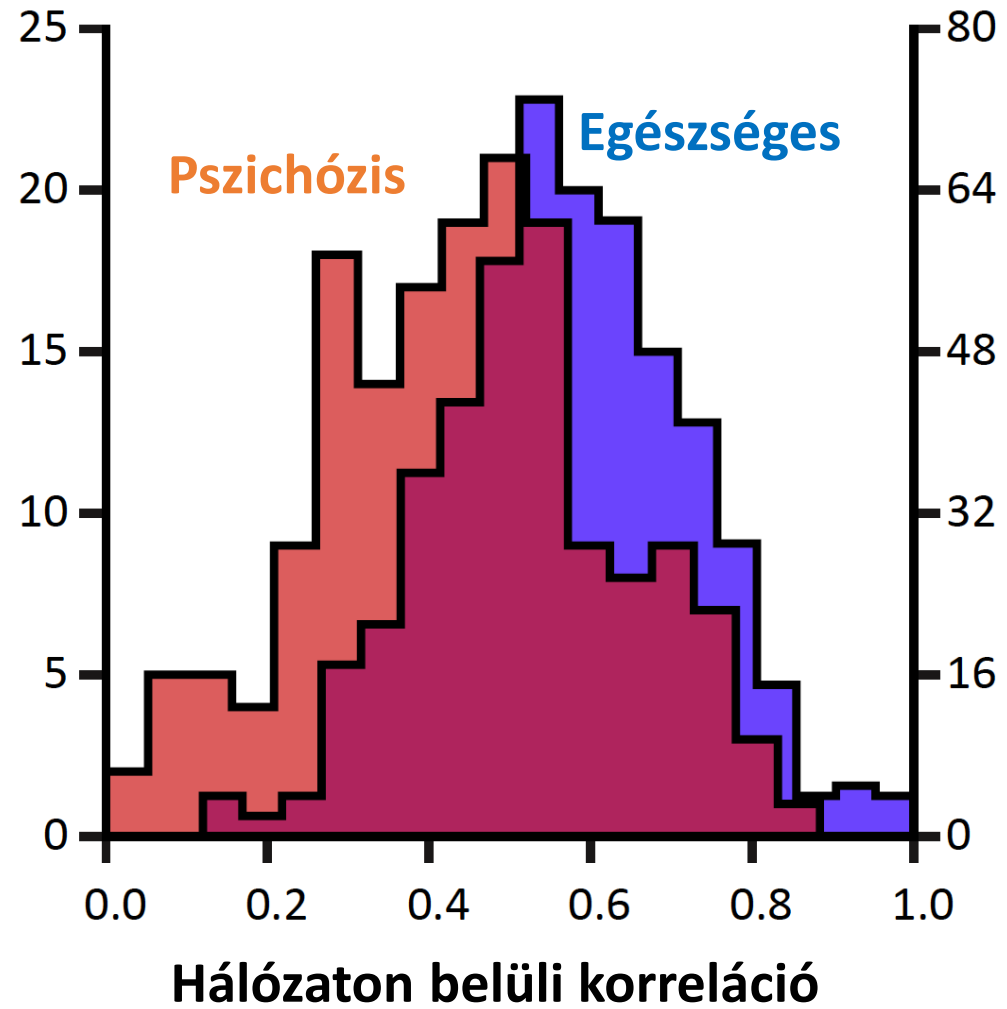
## Populációszintű variabilitás

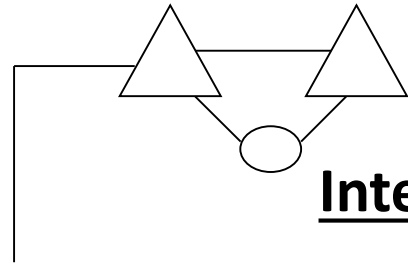


## Eltérés pszichózisban



## Populációszintű variabilitás



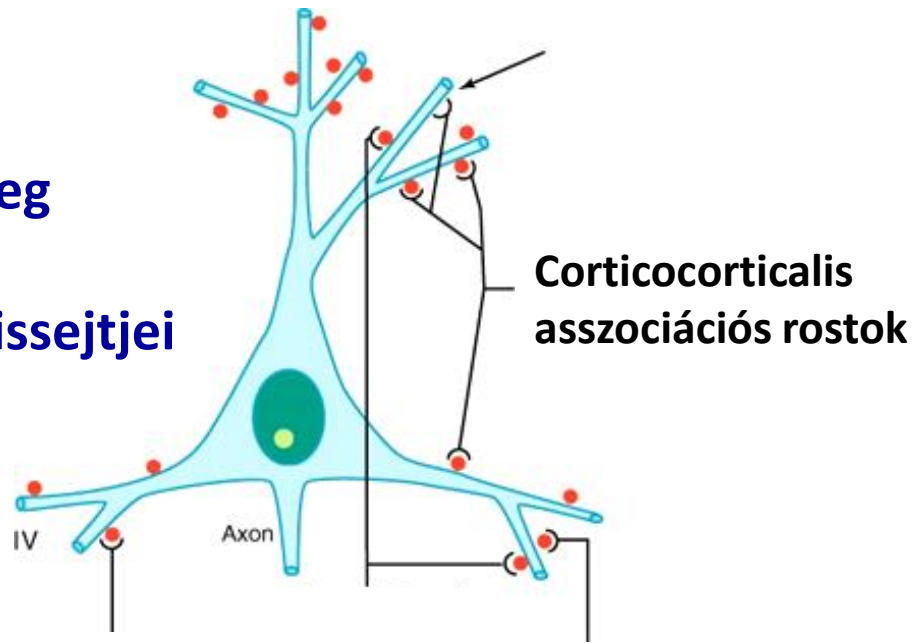


**Piramissejt: glutamát (serkentő)**

**Interneuron: gamma-aminovajsav (GABA) (gátló)**

Moduláló pályák az agytörzsből - **dopamin, szerotonin, noradrenalin**

**III. réteg  
nagy  
piramissejtjei**



**Rekurrens kollaterális  
az V. réteg  
piramissejtjeiből**

**Thalamocorticalis  
afferens**

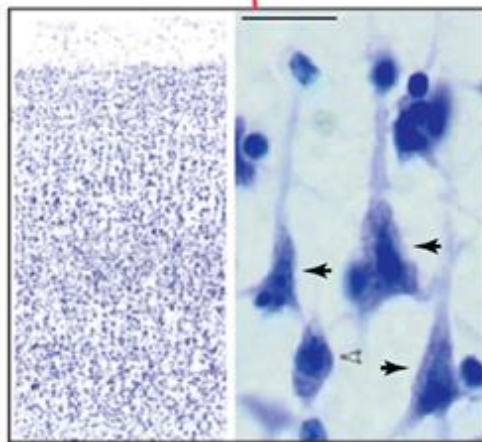
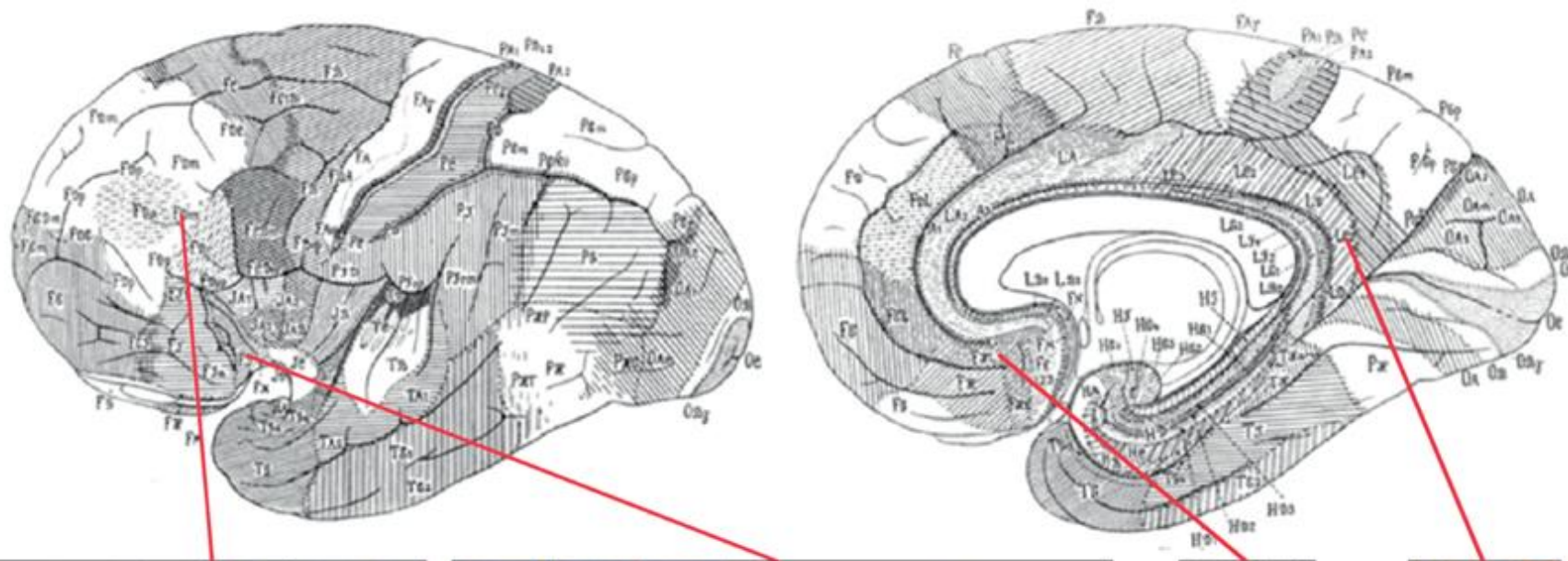


**Interneuronok**

**Kandeláber-sejtek:**  
Piramissejtek axonjának  
„kapuzása”

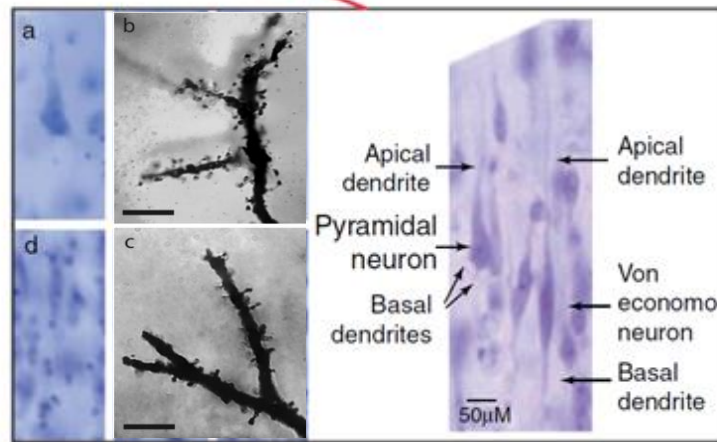
**Parvalbumin-pozitív  
kosáresejtek:**

- Piramissejtek összehangolása
- Gyors tüzelés (fast spiking)
- Gamma-oszcillációk



**Szkizofrénia:**

sejtsűrűség ↑, kisebb  
piramissejtek (III)  
kevesebb szinapszis



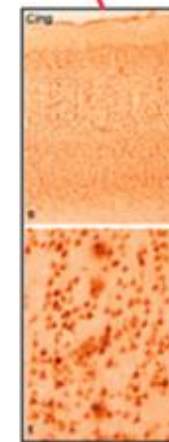
**Autizmus:**

orsósejtek (von Economo) ↓  
túlburjánzott szinapszisok



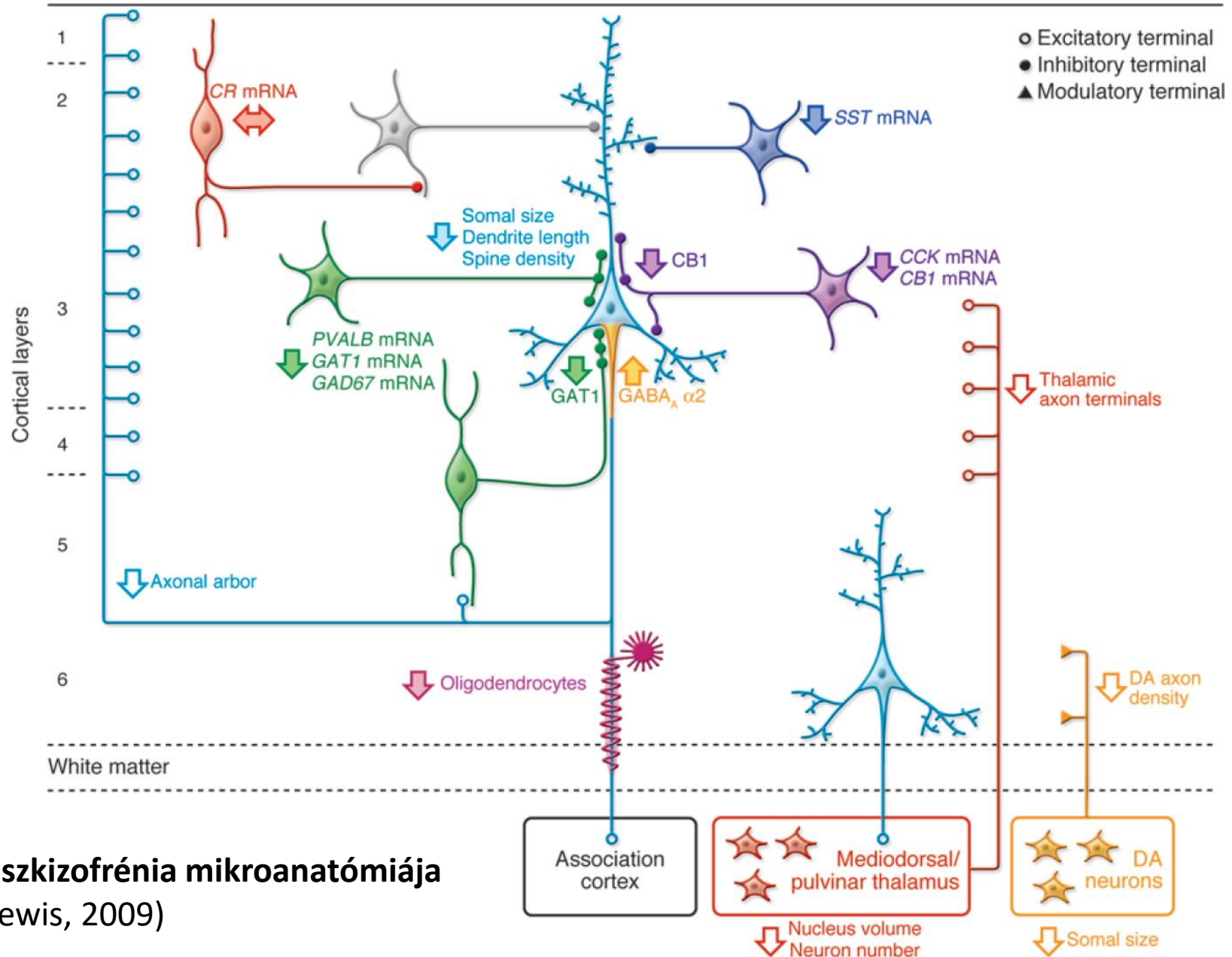
**Depresszió:**

gliasejtek ↓



**Alzheimer:**

neuronpusztulás



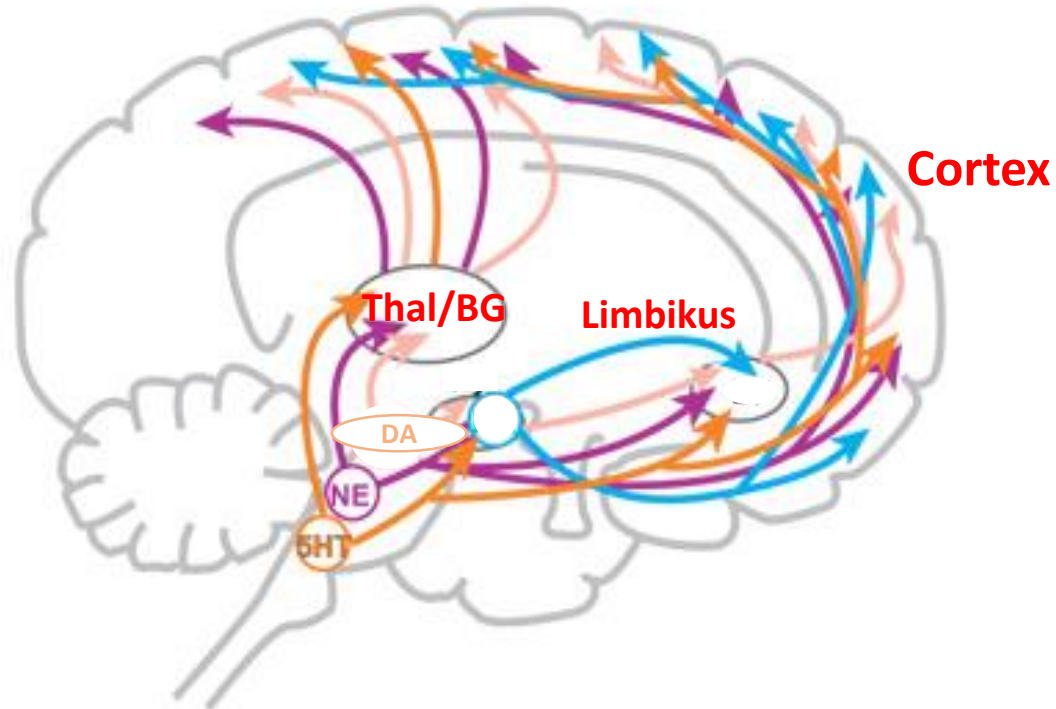
**A szkizofrénia mikroanatómiája**  
(Lewis, 2009)



## 2. Az agy monoaminerg rendszerei

# Az agytörzsi monoaminerg rendszerek funkcionális szerveződése

Funkció: jel/zaj arány növelése a glutamáterg/GABA-erg szinapszisoknál

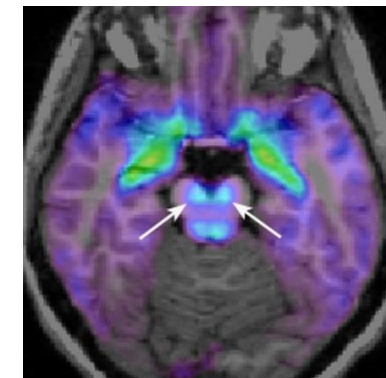
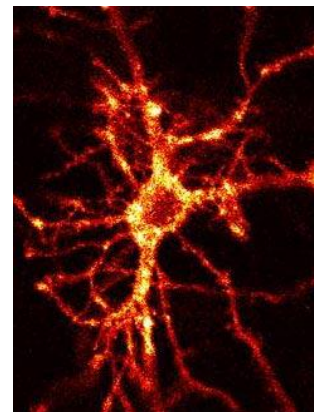


5HT – szerotonin, NE – noradrenalin, DA – dopamin  
Thal/BG – thalamus/basalis ganglion

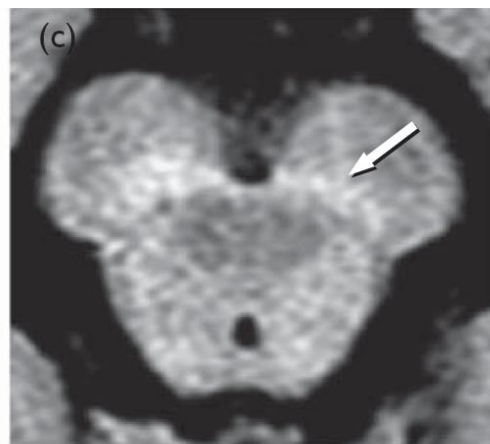
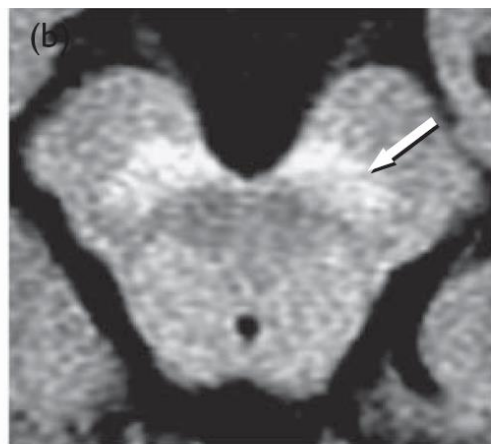
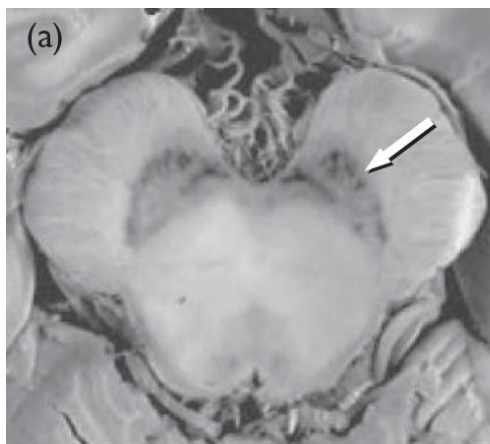
Három fő célpont:

1. **Thalamus/basalis ganglionok:** vigilitás, mozgásszabályozás
2. **Limbikus rendszer** (hippocampus, amygdala): memória, érzelmek
3. **Prefrontalis cortex:** magasabb szintű kogníció

Dopaminerg neuronok: hisztológia és PET

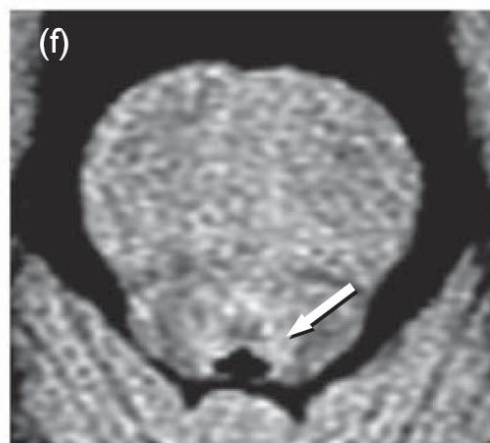
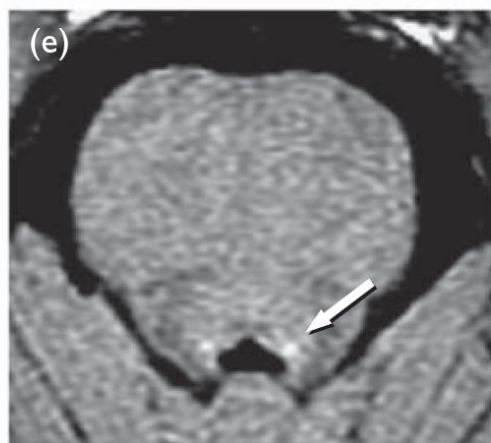
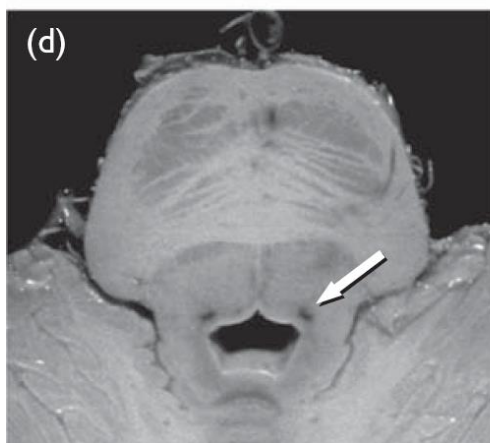


# Agytörzsi monoaminerg központok vizualizálása emberben (neuromelanin-szenzitív MRI)



**DOPAMIN**

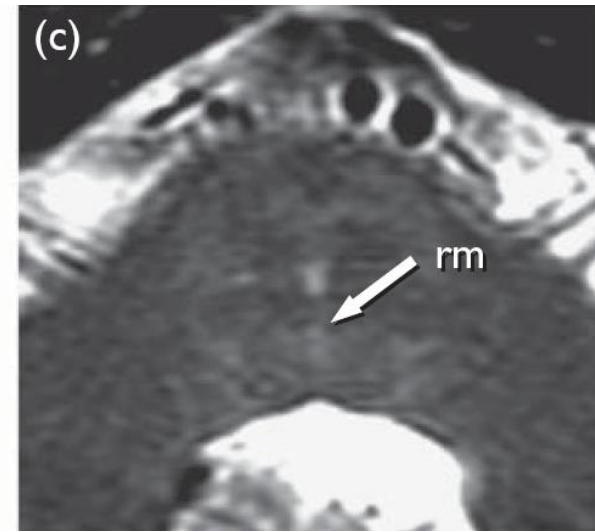
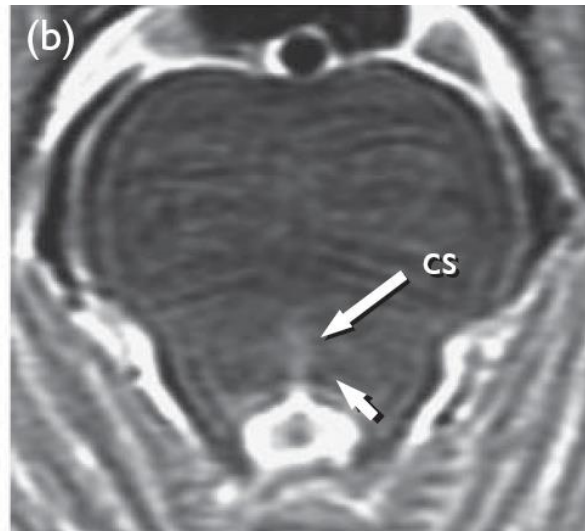
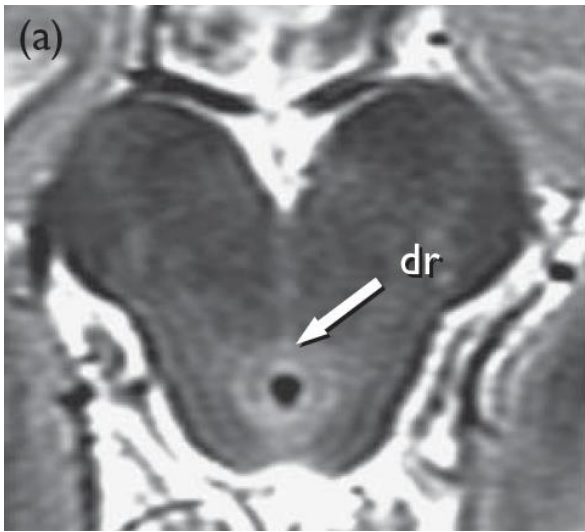
Substantia nigra  
Ventralis tegmentalis  
area (VTA)



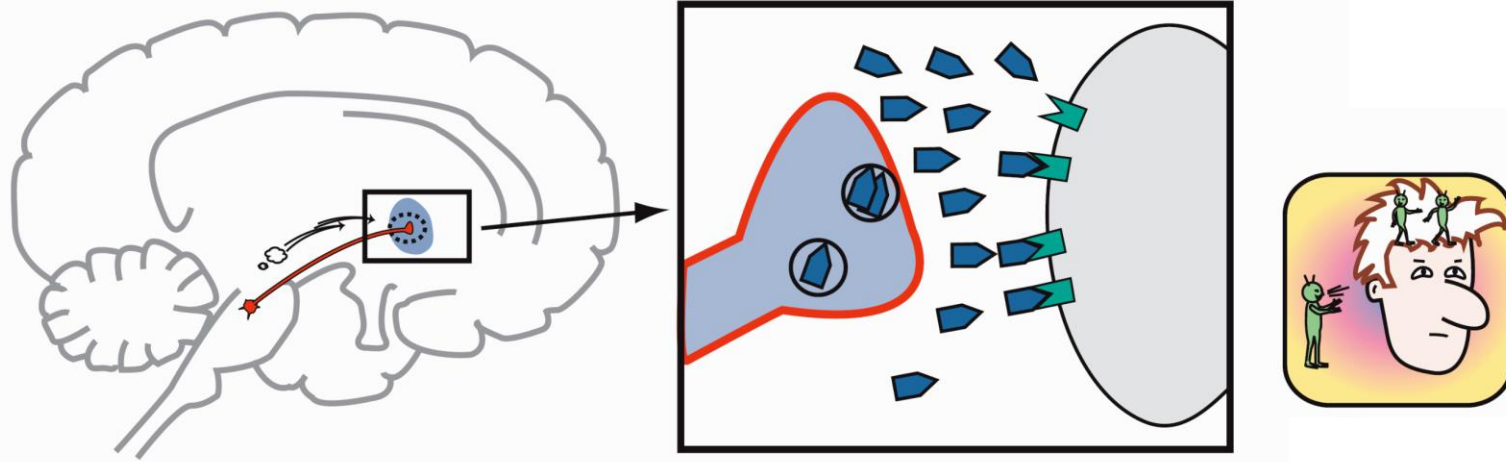
**NORADRENALIN**

Locus coeruleus

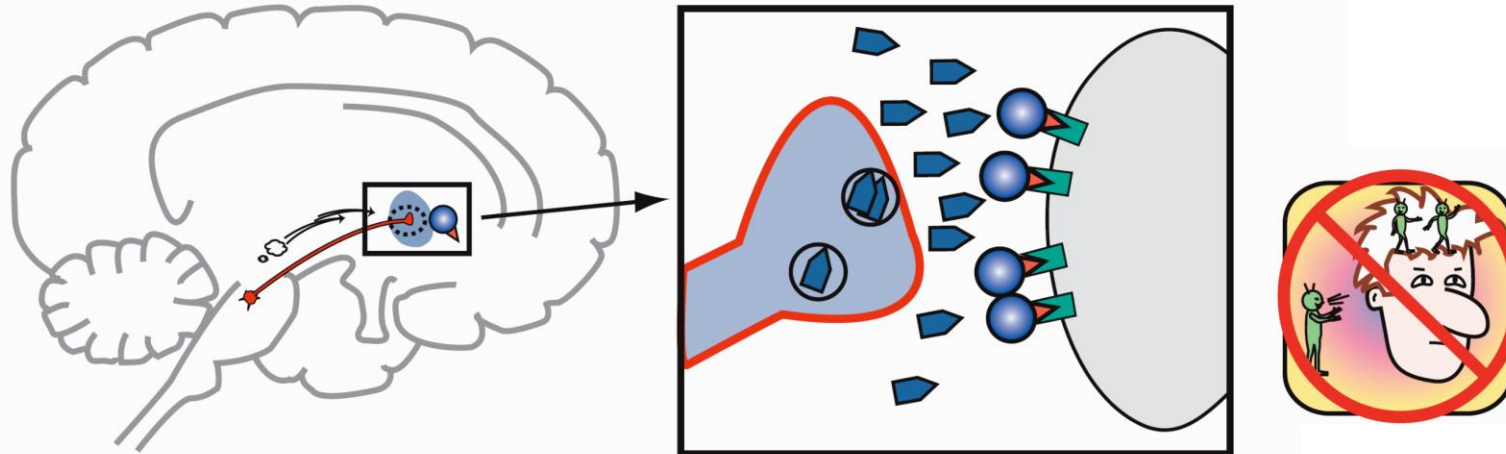
## **SZEROTONIN: Raphe magcsoport**



## Hiperaktív dopaminerg pálya a limbikus rendszerben



## D2 dopaminreceptor gátlása **antipszichotikummal**



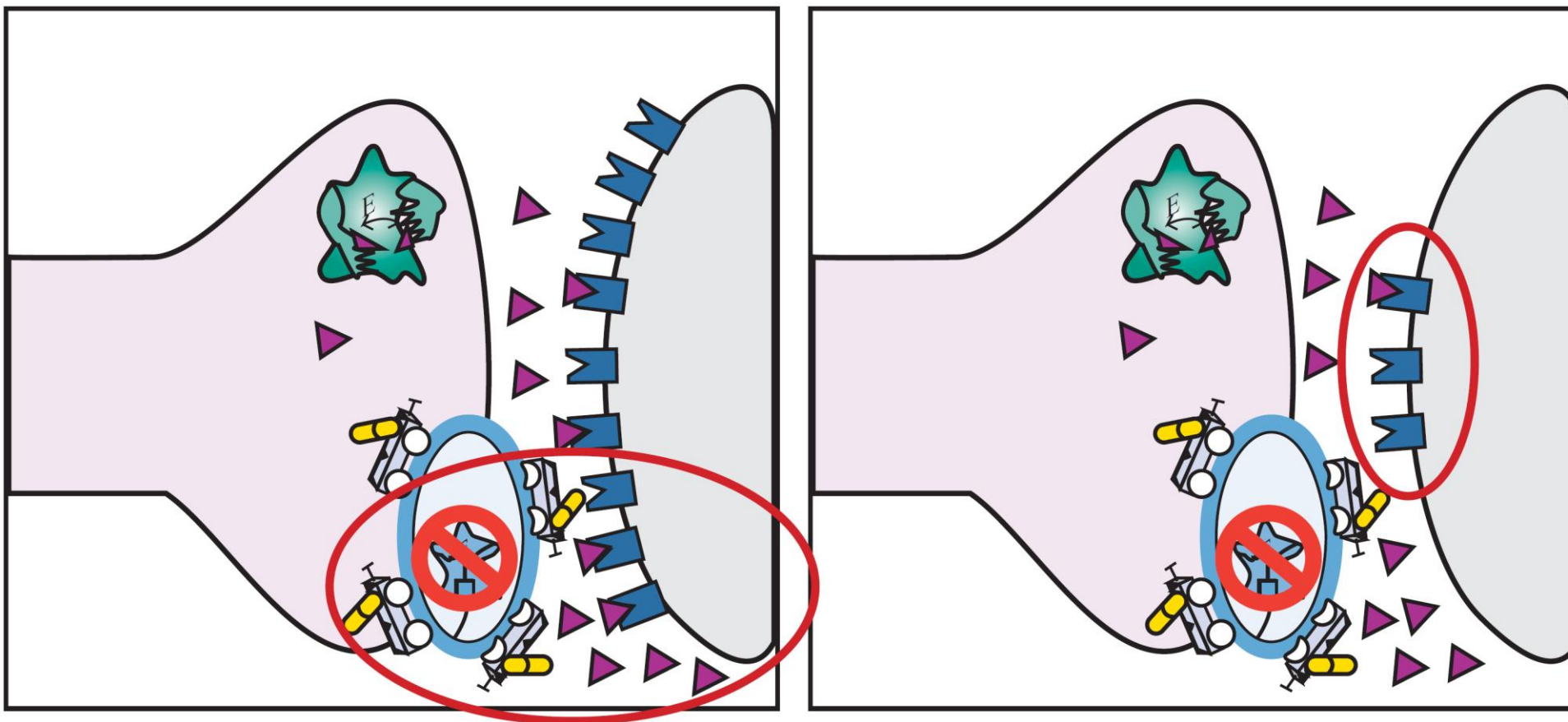
**Haloperidol:** első generációs (*típusos*) antipszichotikum

**Clozapine:** második generációs (*atípusos*) antipszichotikum



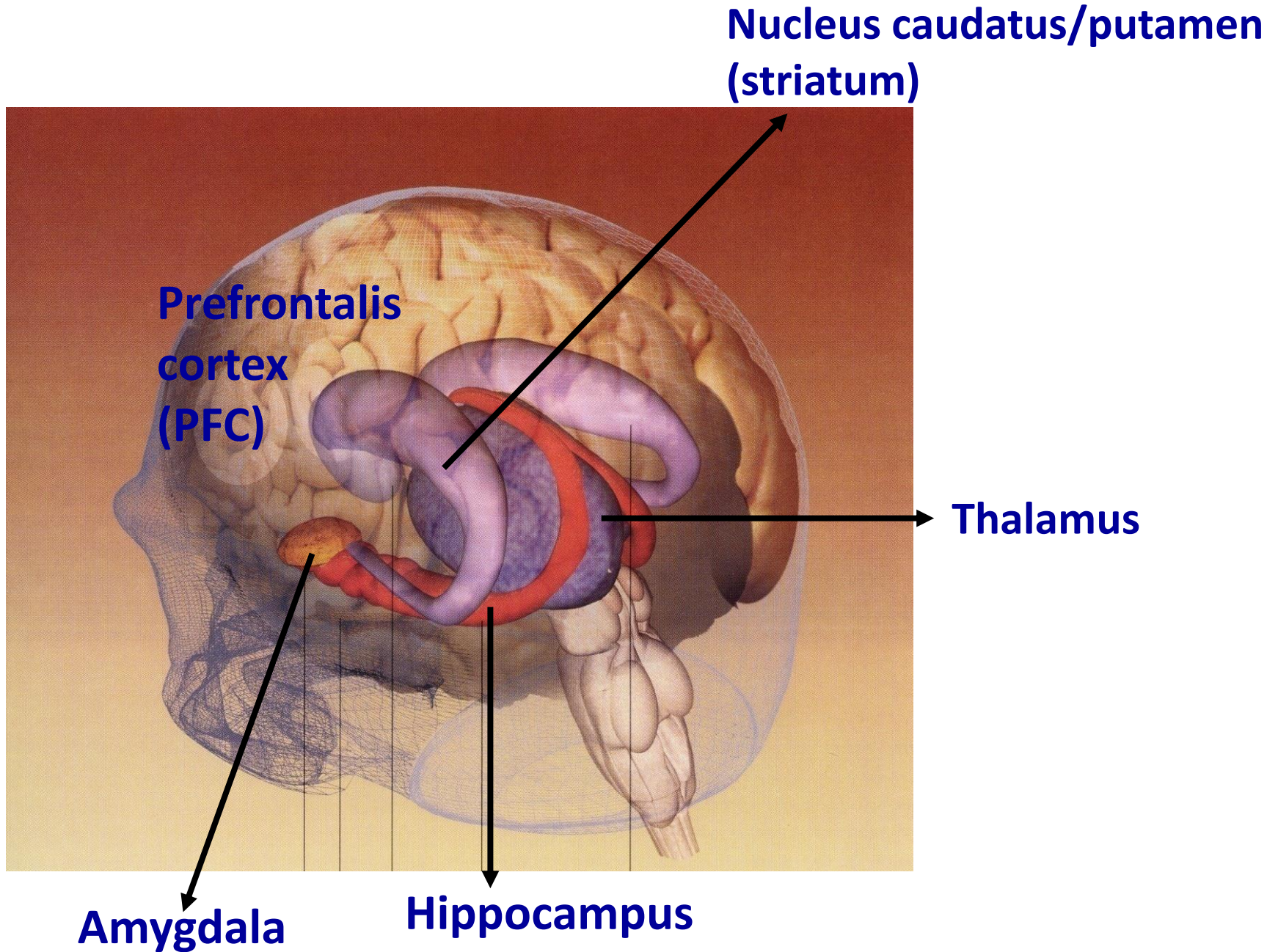
1. Az **antidepresszívumok** blokkolják a monoamin visszavételét a preszinaptikus terminálba → a transzmitter szintje nő a szinaptikus részben

2. Az emelkedett transzmitterszintre reagálnak a posztzinaptikus receptorok – számuk csökken (down-reguláció)

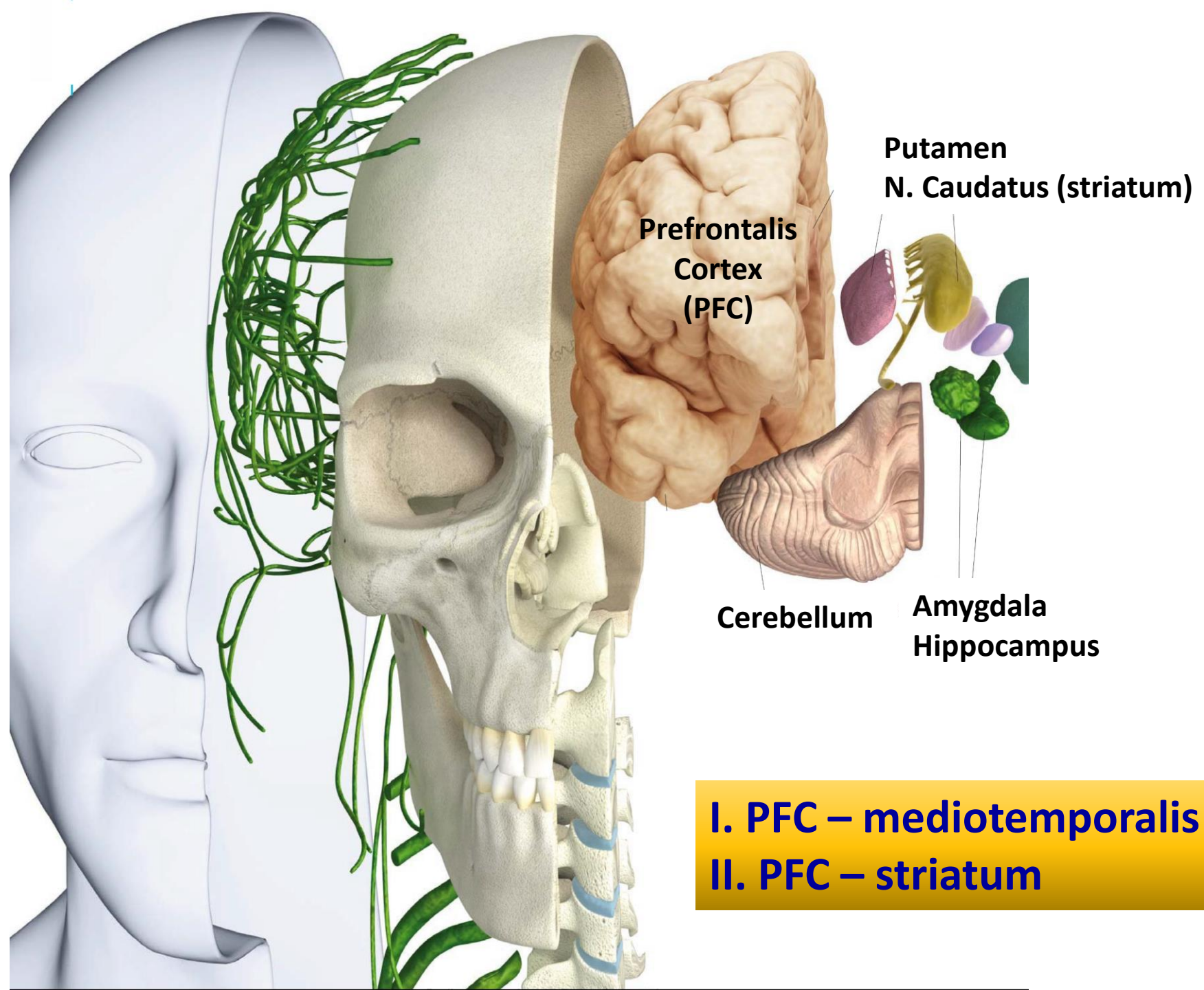


**Fluoxetine (Prozac)** – az első SSRI antidepresszívum (szelektív szerotonin reuptake gátló)

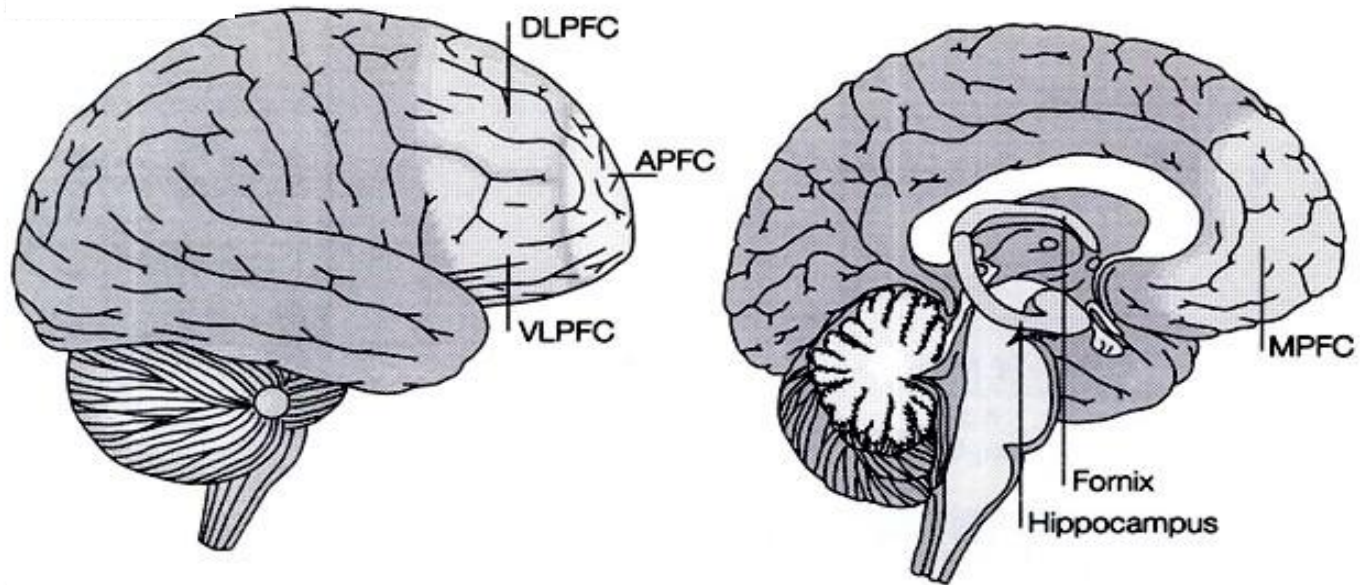
# 3. A prefrontalis cortex kapcsolatrendszere és a pszichopatológia





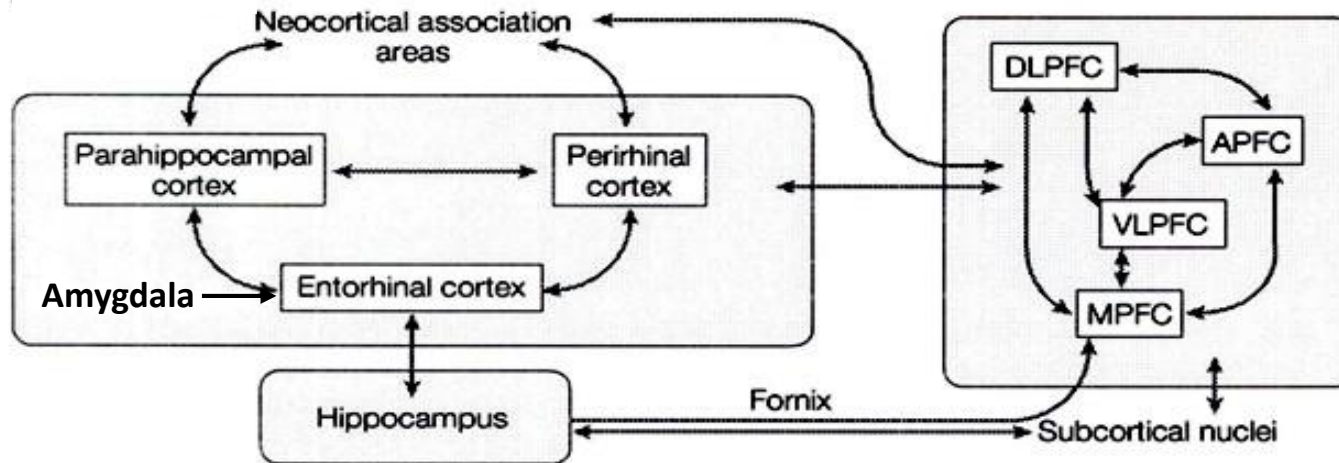


- I. PFC – mediotemporalis régió
- II. PFC – striatum



**Hipofrontalitás:**  
**DLPFC↓**  
**szkizofréniában**

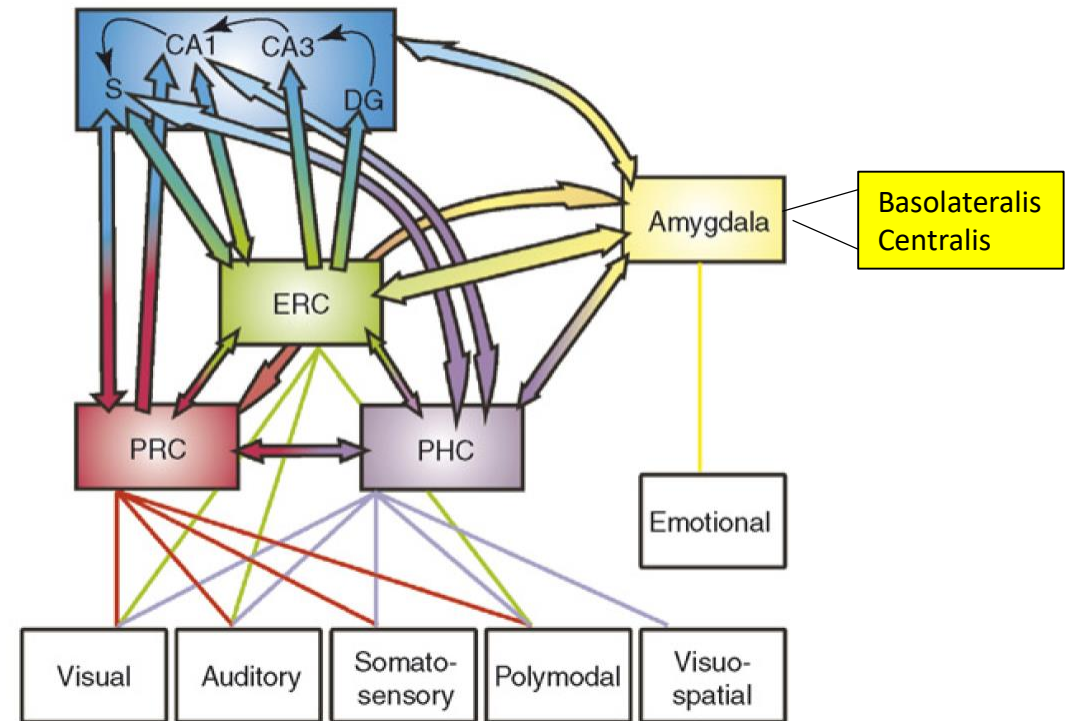
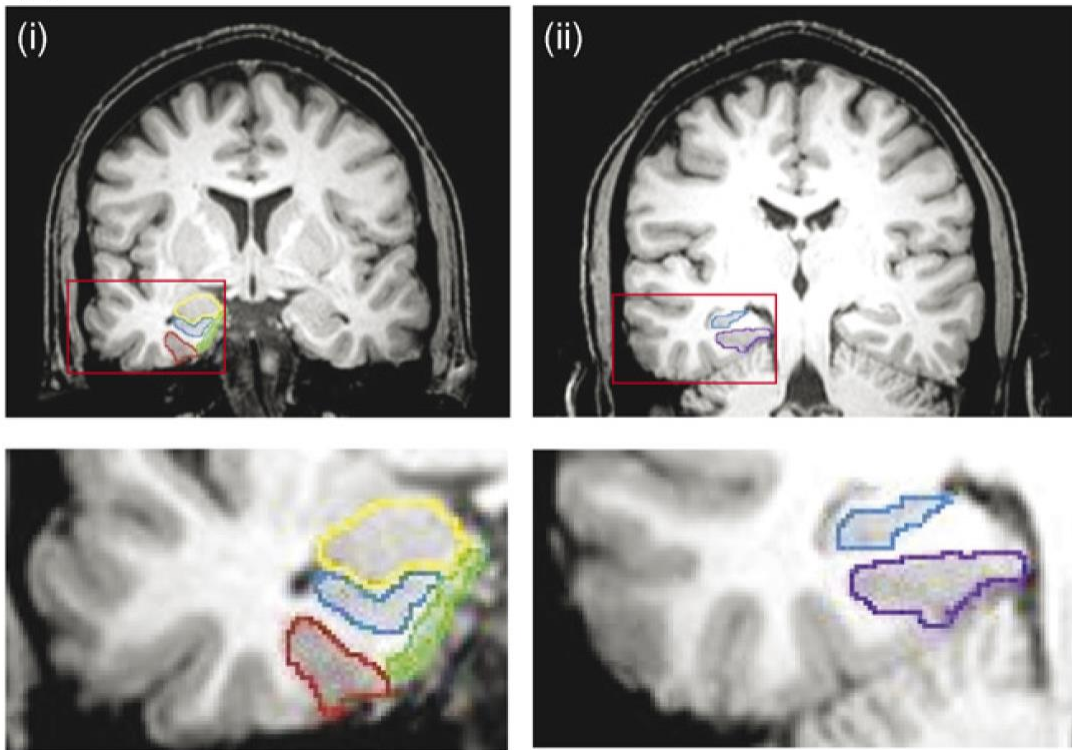
**Hippocampus atrophia:**  
**stressz,**  
**kortizol és**  
**depresszió**



**I. PFC – hippocampalis komplex**

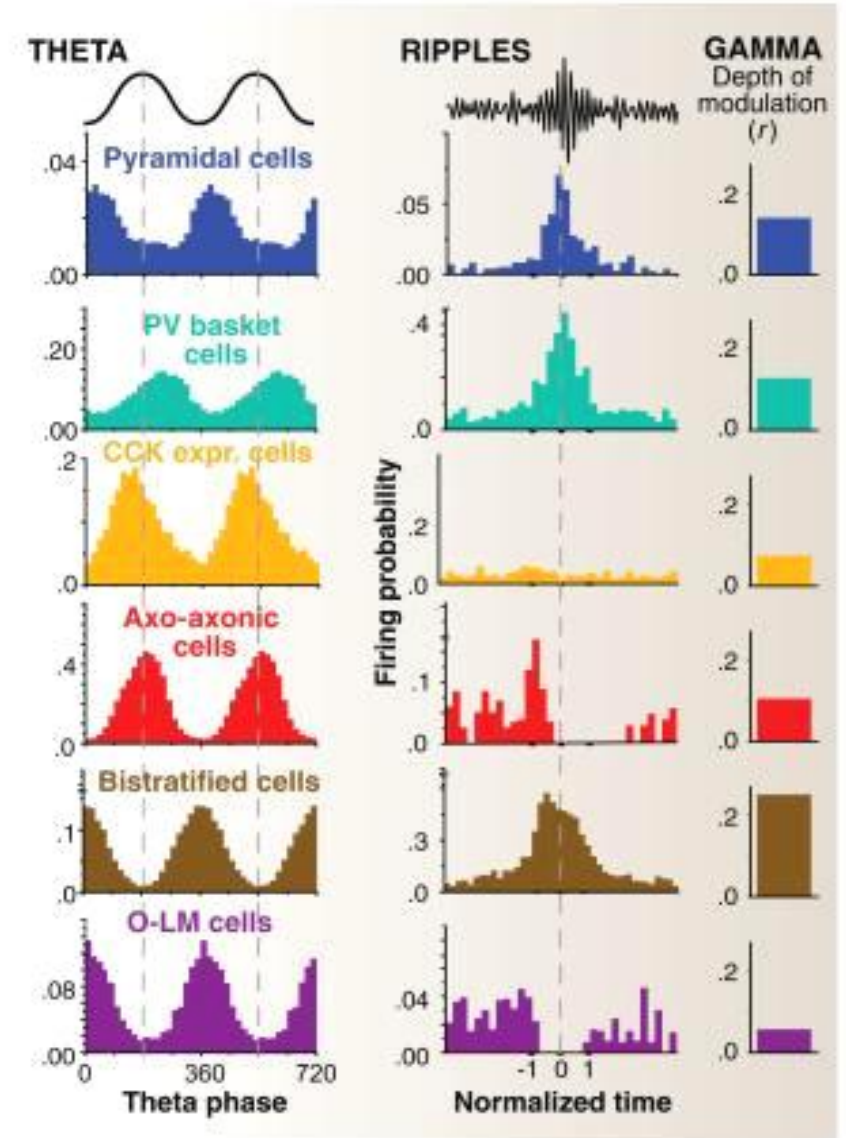
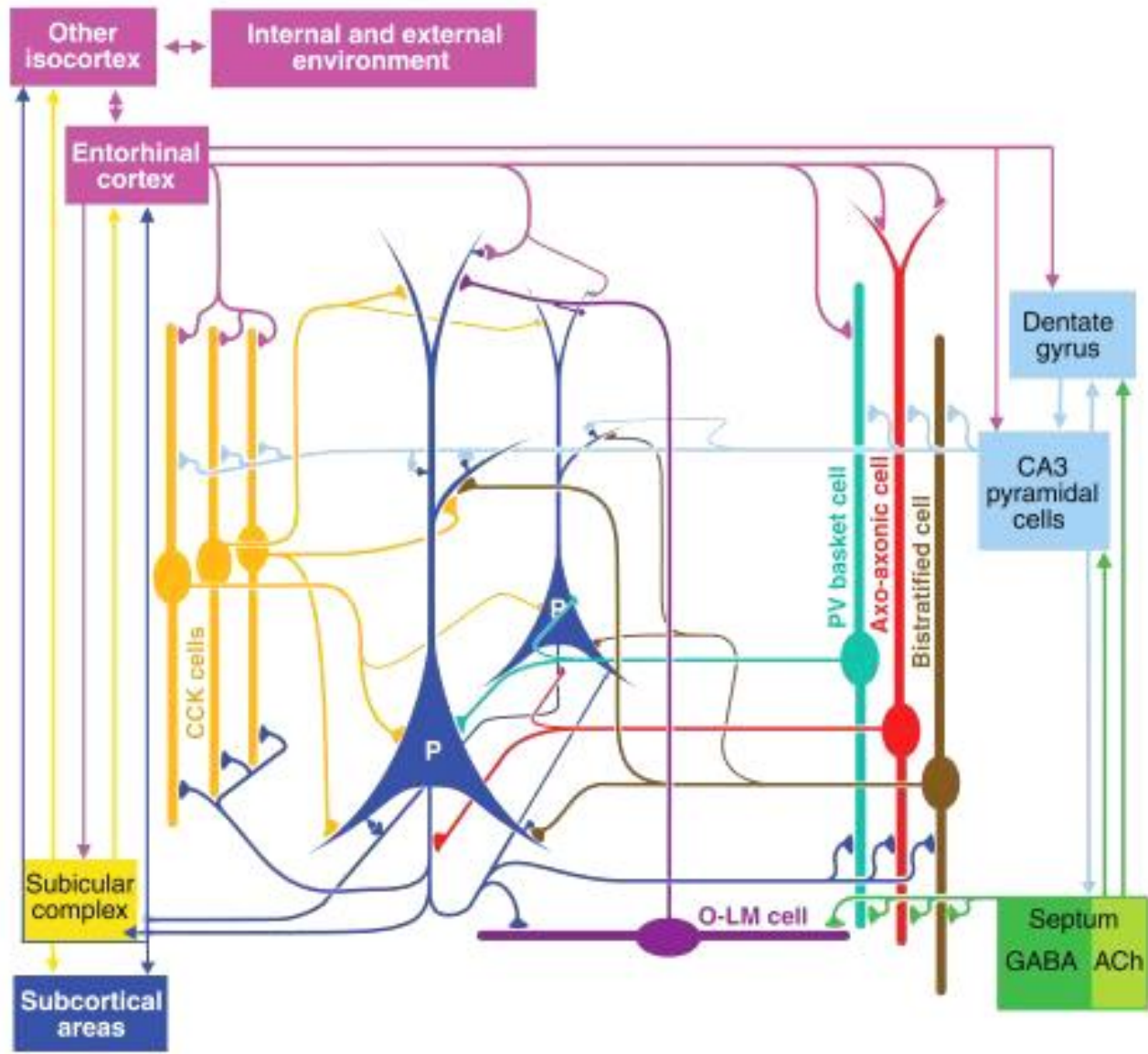
1. **DLPFC** (dorsolateralis prefrontalis cortex) – munkamemória tartalmának manipulálása
2. **VLPFC** (ventrolateralis) – egyszerű információfenntartás
3. **APFC** (anterior) - több feladat párhuzamos elvégzése (multitasking), metakogníció
4. **MPFC** (medialis-ventralis) – kondicionálás, jutalom-büntetés (amygdalával), mentalizáció

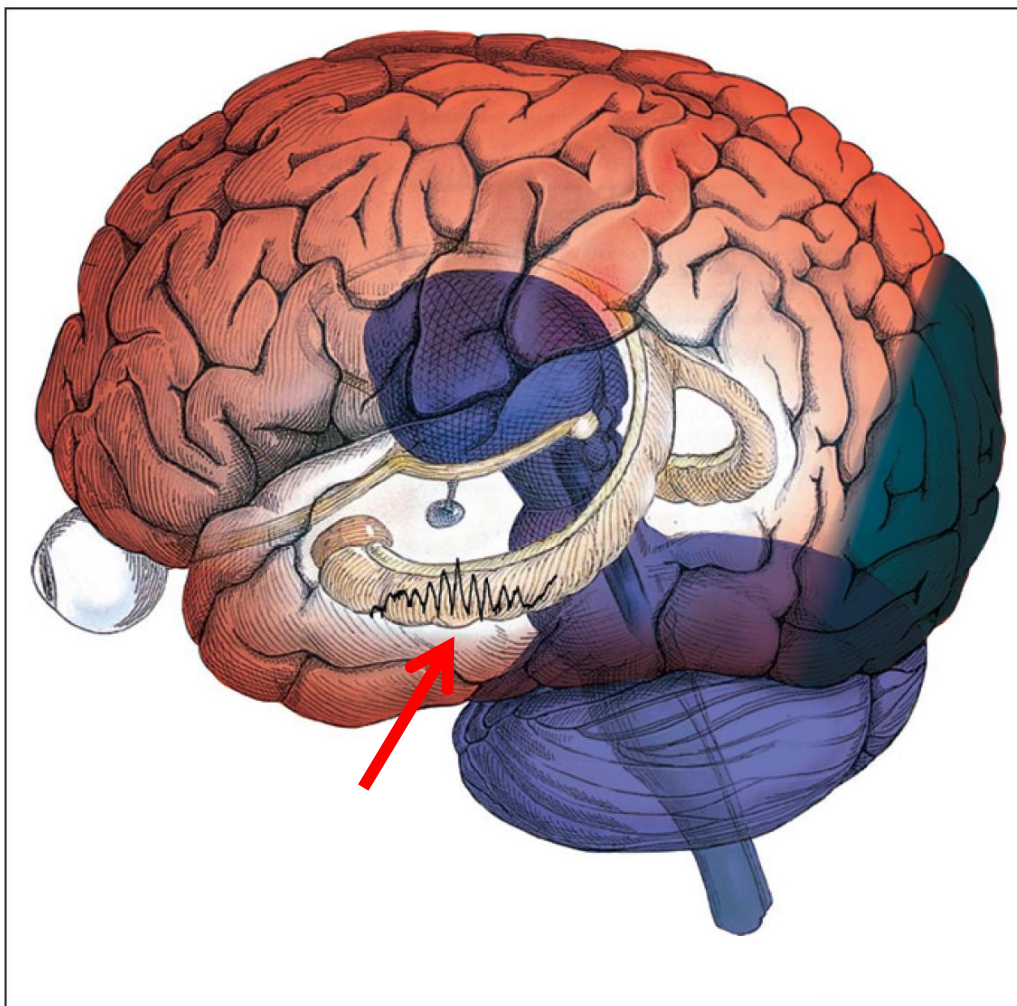
# A hippocampalis komplex (medialis temporalis régió)



- **Explicit (deklaratív) memória**
- **Információszintézis (konvergenciazóna, megahub)**
- **Vizuális-téri-időbeli kogníció (place cells)**
- **Reaktiválódó belső világmodell (intruzív tartalmak, hallucinációk, téveszmék)**

ERC – entorhinalis cortex  
PRC – perirhinalis cortex  
PHC – parahippocampalis cortex  
DG – gyrus dentatus  
S – subiculum  
CA – Cornu Ammonis





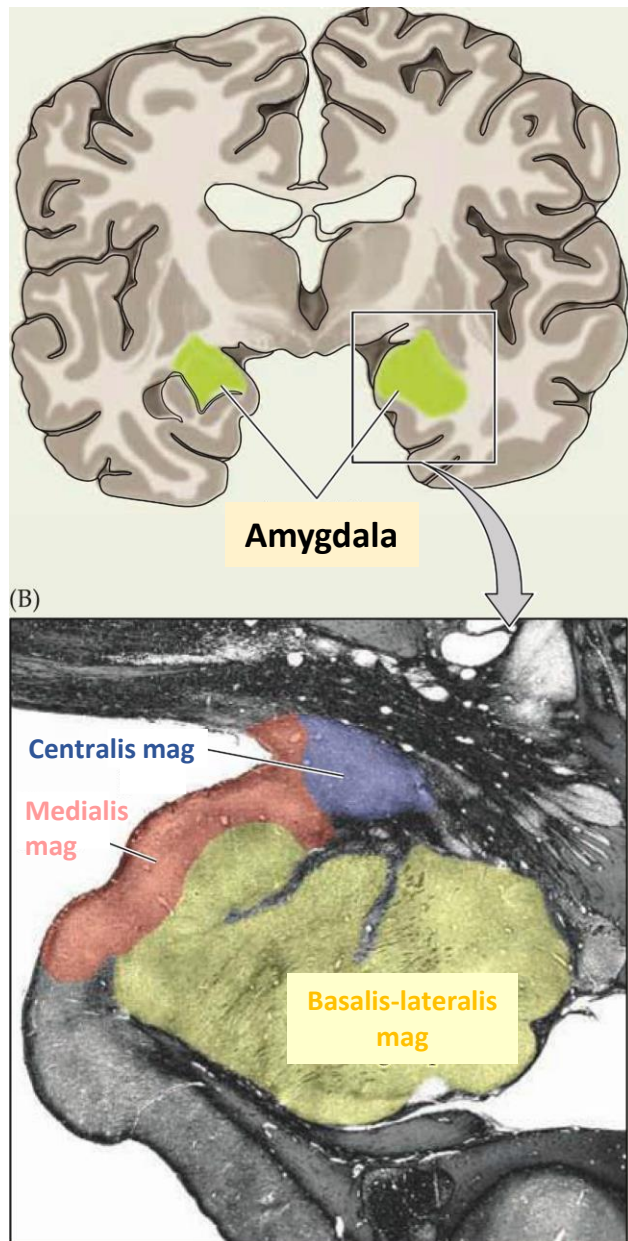
## Hippocampus „sharp wave ripple”:

- Fokozott aktivitás az asszociációs neocortex-ben
- Csökkent kéreg alatti és occipitalis aktivitás



- Memóriakonzolidáció megóvása a szenzoros interferenciától
- Belső világmodell visszajátszása

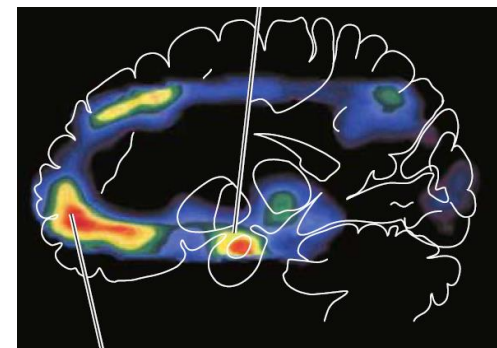
# Az amygdaloid komplex



- A. Kérgi és thalamikus input → **basolateralis** mag
- B. **Centralis** mag → hypothalamus/agytörzs - motoros, vegetatív, endokrin

- Érzelemfelismerés (arcok, szociális jelzések)
- Félelemreakció kondicionálása (asszociatív tanulás)
- **Tudatos érzelmi állapot kialakulása:**
  - Külső vagy belső triggereseemény
  - Amygdala asszociatív tanulás
  - Hippocampus-függő memória
  - PFC munkamemória

**mPFC-amygdala interakció:  
a hangulat-/szorongásos zavarok  
kulcsa**



## II. PFC – striatum (cortico-striato-thalamo-corticalis körök)

Kognitív sémák, motoros programok, affektív impulzusok

Adaptív program végrehajtása (konvergencia a motoros kéregre)

Kompetíció, szelekció, megerősítés






Amygdala

Agytörzs (dopamin)

Striatum

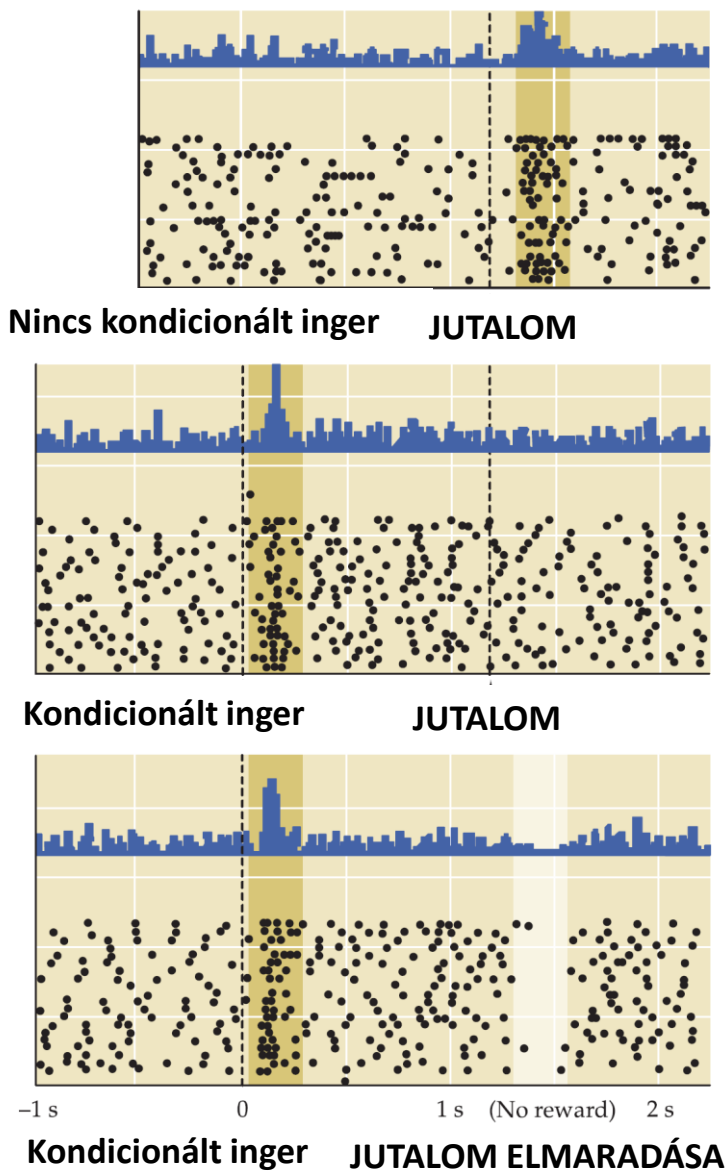
Thalamus

Putamen & pallidum

-  Primer motoros area
-  Supplemter motoros area (SMA)
-  Premotoros area (PMC)
-  Prefrontalis cortex (PFC) (kognitív)
-  Cingulum (affektív)

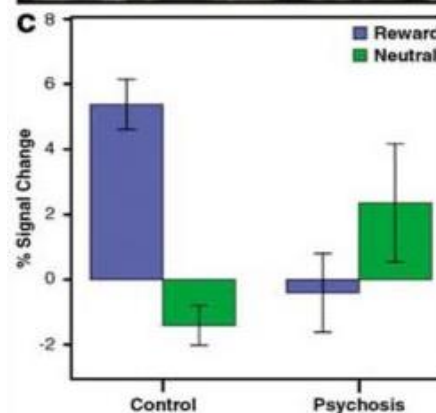
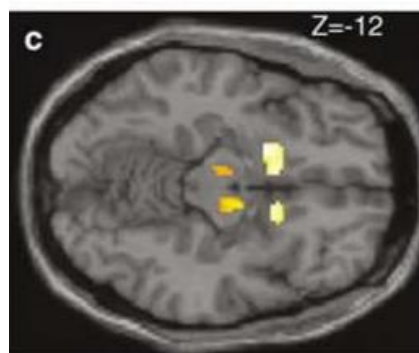
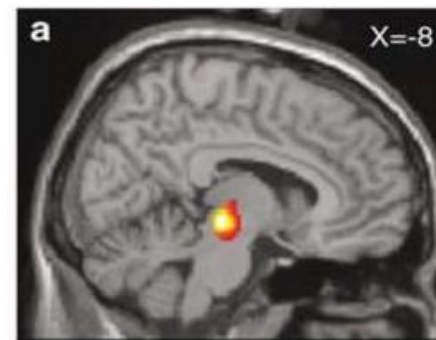
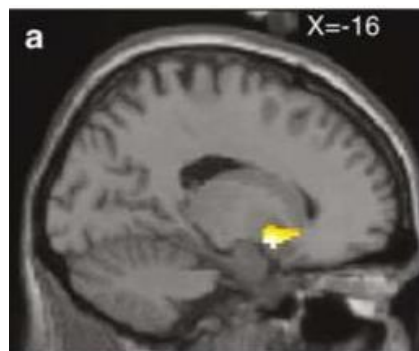
- **Kognitív** (dorsalis PFC – dorsalis striatum/caudatus fej)
- **Motoros** (PMC/SMA – putamen)
- **Affektív** (mPFC/ventralis cingulum – archi-/ventralis striatum (n.accumbens))

# Jutalom-/jelentőségpredikciós hiba: dopamin és a mesolimbikus pálya



Mesencephalon dopaminerg sejtjei (VTA) → ventralis striatum/limbikus rendszer:

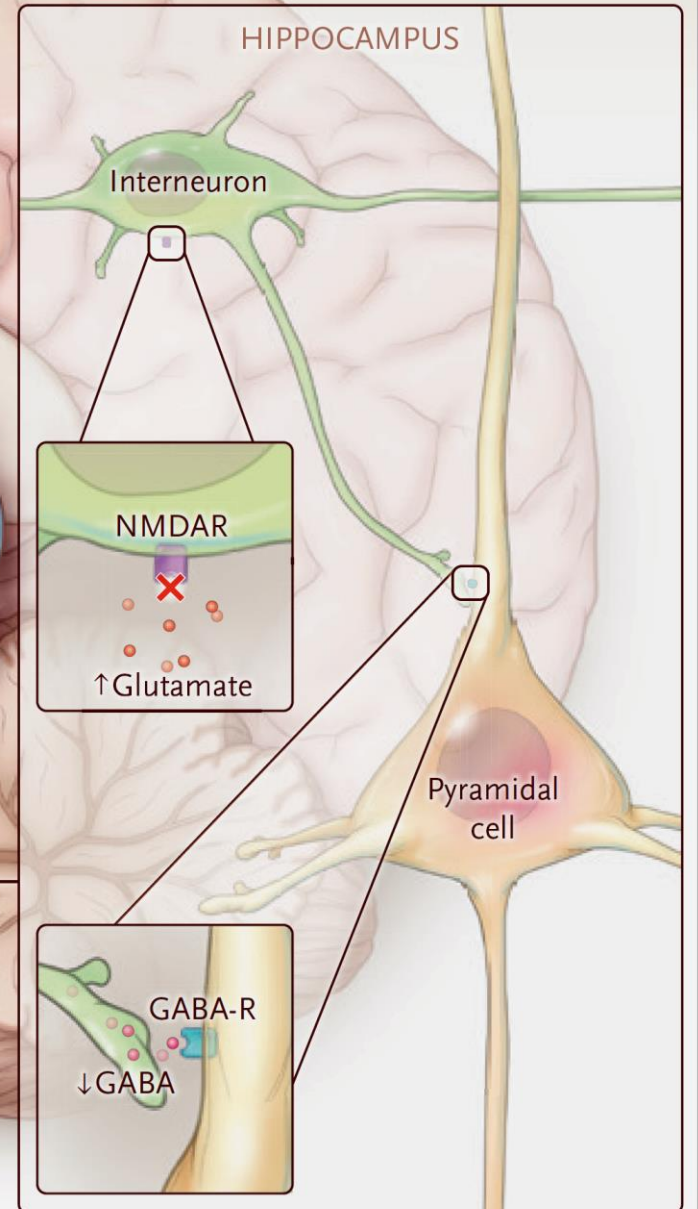
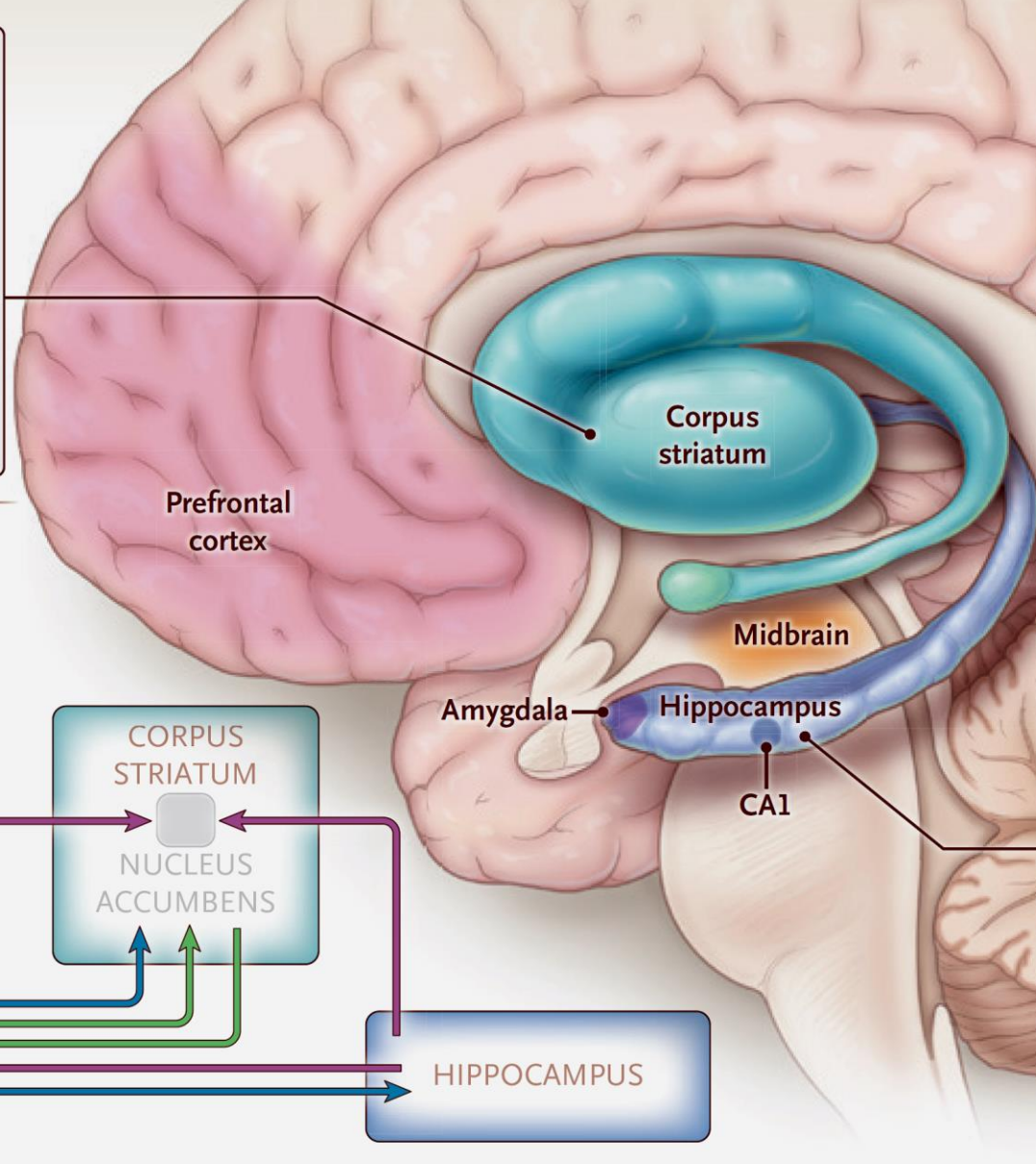
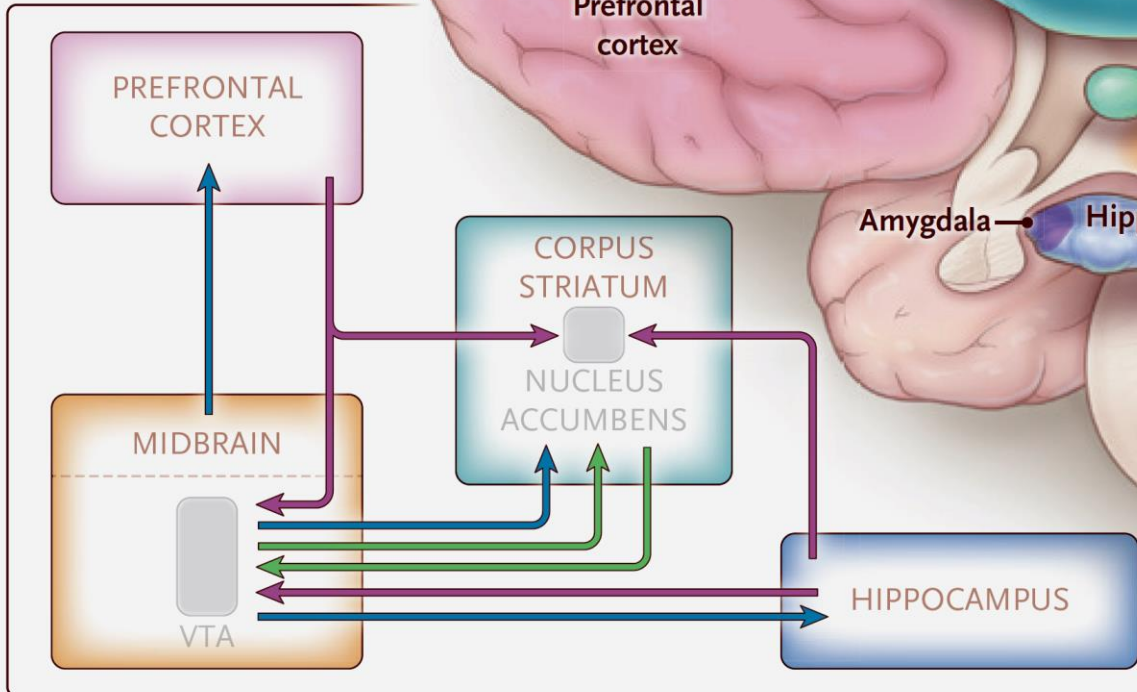
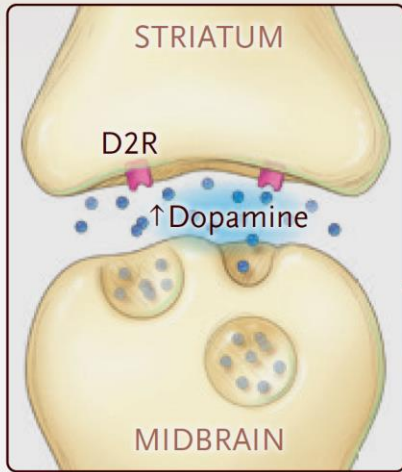
- tüzelés fokozása váratlan jutalomra/újdonságra/jelentős ingerre
- tüzelés fokozása a jutalmat előre jelző kondicionált ingerre
- gátlás, ha a kondicionált inger után elmarad a jutalom



**Pszichózis:**  
VTA ↑ semleges ingerre is →  
kóros jelentőség-  
tulajdonítás →  
téveszme



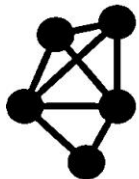
# Pathophysiology of Psychosis



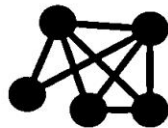
## 4. A humán konnektom

# A humán konnektom és a pszichopatológia

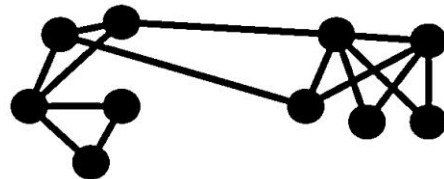
- Koherens funkcionális hálózatok intrinszik agyi konnektivitással és specifikus funkciókkal
- A hálózatokban alacsony frekvenciájú baseline aktivitásfluktuáció van (BOLD, resting state fMRI)
- A hálózatot alkotó anatómiai pályák azonosítása és fejlődése
- Gráfelméleti modellek



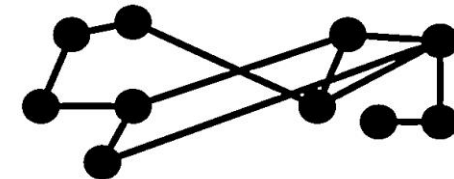
**Fragmentált hálózat**



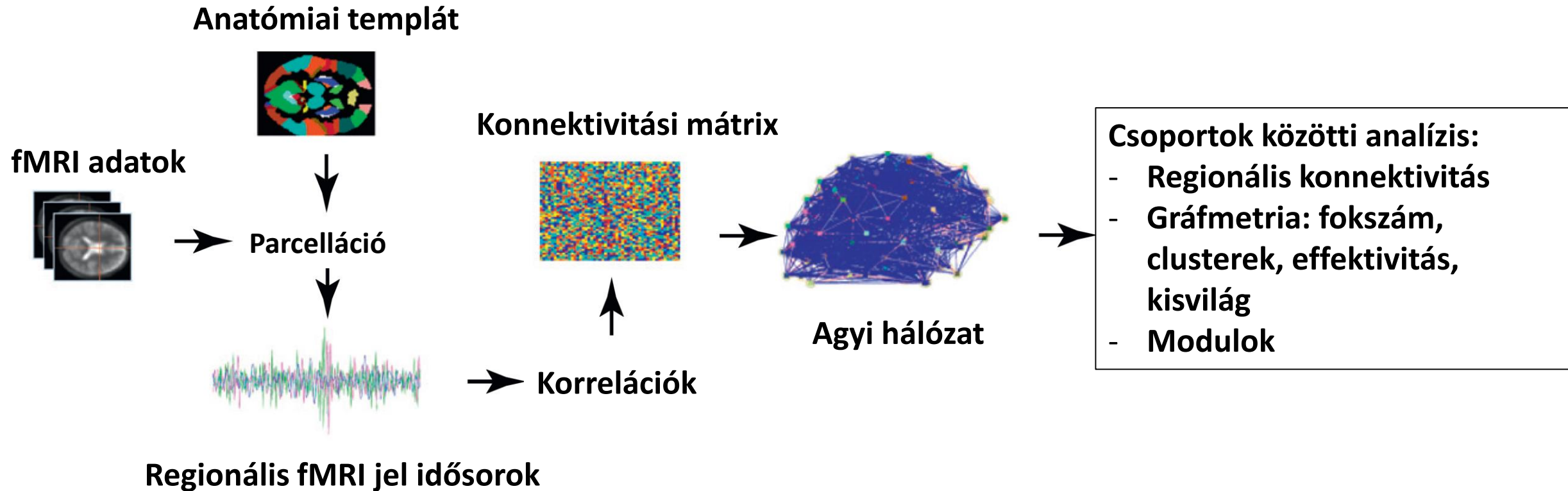
**Kisvilág hálózat (small world)  
Normál agyi szerveződés**



**Dezorganizált hálózat**

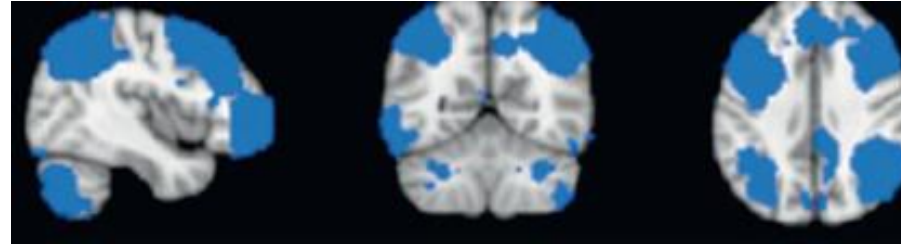


# A humán konnektom feltérképezésének módszertani alapelve



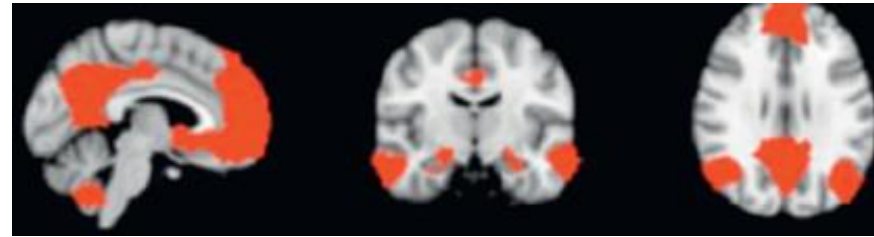
# **A pszichopatológiai tünetek kialakulásában fontos nagy agyi hálózatok**

# Executív hálózat



- Alapja: **DLPFC** – posterior parietalis cortex
- A **központi végrehajtó** neuronális korrelátuma:
  - Információ fenntartása és manipulációja a munkamemóriában
  - Szabályalapú problémamegoldás és döntéshozatal célvezérelt viselkedés alatt
- Érintett kórképek: szkizofrénia, affektív zavarok, autizmus
- Zavar jellege:
  - A csomópontok gyenge intrinszik konnektivitása
  - A hálózaton kívüli agyi területek bekapcsolódása károsodik
  - Abnormális interakció a salience hálózattal (az ingerek jelentőségének felbecslése, figyelem mobilizációja)
  - Abnormális interakció a default hálózattal (introspekció, rumináció)

# Default hálózat

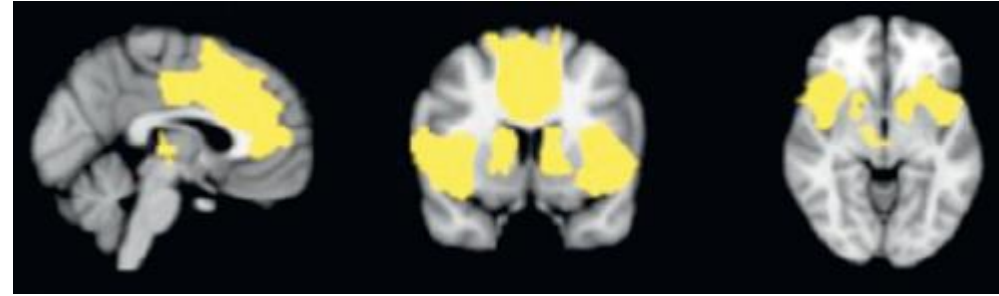


- Alapja: **mPFC**, posterior cingulum, medialis temporalis rendszer, gyrus angularis
- Az **introspektív kogníció:**
  - Menatlizáció, belső gondolkodással kapcsolatos szemantikus információ
  - Autobiografikus emlékezet spontán előhívása
  - Mentális „időutazás” (retrospektív, prospektív), nappali „álmodozás”, elkalandozás
  - Szelf-mások megkülönböztetés
  - Értékalapú döntéshozatal és érzelemszabályozás
- Executiv hálózatot aktiváló feladatok alatt deaktiválódik (antikorrreláció), „nyugalmi” állapotban aktív

- Érintett kórképek:
  - **Depresszió**
    - ventralis mPFC belépése a hálózatba (szelf-központú kogníció, rumináció, automatikus érzelemtelített gondolatok)
  - **Szkizofrénia**
    - súlyos diszkonnectivitás
    - fehérállomány károsodása
    - pszichotikus tünetek (realitástorzítás – külső és belső világ megkülönböztetésének képtelensége)
  - **Autizmus**
    - feladatfüggő deaktiváció és konnectivitás zavara
    - szürkeállománycsökkenés számos ponton
    - mPFC/cingulum hipoaktivitása összefügg a szociális deficittel



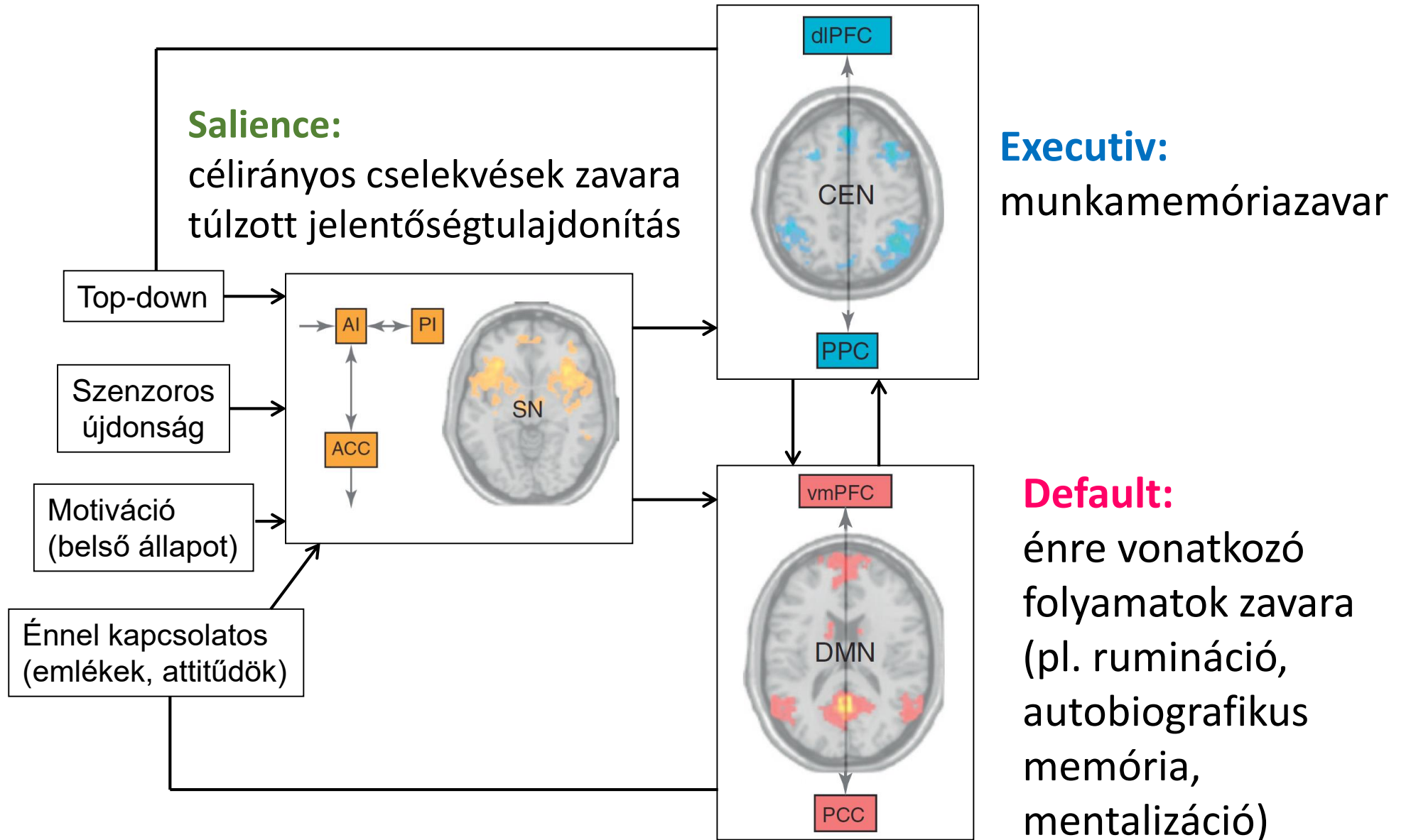
# Salience hálózat



- Alapja: **dorsalis anterior cingulum, fronto-insularis cortex** + amygdala-ventralis striatum-agytörzsi dopamin rendszer
- Funkciója: **jelentőség/újdonosság/jutalmazás**
  - A homeosztázis szempontjából legfontosabb külső vagy belső inger jelentőségének megállapítása
  - Releváns interoceptív-autonóm-affektív információ detektálása, szűrése és integrálása
- Az executiv hálózattal átfedés az aktiváció során

- Érintett kórképek:

- **Pszichózis:** kóros jelentőségtulajdonítás (*salience attribution*: inadekvát fázisos dopamin, fronto-insularis cortex hiperaktivitása) → realitástorzítás, téveszme, hallucináció
- **Depresszió:** csökkent válaszkészség
- **Autizmus:** anterior insula hipoaktivitás (érzelmi kulcsingerekre kisebb reaktivitás, interszubjektív zavar)



**PFC** – prefrontalis cortex (dl – dorsolateralis, vm – ventromedialis), **PPC** – posterior parietalis cortex, **PCC** – posterior cingulum, **AI/PI** – anterior/posterior insula, **ACC** – anterior cingulum

# Következtetések

- **A prefrontalis cortex kiemelt jelentősége a pszichopatológiában**
  - Pszichózisok: III. réteg nagy, asszociációs piramissejtjeinek atrophija
  - GABA-erg interneuronok eltérései (időbeli összehangolás)
  - Monoaminerg moduláció zavara
- **A prefrontalis cortex kapcsolatrendszerei**
  - Medialis temporalis régió (hippocampalis complex)
  - Striatum
  - Funkcionális modulok és körök (mPFC, DLPFC)
- **A körülírt neuronális körökön túl: a konnektom**
  - Executiv, default és salience hálózatok