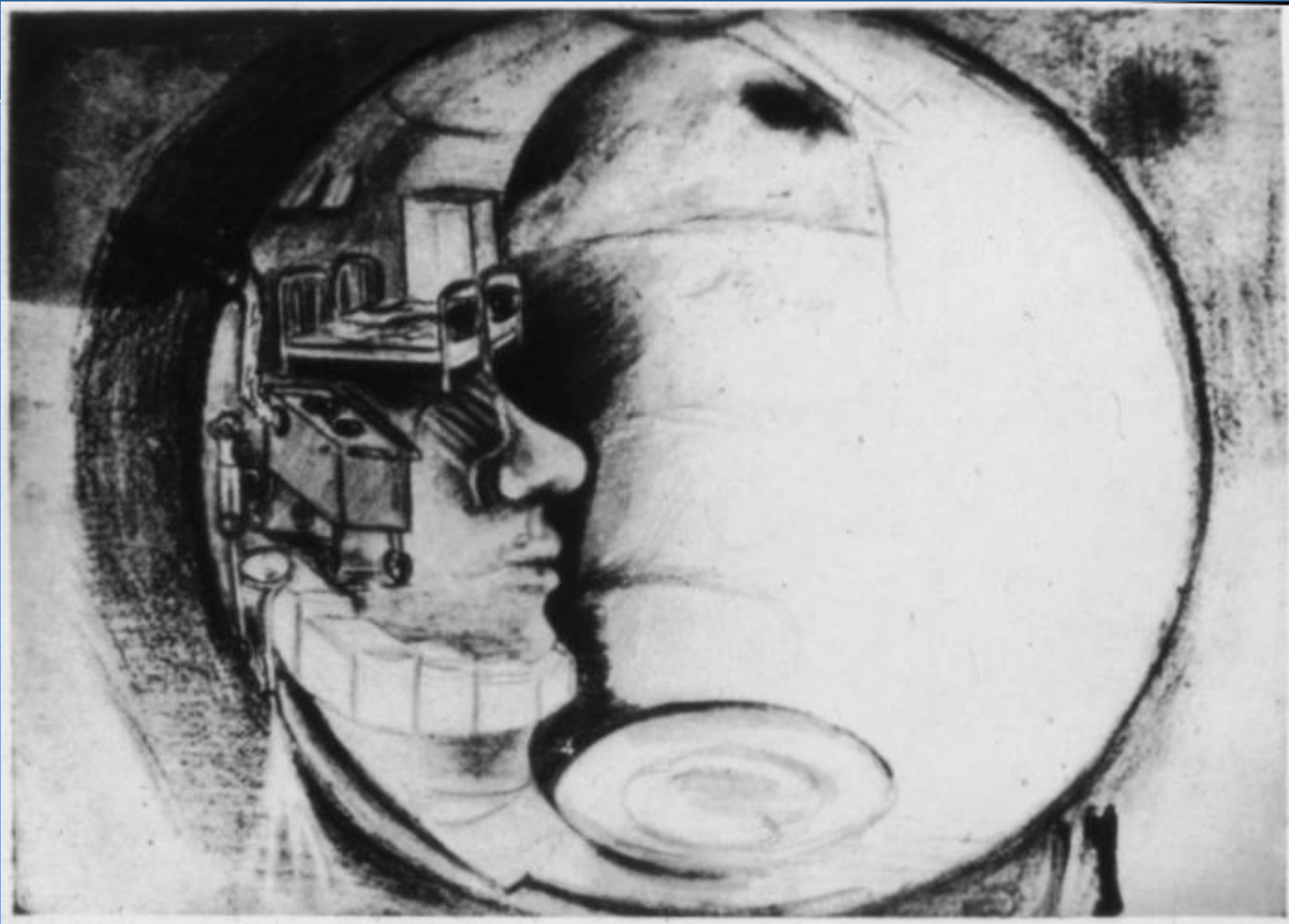


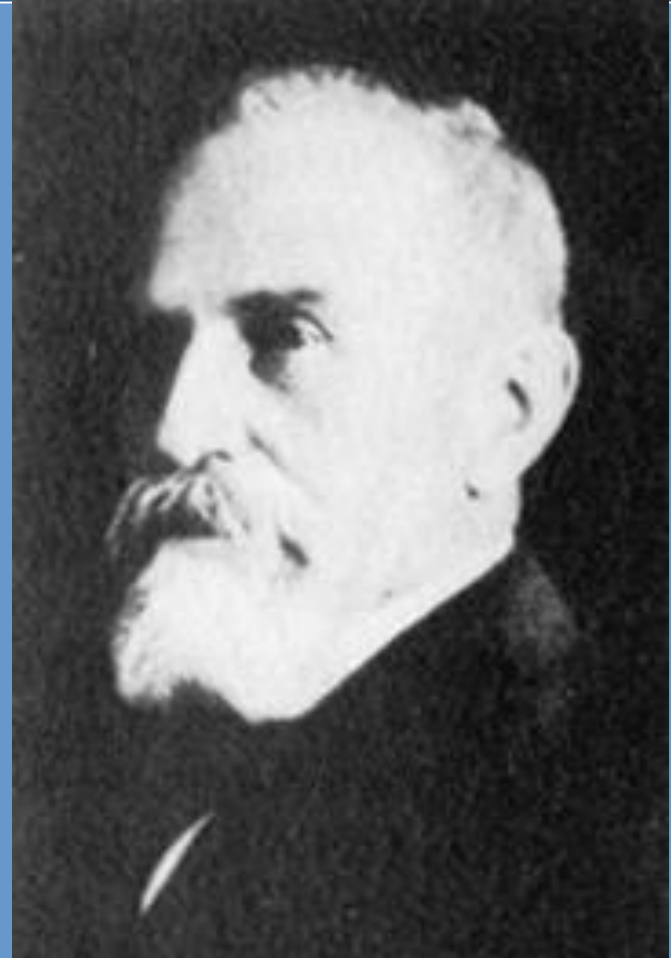
A szkizofrénia etiológiája

Tényi Tamás
Pécsi Tudományegyetem





Kraepelin (1856-1926)



Bleuler (1857-1939)

Klinikai tünetek

LIEBERMANN 1999

Pozitív tünettán

- hallucinációk
- téveszmék
- bizarr magatartás

Kognitív tünetek

- munkamemória zavara
- figyelemzavar
- problémamegoldás zavarai

Negatív tünetek

- motiváció hiánya
- anhedónia
- autisztikus visszahúzódás
- affektív sivárság

Affektív tünetek

- depresszió,
szorongás,
szuicidalitás

„What we know: Findings That Every Theory of Schizophrenia Should Explain” - MacDonald, Schulz, 2009

- A monozigóta ikrek esetében a konkordancia 50 %
- A linkage vizsgálatok a 8p és a 22q azonosítják legmeggyőzőbben ahol a szkizofréniáért felelős gének elhelyezkedhetnek, felelősek lehetnek még más régiók is (1q,2q,3p,5q,11q,13q,14p,20q)
- A betegek tünetmentes hozzátartozói között a kognitív funkciók, elsősorban a kivitelező funkció deficites
- A hozzátartozók között a teljes szürkeállomány és a hippocampus volumenek kismértékben csökkentek
- Több gén összjátéka
- Velocardiofacialis szindrómában magas prevalencia

„What we know: Findings That Every Theory of Schizophrenia Should Explain” - MacDonald, Schulz, 2009

- Számos nem genetikai tényező fokozza a szkizofrénia kialakulásának a valószínűségét
 - migrációs státusz
 - idősebb apa a beteg fogantatásakor
 - Toxoplasma gondii fertőzésre utaló antitestek
 - „prenatális éhezés”
 - cannabis használat
 - szülési komplikációk
 - városban történt nevelkedés
 - téli vagy tavaszi születés

A funkcionális pszichózisok kóreredetével kapcsolatos két modell (Procopio, 2005)

1. Determinisztikus modell

- történetileg eredete: Kraepelin
- lényege: betegségsspecifikus biológiai kóreredet
- klasszikus példa: lebeny szindrómák

2. Probabilisztikus modell

- történetileg eredete: Kretschmer
- lényege: "kockázat modell" - nem specifikus biológiai és pszichológiai rizikó és protektív faktorok összjátéka
- klasszikus példa: patológiás gyászreakció

Idegfejlődési patogenetikai modellek I.

1. determinisztikus modellek

a. Korai idegfejlődési modell

prenatálisan kialakult statikus, nem-progresszív agyfejlődési zavar interakcióba lép a normál érési folyamatokkal

b. Késői idegfejlődési modell

a második évtizedben bekövetkező szinaptikus elimináció pszichózisokban diszfunkcionális

GENETIKA - ENDOFENOTÍPUS - KLINIKAI SZINDRÓMA

Az endofenotípus 5 jellemzője (Gottesman, Gould 2003, Kéri, Janka 2003):

- nozospecifikus
- öröklődik
- remisszióban is észlelhető
- családi halmozódást mutat
- tünetmentes rokonokban is észlelhető

Idegfejlődési patogenetikai modellek II.

2. probabilisztikus modell

- a korai deficiteket valamint a genetikus és epigenetikus markereket **rizikófaktorként** értelmezi
- a premorbid jegyek nem-specifikusak, hanem rizikófaktorok amelyek halmozódhatnak illetve protektív tényezőkkel interakcióba léphetnek (aspecifikus premorbid pszichopatológia, IQ, MPA, ToM)
- Kohorsz vizsgálatok
- Fokozott rizikó vizsgálatok

Idegfejlődési háttérre utal:

1. serdülőkori, fiatal felnőttkori kezdet
2. Képzővizsgálatokkal strukturális és funkcionális eltérések a betegség kitörésekor
3. ezen jelenségek azonban a betegek legalább egy csoportjában progrediálnak (Steen et al, 2006) – neuroprogresszív komponens
4. premorbid intellektuális deficitek (alacsonyabb IQ)
5. premorbid affektív és motoros jegyek ("home movies,,)
6. neuropatológiai jellegzetességek - migrációs zavarra utaló jegyek, gliózis hiánya

Pszichológiai szempontok

A funkcionális pszichózisok kóreredete alapvetően genetikai-biológiai meghatározottságú

DE:

1. A gyermek-szülő interakció módosíthatja a betegség súlyosságát (Volkan, 1994, Copenhagen High Risk Study, Schiffman, 2002)
2. Read, Ross, Van Os, 2003, 2005, Bendall, 2008: traumagén idegfejlődési modell
3. Expressed Emotion és relapszusok összefüggése

Neurotranszmisszió zavarai schizophreniában I.

Glutamát hipotézis (Egan, Hyde, 2000)

- phencyclidine, ketamin (glutamát antagonisták) teljes schizophrenia fenomenológiát eredményez (negatív és kognitív tünetek egyaránt)
- postmortem vizsgálatok glutaminerg hypofunkcionalitást mutattak ki
- a glutamát glutaminból szintetizálódik az agyban, 4 receptora ismert
- a schizophrenia szempontjából legjelentősebb az NMDA receptor
- a glutamát hatást fejt ki a dopamin metabolizmusra
- a glutamát metabolizmus jelentős szerepet játszik szinaptikus nyelésben (Keshevan, 1997)

Neurotranszmisszió zavarai schizophreniában II.

Szerotonin diszreguláció

- LSD - pszichózis és schizophrenia - azonosságok és különbségek
- posztmortem adat szerint prefrontalis corticalis receptorszám különbségek vannak schizophreniában
- a putamenben és a globus pallidumban magasabb szerotonin szintek
- a szerotonin és dopamin antagonistá atípusos szerek hatékonyak a schizophrenia valamennyi tünettani nyálábjára (clozapin, olanzapin, risperidon, ziprazidon)
- a szerotonin antagonizmus csökkenti a D2 antagonizmussal összefüggő mellékhatásokat
- az anyát érő toxikus hatások hosszutávú effektust fejtenek ki a szerotonin metabolizmusra (idegfejlődési koncepció) - Egan, Hyde, 2000

Neurotranszmisszió zavarai schizophreniában III.

A dopamin diszreguláció hipotézise

- mezolimbikus dopamin túlsúly - pozitív tünetek (Richelson, 1999)
- prefrontalis dopamin hiány - negatív és kognitív tünetek (Richelson, 1999)
- D1 - D5 receptorok
- a prefrontalis hypodopaminergia excesszív dopamin kiáramlást eredményezhet subcorticálisan - prodromális lappangó tünetek akut pszichózis !!!
- D2 antagonisták szereke - antipszichotikus effektus
- dopamin agonisták pszichózist provokálnak (amfetamin DE : itt nincs negatív és kognitív zavar, csak hosszabb abúzus után alakul ki pszichózis)

Dopamin diszreguláció klinikuma

- Weinberger diszkonnekciós modellje
- Schneideri tünettán (hyperdopaminerg status)
- negatív és kognitív tünetek (hypodopaminerg)

Betegségbelátás hiánya szkizofréniában

- Elérheti a 60%-ot is szkizofréniában
- Szomatikus betegségeik és betegtársaik tüneteinek vonatkozásában megtartott!
- 3 dimenzióban, más-más szintű lehet :
 - a. a saját betegség felismerése
 - b. a kezeléssel való együttműködés
 - c. a tünetek patológiásként minősítése

Betegségtudat hiánya és anosognosia (Amador,2007)

- A relapszusok meghatározó oka az együttműködés teljes vagy részleges hiánya
- A részleges együttműködés okai(Llorca,2008)
 - beteggel kapcsolatos okok(anosognosia)
 - kezeléssel kapcsolatos okok(mellékhatások)
 - környezeti okok(terápiás kapcsolat, támogató család hiánya)

Anozognózia



Joseph Babinski



Jean Lhermitte

Betegségbelátás hiánya ~ ANOZOGNÓZIA

- Nem a betegség „tagadása”: a beteg nem **hibáztatható**
- A **belátás** foka és a **tünetek** súlyossága két **független** faktor

ANOZOGNÓZIA - modell

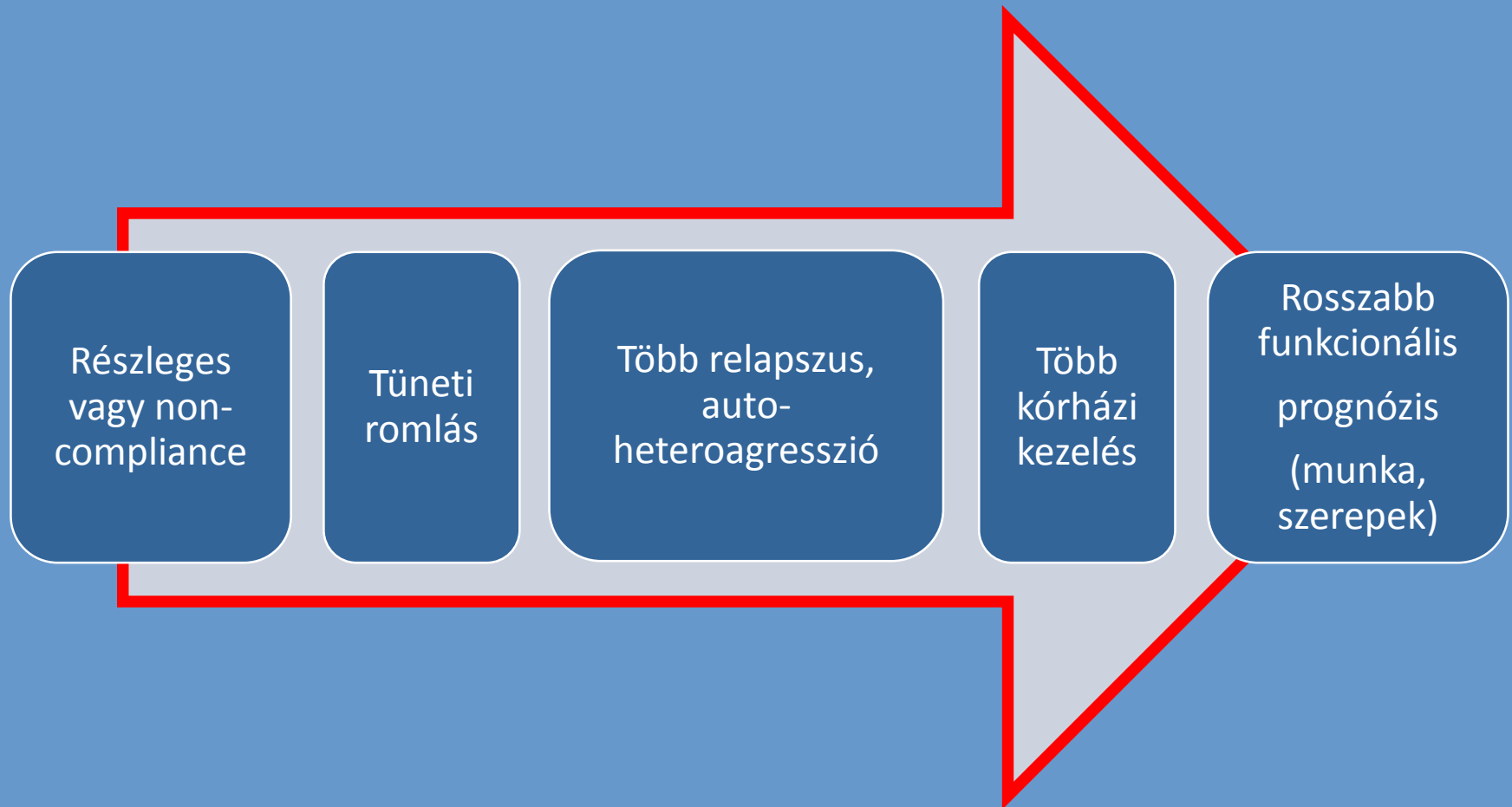
- A belátás hiánya a betegek felében remisszióban is észlelhető **vonásmarker** és *nem* a tünettannal összefüggő *állapotmarker*
- *Frontális lebeny* diszfunkcionalitással mutat összefüggést

ANOZOGNÓZIA:

a betegségbelátás hiányának hasonlósága a neurológiai károsodásokban és szkizofréniában

- Nincs vagy hiányos a belátás a zavarra
- A valós, ellentmondó tények ellenére is fennáll
- Gyakori a konfabuláció – vagy nem logikus magyarázat – téveszme
- Látszólag magyarázhatatlan készletelés az önkép bizonyítására: „Nem vagyok beteg”

ANOZOGNÓZIA: következmények



Köszönöm a figyelmet!!!