

A megerősítéses tanulás szerepe a szkizofrénia, a Parkinson-kór és a normál személyiségvariánsok megértésében

Doktori tézisek

Dr. Balogné Dr. Somlai Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kéri Szabolcs D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Purebl György, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Tényi Tamás, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Kovács Tibor D.Sc., egyetemi docens

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Németh Dezső Ph.D., egyetemi docens

Dr. Pilling János Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2016

1. Bevezetés

A megerősítéssel tanulás egyike azoknak az alapeljárásoknak, amelyeket a behaviorizmus úttörői megalkottak. Két alapvető típusát különböztethetjük meg. Az elsőben a vizsgálati személy bináris döntési feladatot hajt végre (A vagy B), amelyben például vizuális formák kategóriákba sorolását kell megoldani. A viselkedés kezdetben „próba-szerencse” alapú, majd a jutalmazott, helyes döntések megerősítődnek, a büntetett (pl. pontvesztés) válaszok pedig kioltódnak.

A második típus a klasszikus Pavlov-féle kondicionálásra épül. A résztvevőknek egy automatikus feladatot kell végrehajtani (pl. egyszerű reakcióidő gombnyomással egy vizuális célinger feltűnésekor). A célinger kondicionált ingerek előzik meg (pl. eltérő színű és formájú ingerek), amelyek közül egyesek jutalmat jeleznek előre (K+), mások pedig irrelevánsak (K-). K+ ingerek megjelenésekor a vizsgálati személyek gyorsabban válaszolnak, valamint a K+ ingerek jutalom-predikciós értékét tudatosan is detektálják. Ez az adaptív kiugrás jelensége. Érdekes módon egy bizonyos fokú válaszerősödés K- esetén is megjelenik, annak ellenére,

hogy itt nincs jutalompredickió. Ez az önkényes és helytelen tanulást aberráns kiugrásnak nevezzük.

Az aberráns kiugrás megerősödése a pszichózis neurokognitív magyarázatainak egyik vezető elmélete, feltételezve, hogy a viselkedés szempontjából irreleváns külső és belső ingerek abnormális súlyozása a szkizofréniában és egyéb pszichotikus zavarokban a hallucinációk, téveszmék és a viselkedési dezintegráció alapját képezik. A neurokémiai és neuroanatómiai alapokat a ventrális striátumban fázisosan felszabaduló dopamin, valamint a prefrontális kéreg (top-down kontroll) és a hippocampus (kontextus-függő moduláció) zavara képezi.

Nem ismert azonban, hogy a megerősítéses tanulás milyen összefüggésben áll a pszichoszociális funkciókkal szkizofréniában, valamint, hogy a Parkinson-kórban (PK) alkalmazott dopaminerg kezelés hogyan befolyásolja az adaptív és aberráns kiugrást. Fontos kérdés továbbá, hogy egészséges személyek körében kimutatható-e aberráns kiugrás és ez milyen kapcsolatot mutat a szubklinikai pszichózis-szerű tapasztalatokkal és a szkizotípiás jegyekkel.

2. Célkitűzések

1. Vizsgálatuk a megerősítéses tanulás (jutalom/büntetés tanulás) és a pszichoszociális funkciók szintjét szkizofréniában.
2. Vizsgáltuk az adaptív és aberráns kiugrás alakulását PK-ban dopamin agonista kezelés előtt és 12 hét elteltével. Kérdésünk volt továbbá, hogy a kezelés alatt megjelennek-e szubklinikai pszichózis-szerű tünetek, és ezek hogyan kapcsolódnak az aberráns kiugráshoz.
3. Bőrgalván-reflex mérésével egy klasszikus averzív kondicionálási paradigmával vizsgálatuk, hogy a K- válasz (aberráns kiugrás) milyen mértékű egészséges személyeknél, és hogy kapcsolódik-e a pszichózis-szerű élményekhez és a szkizotípiás jegyekhez.

3. Módszerek

3.1. Résztvevők

Két klinikai populációt teszteltünk: szkizofrénia (n=40, átlagos életkor: 36,5 év, SD=10.0) és PK (n=20, átlagos életkor: 46.3 év, SD=7.9). A PK betegeket két alkalommal vizsgálatuk. Alapállapotban a betegek nem szedtek gyógyszert (közvetlenül a diagnózis megszületése után időpont), majd 12 hétig dopamin agonistákat (pramipexole és ropinirole) kaptak. A 12 hetes követési időszak után a vizsgálatokat megismételtük. Az 1. Táblázat a klinikai skálákat és a diagnosztikus eszközöket mutatja. Mindkét klinikai mintához korban, nemben és iskolázottságban illesztett kontrollcsoportot vontunk be. A harmadik vizsgálatban 100 egészséges személy vett részt (átlagos életkor: 36.8 év, SD=13.9).

A vizsgálatokat az illetékes etikai bizottságok (Semmelweis Egyetem és Szegedi Tudományegyetem) engedélyezték. A vizsgálat résztvevői írásos hozzájárulást adtak. A vizsgálatokat a Helsinkii Deklaráció alapelvei szerint hajtottuk végre.

1. táblázat A vizsgálatokban használt klinikai skálák

Skála/diagnosztikus eszköz	Funkció
Mini-Nemzetközi Neuropszichiátriai Interjú	DSM-IV diagnózis
Globális Funkciók Skálája (GFS)	Általános pszichoszociális funkciók
Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PNSzS)	A szkizofrénia klinikai tünetei
Egyesült Királysági Parkinson-kór Társaság Agybankjának Diagnosztikus Kritériumai	A PK diagnózisa
Egységes Parkinson-kór Skála (EPS)	A PK klinikai tünetei
Hamilton Depresszió/Szorongás Skála	Depresszió/szorongás súlyossága
Young Mánia Skála	A mániás tünetek súlyossága
Oxford-Liverpool Érzések és Tapasztalások Skála (OLÉT)	Szkizotípiás vonások és pszichózis-szerű tapasztalások
Temperamentum Skála - Memphis, Pisa, Párizs és San Diego (TS-MPPSD)	Affektív temperamentum-vonások

3.2. Kognitív feladatok

3.2.1. Megerősítéses (jutalom/büntetés) kategóriatanulás

A vizsgálati személyek négy közül egy absztrakt színes formát láttak (S1-S4) egy számítógép képernyőjén. Az inger bemutatását követően dönteniük kellett, hogy az az A-kategóriába (S1 és S3 80%-os valószínűséggel) vagy a B-kategóriába (S2 and S4 80%-os valószínűséggel) tartozott-e. Minden döntést visszajelzés követett (jutalom – pontnyereség, büntetés – pontveszteség).

3.2.2. Kiugrás attribúciós teszt

A feladat során egy gombot kellett megnyomni a lehető leggyorsabban egy célinger (fekete négyzet) megjelenése után. A célingert kondicionális ingerek előzték meg (színes körök), amelyek előre jelezték a választ követő jutalmat (pontnyereség). A képernyőn megjelenő események sorrendje a következő volt: (i) fixációs kereszt (1 sec), (ii) kondicionált ingerek egészen a fázis végéig, (iii) üres intervallum (0,5-1,5 sec), (iv) célinger.

3.2.3. Bőrgalván-válasz kondicionálása

A feltétlen alarmírozó inger egy erős hang volt (városi háttérzajban megjelenő autóduda, 800 msec időtartammal). A hang toleranciakalibrálása 40 dB-ből kezdődött, 5 dB-es emelkedő lépcsőkkel. A kondicionált ingerek (színes körök) 50%-ban jelentek meg (1 sec) a parciális megerősítési séma szerint. A két inger közötti intervallum 5 sec volt, a kísérleti események közötti idő 9 sec volt.

4. Eredmények

1. A jutalom- és büntetéstanulási teljesítmény korrelált a GFS pontszámmal a szkizofrén betegek csoportjában. Amikor más potenciális prediktorokat is involváltunk az általános lineáris modellben, csak a GFS pontszám maradt szignifikáns ($p=0.008$, $R^2=0.17$).

2. A dopamin agonisták serkentették a reakcióidőt (implicit kiugrás) és a szubjektív jutalompredikciós értékelést a vizuális-analóg skálán (explicit kiugrás). A hatás adaptív és aberráns kiugrás esetén is mérhető volt ($p<0.01$, PK gyógyszermentes alap vs. kezelt követés, Tukey-teszt).

3. PK-ban a dopamin agonistákra adott válaszgyorsulás és szubjektív értékelés az irreleváns ingerekre korrelált az OLÉT szokatlan tapasztalások alskálájával (reakcióidő: $r=-0.65$, $p<0.005$; szubjektív értékelés: $r=0.57$, $p<0.05$). Releváns, a jutalmat valóban előre jelző ingereknél nem találtunk ilyen korrelációt, illetve a mániás tünetek sem korreláltak a fenti mutatókkal ($r<0.1$).

4. Egészséges személyeknél a releváns ingerek által kiváltott bőrgalván-reakciók prediktorai voltak: OLÉT

introvertált anhedonia ($b^*=-0.33$, $p<0.001$) és szokatlan tapasztalások ($b^*=-0.44$, $p<0.001$).

5. Ugyanebben a populációban az irreleváns ingerekhez kapcsolódó válaszok prediktorai: IQ ($b^*=-0.19$, $p<0.05$) és OLÉT szokatlan tapasztalások ($b^*=0.31$, $p<0.05$; teljes modell: $p<0.01$, $R^2=0.18$).

5. Következtetések

Eredményeink szerint szkizofréniában a megerősítéses tanulás legerősebb prediktora az általános pszichoszociális funkciók szintje, amely meghaladja a klinikai tüneteket is. A tanulási teljesítmény tekintetében a betegek nagyfokú heterogenitást mutatnak.

A dopamin agonisták kondicionált ingerek esetében gyorsabb reakcióidőt és magasabb szubjektív jutalompredikciós értékelést váltanak ki PK-ban. Érdekes módon hasonló, bár kisebb mértékű jelenség volt megfigyelhető az irreleváns ingerek esetében is, ami az aberráns kiugrás jelzője. Az aberráns kiugrás magasabb pszichózis-szerű élményekkel és tapasztalásokkal társult (perceptuális disztorziók, mágikus gondolkodás, suspiciositas).

Az aberráns kiugrás az egészséges populációan is kimutatható, hasonlóképpen bár sokkal kisebb mértékben, mint szkizofréniában és dopamin agonistákkal kezelt PK-ban. Ez kapcsolatban áll a mindennapi életben előforduló pszichózis-szerű benyomásokkal és szkizotípiás vonásokkal.

Az eredmények felhívják a figyelmet a pszichoszociális funkciók rehabilitációjának fontosságára, beleértve a kognitív remediációt szkizofréniában. Továbbá, a PK terápiája során érdemes klinikai figyelmet szentelni a szubklinikus pszichózis-szerű élmények megjelenésének, amely előre jelezheti a klinikai pszichózis kibontakozását.

6. A saját közlemények jegyzéke

A tézishoz kapcsolódó közlemények

Somlai Z, Moustafa AA, Kéri S, Myers CE, Gluck MA. (2011) General functioning predicts reward and punishment learning in schizophrenia. *Schizophr Res*, 127: 131-136.

Nagy H, Levy-Gigi E, **Somlai Z**, Takáts A, Bereczki D, Kéri S. (2012) The effect of dopamine agonists on adaptive and aberrant salience in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 37: 950-958.

Balog Z, **Somlai Z**, Kéri S. (2013) Aversive conditioning, schizotypy, and affective temperament in the framework of the salience hypothesis. *Pers Individ Diff*, 54: 109-112.

A tézishoz direkt módon nem kapcsolódó közlemények

Moustafa AA, Kéri S, **Somlai Z**, Balsdon T, Frydecka D,

Misiak B, White C. (2015) Drift diffusion model of reward and punishment learning in schizophrenia: Modeling and experimental data. *Behav Brain Res*, 291: 147-154.