

**SEMMELWEIS EGYETEM**  
**DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**2621.**

**MAROSI CSILLA**

**Pszichiátria**  
című program

Programvezető: Dr. Réthelyi János, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Csukly Gábor, egyetemi adjunktus

# **A vizuális percepció és érzelemfelismerés elektrofiziológiai vizsgálata szkizofréniában**

Doktori értekezés

**Dr. Marosi Csilla**

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Csukly Gábor Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Hernádi István, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Szalárdy Orsolya, Ph.D., egyetemi kutató

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Túry Ferenc Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Balázs Judit Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Purebl György Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2021

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	5
Ábrák és táblázatok jegyzéke .....	8
1. Bevezetés.....	9
1.1. Szociális kogníció szkizofréniában.....	11
1.2. A szociális percepció és a szociális kogníció neurobiológiai korrelátumai.....	15
1.2.1. Humán vizuális rendszer .....	15
1.2.2. Objektumfelismerés .....	19
1.2.3. A szociális agy: arcészlelés és érzelemfeldolgozás .....	20
1.2.4. Az érzelemfelismerés zavara szkizofréniában.....	23
1.3. A korai vizuális percepcióhoz, az arc- és az érzelemfelismeréshez köthető elektrofiziológiai vizsgálatok .....	26
1.3.1. Korai vizuális percepció elektrofiziológiai vizsgálata.....	26
1.3.2. Az arc- és érzelemfelismerés elektrofiziológiai korrelátumai .....	30
1.4. A korai vizuális percepció és a magasabb szintű kognitív funkciók zavarainak összefüggése a bottom-up modell értelmezésében .....	39
2. Célkitűzések .....	43
3. Módszer.....	45
3.1. Etikai engedély .....	45
3.2. Vizsgálati minta .....	45
3.3. Eszközök és a vizsgálat menete .....	47
3.3.1. A vizuális-paradigma.....	48
3.3.2. Az arc-, nem-arc-paradigma .....	49

3.3.3. Az érzelemfelismerés-paradigma .....	50
3.4. EEG elvezetés és feldolgozás .....	51
3.5. Statisztikai elemzés .....	54
4. Eredmények.....	56
4.1. Viselkedéses vizsgálat eredménye.....	56
4.2. Théta-szinkronizáció csoportok közötti összehasonlítása a vizuális-paradigmában .....	56
4.3. Théta-szinkronizáció csoportok közötti összehasonlítása az arc-, nem-arc-paradigmában.....	58
4.4. Théta-szinkronizáció csoportok közötti összehasonlítása az érzelemfelismerés-paradigmában.....	60
4.5. Korrelációs vizsgálatok .....	61
4.5.1. Théta szinkronizáció összefüggése a vizuális-paradigmában és az arc-, nem-arc-paradigmában .....	61
4.5.2. Théta szinkronizáció összefüggése a vizuális-paradigmában és az érzelemfelismerés-paradigmában .....	62
4.5.3. Théta szinkronizáció összefüggése az arc-, nem-arc-paradigmában és az érzelemfelismerés-paradigmában .....	62
4.5.4.éta szinkronizáció összefüggése a viselkedéses vizsgálat eredményeivel	62
4.5.5. Klinikai változókkal való összefüggés .....	63
5. Megbeszélés .....	64
6. Következtetések.....	73
7. Összefoglalás.....	74
8. Summary.....	74
9. Irodalomjegyzék .....	76

10. Saját publikációk jegyzéke .....	100
10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemény .....	100
10.2. A disszertációtól független közlemény.....	100
11. Köszönetnyilvánítás.....	101

## Rövidítések jegyzéke

ACC: elülső cinguláris kéreg (Anterior Cingular Cortex)

ANOVA: varianciaanalízis (Analysis of variance)

cpd: ciklus/fok (cycle per degree)

CPZ: klórpromazin (chlorpromazine)

DLPFC: dorzolaterális prefrontális kortex (Dorsolateral Prefrontal Cortex)

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition

EEG: elektroencefalográfia (electroencephalography)

EOG: elektrookulogram

ERP: eseményhez kötött kiváltott potenciál (Event Related Potential)

ERS: eseményhez kötött szinkronizáció (Event Related Synchronization)

ERSP: eseményhez kötött spektrális perturbáció (Event Related Spectral Perturbation)

dB: decibel

DMN: nyugalmi hálózat (Default Mode Network)

fMRI: funkcionális mágnesesrezonancia-képképzés (functional Magnetic Resonance Imaging)

GABA: gamma-aminovajsav

HC: egészséges kontroll (Healthy Control)

HSF: magas térbeli frekvencia (High Spatial Frequency)

KDEF: Karolinska Directed Emotional Faces

LSF: alacsony térbeli frekvencia (Low Spatial Frequency)

LOC: laterális okcipitális kéreg (Lateral Occipital Cortex)

MATRICES: Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

MEG: magnetoencefalogram

mPFC: mediális prefrontális kéreg (Medial Prefrontal Cortex)

ms: ezredmásodperc (millisecundum)

NGL: nucleus geniculatus laterális (nucleus geniculátus laterális)

NIMH: National Institute of Mental Health

NMDA: N-methyl-D-aszpartát

n.s.: nem szignifikáns

OFC: orbitofrontális kéreg (Orbitofrontal Cortex)

PCP: fenciklidin

PET: pozitronemissziós tomográfia

PANSS: Pozitív és negatív tünetek skálája (Positive and Negative Symptoms Scale)

PFC: prefrontális kortex (Prefrontal Cortex)

ROI: vizsgált régió (Region of Interest)

SCH: szkizofrénia

SCL-90-R: Symptom Checklist 90 Revised version

SD: standard deviáció (Standard Deviation)

sLORETA: forráslokalizációs elemzés (standardized low-resolution brain electromagnetic tomography)

SSVEP: állandó állapotú vizuális kiváltott válaszok (Stady-state Visual Evoked Potential)

STS: sulcus temporális superior (Sulcus Temporalis Superior)

ToM: mentalizáció, Theory of Mind

V1: elsődleges vizuális kéreg

V2: másodlagos vizuális kéreg

V3: harmadik vizuális komplex

V4: negyedik vizuális komplex

VEP: vizuális kiváltott válasz (Visual Evoked Potential)

VLPFC: ventrolaterális prefrontális kéreg (Ventrolateral Prefrontal Cortex)

VMPFC: ventromediális prefrontális kéreg (Ventromedial Prefrontal Cortex)

VTC: ventrális temporális kéreg (Ventral Temporal Cortex)



## Ábrák és táblázatok jegyzéke

### Ábrajegyzék:

1. ábra: A humán vizuális rendszer felépítése (saját ábra, Bortolon nyomán) .....	15
2. ábra: Alacsony frekvenciájú (low spatial frequency, LSF)- (0.8 ciklus/fok) és magas frekvenciájú (high spatial frequency, HSF)- (5.0 ciklus/fok) Gábor-foltok .....	48
3. ábra: A vizuális paradigma sematikus elrendezése .....	49
4. ábra: Az arc- nem-arc-paradigma sematikus elrendezése .....	50
5. ábra: Az érzelemfelismerés-paradigma sematikus elrendezése.....	51
6. ábra: A 128+2 elektróda és az általunk meghatározott 5 vizsgálati régió (ROI, regions of interest) elhelyezkedése.....	53
7. ábra: A théta ERSP skalpra vetített topográfiai ábrázolása a vizuális paradigmában.	57
8. ábra: A théta ERSP összehasonlítása a két vizsgálati csoportban. ....	58
9. ábra: A théta ERSP skalpra vetített topográfiai ábrázolása az arc-, nem-arc-paradigmában.....	59
10. ábra: A théta ERSP skalpra vetített topográfiai ábrázolása az érzelemfelismerés paradigmában.....	61

### Táblázatjegyzék:

1. táblázat: A magnocelluláris és a parvocelluláris rendszer összehasonlítása.....	18
2. táblázat: A vizsgálati résztvevők demográfiai adatai és a páciensek főbb klinikai jellemzői. ....	47
3. táblázat: Érzelemfelismerési feladat felismerési rátái (átlag (SD)) .....	56

## 1. Bevezetés

A szkizofrénia intenzíven kutatott, komplex, heterogén mentális betegség, amelyet változatos pszichopathológia jellemez. Kezelése nem csak a pszichotikus tünetek javulását célozza meg, hanem klinikai, pszichológia és szociális szempontok széles körét is, mely hozzájárul az oktatási, foglalkozási és társadalmi tevékenységek helyreállításához, továbbá a megfelelő interperszonális kapcsolatok kialakításához és az önálló, független élet eléréséhez.

A szociális kogníció magába foglalja a szociális információk észlelését, feldolgozását, valamint felhasználását; segítségével képesek vagyunk mások szándékainak megértésére, illetve ezek alapján a szociális interakcióink irányításra. A szociális kogníció közvetíti a neurokogníció és a szociális funkcionalitás között, valamint felöleli az érzelmek felismerését, mások gondolatainak és szándékainak megértését, illetve a szociális helyzetek észlelését, értékelését és ezek alapján a viselkedésünk módosítását. A sérült szociális kogníció szkizofréniában megnehezíti az érzelmek azonosítását, társas kapcsolatok kialakítását mindemellett determinálja a mindennapi funkcionalitás sérülésének mértékét is.

Az 1950-es évek óta teret hódító antipszichotikumokkal történő kezelések jelentős mértékű javulást hoztak a klinikai tünetek mérséklésében, azonban ez sem vezetett a szkizofrén páciensek teljes körű felépüléséhez, ezért a szociális kogníciót célzó vizsgálatok és terápiák – farmakológiai és pszichoterápiás kezelések – egyre szélesebb körben elterjedtek, melyek elsődlegesen a betegek mindennapi funkcionalitásának és életminőségének javulását célozzák meg.

A betegség intenzíven kutatott területei elsődlegesen a magasabb szintű idegrendszeri működések, úgymint a figyelem, a memória és a végrehajtó funkciók vizsgálata. Azonban az utóbbi években a kutatói érdeklődés a korai, szenzoros információfeldolgozás zavaraira irányult, melyeket már Kraepelin és Bleuler is felvetett, mint a szkizofrénia hátterében álló lehetséges patofiziológiai okot; ezen nézet ismét előtérbe került, molekuláris és neurobiológiai mechanizmusokkal kiegészítve.

A disszertáció alapját képező elmélet, a lentől felfelé építkező modell- bottom-up modell- szerint a korai szenzoros rendszert érintő eltérések a magasabb szintű információfeldolgozás és ezáltal a mindennapi funkcionalitás sérüléséhez vezetnek, ezen elmélet pontosabb megismerése hozzájárulhat a neuropszichiátriai és viselkedési zavarok hátterében húzódó idegrendszeri mechanizmusok pontosabb megértéséhez.

A korai vizuális percepció és az érzelemfelismerés elektrofiziológiai vizsgálata széles körben elterjedt, és ezekhez a folyamatokhoz köthető kiváltott potenciálok tekintetében számos adat áll rendelkezésünkre; azonban ezek a vizsgálatok során csak korlátozott információkat kaphatunk az idegrendszeri aktivitásokról, ezzel szemben az esemény által kiváltott spektrális perturbációs elemzések segítségével nem csak a kiváltott, hanem az indukált idegrendszeri aktivitásokról is képet kaphatunk. A korai vizuális percepció és az arcon megjelenő érzelmek oszcillációs háttere szkizofréniában kevésbé ismert.

Dolgozatom első felében a vizuális percepció, az objektumazonosítás és az érzelemfelismerés neurobiológiai hátterét és ezen folyamatokhoz kapcsolódó elektrofiziológiai korrelátumokat szeretném bemutatni. A dolgozat második felében a kutatásunk eredményeit, valamint a legfrissebb irodalmi adatokkal való összevetését szeretném ismertetni.

Az alapvető perceptuális eltérések és az érzelemfeldolgozás zavarai közötti összefüggésekre vonatkozó várható eredményeink segíthetik a szkizofrénia betegség patomechanizmusának jobb megértését. Eredményeink segíthetik továbbá olyan jövőbeni kognitív remediációs eljárások és pszichofarmakonok kifejlesztését, melyek az érzelmek felismerését és a szociális kogníció javítását célozzák majd, mindezek a betegek jobb funkcionalitáshoz vezethetnek majd.

### 1.1. Szociális kogníció szkizofréniában

A szkizofrénia major pszichiátriai betegség, amely a lakosság mintegy 1 %-át érinti világszerte (1). Változatos pszichopatológia jellemzi: pozitív tünetek (a valósággal való kapcsolat a pszichotikus állapotban elvész, téveszmék és hallucinációk jelentkeznek), negatív tünetek (különösen a motiváció romlása, társas- és érzelmi visszahúzóds) és a kognitív funkciók zavara (munkamemória, egzekutív funkciók). A pozitív tünetekben általában az egyes szubok között remisszió figyelhető meg, míg a negatív és kognitív tünetek általában krónikusak és hosszú távú társadalmi hatásokkal járnak. A pszichózis első epizódja általában késői serdülőkorban vagy korai felnőttkorban jelentkezik. Bizonyos esetekben a kognitív és a szociális kogníciót érintő károsodások már a premorbid állapotban, évekkel az első pszichotikus epizód előtt megfigyelhetők (2). A betegek átlagos várható élettartama körülbelül 15 évvel rövidebb, mint az átlag népességé, az öngyilkosság élettartam-prevalenciája 5-10% (3). A rendelkezésünkre álló antipszichotikumok effektívnek bizonyulnak és jelentős javulást eredményeznek a pozitív tünetekkel kapcsolatban, azonban a negatív és kognitív tünetekre kevésbé hatnak (4).

A szociális kogníciót érintő eltérések tehát már az első pszichotikus epizód előtt megjelenhetnek (5) és az első pszichotikus állapot után egyre hangsúlyosabbá válnak és egyre súlyosbodnak a pszichotikus relapszusok alkalmával (6). A korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a szociális kogníciót érintő diszfunkciók szorosan összefüggenek a páciensek mindennapi funkcionális állapotának és életminőségének csökkenésével (7). A betegségben megfigyelhető szociális kogníció károsodás mélyebb megismerése lehetőséget kínálhat olyan beavatkozások kidolgozására, amelyek a mindennapi működésének helyreállítását tűzik ki célul.

A szociális kogníció a társas kapcsolatainkat megalapozó mentális műveletek összessége, amelyek a szociális helyzetek észlelését, helyes értelmezését, illetve ezekre adott reakcióink létrejöttét és szabályozását segítik (8-10). A szociális kogníció olyan emocionális és kognitív folyamatokhoz köthető, melyekre alapvető szükség van mások kognitív- és viselkedési mintázatainak felismerésében (11, 12). Segítségével egy olyan

belső reprezentáció alakítható ki saját magunkkal és másokkal való viszonyunkról, mely társas viselkedésünk rugalmas irányítását teszi lehetővé (13).

A neurokogníció és a szociális kogníció meghatározó tényezői a mindennapi funkcionalitásnak, ezért a National Institute of Mental Health (NIMH) szakértőiből álló bizottság létrehozta a Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) neuropszichológiai tesztsomagot (14). A bizottság célul tűzte ki olyan neurokognitív területek azonosítását, amelyek transzlációs potenciállal bírnak és így szkizofrén pácienseket érintő vizsgálatok egységesen elfogadott, megbízható, valid és standardizált mérőeszközeivé válhatnak. A szakértők hét fő kognitív területet emeltek ki: 1. problémamegoldás 2. információfeldolgozás sebessége 3. figyelem / vigilancia 4. munkamemória (nonverbális és verbális) 5. verbális tanulás és memória 6. vizuális tanulás és memória 7. szociális kogníció és érzelmi intelligencia (15, 16).

A szociális kogníció maga is egy multidimenzionális konstruktum, mely további négy fő területre bontható: 1. érzelemfeldolgozás 2. szociális percepció 3. mentalizáció (Theory of Mind, ToM) 4. attribúciós stílus (17). Az érzelemfeldolgozásnak szerepe van az érzelmi tartalmú információk észlelésében, felismerésében és megértésében (8, 18). A szociális percepció a társadalmi jelek dekódolásában és interpretálásban játszik szerepet (19) és az így felhalmozott információk és a meglévő szociális tudás integrálásával hozzájárul a másokról való ítéletalkotásunkhoz és döntéshozatalunkhoz (20). A mentalizáció olyan képesség, mely segíti mások mentális állapotának, érzelmeinek, hiedelmeinek és szándékainak megértését (21). Az attribúciós stílus meghatározza, hogy hogyan észleljük a környezetünkben zajló szociális helyzeteket és meghatározza a viselkedésünket (8, 20). Mindezek együttesen szükségesek a társas helyzetekben való megfelelő boldoguláshoz.

Szkizofréniában a szociális kogníció sérült, a betegek számára nehézséget jelent a társas kapcsolatok kialakítása, mások gondolatainak és érzelmeinek helyes értelmezése (22). Számos korábbi vizsgálat eltérést talált az érzelemfeldolgozásban (23, 24), a szociális percepcióban (25, 26) és a mentalizációban (27, 28); ezek a szociális kogníciót érintő eltérések jelentős mértékben hozzájárulnak a betegek életminőségének és mindennapi

funkcionalitásának romlásához (29-31) illetve kapcsolatban állnak a negatív tünetek súlyosságával is (32, 33). A szociális kogníciót érintő deficit már az első pszichotikus epizódban is észlelhető, a legkifejezettebb eltérés az egészséges személyekhez képest az érzelemfeldolgozásban és a mentalizációban van (34).

A szociális kogníció és a neurokogníció közötti kapcsolat feltárása kardinális kérdés szkizofréniában, különösen a funkcionális kimenetellel való kapcsolatuk összefüggésében, ezért az utóbbi évtizedek kutatásainak egyik legfontosabb kérdése a neurokogníció és a szociális kogníció átfedési mértékének megállapítása. Korrelációs és egyéb strukturális elemzések erősítik a tényt, miszerint a szociális kogníció jelenti a fő összeköttetést a neurokogníció és a társas funkcionalitás között (35-37).

A keresztmetszeti vizsgálatokat további longitudinális vizsgálatok követték, amelyek leírták, hogy a szociális kogníciót érintő eltérések stabilan jelen vannak a betegség hosszú távú lefolyása során, így a betegség vonásmarkerének – trait-marker – tekinthetők (37, 38).

A komplex neuropszichiátriai betegségeket, köztük a szkizofréniát célzó genetikai vizsgálatok kiemelkedő módszere az endofenotípusok meghatározása. Gould és Gottesman hat kritériumot állapított meg az endofenotípusok definiálása során: 1. megjelenik a betegekben, ezáltal elkülönül az átlag populációtól, 2. heritábilisak, azaz öröklődnek, 3. nem csak a klinikai epizódok, hanem a remissziók során is észlelhetők, 4. családon belül is elkülönülnek, 5. a nem érintett családtagokban is megjelennek nagyobb mértékben, mint az egészséges populációban, 6. megbízhatóan mérhetőek és a vizsgált betegségre specifikusak (39-41). Az endofenotípusok fogalmának és kritériumainak meghatározása jelenleg is formálódik.

A szociális percepciót és a mentalizációt érintő eltérések a legszélesebb körben vizsgált tényezők szkizofréniában, melyek már a prodróma során, majd a klinikai tünetek akut exacerbációjakor, valamint remisszióban és a krónikus fázisában egyaránt jelen vannak (42); mindemellett a rokonokban is előfordulnak, azonban súlyosságuk a betegek és a nem érintett egészséges személyek közötti skálán mozog (43-45). A páciensek rokonaiban és a farmakológiai kezelésben még nem részesülő páciensek körében

megfigyelhető károsodott szociális kogníció alapján ezen tünetek nem az antipszichotikus kezelések mellékhatásának tekinthetők (22).

Egy korábbi meta-analízis leírta, hogy nemcsak a szkizofrén páciensek, hanem a rokonaik és nagyon magas rizikóval rendelkező személyek körében is sérült a mentalizáció és az érzelemfeldolgozás. Ezen eltérések korrelálnak a szkizofrénia tünettárával és a betegség funkcionális kimenetelével; azonban ellentmondásos eredmények állnak rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a szociális kogníció alkalmazható-e a pszichózis prediktoraként (46).

A neuropszichológia egyik kiemelt célpontjává vált a szociális kogníció javítása; különböző tréning programok jöttek létre, amelyek a szociális kogníció különböző területeit célozva hozzájárultak a mindennapi funkcionalitás és az életminőség javulásához (47-49), mindemellett a pszichoszociális intervenciók szintén eredményesnek bizonyultak a klinikai tünetek és az életminőség javításában.

A szociális kogníciós tréningek célja szkizofréniaiban a szociális funkcionalitással összefüggést mutató készségek fejlesztése, amelyek a betegek hétköznapi életvitelét megkönnyítik (50). A pszichoszociális rehabilitációs programba ágyazott kognitív remediációs eszközök effektívek a funkcionalitás javításakor, mivel lehetővé teszik a megcélzott kognitív készségek valós környezetben történő gyakorlását (51).

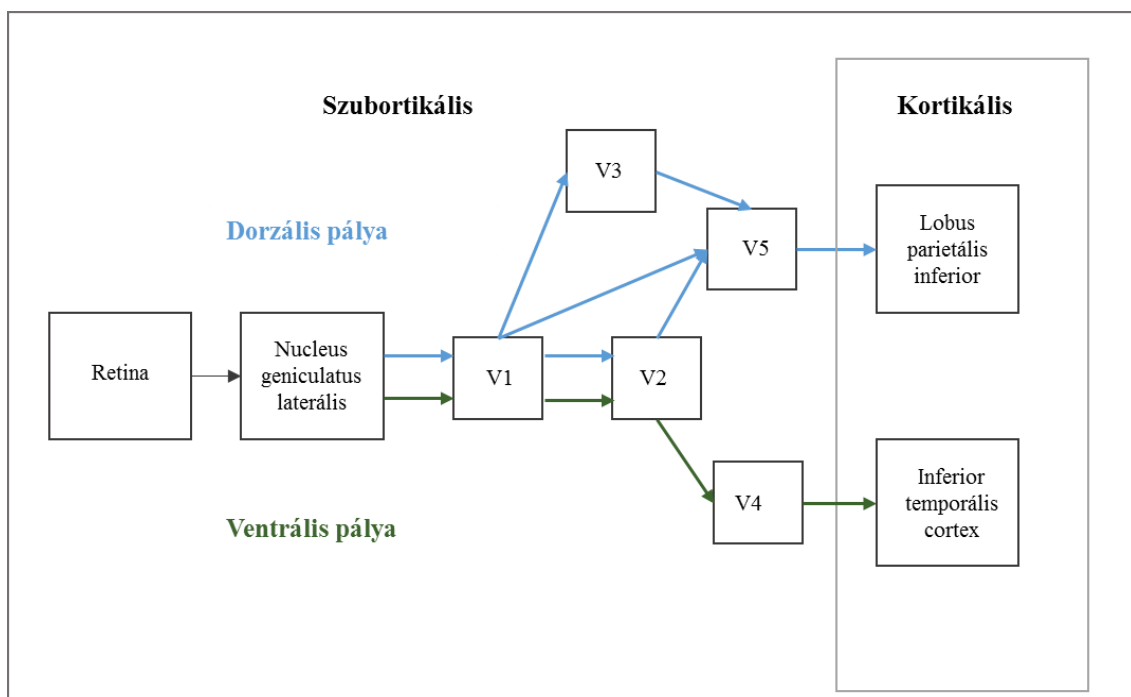
A szociális kogníció javulását célzó farmakológiai vizsgálatok – köztük az oxytocin (52-54) és bizonyos antipszichotikumok alkalmazása – során azonban ellentmondásos eredményeket állnak rendelkezésre (55).

## 1.2. A szociális percepció és a szociális kogníció neurobiológiai korrelátumai

### 1.2.1. Humán vizuális rendszer

Kezdetben a humán vizuális rendszerre vonatkozó ismereteinket elsősorban állatokon – macskákön, makákókon – végzett kutatásokon alapultak, melyeket az utóbbi évtizedekben a képalkotó vizsgálatokból származó eredmények bővítik.

A humán vizuális rendszer sematikus felépítését Bortolon és munkatársai nyomán összeállított (56) 1. ábra mutatja be.



1. ábra:

A humán vizuális rendszer felépítése (saját ábra, Bortolon nyomán)

V1: elsődleges vizuális kéreg (sztriatális kéreg), V2-V5: extrasztriatális kéreg /V2: másodlagos vizuális kéreg, V3: harmadik vizuális komplex, V4: negyedik vizuális komplex (színészlelés), V5: mediotemporális vizuális terület (mozgásészlelés)/

A vizuális információ a retinából a nucleus geniculátus laterálison (NGL) keresztül éri el az elsődleges vizuális kérget (V1: primer visual cortex). A humán vizuális rendszer szubkortikális szinten három fő részre, egy magnocelluláris-, egy parvocelluláris- és egy koniocelluláris rendszerre; míg kortikális szinten dorzális (okcipito-parietális) és ventális (okcipito-temporális) pályára osztható (57).



A magnocelluláris neuronok elsősorban a primer vizuális kortex 4C $\alpha$  és a 4B rétegébe vetülnek, mely a vizuális rendszer középső temporális területéhez, az inferior parietális kortexbe és a dorzális pályarendszer más területeihez projektál. Ezzel ellentétben a parvocelluláris neuronok elsősorban a vizuális kéreg 4C $\beta$  rétegbe és a szuperficiális részébe vetül, mely elsősorban a laterális okcipitális kortexbe (lateral occipital cortex, LOC), inferior temporális kortexbe és a ventrális pályarendszer más területeibe projektál (58-60).

Bizonyos mértékű konvergencia a magnocelluláris és a parvocelluláris rendszer között már a primer vizuális kéregben (V1) létrejön, azonban szignifikáns interakció a dorzális és a ventrális pályarendszerek között csak később jön létre (60, 61).

Szubkortikális szinten a vizuális rendszerek között nem csak anatómiai, hanem funkcionális különbség is megfigyelhető. A viszonylag kevés, nagyobb méretű neuronokból álló magnocelluláris rendszer gyorsan szállítja az alacsony felbontású információt a dorzális vizuális területhez, mely kritikus szerepet tölt be a tér, a mozgás és a távolság érzékelésében, illetve a térbeli figyelem orientálásában, ezért gyakran „where”, azaz *hol van?* pályaként is emlegetik. Míg a parvocelluláris rendszer jelentősen lassabban, de sokkal részletgazdagabb információt szállít a ventrális vizuális területhez, melynek fontos szerepe van a színek, formák észlelésében és a tárgyak azonosításában, ezért gyakran nevezik „what”, azaz *mi ez?* pályának (58, 60, 62).

A magnocelluláris rendszer a másodlagos vizuális kéreg (V2) és a harmadik vizuális komplex (V3) területén áthalad, majd az extrasztriatális, mediotemporális (V5) területeken keresztül projektál az okcipito-parietális kortexbe. A parvocelluláris rendszeren keresztül az információ a V2-es terület át a negyedik vizuális komplex (V4) ventrális, okcipito-temporális területre jut el (58, 60).

A két pályarendszer neurofiziológiai szempontból is eltérést mutat. A nucleus geniculátus laterálisban található magnocelluláris sejtek jellegzetes válasszintázatot mutatnak amennyiben az észlelt ingerek kontrasztját növeljük, kezdetben gyors választ mutatnak egy későbbi plató fázissal, ami az ingerkontraszt további növekedésével a neuronok tüzelési válaszában egy nemlineáris növekedésének mintázatához vezet, tehát

az erősítés nem-lineáris. Ezzel szemben a parvocelluláris sejtek lineárisabb válaszgörbét mutatnak (60, 63).

A magnocelluláris idegsejtek az alacsony kontrasztú, nagyobb méretű (low spatial frequency, LSF) ingerekre (64), míg a parvocelluláris idegsejtek a nagyobb kontrasztú, kisebb méretű (high spatial frequency, HSF) illetve színes ingerekre reagál (60, 65-67).

A magnocelluláris neuronok egyedülállóan érzékenyek a homályos és alacsony kontrasztú ingerekre, ezáltal a rendkívül homályos tárgyak észlelésére még sötétben is képesek, továbbá érzékenyek a mozgó vagy vibráló tárgyakra, ezek a tulajdonságok nagymértékben függenek az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptorok működésétől mind a szubkortikális, mind a kortikális vizuális régiókban. Ezzel ellentétben a parvocelluláris neuronok képesek az észlelt vizuális információk finom részleteinek átadására. Továbbá, a parvocelluláris rendszer fokozatosabban reagál a szürke árnyalatokra, mint a magnocelluláris rendszer. A parvocelluláris neuronok sokkal kevésbé függenek az NMDA receptorok működésétől (68).

Az NMDA-receptorok döntő szerepet játszanak a szinaptikus plaszticitásban, a tanulásban, a memóriában, valamint a megfelelő neuronális működésben. Az NMDA-receptorok hozzájárulnak az agyfejlődés korai posztnatális szakaszához. A glutamáterg rendszernek és az NMDA-receptoroknak kiemelt jelentősége van a szkizofrénia kialakulásában (69). Egészséges kontroll személyek esetében a nem-kompetitív NMDA-receptor antagonisták – ketamin, fenciklidin (PCP), dizocilpin (MK-801) – adminisztrálását követően a szkizofrén páciensek körében megfigyelhető, pszichotikus tünetek észlelhetők (70-72). Számos korábbi klinikai megfigyelés, genetikai-, farmakológiai- és képalkotó vizsgálat valamint poszt-mortem elemzés igazolta a szkizofrénia NMDA-receptor hypofunkciós modelljét (73, 74). Az anti-NMDA encefalitiszes páciensek esetében a jelenlévő antitestek a szinaptikus NMDA-receptorok “down-regulációját” eredményezik, hatásuk hasonló az NMDA-receptor antagonistákhoz, szkizofréniaiban is észlelhető, pszichopathológiai tüneteket okoznak (75).

A magnocelluláris és a parvocelluláris rendszer fő jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat:

A magnocelluláris és a parvocelluláris rendszer összehasonlítása.

	<b>Magnocelluláris rendszer</b>	<b>Parvocelluláris rendszer</b>
<b>Időbeli felbontás</b>	gyors	lassú
<b>Kiváltott válasz</b>	kis latenciával jön létre, tranzienst generál	hosszú latenciával jön létre, tartós választ generál
<b>Észlelt terület</b>	kicsi	nagy
<b>Kontraszt érzékenység</b>	magas	alacsony
<b>Mozgás érzékelés</b>	maximális	minimális
<b>Alacsony térbeli frekvencia (LSF) érzékelés</b>	maximális	minimális
<b>Magas térbeli frekvencia (HSF) érzékelés</b>	minimális	maximális
<b>Szín érzékelés</b>	minimális	maximális
<b>Projekció helye</b>	parietális lebeny	temporális lebeny
<b>Erősítés</b>	nem-lineáris	lineáris
<b>Fő szerep</b>	mozgás-, mélység- és vibrálásérzékelés “where”, <i>hol van?</i> pálya	alak-, szín- és textúraérzékelés “what”, <i>mi ez?</i> pálya

### 1.2.2. Objektumfelismerés

Vizuális rendszerünk lehetővé teszi számunkra, hogy az észlelt környezet elemeit gyorsan felismerjük. Az 1980-90-es években az objektumfelismerést általában előremutató, alulról felfelé irányuló idegrendszeri folyamatnak tekintették, amelyben a vizuális bemenetet által továbbított információ hierarchikusan kerül feldolgozásra.

A objektumok felismerése a ventrális temporális kéreghez (ventral temporal cortex, VTC) köthető (76), mely bemenetet kap a magnocelluláris és parvocelluláris pályáktól (77). A magnocelluláris rendszeren keresztül az információ a dorzális területhez jut el, majd onnan a prefrontális kéregbe (Prefrontal Cortex, PFC) vetül (78).

Az objektumok azonosításának „frame and fill model”, azaz a keret és kitöltés elmélete szerint a látott tárgy körvonala aktiválja a PFC-t és az így létrejött „keret” visszacsatolást küld a VTC-be limitálva a lehetséges tárgyakat körvonaluk alapján. A keret aztán „feltöltődik” az apróbb részletekkel a lassabb parvocelluláris rendszeren keresztül, így az objektum részletei fokozatosan egy koherens egészévé integrálódnak a VTC-ben (76, 79-82).

Számos eredmény alátámasztja azt az elméletet, hogy a korai vizuális, illetve inferotemporális régiókat az orbitofrontális kéreggel összekötő magnocelluláris projekciók a korai előrejelzések generálásán keresztül teszi lehetővé az objektumfelismerést.

Bar és munkatársai magnetoencefalográf és fMRI alkalmazásával egészséges felnőttekben tanulmányozták a vizuális pályák szerepét a tárgyfelismerésben. Leírták, hogy az alacsony kontrasztú ingerek a magnocelluláris rendszeren keresztül aktiválják a PFC-et, míg a magas kontrasztú vagy kromatikus ingerek elsősorban a VTC aktivitását fokozzák. Konnektivitási elemzés során bebizonyították, hogy a vizuális, okcipitális területek és a PFC között interakció van, amit később egy újabb interakció követ a PFC és a VTC között, ez a hálózat csak magnocelluláris specifikus ingerek esetén aktiválódik (79).

Szkizofréniában a finom részletek integrálása sérült, mely a tárgy reprezentációjának zavarához vezet. Fragmentált képek felismerésekor a páciensek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek, mint a kontrollcsoport (83).

Calderone és munkatársai a „frame and fill” elméletet vizsgálták szkizofréniában, hétköznapi tárgyokról mutattak be alacsony kontrasztú (LSF), magas kontrasztú (HSF) filter segítségével módosított és nem módosított képeket. A fMRI vizsgálat eredményei alapján a kontroll személyekben a PFC másként válaszolt LSF tartalmú ingerek prezentálásakor, mint HSF tartalmú ingerek esetén. Egészséges kontrollok esetében a mediális prefrontális kéregben (Medial Prefrontal Cortex, MPFC) és a dorzolaterális prefrontális kéregben (Dorsolateral Prefrontal Cortex) az alacsony kontrasztú (LSF) képek nagyobb aktivitást váltottak ki, mint a magas kontrasztú (HSF) képek. Szkizofréniában LSF ingerek esetében csökkent aktivitást találtak az okcipitális-, a dorzális- és frontális területeken, illetve a VTC-ben (84).

### **1.2.3. A szociális agy: arcészlelés és érzelemfeldolgozás**

Az érzelmek azonosítása a vizuális percepció magasabb szintjén értelmezhető komplex funkció, amihez a vizuális ingerek számos kisebb egységének integrációjára illetve előzetes ismeretekre is szükség van.

Az arckifejezések és az érzelmek azonosításának képessége központi szerepet játszott az emberi evolúcióban, ez a képesség lehetővé teszi az egyének számára, hogy meghatározzák mások érzelmi állapotát és szándékait, és mint ilyen, döntő fontosságú a társas és környezeti helyzetek előrejelzése szempontjából, ezért evolúciós szempontból az arckifejezések gyors feldolgozása elengedhetetlen a túléléshez, mivel megkönnyíti a lehetséges veszélyforrások felismerését, például a ragadozókhöz való közeledést vagy mások agresszióját. Az arcon megjelenő érzelmek észlelésének és értelmezésének kulcsfontosságú szerepe van a nonverbális kommunikációban, az interperszonális kapcsolatok és az adekvát viselkedés kialakításában (85).

Phan és munkatársai egy meta-analízisben gyűjtötték össze az egészséges kontrollszemélyek esetében az érzelemfeldolgozásban részt vevő agyi régiókat a korábbi fMRI és PET vizsgálatok alapján. Az amygdala, a bazális ganglionok, a

laterális és a mediális parietális kéreg, a mediális temporális lebeny, az laterális temporális kéreg, a dorzális és a rostrális elülső cinguláris kéreg, az elülső inzularis kéreg és a prefrontális kéreg szerepét hangsúlyozták az érzelemfeldolgozásban. Továbbá leírták, hogy a kognitív erőfeszítéssel is járó feladatokban az insula elülső területének illetve az elülső cinguláris kéregnek (ACC: anterior cingulate cortex) van szerepe (86).

Szintén egy egészséges kontroll személyek bevonásával történő, fMRI adatokat feldolgozó meta-analízisben került leírásra számos vizuális, limbikus, temporoparietális és prefrontális terület valamint a putamen és a kisagy fokozott aktivitása az arcokon megjelenő érzelmek feldolgozásával kapcsolatban. Fokozott aktivitást tapasztaltak az amygdala területén boldog, szomorú illetve félelmet kifejező arcok esetén, míg a düh vagy az undor nem voltak hatással erre az agyi régióra. Az amygdala aktivitása a félelmet kifejező arcok bemutatásakor volt a legnagyobb, míg az insula fokozott aktivitását az undor és düh megjelenésekor figyelték meg. Azonban a vizuális kéregben és a kisagyban bekövetkező idegi válasz mindegyik érzelmi állapotban megfigyelhető volt (87).

Az érzelemfelismerésben magasabb szintű kognitív feldolgozásért felelős agyi területek is érintettek, a ventromediális prefrontális kéreg (VMPFC: Ventromedial Prefrontal Cortex) és a dorsolaterális prefrontális kéreg (DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Cortex) részt vesz az érzelmek feldolgozásához köthető kognitív funkciók, mint például a figyelem szabályozásában, míg a ventrolaterális prefrontális kéreg (VLPFC) az érzelmek kiemelésében valamint a szabályozásában (88).

A kilencvenes évek elején tehát meghatározták a "szociális agy" alapkomponeit, amelyek közé az orbitofrontális kéreg (OFC), az amygdala és a temporális kéreg (főleg a felső temporális sulcus, STS) tartozott. Az évtized második felében már további régiókat, például a mediális prefrontális kéreg (mPFC) és az elülső cinguláris kéreg (ACC) is társas működés szempontjából relevánsnak azonosították, és hozzáadták ehhez az eredeti maghoz (86).

A legújabb konceptualizációk általában úgy jellemzik a szociális agyat, mint dinamikus idegi hálózatok hierarchikus rendszerét, amely részt vesz az automatizáltabb feldolgozás

egyszerűbb formáiban, például a társas szempontból releváns ingerek detektálásában, illetve ezzel részben átfedő idegi hálózatok, amelyek magasabb rendű folyamatokban vesznek részt, mint például a saját- vagy mások mentális állapotára való reflexió (89).

A korábbi, egy-egy agyi régióra fókuszáló nézőpontokról a figyelem fókusza egyre inkább a hálózat kutatásokra tevődik át. Bickart és munkatársai korábbi rágeséséből és emlésekből származó funkcionális, anatómia és neurofiziológiai vizsgálatok alapján öt fő agyi hálózatot írt le: három, részben különálló hálózat, amelyek az amygdalában vannak leghorgonyozva (az úgynevezett szociális percepció hálózat, a társas affiliációs hálózata és a társas averziós hálózat) illetve két másik nagy hálózat, a tükör-neuron hálózat – „mirror neuron” és a mentalizációs hálózat. Ezek a hálózati elemek más mentális folyamatokban is szerepet játszanak, illetve ezen hálózatrendszer mai napig intenzíven kutatott területnek számítanak (90).

A szociális ingerek detektálása és feldolgozása kulcsfontosságú a társas interakcióban való sikeres részvételhez. A folyamat nagymértékben be van építve a memóriarendszerekbe, hogy a korábbi tapasztalatok alapján a beérkező ingereket gyorsan osztályozni tudjuk (91). Bickart és munkatársai az észlelési rendszer központjának az amygdalát tekintik, amely a percepció hálózat egyfajta karmestereként funkcionál. Az ezen a hálózaton keresztül történő információfeldolgozás gyorsan és automatikusan történik, részt vesz a potenciálisan kiemelkedő ingerekkel kapcsolatos éberségben is. Ennek során valószínűleg kölcsönhatásba lép a szálencia hálózattal, amely átfedést biztosít a két hálózat között. A szálencia hálózat észleli a releváns események valenciáját, majd aktiválja az egyéb idegi hálózatokat és a magasabb rendű kognitív folyamatokat (89, 92). A szociális kogníció, vagy társas percepció egyik legfontosabb aspektusa a másik személy testének és arcának kifejező mozdulatai, például a szempillantás. Az arc percepciójért felelős hálózatban az amygdala mediátorként funkcionál, az észlelésért felelős fő agyi régiók: az okcipitális arc terület (OFA: occipital face area), a fusiform face area (FFA) és az STS (sulcus temporális superior) (89, 93).

A társas affiliációs hálózatnak szerepe van a társas kötelékek kialakításában és fenntartásában. Magában foglalja többek között a ventromediális prefrontális kérget

(vmPFC), az anterior cinguláris kérget és a mediális temporális kérget (94). Az amygdala és a vmPFC közötti fokozott funkcionális kapcsolat az érzelemszabályozás megnövekedett képességével függ össze, ami a vmPFC szabályozási hatására utal az amygdala felett (95). Az érzelemszabályozás alapvető fontosságú a sikeres társadalmi interakciók megkezdéséhez és fenntartásához. A vmPFC-n sérülésekor a szociális viselkedés zavarának széles skálája megfigyelhető, ideértve az erőszakos kitöréseket, az empátia hiányát, a büntudatérzés hiányát, a megbánás hiányát, az apátiát, a közönyt illetve a nem megfelelő döntéshozatalt (96-98).

A társas averziós hálózat szerepe, hogy megvédje az adott személyt a potenciálisan káros társadalmi interakcióktól. A hálózat központja az amygdala és magában foglalja az inzulát és az anterior cinguláris cortexet, kapcsolatban áll a ventrolaterális striatummal, a hipotalamusszal és az agytörzsszel. Az undor vagy a harag érzése ezeknek a területek aktivációjához köthető (99, 100). Az amygdala szociális averzív hálózatához tartozó területeiben történő károsodásakor sérült az ítéletalkotás (101), míg ezen területek hiperaktivitása a fokozott társas elkerüléssel függ össze (89).

A komplex társadalmi környezetünkben való eligazodás képessége valójában nagymértékben függ azoktól a további folyamatoktól, amelyek lehetővé teszik saját, valamint mások szándékainak, érzelmeink, cselekedeteink és hiedelmeink kifinomult értelmezését. Ezeket a bonyolult szociokognitív folyamatokat nagyrészt két egymással összefüggő, mégis különálló, neurokognitív hálózat -a tükör-neuron hálózat és a mentalizációs hálózat- látja el. A mentalizációs hálózat frontoparietális területeket foglalja magában, amelyek a korábbi tapasztalatokra és társadalmi ismeretekre támaszkodva működik. A hálózat eredeti magjához a sulcus temporális superior, a temporo-parietális csomópont, az elülső temporális pólusok, az mPFC, a precuneus és az alsó frontális gyrus tartozik. A mentalizációs hálózat nagyrészt átfedésben van a nyugalmi hálózattal (Default Mode Network: DMN) (89, 90, 102, 103).

#### **1.2.4. Az érzelemfelismerés zavara szkizofréniában**

Szkizofréniával élő személyek körében gyakran megfigyelhetjük a társadalmi információk feldolgozásának károsodását; mások társas szándékának téves értelmezését,



a szociális visszahúzódást és a mindennapi társas működés károsodását, amely negatív hatással van a mindennapi funkcionalitásra is.

A szociális kogníció eltérései már sokszor a betegség diagnosztizálása előtt is fennállnak, egy korábbi kohorsz vizsgálat azt mutatta, hogy a betegség által érintett személyek már 4-6 éves korukban jobban preferálták a magányos játékot, 13 évesen alacsonyabb társadalmi magabiztosságról számoltak be és 15 évesen jelentősebb mértékű szorongást éltek meg társas helyzetekben, mint mentálisan egészséges társaik (104).

Az arcészlelésről és az arcérzelem-felismerésről szóló szakirodalom felosztható viselkedési és képalkotó vizsgálatokra. A képalkotó vizsgálatok jellemzően kétféle vizsgálati eszközzel valósulnak meg: funkcionális mágneses rezonancia képalkotással (fMRI) és elektroencefalográfiával (EEG). Kutatócsoportunk a vizuális percepció és az érzélemfelismerés elektrofiziológiai eltéréseit vizsgálta szkizofréniában, így a tézis további részében elsősorban a betegség elektrofiziológiai eltéréseit részletezem, míg a viselkedési és az MRI vizsgálatokhoz köthető, szkizofréniában megfigyelhető strukturális és hálózatokat érintő eltéréseket csak a teljesség igénye nélkül érintem.

Bruce és Young elmélete az arcérzékelést két független folyamatra osztja: arcfelismerésre és arcon megjelenő érzélem feldolgozásra (105). A szkizofréniában érintett személyekkel kapcsolatban mindkét irányú kutatást végeztek; a legtöbb tanulmány azonban az érzélemészlelésre összpontosított (106) és viszonylag kevesen értékelték szisztematikusan az arcérzékelés nem érzelmi vonatkozásait (107). Ennek ellenére folytatódik a vita az arcfelismerés és az érzélemfelismerési zavar pontos okát illetően. Egyes szerzők „általános deficitet” feltételeznek az ingerek percepciója során, függetlenül az érzelmi töltettől. Más szerzők ép arcfelismerést találtak károsodott érzélem-felismeréssel. A harmadik nézőpont szerint, az arcinformációk minden fajtája befolyásolja a többi feldolgozását (például a résztvevők az identitástól függetlenül nem tudtak szelektíven figyelni az érzelmekre) (108).

Az ENIGMA munkacsoport egy multicentrikus meta-analízis keretén belül 2028 páciens és 2540 egészséges kontroll személy MRI adatát hasonlították össze, olyan szubkortikális agyi területeket azonosítását tűzték ki célul, amelyek a két csoportban

eltértek. Szkizofréniában szenvedő egyéneknél az egészséges kontrollokhoz képest szignifikánsan kisebb hippocampus, amygdala, thalamus, accumbens és koponyaűri térfogatot észleltek, valamint lényegesen nagyobb pallidum méret és tágabb oldalsó kamra térfogat került leírásra. A putamen és a pallidum térfogat-növekedése összefüggést mutatott a betegség időtartamával és a páciensek életkorával. Nagyobb mértékű térfogatcsökkenést észleltek azon páciensek hippocampus térfogatában, akik gyógyszermentes állapotban vettek részt a vizsgálatban (109).

A korábbi alfejezetben bemutattam, hogy az arcészlelést egy olyan agyi hálózat támogatja, amely magában foglalja mind az általános (vizuális érzékelési folyamatokat, amelyek nem specifikusak az arcokra, mint például az élek felismerése vagy a perceptuális kapuzás), mind az arc-specifikus (az arcok feldolgozásával összefüggő) vizuális feldolgozási régiókat. Ennek a hálózatnak a fő domén-specifikus komponensei közé tartozik a fusiform arc terület (FFA), az okcipitális arc terület (110) és a felső temporális sulcus (STS). Noha az amygdala az arcok számára nem specifikus, de ennek a törzshálózatnak is részét képezi, mivel részt vesz az arc érzelmének feldolgozásában. Ezek a struktúrák egy hálózatot alkotnak, amelyben kritikus a korai vizuális területek, például a V1 és a V3, valamint az arc-specifikus agyi régiók, például az OFA és az FFA (93, 111-113).

Egyes tanulmányok passzív arcészlelési paradigmában diszfunkciót írtak le a nem-doménspecifikus területeken (114), míg mások a domén-specifikus agyterületeket vagy folyamatok eltéréseit észleltek, mint például diszfunkcionális FFA vagy arc-specifikus elektrofiziológiai válaszok (115-118).

Maher és munkatársai fMRI segítségével vizsgálták a korai vizuális kérgi régiók (amely megfelel a V1, V2, V3 régióknak) és a meghatározott arc észlelésért felelős régiók (FFA, OFA, STS és amygdala) kapcsolatát. Szignifikáns különbséget a jobb oldali FFA-ban találtak; a kontroll személyek esetén lényegesen erősebb funkcionális kapcsolatot detektáltak a korai vizuális kérgi hálózattal, mint a szkizofrén csoportban (119). Guo és munkatársai csökkent okcipitotemporális és temporális szürkeállomány- térfogatról számolt be a kezelés alatt még nem álló betegek körében (120). Ezen területeken a szürkeállomány atrófiája a betegség időtartamával előrehaladt (121).

### **1.3. A korai vizuális percepcióhoz, az arc- és az érzelemfelismeréshez köthető elektrofiziológiai vizsgálatok**

Az elektrofiziológiai vizsgálatok lehetővé teszik számunkra, hogy betekintést nyerjünk az agyi aktivitásba és megértsük a komplex folyamatok háttérében álló neurofiziológiai folyamatokat. Az elektroencefalográfia (EEG: electroencephalography) az egyik legrégebb óta alkalmazott vizsgálóeljárás az egyes neurológiai és pszichiátriai betegségek azonosítására és jellemzésére, mely segíthet az agyi ritmusok eredetének és fiziológiai jelentőségének megértésében is (122). A klinikai idegtudományok terén tett legutóbbi erőfeszítések arra irányulnak, hogy megértsük a pszichiátriai betegségek neurális hátterét, különösen az oszcillációs folyamatokat.

Az eseményhez kapcsolódó EEG-adatok elemzése hagyományosan két módon történik. Az idő alapú megközelítésben az egyes események/ingerek meghatározott időtartamához kapcsolódó aktivitás átlagát detektáljuk, amelyek kiváltott potenciál (ERP: Event-related potential) hullámformát hoznak létre. A hagyományos ERP technika csak részleges betekintést biztosít az idegrendszerben zajló folyamatokba, mivel a mért változás időfüggő, az ingerhez szorosan kapcsolódik.

Az eseményhez kötött spektrális perturbációs (Event-related spectral perturbation, ERSP) vizsgálat az alapvonalis spektrális teljesítmény relatív eltérését méri, melynek segítségével a különböző frekvenciatartományok jelerősségének időbeli változását elemezhetjük. Az eseményhez köthető spektrális perturbációs elemzések lehetőséget teremtenek nem csak a kiváltott, hanem az indukált aktivitás vizsgálatára is (123).

#### **1.3.1. Korai vizuális percepció elektrofiziológiai vizsgálata**

Kraepelin már 1903-ban sérült percepcióról számolt be a demencia praecoxban szenvedő páciensei körében; ez a leírás alapul szolgálhatott volna a látászavarok és a percepciózavarok további vizsgálatához (60). 1911-ben azonban Bleuler ezt a megfigyelést már képtelen volt megismételni, illetve hozzátette, hogy nem tudott megállapítani olyan percepciózavart, amelyet nem tudott volna visszavezetni a figyelemzavarra, az affektív tünetekre, a negativizmusra vagy a gyenge motivációra (60). Bleuler kutatásai során arra a következtetésre jutott, hogy szkizofréniában az

érzékszervi és az észlelési működések intaktak, ezzel a megállapítással átmenetileg lezárultak a szkizofrén páciensek vizuális ingerfeldolgozásához köthető vizsgálatok. Az 1950-es években ismét előtérbe kerülő kognitív vizsgálatok újabb fellendülést hoztak a vizuális ingerfeldolgozás zavarainak pontosabb megismerésében (124).

A vizuális rendszer eltérésit szkizofréniában viselkedéses vizsgálatokban is leírták – úgynevezetett “backward masking”, azaz visszaható maszkolásos feladathelyzetben. Szkizofrén páciensekben az ERP-kutatások kezdeti időszakában a vizsgálat során használt ingerek nem-specifikus vizuális stimulusok voltak, mint például fekete-fehér kontrasztos sakktáblamezők, azonban ezekben a vizsgálatokban alapvetően szignifikáns különbséget nem találtak a betegek körében. Az áttörést az 1980-as évek hozták, amikor a magno- és a parvocelluláris rendszer funkciói szétválasztásra kerültek, amely további fellendülést hozott a percepciózavarok vizsgálatában (63).

A vizuális kiváltott válasz vizsgálatok során először az állandó állapotú vizuális kiváltott válaszokat (stady-state visual evoked potenciálokat, ssVEP) elemezték, amely akkor jön létre, ha egy adott ingert periodikusan ismétlünk legalább 4 Hz-es frekvencián. Ebben a megközelítésben a fizikai ingerek jellemzői, mint például a fényerő, a kontraszt könnyen manipulálható a magnocelluláris és parvocelluláris rendszer izolált vizsgálata érdekében. A magnocelluláris rendszer aktiválásához ingerek jelentek meg, majd tűntek el a paradigma során, ezzel szemben a parvocelluláris-rendszer a fényerő és a kontraszt módosításával vált vizsgálhatóvá (125).

Butler és munkatársai, továbbá Kim és munkatársai ssVEP paradigma segítségével szkizofrén páciensek esetén csökkent kiváltott választ detektáltak a magnocelluláris rendszerhez köthető ingerek esetén (126, 127).

Ahogy a vizuális rendszer neurobiológiai hátterének ismertetése során láttuk a magnocelluláris és a parvocelluláris pályák neuronjai az ingerek különböző fizikai tulajdonságaira reagálnak. Az egyik tulajdonság, amely meghatározza ezt a választ, a térbeli frekvencia (66, 128). Míg az magnocelluláris rendszer főként az alacsony térbeli frekvenciákra (LSF) reagál, viszonylag nagy méretű és durva részleteket szolgáltat, a parvocelluláris rendszer elsősorban a magas térbeli frekvenciákra (HSF) reagál, finom és részletes információt nyújtva a vizuális ingerekről (58), így a vizuális ingerek

speciális térbeli frekvenciasávokon (LSF versus HSF) történő szűrése szintén lehetővé teszi a két pálya differenciált vizsgálatát.

A tranziens kiváltott válasz vizsgálatok (visual evoked potential, VEP) során kevesebb lehetőségünk adódik az ingerek egyes modalitásának manipulálására, azonban az agyi aktivációs mintázat pontosabb megismerését teszi lehetővé. A C1-komponens, az ingerbemutatást követően a 90 ms körül tetőzik a primer vizuális kortex területén; ezt követi időben a 90-120 ms körül a P100-komponens a dorzális és ventrális látórendszerből származik (129). Nagyobb amplitúdójú C1-komponenseket detektálhatunk, amennyiben a parvocelluláris pályarendszer által továbbított ingereket prezentálunk, elsősorban a vizuális kéreg és a ventrális pályarendszer struktúráinak megfelelően. Ezzel szemben nagyobb P100 amplitúdót generálnak a magnocelluláris vizuális rendszert stimuláló ingerek, a kiváltott válasz pedig a dorsális pályarendszer területén figyelhető meg (130). A VEP-vizsgálatok során a LSF és a HSF ingerek esetén eltérő kiváltott válasz profilt észlelünk. A HSF stimulusok nagyobb C1-komponenst váltanak ki, jelezve a primer vizuális kéreg aktivációját; míg a LSF stimulusok nagyobb amplitúdójú P100-komponenst váltanak ki, amely az extrastriális vizuális régiók aktivációját jelzi (63).

Szkizofrén páciensek körében a VEP paradigmák esetén csökkent P100 amplitúdót észleltek (83, 130-132). Butler és munkatársai magas térbeli frekvenciájú ingerek esetében intakt P100-komponenst észleltek, azonban az alacsony térbeli frekvenciájú ingerek esetén a páciensek körében csökkent P100 amplitúdót detektáltak (131).

Az érzékelés egy összetett folyamat, amely magában foglalja az agy működésének számos különböző aspektusát, a korai szenzoros ingerfeldolgozásra a magasabb szintű kognitív folyamatok is hatással vannak. Az elmúlt években számos top-down faktorról kimutatták, hogy befolyásolja a C1-komponenst, beleértve a térbeli figyelmet (133, 134), a perceptuális terhelést ("load-ot") (135), a perceptuális és averzív tanulást (136); valamint a szorongást, a hangulati állapotot és az érzelmi feldolgozást (137-139).

A környezet egy adott pontjára irányuló önkéntes figyelem gyorsabb észlelést és pontosabb megkülönböztetést eredményez az adott helyen megjelenő ingerek esetében, mint nem a figyelem fókuszában megjelenő ingerek esetében; a térbeli figyelemnek ezt

a jól ismert hatását a striatális és extrastriatális vizuális agykérgi területeken (V1-V4) (135) mutatták ki (140), ami fokozott elektrofiziológiai és hemodinamikai aktivitást eredményez a megfigyelt helyeken a nem figyelt helyekhez képest (141). Egy friss elektrofiziológiai vizsgálat szerint a feladatvégzés során a jutalmat előre jelző térbeli jelzések is fokozták a C1 amplitúdóját (142). Hopf és munkatársai egy MEG-vizsgálatban leírták, hogy a jutalom és a figyelem átfedő, de additív hatásokat váltott ki a ventrális extrastriatális kéreg aktivitására, ami arra utalt, hogy a két tényező valóban ugyanazokat a vizuális területeket célozhatja meg, de valószínűleg független top-down mechanizmusokon keresztül (143).

Bao és munkatársai egy vizuális tréning és a perceptuális tanulás hatását vizsgálták, amely javította a teljesítményt, csökkentette az inger észleléshez szükséges kontraszt mértékét és növelte a vizuális kiváltott potenciál legkorábbi komponensének, a C1-nek az amplitúdóját is (144).

A szorongás esetén jellemző figyelmi torzítás például a fenyegető ingerek gyorsabb észlelése és/vagy lassabb kognitív átértékelése. Idegtudományi kutatások ezt fokozott amygdala válaszhoz, és ennek következtében gyorsan kialakuló fenyegető inger felé történő figyelmi orientációnak tulajdonítják, míg a prefrontális végrehajtó rendszer szabályozó kapacitása csökkenést mutat, ezáltal a figyelem reorientációja, a fenyegető inger átértékelése késve vagy korlátozottan tud megtörténni (145). Pourtois és munkatársai megvizsgálták a félelmetes arcok okozta figyelembeli torzítás tér- és időbeli dinamikáját. Tizenkét résztvevő egy rejtett térbeli tájékozódási feladatot hajtott végre, miközben vizuális eseményhez kapcsolódó agyi potenciálokat rögzítettek. Minden kísérlet egy arcparából állt (egy érzelmet kifejező arcból és egy neutrális arcból), amelyet röviden bemutattak a felső látómezőben, majd az egyik arc helyén bemutatott sáv következett, amelyről a résztvevőknek meg kellett ítélniük a sáv orientációját. A P1 komponens amplitúdója szelektíven megnövekedett, amikor a rúd egy félelmetes arcot helyettesített, összehasonlítva azzal, amikor ugyanaz a rúd egy semleges arcot helyettesített, ezt a hatást nem találták függőleges boldog arcok vagy fordított félelmetes arcok esetében. Egy viselkedéses kontrollkísérletben a résztvevők szintén jobban meg tudták különböztetni a sáv orientációját, ha az inkább félelmetes, mint semleges arcot helyettesített. A C1 komponens félelmetes ingerek esetében nagyobb volt, mint a boldog arcok esetében (137).

Weymar és munkatársai igazolták, hogy a speciális főbiával rendelkező egyének tartalomtól függetlenül, minden ingerre nagyobb ampitúdójú P1-komponenssel reagálnak, mint a kontroll egyének. Ezek az eredmények egy felülről lefelé irányuló, fokozott érzékenységet mutatnak a környezetben lévő vizuális ingerekre, függetlenül azok specifikus tartalmától. A szorongó egyén bár nem tesz különbséget a fenyegető és nem fenyegető ingerek között, úgy tűnik, hogy az ilyen szenzoros hipervigilancia a nagyfokú félelemmel rendelkező egyéneknél már a V1-hez vezető afferens pályán is nyilvánvalóvá válik olyan helyzetben, amikor a félelmetes tárgyjal való szembesülés várható (146).

Robinson és munkatársai a predikció percepcióra gyakorolt hatását vizsgálták. A kontextuálisan várt és váratlan vizuális ingerekre adott korai latenciájú eseményfüggő potenciálokot elemezték. Két EEG kísérletben kimutatták, hogy az N1/N170 kiváltott potenciált robusztusan modulálják a váratlan észlelési események ("észlelési meglepetés"), és dóziszfüggő érzékenységet mutat mind az előzetes információ hatására, mind a várakozások sérülésének mértékére vonatkozóan. Eredményeik alátámasztják az N1/N170 választ, mint az előrejelzési hiba markerét, amely dóziszfüggő amplitúdó-modulációt mutat a meglepetés nagyságának függvényében (147).

Ezek az adatok azt jelzik, hogy a figyelem, a tanulás és belső érzelmi állapotok, befolyásolhatják a korai, alulról felfelé irányuló vizuális folyamatokat felülről lefelé irányuló visszacsatolási hatások mentén.

### **1.3.2. Az arc- és érzelemfelismerés elektrofiziológiai korrelátumai**

Az arcok és az érzelmek észlelésében tapasztalható deficit pontosabb megértése céljából számos kutatás irányult ezen folyamatok neurobiológiai mechanizmusának pontosabb megértésére. Az arcfelismeréshez köthető paradigmákban leggyakrabban a P100-, az N170-, az N250- és a P300-as komponensek kerülnek elemzésre.

Luo az arcészlelés kaszkádját három részre osztotta: az első szakasz lehetővé teszi a negatív arckifejezések automatikus feldolgozását, szerepet játszik a korai vizuális észlelésben. A második szakaszban az érzelmet kifejező arcok semleges arcoktól való elkülönítése, míg a harmadik szakaszban a különböző érzelmek részletesebb feldolgozása történik. A szerző a felsorolt folyamatokhoz egy-egy kiváltott választ

kapcsolt, az első szakaszt a P100, a másodikat az N170 míg a feldolgozás harmadik szakaszát az N250 és a P300 tükrözi (148).

A P100-as komponens egy pozitív irányú komponens, amelyet a parieto-okcipitális elektródákon regisztrálunk, az ingerbemutatást követően 90-120 ms közötti jelentkezik és 100-130 ms körül figyelhető meg a maximuma. A P100 az ingerek alacsony szintű, elemi jellemzőinek feldolgozását tükrözi, azonban a komponens korrelál az arcok kategorizálásával is. Pourtois és munkatársai leírták, hogy egy laterális okcipitális P100-as komponens szelektíven növekedett félelmet kifejező arcok esetén, szemben a neutrális arcok prezentálásával (137). Vuilleumier és Pourtois szerint ez a korai komponens szerepet játszik az érzelmekkel kapcsolatos információk gyors kinyerésében vagy a figyelem ingerre történő irányításában, mielőtt a finomabb perceptuális folyamatok végbemennek (149).

Az N170 egy negatív komponens, amely a skalp laterális részén, az okcipito – temporális elektródák elvezetésein detektálható, az ingerbemutatást követően 120 és 220 ms-mal megfigyelhető, a csúcsát a 170 ms körül éri el. Ez a komponens tükrözi az arcok strukturális dekódolását; arcok prezentálása esetén nagyobb N170 amplitúdót figyelhetünk meg, mint nem arcot ábrázoló képek bemutatásakor. Az N170 amplitúdója a jobb agyfélteke felett nagyobb, mint a bal agyfélteke felett (150). Több korábbi szimultán fMRI és elektrofiziológia eljárást alkalmazó vizsgálatban azt találták, hogy az arckifejezések feldolgozása során a 140-200 ms-os intervallumban az elektrofiziológiai aktivitás forrása a fusiform gyrus és a sulcus temporális superior (151, 152). Ellentmondásos eredmények állnak rendelkezésünkre azzal kapcsolatban, hogy az N170 milyen kapcsolatban áll az érzelmek feldolgozásával, néhány kutatás megállapította, hogy az N170-es komponens esetén még nem valósul meg az érzelmek elkülönítése (153), míg mások félelmet kifejező arcok esetében nagyobb N170-amplitúdót észleltek, mint neutrális arcok esetén (154).

Az N250-es komponens az ingerbemutatást követő 250 ms körül jelenik meg és elsősorban a fronto-centrális elektródák felett regisztrálható. Az arcfelismeréshez köthetően egyelőre kevés információ áll rendelkezésünkre, azonban úgy tűnik, hogy ez



a komponens az érzelmek modulálásban játszik szerepet illetve az adott személy ismertségével/ismerőségével áll kapcsolatban (155).

A P300-as komponens egy pozitív irányú komponens, amely a centro-parietális vagy a centro-frontális középvonalbeli elektródákon regisztrálható, 250-500 ms között jelentkezik és 300 ms körül figyelhető meg a maximuma. A P300 az ingerek magasabb szintű feldolgozását tükrözi, az arckifejezések kategorizálásával összefüggést mutat. A P300-as komponens latenciája az ingerértékelési folyamatok hosszát tükrözi (156), míg a komponens amplitúdója összefügg az ingerek relevanciájával (157) illetve az ingerre fordított figyelemmel és a feladat komplexitásával (158). A P300-as komponens az arcokon megjelenő érzelmek valenciája is modulálja; a pozitív érzelmet tükröző arcok nagyobb amplitúdójú P300-as komponenset váltanak ki, mint a negatív érzelmet tükröző arcok (159).

Az arcfelismeréshez köthető kora kiváltott válasszal kapcsolatban – úgy mint a P100-, N170, N250- ellentmondásos adatok állnak rendelkezésben szkizofréniában.

Earls és munkatársai egy szisztematikus összefoglaló vizsgálatban 12 cikk meta-analízisének elvégzése során azt találták, hogy a P100-as komponens a páciensek körében szignifikánsan kisebb volt, mint az egészséges kontroll csoportban, ezzel előtérbe kerül az érzelemfelismeréshez köthetően egy korai, vizuális feldolgozási zavar is. Továbbá ebben a komponensben eltéréseket találtak az egyes érzelmi modalitások között: semleges és boldog esetén az egészséges kontroll személyek körében volt nagyobb P100 amplitúdó megfigyelhető; míg a félelmet kifejező arcok esetén a két csoport között nem volt szignifikáns különbség. A legkifejezettebb különbséget a semleges ingerek esetében figyeltek meg a két csoport között (160).

Néhány korábbi vizsgálat szkizofréniában kisebb N170 amplitúdót írt le, mint a kontroll személyekben (116, 161), míg más vizsgálatokban nem találtak eltérést a két csoport között (162). Campanella és munkatársai csökkent N170 amplitúdót detektáltak, illetve a csökkent amplitúdó és a betegségben megfigyelhető pozitív tünetek súlyossága között összefüggést is leírtak (163). McCleery és munkatársai egy meta-analízis során elemezték szkizofréniában az arcfelismeréshez köthető N170- és N250-komponensek amplitúdóit, mindkét komponens esetében szignifikánsan kisebb amplitúdót észleltek a

kontrollokkal összehasonlítva. A vizsgálatok többsége azonban semleges és érzelmet tükröző arcokat egyaránt tartalmazta, így ezen ERP eltérések jelenthetik a károsodott arcfeldolgozást és a károsodott érzelmfeldolgozást is (155). Hasonlóképpen Feuerriegel és munkatársai is egy szisztematikus áttekintésében csökkent N170 amplitúdókról számoltak be a betegek körében. Az áttekintésükbe bevont tanulmányok neutrális és emocionális ingereket egyaránt tartalmaztak. A szerzők megjegyezték, hogy a feltárt rendellenességek specifikusak voltak az arckifejezésekre, de voltak olyan bizonyítékok is, amelyek skizofréniában szenvedő betegeknél az arcok konfigurációs feldolgozásának zavara volt megfigyelhető (164).

Murashko és munkatársai egy friss, 2019-es meta-analízisben szintén az arcfelismeréshez köthető kiváltott válaszokat elemezték, megállapították, hogy az arcfelismerési rendellenességek prominensebbek az idősebb betegeknél illetve a hosszabb ideje fennálló kórképek esetén. Megfigyelték, hogy az esemény által kiváltott potenciálok és a tünetek súlyossága közötti sokszor szoros kapcsolat van. Az ERP-k közül az N170 tűnik a legjelentősebb komponensnek, amely felhasználható a betegek aktuális állapotának értékelésére, valamint a kognitív zavarok, a társadalmi működés és a rehabilitáció hatékonyságának dinamikus ellenőrzésére (108).

Magnetoencefalográfias tanulmány is megerősítette az arcok funkcionális dekódolásához köthető M170-es komponens csökkenését skizofréniában, amelyek szoros korrelációt mutattak a negatív tünetek súlyosságával. Továbbá kiemelendő, hogy az M170 komponensnek megfelelő aktivitás a fusiform gyrusban generálódik és így kiemelt szerepet tölt be az arcészlelésben (165).

Tempes és munkatársai érzelmileg neutrális, boldogságot és félelmet kifejező arcokat prezentáltak skizofrén pácienseknek és egészséges kontroll személyeknek; az elemzésük során a betegek körében a negatív érzelmi töltet esetén szignifikánsan kisebb P300 amplitúdót detektáltak, mint az egészséges csoportban (166). Liang és munkatársai egy friss tanulmányban a skizofrén páciensek körében szintén csökkent P300 amplitúdót detektáltak a negatív érzelmi töltetű képek prezentálása esetében (167).

Turetsky és munkatársai megállapították, hogy skizofrén páciensek körében az arcok korai vizuális dekódolásának zavarával összefüggő N170-es komponens szorosan

összefüggött az érzelemfelismerés teljesítményével. Illetve megállapították, hogy az N170-es komponenssel szorosan kapcsolódik a P300-as komponens, ezzel felvetették annak a lehetőségét, hogy az érzelemfelismerési zavar hátterében az arcok strukturális dekódolásának zavara állhat (168).

A kiváltott válasz technika segítségével betekintést kaphatunk az egyes neurokognitív folyamatok pontosabb időbeli lefolyásáról, azonban az eljárás során az inger által indukált válaszok is kiátlagolódásra kerülnek, így ezen információk ezzel az elemzési móddal nem vizsgálhatóak. Az ERSP-technika segítségével nem csak a kiváltott, hanem az indukált idegrendszeri aktivitások is elemezhetővé válnak (123).

Basar és munkatársainak elmélete szerint a pszichiátriai betegségek az agy oszcillációs aktivitásának eltéréseiben is tükröződnek (122).

Az agyi oszcillációk az információfeldolgozást szolgálják a funkcionális agyi hálózatokon belül és különböző frekvenciatartományokban (delta (0,5–4 Hz), theta (4–8 Hz), alfa (8–13 Hz), béta (14–28 Hz) és gamma (24–48 Hz)) jelennek meg, ezek az agyi oszcillációk többféle szenzoros, kognitív és motoros funkcióval állnak kapcsolatban (169).

A fejezet további részében az egyes frekvenciatartományokat jellemzem, a területi korlátokra való tekintettel a teljesség igénye nélkül, mivel az általam bemutatott vizsgálat a theta szinkronizációt vizsgálta, így ezen frekvenciasávra térnék ki a legrészletesebben.

A delta (0,5–4 Hz) oszcilláció fontos szerepet játszik a kognitív folyamatokban. A kognitív funkciók elemzésére gyakran használnak kakukktojás (oddball) paradigmát, amelyekkel a P300-as komponenszt vizsgálják. Target ingerek prezentálása esetén delta és alfa oszcillációkat írtak le a korábbi vizsgálatok (170), a target ingerek nagyobb delta oszcillációt váltanak ki, mint a nem-target ingerek (171). A megnövekedett delta oszcillációk a kognitív paradigmákban leginkább a fronto-centro-parietális területen jelennek, az érzelmekkel összefüggésbe hozható oszcillációk azonban a fronto-centro-parietális régiókhoz, valamint a nyakszirti régiókhoz köthetők (172).

Kognitív deficittel élő személyeken végzett vizsgálatok alátámasztják azt az állítást, hogy a delta oszcilláció fontos a kognitív folyamatokban, mint pl. a figyelem, a jelek észlelése, a felismerés és a döntéshozatal; szkizofréniában kognitív terheléssel járó feladatokban csökkent delta oszcillációt írtak le (173, 174).

Sakihara és munkatársai leírták, hogy a résztvevőknek ismerős arcok nagyobb delta választ produkáltak a parietális és a bal temporális régiókban, mint az ismeretlenek (175). Basar és munkatársai megnövekedett delta választ észleltek különböző arcok (ismert, ismeretlen, szeretet) prezentálásakor a hátsó, okcipitális elektródákon (176). Érzelmet (boldog, szomorú, dühös) kifejező arcok bemutatása az okcipitális régiókban nagyobb delta választ váltott ki, mint a frontális régiókban (177). Magas arousal értékű ingerek nagyobb delta választ váltottak ki, mint a kisebb arousal értékű ingerek (178).

Az alacsonyabb frekvenciájú oszcillációk tükrözik azon neuronok tüzelését, amelyek a nagyobb neuronális hálózatok összehangolt működéséért felelősek és ezáltal komplex funkciókhoz járulnak hozzá, úgy mint a figyelemi-, a memória- és a felismerési funkciók (179).

Egészséges kontroll személyek bevonásával zajló vizsgálatokban leírták, hogy az arcok dekódolása és az érzelemfelismerés a théta-frekvencia tartománnyal (4-7 Hz) áll szoros összefüggésben és az ingerbemutatást követő 150-200 ms között figyelhető meg (172). Az érzelmi kifejezéstől függetlenül, általunk ismert személyek fotóinak prezentálása során nagyobb théta aktivitást írtak le, mint ismeretlen személyek esetében (180). Negatív érzelmet (félelem, düh) tükröző arcok esetén a hátsó agyi régiók felett nagyobb théta aktivitást detektáltak, összehasonlítva a semleges arcokkal (178, 181). Balconi és Lucchiarini hasonló elrendezésben hasonlított össze érzelmet kifejező (boldogságot, szomorúságot, dühöt és félelmet) valamint emocionálisan semleges arcokat, a kapott eredmények alapján az érzelmekkel összefüggésben frontális théta aktivitást észleltek (182). Félelmet kifejező arcok prezentálásakor az ingerbemutatást követő 70 ms-tól már észlelhető a théta-frekvenciasávban az aktivitás növekedése (183).

Knyazev és munkatársai két különböző feladathelyzetben vizsgálták a théta-szinkronizációt: az explicit feladatban az alanyokat arra kérték, hogy ismerjék fel a bemutatásra kerülő érzelmet, míg az implicit feladatban különbséget kellett tenni a

prezentált arcok nemét illetően. Az eredmények azt mutatták, hogy az implicit kísérletben a szinkronizációs csúcs korai időablakban jelenik meg (250ms előtt); az explicit kísérletben a szinkronizáció a késői feldolgozás során (250 ms után) érte el a csúcst (178).

Gonzalez-Roldan és munkatársai neutrális illetve fájdalmat és haragot kifejező arcokat mutattak be a vizsgálatukban résztvevőknek és arra kérték őket, hogy értékeljék az egyes érzelmeket intenzitásuk szerint is. Az elektrofiziológiai adatok elemzésekor kifejezettebb  $\theta$  aktivitást észleltek az intenzívebbre értékelt arcok prezentálásakor (184).

Maratos és munkatársai ezen felül az arckifejezések feldolgozását magnetoencefalogrammal történő vizsgálatban szintén a  $\theta$  oszcillációban találtak eltérést a semleges és a félelmet kifejező arcok bemutatása során; megállapításuk szerint a  $\theta$  oszcillációk kiemelt szerepet játszanak az érzelemfelismeréssel összefüggő neuronális hálózatok működésének integrálásában (185).

A rendelkezésre álló adatok alapján tehát, a  $\theta$ -sáv aktivitása összefügg az érzelmileg és társadalmilag releváns ingerekkel. Major pszichiátriai kórképekben az érzelemfelismeréshez köthető oszcillációk vizsgálata jelenleg még gyermekcipőben jár.

Affektív töltettel bíró képek prezentálása során Aftanas és munkatársai alexithymiás betegek körében a jobb félteke területén csökkent szinkronizációt észleltek egészséges kontrollszemélyekhez képest (186).

Szkizofrén betegek esetén Ramos-Loyo munkacsoportja csökkent  $\theta$  aktivitást detektált a centrális és a frontális régiókban egy érzelemfelismeréshez köthető paradigmában (187).

Munkacsoportunk korábbi vizsgálata során szintén szkizofrén páciensek károsodott érzelemfelismerését ERSP módszerével vizsgálta. Semleges és félelmet kifejező arcokat mutattunk be a vizsgálat résztvevőinek. A páciensek körében csökkent  $\theta$  szinkronizációt észleltünk az egészséges csoporthoz viszonyítva, továbbá megfigyeltük,

hogy minél nagyobb a théta szinkronizáció, annál jobb az érzelemfelismerési feladatban a teljesítmény (188).

Az alfa (8–13 Hz) frekvenciasávnak fontos szerepe van az érzékszervi-, motoros- és memóriefunkciókban. Szkizofréniában állandó állapotú vizuális kiváltott válaszokat (stady-state visual evoked potenciálokat, ssVEP) és kognitív funkciókat is vizsgáló paradigmákban csökkent alfa aktivitást írtak le az egészséges kontrollszemélyekhez képest. Érzelemfeldolgozáshoz köthető vizsgálatokban legtöbbször a frontális aszimmetriát vizsgálták, motiváció esetén jobb oldali, míg csökkent motiváció esetén bal oldali dominanciát észleltek (172).

Haragot kifejező arcok a T5, P3 és O2 elektródákon szignifikánsan nagyobb alfa választ váltottak ki, mint a boldogságot kifejező arcok (189) Míg Balconi és munkatársai leírták, hogy a neutrális ingerek kisebb alfa választ váltottak ki, mint a pozitív vagy negatív vagy arousal hatással bíró érzelmet tükröző ingerek (190). Onoda és munkatársai magnetoencefalográfiás vizsgálatban negatív érzelmek esetében kisebb alfa aktivitást detektáltak az okcipitális elektródákon, mint a semleges és a pozitív érzelmek (191).

A béta (14–28 Hz) frekvenciasáv összefüggésbe hozható a percepcióval, a figyelemmel és a magasabb szintű kognitív folyamatokkal. Egészséges személyeken végzett vizsgálatokban a béta, különösen az alacsony béta (12-16 Hz) tartományban jelent meg érzelmet kifejező arcok feldolgozásakor (172).

Güntekin és Basar dühöt kifejező arcok prezentálásakor az F3 és a CZ elektródákon nagyobb béta választ detektáltak, mint boldogságot kifejező arcok bemutatásakor (189). Egy későbbi vizsgálatukban Güntekin és Basar negatív érzelmi töltettel bíró képek prezentálásakor a frontális, a centrális és a parietális elektródákon nagyobb béta oszcillációt írtak le, mint a pozitív képek esetén (192).

Munkacsoportunk korábbi vizsgálata szintén szkizofrén páciensek károsodott érzelemfelismerését ERSP módszerével vizsgálta és az alacsony béta tartomány feltérképezését tűzte ki célul. A legnagyobb béta deszinkronizációt a jobb temporális és a jobb parieto-okcipitális területeken detektáltuk; ezekben a régiókban észleltük a

legnagyobb különbséget a két vizsgálati csoport között. Szkizofréniában szignifikánsan kisebb béta deszinkronizációt észleltünk negatív érzelmek esetén, mint a semleges és a pozitív érzelmek bemutatásakor. Azonban fontos kiemelni eredményeink közül, hogy a semleges ingerek esetén is csökkent oszcillációt észleltünk, amelyből az alacsonyabb szintű információfeldolgozás zavarára következtettünk. A béta deszinkronizáció a szkizofrén páciensek negatív tüneteivel és a pszichoszociális funkcionalitással mutatott összefüggést (193).

Gamma (24-48 Hz) frekvenciatartomány a funkcionális rendszerek összehangolt működésében játszik kiemelt szerepet (172). Keil és munkatársai arcok prezentálásakor szignifikánsan nagyobb gamma választ detektált, mint tárgyak bemutatásakor (194). Dobel és munkatársai egy magnetoencefalográfiás vizsgálatban ismert és ismertlen arcokat mutattak be a vizsgálati személyeknek, ismeretlen arcok nagyobb gamma választ váltottak ki, mint az ismerteknek (195). Negatív érzelmek nagyobb gamma választ indukáltak, mint a pozitív és a semleges érzelmek (196). Szkizofréniában csökkent gamma választ detektáltak figyelmi- és munkamemóriához köthető feladathelyzetekben is (197).

#### **1.4. A korai vizuális percepció és a magasabb szintű kognitív funkciók zavarainak összefüggése a bottom-up modell értelmezésében**

A szkizofrénia patofiziológiáját magyarázó korábbi, tradicionális elméletek a specifikus agyi régiók, mint például a prefrontális kéreg működésének zavaraira fókuszáltak. Ezt követően különböző kognitív modellek kerültek előtérbe. Az 1950-es és 60-as évek között Broadbent alkotta meg a „top-down” elméletet, amely szerint a szenzoros agyi régiók kizárólag passzív szerepet játszanak az információk továbbításában, az általuk közvetített információk a kortikális régiókban kerülnek végül feldolgozásra (60). Ma már az egyes modellek mellé az egyes mechanizmusok neurokémiai hátterével is kiegészítésre kerültek a teóriák.

A top-down elméletek szoros összefüggést mutatnak a dopaminerg teóriával, amely elsősorban a prefrontális területekhez köthető. Ezzel szemben a disztribúciós, azaz osztott modellek- mint például a bottom-up és a top-down elméleteket összesítve értelmezik- sokkal szorosabban értelmezhetőek a glutamáterg és a GABA-erg modellben (60).

A bottom-up, azaz alulról felfelé építkező modell alapja, hogy az alacsonyabb szintű vizuális feldolgozás szintjén észlelhető neurofiziológiai és pszichofiziológiai zavarok összefüggést mutatnak a magasabb szintű kognitív folyamatok eltéréseivel. Az alacsony szintű feldolgozási deficit szkizofréniában hozzájárul a magasabb rendű károsodásokhoz, ideértve az olvasást (198, 199), a tárgyfelismerést (81), a kontextus szerinti kódolást (200) és az érzelmfelismerést is.

A vizuális percepció és a külvilágból származó affektív ingerfeldolgozás kapcsolatának pontosabb tisztázása érdekében az alapvető vizuális tulajdonságok modulálásának hatásait vizsgálták az érzelemészlelés teljesítményére. A térbeli frekvenciából eredő információ az arcok egyik alapvető vizuális jellemzője. Míg az alacsony térbeli frekvenciák (LSF) az arcok globális/konfigurációs információit közvetítik, a magas térbeli frekvenciák (HSF) a lokalizált/finomszemcsés információkat (201).

Az arcok kezdeti észlelésében a gyorsan vezető magnocelluláris neuronok játszanak szerepet, amelyek információt nyújtanak az arc formájáról illetve a jelentősebb érzelmi



jelekről, ezt követően a lassabban ingerületvezető képességgel rendelkező parvocelluláris neuronok biztosítják a részletesebb információkat az arcon megjelenő apróbb vonásokról (202, 203).

Az alacsony térbeli frekvenciájú (LSF) ingerek gyorsabban kerülnek feldolgozásra és durvább konfigurációs információkat kódolnak, mint a magas térbeli frekvenciájú ingerek (HSF), amelyek az arc apróbb részleteiről továbbítanak adatot, mint például a ráncok helyzete. Az LSF-ek a gyors érzelmi információfeldolgozásért felelnek, míg a HSF-ek a nem és az identitás pontosabb megítélésében játszanak kiemelt szerepet (204, 205). A mögöttes agyi mechanizmusokat tekintve az LSF arcképek elsősorban az amygdalát aktiválják, míg a HSF arcképek a fusiform gyrus meghatározott területeit stimulálják (206). Strokeon átesett, kortikális vakságban szenvedő páciensek fMRI-vizsgálata szintén megerősítette, hogy a félelmet kifejező, LSF-manipulált arcok prezentálása elegendő az amygdala aktiválásához, ami szintén arra utal, hogy az arcészlelésben a magnocelluláris pályarendszernek kiemelt szerepe van (207).

Számos tanulmány arról számolt be, hogy a szkizofréniával élő betegeknek több vizuális információra volt szükségük az arckifejezések helyes megkülönböztetéséhez (208). Laprevote és munkatársai magas- és alacsony térbeli frekvenciával filterezett arcok kategorizálása során rosszabb teljesítményt észlelt a szkizofrén csoportban a LSF-filterrel manipulált arcon megjelenő érzelmek azonosítása során (209).

Jahshan és munkatársai hasonló elrendezésben elemezte a viselkedési adatokat szkizofrén páciensek és egészséges kontrollszemélyek körében. HSF- és LSF-filterrel módosított és filter nélküli arcokon felismerhető érzelmek (szomorúság, öröm, düh, félelem) azonosítását kapták feladatul. A páciensek szignifikánsan lassabban és rosszabbul teljesítettek mindhárom (HSF-, LSF-filter, filter nélküli) modalitás esetében. Mindkét csoportban a filter nélküli érzelmek felismerése bizonyult a legkönnyebbnek, míg a páciensek körében a HSF-filterrel manipulált képek esetén szignifikánsan jobban teljesítettek, mint a LSF-filterrel manipulált arcok esetén (210).

Kim és munkatársai egy elektrofiziológiai vizsgálat során térbeli-frekvenciával manipulált (magas- illetve alacsony térbeli frekvencia) semleges és félelmet kifejező arcokat mutattak be szkizofrén pácienseknek és egészséges kontroll személyeknek. Az

alacsony térbeli frekvenciájú (LSF) filterrel ellátott, félelmet kifejező arcok esetében csökkent P100-komponenst találtak a szkizofrén csoportban, amely a magnocelluláris rendszer eltérését emeli ki. A forráslokalizációs (sLORETA, standardized low-resolution brain electromagnetic tomography) elemzés során ugyanebben a vizsgálati elrendezésben csökkent aktivitást igazolt a mediális frontális gyrusban, a paracentrális lebenyben és a gyrus cingulárisban. A forráslokalizációs eredmények megerősítik, a magnocelluláris rendszerből származó információk gyors projekcióját a ventromediális kortexbe és az amygdalába. Az amygdalának kiemelt szerepe van a percepcióban és az érzelmek- első sorban a félelem- feldolgozásában, továbbá szabályozni tudja a frontális régiót és a vizuális percepcióért felelős régiókat (149, 211). A beteg csoportban, a jobb hemisférium felett megnőtt N170-komponenst detektáltak az LSF-filterrel ellátott arcok esetében, amelyet Kim és munkatársai egy kompenzatorikus mechanizmus következményeként írtak le (212).

Bedwell és munkatársai egy másik manipulációs technikát alkalmazott a szkizofrén betegek érzelemfelismerésének vizsgálatára. A vizsgáltak elméleti alapját az adta, hogy a diffúz vörös fény elnyomja a magnocelluláris utat, míg szkizofréniában pont ellentétes hatást vált ki. A vizsgálat résztvevőinek vörös, zöld és szürke háttérrel manipulált, érzelmet kifejező arcokat kellett kategorizálni. A legnagyobb eltérés a vörös háttér esetében volt megfigyelhető, a beteg csoportban gyakrabban rendeltek haragot a félelmet kifejező arcokhoz, tehát míg a piros háttér csillapította a düh észlelését a kontroll csoportban, növelte a düh észlelését a betegeknél (213).

Obayashi és munkatársai egy másik kísérleti módszert alkalmaztak annak megvizsgálására, hogy a szkizofréniában az arcfelismerési deficit (N170-komponens redukciója) összefügg-e akár a magnocelluláris pálya, akár a parvocelluláris pálya zavarával, akár mindkettővel. Ebből a célból LSF és HSF szűrőkkel manipulált arcokat mutattak be a vizsgálati személyeknek. Korábbi irodalmi adatok alapján a P100 az alacsony térbeli frekvenciánál jelenik meg, és a magnocelluláris útvonalat képviseli; míg az N170 várhatóan a nagy térbeli frekvenciához kapcsolódik, és leginkább a parvocelluláris utat tükrözi. Összességében azt találták, hogy betegek nem mutattak sem P100 amplitúdónövelést az LSF-filterrel módosított arcok esetén, sem N170 amplitúdónövelést HSF-filterrel ellátott arcok bemutatásakor, ellentétben az egészséges

kontroll személyekkel. Eredményeik azt mutatják, hogy az arcfelismerés deficitje összefüggésben lehet a magnocelluláris és parvocelluláris utak közötti kölcsönhatás diszfunkciójával (202).

## 2. Célkitűzések

A szkizofrénia egyik vezető negatív tünete a károsodott érzelmefelismerés, amely összefügg az érintett páciensek szociális funkcionalitásával és mindennapi életminőségével (106), azonban az érzelmefelismerés neurobiológia, elektrofiziológiai háttere még kevésbé ismert. Egyre több kutatási eredmény támasztja alá szkizofréniában a korai szenzoros ingerfeldolgozás zavarát is (214, 215).

Vizsgálatunk elsődleges célja a korai vizuális percepció zavarának és a károsodott érzelmefelismerés kapcsolatának tanulmányozása volt szkizofréniában, amelyhez a még kevésbé elterjedt, de egyre szélesebb körben alkalmazott eseményhez köthető spektrális perturbációs technikát alkalmaztunk (ERSP, event related spectral perturbation). A korai vizuális percepció, az arc- és az érzelmefelismerés háttérében álló oszcillációk feltérképezését, azon belül a théta frekvenciasáv pontosabb megismerését tűztük ki célul.

Számos korábbi elektrofiziológiai (83, 131, 132, 216) és funkcionális MRI (198, 215, 217) vizsgálat igazolta a vizuális rendszer, azon belül a magnocelluláris rendszer zavarát szkizofréniában, ezért az alacsony térbeli frekvenciájú (LSF) ingerek -melyek a magnocelluláris rendszer szelektív ingerléséért felelősek- esetében csökkent théta szinkronizációt vártunk a szkizofrén betegekben az egészséges kontroll személyekhez képest, ezzel ellentétben a magas térbeli frekvenciájú (HSF) ingerek esetében hasonló különbséget nem vártunk a két vizsgált csoport között, melynek háttérében a relatív intakt működésű parvocelluláris rendszert feltételeztük szkizofréniában.

Egy korábbi vizsgálatunkban szkizofrén páciensek körében csökkent théta szinkronizációt találtunk egészséges kontroll személyekhez viszonyítva egy érzelmet bemutató paradigmában (188). A szkizofréniában leírt érzelmefeldolgozási zavar alapján a páciensek esetében csökkent théta szinkronizációt vártunk az egészséges személyekhez képest az arc- és érzelmefelismerést vizsgáló paradigmánkban.

A dolgozatban bemutatott kutatás során elsőként vizsgáltunk alapvető vizuális (magnocelluláris és parvocelluláris rendszerre specifikus) ingerekhez, valamint arc- és érzelmefelismeréshez köthető indukált- és kiváltott théta-oszcillációt szkizofrén

páciensek esetében, ezért ebben a tekintetben nem volt konkrét hipotézisünk azonban két egymással szemben álló hipotézist állítottunk fel:

- Első hipotézisünk szerint a magnocelluláris rendszerhez köthető théta szinkronizáció korrelál az arc- és az érzelemfelismerés esetén megfigyelt théta szinkronizációval. Ez a hipotézis összhangban áll a szkizofrénia „bottom up model”, azaz letről felfelé építkező modelljével.
- Második hipotézisünk szerint ilyen korrelációt nem áll fenn, ami felveti annak a lehetőségét, hogy e két károsodás egymástól függetlenül jelentkezik szkizofréniaiban, azaz külön biomarkerei a betegségnek.

A korai vizuális percepció és érzelemfelismerés összefüggéseinek vizsgálata során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Megfigyelhető-e eltérés a théta szinkronizációban szkizofrén páciensek és egészséges kontroll személyek között egyszerű, elemi vizuális ingerek prezentálása során?
2. Megfigyelhető-e eltérés a théta szinkronizációban szkizofrén páciensek és egészséges kontroll személyek között arcok és házak prezentálása során?
3. Megfigyelhető-e eltérés érzelmet kifejező arcok bemutatása során a théta szinkronizációban szkizofrén páciensek és egészséges kontroll személyek között?
4. Összefüggést mutatnak-e a feltételezett théta szinkronizációs eltérések az érzelemfelismerés teljesítményi rátájával és szkizofrénia tüneti súlyosságával?

### **3. Módszer**

#### **3.1. Etikai engedély**

A vizsgálat a budapesti Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság jóváhagyásával zajlott (etikai engedély száma: 197/2015). A résztvevők a vizsgálatokat megelőzően írásos beleegyező nyilatkozatot tettek. A kutatás kivitelezése teljes mértékben a Helsinkai Nyilatkozatban foglaltaknak megfelelően történt.

#### **3.2. Vizsgálati minta**

A tézisen belül bemutatott vizsgálatok egy nagyobb klinikai kutatás keretein belül zajlottak. A résztvevők két ülésben vettek részt EEG-vizsgálaton, illetve minden résztvevőtől vérmintát vettünk, további genetikai vizsgálatok céljából; a genetikai adatelemzés nem képezi részét a disszertációnak.

A betegbevonás 2016 június és 2018 június közt zajlott, a vizsgálatba 39 szkizofrén páciens és 40 korban, nemben és iskolai végzettségben illesztett kontroll személyt vontunk be.

A résztvevők többsége jobbkezes volt, 3 balkezes és 1 ambidexter páciens, illetve 3 balkezes és 2 ambidexter kontroll személy kivételével. Minden résztvevő vízusa normál vagy szemüveg, kontaktlencse segítségével normálra korrigált volt.

A vizsgálat kizárási kritériumai között szerepeltek a súlyos központi idegrendszeri, neurológiai betegségek (pl. agyvérzés, tumor, epilepszia, Parkinson-kór, demencia), a mentális retardáció, kábítószer vagy alkoholfüggőség, valamint ezek abúzusa az vizsgálatot megelőző három hónapban. Továbbá kizáró tényező volt az anamnézisben szereplő fejsérülés, mely 1 óránál hosszabb ideig tartó eszméletvesztéssel járt. Az egészséges kontrollok esetén a fentiekén kívül bármilyen pszichiátriai betegség az anamnézisben kizáró tényező volt. Ezen kívül, amennyiben a kontroll személyek Derogatis féle SCL-90R (Symptom Checklist – 90R) kérdőívén (218) elért általános tüneti súlyosság mutató meghaladta a magyarországi mintán korábban meghatározott

határértéket (>114), a kutatásban nem vehettek részt. A kontroll személyek közül ezen kritériumrendszer alapján senkit nem került kizárásra.

A résztvevő páciensek nemi megoszlása (24 férfi és 15 nő), átlagéletkora ( $33.4 \pm 10.5$  év) és iskolázottság tekintetében nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoporttól (25 férfi, 15 nő, átlagéletkor  $32.8 \pm 9.6$  év) (1. táblázat).

A páciensek a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának betegei közül kerültek beválogatásra, a fekvőbeteg (4 fő) és a járóbeteg ellátó (25 fő) és a nappali kórház (17 fő) részlegekről. A diagnózis a DSM-5 (219) diagnosztikus kritériumai alapján lett felállítva. A pszichiátriai tünetek súlyosságát a PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale – tünetbecslő skála (220) segítségével határoztuk meg, melyet az eszköz használatára kiképzett és abban járatos pszichiáter vett fel a páciensekkel.

A vizsgálat ideje alatt (etikai okok miatt) a páciensek nem hagyták el rendszeresen szedett gyógyszereiket, minden egyes páciens antipszichotikum kezelésben részesült. Az alkalmazott antipszichotikumok: amisulprid, aripirazole, clozapine, haloperidol, kvetiapin, olanzapine, risperidon. A chlorpromazin ekvivalens (221) átlag dózisa  $508.8$  mg/nap volt ( $SD = 338$  mg).

A két csoport demográfiai adatai, valamint a szkizofrén páciensek főbb klinikai jellemzői a 2. táblázatban láthatók.

## 2. táblázat:

A vizsgálati résztvevők demográfiai adatai és a páciensek főbb klinikai jellemzői.

	Szkizofrén páciensek	Egészséges kontrollok	statisztikai próba	p érték
<b>Nem</b> (férfi/nő)	24/15	25/15	Chi <sup>2</sup> = 0,008	n.s.
<b>Kor</b>	33,4 (10,5)	32,8 (9,6)	t= -0,23	n.s.
<b>Iskolai végzettség *</b>	3/25/11	0/28/12	Fisher féle teszt	n.s.
<b>Betegség kezdete óta eltelt idő (év)</b>	8,3 (8,6)	-		
<b>Fekvő-/járó beteg/nappali kórház</b>	4/18/17	-		
<b>CPZ ekvivalens dózis</b>	508,8 (338)	-		
<b>PANSS összpontszám (szórás)</b>	62,3 (16,4)	-		
<b>PANSS pozitív alskála</b>	15,0 (4,8)			
<b>PANSS negatív alskála</b>	16,4 (5,5)			

\* 1 = <8 osztály (alapfok); 2 = középiskola (középfok); 3 = főiskola/egyetem (felsőfok)  
 CPZ: Chlorpromazin  
 PANSS: Positive and Negative Symptom Scale  
 n.s.: nem szignifikáns

## 3.3. Eszközök és a vizsgálat menete

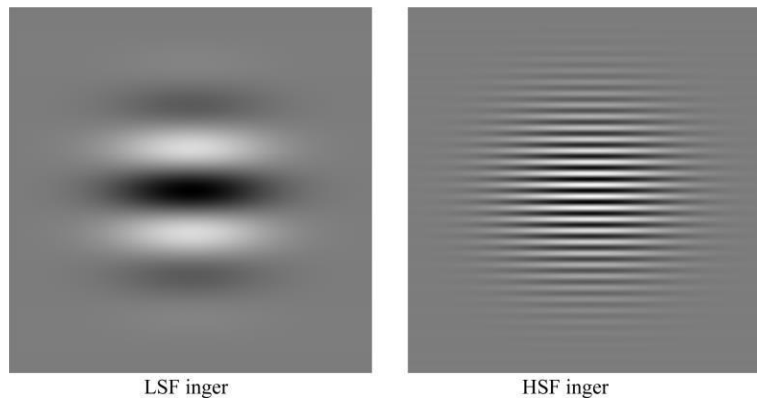
A dolgozat keretein belül bemutatott vizsgálat ideje alatt EEG regisztrátumot készítettünk. Az első vizsgálat három paradigmából épült fel: egy egyszerű ingereket tartalmazó vizuális-paradigmából, egy arc-, nem-arc-paradigmából és egy érzelemfelismerés-paradigmából. A vizsgálatban az EEG felvétel rögzítése során a résztvevők félhomályos, csendes szobában foglaltak helyet. Az alkalmazott vizuális ingereket egy számítógép monitorján mutattuk be, melyhez Presentation 13.0 szoftvert használtunk (Neurobehavioral Systems, Inc.; Albany, CA). A résztvevők a monitortól fél méter távolságban helyezkedtek el.



### 3.3.1. A vizuális-paradigma

A vizuális-paradigma két blokkban zajlott. A résztvevőknek két féle – alacsony, illetve magas- térbeli frekvenciájú- Gábor-foltot mutattunk be. A Gábor-foltok térbeli szinuszhullámok Gauss-görbével súlyozott síkbeli leképeződései.

A vizsgálatban alacsony frekvenciájú (low spatial frequency, LSF) Gábor foltokat (0.8 ciklus/fok) és magas frekvenciájú (high spatial frequency, HSF) Gábor-foltokat (5.0 ciklus/fok) mutattunk be. A bemutatott ingerek az 2. ábrán láthatók. Mindkét blokkban 112 magas frekvenciájú és 112 alacsony frekvenciájú folt jelent meg a számítógép képernyőjén, randomizált sorrendben.

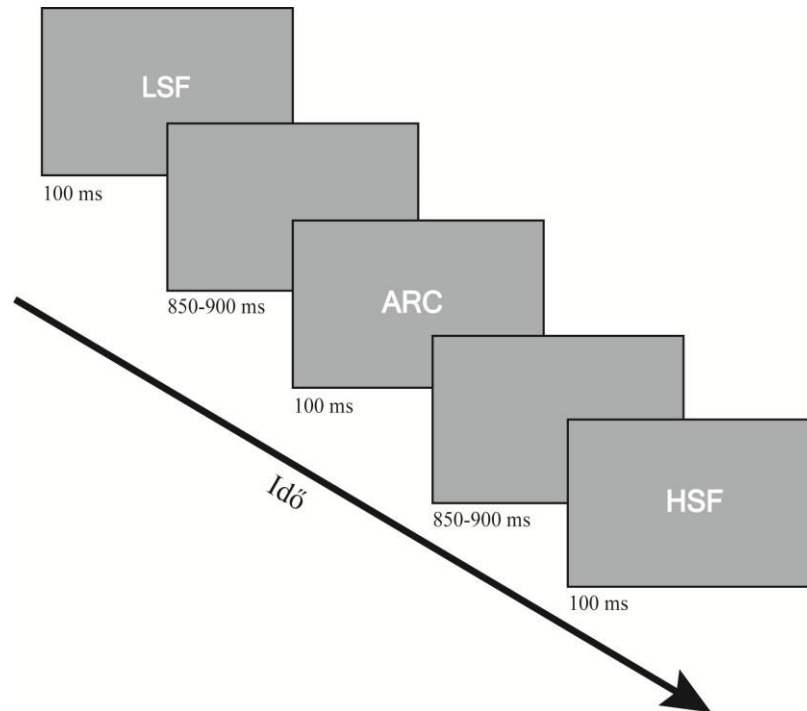


2. ábra:

*Alacsony frekvenciájú (low spatial frequency, LSF)- (0.8 ciklus/fok) és magas frekvenciájú (high spatial frequency, HSF)- (5.0 ciklus/fok) Gábor-foltok*

Mindegyik alakzat vízszintesen és függőlegesen egyaránt  $6^\circ$ -os látószögben látszott a képernyőről. Az ingerek sötétszürke háttéren jelentek meg és 100 ms-ig voltak láthatóak. Aszinkron ingerkiváltás céljából a stimulusok között eltelt időt 850 és 900 ms között randomizáltuk. A résztvevők figyelmének lekötése érdekében egy elsődleges feladatot alkalmaztunk, mely során gombnyomással kellett jelezni egy randomizált sorrendben megjelenő arcra. Egy blokkban összesen 25 arc jelent meg.

A vizsgálati elrendezés sematikusán a 3. ábrán látható.



### 3. ábra:

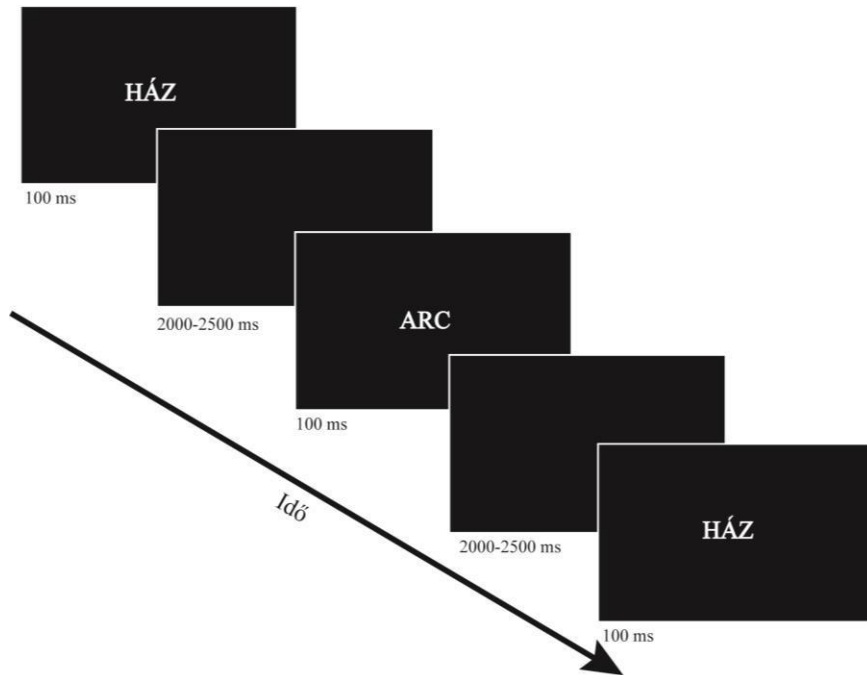
*A vizuális paradigma sematikus elrendezése.*

*A képernyőn 100 ms időtartamra jelentek meg az ingerek. A két inger bemutatása közötti idő 850 és 900 ms között változott, randomizált módon. A résztvevőknek az arcok megjelenését gombnyomással kellett jelezniük. Rövidítések: LSF: low spatial frequency, alacsony térbeli frekvencia; HSF: high spatial frequency, magas térbeli frekvencia.*

### 3.3.2. Az arc-, nem-arc-paradigma

Az arc-, nem-arc-paradigma két blokkban zajlott. A résztvevőknek különböző arcokat, illetve házakat ábrázoló fényképeket mutattunk be randomizált sorrendben. Mindegyik kép vízszintesen és függőlegesen egyaránt 4°-os látószögben látszott a képernyőről. Az ingerek fekete háttéren jelentek meg és 100 ms-ig voltak láthatóak. Az aszinkron ingerkiváltás céljából a stimulusok között eltelt időt 2000 és 2500 ms között randomizáltuk. A résztvevőknek a feladat során gombnyomással kellett jelezni a randomizált sorrendben megjelenő ingerekre, hogy arcot vagy házat látnak-e. Egy blokkban összesen 40 arc és 40 ház jelent meg.

A vizsgálati paradigma elrendezése sematikusán a 4. ábrán látható.



4. ábra:

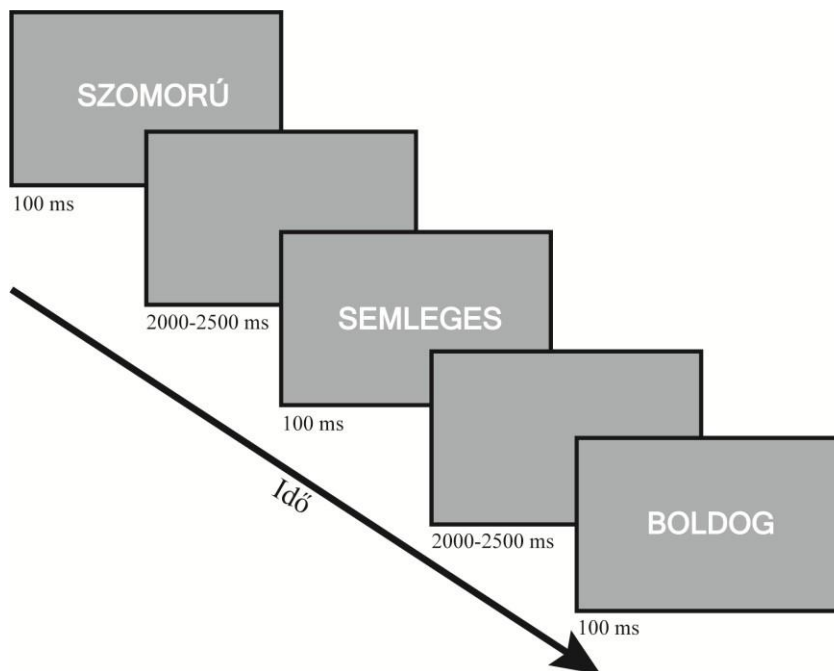
*Az arc- nem-arc-paradigma sematikus elrendezése.*

*A képernyőn 100 ms időtartamra jelentek meg az ingerek. A két inger bemutatása közötti idő 2000 és 2500 ms között változott, randomizált módon. A résztvevőknek az arcokat és a házakat gombnyomással kellett elkülöníteniük*

### 3.3.3. Az érzelemfelismerés-paradigma

A harmadik vizsgálat során boldog, szomorú érzelmet kifejező, illetve semleges – neutrális- arcokat mutattunk be a vizsgálat résztvevőinek. A képeket a Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF) (222)- képgyűjteményéből válogattunk 8 férfi és 8 női arcot. A vizsgálat 5 blokkban zajlott. Mindegyik arc vízszintesen és függőlegesen egyaránt 6°-os látószögben látszott a képernyőről. Az ingerek szürke háttéren jelentek meg és 100 ms-ig voltak láthatóak. Aszinkron ingerkiváltás céljából a stimulusok között eltelt időt ebben a paradigmában is 2000 és 2500 ms között randomizáltuk. A résztvevőknek a feladat során gombnyomással kellett jelezni a randomizált sorrendben megjelenő ingerekre, hogy milyen érzelmet látnak a megjelenő arcokon. A vizsgálat 5 blokkban zajlott, blokkonként összesen 16 boldog, 16 semleges és 16 szomorú arc jelent meg.

A vizsgálati elrendezés sematikus az 5. ábrán látható.



5. ábra:

*Az érzelemfelismerés-paradigma sematikus elrendezése.*

*A képernyőn 100 ms időtartamra jelennek meg az ingerek. A két inger bemutatása közötti idő 2000 és 2500 ms között változott, randomizált módon. A résztvevőknek semleges, illetve boldog és szomorú érzelmet kifejező arcokat gombnyomással kellett elkülöníteniük*

### 3.4. EEG elvezetés és feldolgozás

A felvételeket BioSemi ActiveTwo berendezéssel regisztráltuk, 100 Hz-es aluláteresztő sávszűrővel (223). A magas elektródásűrűségű, 128 csatornás sapka segítségével az egész skalp területéről történt EEG elvezetés. A horizontális szemmozgások regisztrálása céljából két (a bal canthus alatt és a jobb canthus felett elhelyezkedő) elektródával elektro-okulogramot (EOG) rögzítettünk. A mintavételezés 1024 Hz-es frekvenciával történt.

Az off-line adatelemzéshez beépített és saját fejlesztésű Matlab funkciókat (MathWorks, Natick, MA), valamint az EEGLAB szoftver szabadon felhasználható eszköztárát (224) alkalmaztuk. A regisztrált EEG görbék statisztikai elemzését megelőzően előfeldolgozást végeztünk, ennek során a regisztrált feszültségeket közös átlagos

potenciálhoz viszonyítottuk, és a nyers elektrofiziológiai adatokra off-line, 0,1 és 45 Hz között áteresztő sávszűrőt illesztettünk.

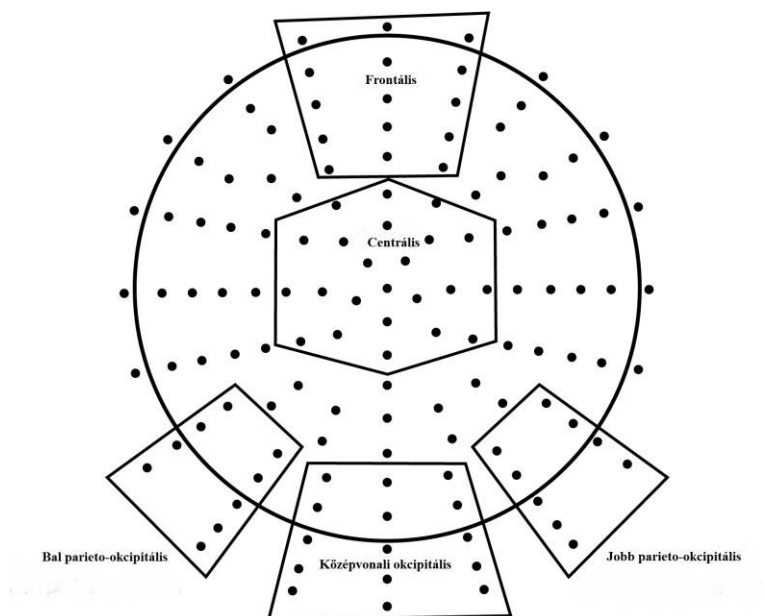
Az egyes regisztrátumokat manuálisan is áttekintettük. A mozgási- és egyéb műterméket tartalmazó, vagy technikailag nem megfelelő elvezetéseket egyenként kiválogattuk, és a környező elektródák adatai segítségével interpoláltuk. A motoros (izom és szemmozgási) műtermékek eltávolítását ADJUST, független komponens analízisen alapuló automatikus műtermék detektáló szoftver segítségével végeztük (225). Továbbá a  $\pm 100 \mu\text{V}$ -ot bármely EEG vagy EOG elvezetésen meghaladó szakaszokat eltávolítottuk.

Az előfeldolgozást követően a vizuális paradigmában az ingerbemutatást megelőző 600 ms-tól az azt követő 600 ms-ig terjedő szakaszokat használtuk további elemzésre, míg az arc-, nem-arc-paradigmában és az érzelemfelismerés-paradigmában az ingerbemutatást megelőző 600 ms-tól az azt követő 1400 ms-ig terjedő szakaszokat elemeztük, a stimulust megelőző alapvonalhoz igazítva.

A vizuális paradigmában 224 LSF és 224 HSF ingert, az arc, nem-arc-paradigmában 80-80 ingert és az érzelemfelismerés-paradigmában mindhárom érzelem típusból 80-at mutattunk be. A műtermékek eltávolítását követően a kontroll csoportban átlagosan 212,8 ( $SD = 19,3$ ) LSF, 199,0 ( $SD = 16,8$ ) HSF; 74,0 ( $SD = 8,7$ ) arc, 73,7 ( $SD = 8,3$ ) ház és 71,8 ( $SD = 11,4$ ) szomorú, 71,8 ( $SD = 12,1$ ) semleges és 71,8 ( $SD = 12,0$ ) boldog próba maradt. Míg a szkizofrén páciensek esetében 203,9 ( $SD = 34,2$ ) LSF, 187,7 ( $SD = 30,9$ ) HSF; 69,5 ( $SD = 13,9$ ) arc, 69,2 ( $SD = 15,0$ ) ház és 65,7 ( $SD = 16,1$ ) szomorú, 66,5 ( $SD = 14,1$ ) semleges és 67,0 ( $SD = 13,8$ ) boldog próba került az elemzésbe.

Az elvezetéseket 5 vizsgálati régiókba csoportosítottuk (Region of Interest, ROI): egy frontális, egy centrális, egy középvonali-okcipitális, egy jobb és egy bal parieto-okcipitális lokalizációban (6. ábra).

A regisztrált zaj további csökkentése érdekében a vizsgálati régiókon belül az egyes elvezetésekben mért értékeket átlagoltuk.



6. ábra:

*A 128+2 elektróda és az általunk meghatározott 5 vizsgálati régió (ROI, regions of interest) elhelyezkedése.*

*ROI-k: egy frontális, egy centrális, egy középvonali-okcipitális, egy jobb és egy bal parieto-okcipitális.*

Az ingerhez kötött théta (4–7 Hz) aktivitásváltozás vizsgálatához az eseményhez kötött spektrális perturbáció (ERSP – Event Related Spectral Perturbation) módszerét használtuk, mely a spektrális teljesítmény átlagos változásának 2D reprezentációját mutatja meg az alapvonalis teljesítményhez képest (226).

Az ERSP számításához szükséges alapvonalis teljesítményt az EEG görbén közvetlenül az ingerbemutató megelőző szakaszon (-600 – 200 ms) határoztuk meg. Ezt a szakaszt rövid, átfedő ablakokra osztottuk, és ezek amplitúdó-spektrumának mozgó átlagát hoztuk létre. Minden egyes spektrálisan transzformált szakaszt a saját átlagos alapspektrumával elosztva normalizáltunk. Az átlagos ERSP létrehozásához az egy vizsgálati kondícióhoz tartozó próbák normalizált szakaszait átlagoltuk és a relatív spektrális amplitúdó logaritmusaként ábrázoltuk egy idő-frekvencia síkon. A kapott ábrán a relatív spektrális amplitúdó logaritmusát színekkel jelenítettük meg (ld. Eredmények 7., 9., 10. ábra).

Korábbi EEG-vizsgálatok – amelyek a magnocelluláris / parvocelluláris rendszer eltéréseit vizsgálták- alapján a LSF ingerek esetén a 140-280 ms-os időablakot és a HSF

ingerek esetén a 100-200 ms-os időablakokat választottuk ki további elemzés céljából (132).

Korábbi elektrofiziológiai kutatások eltérést írtak le az arcok szerkezetének dekódolásában, melyet az arc- és érzelemfelismerési feladatokban a csökkent N170 amplitudó jelez szkizofréniában (116, 161, 168). Szimultán EEG-fMRI vizsgálat alapján a „Fusiform Face Area” (FFA) és a „Sulcus Temporalis Superior” (STS) az N170-es komponens (152) elektrofiziológiai aktivitásához kapcsolódik a jobb parieto-okcipitális régió felett, következésképpen a théta ERS-t ebben a régióban elemeztük.

A théta ERS az okcipito-temporális területeken - a 0-300 ms-os időablakban - feltételezhetően összefügg az arcvonás dekódolásával (azaz N170 komponenssel) (175). Ezért az arc-, nem-arc-paradigmájában a 140-240 ms-os időablakot választottuk.

Korábbi érzelmi tartalmú képeket vizsgáló paradigmában okcipitálisan megjelenő szinkronizált théta oszcillációkat írtak le (177, 227, 228), Balconi és Lucchiari a 150-200 ms-os időablakban théta oszcillációt detektált érzelemfelismerési paradigmában (182). Korábbi érzelemfelismeréssel kapcsolatos kutatásunk alapján (188) az érzelmek felismerési paradigma eredményeinek elemzése a 140-200 ms-os időablakban történt.

### **3.5. Statisztikai elemzés**

A vizsgálati csoport (egészséges kontroll (HC vs. szkizofréniá (SZ) × ROI (egy frontális, egy centrális, egy középvonali-okcipitális, egy jobb és egy bal parieto-okcipitális)) × inger típus (LSF vs. HSF vagy arc vs. nem-arc vagy szomorú vs. semleges vs. boldog) ERSP-re gyakorolt eltérő hatását háromutas varianciaanalízissel vizsgáltuk. Az ANOVA modell mind a főhatást, mind a kétutas és háromutas interakciókat magában foglalta. Az interakciók vizsgálatához páronként post-hoc elemzést végeztünk. Tekintettel arra, hogy csoportok közötti összehasonlítást öt régióban végeztünk, a post-hoc elemzés során a többszörös összehasonlítás Hochberg-korrektúráját alkalmaztuk (229, 230). A csoportok közötti különbség hatáserősséget Cohen's D értékkel fejeztük ki.

Az érzelemfelismeréses feladat teljesítményének összefüggését az ERSP eredményekkel Spearman korrelációval vizsgáltuk, mivel a viselkedéses eredmények eltértek a normál eloszlástól. A PANSS érték és az ERSP kapcsolatát szintén Spearman korrelációval vizsgáltuk.



## 4. Eredmények

### 4.1. Viselkedéses vizsgálat eredménye

Az érzelemfelismerési vizsgálat alatt a pácienseknek a szomorú, semleges és boldog arcokat három válaszgomb segítségével kellett elkülöníteni. A feladat végén látható viselkedéses eredmények eltértek a normál eloszlástól, ezért nem paraméteres Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk az elemzés során. A vizsgálati csoportok között szignifikáns különbséget találtunk a reakcióidő és a pontosság tekintetében. Az érzelemfelismerési feladatban a kontroll csoport találati aránya (89,1 %,  $SD = 3,7$ ) és a szkizofrén páciensek találati aránya (80,3%,  $SD = 10,7$ ) szignifikánsan különbözött ( $U = 324$ ,  $p < 0,001$ ), továbbá mindhárom vizsgált modalitásban szignifikáns különbséget tapasztaltunk a két csoport között. A reakció idő a páciensek esetében (783,8 ms,  $SD = 125,9$ ) szignifikánsan hosszabb volt ( $t = 2,97$ ,  $p = 0,004$ ), mint az egészséges kontroll személyek esetében (714,2 ms,  $SD = 77,3$ ).

Az érzelemfelismerési feladat eredményeinek részletei a 3. táblázatban láthatóak.

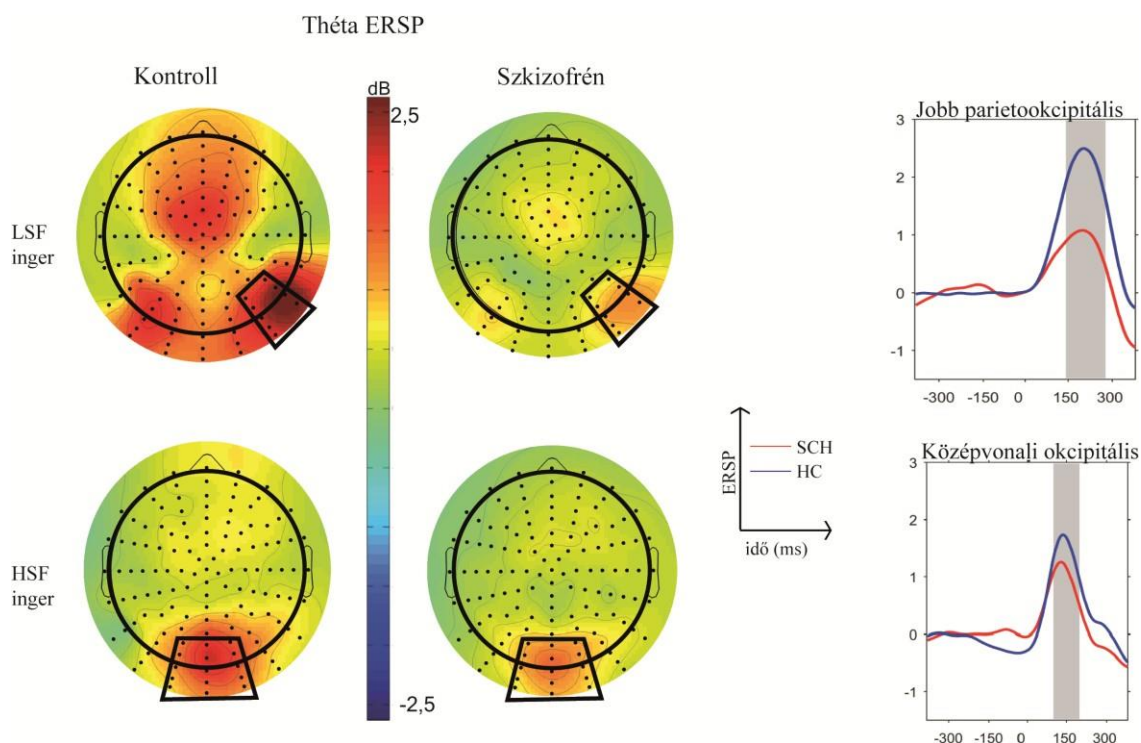
3. táblázat:

Érzelemfelismerési feladat felismerési rátái (átlag (SD)).

	Szkizofrén páciensek (n = 39)	Egészséges kontrollok (n = 40)	Statisztika	p érték
<b>Összesen</b>	80.3% (10.7)	89.1% (3.7)	U = 324	<0.001
<b>Szomorú</b>	76.6% (12.1)	85.7% (6.3)	U = 434	<0.001
<b>Semleges</b>	75.8% (18.6)	88.2% (5.9)	U = 418	<0.001
<b>Boldog</b>	88.8% (10.1)	93.9% (3.1)	U = 554	0.03
<b>Reakció idő</b>	783.8 ms (125.9)	714.2 ms (77.3)	t = 2.97	0.004

### 4.2. Théta-szinkronizáció csoportok közötti összehasonlítása a vizuális-paradigmában

A vizuális-paradigmában az ingerbemutatást követően az ERSP-ben növekedés, azaz théta-szinkronizáció (ERS – Event Related Synhronisation) volt megfigyelhető mindkét vizsgálati csoportban (7. ábra).



7. ábra:

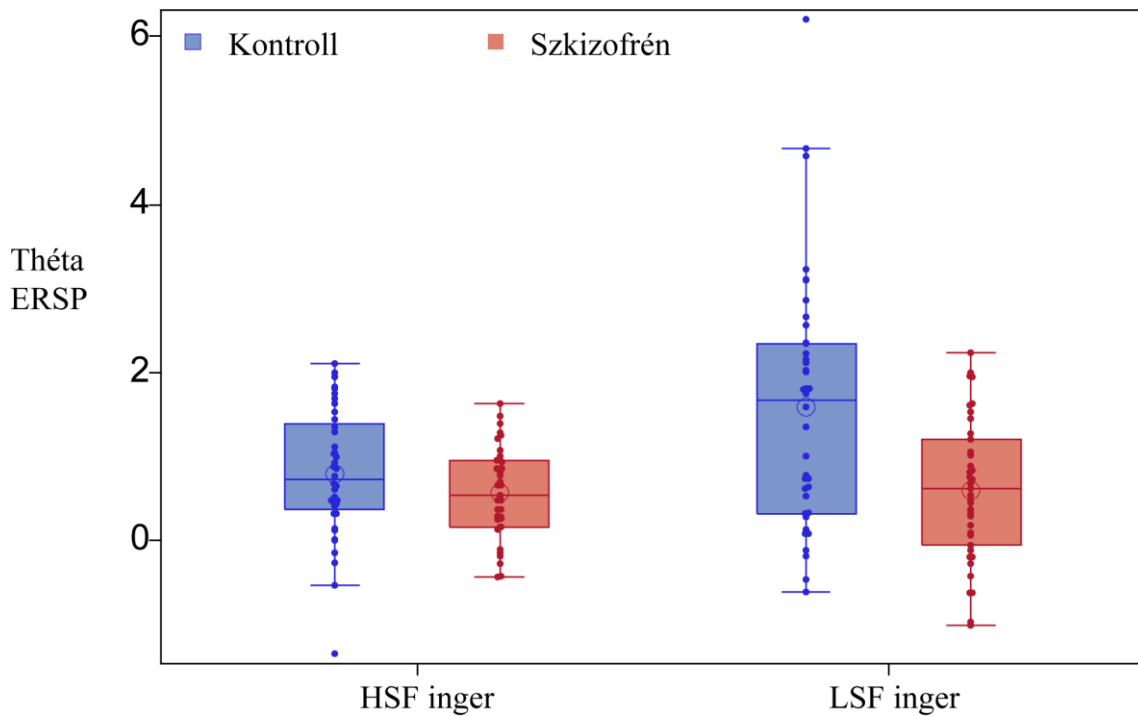
A théta ERSP skalpra vetített topográfiai ábrázolása a vizuális paradigmában.

A két vizsgálati kondíció és a két vizsgálati csoport esetében a 140-280 ms-os időablakban a LSF ingerek esetén és a 100-200 ms-os időablakban a HSF ingerek esetén. Az analízisre kiválasztott elektródák csoportjait (Regions of interests, ROIs) fekete vonallal körbekerített területek jelzik a skalptérképen. Rövidítések: LSF: low spatial frequency, alacsony térbeli frekvencia; HSF: high spatial frequency, magas térbeli frekvencia, HC: kontroll; SCH: szkizofrénia, ERSP: Event Related Spectral Perturbation, eseményhez kötött spektrális perturbáció, dB: decibel.

A csoportok közötti főhatás szignifikáns volt ( $F(1,77) = 10,87, p = 0,0015$ ), a théta ERS esetében, mely a csökkent théta szinkronizációt jelzi szkizofrén páciensekben a kontroll személyekhez képest. A régiók közötti különbség esetén is szignifikáns hatást mértünk ( $F(4,77) = 20,15, p < 0,0001$ ). Az ingertípusok közötti főhatás is szignifikánsnak bizonyult ( $F(1,77) = 11,45, p < 0,001$ ), mely a LSF ingereket követő nagyobb szinkronizációt jelezte ( $t = 3,62, df = 77, p = 0,0005$ , jobb parietookcipitális régióban) a HSF ingerekhez képest.

A csoport és kondíció kétutas interakciója szintén szignifikáns volt ( $F(1,77) = 9,65, p = 0,003$ ). Az interakciót tovább elemeztük post hoc t-teszt segítségével, mely csökkent théta ERS-t jelzett a LSF kondíció esetén a szkizofrén csoportban ( $t = 3,59, p =$

0,0006), míg hasonló eltérés nem volt megfigyelhető a HSF kondícióban ( $t = 1,54$ ,  $p = 0,13$ ) (8. ábra).



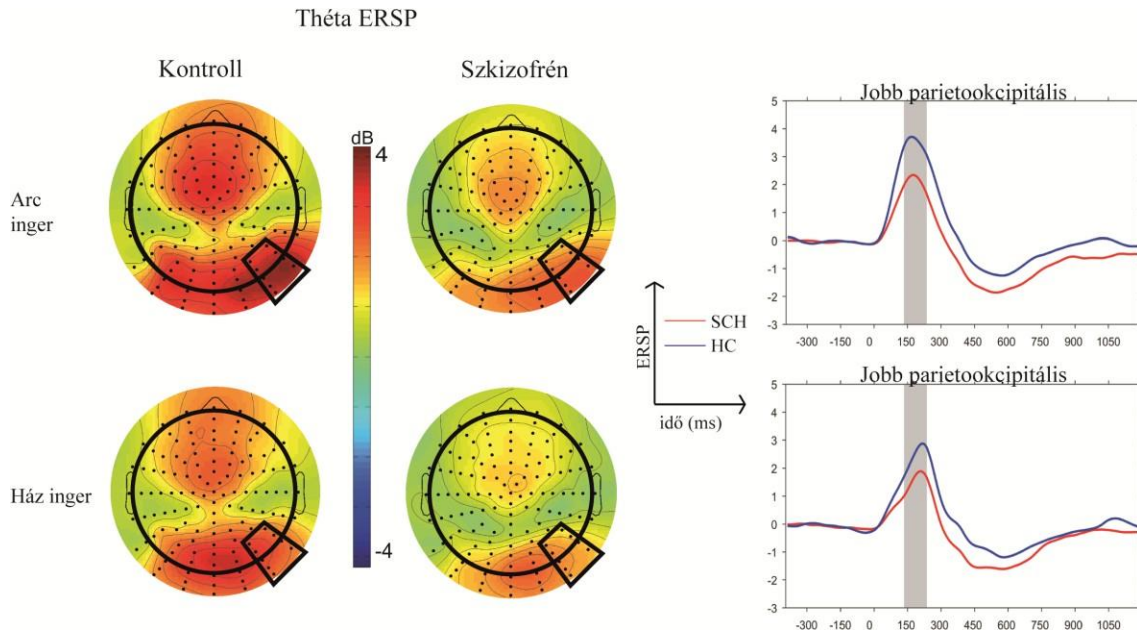
8. ábra:

A théta ERSP összehasonlítása a két vizsgálati csoportban.

Rövidítések: LSF: low spatial frequency, alacsony térbeli frekvencia; HSF: high spatial frequency, magas térbeli frekvencia, ERSP: Event Related Spectral Perturbation, eseményhez kötött spektrális perturbáció(skála decibel értékben kifejezve)

#### 4.3. Théta-szinkronizáció csoportok közötti összehasonlítása az arc-, nem-arc-paradigmában

Az arc-, nem-arc-paradigmában az ingerbemutatást követő 140-240 ms-os időablakban théta-szinkronizáció (ERS – Event Related Synchronisation) volt megfigyelhető mindkét vizsgálati csoportban, mindkét ingertípus esetén (9. ábra).



9. ábra:

A théta ERSP skalpra vetített topográfiai ábrázolása az arc-, nem-arc-paradigmában

A két vizsgálati kondíció és a két vizsgálati csoport esetében a 140-240 ms-os időablakban. Az analízisre kiválasztott elektródák csoportjait (Regions of interests, ROIs) fekete vonallal körbekerített területek jelzik a skalptérképen. Rövidítések: HC = kontroll; SCH = szkizofrénia, ERSP: Event Related Spectral Perturbation, eseményhez kötött spektrális perturbáció, dB: decibel.

A csoportok közötti főhatás szignifikáns volt ( $F(1,76) = 6,88, p = 0,011$ ), a théta ERS esetében, mely a csökkent théta szinkronizációt jelzi szkizofrén páciensekben a kontroll személyekhez képest. A régiók közötti különbség esetén is szignifikáns hatást mértünk ( $F(4,76) = 23,63, p < 0,0001$ ). Az ingertípusok közötti főhatás is szignifikánsnak bizonyult ( $F(1,76) = 20,19, p < 0,0001$ ), az arcok esetében nagyobb théta ERS volt megfigyelhető, mint házak estében.

A jobb parietookcipitális régióban a kondíciók (arc vs. ház) közötti különbség hatáserősségét is vizsgáltuk (Cohen's  $d = \frac{\text{átlag1} - \text{átlag2}}{((SD1 + SD2)/2)}$ ), mely a kontroll csoportban 0,41, a szkizofrén csoportban 0,29 volt.

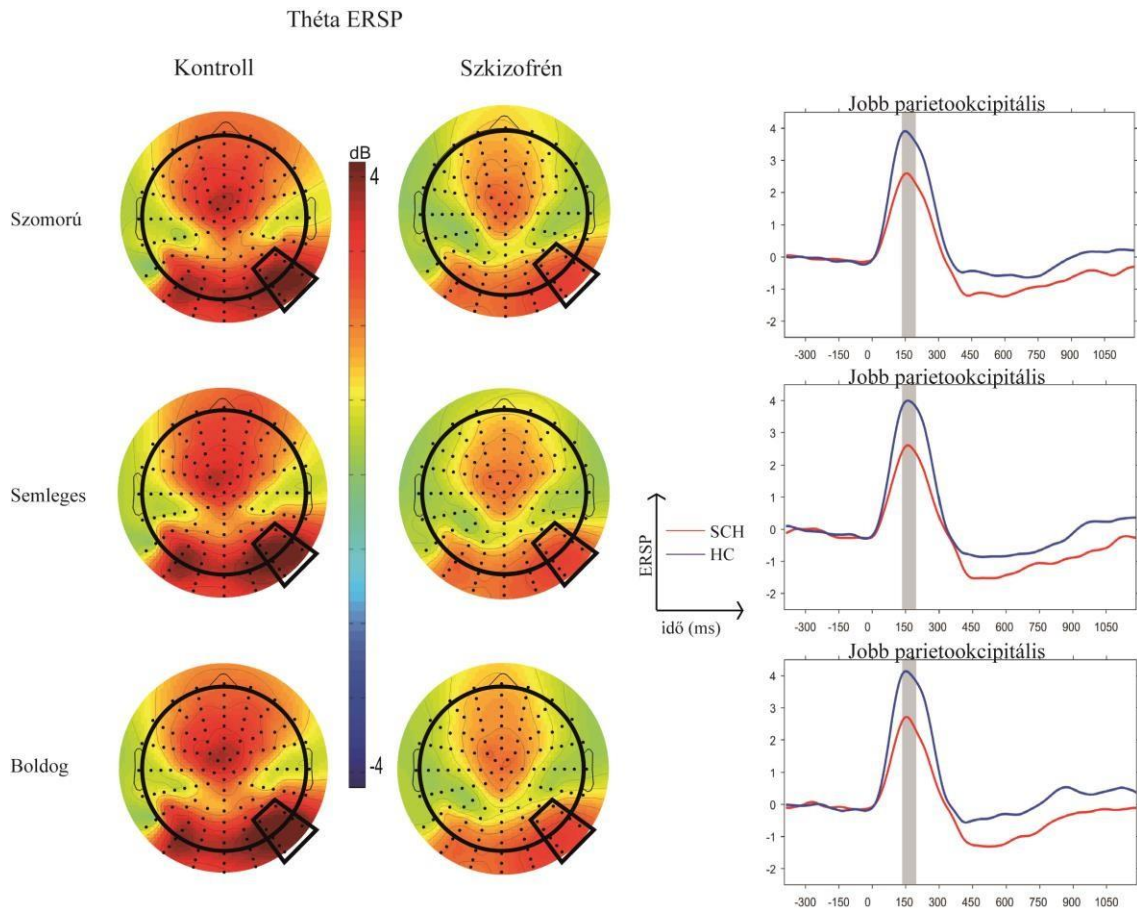
Az arc-, nem arc-paradigmában a LSF-HSF különbséggel történő korrekciót követően (kovariánsként került a modellbe) a szignifikáns csoport főhatás eltűnt ( $F(1,75) = 2,71, p = 0,1$ ) és a LSF-HSF különbségnek ( $F(1,75) = 44,15, p < 0,0001$ ) szignifikáns hatása volt a théta ERS-re.

#### **4.4. Théta-szinkronizáció csoportok közötti összehasonlítása az érzelemfelismerés-paradigmában**

Az érzelemfelismerés paradigmában az ingerbemutatót követő 140-200 ms-os időablakban théta-szinkronizáció (ERS – Event Related Synchronisation) volt megfigyelhető mindkét vizsgálati csoportban és mindhárom kondíció esetén (10. ábra).

A csoportok közötti főhatás szignifikáns volt ( $F(1,75) = 8,5, p = 0,0047$ ), a théta ERS esetében, mely a csökkent théta szinkronizációt jelzi szkizofrén páciensekben a kontroll személyekhez képest. A régiók közötti különbség esetén is szignifikáns hatást mértünk ( $F(4,75) = 29,0, p < 0,0001$ ). Sem a stimulus főhatás, sem az interakciók nem voltak szignifikánsak ( $p > 0,05$ ).

Az érzelemfelismerés-paradigmában a LSF-HSF különbséggel történő korrekciót követően (kovariánsként került a modellbe) a szignifikáns csoport főhatás eltűnt ( $F(1,74) = 2.99, p = 0.09$ ) és a LSF-HSF különbségnek ( $F(1,74) = 53.63, p < 0.0001$ ) szignifikáns hatása volt a théta ERS-re.



10. ábra:

A théta ERSP skalpra vetített topográfiai ábrázolása az érzelemfelismerés paradigmában.

A két vizsgálati kondíció és a két vizsgálati csoport esetében a 140-200 ms-os időablakban. Az analízisre kiválasztott elektródák csoportjait (Regions of interests, ROIs) fekete vonallal körbekerített területek jelzik a skalptérképen. HC = kontroll; SCH = szkizofrénia, ERSP: Event Related Spectral Perturbation, eseményhez kötött spektrális perturbáció, dB: decibel

## 4.5. Korrelációs vizsgálatok

### 4.5.1. Théta szinkronizáció összefüggése a vizuális-paradigmában és az arc-, nem-arc-paradigmában

A LSF kondícióban (magnocelluláris specifikus) mért théta aktivitás szignifikánsan korrelált az arc-, nem-arc-paradigmában mért théta aktivitással a kontroll csoportban (arc:  $r = 0,57$ ,  $p = 0,0001$ ; ház:  $r = 0,59$ ,  $p < 0,0001$ ) és a szkizofrén csoportban (arc:  $r = 0,42$ ,  $p = 0,009$ ; ház:  $r = 0,57$ ,  $p = 0,0002$ ).

Azonban a HSF kondícióban (parvocelluláris specifikus) théta aktivitás és az arc-, nem-arc-paradigmában mért aktivitás között nem találtunk korrelációt ( $p > 0,05$ ).

#### **4.5.2. Théta szinkronizáció összefüggése a vizuális-paradigmában és az érzelemfelismerés-paradigmában**

A LSF kondícióban (magnocelluláris specifikus) mért théta aktivitás szignifikánsan korrelált az érzelemfelismerési-paradigmában mért théta aktivitással a kontroll csoportban (szomorú:  $r = 0,67, p < 0,0001$ ; semleges:  $r = 0,61, p < 0,0001$ ; boldog:  $r = 0,67, p < 0,0001$ ) és a szkizofrén csoportban (szomorú:  $r = 0,62, p < 0,0001$ ; semleges:  $r = 0,58, p = 0,0002$ ; boldog:  $r = 0,56, p = 0,0003$ ).

Azonban a HSF kondícióban észlelt (parvocelluláris specifikus) théta aktivitás és az érzelemfelismerés-paradigmában mért aktivitás között nem találtunk korrelációt egyik csoportban sem ( $p > 0,05$ ).

#### **4.5.3. Théta szinkronizáció összefüggése az arc-, nem-arc-paradigmában és az érzelemfelismerés-paradigmában**

Az arc kondícióban mért théta aktivitás szignifikánsan korrelált az érzelemfelismerési-paradigmában mért théta aktivitással a kontroll csoportban (szomorú:  $r = 0,83, p < 0,0001$ ; semleges:  $r = 0,84, p < 0,0001$ ; boldog:  $r = 0,83, p < 0,0001$ ) és a szkizofrén csoportban (szomorú:  $r = 0,83, p < 0,0001$ ; semleges:  $r = 0,75, p < 0,0001$ ; boldog:  $r = 0,83, p < 0,0001$ ).

A ház kondícióban mért théta aktivitás szignifikánsan korrelált az érzelemfelismerési-paradigmában mért théta aktivitással a kontroll csoportban (szomorú:  $r = 0,72, p < 0,0001$ ; semleges:  $r = 0,71, p < 0,0001$ ; boldog:  $r = 0,70, p < 0,0001$ ) és a szkizofrén csoportban (szomorú:  $r = 0,71, p < 0,0001$ ; semleges:  $r = 0,63, p < 0,0001$ ; boldog:  $r = 0,65, p < 0,0001$ ).

#### **4.5.4. Théta szinkronizáció összefüggése a viselkedéses vizsgálat eredményeivel**

A szkizofrén csoportban az érzelemfelismeréses feladat viselkedéses eredményei – érzelemfelismerési pontossági adatok – szignifikánsan korreláltak a LSF kondícióban

(magnocelluláris specifikus) mérhető théta szinkronizációval (összteljesítmény:  $r = 0,35$ ,  $p = 0,03$ ), azonban nem korreláltak a HSF kondícióban (parvocelluláris specifikus) mérhető théta szinkronizációval (összteljesítmény:  $r = 0,12$ ,  $p = 0,45$ ).

A szkizofrén csoportban az érzelemfelismeréses feladat viselkedéses eredményei – érzelemfelismerési pontossági adatok – szintén szignifikánsan korreláltak az érzelemfelismeréses paradigmában mérhető théta szinkronizációval; a szomorú kondícióban (összteljesítmény:  $r = 0,36$ ,  $p = 0,03$ ), a semleges kondícióban (összteljesítmény:  $r = 0,37$ ,  $p = 0,02$ ) és a boldog kondícióban is (összteljesítmény:  $r = 0,33$ ,  $p = 0,049$ ).

Továbbá a théta ERS az arc kondícióban (az arc-, nem-arc-paradigmában) szignifikánsan korrelált az érzelemfelismerési teljesítménnyel (összteljesítmény:  $r = 0,36$ ,  $p = 0,03$ ).

A kontroll csoportban nem találtunk szignifikáns korrelációt a vizsgált paraméterek és a théta ERS között ( $p > 0,05$ ).

#### **4.5.5. Klinikai változókkal való összefüggés**

A szkizofrén és a kontroll csoport elektrofiziológiai adatainak összehasonlítását követően arra voltunk kíváncsiak, hogy a talált különbségeket befolyásolják-e, és ha igen milyen mértékben a klinikai paraméterek. Korrelációt kerestünk az egyes paradigmákban vizsgált théta szinkronizáció és a PANSS pontszáma, azaz a tüneti súlyosság, valamint az alkalmazott antipszichotikum chlorpromazine equivalens (CPZ) dózisa és a betegség időtartalma között. Elemzésünk során nem találtunk szignifikáns korrelációt a vizsgált paraméterek és a théta ERS között ( $p > 0,05$ ).



## 5. Megbeszélés

A kognitív funkciók zavara szkizofréniában széles körben dokumentált deficit, amely szoros összefüggést mutat a mindennapi funkcionalitással (231). Egyre bővülő irodalmi adatok – beleértve az elektrofiziológiai (ssVEP, VEP) és képalkotó (fMRI) vizsgálatokat – a magasabb szintű folyamatok mellett a korai szenzoros ingerfeldolgozás zavarát is hangsúlyozzák szkizofréniában (126, 130, 215, 216, 232, 233), ez a károsodás vélhetően hatással van a magasabb szintű kognitív folyamatokra, például a mozgásfeldolgozásra (234), a perceptuális csoportosításra (235), az olvasásra (199) és az érzelemfelismerésre (115, 168) is. A vizuális percepció szintjén megjelenő eltérések magasabb szintű kognitív diszfunkcióhoz való hozzájárulását azonban még nem sikerült teljes mértékben megismerni.

A tézisben bemutatott vizsgálati elrendezésben a korai vizuális percepció, az arc- és objektumészlelés (ház) illetve az érzelemfelismerés elektrofiziológiai korrelátumait, valamint ezeknek a folyamatoknak a kapcsolatát elemeztük szkizofréniában és a korban, nemben és iskolai végzettségben illesztett kontroll csoportban. A korai vizuális percepciót alacsony- (magnocelluláris specifikus) és magas térbeli (parvocelluláris specifikus) frekvenciájú Gábor-foltokkal vizsgáltuk. Az arcok szerkezeti dekódolását illetve az objektumok azonosítását arcok és házak bemutatásával teszteltük. Míg az érzelemfelismerést szomorú, boldog és emocionálisan neutrális arcok prezentálásával vizsgáltuk.

Mivel a neurális oszcillációk kulcsszerepet játszanak az egészséges mentális működésben, ebből következik, hogy ezen oszcillációs folyamatok működési zavara számos neurológiai és pszichiátriai betegségben megfigyelhető kóros érzékelési, perceptuális és kognitív folyamat ok-okozati összetevője lehet. Uhlhaas elmélete szerint a neuronális oszcillációk kóros fejlődése károsodott időbeli kódolást és aktiválódást okoz, amely további neurokognitív diszfunkciókhoz vezethet (236). Korábbi állat- (237), és humán vizsgálatok (238) arra utalnak, hogy a théta oszcillációk koordinálják a neuronok nagyobb alegységeinek tüzelését, és így hozzájárulnak a magasabb szintű, komplex funkciókhoz. Ezekre a megfigyelésre alapozva kutatásunk során a théta-frekvenciasáv vizsgálatát tűztük ki célul.

A humán vizuális rendszert felépítő magnocelluláris- és a parvocelluláris rendszer között strukturális, funkcionális és neurofiziológiai különbségek is megfigyelhetők. A kisebb méretű magnocelluláris sejtek gyorsan szállítják az alacsony felbontású információt a dorzális vizuális területhez, amely kritikus szerepet tölt be a tér, a mozgás és a távolság érzékelésében, illetve a térbeli figyelem orientálásában. A kisebb méretű parvocelluláris sejtek jelentősen lassabban, de sokkal részletgazdagabb információt szállítanak a ventrális vizuális területhez, amelynek fontos szerepe van a színek, formák észlelésében és a tárgyak azonosításában (58, 62).

Több kutatás igazolta, hogy a glutamáterg rendszer NMDA-receptorainak nem-kompetitív antagonistái – ketamin, fenciklidin (PCP), dizocilpin (MK-801) – szkizofréniában megfigyelhető pszichotikus tüneteket okoznak (70-72, 110). Az NMDA-receptor hipofunkciós elméletet a mindennapi klinikai gyakorlatban egyre nagyobb számban diagnosztizált anti-NMDA-enkefalitisz is hangsúlyozza; a betegségben szkizofréniára jellemző tüneti kép figyelhető meg (239). A korai vizuális percepció patofiziológiai hátterében szerepe lehet az NMDA-receptoroknak is, amely beillesztő a Javitt által leírt, szkizofréniát magyarázó glutamáterg elméletbe (240).

Állatkísérletek során a látórendszeren belül a magnocelluláris rendszer sejtjei karakterisztikus, nem-lineáris válaszmintázatot mutatnak; az ingerkontraszt fokozatos növelése során kezdetben gyors tüzelés észlelhető, amely gyorsan eléri a plató fázist, míg a parvocelluláris rendszer sejtjei lineáris válaszgörbét mutatnak (241, 242). Az NMDA-receptor antagonisták macskák vizuális rendszerébe történő adminisztrálása a kontraszterősítés és a plató fázis specifikus csökkenését eredményezi, a féltelítettségi pont elmozdulása nélkül (243, 244); amely a szkizofrén páciensekben megfigyelt válaszgörbéhez hasonló (60). A kapott válaszgörbék alapján a két rendszer eltérő formában vesz részt a kontrasztfeldolgozásában: a magnocelluláris sejtek magas kontraszt erősítést mutatnak és gyorsan szaturálódnak relatív alacsony kontrasztérték mellett (alacsony térbeli frekvenciájú ingerekre reagálnak), a parvocelluláris sejtek lineáris kontrasztfüggést mutatnak (magasabb térbeli frekvenciájú információk feldolgozásában játszanak szerepet).

Számos viselkedési [74, 207, 208], elektrofiziológiai [121-123] és fMRI [171] vizsgálat bizonyította a magnocelluláris rendszer működésének zavarát intakt parvocelluláris

működés mellett szkizofrén páciensek körében, azonban az eltérés oszcillációs háttérét kevesen vizsgálták.

Az első vizsgálati paradigmában elemi vizuális ingerekkel, különböző térbeli frekvenciájú Gábor-foltokkal vizsgáltuk a magnocelluláris és a parvocelluláris rendszert (2. ábra), illetve a folyamat háttérében álló oszcillációs folyamatokat ERSP-technika segítségével elemeztük. A páciensek körében, a kontroll személyekhez képest csökkent theta szinkronizációt észleltünk a magnocelluláris rendszerre specifikus, alacsony térbeli frekvenciájú ingerek esetén, azonban a parvocelluláris rendszerre specifikus, magas térbeli frekvenciájú ingerek esetében nem találtunk szignifikáns eltérést a két vizsgálati csoport között. Ez az eredmény összhangban áll Martinez és munkatársainak munkájával (245), akik szintén csökkentett theta-fázis szinkronizációt találtak szkizofrén betegeknél a megfigyelt és a mellőzött LSF-ingerek esetén, ezzel szemben a HSF-ingerek esetén nem találtak eltérést.

Második vizsgálati paradigmánkban arcokat és házakat mutattunk be a vizsgálat résztvevőinek. A betegek ebben a paradigmában csökkent theta ERS-t mutattak, mint az egészséges kontroll személyek mindkét inger esetében. Ez az eredmény tovább erősíti a korábbi vizsgálatunkban tapasztaltakat, ahol arcok prezentálásakor csökkent theta-szinkronizációt észleltünk szkizofrén páciensek körében (188). Mindkét vizsgálati csoportban a megjelenő arc ingerek nagyobb theta ERS-t váltottak ki, mint a ház ingerek. Az általunk vizsgált időablak (140-240 ms) megegyezik a kiváltott válasz vizsgálatok N170-es komponensének megjelenésével, amiből arra következtethetünk, hogy ebben az időablakban detektált oszcillációs aktivitás összeköthető az arcok és arckifejezések dekódolásával. Számos korábbi tanulmány írt le eltérést ebben a komponensben az arc- és érzelem specifikus feladatokban (118, 150, 161, 163). Vizsgálatunkban azonban szkizofrén páciensek körében nem csak az arcok, hanem a bemutatott házak esetén is csökkent theta ERS-t találtunk, ezzel összhangban Salisbury és munkatársai arcok és gépjárművek bemutatása során is csökkent N170-es komponenst detektáltak a szkizofrén páciensek körében (246). Kapott eredményeink tovább erősíti azt a hipotézist, amely szerint általános, vizuális dekódolási zavar figyelhető meg szkizofréniában (60, 115).

Az arcon megjelenő érzelmek felismerése – az a képesség, hogy egy másik személy érzelmi állapotát az arckifejezéséből értékeljük – az egyik legtöbbet vizsgált szociális kognitív folyamat szkizofréniában (106). Már a betegség első, akut epizódjában; majd az ismételt shubokat követően, hosszútávon is leírták az arcon megjelenő érzelmek felismerési zavarát (106, 247); így ez a deficit a pszichotikus zavarok egyik jellemző markere lehet, ezt a feltevést alátámasztják a pszichózis szempontjából magas kockázatú személyekben tapasztalt eltérések is (248, 249).

Az érzelemfelismerés vizsgálatára a harmadik paradigmában boldog, szomorú érzelmet kifejező illetve emocionálisan neutrális arcokat mutattunk be a vizsgálat résztvevőinek, akiknek gombnyomással kellett differenciálniuk az általuk azonosított érzelmet. Vizsgálatunkban a szkizofrén páciensek szignifikánsan lassabban és rosszabb teljesítménnyel ismerték fel az arcokon bemutatott érzelmeket, mint az egészséges kontroll személyek. A legnagyobb nehézséget a semleges és szomorú érzelmet kifejező arcok azonosítása jelentette, amely egybehangzik a korábbi irodalmi adatokkal, amelyek a legkifejezettebb eltérést a negatív érzelmek felismerésénél írtak le (250, 251). Az általunk kapott eredmények beilleszthetőek a rendelkezésre álló irodalmi adatokba, amelyekben a szkizofrén páciensek valamint a pszichózis szempontjából magas rizikójú személyeknél az érzelemfelismerési-feladathelyzetben szintén kétféle károsodásáról számoltak be: a pontatlanságról és a negatív torzításról. A pontatlanság, az érzelmek pontos felismerésének képességének hiányát jelenti, amely a legtöbb beteg és magas rizikójú személy bevonásával végzett vizsgálatban egybehangzó megállapítás volt (106, 115, 168, 252-254). Emocionálisan neutrális arcok negatív érzelemnek való azonosítása, torzítása szintén megfigyelhető a korábbi vizsgálatokban (251, 253, 255).

Az arcon megjelenő érzelmek feldolgozásához köthető oszcillációs agyi aktivitásról kevés információ áll rendelkezésünkre (189). Korábbi, egészséges kontroll személyek bevonásával végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az arcvonások dekódolása és az érzelmek felismerése összefügg a théta-oszcillációkkal (175, 182). A harmadik vizsgálati paradigmánk elektrofiziológiai adatainak elemzése során a szkizofrén csoportban csökkent théta ERS-t észleltünk az egészséges kontroll csoporthoz képest mindhárom vizsgált kondícióban, ez az eredmény megegyezik az általunk korábban leírt, azonos időablakban (140-200 ms) mért csökkent théta szinkronizációval (188). A

korábbi szimultán EEG-fMRI vizsgálatokból ismert, hogy az elektrofiziológiai aktivitások ebben az időablakban főként a fusiform arcterületre és a superior temporális sulcusra lokalizálhatók (152). Az egyes érzelmek között nem volt megfigyelhető eltérés a theta szinkronizációban ebben az időablakban. Ugyanebben az időablakban, kiváltott válasz vizsgálatokban szintén nem találtak eltérést az egyes érzelmek között (256, 257). Az esetleges magyarázat az lehet, hogy csak az arcok bizonyos részletei kerülnek feldolgozásra ebben a korai időablakban (140-200 ms), és a részletesebb érzelmfeldolgozás később jelenik meg [30], tehát a vizuális percepció károsodása megelőzi az érzelmek feldolgozásának fázisát. Ezt az elképzelést támogatja Knyazev munkatársainak vizsgálata, akik leírták, hogy egészséges személyekben az arcok implicit feldolgozása a korai (250 ms-ot megelőző) theta ERS-hez köthető, míg az explicit tartalom feldolgozása a késői (250 ms után) theta szinkronitáshoz társul (178). Mindazonáltal fontos megjegyezni, hogy ebben az időablakban vizsgált kiváltott válasz- és oszcillációs vizsgálatok egy részében különbséget észleltek az emocionálisan neutrális és az érzelmet tükröző arcok bemutatásakor (154, 258).

Szkizofréniában tehát a vizuális ingerfeldolgozás sérült, amely az érzékelés különböző szintjein is megjelenik, nemcsak az egyszerű vizuális információk, például a térbeli frekvencia (259), hanem az összetettebb ingerek, például az arckifejezések (106) detektálása során is. Norton is munkatársai felvetették, hogy a betegek érzelmfelismerő képességének zavara összefügghet az korai vizuális feldolgozásban észlelhető eltérésekkel (260), ez a megfigyelés képezi az alapját a Javitt és munkatársai által megalkotott bottom-up elméletnek. Az általunk alkalmazott három vizsgálati paradigma a vizuális percepció különböző szintjeit vizsgálja külön-külön, azonban ezek a paradigmák egymásra épülve az alulról felfelé építkező teória további vizsgálatát is célozzák.

Szociális ingerek esetében a két vizuális pálya különböző információkat szállít a megfigyelt arc részleteiről; a magnocelluláris rendszer információval szolgál az arc globális struktúráiról, így az arc formájáról és azon megjelenő érzelmekről, míg a parvocelluláris rendszer ad pontosabb információt az arcok finom részleteiről, úgy mint a ráncok, a szemek és a száj pontos kontúrjai (202, 203). A LSF ingerek feltehetően fontosak az érzelmi információk gyors feldolgozásához, míg a HSF ingerek a nem és az

identitás pontos felismeréséhez szükségesek (204, 206). Számos kutatás vette alapul a két pálya eltérő szerepét az arckifejezések feldolgozásában, beleértve a viselkedéses (210), az fMRI (261) és intrakraniális elektrofiziológiai (262) vizsgálatok. A legtöbb ilyen kutatás az alacsony térbeli frekvenciájú információk feldolgozása esetén írt le eltérést, ami arra utal, hogy a magnocelluláris pálya fontosabb az arckifejezések feldolgozásában, mint parvocelluláris pálya. Holmes és munkatársai LSF- és HSF-filterrel szűrt arcokat – emocionálisan neutrális és félelmet tükröző – vizsgáltak és szignifikáns jobb teljesítményt találtak az alacsony térbeli frekvenciájú filterrel maipulált, érzelmet kifejező arcok feldolgozásában; amely szintén a magnocelluláris pályák szerepét hangsúlyozta (263, 264). Burra és munkatársai egy egyedülálló fMRI vizsgálat során a térbeli frekvencia szerepét vizsgálta az arckifejezések feldolgozásában egy teljes kérgi vakságban szenvedő stroke-túlélőnél; a félelmet tükröző, alacsony térbeli frekvenciájú arc elegendő volt az amygdala aktiválásához (207), ezt a következtetést egy másik vizsgálat is alátámasztotta, amely nyolc epilepsziás betegnél intrakraniális EEG vizsgálata során szintén a magnocelluláris pálya eltérését erősítette (262). Ezen vizsgálatok során a vizuális pályák szerepét filterrel módosított arcokkal elemezték, kutatócsoportunk azonban egy új szempontból próbálta megközelíteni ezt az elméletet.

Mivel három különböző paradigmában vizsgáltuk az elektrofiziológiai eltéréseket, ezért lehetőségünk nyílt az eredmények összevetésére: megvizsgáltuk, hogy a korai vizuális pályát érintő paradigma során észlelt théta-szinkronizáció milyen kapcsolatban áll a másik két paradigmában észlelt oszcillációs eltérésekkel. Az arc-, nem-arc-paradigmában és az érzelemfelismerés paradigmában talált szignifikáns csoport főhatás a LSF-HSF különbségre történő korrekciót követően mindkét paradigmában eltűnt, amely erős bizonyítéka annak, hogy a vizuális rendszer eltérései alapul szolgálnak az arcok strukturális dekódolási- illetve az érzelmek azonosítási zavarának. A detektált oszcillációs eredményeket korrelációs elemzésnek is alávetettük. A théta ERS a magnocelluláris specifikus (LSF) ingerek esetén mindkét vizsgálati csoportban szignifikáns összefüggést mutatott a théta ERS-szel az arc-, nem-arc ingerek, valamint az érzelmet kifejező stimulusok által létrejött théta ERS-szel; míg a parvocelluláris rendszerre specifikus (HSF) ingerek esetén nem találtunk hasonló összefüggést. Továbbá, a théta ERS az arc és a nem-arc ingerek esetén összefüggést mutatott a théta

ERS-sel az érzelemfelismerési feladatban megfigyelt théta ERS-szel, mindkét vizsgálati csoportban.

A tárgyak felismerése mögött meghúzódó folyamatok a „keret és kitöltés” ("frame and fill") modellel is magyarázható; a magnocelluláris rendszer sejtjei gyorsan eljuttatják az információt - a dorzális területeken át – a frontális agyterületekhez, ahol az észlelt objektumról alacsony felbontású sablon jön létre, majd visszacsatolást ad a ventrális temporális kéregnek, amelyet a sokkal lassabb parvocelluláris rendszer tölt fel a részletes információkkal (80, 265). A kapott eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a globális információk is fontosak a megfelelő tárgy-, arc- és érzelemfelismerés szempontjából, ezt az elméletet támasztja alá a Calderone (84) munkája is, aki a magnocelluláris (LSF) és a parvocelluláris (HSF) információfeldolgozáshoz köthető károsodott tárgyfelismerést tanulmányozta szkizofréniában fMRI segítségével. Az általunk talált eltérésekkel összhangban Calderone a LSF ingerek (magnocelluláris) feldolgozása esetén károsodást írtak le szkizofréniában; ezen kívül a betegcsoportban csökkent aktivitást találtak a primer vizuális kéregben, a dorzális területeken, valamint a frontális és a ventrális temporális kéregben a magnocelluláris irányban (LSF) módosított objektumok prezentálásakor. Számos további vizsgálat során írtak le a magnocelluláris információfeldolgozásban eltérést, amely hozzájárult a károsodott ingerfeldolgozáshoz, objektum- és arcészleléshez (126, 203, 215, 266). Fontos azonban kiemelni, hogy egyes tanulmányok mind az LSF, mind a HSF információk feldolgozásában eltérést találtak szkizofréniában (232, 267).

Végül az érzelemfelismerési feladat viselkedéses eredményeinek és az elektrofiziológiai adatoknak az összefüggéseit vizsgáltuk. A betegcsoportban a magnocelluláris (LSF) ingerek esetében észlelt csökkent théta ERS összefüggést mutatott az érzelemfelismerés viselkedéses adataival, míg hasonló korrelációt nem találtunk az érzelemfelismerés és a théta ERS között a parvocelluláris (HSF) ingerek esetében. Az arc-, nem-arc-paradigmában és az érzelemfelismerési paradigmában bemutatott ingerek által kiváltott théta ERS értékének csökkenése szintén korrelált a betegek érzelemfelismerésének teljesítményével; tehát minél kisebb théta szinkronizációt észleltünk, annál kisebb arányban tudták azonosítani a bemutatásra kerülő érzelmeket; hasonló kapcsolatot az egészséges személyek esetén nem tapasztaltunk. Ezek a megállapítások azt az elméletet

is alátámasztják, hogy a magnocelluláris deficit hozzájárul a magasabb szintű kognitív funkciók károsodásához szkizofréniában. Azonban fontos megjegyezni, hogy a théta ERS és az érzelemlismerési teljesítmény közötti korreláció hiánya a kontroll csoportban magyarázható az érzelemlismerés teljesítményének kisebb szórásával is.

Az általunk kapott eredményekre alapozva úgy tűnik, hogy a magnocelluláris rendszerhez köthető deficit vezet a magasabb szintű funkciók – többek között az arc-, nem arc- (egyéb objektumok) és érzelemlismerés – működésének zavarához; így a vizuális percepció korai szintjének rendellenes működése vezet a magasabb szintű kognitív folyamatok zavarához.

Fontos megemlíteni a vizsgálat limitációit is. A limitációk két csoportba bonthatók, egyrészt a bevonásra kerülő vizsgálati személyekhez, másrészt az általunk alkalmazott paradigmákhoz köthetőek. Kizárólag antipszichotikus kezelésben részesülő pácienseket vontunk be a vizsgálatunkba, míg a kontroll személyek közül senki nem részesült pszichofarmakológiai kezelésben. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a kapott eredmények a medikáció hatásának tekinthetők, azonban fontos kiemelni, hogy nem volt korreláció a gyógyszer dózis és a théta szinkronizáció mértéke között egyik paradigmában sem. A bemutatott vizsgálat a bevont páciensek részéről a komplex és hosszú EEG vizsgálat miatt megfelelő együttműködési készséget igényelt, ami ezáltal a súlyosabb tüneteket mutató páciensek bevonását korlátozta, ezért viszonylag alacsony/közepes PANSS pontszámú (PANSS összpontszám: 62,3) betegek vettek részt a vizsgálatban; ez okozhatta a théta szinkronizáció és a tüneti súlyosság közötti korreláció hiányát. Az első, vizuális-paradigmában magas- és alacsony térbeli frekvenciájú Gábor foltokat mutattunk be a vizsgálat résztvevőinek, amely mellett bár alkalmaztunk egy figyelem fenntartásra irányuló feladatot, azonban a két csoport közti különbség elmezésekor nem teljesen kizárható a figyelmi funkciók zavarából eredő különbség sem. A második, arc-, nem-arc-paradigmában kizárólag neutrális, érzelmileg semleges arcokat prezentáltunk a vizsgálat résztvevőinek, továbbá az érzelemlismerés-paradigmában kizárólag emocionálisan neutrális, boldog illetve szomorú érzelmet tükröző arcokat alkalmaztunk. Egybehangzó bizonyítékok arra utalnak, hogy az érzelmi arousal során az amygdala neuronjai théta-aktivitást generálnak (268), továbbá a théta oszcilláció a figyelemigény növekedésével



párhuzamosan magasabb aktivációt mutat, így a théta frekvenciatartomány fokozott szinkronizációja jelezheti a releváns ingerekre irányuló szelektív figyelmet és ezzel együtt az érzelmi arcok motivációs jelentőségének növekedését (269). Korábbi tanulmányok, amelyek az eseményhez kapcsolódó oszcillációkat elmezték, azt mutatták, hogy a delta és théta válaszok megnövekedtek a magas arousal értékkel bíró képek prezentálásakor (270). A rendelkezésre álló adatok alapján tehát a théta szinkronizáció mértékéhez hozzájárul a prezentált ingerek érzelmi intenzitása, arousal hatása is; ezért vizsgálatunkba a kevésbé intenzív, szomorú és boldog érzelmek kerültek bemutatásra.

Szkizofréniában a korai vizuális percepció és az érzelemfelismerés eltérései potenciális, megbízható biomarkerei lehetnek a jövőbeni farmakológiai vizsgálatoknak és az új, kognitív remediációs technikáknak. Eredményeink alapján a korai vizuális percepció eltérések vezetnek a magasabb szintű vizuális ingerfeldolgozás zavarához, azonban ezen folyamatok pontosabb megismeréséhez további vizsgálatok szükségesek.

## 6. Következtetések

Az emberi arcok és különösen az arckifejezések rendkívül fontosak a társas kommunikáció és az érzelmi állapotok kommunikációja szempontjából. Disszertációmban az alulról felfelé építkező – bottom-up – modellt három vizsgálati paradigmában, esemény által kiváltott spektrális percturbációs (ERSP) elemzéssel vizsgáltuk.

Az első paradigmánkban a korai vizuális percepció vizsgálatát eltérő térbeli frekvenciájú Gábor-foltok prezentálásával végeztük, a magnocelluláris pályarendszer stimulálásához alacsony térbeli frekvenciát, míg a parvocelluláris rendszer ingerléséhez magas térbeli frekvenciát alkalmaztunk. A szkizofrén betegek körében csökkent théta-szinkronizációt figyeltünk meg az alacsony térbeli frekvenciájú ingerek esetében, amely a korábban számos alkalommal leírt magnocelluláris pályarendszert érintő deficitet erősítette meg. A második paradigmában az objektumfelismerést, ezáltal a vizuális ingerek egy magasabb szintű vizsgálatához arcokat és épületeket mutattunk be a vizsgálati személyeknek. Szkizofrén betegeknél csökkent théta szinkronizációt észleltünk mind az arcok, mind az épületek prezentálása esetében, amely az általános vizuális dekódolási deficit tényét hangsúlyozza ebben a betegcsoportban. A harmadik paradigmában a szociális kogníción belül az érzelemfelismerési modalitás reprezentációjaként boldog, szomorú és semleges arcok elkülönítését vizsgáltuk. Mindhárom ingertípus esetében csökkent théta-szinkronizációt észleltünk szkizofréniában. A korreláció során kapott eredmények valamint a vizuális percepció eredményekkel végzett korrekció megerősítették, hogy a korai vizuális percepciót érintő eltérések összefüggnek a károsodott érzelemfelismeréssel, ezek a folyamatok egymásra épülnek és a korai vizuális feldolgozás területén észlelhető károsodás vezet a magasabb szintű folyamatok zavarához.

A bemutatott eredmények alapján arra következtethetünk, hogy szkizofréniában a magnocelluláris pályát érintő károsodások hozzájárulnak az információfeldolgozás magasabb szintjének zavaraihoz is, mint például a szociális ingerek feldolgozásának károsodása. Eredményeink tehát a szkizofrénia patomechanizmusának alulról felfelé ('bottom-up') építkező modelljét erősítik.

## 7. Összefoglalás

**Célkitűzések:** A vizuális percepció, azon belül a magnocelluláris pályarendszerhez köthető deficit és az arcon megjelenő érzelmek felismerésének romlása kiemelkedő szkizofréniában, azonban kapcsolatuk mindmáig tisztázatlan. Kutatásunk során célunk volt, hogy ezeknek a folyamatoknak oszcillációs hátterét elemezzük, valamint a magnocelluláris pályarendszer zavarának és a rendellenes érzelmfelismerésnek kapcsolatát feltárjuk.

**Módszerek:** A kutatásban 39 szkizofrén páciens és 40 egészséges kontroll 128 csatornán elvezetett EEG adatait elemeztük. A résztvevő páciensek nemi megoszlás, átlagéletkor és iskolázottság tekintetében nem különböztek szignifikánsan a kontroll csoporttól. Három vizsgálati paradigmát alkalmaztunk: az első paradigmában a magno- és a parvocelluláris pályarendszer szelektív ingerlésére magas illetve alacsony térbeli frekvenciájú Gábor foltokat mutattunk be. Az arcészleléshez köthetően arcokat illetve házakat ábrázoló fotókból álló paradigmát alkalmaztunk. A harmadik vizsgálati paradigmában a résztvevőknek boldog, szomorú és érzelmet nem tükröző, neutrális arcokat mutattunk be; a feladat során az egyes modalitásokat gombnyomással kellett elkülöníteni. A kapott elektrofiziológiai görbéket az inger által kiváltott spektrális perturbáció (ERSP) módszerével elemeztük.

**Eredmények:** Szkizofrén betegek szignifikánsan lassabban és kevésbé pontosan ismerték fel az érzelmeket egészséges kontrollokhoz képest. Az eseményhez köthető theta (4-7 Hz) szinkronizációt (ERS, event-related synchronization) (a théta frekvenciatartományban észlelhető növekedés) vizsgáltuk. A páciensek körében a magnocelluláris ingerek esetében a théta ERS szignifikánsan kisebb volt a páciensek körében, mint a kontroll csoportban; a parvocelluláris stimulusok esetében a két csoport között hasonló eltérést nem tapasztaltunk. A szkizofrén betegek esetében mind az arc- nem-arc paradigmában, mind az érzelmfelismerési paradigmában szignifikánsan alacsonyabb théta szinkronizáció volt észlelhető az egészséges kontrollokhoz képest. A magnocelluláris ingerekhez köthető théta oszcilláció korrelációt mutatott az érzelmfelismerési teljesítménnyel.

**Megbeszélés:** Eredményeink a bottom-up működés zavarát támasztják alá szkizofréniában az arc-és az érzelmfeldolgozás hátterében.

## 8. Summary

**Aims:** While impaired facial emotion recognition and magnocellular deficits in visual perception are core features of schizophrenia, their relationship is still unclear. Our aim was to

analyze the oscillatory background of these processes and to investigate the connection between the magnocellular pathway deficit and the abnormal facial affect processing.

**Methods:** Thirty-nine subjects with schizophrenia and forty socially matched healthy controls were enrolled. A 128 channel EEG was recorded in three experimental tasks: in the first paradigm participants viewed low-spatial frequency (LSF) and high-spatial frequency (HSF) Gabor-patches. In the second paradigm we presented faces and houses. In the third task participants had a facial affect recognition task with happy, sad and neutral faces. Stimulus-related theta (4-7 Hz) activity changes were measured by the event-related spectral perturbation (ERSP).

**Results:** During the emotion recognition task patient group was less accurate and delayed in recognizing facial affects across all three emotions compared to control subjects. Event-related theta (4-7 Hz) synchronization (ERS) (i.e. an increase in theta power) by magnocellular biased stimuli was decreased in patients relative to controls, while no similar differences were found between groups in the parvocellular biased condition. ERS was significantly lower in patients compared to healthy controls both in the face and in the emotion recognition task. Theta ERS to magnocellular biased stimuli, but not to parvocellular biased stimuli, were correlated with emotion recognition performance.

**Discussion:** These findings indicate a bottom up disruption of face perception and emotion recognition in schizophrenia.

## 9. Irodalomjegyzék

1. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, van Os J, Insel TR. (2015) Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1: 23.
2. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. (2016) Schizophrenia. *Lancet*, 388: 86-97.
3. Hjorthoj C, Sturup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. (2017) Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 4: 295-301.
4. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. (2020) Schizophrenia-An Overview. *Jama Psychiatry*, 77: 201-210.
5. Eack SM, Mermon DE, Montrose DM, Miewald J, Gur RE, Gur RC, Sweeney JA, Keshavan MS. (2010) Social Cognition Deficits Among Individuals at Familial High Risk for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36: 1081-1088.
6. Penn DL, Combs DR, Ritchie M, Francis J, Cassisi J, Morris S. (2000) Emotion recognition in schizophrenia: Further investigation of generalized versus specific deficit models. *Journal of Abnormal Psychology*, 109: 512-516.
7. Green MF, Helleman G, Horan WP, Lee J, Wynn JK. (2012) From Perception to Functional Outcome in Schizophrenia Modeling the Role of Ability and Motivation. *Archives of General Psychiatry*, 69: 1216-1224.
8. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, Kring AM, Park S, Silverstein SM, Heinssen R. (2008) Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, 34: 1211-1220.
9. Brothers L. (1996) Brain mechanisms of social cognition. *Journal of Psychopharmacology*, 10: 2-8.
10. Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. (2008) Social cognition in schizophrenia: An overview. *Schizophrenia Bulletin*, 34: 408-411.
11. Mancuso F, Horan WP, Kern RS, Green MF. (2011) Social cognition in psychosis: Multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophrenia Research*, 125: 143-151.
12. Ochsner KN. (2008) The social-emotional processing stream: Five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biological Psychiatry*, 64: 48-61.

13. Adolphs R. (2002) Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12: 169-177.
14. Green MF, Nuechterlein KH. (2004) The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophrenia Research*, 72: 1-3.
15. Green MF, Olivier B, Crawley JN, Penn DL, Silverstein S. (2005) Social cognition in schizophrenia: Recommendations from the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference. *Schizophrenia Bulletin*, 31: 882-887.
16. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese FJ, Gold JM, Goldberg T, Heaton RK, Keefe RSE, Kraemer H, Mesholam-Gately R, Seidman LJ, Stover E, Weinberger DR, Young AS, Zalcman S, Marder SR. (2008) The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165: 203-213.
17. Green MF, Leitman DI. (2008) Social cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34: 670-672.
18. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. (2006) The functional significance of social cognition in schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, 32: S44-S63.
19. Pinkham AE, Penn DL, Green MF, Buck B, Healey K, Harvey PD. (2014) The Social Cognition Psychometric Evaluation Study: Results of the Expert Survey and RAND Panel. *Schizophrenia Bulletin*, 40: 813-823.
20. Pinkham AE. (2014) Social Cognition in Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75: 14-19.
21. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. (2001) The "Reading the Mind in the Eyes" test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42: 241-251.
22. Green MF, Horan WP, Lee J. (2015) Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 16: 620-631.
23. Archer J, Hay DC, Young AW. (1994) Movement, face processing and schizophrenia - Evidence of a differential deficit in expression analysis. *British Journal of Clinical Psychology*, 33: 517-528.

24. Pollard VB, Hellewell JSE, Deakin JFW. (1995) Performance of schizophrenic subjects on tests of recognition memory, perception and face processing. *Schizophrenia Research*, 15: 122-122.
25. Corrigan PW, Green MF. (1993) Schizophrenic-patients sensitivity to social cues - The role of abstraction. *American Journal of Psychiatry*, 150: 589-594.
26. Toomey R, Schuldberg D, Corrigan P, Green MF. (2002) Nonverbal social perception and symptomatology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 53: 83-91.
27. Greig TC, Bryson GJ, Bell MD. (2004) Theory of mind performance in schizophrenia: Diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192: 12-18.
28. Roncone R, Falloon IRH, Mazza M, De Risio A, Pollice R, Necozone S, Morosini P, Casacchia M. (2002) Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits (vol 35, pg 280, 2002). *Psychopathology*, 35: 368-368.
29. Buck BE, Healey KM, Gagen EC, Roberts DL, Penn DL. (2016) Social cognition in schizophrenia: factor structure, clinical and functional correlates. *Journal of Mental Health*, 25: 330-337.
30. Mazza M, Pollice R, Pacitti F, Pino MC, Mariano M, Tripaldi S, Casacchia M, Roncone R. (2012) New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: correlation with symptoms, neurocognition and social function. *Rivista Di Psichiatria*, 47: 327-336.
31. Maat A, Fett AK, Derks E, Investigators G. (2012) Social cognition and quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 137: 212-218.
32. Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C, Reist C, Erhart S, Braff DL, Marder SR, Green MF. (2007) Social cognition in schizophrenia: Relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 90: 316-324.
33. Lysaker PH, Bob P, Pec O, Hamm J, Kukula M, Vohs J, Popolo R, Salvatore G, Dimaggio G. (2013) Synthetic metacognition as a link between brain and behavior in schizophrenia. *Translational Neuroscience*, 4: 368-377.
34. Healey KM, Bartholomeusz CF, Penn DL. (2016) Deficits in social cognition in first episode psychosis: A review of the literature. *Clinical Psychology Review*, 50: 108-137.
35. Brekke J, Kay DD, Lee KS, Green MF. (2005) Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80: 213-225.

36. Vauth R, Rusch N, Wirtz M, Corrigan PW. (2004) Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Research*, 128: 155-165.
37. Fett AKJ, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. (2011) The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35: 573-588.
38. McCleery A, Lee J, Fiske AP, Ghermezi L, Hayata JN, Helleman GS, Horan WP, Kee KS, Kern RS, Knowlton BJ, Subotnik KL, Ventura J, Sugar CA, Nuechterlein KH, Green MF. (2016) Longitudinal stability of social cognition in schizophrenia: A 5-year follow-up of social perception and emotion processing. *Schizophrenia Research*, 176: 467-472.
39. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman, II. (2007) Deconstructing schizophrenia: An overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33: 21-32.
40. Gottesman, II, Gould TD. (2003) The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160: 636-645.
41. Beauchaine TP, Constantino JN. (2017) Redefining the endophenotype concept to accommodate transdiagnostic vulnerabilities and etiological complexity. *Biomarkers in Medicine*, 11: 769-780.
42. Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Helleman GS, Horan WP, Kee K, Kern RS, Lee J, Sergi MJ, Subotnik KL, Sugar CA, Ventura J, Yee CM, Nuechterlein KH. (2012) Social Cognition in Schizophrenia, Part 1: Performance Across Phase of Illness. *Schizophrenia Bulletin*, 38: 854-864.
43. Bora E, Pantelis C. (2013) Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 144: 31-36.
44. Comparelli A, Corigliano V, De Carolis A, Mancinelli I, Trovini G, Ottavi G, Dehning J, Tatarelli R, Brugnoli R, Girardi P. (2013) Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 143: 65-69.
45. Thompson A, Papas A, Bartholomeusz C, Allott K, Amminger GP, Nelson B, Wood S, Yung A. (2012) Social cognition in clinical "at risk" for psychosis and first episode psychosis populations. *Schizophrenia Research*, 141: 204-209.



46. Mondragon-Maya A, Ramos-Mastache D, Roman PD, Yanez-Tellez G. (2017) Social Cognition in Schizophrenia, Unaffected Relatives and Ultra-High Risk for Psychosis: What Do We Currently Know? *Actas Espanolas De Psiquiatria*, 45: 218-226.
47. Tan BL, Lee SA, Lee J. (2018) Social cognitive interventions for people with schizophrenia: A systematic review. *Asian Journal of Psychiatry*, 35: 115-131.
48. Kurtz MM, Richardson CL. (2012) Social Cognitive Training for Schizophrenia: A Meta-Analytic Investigation of Controlled Research. *Schizophrenia Bulletin*, 38: 1092-1104.
49. Statucka M, Walder DJ. (2013) Efficacy of social cognition remediation programs targeting facial affect recognition deficits in schizophrenia: A review and consideration of high-risk samples and sex differences. *Psychiatry Research*, 206: 125-139.
50. Brown EC, Tas C, Brune M. (2012) Potential therapeutic avenues to tackle social cognition problems in schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12: 71-81.
51. Medalia A, Saperstein AM. (2013) Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Current Opinion in Psychiatry*, 26: 151-157.
52. Averbeck BB, Bobin T, Evans S, Shergill SS. (2012) Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 42: 259-266.
53. de Macedo LRH, Zuardi AW, Machado-de-Sousa JP, Chagas MHN, Hallak JEC. (2014) Oxytocin does not improve performance of patients with schizophrenia and healthy volunteers in a facial emotion matching task. *Psychiatry Research*, 220: 125-128.
54. Guastella AJ, Ward PB, Hickie IB, Shahrestani S, Hodge MAR, Scott EM, Langdon R. (2015) A single dose of oxytocin nasal spray improves higher-order social cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 168: 628-633.
55. Javed A, Charles A. (2018) The Importance of Social Cognition in Improving Functional Outcomes in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 9: 14.
56. Bortolon C, Capdevielle D, Raffard S. (2015) Face recognition in schizophrenia disorder: A comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 53: 79-107.
57. Livingstone MS, Hubel DH. (1987) Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth  
*Journal of Neuroscience*, 7: 3416-3468.
58. Merigan WH, Maunsell JHR. (1993) How parallel are the primate visual pathways. *Annual Review of Neuroscience*, 16: 369-402.

59. Schroeder CE, Mehta AD, Givre SJ. (1998) A spatiotemporal profile of visual system activation revealed by current source density analysis in the awake macaque. *Cerebral Cortex*, 8: 575-592.
60. Javitt DC. (2009) When Doors of Perception Close: Bottom-up Models of Disrupted Cognition in Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 5: 249-275.
61. Vidyasagar TR, Kulikowski JJ, Lipnicki DM, Dreher B. (2002) Convergence of parvocellular and magnocellular information channels in the primary visual cortex of the macaque. *European Journal of Neuroscience*, 16: 945-956.
62. Tootell RBH, Hadjikhani NK, Mendola JD, Marrett S, Dale AM. (1998) From retinotopy to recognition: fMRI in human visual cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 2: 174-183.
63. Javitt DC, New York Acad S. (2015) Neurophysiological models for new treatment development in schizophrenia: early sensory approaches. *Translational Neuroscience in Psychiatry*, 1344: 92-104.
64. Tootell RBH, Hamilton SL, Switkes E. (1988) Functional-anatomy of macaque striate cortex .4. Contrast and magno-parvo streams. *Journal of Neuroscience*, 8: 1594-1609.
65. Derrington AM, Lennie P. (1984) Spatial and temporal contrast sensitivities of neurons in lateral geniculate-nucleus of macaque. *Journal of Physiology-London*, 357: 219-240.
66. Tootell RBH, Silverman MS, Hamilton SL, Switkes E, Devalois RL. (1988) Functional-anatomy of macaque striate cortex .5. spatial-frequency. *Journal of Neuroscience*, 8: 1610-1624.
67. Jindra LF, Zemon V. (1989) Contrast sensitivity testing - A more complete assessment of vision *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 15: 141-148.
68. Javitt DC, Freedman R. (2015) Sensory Processing Dysfunction in the Personal Experience and Neuronal Machinery of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 172: 17-31.
69. Snyder MA, Gao WJ. (2020) NMDA receptor hypofunction for schizophrenia revisited: Perspectives from epigenetic mechanisms. *Schizophrenia Research*, 217: 60-70.
70. Gastambide F, Mitchell SN, Robbins TW, Tricklebank MD, Gilmour G. (2013) Temporally distinct cognitive effects following acute administration of ketamine and phencyclidine in the rat. *European Neuropsychopharmacology*, 23: 1414-1422.

71. Maltbie E, Gopinath K, Urushino N, Kempf D, Howell L. (2016) Ketamine-induced brain activation in awake female nonhuman primates: a translational functional imaging model. *Psychopharmacology*, 233: 961-972.
72. Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC. (2000) Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers - Implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57: 1139-1147.
73. Uno Y, Coyle JT. (2019) Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73: 204-215.
74. Hardingham GE, Do KQ. (2016) Linking early-life NMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogenesis. *Nature Reviews Neuroscience*, 17: 1-9.
75. Dalmau J, Armangue T, Planaguma J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, Geis C, Lancaster E, Titulaer MJ, Rosenfeld MR, Graus F. (2019) An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurology*, 18: 1045-1057.
76. Tanaka K. (1996) Inferotemporal cortex and object vision. *Annual Review of Neuroscience*, 19: 109-139.
77. Kaplan E, Shapley RM. (1982) X-cell and Y-cell in the lateral geniculate-nucleus of macaque monkeys. *Journal of Physiology-London*, 330: 125-143.
78. Saron CD, Schroeder CE, Foxe JJ, Vaughan HG. (2001) Visual activation of frontal cortex: segregation from occipital activity. *Cognitive Brain Research*, 12: 75-88.
79. Bar M, Kassam KS, Ghuman AS, Boshyan J, Schmidt AM, Dale AM, Hamalainen MS, Marinkovic K, Schacter DL, Rosen BR, Halgren E. (2006) Top-down facilitation of visual recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103: 449-454.
80. Kveraga K, Boshyan J, Bar M. (2007) Magnocellular projections as the trigger of top-down facilitation in recognition. *Journal of Neuroscience*, 27: 13232-13240.
81. Sehatpour P, Dias EC, Butler PD, Revheim N, Guilfoyle DN, Foxe JJ, Javitt DC. (2010) Impaired Visual Object Processing Across an Occipital-Frontal-Hippocampal Brain Network in Schizophrenia An Integrated Neuroimaging Study. *Archives of General Psychiatry*, 67: 772-782.
82. Ullman S. (1995) Sequence seeking and counters streams - A computational model for bidirectional information-flow in the visual-cortex. *Cerebral Cortex*, 5: 1-11.

83. Doniger GM, Foxe JJ, Murray MM, Higgins BA, Javitt DC. (2002) Impaired visual object recognition and Dorsal/Ventral stream interaction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59: 1011-1020.
84. Calderone DJ, Hoptman MJ, Martinez A, Nair-Collins S, Mauro CJ, Bar M, Javitt DC, Butler PD. (2013) Contributions of Low and High Spatial Frequency Processing to Impaired Object Recognition Circuitry in Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 23: 1849-1858.
85. Adolphs R. (2003) Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4: 165-178.
86. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. (2002) Functional neuroanatomy of emotion: A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16: 331-348.
87. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, Benedetti F, Abbamonte M, Gasparotti R, Barale F, Perez J, McGuire P, Politi P. (2009) Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34: 418-432.
88. Kohn N, Eickhoff SB, Scheller M, Laird AR, Fox PT, Habel U. (2014) Neural network of cognitive emotion regulation - An ALE meta-analysis and MACM analysis. *Neuroimage*, 87: 345-355.
89. Porcelli S, Van der Wee N, van der Werff S, Aghajani M, Glennon JC, van Heukelum S, Mogavero F, Lobo A, Olivera FJ, Lobo E, Posadas M, Dukart J, Kozak R, Arce E, Ikram A, Vorstman J, Bilderbeck A, Saris I, Kas MJ, Serretti A. (2019) Social brain, social dysfunction and social withdrawal. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 97: 10-33.
90. Bickart KC, Dickerson BC, Barrett LF. (2014) The amygdala as a hub in brain networks that support social life. *Neuropsychologia*, 63: 235-248.
91. Adolphs R. The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. In: *Annual Review of Psychology*. Annual Reviews, Palo Alto, 2009: 693-716.
92. Menon V. (2011) Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15: 483-506.
93. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. (2000) The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4: 223-233.
94. Bickart KC, Hollenbeck MC, Barrett LF, Dickerson BC. (2012) Intrinsic Amygdala-Cortical Functional Connectivity Predicts Social Network Size in Humans. *Journal of Neuroscience*, 32: 14729-14741.

95. Morawetz C, Kellermann T, Kogler L, Radke S, Blechert J, Derntl B. (2016) Intrinsic functional connectivity underlying successful emotion regulation of angry faces. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11: 1980-1991.
96. Anderson SW, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. (2000) Long-term sequelae of prefrontal cortex damage acquired in early childhood. *Developmental Neuropsychology*, 18: 281-296.
97. Barrash J, Tranel D, Anderson SW. (2000) Acquired personality disturbances associated with bilateral damage to the ventromedial prefrontal region. *Developmental Neuropsychology*, 18: 355-381.
98. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Aharon-Peretz J. (2003) Characterization of empathy deficits following prefrontal brain damage: The role of the right ventromedial prefrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15: 324-337.
99. Buckholz JW, Asplund CL, Dux PE, Zald DH, Gore JC, Jones OD, Marois R. (2008) The Neural Correlates of Third-Party Punishment. *Neuron*, 60: 930-940.
100. Moll J, de Oliveira-Souza R, Moll FT, Ignacio FA, Bramati IE, Caparelli-Daquer EM, Eslinger PJ. (2005) The moral affiliations of disgust - A functional MRI study. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18: 68-78.
101. Kosciuk TR, Tranel D. (2011) The human amygdala is necessary for developing and expressing normal interpersonal trust. *Neuropsychologia*, 49: 602-611.
102. Barrett LF, Satpute AB. (2013) Large-scale brain networks in affective and social neuroscience: towards an integrative functional architecture of the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 23: 361-372.
103. Rizzolatti G, Sinigaglia C. (2016) The mirror mechanism: a basic principle of brain function. *Nature Reviews Neuroscience*, 17: 757-765.
104. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. (1994) Child developmental risk-factors for adult schizophrenia in the british 1964 birth cohort. *Lancet*, 344: 1398-1402.
105. Bruce V, Young A. (1986) Understanding face recognition. *British Journal of Psychology*, 77: 305-327.
106. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. (2010) Facial Emotion Perception in Schizophrenia: A Meta-analytic Review. *Schizophrenia Bulletin*, 36: 1009-1019.

107. Darke H, Peterman JS, Park S, Sundram S, Carter O. (2013) Are patients with schizophrenia impaired in processing non-emotional features of human faces? *Frontiers in Psychology*, 4: 8.
108. Murashko AA, Shmukler A. (2019) EEG correlates of face recognition in patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Clinical Neurophysiology*, 130: 986-996.
109. van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MWJ, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NEM, Pol HEH, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santianez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jonsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA, Grp ESW. (2016) Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry*, 21: 547-553.
110. Olszewski RT, Janczura KJ, Ball SR, Madore JC, Lavin KM, Lee JCM, Lee MJ, Der EK, Hark TJ, Fargo PR, Profaci CP, Bzdega T, Neale JH. (2012) NAAG peptidase inhibitors block cognitive deficit induced by MK-801 and motor activation induced by d-amphetamine in animal models of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 2.
111. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. (1997) The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience*, 17: 4302-4311.
112. Kim M, Ducros M, Carlson T, Ronen I, He S, Ugurbil K, Kim DS. (2006) Anatomical correlates of the functional organization in the human occipitotemporal cortex. *Magnetic Resonance Imaging*, 24: 583-590.
113. Rossion B, Joyce CA, Cottrell GW, Tarr MJ. (2003) Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *Neuroimage*, 20: 1609-1624.
114. Butler PD, Tambini A, Yovel G, Jalbrzikowski M, Ziwich R, Silipo G, Kanwisher N, Javitt DC. (2008) What's in a face? Effects of stimulus duration and inversion on face processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 103: 283-292.

115. Butler PD, Abeles IY, Weiskopf NG, Tambini A, Jalbrzikowski M, Legatt ME, Zemon V, Loughhead J, Gur RC, Javitt DC. (2009) Sensory Contributions to Impaired Emotion Processing in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35: 1095-1107.
116. Herrmann MJ, Ellgring H, Fallgatter AJ. (2004) Early-stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161: 915-917.
117. Maher S, Ekstrom T, Holt D, Ongur D, Chen Y. (2016) The Core Brain Region for Face Processing in Schizophrenia Lacks Face Selectivity. *Schizophrenia Bulletin*, 42: 666-674.
118. Maher S, Mashhoon Y, Ekstrom T, Lukas S, Chen Y. (2016) Deficient cortical face-sensitive N170 responses and basic visual processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 170: 87-94.
119. Maher S, Ekstrom T, Ongur D, Levy DL, Norton DJ, Nickerson LD, Chen Y. (2019) Functional disconnection between the visual cortex and right fusiform face area in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 209: 72-79.
120. Guo XF, Li J, Wei QL, Fan XD, Kennedy DN, Shen YD, Chen HF, Zhao JP. (2013) Duration of Untreated Psychosis Is Associated with Temporal and Occipitotemporal Gray Matter Volume Decrease in Treatment Naive Schizophrenia. *Plos One*, 8.
121. Jiang YC, Luo C, Li X, Duan MJ, He H, Chen X, Yang H, Gong JN, Chang X, Woelfer M, Biswal BB, Yao DZ. (2018) Progressive Reduction in Gray Matter in Patients with Schizophrenia Assessed with MR Imaging by Using Causal Network Analysis. *Radiology*, 287: 633-642.
122. Basar E, Guntekin B. (2008) A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. *Brain Research*, 1235: 172-193.
123. Makeig S. (1993) Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86: 283-293.
124. Silverstein SM, Keane BP. (2011) Vision Science and Schizophrenia Research: Toward a Re-view of the Disorder Editors' Introduction to Special Section. *Schizophrenia Bulletin*, 37: 681-689.
125. Butler PD, Javitt DC. (2005) Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 18: 151-157.
126. Butler PD, Zemon V, Schechter I, Saperstein AM, Hoptman MJ, Lim KO, Revheim N, Silipo G, Javitt DC. (2005) Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62: 495-504.

127. Kim D, Zemon V, Saperstein A, Butler PD, Javitt DC. (2005) Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia: harmonic analysis. *Schizophrenia Research*, 76: 55-65.
128. Slaghuis WL, Curran CE. (1999) Spatial frequency masking in positive- and negative-symptom schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 108: 42-50.
129. Martinez A, Ramanathan DS, Foxe JJ, Javitt DC, Hillyard SA. (2007) The role of spatial attention in the selection of real and illusory objects. *Journal of Neuroscience*, 27: 7963-7973.
130. Schechter I, Butler PD, Zemon VM, Revheim N, Saperstein AM, Jalbrzikowski M, Pasternak R, Silipo G, Javitt DC. (2005) Impairments in generation of early-stage transient visual evoked potentials to magno- and parvocellular-selective stimuli in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 116: 2204-2215.
131. Butler PD, Martinez A, Foxe JJ, Kim D, Zemon V, Silipo G, Mahoney J, Shpaner M, Jalbrzikowski M, Javitt DC. (2007) Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain*, 130: 417-430.
132. Friedman T, Sehatpour P, Dias E, Perrin M, Javitt DC. (2012) Differential relationships of mismatch negativity and visual p1 deficits to premorbid characteristics and functional outcome in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 71: 521-529.
133. Kelly SP, Gomez-Ramirez M, Foxe JJ. (2008) Spatial Attention Modulates Initial Afferent Activity in Human Primary Visual Cortex. *Cerebral Cortex*, 18: 2629-2636.
134. Proverbio AM, Del Zotto M, Zani A. (2010) Electrical neuroimaging evidence that spatial frequency-based selective attention affects V1 activity as early as 40-60 ms in humans. *Bmc Neuroscience*, 11.
135. Rossi V, Pourtois G. (2012) State-dependent attention modulation of human primary visual cortex: A high density ERP study. *Neuroimage*, 60: 2365-2378.
136. Stolarova M, Keil A, Moratti S. (2006) Modulation of the C1 visual event-related component by conditioned stimuli: Evidence for sensory plasticity in early affective perception. *Cerebral Cortex*, 16: 876-887.
137. Pourtois G, Grandjean D, Sander D, Vuilleumier P. (2004) Electrophysiological correlates of rapid spatial orienting towards fearful faces. *Cerebral Cortex*, 14: 619-633.
138. Eldar S, Yankelevitch R, Lamy D, Bar-Haim Y. (2010) Enhanced neural reactivity and selective attention to threat in anxiety. *Biological Psychology*, 85: 252-257.



139. Vanlessen N, Rossi V, De Raedt R, Pourtois G. (2013) Positive emotion broadens attention focus through decreased position-specific spatial encoding in early visual cortex: Evidence from ERPs. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 13: 60-79.
140. Kastner S, Pinsk MA, De Weerd P, Desimone R, Ungerleider LG. (1999) Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron*, 22: 751-761.
141. Woldorff MG, Fox PT, Matzke M, Lancaster JL, Veeraswamy S, Zamarripa F, Seabolt M, Glass T, Gao JH, Martin CC, Jerabek P. (1997) Retinotopic organization of early visual spatial attention effects as revealed by PET and ERPs. *Human Brain Mapping*, 5: 280-286.
142. Bayer M, Rossi V, Vanlessen N, Grass A, Schacht A, Pourtois G. (2017) Independent effects of motivation and spatial attention in the human visual cortex. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12: 146-156.
143. Hopf JM, Schoenfeld MA, Buschschulte A, Rautzenberg A, Krebs RM, Boehler CN. (2015) The modulatory impact of reward and attention on global feature selection in human visual cortex. *Visual Cognition*, 23: 229-248.
144. Bao M, Yang L, Rios C, He B, Engel SA. (2010) Perceptual Learning Increases the Strength of the Earliest Signals in Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 30: 15080-15084.
145. Shechner T, Britton JC, Perez-Edgar K, Bar-Haim Y, Ernst M, Fox NA, Leibenluft E, Pine DS. (2012) Attention biases, anxiety, and development: toward or away from threats or rewards? *Depression and Anxiety*, 29: 282-294.
146. Weymar M, Keil A, Hamm AO. (2014) Timing the fearful brain: unspecific hypervigilance and spatial attention in early visual perception. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9: 723-729.
147. Robinson JE, Breakspear M, Young AW, Johnston PJ. (2020) Dose-dependent modulation of the visually evoked N1/N170 by perceptual surprise: a clear demonstration of prediction-error signalling. *European Journal of Neuroscience*, 52: 4442-4452.
148. Luo WB, Feng WF, He WQ, Wang NY, Luo YJ. (2010) Three stages of facial expression processing: ERP study with rapid serial visual presentation. *Neuroimage*, 49: 1857-1867.
149. Vuilleumier P, Pourtois G. (2007) Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 45: 174-194.

150. Bentin S, Allison T, Puce A, Perez E, McCarthy G. (1996) Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8: 551-565.
151. Iidaka T, Matsumoto A, Haneda K, Okada T, Sadato N. (2006) Hemodynamic and electrophysiological relationship involved in human face processing: Evidence from a combined fMRI-ERP study. *Brain and Cognition*, 60: 176-186.
152. Sadeh B, Podlipsky I, Zhdanov A, Yovel G. (2010) Event-Related Potential and Functional MRI Measures of Face-Selectivity are Highly Correlated: A Simultaneous ERP-fMRI Investigation. *Human Brain Mapping*, 31: 1490-1501.
153. Herrmann MJ, Aranda D, Ellgring H, Mueller TJ, Strik WK, Heidrich A, Fallgatter AJ. (2002) Face-specific event-related potential in humans is independent from facial expression. *International Journal of Psychophysiology*, 45: 241-244.
154. Batty M, Taylor MJ. (2003) Early processing of the six basic facial emotional expressions. *Cognitive Brain Research*, 17: 613-620.
155. McCleery A, Lee J, Joshi A, Wynn JK, Helleman GS, Green MF. (2015) Meta-Analysis of Face Processing Event-Related Potentials in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 77: 116-126.
156. McCarthy G, Donchin E. (1981) A metric for thought - A comparison of P300 latency and reaction-time. *Science*, 211: 77-80.
157. Gray HM, Ambady N, Lowenthal WT, Deldin P. (2004) P300 as an index of attention to self-relevant stimuli. *Journal of Experimental Social Psychology*, 40: 216-224.
158. Kok A. (2001) On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38: 557-577.
159. Delplanque S, Silvert L, Hot P, Rigoulot S, Sequeira H. (2006) Arousal and valence effects on event-related P3a and P3b during emotional categorization. *International Journal of Psychophysiology*, 60: 315-322.
160. Earls HA, Curran T, Mittal V. (2016) Deficits in Early Stages of Face Processing in Schizophrenia: A Systematic Review of the P100 Component. *Schizophrenia Bulletin*, 42: 519-527.
161. Ibanez A, Riveros R, Hurtado E, Gleichgerrcht E, Urquina H, Herrera E, Amoruso L, Reyes MM, Manes F. (2012) The face and its emotion: Right N170 deficits in structural processing and early emotional discrimination in schizophrenic patients and relatives. *Psychiatry Research*, 195: 18-26.

162. Wynn JK, Lee J, Horan WP, Green MF. (2008) Using event related potentials to explore stages of facial affect recognition deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34: 679-687.
163. Campanella S, Montedoro C, Streeb E, Verbanck P, Rosier V. (2006) Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study. *Neurophysiologie Clinique-Clinical Neurophysiology*, 36: 71-78.
164. Feuerriegel D, Churches O, Hofmann J, Keage HAD. (2015) The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: A systematic review. *Clinical Neurophysiology*, 126: 1141-1158.
165. Ohara N, Hirano Y, Oribe N, Tamura S, Nakamura I, Hirano S, Tsuchimoto R, Ueno T, Togao O, Hiwatashi A, Nakao T, Onitsuka T. (2020) Neurophysiological Face Processing Deficits in Patients With Chronic Schizophrenia: An MEG Study. *Frontiers in Psychiatry*, 11: 9.
166. Tempes D, Stratta P, Marrelli A, Aloisi P, Arnone B, Gasbarri A, Rossi A. (2014) Facial emotion recognition in schizophrenia: an event-related potentials study. *Rivista Di Psichiatria*, 49: 183-186.
167. Liang SQ, Chen SY, Zhao L, Miao DM. (2019) Categorization of emotional faces in schizophrenia patients: An ERP study. *Neuroscience Letters*, 713.
168. Turetsky BI, Kohler CG, Indersmitten T, Bhati MT, Charbonnier D, Gur RC. (2007) Facial emotion recognition in schizophrenia: When and why does it go awry? *Schizophrenia Research*, 94: 253-263.
169. Basar E. *Brain-Body-Mind in the Nebulous Cartesian System: A Holistic Approach by Oscillations*, doi:10.1007/978-1-4419-6136-5. Springer, New York, 2011
170. Basareroğlu C, Basar E, Demiralp T, Schürmann M. (1992) P300-RESPONSE - POSSIBLE PSYCHOPHYSIOLOGICAL CORRELATES IN DELTA AND THETA-FREQUENCY CHANNELS - A REVIEW. *International Journal of Psychophysiology*, 13: 161-179.
171. Guntekin B, Basar E. (2010) A new interpretation of P300 responses upon analysis of coherences. *Cognitive Neurodynamics*, 4: 107-118.
172. Guntekin B, Basar E. (2014) A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. *Neuropsychologia*, 58: 33-51.

173. Bates AT, Kiehl KA, Laurens KR, Liddle PF. (2009) Low-frequency EEG oscillations associated with information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 115: 222-230.
174. Doege K, Kumar M, Bates AT, Das D, Boks MPM, Liddle PF. (2010) Time and frequency domain event-related electrical activity associated with response control in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 121: 1760-1771.
175. Sakihara K, Gunji A, Furushima W, Inagaki M. (2012) Event-related oscillations in structural and semantic encoding of faces. *Clinical Neurophysiology*, 123: 270-277.
176. Basar E, Schmiedt-Fehr C, Oniz A, Basar-Eroglu C. (2008) Brain oscillations evoked by the face of a loved person. *Brain Research*, 1214: 105-115.
177. Guntekin B, Basar E. (2009) Facial affect manifested by multiple oscillations. *International Journal of Psychophysiology*, 71: 31-36.
178. Knyazev GG, Slobodskoj-Plusnin JY, Bocharov AV. (2009) Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. *Neuroscience*, 164: 1588-1600.
179. Buzsaki G, Draguhn A. (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304: 1926-1929.
180. Zion-Golumbic E, Golan T, Anaki D, Bentin S. (2008) Human face preference in gamma-frequency EEG activity. *Neuroimage*, 39: 1980-1987.
181. Zhang DD, Wang LL, Luo Y, Luo YJ. (2012) Individual Differences in Detecting Rapidly Presented Fearful Faces. *Plos One*, 7.
182. Balconi M, Lucchiari C. (2006) EEG correlates (event-related desynchronization) of emotional face elaboration: A temporal analysis. *Neuroscience Letters*, 392: 118-123.
183. Schneider TR, Hipp JF, Domnick C, Carl C, Buchel C, Engel AK. (2018) Modulation of neuronal oscillatory activity in the beta- and gamma-band is associated with current individual anxiety levels. *Neuroimage*, 178: 423-434.
184. Gonzalez-Roldan AM, Martinez-Jauand M, Munoz-Garcia MA, Sitges C, Cifre I, Montoya P. (2011) Temporal dissociation in the brain processing of pain and anger faces with different intensities of emotional expression. *Pain*, 152: 853-859.
185. Maratos FA, Mogg K, Bradley BP, Rippon G, Senior C. (2009) Coarse threat images reveal theta oscillations in the amygdala: A magnetoencephalography study. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 9: 133-143.

186. Aftanas LI, Varlamov AA, Reva NV, Pavlov SV. (2003) Disruption of early event-related theta synchronization of human EEG in alexithymics viewing affective pictures. *Neuroscience Letters*, 340: 57-60.
187. Ramos-Loyo J, Gonzalez-Garrido AA, Sanchez-Loyo LM, Medina V, Basar-Eroglu C. (2009) Event-related potentials and event-related oscillations during identity and facial emotional processing in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 71: 84-90.
188. Csukly G, Stefanics G, Komlosi S, Czigler I, Czobor P. (2014) Event-Related Theta Synchronization Predicts Deficit in Facial Affect Recognition in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 123: 178-189.
189. Guntekin B, Basar E. (2007) Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations. *International Journal of Psychophysiology*, 64: 91-100.
190. Balconi M, Mazza G. (2009) Brain oscillations and BIS/BAS (behavioral inhibition/activation system) effects on processing masked emotional cues. ERS/ERD and coherence measures of alpha band. *International Journal of Psychophysiology*, 74: 158-165.
191. Onoda K, Okamoto Y, Shishida K, Hashizume A, Ueda K, Yamashita H, Yamawaki S. (2007) Anticipation of affective images and event-related desynchronization (ERD) of alpha activity: An MEG study. *Brain Research*, 1151: 134-141.
192. Guntekin B, Basar E. (2010) Event-related beta oscillations are affected by emotional eliciting stimuli. *Neuroscience Letters*, 483: 173-178.
193. Csukly G, Farkas K, Marosi C, Szabo A. (2016) Deficits in low beta desynchronization reflect impaired emotional processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 171: 207-214.
194. Keil A, Muller MM, Ray WJ, Gruber T, Elbert T. (1999) Human gamma band activity and perception of a gestalt. *Journal of Neuroscience*, 19: 7152-7161.
195. Dobel C, Junghofer M, Gruber T. (2011) The Role of Gamma-Band Activity in the Representation of Faces: Reduced Activity in the Fusiform Face Area in Congenital Prosopagnosia. *Plos One*, 6.
196. Balconi M, Lucchiari C. (2008) Consciousness and arousal effects on emotional face processing as revealed by brain oscillations. A gamma band analysis. *International Journal of Psychophysiology*, 67: 41-46.
197. Barr MS, Farzan F, Tran LC, Chen R, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. (2010) Evidence for excessive frontal evoked gamma oscillatory activity in schizophrenia during working memory. *Schizophrenia Research*, 121: 146-152.

198. Martinez A, Revheim N, Butler PD, Guilfoyle DN, Dias EC, Javitt DC. (2013) Impaired magnocellular/dorsal stream activation predicts impaired reading ability in schizophrenia. *Neuroimage-Clinical*, 2: 8-16.
199. Revheim N, Butler PD, Schechter I, Jalbrzikowski M, Silipo G, Javitt DC. (2006) Reading impairment and visual processing deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 87: 238-245.
200. Dias EC, Butler PD, Hoptman MJ, Javitt DC. (2011) Early Sensory Contributions to Contextual Encoding Deficits in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 68: 654-664.
201. McBain R, Norton D, Chen Y. (2010) Differential roles of low and high spatial frequency content in abnormal facial emotion perception in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 122: 151-155.
202. Obayashi C, Nakashima T, Onitsuka T, Maekawa T, Hirano Y, Hirano S, Oribe N, Kaneko K, Kanba S, Tobimatsu S. (2009) Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 120: 1525-1533.
203. Silverstein SM, All SD, Kasi R, Berten S, Essex B, Lathrop KL, Little DM. (2010) Increased fusiform area activation in schizophrenia during processing of spatial frequency-degraded faces, as revealed by fMRI. *Psychological Medicine*, 40: 1159-1169.
204. Calder AJ, Young AW, Keane J, Dean M. (2000) Configural information in facial expression perception. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance*, 26: 527-551.
205. Schyns PG, Bonnar L, Gosselin F. (2002) Show me the features! Understanding recognition from the use of visual information. *Psychological Science*, 13: 402-409.
206. Vuilleumier P, Armony JL, Driver J, Dolan RJ. (2003) Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience*, 6: 624-631.
207. Burra N, Hervais-Adelman A, Celeghin A, de Gelder B, Pegna AJ. (2019) Affective blindsight relies on low spatial frequencies. *Neuropsychologia*, 128: 44-49.
208. Lee JH, Gosselin F, Wynn JK, Green MF. (2011) How Do Schizophrenia Patients Use Visual Information to Decode Facial Emotion? *Schizophrenia Bulletin*, 37: 1001-1008.
209. Laprevote V, Oliva A, Delerue C, Thomas P, Boucart M. (2010) Patients with schizophrenia are biased toward low spatial frequency to decode facial expression at a glance. *Neuropsychologia*, 48: 4164-4168.

210. Jahshan C, Wolf M, Karbi Y, Shamir E, Rassovsky Y. (2017) Probing the magnocellular and parvocellular visual pathways in facial emotion perception in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 253: 38-42.
211. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR. (2003) Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry*, 53: 494-501.
212. Kim DW, Shim M, Song MJ, Im CH, Lee SH. (2015) Early visual processing deficits in patients with schizophrenia during spatial frequency-dependent facial affect processing. *Schizophrenia Research*, 161: 314-321.
213. Bedwell JS, Chan CC, Cohen O, Karbi Y, Shamir E, Rassovsky Y. (2013) The magnocellular visual pathway and facial emotion misattribution errors in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 44: 88-93.
214. Keri S. (2008) The magnocellular pathway and schizophrenia. *Vision Research*, 48: 1181-1182.
215. Martinez A, Hillyard SA, Dias EC, Hagler DJ, Butler PD, Guilfoyle DN, Jalbrzikowski M, Silipo G, Javitt DC. (2008) Magnocellular pathway impairment in schizophrenia: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 28: 7492-7500.
216. Foxe JJ, Doniger GM, Javitt DC. (2001) Early visual processing deficits in schizophrenia: impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport*, 12: 3815-3820.
217. Martinez A, Hillyard SA, Bickel S, Dias EC, Butler PD, Javitt DC. (2012) Consequences of Magnocellular Dysfunction on Processing Attended Information in Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 22: 1282-1293.
218. Unoka Z, Rózsa S, Ko N, Kállai J, Fábíán Á, Simon L. (2004) Validity and reliability of the SCL-90 in a Hungarian population sample. *Psychiatr. Hung.*, 19: 235-243.
219. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013
220. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13: 261-276.
221. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. (2010) International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*, 167: 686-693.

222. Lundqvist D, Flykt A, Öhman A. (1998) The Karolinska Directed Emotional Faces–KDEF, CD ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, ISBN 91-630-7164-9.
223. Metting van Rijn AC, Peper A, Grimbergen CA. (1990) High-quality recording of bioelectric events. Part 1. Interference reduction, theory and practice. *Med Biol Eng Comput*, 28: 389-397.
224. Delorme A, Makeig S. (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134: 9-21.
225. Mognon A, Jovicich J, Bruzzone L, Buiatti M. (2011) ADJUST: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features. *Psychophysiology*, 48: 229-240.
226. Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. (2004) Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci*, 8: 204-210.
227. Aftanas LI, Reva NV, Varlamov AA, Pavlov SV, Makhnev VP. (2003) Event-related synchronization and desynchronization of EEG during emotional arousal in humans: Temporal and topographic aspects. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I P Pavlova*, 53: 485-494.
228. Aftanas LI, Varlamov AA, Pavlov SV, Makhnev VP, Reva NV. (2001) Affective picture processing: event-related synchronization within individually defined human theta band is modulated by valence dimension. *Neuroscience Letters*, 303: 115-118.
229. Hochberg Y. (1988) A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*, 75: 800-802.
230. Hochberg Y, Benjamini Y. (1990) More powerful procedures for multiple significance testing. *Stat Med*, 9: 811-818.
231. Green MF. (2016) Impact of Cognitive and Social Cognitive Impairment on Functional Outcomes in Patients With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 77: 8-11.
232. Slaghuis WL. (1998) Contrast sensitivity for stationary and drifting spatial frequency gratings in positive- and negative-symptom schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 107: 49-62.
233. Butler PD, Silverstein SM, Dakin SC. (2008) Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64: 40-47.



234. Kim D, Wylie G, Pasternak R, Butler PD, Javitt DC. (2006) Magnocellular contributions to impaired motion processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82: 1-8.
235. Silverstein SM, Keane BP. (2011) Perceptual Organization Impairment in Schizophrenia and Associated Brain Mechanisms: Review of Research from 2005 to 2010. *Schizophrenia Bulletin*, 37: 690-699.
236. Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolic D, Singer W. (2008) The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34: 927-943.
237. Buzsaki G. (2002) Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33: 325-340.
238. Jacobs J, Kahana MJ, Ekstrom AD, Fried I. (2007) Brain oscillations control timing of single-neuron activity in humans. *Journal of Neuroscience*, 27: 3839-3844.
239. Pollak TA, McCormack R, Peakman M, Nicholson TR, David AS. (2014) Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44: 2475-2487.
240. Javitt DC, Zukin SR. (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148: 1301-1308.
241. Fox K, Daw N. (1992) A model for the action of NMDA conductances in the visual-cortex. *Neural Computation*, 4: 59-83.
242. Purpura K, Kaplan E, Shapley RM. (1988) Background light and the contrast gain of primate-P and primate-M retinal ganglion-cells  
*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85: 4534-4537.
243. Fox K, Sato H, Daw N. (1990) The effect of varying stimulus-intensity on NMDA-receptor activity in cat visual-cortex. *Journal of Neurophysiology*, 64: 1413-1428.
244. Kwon YH, Nelson SB, Toth LJ, Sur M. (1992) Effect of stimulus contrast and size on NMDA receptor activity in cat lateral geniculate-nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 68: 182-196.
245. Martinez A, Gaspar PA, Hillyard SA, Bickel S, Lakatos P, Dias EC, Javitt DC. (2015) Neural oscillatory deficits in schizophrenia predict behavioral and neurocognitive impairments. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9: 12.

246. Salisbury DF, Kropfing JW, Lynn SK, Onitsuka T, McCarley RW. (2019) Neutral face and complex object neurophysiological processing deficits in long-term schizophrenia and in first hospitalized schizophrenia-spectrum individuals. *International Journal of Psychophysiology*, 145: 57-64.
247. Edwards J, Pattison PE, Jackson HJ, Wales RJ. (2001) Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48: 235-253.
248. Modinos G, Kempton MJ, Tognin S, Calem M, Porffy L, Antoniades M, Mason A, Azis M, Allen P, Nelson B, McGorry P, Pantelis C, Riecher-Rossler A, Borgwardt S, Bressan R, Barrantes-Vidal N, Krebs MO, Nordentoft M, Glenthøj B, Ruhrmann S, Sachs G, Rutten B, van Os J, de Haan L, Velthorst E, van der Gaag M, Valmaggia LR, McGuire P, McGuire P, Valmaggia LR, Kempton MJ, Calem M, Tognin S, Modinos G, de Haan L, Velthorst E, Kraan TC, van Dam DS, Burger N, Nelson B, McGorry P, Amminger GP, Politis A, Goodall J, Riecher-Rossler A, Borgwardt S, Rapp C, Ittig S, Studerus E, Smieskova R, Bressan R, Gadelha A, Brietzke E, Asevedo G, Asevedo E, Zugman A, Barrantes-Vidal N, Dominguez-Martinez T, Monsonet M, Hinojosa L, Racioppi A, Kwapil TR, Kazes M, Daban C, Bourgin J, Gay O, Mam-Lam-Fook C, Krebs MO, Nordholm D, Randers L, Krakauer K, Glenthøj LB, Glenthøj B, Nordentoft M, Ruhrmann S, Gebhard D, Arnhold J, Klosterkötter J, Sachs G, Lasser I, Winklbaur B, Delespaul PA, Rutten B, van Os J, Grp E-GHRS. (2020) Association of Adverse Outcomes With Emotion Processing and Its Neural Substrate in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *Jama Psychiatry*, 77: 190-200.
249. Lee SY, Bang M, Kim KR, Lee MK, Park JY, Song YY, Kang JI, Lee E, An SK. (2015) Impaired facial emotion recognition in individuals at ultra-high risk for psychosis and with first-episode schizophrenia, and their associations with neurocognitive deficits and self-reported schizotypy. *Schizophrenia Research*, 165: 60-65.
250. Bell M, Bryson G, Lysaker P. (1997) Positive and negative affect recognition in schizophrenia: a comparison with substance abuse and normal control subjects. *Psychiatry Research*, 73: 73-82.
251. Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, Bressinger CM, Siegel SJ, Kanes SJ, Gur RE, Gur RC. (2003) Facial emotion recognition in schizophrenia: Intensity effects and error pattern. *American Journal of Psychiatry*, 160: 1768-1774.
252. Kohler CG, Richard JA, Bressinger CM, Borgmann-Winter KE, Conroy CG, Moberg PJ, Gur RC, Gur RE, Calkins ME. (2014) Facial emotion perception differs in young persons at genetic and clinical high-risk for psychosis. *Psychiatry Research*, 216: 206-212.

253. van Rijn S, Aleman A, de Sonneville L, Sprong M, Ziermans T, Schothorst P, van Engeland H, Swaab H. (2011) Misattribution of facial expressions of emotion in adolescents at increased risk of psychosis: the role of inhibitory control. *Psychological Medicine*, 41: 499-508.
254. Wolwer W, Brinkmeyer J, Stroth S, Streit M, Bechdorf A, Ruhrmann S, Wagner M, Gaebel W. (2012) Neurophysiological Correlates of Impaired Facial Affect Recognition in Individuals at Risk for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38: 1021-1029.
255. Pinkham AE, Brelsinger C, Kohler C, Gur RE, Gur RC. (2011) Actively paranoid patients with schizophrenia over attribute anger to neutral faces. *Schizophrenia Research*, 125: 174-178.
256. Ashley V, Vuilleumier P, Swick D. (2004) Time course and specificity of event-related potentials to emotional expressions. *Neuroreport*, 15: 211-216.
257. Eimer M, Holmes A. (2002) An ERP study on the time course of emotional face processing. *Neuroreport*, 13: 427-431.
258. Blau VC, Maurer U, Tottenham N, McCandliss BD. (2007) The face-specific N170 component is modulated by emotional facial expression. *Behavioral and Brain Functions*, 3.
259. O'Donnell BF, Potts GF, Nestor PG, Stylianopoulos KC, Shenton ME, McCarley RW. (2002) Spatial frequency discrimination in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 111: 620-625.
260. Norton D, McBain R, Holt DJ, Ongur D, Chen Y. (2009) Association of Impaired Facial Affect Recognition with Basic Facial and Visual Processing Deficits in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 65: 1094-1098.
261. Rotshtein P, Vuilleumier P, Winston J, Driver J, Dolan R. (2007) Distinct and convergent visual processing of high and low spatial frequency information in faces. *Cerebral Cortex*, 17: 2713-2724.
262. Mendez-Bertolo C, Moratti S, Toledano R, Lopez-Sosa F, Martinez-Alvarez R, Mah YH, Vuilleumier P, Gil-Nagel A, Strange BA. (2016) A fast pathway for fear in human amygdala. *Nature Neuroscience*, 19: 1041-+.
263. Holmes A, Green S, Vuilleumier P. (2005) The involvement of distinct visual channels in rapid attention towards fearful facial expressions. *Cognition & Emotion*, 19: 899-922.

264. Holmes A, Winston JS, Eimer M. (2005) The role of spatial frequency information for ERP components sensitive to faces and emotional facial expression. *Cognitive Brain Research*, 25: 508-520.
265. Chen CM, Lakatos P, Shah AS, Mehta AD, Givre SJ, Javitt DC, Schroeder CE. (2007) Functional anatomy and interaction of fast and slow visual pathways in macaque monkeys. *Cerebral Cortex*, 17: 1561-1569.
266. Beige JB, Maurage P, Manginckx C, Leleux D, Delatte B, Constant E. (2017) Facial decoding in schizophrenia is underpinned by basic visual processing impairments. *Psychiatry Research*, 255: 167-172.
267. Keri S, Antal A, Szekeres G, Benedek G, Janka Z. (2002) Spatiotemporal visual processing in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14: 190-196.
268. Pare D. (2003) Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Progress in Neurobiology*, 70: 409-420.
269. Balconi M, Pozzoli U. (2009) Arousal effect on emotional face comprehension Frequency band changes in different time intervals. *Physiology & Behavior*, 97: 455-462.
270. Guntekin B, Femir B, Golbasi BT, Tulay E, Basar E. (2017) Affective pictures processing is reflected by an increased long-distance EEG connectivity. *Cognitive Neurodynamics*, 11: 355-367.

## 10. Saját publikációk jegyzéke

### 10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemény

**Marosi C**, Fodor Z, Csukly G. (2019) From basic perception deficits to facial affect recognition impairments in schizophrenia. *Scientific Reports*, 9: 8958.

### 10.2. A disszertációtól független közlemény

Siraly E, Szabo A, Szita B, Kovacs V, Fodor Z, **Marosi C**, Salacz P, Hidasi Z, Maros V, Hanak P, Csibri E, Csukly G. (2015) Monitoring the Early Signs of Cognitive Decline in Elderly by Computer Games: An MRI Study. *Plos One*, 10.

Farkas K, Stefanics G, **Marosi C**, Csukly G. (2015) Elementary sensory deficits in schizophrenia indexed by impaired visual mismatch negativity. *Schizophrenia Research*, 166: 164-170.

Csukly G, Farkas K, **Marosi C**, Szabo A. (2016) Deficits in low beta desynchronization reflect impaired emotional processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 171: 207-214.

Szabo AG, Farkas K, **Marosi C**, Kozak LR, Rudas G, Rethelyi J, Csukly G. (2017) Impaired mixed emotion processing in the right ventrolateral prefrontal cortex in schizophrenia: an fMRI study. *Bmc Psychiatry*, 17.

Fodor Z, **Marosi C**, Tombor L, Csukly G. (2020) Salient distractors open the door of perception: alpha desynchronization marks sensory gating in a working memory task. *Scientific Reports*, 10.

## **11. Köszönetnyilvánítás**

Köszönetemet szeretném kifejezni elsőként témavezetőmnek, Dr. Csukly Gábornak folyamatos szakmai támogatásért, aki az évek során mindvégig motivált és útmutatást nyújtott szakmai fejlődésemben.

Köszönöm Prof. Dr. Réthelyi Jánosnak, a Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika igazgatójának és Prof. Dr. Bitter Istvánnak, a Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika korábbi igazgatójának, hogy a kutatást és abban való részvételemet lehetővé tették.

Köszönöm Dr. Farkas Kingának, Dr. Fodor Zsuzsannának és Dr. Szabó Ádámnak az évek óta tartó segítségüket és motiváló visszajelzéseiket a kutatómunkámmal kapcsolatban.


Köszönöm a kutatócsoport korábbi TDK-hallgatójának, Dr. Sebe Barbarának és korábbi TDK-hallgatójának, jelenlegi PhD-hallgatójának Dr. Molnár Hajnalkának a gyakorlati segítséget, hogy a vizsgálat lebonyolításában támogató partnereim voltak.

Köszönöm a B1-es osztály és a Nappali Kórház összes dolgozójának, továbbá minden kollegámnak a betegbevonásban való közreműködést. Köszönöm valamennyi résztvevőnek a vizsgálatban való részvételt.

Külön köszönöm családomnak, barátaimnak és rezidens társaimnak biztatásukat és támogatásukat, amely nélkül a dolgozatom nem készült volna el.

# SCIENTIFIC REPORTS

## OPEN From basic perception deficits to facial affect recognition impairments in schizophrenia

Csilla Marosi , Zsuzsanna Fodor & Gábor Csukly

Received: 6 October 2018

Accepted: 30 May 2019

Published online: 20 June 2019

While impaired facial emotion recognition and magnocellular deficits in visual perception are core features of schizophrenia, their relationship is still unclear. Our aim was to analyze the oscillatory background of these processes and to investigate the connection between the magnocellular pathway deficit and the abnormal facial affect processing. Thirty-nine subjects with schizophrenia and forty socially matched healthy controls subjects were enrolled. A 128 channel EEG was recorded in three experimental tasks: first, participants viewed magnocellular biased low-spatial frequency (LSF) and parvocellular biased high-spatial frequency (HSF) Gabor-patches, then faces and houses were presented and in the third task a facial affect recognition task was presented with happy, sad and neutral faces. Event-related theta (4–7 Hz) synchronization (ERS) (i.e. an increase in theta power) by magnocellular biased stimuli was decreased in patients relative to controls, while no similar differences were found between groups in the parvocellular biased condition. ERS was significantly lower in patients compared to healthy controls both in the face and in the emotion recognition task. Theta ERS to magnocellular biased stimuli, but not to parvocellular biased stimuli, were correlated with emotion recognition performance. These findings indicate a bottom up disruption of face perception and emotion recognition in schizophrenia.

Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by positive, negative and cognitive symptoms. More than 21 million people are affected by this disorder all over the world. Impaired facial emotion recognition is one of the core features in schizophrenia and related to the patients' social functioning and quality of life<sup>1</sup>. Also a growing literature supports an early sensory processing deficit in patients with schizophrenia<sup>2–4</sup>. In this study the relationship of these core features of schizophrenia were investigated.

The human subcortical visual system can be divided into two main parts, the parvocellular and the magnocellular pathway<sup>5</sup>. These pathways are the connection between the retina and the primary visual cortex (V1, striate cortex) via the lateral geniculate nucleus. The information transmission across the magnocellular pathway is rapid and low-contrasted, this system orients the attention to the space ('where' system) and projects to the dorsal visual stream. The information transmission across the parvocellular pathway is slower, but more detailed, this system is critical for object identification ('what' system) and projects to the ventral visual stream<sup>6,7</sup>. Therefore the magnocellular pathway is more sensitive to low-spatial frequency (LSF) and the parvocellular system is more sensitive to high-spatial frequency (HSF) stimuli<sup>8</sup>.

Several behavioral studies have reported impaired backward masking<sup>9,10</sup>, motion processing<sup>2,11,12</sup>, contrast sensitivity<sup>13</sup>, object recognition<sup>14</sup> and reading<sup>15</sup> in patients with schizophrenia. Steady-state visual-evoked potential (ssVEP)<sup>13</sup> and transient visual-evoked potential (VEP)<sup>14,16–19</sup> studies have demonstrated magnocellular deficit in patients with schizophrenia, reflecting in a decreased P100. Furthermore, recent fMRI investigations have found decreased activation to low-spatial frequency, but not to high-spatial frequency, which also indicate an exclusive magnocellular deficit in schizophrenia<sup>4,20,21</sup>.

Previous studies reported face and emotion recognition impairments in schizophrenia<sup>22</sup>. Since EEG has a good temporal resolution, event related potential (ERP) paradigms have long been used to study the different stages of facial emotion processing<sup>23</sup>. Early stage of perception can be linked to P100, the structural decoding of the face indicated by the N170 and the higher level processing of facial emotions indexed by N250 component. Several previous experiments have described deficits in these three ERP components in schizophrenia<sup>24–28</sup>, although some other studies have found no differences between patients and healthy controls<sup>29–32</sup>.

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary. Correspondence and requests for materials should be addressed to G.C. (email: [csukly.gabor@med.semmelweis-univ.hu](mailto:csukly.gabor@med.semmelweis-univ.hu))

The bottom-up model of schizophrenia states that the early sensory impairments lead to higher level process deficits such as facial emotion processing, which further contribute to the psychosocial functioning impairments<sup>33</sup>. Early visual dysfunction and impaired emotion recognition have been observed in patients with schizophrenia, and Butler *et al.* found that emotion recognition performance was correlated with impaired magnocellular function<sup>34</sup>. Recent behavioral studies examined the interaction between early visual processing deficit and impaired emotion recognition via spatial frequency biased pictures of faces<sup>35–37</sup>. Electrophysiological studies<sup>38,39</sup> found an impaired P100 component for low spatial-frequency biased fearful faces in schizophrenia. In a recent study Martinez *et al.* analyzed the correlation between visual sensory function and face emotion recognition. They showed that reduced motion sensitivity correlated with impaired face-emotion recognition in patients with schizophrenia and attenuated psychosis<sup>40</sup>. Taken together, previous investigations indicate that altered magnocellular pathway function contribute to impaired facial affect recognition, however the exact neurobiological background is still unclear.

The ERP components linked to early visual perception and emotion recognition are well studied, however only a few study analyzed the oscillatory correlation of these process<sup>41,42</sup>. Event Related Spectral Perturbation (ERSP) is a measure of spectral power change from baseline, allowing the analysis of the change of EEG signal energy in time in specific frequency bands<sup>43</sup>. In the present study both evoked and induced activity were investigated by calculating the ERSP. This approach gives the possibility to fully understand the electrophysiological activity linked to early visual perception and emotion processing.

Electrophysiological activity within the theta range (4–7Hz) play an essential role in decoding of facial and emotional information<sup>44,45</sup>. However, in schizophrenia only a few studies analyzed theta activity linked to face and emotion recognition. Decreased theta activity was found in patients with schizophrenia compared to healthy controls over the frontal and central regions in a facial expression recognition study<sup>46</sup>. In our previous investigation we analyzed event-related theta synchronization (ERS, i.e. an increase in theta power) in a facial emotion recognition task, where a significantly decreased theta synchronization in patients with schizophrenia was found<sup>47</sup>. To our knowledge the present investigation was the first to analyze ERS during early-visual perception and ERS during face and emotion recognition tasks and the connection of these processes on the same population of patients with schizophrenia.

Although the magnocellular pathway deficit and impaired emotion recognition have been well documented in schizophrenia, the connection between these domains is still unclear. In this study the connection between the electrophysiological correlates of the perception of magnocellular (LSF, low-spatial frequency)/parvocellular (HSF, high-spatial frequency) biased visual stimuli and facial affect recognition were analyzed.

Due to the deficit of the magnocellular pathway in schizophrenia<sup>48,49</sup>, we hypothesized that event-related theta synchronization to low-spatial frequency (LSF) stimuli would be decreased in schizophrenia patients relative to control subjects, while no similar differences were expected between the two study groups in the high-spatial frequency (HSF) condition, due to the intact parvocellular pathway in schizophrenia.

Based on our previous investigation<sup>47</sup> we expected decreased theta synchronization in patients compared to healthy controls in face the non-face and in the emotion recognition task.

While no previous investigation examined the relationship of ERS to emotion recognition and ERS to basic visual magnocellular and parvocellular biased stimuli, we did not have one specific hypothesis in this regard. However, we had two competing hypotheses. According to our first hypothesis we expected that ERS in the magnocellular biased condition would be correlated with ERS in the face and facial affect conditions. This hypothesis is in line with the bottom up model of schizophrenia. According to our second hypothesis no such correlation would be found, which may raise the possibility that these two impairments are two distinct endophenotypes of schizophrenia.

## Methods

**Subjects and clinical measures.** Thirty-nine subjects with schizophrenia ( $n = 31$ ) and schizoaffective disorder ( $n = 8$ ), (24 males, mean age  $33.4 \pm 10.5$  years) and forty healthy control subjects (25 males, mean age  $32.8 \pm 9.6$  years) were enrolled in the study. The two study group were socially matched by gender, age and education (Table 1). All participants were right-handed with the exception of 3 left-handed and 1 mixed handed patient and 3 left-handed and 2 mixed handed healthy controls. All participant had normal or corrected-to-normal vision.

Patient were recruited from Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary. All patients met the criteria for schizophrenia based on the Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-V)<sup>50</sup>. Psychiatric symptoms on the PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)<sup>51</sup> were evaluated by the trained psychiatrist. At the time of the testing all patients took antipsychotic medication, the mean Chlorpromazine equivalent dose<sup>52</sup> was 508.8mg/day ( $SD = 338$ )<sup>47,53,54</sup>.

The exclusion criteria for patients with schizophrenia were any other DSM-V disorder, any other central nervous system disorder, mental retardation, epileptic seizure, history of head injury with loss of consciousness for more than 10minutes and alcohol and drug abuse. For healthy controls exclusion criteria were any psychiatric disorder and a global severity index of 114 on the Symptom Checklist-90-R<sup>55</sup>, according to a Hungarian population sample<sup>56</sup> in order to exclude subjects with high risk for psychiatric disorders<sup>47,53,54</sup>.

Written informed consent was obtained from all the participants/or their legal guardians after a detailed description of the study, which was approved by the Semmelweis University institutional review board. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and all relevant guidelines and regulations.

Demographic information for the study groups and the clinical characteristic of the patients are presented in Table 1.



	Schizophrenia	Control	statistics	p value
	Group (n= 39) Mean (SD)	Group (n= 40) Mean (SD)		
Gender (male/female)	24/15	25/15	Chi <sup>2</sup> = 0.008	n.s.
Age	33.4 (10.5)	32.8 (9.6)	t = -0.23	n.s.
Education level*	3/25/11 (8%/64%/28%)	0/28/12 (0%/70%/30%)	Fisher's exact test	n.s.
Illness duration (years)	8.3 (8.6)	—		
Day Care Unit/In-/outpatient	4/18/17	—		
CPZ equivalent dose (mg)	508.8 (338)	—		
PANSS total score	62.3 (16.4)	—		
PANSS positive subscore	15.2 (4.6)	—		
PANSS negative subscore	16.2 (5.7)	—		
PANSS general subscore	30.9 (8.1)	—		

Table 1. Demographic information for both study groups and clinical characteristics of the Schizophrenia Group. \*Education level: 1 = elementary school/ 2 = high school/ 3 = college/university. CPZ = chlorpromazine equivalent dose. PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale.

**stimuli and procedures.** The EEG recording took place in a dimmed, sound-attenuated room. The subjects were instructed to sit in a comfortable chair in front of a table with a computer screen at a distance of about 50 cm. Presentation of all stimulus material and the recording of the given responses was controlled by the Presentation 13.0 software (Neurobehavioral Systems, Inc.; Albany, CA)<sup>47,53,54</sup>.

During EEG recording subjects performed three different paradigms, a visual stimuli paradigm, a face non-face paradigm and an emotion recognition paradigm (Fig. 1).

**Visual stimuli paradigm.** Stimuli were circular gratings sinusoidally modulated with a 2D Gaussian envelope and composed of a fundamental frequency of either 0.8 cycles per degree (Low Spatial Frequency, LSF) or 5 cycles per degree (High Spatial Frequency, HSF)<sup>20</sup>. The stimulus set consisted of 112 low spatial frequency and 112 high spatial frequency Gabor-patches and 25 faces of the Karolinska Directed Emotional Faces<sup>57</sup>. Subjects were asked to identify the faces by button press. Each stimulus was presented for 100 ms with the stimulus onset asynchronies of 850–900 msec. 2 blocks of stimuli were run.

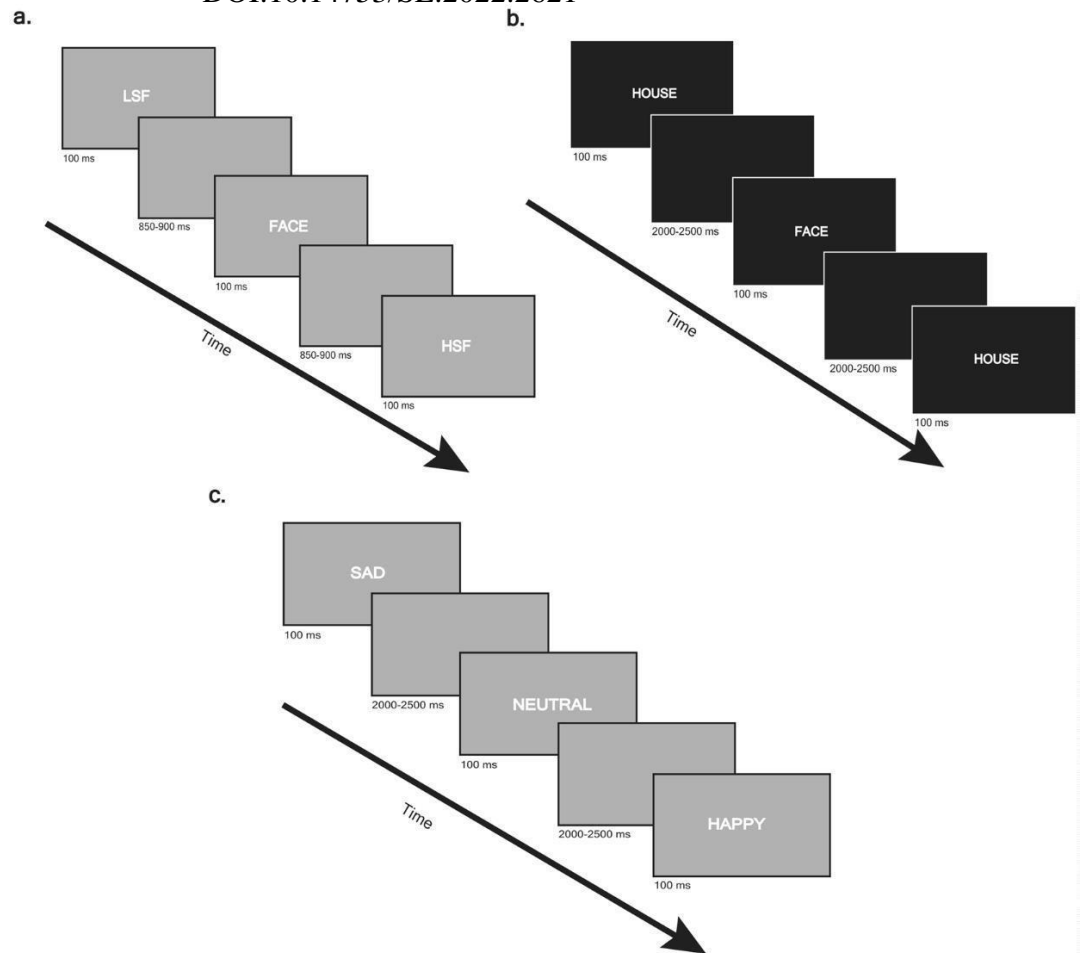
**Face non-face paradigm.** Stimulus displays consisted images of faces<sup>58</sup> and houses. The stimulus set consisted of 40 different faces and 40 houses. Participants were instructed to press the right button whenever a face and the left button whenever a house was presented. Each stimulus was presented for 100 ms with the stimulus onset asynchronies of 2000–2500 msec. 2 blocks of 80 trial were run.

**Emotion recognition paradigm.** Subject had to identify emotional expressions from photographs of 8 male and 8 female subjects. The pictures were chosen from Karolinska Directed Emotional Face set<sup>57</sup>. Non-facial parts of the faces (e.g. hair, background) were removed from the pictures. There were 3 photographs from each faces (happy, neutral, and sad). Subjects were instructed to press a button indicating whether the face is happy, neutral or sad. Each stimulus was presented for 100 ms with stimulus onset asynchronies of 2000–2500 msec. Altogether 5 blocks of 48 trial were run. Each block contained 16 sad, 16 neutral 16 happy faces.

**EEG recording and processing.** EEG was recorded from DC with a low-pass filter at 100 Hz using a high-density 128-channel BioSemi ActiveTwo amplifier<sup>59</sup>. The electrode cap had an equidistant-layout and covered the whole head. EOG electrodes to monitor eye movement were placed above the right and below the left external canthi. Data was digitized with sampling rate of 1024. Built-in and self-developed functions as well as the freeware EEGLAB toolbox<sup>60</sup> in the Matlab (MathWorks, Natick, MA) development environment were used for subsequent of-line data analyses. EEG was re-referenced to the common average potential and filtered of-line between 0.5 and 45 Hz using zero phase shift forward, and reverse IIR Butterworth filter<sup>53,54,61</sup>.

Epochs from 600 ms pre-stimulus to 600 ms post-stimulus for the visual task and 1400 ms post-stimulus for the face non-face and for the emotion recognition task were extracted from the continuous EEG for further analysis and corrected for the pre-stimulus baseline. The removal of muscle and eyes movement artifacts (detected by EOG) was performed by ADJUST<sup>62</sup> an ICA (Independent Component Analysis) based automatic artifact detector. Furthermore, epochs with a voltage exceeding  $\pm 100 \mu\text{V}$  on any EEG or EOG channel were rejected from the analysis. Data from one patient in the face non-face paradigm and two patients in emotion recognition task were excluded due to numerous uncorrectable artifacts<sup>53,61</sup>.

Total (presented) trial number was 224 low-spatial frequency Gabor-patches and 224 high-spatial frequency Gabor-patches in the visual task, 80 faces and 80 houses in the face non-face task and 80 happy, 80 neutral and 80 sad faces in the emotion recognition task. After artifact rejection, the average number of trials in the control group was 212.8 trials ( $SD = 19.3$ ) and 199.0 trials ( $SD = 16.8$ ) for the LSF and HSF condition; 74.0 ( $SD = 8.7$ ) and 73.7 ( $SD = 8.3$ ) for the face and house condition and 71.8 trials ( $SD = 11.4$ ), 71.8 trial ( $SD = 12.1$ ), 71.8 trials ( $SD = 12.0$ ) for sad, neutral and happy condition, respectively. For patients with schizophrenia the mean trial number was 203.9 trials ( $SD = 34.2$ ) and 187.7 trials ( $SD = 30.9$ ) for LSF and HSF condition; 69.5 trials



**Figure 1.** Schematic illustration of the experimental paradigms. (a) Visual stimuli paradigm: 224 low-spatial frequency Gabor-patches ( $p=0.45$ ), 224 high-spatial frequency Gabor-patches ( $p=0.45$ ) and 50 faces ( $p=0.1$ ) were presented for 100ms, the stimulus onset asynchronies were randomized between 850–900ms. Subjects had to identify faces by button press. (b) Face/non-face paradigm: 80 faces ( $p=0.5$ ) and 80 houses ( $p=0.5$ ) were presented for 100 ms with randomized stimulus onset asynchronies between 2000–2500 ms. The subject had to respond by a button press whether they see a face or a house. (c) Emotion recognition paradigm: 80 sad ( $p=33.3$ ), 80 neutral ( $p=33.3$ ) and 80 happy ( $p=33.3$ ) faces were presented (from: Karolinska Directed Emotional Face set: <http://www.emotionlab.se/resources/kdef>), each for 100ms, the stimulus onset asynchronies were randomized between 2000–2500 ms. Subjects had to identify emotions by button press.

(SD = 13.9) and 69.2 trials (SD = 15.0) for the face and house condition and 65.7 trials (SD = 15.9), 66.5 trial (SD = 13.9), 67.0 trials (SD = 13.6) for sad, neutral and happy condition, respectively.

The 128 channels were divided into 5 regions of interest (ROIs): a frontal, a central, a mid-occipital, and two parieto-occipital regions (Fig. 2). Mean values were calculated by averaging across electrodes within ROIs in order to further attenuate noise.

**Data analysis.** Stimulus-related theta (4–7 Hz) activity changes were measured by event-related spectral perturbation (ERSP), that provides a 2-D representation of mean change in spectral power (in dB) from baseline<sup>47,53,61,63</sup>.

To compute the ERSP, baseline spectra are calculated from the EEG immediately preceding each event. The epoch is divided into brief, over-lapping data windows, and a moving average of the amplitude spectra of these is created. Each of these spectral transforms of individual response epochs are then normalized by dividing by their respective mean baseline spectra. Normalized response transforms for many trials are then averaged to produce an average ERSP, plotted as relative spectral log amplitude on a time-by-frequency plane<sup>47,53,61,63</sup>. For further details of the ERSP analysis see the Supplementary Material.

The analysis was performed on epochs extending from 600ms before to 600 ms after stimulus onset in the visual task and extending from 600 ms before stimulus onset to 1400ms after stimulus onset in the face/non-face and in the emotion recognition tasks, respectively. The sliding window was 400ms wide, and it was applied 200 times. No zero padding was applied. The ERSP time-frequency matrices were baseline corrected by the average power calculated from the 600 to 200 ms pre-stimulus period. Dynamical changes in oscillatory activity were

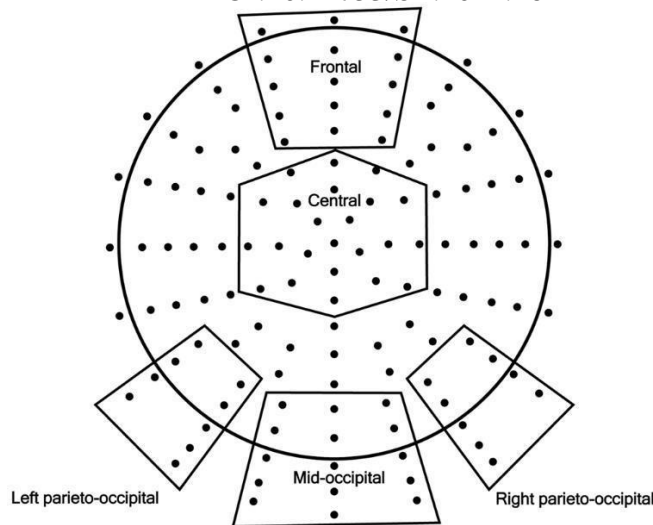


Figure 2. The map of 128+2 electrodes and the 5 regions of interest (ROIs): a frontal, a central, a mid-occipital, right parieto-occipital and left parieto-occipital regions. Electrode clusters selected for analyses (Regions of Interests) are marked with black dots in the scalp map.

studied by computing ERSPs for each trial, then averaging them separately for each condition. Mean ERSP values were calculated by averaging across electrodes within scalp regions to further attenuate noise<sup>47,53,61</sup>.

We selected the time windows for the theta ERS analysis according to the previous ERP and ERSP experiments and the detected peak of the theta synchronization in the three different paradigms.

Based on the detected peak latencies and the previous EEG studies with magnocellular/parvocellular biased stimuli we selected the 140–280ms time window in LSF condition and the 100–200ms time windows in the HSF condition for further analysis<sup>18,42</sup>.

Previous electrophysiological experiments indicated a deficit in the structural decoding of faces indexed by a decreased N170 component in patients with schizophrenia in face and facial affect recognition tasks<sup>26,31,64</sup>. A concurrent EEG and fMRI study reported that the fusiform face (FFA) and the sulcus temporalis superior (STS) are associated with the electrophysiological activity of the N170 component<sup>65</sup> over the right parieto-occipital region, consequently, we analyzed theta ERS over the same region. Theta ERS over the occipito-temporal areas in the 0–300ms time window – presumably associates with the facial feature decoding (i.e. N170 component)<sup>66</sup>.

Furthermore, in our previous ERSP experiment we found a significant difference in the theta ERS between patients with schizophrenia and healthy controls in the time interval of 140–200ms<sup>47</sup>. In addition we took into consideration the peak of the theta ERS in the face, non-face task; therefore, we selected the 140–240 ms time window in the face non-face paradigm.

Previous experiments reported synchronized occipital theta oscillations in paradigms with emotional content<sup>67–69</sup>. Balconi & Lucchiari reported theta oscillatory activity associated with emotion recognition in the 150–200ms time window<sup>44</sup>. Based on their and other emotion recognition studies<sup>47</sup> and the detected peak of theta ERS the analysis of the emotion recognition task was performed on the 140–200ms time window.

The different effects on ERSP were tested by three-way analyses of variance (ANOVA) of study group (healthy control (HC) vs. schizophrenia (SZ)) $\times$ ROI (a frontal, a central, a mid-occipital, and two parieto-occipital) $\times$  stimulus type (HSF vs. LSF or face vs. non-face or sad vs. neutral vs. happy). All the main effects and the 2-way and 3-way interactions are included into the ANOVA model. Since between-group comparisons were evaluated over five regions, Hochberg correction for multiple comparisons was applied to the post-hoc contrasts<sup>47,53,61,70,71</sup>.

The associations of emotion recognition performance with ERSPs were investigated by Spearman correlation, since emotion recognition measures deviated from the normal distribution. For the same reason correlations of CPZ equivalent doses and PANSS scores with ERSPs were also investigated by Spearman correlation<sup>53</sup>.

## Results

**Behavioral results.** Behavioral scores deviated from normal distribution, thus non-parametric Mann-Whitney U tests were applied. In the emotion recognition task, the difference between hit rates of controls (mean hit rate = 89.1% SD = 3.7) and patients with schizophrenia (mean hit rate = 80.3%, SD = 10.7) was significant ( $U = 324$ ,  $p < 0.001$ ). Reaction time in patients was significantly longer ( $t = 2.97$ ,  $p = 0.004$ ). Results of the emotion recognition task are summarized in Table 2.

**The between group comparison of Theta synchronization in visual task.** In the visual stimuli task an increase in ERSP, in other words a theta synchronization (ERS) was observable to LSF and HSF conditions, in both study groups (Fig. 3).

There was a significant main effect of study group ( $F(1,77) = 10.87$ ,  $p = 0.0015$ ) on theta ERS, indicating a decreased theta synchronization in patients relative to controls. Region also had a significant effect on theta ERS ( $F(4,77) = 20.15$ ,  $p < 0.0001$ ). A significant main effect of stimulus condition ( $F(1,77) = 11.45$ ,  $p < 0.001$ ) was also

	Subjects with schizophrenia (n= 39)	Healthy control participants (n= 40)	Statistics	p value
Total hit rate	80.3% (10.7)	89.1% (3.7)	U = 324	<0.001
Sad hit rate	76.6% (12.1)	85.7% (6.3)	U = 434	<0.001
Neutral hit rate	75.8% (18.6)	88.2% (5.9)	U = 418	<0.001
Happy hit rate	88.8% (10.1)	93.9% (3.1)	U = 554	0.03
Reaction time	783.8ms (125.9)	714.2ms (77.3)	t = 2.97	0.004

Table 2. Emotion recognition performance (mean (SD)).

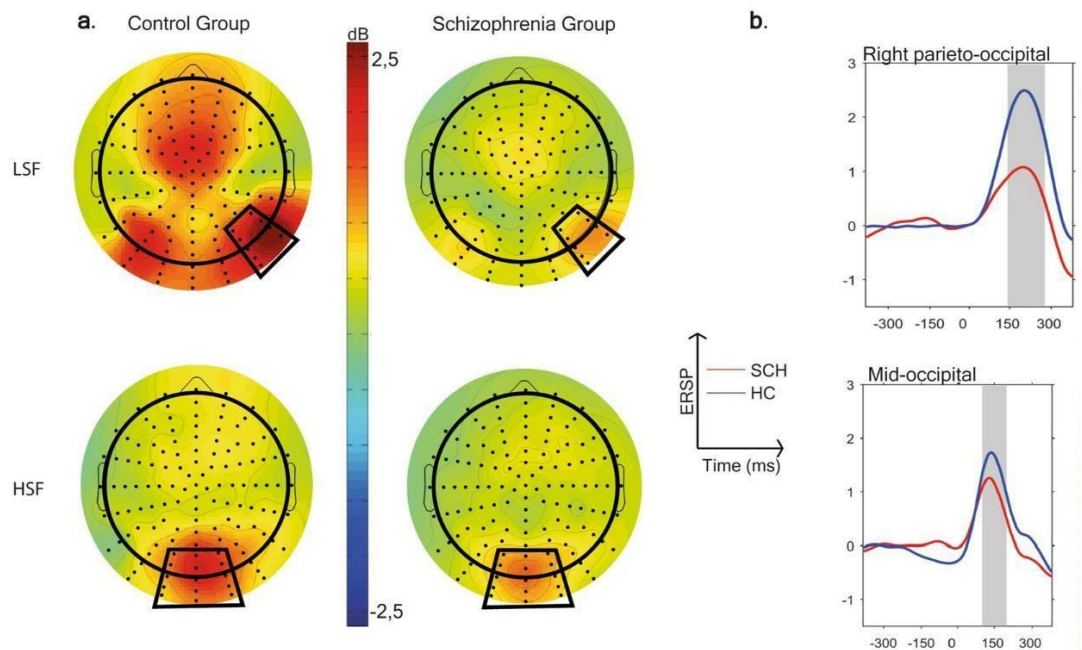


Figure 3. (a) Scalp topography of the theta event-related spectral perturbation (ERSP) in the 140–280ms (LSF) and in the 100–200ms (HSF) time windows and (b) theta ERSP to the low-spatial frequency (LSF) and high-spatial frequency (HSF) conditions in the two study groups (blue=Healthy control participants, red=Subjects with schizophrenia).

detected indicating a stronger theta ERS to LSF ( $t = 3.62$ ,  $df = 77$ ,  $p = 0.0005$ , in right-parieto-occipital region) compared to HSF condition.

The 2-way interaction of study group and stimulus condition was also significant ( $F(1,77) = 9.65$ ,  $p = 0.003$ ). This interaction was analyzed further by post hoc  $t$  comparisons indicating that theta ERS for LSF stimulus condition was decreased in patients relative to controls ( $t = 3.59$ ,  $p = 0.0006$ ), while no similar between group difference was found for the HSF stimulus condition ( $t = 1.54$ ,  $p = 0.13$ ) (Fig. 4).

**The between group comparison of Theta synchronization in 140–240ms time window in face non-face task.** A theta synchronization (ERS) was also observable to face and house conditions, in both study groups (Fig. 5).

There was a significant main effect of study group ( $F(1,76) = 6.88$ ,  $p = 0.011$ ) on theta ERS in the 140–240ms time window, indicating decreased synchronization in the theta range in patients relative to controls. Region also had a significant effect on theta ERS ( $F(4,76) = 23.63$ ,  $p < 0.0001$ ). A significant main effect of stimulus condition ( $F(1,76) = 20.19$ ,  $p < 0.0001$ ) was also detected indicating a stronger theta ERS to face compared to house conditions. None of the interactions had a significant effect ( $p > 0.1$ ).

Effect size in term of cohen's  $d$  (cohen's  $d = \text{mean}_1 - \text{mean}_2 / ((SD_1 + SD_2) / 2)$ ; /1=face, 2 = non-face/) in the right-parieto-occipital region between conditions (face vs. house) in the control group was 0.41 and in the schizophrenia group 0.29, separately.

After covarying for the LSF - HSF difference in the analysis of the face non-face task the group difference did not remain significant ( $F(1,75) = 2.71$ ,  $p = 0.1$ ), while the LSF-HSF difference ( $F(1,75) = 44.15$ ,  $p < 0.0001$ ) had a significant effect on theta ERS.

**The between group comparison of Theta synchronization in the 140–200ms time window in the emotion recognition task.** During emotion recognition task theta ERS was observable to all conditions, in both study groups (Fig. 6).

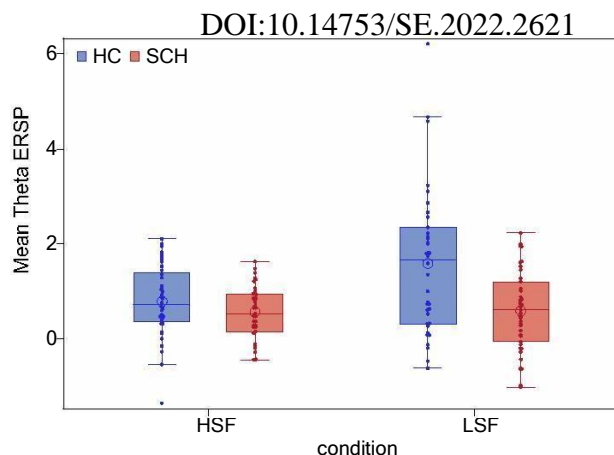


Figure 4. Mean theta ERSP in high-spatial frequency-HSF (time window: 100–200ms) and low-spatial frequency-LSF (time window: 140–280ms) conditions in the two study groups. (blue=Healthy control participants, red=Subjects with schizophrenia, box= interquartile range (IQR), dots= measurements on single subjects, error bars= maximum and minimum observation inside the 1.5 IQR, line in the box= median, circle=mean).

There was a significant main effect of study group ( $F(1,75) = 8.5, p = 0.0047$ ) on theta ERS in the 140–200ms time window, indicating stronger synchronization in the theta range in controls relative to patients. Region also had a significant effect on theta ERS ( $F(4,75) = 29.0, p < 0.0001$ ) with a maximum in the right parieto-occipital region in both study groups.

The main effect of stimulus condition and the 2-way and 3-way interactions were not significant ( $p > 0.05$ ).

After covarying for the LSF - HSF difference in the analysis of the emotion recognition task the group difference did not remain significant ( $F(1,74) = 2.99, p = 0.09$ ), while the LSF-HSF difference ( $F(1,74) = 53.63, p < 0.0001$ ) had a significant effect on theta ERS.

**Correlation between Theta synchronization in visual task and face non-face task.** Theta activity in LSF condition (magnocellular biased) correlated significantly with theta activity in face non-face task in control group (face:  $r = 0.57, p = 0.0001$ ; house:  $r = 0.59, p < 0.0001$ ) and in schizophrenia group (face:  $r = 0.42, p = 0.009$ ; house:  $r = 0.57, p = 0.0002$ ).

In contrast the correlations between theta activity in HSF condition (parvocellular biased) and in face condition were not significant in any study groups ( $p > 0.05$ ).

**Correlation between Theta synchronization in the visual and in the emotion recognition task.** Theta activity in the LSF condition (magnocellular biased stimuli) correlated significantly with theta activity in the emotion recognition task in the control group (sad:  $r = 0.67, p < 0.0001$ ; neutral:  $r = 0.61, p < 0.0001$ ; happy:  $r = 0.67, p < 0.0001$ ) and also in the schizophrenia group (sad:  $r = 0.62, p < 0.0001$ ; neutral:  $r = 0.58, p = 0.0002$ ; happy:  $r = 0.56, p = 0.0003$ ).

In contrast correlations between theta activity in HSF condition (parvocellular biased stimuli) and in emotion recognition were not significant in any of the study groups ( $p > 0.05$ ).

**Correlation between Theta synchronization in the face non-face and in the emotion recognition task.** Theta ERS in the face condition correlated significantly with theta activity in the emotion recognition task in the control group (sad:  $r = 0.83, p < 0.0001$ ; neutral:  $r = 0.84, p < 0.0001$ ; happy:  $r = 0.83, p < 0.0001$ ) and also in the schizophrenia group (sad:  $r = 0.83, p < 0.0001$ ; neutral:  $r = 0.75, p < 0.0001$ ; happy:  $r = 0.83, p < 0.0001$ ).

Theta ERS in the house condition correlated significantly with theta activity in the emotion recognition task in the control group (sad:  $r = 0.72, p < 0.0001$ ; neutral:  $r = 0.71, p < 0.0001$ ; happy:  $r = 0.70, p < 0.0001$ ) and also in the schizophrenia group (sad:  $r = 0.71, p < 0.0001$ ; neutral:  $r = 0.63, p < 0.0001$ ; happy:  $r = 0.65, p < 0.0001$ ).

**Correlation between Theta synchronization and behavioral performance.** In the patient group emotion recognition task performance correlated significantly with theta ERS to (magnocellular biased) LSF condition (total hit score:  $r = 0.35, p = 0.03$ ), but not correlated with ERS to (parvocellular biased) HSF condition (total hit score:  $r = 0.12, p = 0.45$ ).

Also in the patient group significant correlations were found between emotion recognition task performance and theta ERS in the emotion recognition paradigm in the sad condition (total hit score:  $r = 0.36, p = 0.03$ ), in the neutral condition (total hit score:  $r = 0.37, p = 0.02$ ) and also in the happy condition (total hit scores:  $r = 0.33, p = 0.049$ ). Moreover, theta ERS in face condition (in the face/house task) correlated significantly with the behavioral results (total hit score:  $r = 0.36, p = 0.03$ ).

In the control group the correlation between emotion recognition task performance and theta ERS in any tasks did not reach the significance ( $p > 0.05$ ).



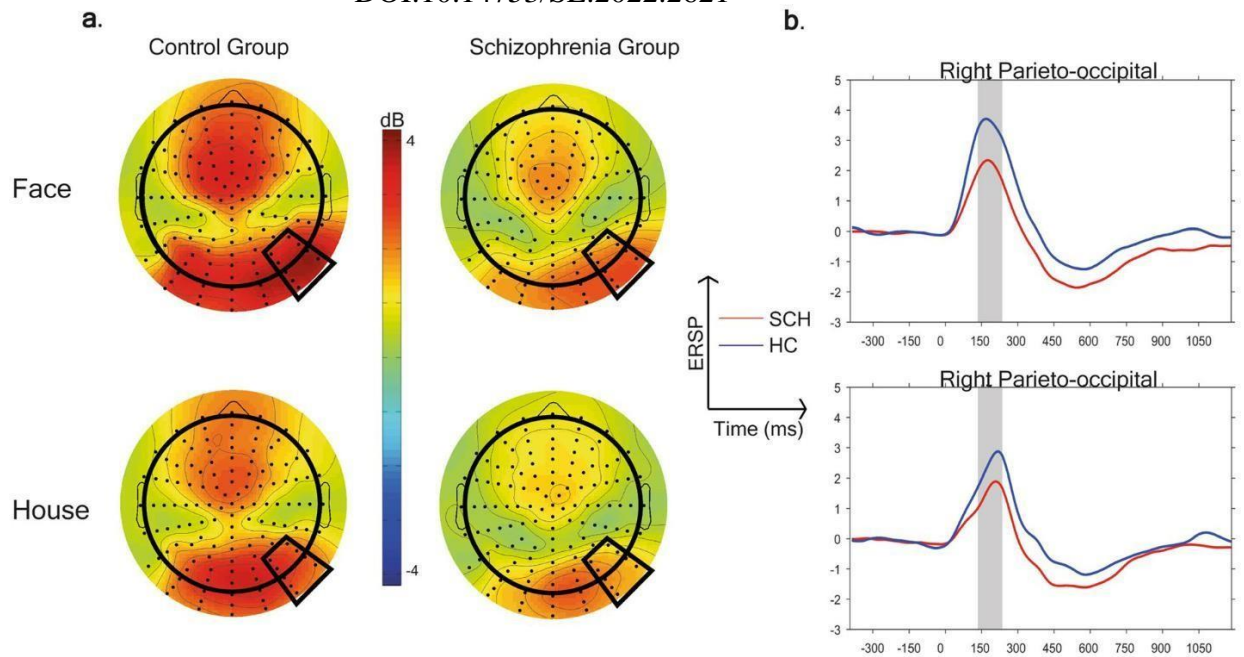


Figure 5. (a) Scalp topography of the theta event-related spectral perturbation (ERSP) in the 140–240ms time windows and (b) theta ERSP to face and non-face conditions in the two study groups (blue=Healthy control participants, red=Subjects with schizophrenia).

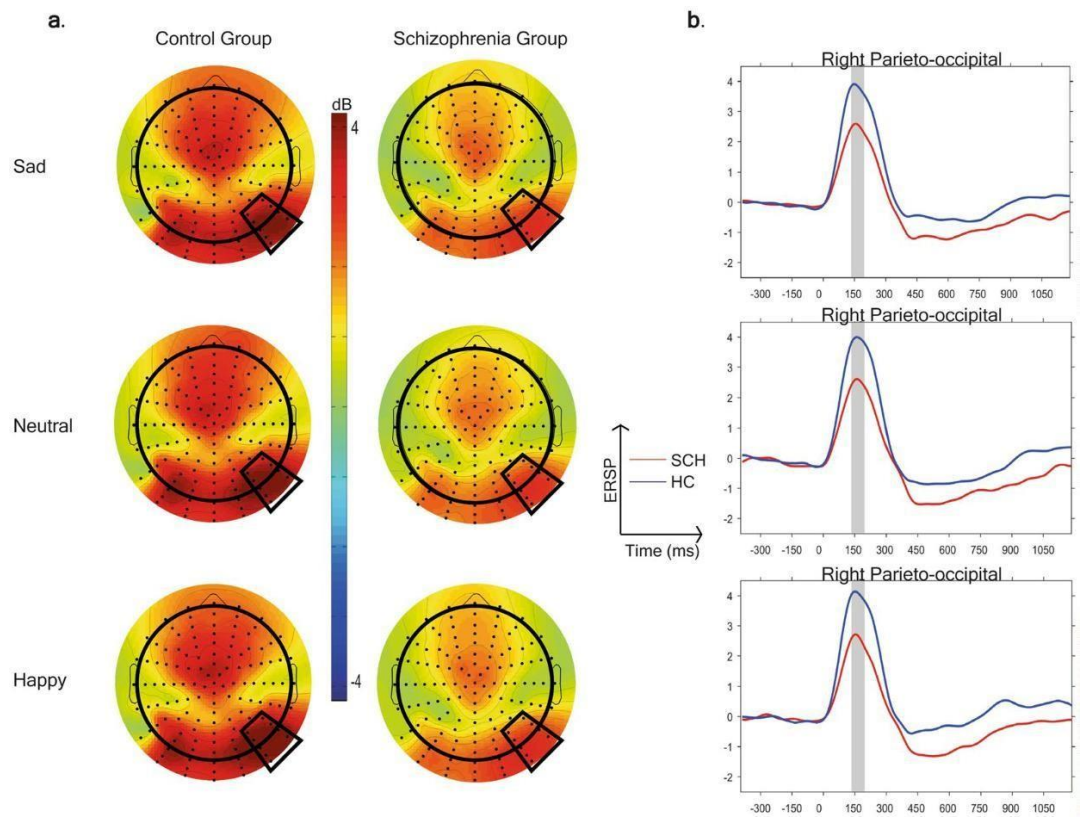


Figure 6. (a) Scalp topography of the theta event-related spectral perturbation (ERSP) in the 140–200ms time window and (b) theta ERSP to the three experimental conditions in the two study groups (blue=Healthy control participants, red=Subjects with schizophrenia).

**Correlations of theta synchronization with clinical measures.** No correlation was found between theta ERSs and clinical variables such as PANSS scores<sup>51</sup>, antipsychotic doses in term of CPZ equivalents<sup>52</sup> ( $p > 0.05$ ).

## Discussion

While an early visual impairment in schizophrenia was also described by Kraepelin in the nineteenth century, the exact neurobiological underpinning of this deficit is still untangled. The present study examined the electrophysiological correlates of early visual perception, face and object (house) perception and emotion recognition and their connection in patients with schizophrenia. Early sensory perceptual processing within the magnocellular/parvocellular pathway was tested with low- (LSF, magnocellular biased) and high-spatial (HSF, parvocellular biased) frequency Gabor-patches, while structural decoding of faces was examined by presentation of faces. Facial emotion recognition was tested with presentation of sad, neutral and happy faces. Behavioral performance in emotion recognition and the electrophysiological correlates of the tasks were compared between patients and socially matched controls.

Impaired facial affect perception, which contributes to poorer social cognition<sup>72</sup>, have been extensively documented in patients with schizophrenia. In this study patients were less accurate and showed a delay in recognizing facial affects across all three emotions compared to healthy controls. These are consistent with previous investigations<sup>26,34</sup> indicating impaired emotion recognition in schizophrenia. Identification of neutral faces and sad emotions were more difficult for patients than the recognition of happy facial displays, which is also in line with previous results describing a more prominent deficit in negative emotion recognition<sup>22,73</sup>.

Patients in this study showed a decreased theta ERS to magnocellular, but not to parvocellular biased stimuli. This finding is in line with the work of Martinez *et al.*<sup>42</sup>, who also found a reduced theta phase synchrony to stimulus attended and unattended LSF stimuli, but not to HSF stimuli in patients with schizophrenia. Several behavioral<sup>10,11,14</sup> electrophysiological<sup>16–18</sup> and fMRI<sup>4</sup> studies have also demonstrated a magnocellular deficit in patients with schizophrenia.

In the face non-face paradigm face stimuli induced greater theta ERS compared to non-face stimuli in both study groups, which is in line with previous studies showing increased electrophysiological activities to faces compared to non-face objects<sup>74</sup>. Subjects with schizophrenia responded with decreased theta ERS to both facial and non-facial stimuli compared to control subjects. This finding supports our previous results describing decreased event-related theta ERS in patients with schizophrenia relative to healthy controls<sup>47</sup>. Our results, namely that a decreased theta ERS in patients were found not only in the face but also in the non-face condition support the general visual decoding deficit hypothesis in schizophrenia<sup>33,34</sup>. An event related potential (ERP) analysis was also performed, but no face specific between group difference was found in the N170 component (Supplementary Material). However several previous studies showed face and facial affect specific impairments in patients with schizophrenia<sup>64,75,76</sup>. These results taken together with our findings support the notion that there is a general visual deficit in schizophrenia which may contribute to the specific impairment seen in facial expression and emotion recognition<sup>77</sup>.

In the emotion recognition task a decreased theta ERS was found to all emotion conditions in the patient group relative to controls. This finding is consistent with our previous results, where decreased event-related theta synchronization was detected in patients in the same time window (140–200ms) and with a similar scalp distribution<sup>47</sup>. Nevertheless, no difference in theta ERS between emotion conditions was detected in this paradigm. Also the ERP analysis of the N170 and N250 components did reveal any emotion specific differences between study groups (Supplementary Material). The possible explanation might be, that only details of the faces are being processed in this early time window and the exact emotion processing appears later<sup>53</sup>, so the deficit in the visual perception occurs before the emotion processing. This notion is supported by the work of Knyazev and colleagues, who found that implicit emotion processing of faces were associated with early (before 250 ms) theta ERS, while explicit emotional content processing associated with late (after 250ms) theta synchronization in healthy subjects<sup>45</sup>.

The significant group differences in theta ERS disappeared after covarying for the LSF - HSF difference both in the face non-face task and in the emotion recognition task. Based on this result it seems that the magnocellular deficit drives the differences in higher level functions – such as face-, non-face- and emotion recognition. Thus, the deficit in the early stage visual perception lead to higher level process impairments.

In the ERP analyses no significant between-group differences were detected in the N170 and N250 components while significant group differences were found in theta ERS in the same time periods. This discrepancy could be explained by the difference between the two techniques: the conventional ERP technique could give only a partial insight into the electrophysiological process, because it reflects only phased-locked evoked activity and the induced activity is not phase-locked to the stimuli, therefore these potentially important induced activity will be averaged out. In contrast, ERS technique captures total power including both evoked and induced activity<sup>78</sup>.

Furthermore, theta ERS in the magnocellular biased (LSF) condition but not in the parvocellular biased (HSF) condition showed significant correlation with theta ERS to face, to non-face (house), and also to emotional face stimuli in both study groups. Furthermore, theta ERS in the face and in the non-face conditions showed correlations with theta ERS in the emotion recognition task in both study groups. The processes behind the recognition of objects can be explained by the “frame and fill” model; the information delivered rapidly by the magnocellular pathway – via the dorsal stream – creates a low-resolution templates of the object in the frontal brain areas, than it gives a feedback to the ventral temporal cortex, which then filled in with detailed information by the much slower parvocellular pathway<sup>79,80</sup>. The two main visual pathway provide different information about the details of the face; the magnocellular pathway provides information about the global configuration, the shape of the face, and emotional cues, while the parvocellular pathway gives the information about the fine details of the faces<sup>32,81</sup>. Based on our results it seems that global information is also vital for correct object, face and emotion recognition.

This notion is also supported by the work of Calderone<sup>82</sup>, who studied the contributions of magnocellular (LSF) and parvocellular (HSF) information processing to the impaired object recognition in schizophrenia by fMRI. In line with our results, they found a LSF biased stimuli processing (magnocellular) impairment in schizophrenia. Furthermore, they found a decreased activation in the primary visual cortex in the dorsal stream, and in the frontal and ventral temporal cortex to magnocellular biased (LSF) objects in the patients group. In sum our findings lend support to the notion by recent reviews, that altered object recognition and impaired face/facial affect recognition in patients with schizophrenia are both caused by early sensory deficits in the magnocellular pathway<sup>77,83</sup>.

In the patient group a worse performance in the emotion recognition task was also associated with decreased theta ERS in the magnocellular (LSF) condition, while no similar association was found between emotion recognition and theta ERS to parvocellular (HSF) condition. Also a decreased theta ERS to face, non-face and emotional stimuli were associated with a decreased emotion recognition performance in patients but not in controls. These findings also support the notion that a magnocellular deficit contributes to higher level functioning impairments. The lack of correlation between ERS and emotion recognition performance in the control group might be explained by a smaller variance in magnocellular functioning and emotion recognition performance in healthy subjects.

In sum our findings suggest that in the patients with schizophrenia the early visual perception dysfunction may play a critical role not only in the general perception of objects but also in the emotion recognition deficit. Thus, our results further support the growing evidence to the bottom-up model of disrupted cognition in schizophrenia, which indicate that early sensory deficit contribute to the impaired higher level dysfunction<sup>14,15,33,34,38,40,82,84</sup>.

There are some possible limitations of this study. First, we applied different photos of faces in the face non-face paradigm and in the emotion recognition task. Second, all patients were on medication during testing. However, no significant correlations were found between chlorpromazine equivalent doses and theta synchronization in any paradigm. The EEG experiment was long and complex, hence we included patients with good compliance and thus symptom severity scores were in the low/medium range (mean PANSS total score was 62.3). It might have caused a lack of correlation between theta ERS and symptoms scores.

## Conclusions

In this study we found that patients with schizophrenia show decreased magnocellular function relative to healthy controls and this deficit correlated with impaired affect recognition performance, and also correlated with the electrophysiological correlates of face and emotion recognition. Overall, our findings suggest that the deficit in magnocellular pathway contributes to impaired face and facial affect recognition in patient with schizophrenia, which finding gives further support to the bottom-up model of disrupted face perception and emotion recognition in schizophrenia.

## Data Availability

The datasets that are used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## References

- Kohler, C. G., Walker, J. B., Martin, E. A., Healey, K. M. & Moberg, P. J. Facial Emotion Perception in Schizophrenia: A Meta-analytic Review. *Schizophrenia Bulletin* 36, 1009–1019, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn192> (2010).
- Kim, D., Wylie, G., Pasternak, R., Butler, P. D. & Javitt, D. C. Magnocellular contributions to impaired motion processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 82, 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.008> (2006).
- Keri, S. The magnocellular pathway and schizophrenia. *Vision Research* 48, 1181–1182, <https://doi.org/10.1016/j.visres.2007.11.021> (2008).
- Martinez, A. *et al.* Magnocellular pathway impairment in schizophrenia: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience* 28, 7492–7500, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1852-08.2008> (2008).
- Livingstone, M. S. & Hubel, D. H. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *Journal of Neuroscience* 7, 3416–3468 (1987).
- Merigan, W. H. & Maunsell, J. H. R. How parallel are the primate visual pathways. *Annual Review of Neuroscience* 16, 369–402, <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.16.030193.002101> (1993).
- Tootell, R. B. H., Hadjikhani, N. K., Mendola, J. D., Marrett, S. & Dale, A. M. From retinotopy to recognition: fMRI in human visual cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 2, 174–183, [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(98\)01171-1](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(98)01171-1) (1998).
- Tootell, R. B. H., Silverman, M. S., Hamilton, S. L., Switkes, E. & Devalois, R. L. Functional-anatomy of macaque striate cortex .5. spatial-frequency. *Journal of Neuroscience* 8, 1610–1624 (1988).
- Schechter, I., Butler, P. D., Silipo, G., Zemon, V. & Javitt, D. C. Magnocellular and parvocellular contributions to backward masking dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 64, 91–101, [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(03\)00008-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(03)00008-2) (2003).
- Green, M. F. & Nuechterlein, K. H. Backward masking performance as an indicator of vulnerability to schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 99, 34–40, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb05981.x> (1999).
- Chen, Y. *et al.* Motion perception in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 149–154, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.2.149> (1999).
- Li, C. S. R. Impaired detection of visual motion in schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 26, 929–934, [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(02\)00207-5](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(02)00207-5) (2002).
- Butler, P. D. *et al.* Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 495–504, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.5.495> (2005).
- Doniger, G. M., Foxe, J. J., Murray, M. M., Higgins, B. A. & Javitt, D. C. Impaired visual object recognition and Dorsal/Ventral stream interaction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 1011–1020, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.11.1011> (2002).
- Revheim, N. *et al.* Reading impairment and visual processing deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 87, 238–245, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.022> (2006).
- Butler, P. D. *et al.* Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain* 130, 417–430, <https://doi.org/10.1093/brain/awl233> (2007).
- Schechter, I. *et al.* Impairments in generation of early-stage transient visual evoked potentials to magno- and parvocellular-selective stimuli in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology* 116, 2204–2215, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.06.013> (2005).



18. Friedman, T., Sehatpour, P., Dias, E., Perrin, M. & Javitt, D. C. Differential relationships of mismatch negativity and visual p1 deficits to premorbid characteristics and functional outcome in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 71, 521–529, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.037> (2012).
19. Foxe, J. J., Doniger, G. M. & Javitt, D. C. Early visual processing deficits in schizophrenia: impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport* 12, 3815–3820 (2001).
20. Martinez, A. *et al.* Consequences of Magnocellular Dysfunction on Processing Attended Information in Schizophrenia. *Cerebral Cortex* 22, 1282–1293, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr195> (2012).
21. Martinez, A. *et al.* Impaired magnocellular/dorsal stream activation predicts impaired reading ability in schizophrenia. *Neuroimage-Clinical* 2, 8–16, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.09.006> (2013).
22. Kohler, C. G. *et al.* Facial emotion recognition in schizophrenia: Intensity effects and error pattern. *American Journal of Psychiatry* 160, 1768–1774, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1768> (2003).
23. Luo, W. B., Feng, W. F., He, W. Q., Wang, N. Y. & Luo, Y. J. Three stages of facial expression processing: ERP study with rapid serial visual presentation. *Neuroimage* 49, 1857–1867, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.018> (2010).
24. Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Ellgring, H. & Fallgatter, A. J. Early stages (P100) of face perception in humans as measured with event-related potentials (ERPs). *Journal of Neural Transmission* 112, 1073–1081, <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0250-8> (2005).
25. Streit, M., Wolwer, W., Brinkmeyer, J., Ihl, R. & Gaebel, W. EEG-correlates of facial affect recognition and categorisation of blurred faces in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophrenia Research* 49, 145–155, [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00041-4](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00041-4) (2001).
26. Turetsky, B. I. *et al.* Facial emotion recognition in schizophrenia: When and why does it go awry? *Schizophrenia Research* 94, 253–263, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.05.001> (2007).
27. Earls, H. A., Curran, T. & Mittal, V. Deficits in Early Stages of Face Processing in Schizophrenia: A Systematic Review of the P100 Component. *Schizophrenia Bulletin* 42, 519–527, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv096> (2016).
28. McCleery, A. *et al.* Meta-Analysis of Face Processing Event-Related Potentials in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 77, 116–126, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.015> (2015).
29. Lee, S.-H., Kim, E.-Y., Kim, S. & Bae, S.-M. Event-related potential patterns and gender effects underlying facial affect processing in schizophrenia patients. *Neuroscience Research* 67, 172–180, <https://doi.org/10.1016/j.neures.2010.03.001> (2010).
30. Wynn, J. K., Lee, J., Horan, W. P. & Green, M. F. Using event related potentials to explore stages of facial affect recognition deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 34, 679–687, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn047> (2008).
31. Herrmann, M. J., Ellgring, H. & Fallgatter, A. J. Early-stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161, 915–917, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.915> (2004).
32. Obayashi, C. *et al.* Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. *Clinical Neurophysiology* 120, 1525–1533, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.06.016> (2009).
33. Javitt, D. C. When Doors of Perception Close: Bottom-up Models of Disrupted Cognition in Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology* 5, 249–275, <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153502> (2009).
34. Butler, P. D. *et al.* Sensory Contributions to Impaired Emotion Processing in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 35, 1095–1107, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp109> (2009).
35. Jahshan, C., Wolf, M., Karbi, Y., Shamir, E. & Rassovsky, Y. Probing the magnocellular and parvocellular visual pathways in facial emotion perception in schizophrenia. *Psychiatry Research* 253, 38–42, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.031> (2017).
36. Laprevote, V., Oliva, A., Delerue, C., Thomas, P. & Boucart, M. Patients with schizophrenia are biased toward low spatial frequency to decode facial expression at a glance. *Neuropsychologia* 48, 4164–4168, <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.017> (2010).
37. Bedwell, J. S. *et al.* The magnocellular visual pathway and facial emotion misattribution errors in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 44, 88–93, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.01.015> (2013).
38. Kim, D. W., Shim, M., Song, M. J., Im, C. H. & Lee, S. H. Early visual processing deficits in patients with schizophrenia during spatial frequency-dependent facial affect processing. *Schizophrenia Research* 161, 314–321, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.020> (2015).
39. Lee, J. S., Park, G., Song, M. J., Choi, K. H. & Lee, S. H. Early visual processing for low spatial frequency fearful face is correlated with cortical volume in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 12, 1–14, <https://doi.org/10.2147/ndt.s97089> (2016).
40. Martinez, A. *et al.* Impaired Motion Processing in Schizophrenia and the Attenuated Psychosis Syndrome: Etiological and Clinical Implications. *American Journal of Psychiatry* 175, 1243–1254, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18010072> (2018).
41. Guntekin, B. & Basar, E. A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. *Neuropsychologia* 58, 33–51, <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.03.014> (2014).
42. Martinez, A. *et al.* Neural oscillatory deficits in schizophrenia predict behavioral and neurocognitive impairments. *Frontiers in Human Neuroscience* 9, 12, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00371> (2015).
43. Makeig, S. Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 86, 283–293, [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90110-h](https://doi.org/10.1016/0013-4694(93)90110-h) (1993).
44. Balconi, M. & Lucchiari, C. EEG correlates (event-related desynchronization) of emotional face elaboration: A temporal analysis. *Neuroscience Letters* 392, 118–123, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.09.004> (2006).
45. Knyazev, G. G., Slobodskoj-Plusnin, J. Y. & Bocharov, A. V. Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. *Neuroscience* 164, 1588–1600, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.057> (2009).
46. Ramos-Loyo, J., Gonzalez-Garrido, A. A., Sanchez-Loyo, L. M., Medina, V. & Basar-Eroglu, C. Event-related potentials and event-related oscillations during identity and facial emotional processing in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology* 71, 84–90, <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.07.008> (2009).
47. Csukly, G., Stefanics, G., Komlosi, S., Czizler, I. & Czobor, P. Event-Related Theta Synchronization Predicts Deficit in Facial Affect Recognition in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 123, 178–189, <https://doi.org/10.1037/a0035793> (2014).
48. Butler, P. D. & Javitt, D. C. Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 18, 151–157, <https://doi.org/10.1097/00001504-200503000-00008> (2005).
49. Javitt, D. C., Acad, N. Y. & New York Acad, S. Neurophysiological models for new treatment development in schizophrenia: early sensory approaches. *Translational Neuroscience in Psychiatry* 1344, 92–104, <https://doi.org/10.1111/nyas.12689> (2015).
50. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edn (2013).
51. Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261–276, <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261> (1987).
52. Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F. & Baldessarini, R. J. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 167, 686–693, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802> (2010).
53. Csukly, G., Farkas, K., Marosi, C. & Szabo, A. Deficits in low beta desynchronization reflect impaired emotional processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 171, 207–214, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.031> (2016).
54. Farkas, K., Stefanics, G., Marosi, C. & Csukly, G. Elementary sensory deficits in schizophrenia indexed by impaired visual mismatch negativity. *Schizophrenia Research* 166, 164–170, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.011> (2015).
55. Derogatis, L. R. & Melisaratos, N. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med* 13, 595–605, <https://doi.org/10.1017/S0033291700048017> (1983).

56. Unoka, Z. *et al.* Validity and reliability of the SCL-90 in a Hungarian population sample. *Psychiatr. Hung.* 19, 235–243 (2004).
57. Lundqvist, D., Flykt, A. & Öhman, A. (1998).
58. Minear, M. & Park, D. C. A lifespan database of adult facial stimuli. *Behavior Research Methods Instruments & Computers* 36, 630–633, <https://doi.org/10.3758/bf03206543> (2004).
59. Metting van Rijn, A. C., Peper, A. & Grimbergen, C. A. High-quality recording of bioelectric events. Part 1. *Interference reduction, theory and practice. Med Biol Eng Comput* 28, 389–397 (1990).
60. Delorme, A. & Makeig, S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 134, 9–21, <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009> (2004).
61. Fodor, Z. *et al.* Decreased Event-Related Beta Synchronization During Memory Maintenance Marks Early Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *J. Alzheimers Dis.* 63, 489–502, <https://doi.org/10.3233/jad-171079> (2018).
62. Mognon, A., Jovicich, J., Bruzzone, L. & Buiatti, M. ADJUST: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features. *Psychophysiology* 48, 229–240, <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01061.x> (2011).
63. Makeig, S., Debener, S., Onton, J. & Delorme, A. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci* 8, 204–210, <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.03.008> (2004).
64. Ibanez, A. *et al.* The face and its emotion: Right N170 deficits in structural processing and early emotional discrimination in schizophrenic patients and relatives. *Psychiatry Research* 195, 18–26, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.07.027> (2012).
65. Sadeh, B., Podlipsky, I., Zhdanov, A. & Yovel, G. Event-Related Potential and Functional MRI Measures of Face-Selectivity are Highly Correlated: A Simultaneous ERP-fMRI Investigation. *Human Brain Mapping* 31, 1490–1501, <https://doi.org/10.1002/hbm.20952> (2010).
66. Sakihara, K., Gunji, A., Furushima, W. & Inagaki, M. Event-related oscillations in structural and semantic encoding of faces. *Clinical Neurophysiology* 123, 270–277, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.06.023> (2012).
67. Aftanas, L. I., Reva, N. V., Varlamov, A. A., Pavlov, S. V. & Makhnev, V. P. Event-related synchronization and desynchronization of EEG during emotional arousal in humans: Temporal and topographic aspects. *Zhurnal Vysshoi Nervnoi Deyatelnosti Imeni I P Pavlova* 53, 485–494 (2003).
68. Aftanas, L. I., Varlamov, A. A., Pavlov, S. V., Makhnev, V. P. & Reva, N. V. Affective picture processing: event-related synchronization within individually defined human theta band is modulated by valence dimension. *Neuroscience Letters* 303, 115–118, [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01703-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01703-7) (2001).
69. Guntekin, B. & Basar, E. Facial affect manifested by multiple oscillations. *International Journal of Psychophysiology* 71, 31–36, <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.07.019> (2009).
70. Hochberg, Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 75, 800–802, <https://doi.org/10.1093/biomet/75.4.800> (1988).
71. Hochberg, Y. & Benjamini, Y. More powerful procedures for multiple significance testing. *Stat Med* 9, 811–818 (1990).
72. Javitt, D. C. & Freedman, R. Sensory Processing Dysfunction in the Personal Experience and Neuronal Machinery of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 172, 17–31, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121691> (2015).
73. Bell, M., Bryson, G. & Lysaker, P. Positive and negative affect recognition in schizophrenia: a comparison with substance abuse and normal control subjects. *Psychiatry Research* 73, 73–82, [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(97\)00111-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)00111-x) (1997).
74. Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E. & McCarthy, G. Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience* 8, 551–565, <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.6.551> (1996).
75. Maher, S., Mashhoon, Y., Ekstrom, T., Lukas, S. & Chen, Y. Deficient cortical face-sensitive N170 responses and basic visual processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 170, 87–94, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.12.005> (2016).
76. Campanella, S., Montedoro, C., Streel, E., Verbanck, P. & Rosier, V. Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study. *Neurophysiologie Clinique-Clinical Neurophysiology* 36, 71–78, <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.04.005> (2006).
77. Bortolon, C., Capdevielle, D. & Rafard, S. Face recognition in schizophrenia disorder: A comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 53, 79–107, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.006> (2015).
78. Cohen, M. X. It's about time. *Frontiers in Human Neuroscience* 5, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00002> (2011).
79. Chen, C. M. *et al.* Functional anatomy and interaction of fast and slow visual pathways in macaque monkeys. *Cerebral Cortex* 17, 1561–1569, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl067> (2007).
80. Kveraga, K., Boshyan, J. & Bar, M. Magnocellular projections as the trigger of top-down facilitation in recognition. *Journal of Neuroscience* 27, 13232–13240, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3481-07.2007> (2007).
81. Silverstein, S. M. *et al.* Increased fusiform area activation in schizophrenia during processing of spatial frequency-degraded faces, as revealed by fMRI. *Psychological Medicine* 40, 1159–1169, <https://doi.org/10.1017/s0033291709991735> (2010).
82. Calderone, D. J. *et al.* Contributions of Low and High Spatial Frequency Processing to Impaired Object Recognition Circuitry in Schizophrenia. *Cerebral Cortex* 23, 1849–1858, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs169> (2013).
83. Darke, H., Peterman, J. S., Park, S., Sundram, S. & Carter, O. Are patients with schizophrenia impaired in processing non-emotional features of human faces? *Frontiers in Psychology* 4, 8, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00529> (2013).
84. Beige, J. B. *et al.* Facial decoding in schizophrenia is underpinned by basic visual processing impairments. *Psychiatry Research* 255, 167–172, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.007> (2017).

## Acknowledgements

The study was supported by the grants from the Hungarian Research Found (grants number OTKA PD 115837) and by the Bolyai Research Fellowship Program of the Hungarian Academy of Science.

## Author Contributions

G.Cs. designed the study, wrote the protocol, and contributed to the writing of all sections. Cs.M. participated in the execution of measurements, contributed to prepare the figures, managed the literature searches and analyses, and wrote the first draft of the manuscript. Zs.F. undertook the statistical analysis, prepared the figures, and contributed to the writing of the results section. All authors reviewed the manuscript.

## Additional Information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45231-x>.

Competing Interests: The authors declare no competing interests.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

DOI:10.14753/SE.2022.2621



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019