

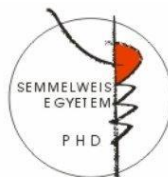
**A vizuális percepció és érzelemfelismerés elektrofiziológiai
vizsgálata szkizofréniában**

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

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 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 sérült szociális kogníció szkizofréniában megnehezíti az érzelmek azonosítását, a társas kapcsolatok kialakítását mindemellett determinálja a mindennapi funkcionális sérülésének mértékét. A dolgozatban bemutatott vizsgálati elrendezésben a korai vizuális percepció, az arc- és objektumészlelés (ház) illetve az érzelemfelismerés elektrofiziológiai korrelátumait elemeztük. 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 theta tartományon belüli (4-7 Hz)

elektrofiziológiai aktivitás alapvető szerepet játszik az érzelmek azonosításában, ezért a theta frekvenciasávot vizsgáltuk az adatelemzés során.

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. 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. A bottom-up elmélet pontosabb megismerése hozzájárulhat a neuropszichiátriai és viselkedési zavarok hátterében húzódó idegrendszeri mechanizmusok pontosabb megértéséhez.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A dolgozatban három vizsgálati paradigm segítségével elemeztük a vizuális percepció különböző szintjeit szkizofrén páciensek és egészséges kontrollszemélyek körében.

Az egyes paradigmák között ezen 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?

A théta szinkronizáció eltéréseinek elmezését követően két hipotézist állítottunk fel:

1. 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 lentől felfelé építkező modelljével.
2. 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.

3. MÓDSZEREK

A dolgozatban 39 szkizofrén és 40 korban, nemben és iskolai végzettségben illesztett kontrollszemélyt EEG adatait elemeztük. Az EEG felvételeket magas elektródasűrűségű, 128 csatornás Biosemi ActiveTwo erősítő rendszerrel készítettük 1024 Hz-es mintavételezési frekvenciával. Az EEG felvétel alatt a prezentált vizuális ingereket a számítógép monitorján, fél méteres látótávolságból mutattuk be a vizsgálat résztvevőinek, amelyhez Presentation 13.0 szoftvert használtunk. Az offline adatelemzéshez beépített és saját fejlesztésű Matlab funkciókat, valamint az EEGLAB szoftver szabadon felhasználható eszköztárát használtuk.

3.1. Paradigmák

3.1.1. A vizuális-paradigma

A vizuális-paradigma során magas- és alacsony térbeli frekvenciájú (low- and high spatial frequency) Gábor-foltokat - térbeli szinuszhullámok Gauss-görbével súlyozott síkbeli leképeződései - prezentáltuk, miközben a résztvevők a randomizált sorrendben megjelenő semleges érzelmi töltetű arcokra koncentráltak. Összesen 112 magas és 112 alacsony-térbeli frkevenciájú Gábor-foltot mutattunk be.

3.1.2. Az arc-, nem-arc-paradigma

Az arc-, nem-arc-paradigma során arcokat, illetve házakat ábrázoló fényképeket mutattunk be randomizált sorrendben. A résztvevőknek a feladat során gombnyomással kellett jelezni a randomizált sorrendben megjelenő ingerekre, hogy arcot vagy házat látnak-e. A feladat során 80 arc és 80 ház került bemutatásra.

3.1.3. Az érzelemfelismerés-paradigma

Az érzelemfelismerés paradigma során a Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF)- képgyűjteményéből 80 boldog és 80 szomorú érzelmet kifejező arcot, illetve 80 érzelmileg semleges – neutrális- arcot választottunk ki. A bemutatott arcokat a résztvevők gombnyomással különítették el.

3.2. Adatelemzés

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

Az ingerhez kötött théta (4–7 Hz) aktivitásváltozás vizsgálatához az eseményhez kötött spektrális perturbáció (ERSP – Event Related Spectral Perturbation) módszerét használtuk.

A vizsgálati csoport (egészséges kontroll vs. szkizofrénia) \times ROI (egy frontális, egy centrális, egy középvonali-okcipitális, egy jobb és egy bal parieto-okcipitális) \times 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 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. 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

Mindhárom paradigmában az ingerbemutatást követően, a vizsgált időablakban théta-szinkronizáció (ERS – Event Related Synchronisation) volt megfigyelhető mindkét vizsgálati csoportban, minden ingertípus esetében.

4.1. A vizuális-paradigma eredményei

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 ($t = 1,54$, $p = 0,13$).

4.2. Az arc-, nem-arc-paradigma eredményei

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 esetében.

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.

4.3. Az érzelemfelismerés-paradigma eredményei

Az érzelemfelismerési paradigma viselkedéses adataiban 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 modalításban 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, $SD = 77,3$).

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.

4.4. Korrelációs vizsgálatok eredményei

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 ($p > 0,05$).

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 ($p > 0,05$).

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 érzelemelismerési-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: $r = 0,65$, $p < 0,0001$).

A szkizofrén csoportban az érzelemfelismeréses feladat viselkedéses eredményei – érzelemfelismerési pontossági adatok – szignifikánsan korreláltak a LSF kondícióban (magnocelluláris specifikus) mérhető θ szinkronizációval (összteljesítmény: $r = 0,35$, $p = 0,03$), azonban nem korreláltak a HSF kondícióban (parvocelluláris specifikus) mérhető θ szinkronizációval (összteljesítmény: $r = 0,12$, $p = 0,45$).

A szkizofrén csoportban az érzelemfelismeréses feladat viselkedéses eredményei szintén szignifikánsan korreláltak az érzelemfelismeréses paradigmában mérhető θ 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 θ 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 θ ERS között ($p > 0,05$).

Korrelációt kerestünk az egyes paradigmákban vizsgált θ 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. 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 korrelációs elemzés 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.

6. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

6.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemény:

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

6.2. Az értekezéstől független közlemények:

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.