

Eltérési negativitás és érzelemfeldolgozás elektrofiziológiai vizsgálata szkizofréniában

Doktori értekezés

Dr. Farkas Kinga

Semmelweis Egyetem

Mentális egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető:

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

Hivatalos bírálók:

Dr. Hernádi István, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Arányi Zsuzsanna, Ph.D., habil. egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Bereczki Dániel, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Bódizs Róbert, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Dr. Szekeres György, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2017

Tartalomjegyzék

1.	Rövidítések jegyzéke	5
2.	Ábrák és táblázatok jegyzéke	8
3.	Bevezetés	9
4.	Irodalmi áttekintés	12
4.1	A szkizofrénia diszkonnekciós elmélete	12
4.1.1.	Predikciós kódolás	13
4.1.2.	A percepció pszichopatológiája	14
4.1.3.	A motiváció és aktivitás pszichopatológiája a predikciós kódolás kontextusában	14
4.1.4.	A neuromoduláció és neuronális oszcillációk közötti kölcsönhatás	15
4.2	„Aberrant salience” vagy kóros fontosság elmélet	18
4.3	A szkizofrénia fontosabb neurokémiai elméletei	19
4.3.1.	Glutamát-elmélet	19
4.3.2.	Dopamin és glutamát interakció	20
4.3.3.	Ketamin-elmélet	21
4.3.4.	NMDAR hipofunkciós elmélet	22
4.4	A glutamáterg jelátvitel genetikai vonatkozásai	24
4.5	A glutamáterg jelátvitel molekuláris biológiai vonatkozásai	25
4.6	Az eltérési negativitás, mint a glutamát-elmélet elektrofiziológiai korrelátuma. Predikciós hiba	28
4.7	Az eltérési negativitás alkalmazhatósága pszichózis előrejelzésében	30
4.8	Az érzelemfeldolgozás neurobiológiai vonatkozásai	33
4.9	Az érzelemfeldolgozás elektrofiziológiai vizsgálata	35
5.	Célkitűzések	37
5.1	I. vizsgálat – vizuális eltérési negativitás vizsgálata szkizofréniaiban	37

5.2	II. vizsgálat – érzelemfeldolgozás vizsgálata szkizofréniában	38
6.	Módszer	40
6.1	Etikai engedély	40
6.2	Vizsgálati minta	40
6.3	Eszközök és a vizsgálat menete	42
6.3.1.	Az I. vizsgálat során alkalmazott paradigma.....	42
6.3.2.	A II. vizsgálat során alkalmazott paradigma	44
6.4	EEG elvezetés és feldolgozás	45
6.4.1.	Az I. vizsgálat EEG adatainak elemzése	45
6.4.2.	A II. vizsgálat EEG adatainak elemzése.....	46
6.5	Statisztikai elemzés.....	47
6.5.1.	Az I. vizsgálat statisztikai elemzése	47
6.5.2.	A II. vizsgálat statisztikai elemzése.....	47
7.	Eredmények.....	49
7.1	Az I. vizsgálat eredményei.....	49
7.1.1.	Az eltérési negativitás csoportok közötti összehasonlítása	49
7.1.2.	Klinikai változókkal való összefüggés	54
7.1.3.	Viselkedéses adatok.....	54
7.2	A II. vizsgálat eredményei	56
7.2.1.	Az alacsony béta-deszinkronizáció csoportok közötti összehasonlítása ..	56
7.2.2.	Klinikai változókkal való összefüggés	60
8.	Megbeszélés.....	62
8.1	I. vizsgálat. Vizuális eltérési negativitás vizsgálata.....	62
8.1.1.	Az I. vizsgálat limitációi.....	64
8.2	II. vizsgálat. Érzelemfeldolgozás vizsgálata.....	65
8.2.1.	A II. vizsgálat limitációi	68
9.	Következtetések.....	69

10. Összefoglalás	70
11. Summary.....	71
12. Irodalomjegyzék	72
13. Saját publikációk jegyzéke	93
13.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	93
13.2 A disszertációtól független közlemény.....	93
14. Köszönetnyilvánítás	94

1. Rövidítések jegyzéke

ACC: anterior cingulum (anterior cingulate cortex)

AMPA: α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionsav (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic-acid)

ANOVA: varianciaanalízis (analysis of variance)

CACNA1C: feszültségfüggő kalcium-csatorna alfa1 C alegység (Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C)

cAMP: ciklikus adenzin-monofoszfát (cyclic adenosine monophosphate)

CNV: másolatszám változatosság (copy-number variation)

CPZ: klórpromazin (chlorpromazine)

DAG: diacilglicerol (diacylglycerol)

DAOA (G72): D-aminosavoxidáz aktivátor (D-amino acid oxidase activator)

DISC1: Disrupted in Schizophrenia 1

dmPFC: dorzomediális prefrontális kéreg (dorsomedial prefrontal cortex)

DRD2: dopamin receptor D2

DSM-IV.: Mentális rendellenességek körmeghatározó és statisztikai kézikönyve, 4. kiadás (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition)

DTI: diffúziós tenzor képalkotás (diffusion tensor imaging)

DTNBP1: Dystrobrevin Binding Protein 1

EEG: elektroencefalogram

EOG: elektrookulogram

EPSP: excitátoros posztszinaptikus potenciál

ErbB4: Erb-B2 Receptor Tirozin-kináz 4

ERD: eseményhez kötött deszinkronizáció (Event Related Desincronisation)

ERP: eseményhez kötött kiváltott potenciál (Event Related Potential)

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

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

GABA: gamma-aminovajsav

GAD67: glutamát-dekarboxiláz 67

GRIN2A: glutamát receptor, ionotróp, N-metil-D-aszpartát 2A

GRM3: glutamát metabotróp receptor 3

GRM5: glutamát metabotróp receptor 5

GWAS: teljes genom asszociációs vizsgálat (genom wide association study)

HC: egészséges kontroll (Healthy Control)

IAPS: International Affective Picture System

IP3: inozitol-triszfoszfát

IPSP: inhibitoros posztzinaptikus potenciál

ISI: interstimulus intervallum

LLP: késői pozitív potenciál (Late Positive Potential)

MMN: eltérési negativitás (Mismatch Negativity)

MRI: mágnesesrezonancia-képpalkotás (Magnetic Resonance Imaging)

mRNS: hírvivő ribonukleinsav (Messenger Ribonucleic acid)

NMDA: N-metil-D-aszpartát

NMDAR: N-metil-D-aszpartát-receptor

NRG1: Neuregulin1

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

PCP: fenciklidin

PET: pozitronemissziós tomográfia (Positron Emission Tomography)

PLC: foszfolipáz-C

PSP: személyes és teársas teljesítmény skála (Personal and Social Performance Scale)

ROI: vizsgált régió (Region of Interest)

SCL-90-R: Symptom Checklist 90 Revised version

SD: standard deviáció

SNP: egyetlen nukleotidot érintő polimorfizmus (Single Nucleotid Polimorphism)

SRR: szerin-racemáz

SZ: szkizofrénia

vMMN: vizuális eltérési negativitás (visual Mismatch Negativity)

2. Ábrák és táblázatok jegyzéke

1. ábra. Az NMDA-receptorok sematikus felépítése, ligandkötő helyei	25
2. ábra. Gábor-folt.....	42
3. ábra. Az eltérési negativitás (vMMN) vizsgálati elrendezése	44
4. ábra. Kiváltott válaszok és vMMN a prefrontális régiókban.....	51
5. ábra. Kiváltott válaszok és vMMN a parietookcipitális régiókban	52
6. ábra. A vMMN skalpra vetített ábrázolása	53
7. ábra. Ingerhez kötött deszinkronizáció. ERD	56
8. ábra. Az ingerhez kötött spektrális perturbáció skalpra vetített ábrázolása.....	58
9. ábra. Ingerhez kötött spektrális perturbáció. ERSP	59
10. ábra. Az ERSP és a klinikai változók közötti korreláció.....	61
1. táblázat. A résztvevők demográfiai adata és a páciensek főbb klinikai jellemzői	41
2. táblázat. A vMMN és különbsége a két csoportban	50
3. táblázat. A vMMN és a klinikai változók közötti korreláció.....	55

3. Bevezetés

A szkizofrénia a betegség leírása óta intenzíven kutatott, meglehetősen heterogén, máig tisztázatlan etiológiájú kórkép, mely gyakorisága, súlyossága és az esetek nagy részében az életminőséget jelentősen befolyásoló volta miatt több tudományterület vizsgálatának állandó szereplője. Az elmúlt évtizedekben számos elmélet látott napvilágot (1-4), azonban a kórképet átfogóan, lefolyását és sokszínű tüneteit egyaránt magyarázó, széles körben elfogadott koncepció egyelőre nem született.

A klórpromazin (CPZ), mint első antipszichotikum több mint hatvan évvel ezelőtti véletlen felfedezésnek és effektív alkalmazhatóságának köszönhetően megszületett a szkizofrénia dopaminerg elmélete (3), és elkezdődhetett a dopaminerg, majd a szerotonerg, kolinerg és glutamáterg neurotranszmisszió tanulmányozása (5). Ezekkel kapcsolatos patofiziológiai elméletek születtek, azonban ezek kielégítően csak a tünetek egy részét képesek magyarázni.

A pszichiátriai genetika óriási fejlődésen ment keresztül az ikervizsgálatoktól a nagy populációkat érintő teljes genom szekvenálásig, mely számos támponttal, kandidáns génnel járult hozzá a betegségről alkotott képhez (6). Egy-egy gén vagy génpolimorfizmus aspektusából nézve talán csalódást keltő, de a betegség heterogenitását figyelembe véve logikus megfigyelés, hogy mind az idegfejlődés, mind a jelátviteli folyamatok kóros működését eredményező, egymástól különböző genetikai, génkifejeződésbeli eltérések is vezethetnek hasonló tünetek kialakulásához (7). Azonban többnyire – a nagyobb hibákat eredményező, jól definiálható genetikai szindrómákat leszámítva (pl. DiGeorge-szindróma) – egyszerre több eltérés megléte, sőt gén-környezet interakciók sokasága szükséges a kórkép kialakulásához.

A szkizofrénia neurodevelopmentális elméletei mind a genetikai, mind a morfológiai eltérések eredményeiből táplálkoznak. A post mortem szövettani vizsgálatok, az egyre kifinomultabb agyi képalkotó vizsgálatok eredményei egyaránt anatómiai, szerkezeti eltéréseket igazoltak, melyek azonban inkább következményei a kórfolyamatnak, mint kiváltó tényezői (8).

A különböző vizsgálatok eredményei a jól lokalizálható, körülírt elváltozások keresése felől egyre inkább a rendszerszintű, hálózati eltérések felé terelték az érdeklődés fókuszát.

Igen nagy jelentősége van ebben az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor antagonisták kábítószeres és egyéb hasonló hatású vegyületek által kiváltott tünetek, változások megfigyelésének (9). A ketamin szkizofréniához rendkívül hasonló tüneteket kiváltó hatását évtizedek óta ismerjük, és így az NMDA receptor (NMDAR) működését kutató vizsgálatoknak is óriási irodalma van. Jelentősége abban áll, hogy a dopamintól eltérően a glutamát a központi idegrendszer általános serkentő neurotranszmittere, az NMDA receptorok előfordulása igen széleskörű, szabályozása komplex. Működése az idegsejtek fejlődésétől kezdve a percepción, információfeldolgozáson és tanulási folyamatok széles skáláján át a központi idegrendszer élettani folyamatainak jelentős részében szerepet játszik. Az NMDA receptorok klinikai jelentőségét az anti-NMDAR encefalitisz szkizofréniához olykor hasonlító tünetei és differenciáldiagnosztikai problémája is aláhúzza (10).

Az NMDA receptorok az információfeldolgozás predikciós folyamataiban (predikciós kódolás) kiemelt szerepet játszanak. Ezzel kapcsolatban röviden kitérek majd Kapur kóros fontosság (aberrant saliance) elméletére is (4), mely olyan pszichopatológiai jelenségek, mint a kóros jelentőségadás, vonatkoztatás, és a jelátviteli folyamatok zavara közötti összefüggésre igyekszik magyarázatot adni.

A legkülönbözőbb kutatási területekről származó, rohamosan növekvő mennyiségű információ birtokában egyre nagyobb az igény ezek integrációjára, mely újabb kihívások elé állítja, és más tudományterületek involválását követeli meg a szkizofréniá kutatóitól. A szkizofréniá diszkonnekciós elmélete (1) az idegsejtek és az egyes agyterületek közötti, valamint azokon belüli funkcionális és anatómiai kapcsolatok eltéréseiben látja a fő problémát. Integrálja a szkizofréniá valamennyi tünetét, beleértve a pozitív, negatív, kognitív és pszichomotoros tüneteket is, a genetikai kutatások eredményeit, a képalkotó és elektrofiziológiai eltéréseket. Segítségül hívja a gráfelméletet és a hálózat kutatás fogalmait, mellyel új keretbe helyezi a meglévő tudásanyagot. A logikus interpretáció mellett jelentősége abban áll, hogy felhívja a figyelmet a pszichiátriai genetikában korábban felismert jelenségre: további eredményekhez immár nem a további kísérleti, klinikai adatok felhalmozása, sokkal inkább a meglévő eredmények bioinformatikai, biofizikai, hálózatelméleti feldolgozása, vagy akár modellezése vezethet. A jövőben a

kapott eredmények birtokában, új perspektívából, hatékonyabb kísérletek tervezésére nyílnak lehetőségek.

Dolgozatomban a fent felvázolt széles elméleti keretből a szkizofrénia diszkonnciós elméletével és glutamáterg hipotézisével foglalkozom részletesebben, melyek megértéséhez elengedhetetlen az NMDA-receptorok működésének, valamint a predikciós kódolás folyamatának bemutatása.

Tekintettel arra, hogy az információfeldolgozás és a diszkonnció jelenségének vizsgálóeszközei között az elektrofiziológiai módszerek, így az elektroencefalográfia (EEG) is előkelő helyen szerepelnek, valamint arra, hogy a bemutatott vizsgálatban elektrofiziológiai módszereket használtunk, dolgozatomban az elektrofiziológiai vonatkozások kapnak hangsúlyos szerepet.

A választott vizsgálati paradigmáink elméleti jelentőségét az adja, hogy az eltérési negativitás (mismatch negativity, MMN) a szkizofrénia kutatási területeinek legjobban reprodukálható eltérése a normál populációhoz képest, így potenciális biomarkerként továbbra is a kutatások középpontjában áll (11). Ugyanakkor a kísérletek zöme az akusztikus modalitást vizsgálta, rendkívül kevés adat áll rendelkezésre más szenzoros modalitások, így a vizuális percepció területéről. Jelen dolgozatban korábban nem alkalmazott, egyszerű vizuális paradigma prezentálásával kapott eredményeinket mutatom be (első vizsgálat).

A második vizsgálat is a diszkonncitivitás elméleti keretében nyer értelmet, mely szintén vizuális ingerbemutatást alkalmaz, de a szkizofrénia ismertén károsodott terület, az érzelemfeldolgozás elektrofiziológiai vizsgálatával kombinálva (12). A második vizsgálatban az idegsejtek konncitivitását is jól reprezentáló béta deszinkronizáció változását vizsgáltuk különböző érzelmi tartalmú képek hatására.

4. Irodalmi áttekintés

4.1 A szkizofrénia diszkonnekciós elmélete

A szkizofrénia diszkonnekciós hipotézise a központi idegrendszer integritásának zavara kapcsán évtizedekkel korábban merült fel először, mely megkülönböztette az anatómiai és a funkcionális diszkonnekciót (psziché dezintegrációja) (13).

A dolgozatomban tárgyalt, Friston és Stephan (1) nevéhez köthető diszkonnekciós hipotézis elsősorban a funkcionális (szinaptikus) konnektivitással, azaz a kóros szinaptikus jelátvitel azonos szintű és hierarchikus szabályozásának molekuláris alapjaival foglalkozik. A diszkonnekciós elmélet kizárja az anatómiai diszkonnekció primer etiológiai szerepét, tekintettel arra, hogy pszichotikus epizód előidézhető egyszerűen a szinaptikus integráció neuromodulátoros státuszának megváltoztatásával, pl. NMDA-receptor antagonisták alkalmazásával. Sokkal valószínűbb, hogy a szkizofrénia anatómiai és neurodevelopmentális sajátosságai következményei a patofiziológiai folyamatoknak. Míg a szinaptikus működés zavara magyarázhatja a kóros idegfejlődési folyamatokat (szinaptikus aktivitástól függő pruning), addig fordított irányban ez kevésbé elképzelhető. A diszkonnekciós hipotézis arra mutat rá, hogy a sejtváándorlás és morfogenezis idegfejlődési és a szinaptikus működés zavarai egymással kölcsönhatásban álló, szét nem választható folyamatok, melyekről az elmúlt években egyre több információ áll rendelkezésünkre.

A diszkonnekciós elméletet Friston és munkatársai (14) a szkizofrénia tünetei, valamint a molekuláris és neurális patofiziológiai folyamatok közötti kapcsolat értelmezése céljából dolgozták ki.

Élettani szempontból a pszichózis a rendszer szintjén leginkább a szinaptikus működés kóros neuromodulációjaként értelmezhető, mely kontextustól függően mind a helyi-, mind a távoli összeköttetések működését befolyásolja. A patofiziológiai folyamatban az NMDA-receptor funkciója és az azt szabályozó neurotranszmitter rendszerek közötti interakciók zavarának jelentős szerepe feltételezhető. Azonban míg a szkizofrénia több – dolgozatomban később említett – elmélete az NMDA receptorok központi szerepét tételezi fel (15), addig a diszkonnekciós hipotézis az NMDA-receptor által mediált

jelátviteli hatások változásában a receptor működést szabályozó neurotranszmitterek szerepére is felhívja a figyelmet. Ilyen hatás például a dopaminerg receptorok aktiválódását követően megfigyelhető változás az NMDAR áteresztőképességében (foszforilációs változás útján), alegységeket kódoló gének expressziójában és intracelluláris transzportjában (14).

Az elmélet arra próbál magyarázatot adni, hogy az NMDAR által mediált kóros neuronális plaszticitás hogyan kapcsolható össze az idegi hálózatok számított károsodásával, és mindez hogyan vezet tüneti szinten hamis következtetésekhez, vagy éppen pszichomotoros gátoltsághoz.

4.1.1. Predikciós kódolás

A kognitív idegtudósok jelenleg az agyra olyan statisztikai szervként tekintenek, mely hipotéziseket gyárt, a beérkező szenzoros információval való folyamatos összevetés alapján. A felülről származó predikciók az alacsonyabb szintek reprezentációjának összehasonlítása során eltérés esetén predikciós hibát jeleznek, mely a felszíni piramis sejtek aktivitásához kapcsolható (8). Az eltérést jelző szignál ezt követően visszacsatolásra kerül a magasabb reprezentációk felülírása céljából, mely pedig a mélyebb piramis sejtek aktivitásával függ össze. A predikciós hiba csökkentéséhez szükséges információcsere az információfeldolgozás valamennyi szintjén megvalósul. A valóság percepciója során a világról alkotott korábbi kép alapján következtünk, ennek alapján szenzoros érzetek jönnek létre a tudatunkban. A legegyszerűbb esetben az észlelt reprezentáció megfelel az elvárt értéknek, ha különbözik, a szenzoros minta alapján a világról alkotott kép módosítására van szükség (16).

A kérdés az, hogy mekkora nagyságú hiba vezet még a korábbi modell felülírásához, korrigálásához, és mikor jelzi azt, hogy az elvárt ingertől valóban különböző, új ingerrel van dolgunk. Az előrejelzéseink pontossága azok rugalmasságával, bizonytalanságával ellentétben, meghatározza, hogy a beérkező jel mennyire megbízható, precíz. A központi idegrendszernek nemcsak a szenzoros inger tartalmára, hanem annak pontosságára is képesnek kell lennie következtetni (17,18).

Ha a predikciós hiba nagyságát csökkentjük, azaz az előrejelzés precizitását növeljük, az azzal a következménnyel jár, hogy a felülről érkező, nem passzoló előrejelzések miatt

sokkal gyakrabban érzékelik a szenzoros oldal felől újszerű információ, mely az elvárások állandó felülírását tenné szükségessé. Ez szinaptikus szinten a predikciós hibát jelző neuronok jelátviteli folyamatainak felerősítésén, fokozott excitációja révén valósulhat meg (piramissejtek), pl. az NMDA-receptorok és azok klasszikus neuromodulátoros receptorainak, a dopamin 1-es típusú (D1) receptoroknak az aktiválódásán keresztül (19,20). A predikciós folyamatok precizitásának finomhangolása alapvető jelentőségű a valós következtetések levonása szempontjából, és így a téves következtetések pszichopatológiájának megértésében is kulcsfontosságú lehet (8). Ebből az aspektusból a szkizofrénia tünetei elsősorban a predikciós hiba pontosságának, illetve a precizitás megfelelő beállításának zavaraként értelmezhetőek (21,22).

4.1.2. A percepció pszichopatológiája

A szenzoros érzékelés során szkizofréniában megfigyelt jelenség, hogy csökkent a szenzoros precizitás modulálásának képessége (pl. prodromában vagy pszichotikus állapotban minden kiélesedettnek tűnik számukra). A predikciós hiba észlelésének küszöbe nagyon alacsony, ennek következtében nem képesek a beérkező ingerek ignorálására, minden fontosnak, meglepőnek, újszerűnek tűnik, mivel ebben az esetben a szenzoros ingerek sokkal kevésbé prediktálhatók. Ez magyarázhatja többek között a csökkent eltérési negativitás amplitúdót is (23). A kompenzatórikus folyamatok következtében a predikció precizitása csökken, mely a hallucinációk egy részének magyarázata lehet (1,22).

4.1.3. A motiváció és aktivitás pszichopatológiája a predikciós kódolás kontextusában

A predikciós kódolás a proprioceptív ingerek feldolgozásában és pszichomotoros tevékenységek tekintetében is jelentős szereppel bír. A többi szenzoros modalitáshoz hasonlóan ebben az esetben is kétféleképpen csökkenthetjük a predikciós hibát: megváltoztatjuk az előrejezésünket, modellünket, vagy módosítjuk a világhoz való viszonyunkat úgy, hogy a predikcióhoz jobban illeszkedjen. Ezt szemlélteti az a helyzet, amikor mozdulatlan állapotból tervezünk megmozdulni. Első lépésként ignorálnunk kell a proprioceptív receptorok felől érkező információt arról, hogy éppen nem mozgunk. Amennyiben a szenzoros predikció pontossága nem csökkenthető, akkor a mozgás

tervének elképzelését a mozdulatlanság érzetéből származó predikciós hiba azonnal blokkolja (vö. parkinsonos tünetek, katatónia) (1,24).

A túlzott precizitás következtében kialakult szenzoros predikciós hibák felülírásának módja a magasabb szintű következtetések bizonyosságának, precizitásának növelése, addig a szintig, amíg azok a beérkező szenzoros információra rezisztensek lesznek. Ennek eredményeként a mozgással kapcsolatban is téves következtetések jelenhetnek meg. A mozgás állapotának alapvetően két magyarázata létezik, vagy belülről jött létre, vagy valamilyen külső tényező hatására. A mozgás eltervezése esetén, ha a proprioceptív visszajelzés mozdulatlanságot jelez (predikciós hiba), a hiba korrigálásának lehetősége az a következtetés, hogy valamilyen külső erő gátolja a mozgást, melyhez más agyi funkciók kórossága is szükséges lehet (25).

A hallucinációk és téveszmék egyik lehetséges mechanizmusa, hogy a (nem csökkenthető precizitású) szenzoros ingerek felől érkező predikciós hiba kompenzálásaként a magasabb szintű következtetések erőssége, rugalmatlansága nő (befolyásoltatásos élmények, viselkedésre, mozgásra, ágenciára, szándéokra vonatkozó kóros következtetések) (1).

4.1.4. A neuromoduláció és neuronális oszcillációk közötti kölcsönhatás

A szinaptikus szintű működési zavar a szkizofrénia további elméleteihez jól illeszkedik: mind a szkizofrénia dopaminerg és NMDAR diszfunkciós elmélete (5), mind a gamma-amino-vajsav (GABA) által mediált működési zavar (26), az excitáció és inhibíció közti egyensúlyzavar (27) elméleteivel konzisztens. A közös elem a piramissejtek jelátviteli folyamatainak, illetve a különböző neuromodulátoros mechanizmusok közötti interakció zavara.

A neuronok együttes működése, szinkronizációja szintén fontos kérdés, egyben az elektrofiziológiai vizsgálatok elméleti alapja. A neuronális jelátvitel gyors, szinkronizált változása az információátadás hatékonyságát növeli, és szinte kivétel nélkül a piramissejtek sejttest körüli régióját célzó parvalbumin pozitív interneuronok ritmikus interakcióját tükrözi. A GABAerg deficitek gyakran ezeket az interneuronokat érintik (28).

Az elmélet a későbbiekben ismertetett „aberrant salience” koncepcióval is összeeseng, konkrét neuromodulátoros folyamatokat is beillesztve a képbe. Számos klinikai vizsgálat igazolta a prefrontális kéreg konnektivitásának csökkenését, a top-down moduláció zavarát. Az eltérési negativitás csökkenése is ezen eredményeket támasztja alá (23).

Strukturális konnektivitás (traktográfia) vizsgálatok a bal frontális lebeny és a bal temporális lebeny fehérállományának csökkenését találták szkizofréniában. Az első régió a frontális lebeny, a thalamus és a cingulum közötti összeköttetéseket tartalmazza, a temporális lebeny fehérállománya pedig a frontális lebeny, az insula, hippocampus-amygdala, temporális és okcipitális lebeny összeköttetéseit (29). Funkcionális szempontból ennek a két neuronális hálózatnak, ill. összeköttetési zavarának lehet szerepe a szkizofréria kialakulásában (1).

A központi idegrendszer funkcionális és/vagy strukturális hálózatainak vizsgálatára (hálózatelméleti szempontból) különböző szinteken van lehetőség néhány összekapcsolódó idegsejtől egészen az egymással kapcsolatban álló agyi régiókig. Ezek vizsgálatára elektrofiziológiai, magnetoencephalográfiás és fMRI (funkcionális mágnesesrezonancia-képkalkotás) vagy DTI (diffúziós tenzor képkalkotás) módszerrel nyílik lehetőség in vivo (30). A hálózati tulajdonságok, mint az útvonal hossza, kapcsolati hatékonyság, klaszterezettség, modularitás, fokszám, centralitás, csoportosíthatóság és szinkronizálhatóság mérése a rendszer működésének mélyebb megértésében segíthet, melyekhez matematikai módszerek nyújthatnak segítséget. Az idegrendszer nagyméretű hálózatai, melyek egymástól anatómiai és funkcionális szempontból egyaránt távoli régiókat és régiók közti összeköttetéseket, pályákat jelentenek, hálózati szempontból nem random, hanem kisvilág és/vagy skálafüggetlen mintázatot követnek. Az agyi hálózatok magas klaszterezettséggel és rövid útvonalakkal jellemezhető, költséghatékony kisvilág-hálózati struktúrát követnek (31).

Szkizofréniában a központi idegrendszer kóros konnektivitása figyelhető meg. Szkizofrén páciensek MRI vizsgálata során a multimodális hálózatok esetében kevésbé hierarchizált működést és a kapcsolatok közötti növekedett távolságot találtak (32). EEG (33) és fMRI (34) vizsgálatban a hatékony kisvilág-hálózati felépítés felborulását és következményes funkcionális diszkonnektivitását számos kérgi régióban, a prefrontális, parietális és temporális lebenyben is igazolták. Lynall és munkatársai fMRI vizsgálatukban (35) a

gazdaságos működést lehetővé tevő magas klaszterezettség és kisvilág tulajdonság, valamint a magas fokszámú (azaz központi szerepű, sok kapcsolattal rendelkező) csomópontok előfordulási gyakoriságának (a skálafüggetlenség meghatározó paramétere) csökkenését és a hálózatban előforduló hibák tartósabb fennállását írták le.

A szkizofréniában észlelhető morfológiai eltérések (megnövekedett kamratérfogat, csökkent kortikális térfogat vagy vastagság, nagyobb sejtsűrűség) és a csökkent klaszterezettség egyaránt konnektivitásbeli zavarra utal.

Az információfeldolgozás során az elkülönülés és integráció egyensúlya vezet az egészséges működéshez. A modularitás mutatója utal a nagyméretű hálózatok elkülönülési, vagy szegregációs tulajdonságaira. A béta frekvenciatartományban észlelhető kóros működés jelzi a kóros modularitást a szkizofrén páciensek agyi hálózataiban. A kisvilágosság szintén a funkcionális szegregáció-integráció megfelelő arányára utaló mutató, mely szkizofrén pácienseknél szintén különbözött az egészségesekben mért értékektől, az alfa (emelkedett) és a béta (csökkent) sávban mért eltérő aktivitás (power) alapján. Az eltérő béta aktivitás jelzi a kóros modularitást a szkizofrén páciensek agyi hálózataiban (30).

Számos biológiai hálózat a környezetből vagy a rendszeren belülről érkező véletlenszerű hibákra rugalmasan reagál, ezt a tulajdonságot a rugalmasság, csoportosíthatóság vagy sérülékenység hálózati paramétereivel lehet jellemezni, mely tényezők tekintetében a szkizofrének funkcionális hálózatai a kontrollokétól eltérőnek bizonyultak.

A szinkronizációnak az információfeldolgozásban fontos szerepet tulajdonítanak. Szinkronizáció a központi idegrendszer idegsejtjeinek ritmikus vagy ismétlődő aktivitása során jön létre, vagy az egyes idegsejtek ritmikus akciós potenciál generálása, vagy az idegsejtek közötti interakciók során. Makroszkóposan, EEG görbén megfigyelhető szinkronizáció nagyszámú idegsejt egyidejű, összehangolt aktivitása esetén jön létre. Deszinkronizáció során a kisebb frekvenciájú nagyobb amplitúdójú oszcillációt nagyobb frekvenciájú, de kisebb amplitúdójú hullámok váltják fel, például vizuális percepció vagy mentális erőfeszítés, a figyelem fókuszálása során.

Szkizofréniában a szinkronizáció eltérését találták egészségesekhez képest a parietocentrális régióban bal oldalon, a jobb félteke felett nagy területen (csökkenés),

valamint a centro-parieto-okcipitális régió felett: az egészségesekben megfigyelhető jobb oldali szinkronizációs predominancia helyett csökkent aszimmetria volt megfigyelhető szkizofrén páciensek esetében, és a csökkenés mértéke a negatív tünetek súlyosságával mutatott korrelációt. (36)

Összességében a diszkonnekciós elmélet szerint a szkizofréniában jelenlévő genetikai eltérések a neuromoduláció zavarához, másodlagosan az idegfejlődés zavarához vezetnek, mely folyamatban az NMDAR szabályozásának kiemelt jelentőséget tulajdonítanak. Ez aztán hibás funkcionális összeköttetések miatt az idegsejtek közötti szinkronizáció, az észlelési és predikciós folyamatok zavarához vezet, mely a tünetek szintjén a lényeges információ kiválasztásának zavarához, kompenzatórikus mechanizmusok beindulásával hibás következtetések levonásához vezet. Ebben a folyamatban a prefrontális és dopaminerg rendszer az idegfejlődés későbbi szakaszaiban további sérüléseket szenvedhet környezeti faktorok (pl. kábítószerabúzus) következtében, melyek akár - cirkuláris oksági viszonyt feltételezve - indukálhatják is a hibás működés beindulását. (1)

4.2 „Aberrant salience” vagy kóros fontosság elmélet

Az „aberrant salience” vagy kóros fontosság elméletet Kapur 2003-ban publikálta (4). A hipotézisben Kapur felveti, hogy a kóros mértékű mezosztriális dopamin felszabadulás következtében az érintett személy irreleváns környezeti ingerek jelentőségét és motivációs hatását túlbecsüli, mely annak az érzetnek a kialakulásához vezet, hogy a világ tele van jelentős dolgokkal, vagy valamilyen szokatlan módon megváltozott (kóros jelentőségadás, derealizáció). Ezek az élmények a szkizofrénia prodromális szakaszában jellemzőek és a figyelmi funkciókat és a motivált viselkedéseket is jelentősen befolyásolják.

Állatkísérletes adatok alapján a kóros motivációs salience a ventrális sztriátum kontextustól független dopamin felszabadulásához köthető (37), mely a szubkortikális dopamin jelátvitel prefrontális kéreg és hippocampus által történő károsodott szabályozására vezethető vissza (38). Ezek az adatok összecsengenek a pszichotikus páciensek esetében talált kóros dopamin transzmisszióval, amit megemelkedett sztriális dopaminszintézis és felszabadulás jellemez. Hasonló eltérés tapasztalható prodromában, mely tovább fokozódik pszichózis kifejlődése esetén (39).

Képalkotó (fMRI) vizsgálatok (40) során jutalmazási feladatok kapcsán a mezolimbikus területeken csökkent aktivitást találtak a jutalmat előrejelző ingerek, míg fokozott választ mértek semleges ingerek prezentálása során gyógyszeres kezelésben nem részesülő első pszichotikus epizódban szenvedő páciensek esetében a kontroll csoporthoz képest. Ugyanebben a vizsgálatban mezolimbikus eltérések, valamint a pozitív és negatív tünetek között is korrelációt találtak.

A szkizofrénia salience elméletének korszerűbb változatai értelmében a kortikális és szubkortikális struktúrák interakciója során a beérkező szenzoros információ összevetésre kerül a világról alkotott korábbi modellel. A beérkező szenzoros információ akkor bír jelentőséggel, ha megkérdőjelezi az agy aktuálisan érvényben lévő világról alkotott prediktív modelljét. A beérkező szenzoros ingerek és predikciók közötti állandó eltérés a korábbi modell felülírásához, változásához vezet. Ebben a folyamatban a kórosan fokozott szubkortikális dopamin transzmisszió maladaptív változásokat idézhet elő, drasztikusan változtatva meg a világról alkotott képet, klinikai szempontból a kóros jelentőségadások, vonatkoztatások, téveszmék és hallucinációk kialakulásához vezethet (40).

4.3 A szkizofrénia fontosabb neurokémiai elméletei

4.3.1. Glutamát-elmélet

Etiológiáját és patofiziológiáját tekintve a szkizofrénia évtizedek óta intenzíven kutatott kórkép, a magyarázó elméletek jelenleg is folyamatosan változnak. A glutamát szerepének vizsgálata napjainkra már három évtizedes múltat tekint vissza, Javitt 1987-ben vetette fel először a szkizofrénia fenciklidin (PCP)-modelljét (15,41), melyben előrevetítette a glutamáterg jelátvitel meghatározó szerepét. A CPZ felfedezése kapcsán megfogalmazott dopamin hipotézishez hasonlóan, ebben az esetben is véletlen klinikai esemény, a PCP és a ketamin egészséges önkénteseken történő alkalmazása során észlelt szkizofrénia-szerű tünetek indították el a glutamáterg, elsősorban az NMDA-receptorokat érintő jelátvitel vizsgálatát. Az NMDAR antagonistákkal, ketaminnal, fenciklidinnel és dizocilpinnel (MK-801) végzett kutatások később igazolták, hogy nem csak a pozitív és

negatív tünetek, de a kognitív deficit is kifejezettebbé vált ezeknek az anyagoknak a hatására állatmodellekben (42-46).

4.3.2. Dopamin és glutamát interakció

A glutamát elmélet a dopamin hipotézis kiegészítésének tekinthető. A kórosan fokozott sztriatális dopaminerg jelátvitel (D2/3 receptorok) az akut pszichotikus állapotok, főként a pozitív tünetek kialakulásáért felelős (3), a különböző etiológiájú pszichózisok „végső közös útját” jelenti. A prefrontális régióban a dopaminerg jelátvitelben döntően D1 receptorok vesznek részt. A D1 receptorokhoz kötött jelátvitel zavara a negatív és kognitív tünetekkel áll kapcsolatban. Az elsődlegesen növekedett sztriatális dopaminerg jelátvitel (D2/3) a prefrontális kortikális területeken csökkent dopaminszintet eredményez, a tartósan csökkent dopaminszint pedig a D1-es receptorok upregulációjához vezet. Ez korábban gyógyszeresen nem kezelt szkizofrén páciensek esetében pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálattal is kimutatható, és a tartós gyógyszeres, antipszichotikus terápia hatására normalizálódik (47,48). Ugyanakkor a negatív és kognitív tünetek a jelenleg alkalmazott gyógyszeres terápiák hatására nem szűnnek meg maradéktalanul.

Különböző neuronális célpontokon ható pszichoaktív anyagok használatát követő pszichotikus állapotok a dopaminerg jelátvitellel különböző módokon állnak kapcsolatban. A kannabisz használatot követően kialakuló pszichózis esetében a kannabisz elsősorban az endogén kannabinoid receptorokon hat, ugyanakkor közvetett módon sztriatális dopamin felszabadulást idéz elő. Ezzel összhangban kannabisz használattal összefüggő első pszichotikus epizód esetén emelkedett dopamin metabolitszinteket mértek (49,50). Az amfetamin direkt dopamin felszabadító hatásán túl a sztriatális dopaminerg rendszer érzékenyítésén keresztül hónapokkal a szerhasználatot követően is emelkedett dopamin felszabadulást idézhet elő (51,52).

Korábbi feltételezések szerint a mezolimbikus rendszerben megfigyelhető fokozott dopamin felszabadulásért a prefrontális kéreg hibás szabályozó funkciója felelős, mert a prefontális kéreg glutamáterg neuronjai a sztriátum dopaminerg neuronjaira vetülve glutamáterg NMDA-receptorok közvetítésével fejtenek ki serkentő hatást. Ezt különböző vizsgálatokkal is igyekeztek alátámasztani. Többek között Kegeles és munkatársai (53)

azt találták, hogy az NMDAR antagonistá ketamin hatására egészséges személyek esetében is olyan mértékű amfetamin indukált dopamin felszabadulás alakult ki, mint amilyen szkizofrén páciensek esetében amfetamin nélkül tapasztalható. Roberts és munkatársai (54) vizsgálata szerint a ketamin hatás következtében kialakult munkamemória deficit D1 receptor agonistákkal helyreállítható. Ezek az eredmények azonban nem csak a primer prefrontális reguláció zavarát támasztják alá, hanem a dopaminerg és a glutamaterg jelátvitel együttes, egymást kiegészítő szerepére is utalnak.

A dopaminerg és glutamaterg jelátvitel közötti jelentős különbség, hogy míg a dopaminerg neuronok relatíve körülhatároltan, bizonyos struktúrákhoz köthetők (mezokortikális, mezolimbikus, nigrosztriális, tuberoinfundibuláris pályák), addig a glutamát a serkentő szinapszisok általános neurotranszmitterének tekinthető. Valamennyi piramissejt, így az összes kortikokortikális szinapszis jelátvitelében részt vesz, az agyi idegsejtek csaknem kétharmadában megtalálható (55). Generalizált előfordulását komplex hatásmechanizmusa ellensúlyozza, kötődik ionotrop-receptorokon (NMDA, AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionsav), kainát) és a metabotrop receptorok három főcsoportba sorolható nyolc altípusán is, melyek különböző intracelluláris jelátviteli utakat mediálnak.

4.3.3. Ketamin-elmélet

A glutamaterg és a dopaminerg elméletek mellett felmerült a szkizofrénia ketamin modellje is (2). A ketamin molekulát először 1962-ben szintetizálták (56), szerkezetét 1965-ben írták le, és a PCP biztonságosabb alternatívájaként kezdték alkalmazni disszociatív anesztetikumként (57). Jelenleg az orvostudományban főleg gyermekek altatásában használják (56). Felnőtteken való alkalmazását mellékhatásai (esetenként hallucinációk, delírium, élénk álmok, lebegő érzés) korlátozzák, ezek azonban 16 éves kor alatt csak ritkán fordulnak elő (58). Ugyankor érdemes megjegyezni, hogy intranazális spray formájában alkalmazva aktív metabolitjának, a hidroxinorketaminnak hangulatjavító hatása miatt a depresszió kezelésében az eddigi klinikai vizsgálatok alapján ígéretes szernek tűnik (59). Az antidepresszív hatásért a metabolit AMPA receptorokon kifejtett aktivitása felelős (60). A szkizofrénia ketamin modellje annak kapcsán merült fel, hogy bár a molekula elsősorban az NMDAR ligandja, de a D2 dopamin-receptor parciális agonistája is, valamint kismértékű affinitást mutat a 5-HT_{2A}

(szerotonin-2A) receptorhoz is (9). Ezen kívül számos más receptor ligandja is, mint például az endoplazmatikus retikulum non-opioid szigma receptorának (receptor chaperon), mely a mitokondrium kalcium jelátviteli folyamataiban, a neuroprotekción, neuroplaszticitás és a neurit kinövés szabályozásában is szerepet játszik (61); vagy agonistája a kappá opioid receptornak (62).

A ketamin-elmélet értelmében nem kizárólag a glutamát, hanem a pszichofarmakon által kiváltott egyéb jelátviteli folyamatok közösen képesek kialakítani a betegséghez hasonló képet. Azonban a modell számos limitációja között szerepel például, hogy nem endogén ligandról van szó, valamint hogy a ketamin elsősorban vizuális percepciózavarokat okoz, míg szkizofréniában gyakoribbak az akusztikus hallucinációk (2).

4.3.4.NMDAR hipofunkciós elmélet

Számos kutatási eredmény támasztja alá a szkizofréniára NMDAR hipofunkciós modelljét, beleértve farmakológiai (63), genetikai (7,64), képalkotó, posztmortem (65), rágcsálókön (66) és főemlősökön (67) végzett vizsgálatokat, valamint az idegsejtek működésének biofizikai virtuális neuronális hálózatokon való modellezését is (68). A glutamáttal kapcsolatos deficitek vizsgálatára gyakran alkalmaznak szenzoros, elsősorban akusztikus ingerprezentációt, azonban a deficitek számos agyi régióban megfigyelhetők, melyek közösen járulnak hozzá a szkizofréniában megfigyelhető kognitív funkciózavarhoz (69).

A törzsdúcokban a dopamin kibocsátás glutamát rendszerek szabályozása alatt áll. A dorzolaterális prefrontális kéregben a glutamát deficit a munkamemória romlásához, diszfunkcionális viselkedési sémák kialakulásához, és a sémák kijavításának képtelenségéhez vezet. Az inferior prefrontális kéregben a glutamát deficit kevésbé hatékony válaszgátlást eredményez, mely az impulzus kontroll zavar, az impulzív agresszió alapja lehet. A mediális temporális kéregben a tanulási folyamatok és memória zavarához vezet, a pozitív tünetekkel való megküzdést is nehezíti, azok krónikussá válásában szerepe lehet. A primer hallókéregben a glutamáterg funkciók deficitje a prozódia, a vokális intonáció felismerésének romlásához vezet, mely másodlagosan az érzelemfelismerés és szociális kogníció romlását okozza. A parietális lebeny auditív nyelvi régióinak hiperaktivitása az akusztikus verbális hallucinációk súlyosságával mutat összefüggést. A glutamáterg deficit a látókéregben is a percepció gyengülését

eredményezi, például az olvasási képesség zavara is jelentkezhet. A figyelmi funkciók általános károsodása a fenti kognitív funkciózavarok következményeként, valamint a neuronális hálózatok hibás működésének következtében alakulhat ki. (55)

Az anti-NMDAR encefalitiszek szintén az NMDA alapú modellek jelentőségét húzzák alá. Ezekben az esetekben a szkizofrénia-szerű tüneteket produkáló páciensek immunológiai kezelés hatására meggyógyulnak (10). Az azonosított antitestek és a potenciális kezelési lehetőség egy, a szkizofréniát magyarázó újabb elméletet körvonalaznak: a szkizofrénia autoimmun modelljét. Ennek validitását támasztják alá azok a teljes genom asszociációs vizsgálatok (GWAS, genom wide association studies) is, melyek a fő hisztokompatibilitási komplex régióban is azonosítottak a betegséghez kapcsolható genetikai lókuszokat (70). Azonban anti-NMDAR antitestek csak a szkizofréniával diagnosztizált páciensek igen kis részében (<1 %) vannak jelen (10).

4.4 A glutamáterg jelátvitel genetikai vonatkozásai

A szkizofrénia genetikai hátterének kutatása óriási fejlődésen ment keresztül az elmúlt évtizedekben, a kandidáns génektől az GWAS vizsgálatokon keresztül, a gén-környezet interakció népszerű területéig. A téma mélyreható ismertetése meghaladja dolgozatom kereteit, azonban a vizsgált elektrofiziológiai eltérések elméleti hátterének megértéséhez feltétlenül szükséges kérdéseket az alábbiakban összefoglalom.

A glutamáterg jelátvitel egyes elemeinek, például receptor alegységek, szabályozó fehérjék genetikai variánsainak jelentősége abban áll, hogy bár teljes magyarázattal – a többi, szkizofréniaiban érintett genetikai lókusshoz hasonlóan – nem szolgálnak a kórkép etiológiáját illetően, ugyanakkor aláhúzzák a glutamáterg diszfunkció szerepét.

Az 1990-es években egy pszichózist nagy penetranciával átörökítő skót családban a DISC1 (disrupted in schizophrenia 1, 1q42; a kódolt fehérje a citoskeletális szabályozásban játszik szerepet) géntranszlokáció felfedezésével (71) nagy reményekkel indultak meg a szkizofrénia genetikáját kutató kapcsoltsági vizsgálatok. Később egyre nagyobb számban készültek SNP (single nucleotide polymorphism) microarray, majd több ezer szkizofrén páciens és egészséges kontrollt bevonó GWAS vizsgálatok. Ezek a vizsgálatok számos genetikai variáns és pszichózis közötti kapcsolatot igazoltak, azonban nagy számuk ellenére úgy tűnik, hogy az SNP-k mindössze a szkizofrénia eseteinek 23%-át tudták magyarázni (72), ráadásul számos SNP pseudogénekhez és zink-ujj génekhez tartozik, melyek biológiai funkciója egyelőre kevésbé magyarázható (6).

Ugyanakkor figyelemreméltó, hogy az egyik legnagyobb GWAS vizsgálat során igazolt több mint 100 szkizofréniaiban szignifikáns SNP közül számos az NMDAR funkcióban és a glutamáterg szinapszisok plaszticitásában szerepet játszó génekhez kapcsolható (73). A teljesség igénye nélkül ide tartozik az NMDAR NR2A alegységét (GRIN2A) (64), a D-szerin (receptor koagonista) szintetizálását katalizáló szerin-racemázt (SRR), az AMPA receptor GluR1 alegységét, vagy több, a glutamáterg szinapszisok plaszticitásában szerepet játszó kalcium-csatornát kódoló gén, valamint az NMDAR működését közvetetten moduláló fehérjét, például a D2 dopamin-receptort (DRD2) vagy a metabotróp glutamát-receptor 3-at (GRM3) kódoló gének.

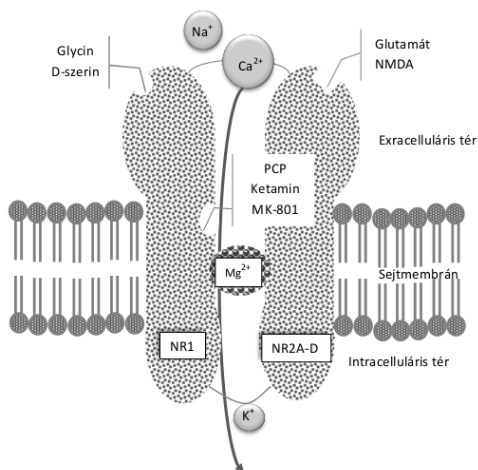
A másolszám változatok (copy number variations, CNV) vizsgálata során is számos asszociációt azonosítottak szkizofréniával, melyek között szintén több NMDA funkcióhoz kapcsolható duplikáció és deléció fordul elő (74).

A korábbi gyakori variáns–gyakori betegség, ritka variáns–gyakori betegség modellekhez képest jelenleg a multiplex genetikai eltérések közötti interakciók szerepét tartják elsődlegesnek. Ezek között jelentős számban található NMDAR funkcióhoz, vagy annak dopaminnal való kölcsönhatásával kapcsolatos genetikai eltérések (a korábban említetteken kívül CACNA1C, NRG1, ErbB4, G72 (=DAOA), DISC1, DTNBP1, GRM5 stb.) (73).

A primer genetikai eltérések értelmében egy elsődleges szinaptikus abnormalitás tételezhető fel, ahol az NMDAR alulműködése, vagy működési zavara miatt a szinaptikus plaszticitásban, a dendritikus tüskék formálódásában, a dendritfák normál kialakulásában (75) és az axonmyelinizációban is zavar keletkezik (76). A szkizofréniában konzekvensen igazolt fehérállományi eltérések ennek következtében, szekunder módon lépnek fel (77).

4.5 A glutamáterg jelátvitel molekuláris biológiai vonatkozásai

Az NMDA-receptorok ligand és feszültségfüggő ionotrop glutamáterg receptorok. Sematikus felépítésüket az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra.

Az NMDA-receptorok sematikus felépítése, ligandkötő helyei (saját ábra)

Az NMDA receptorok a glutamát ionotrop receptorai, melyek nemszelektív kationcsatornaként működnek, azonban a csatorna feszültségfüggő, működése során depolarizáció szükséges ahhoz, hogy az ionáramot blokkoló magnézium- és cinkionok kötőhelyükről elmozduljanak, ezáltal utat engedve a befelé áramló nátrium- és kalcium-, valamint a sejtből kifelé áramló káliumionoknak. Az excitátoros posztszinaptikus potenciál (EPSP) az NMDA-receptor aktiváció hatására megnövekvő intracelluláris Ca^{2+} koncentráció hatására jön létre (78). Tekintettel arra, hogy az ioncsatorna csak több, együttesen jelenlévő faktor hatására válik áteresztővé, egyfajta molekuláris koincidencia detektorként működik. Az NMDA-receptornak ezek a tulajdonságai teszik alkalmassá a hosszú távú potenciózást (long term potentiation) és a szinaptikus plaszticitás folyamataiban való részvételre (79).

Az NMDA-receptorok kalciumárama kiemelten fontos a szinaptikus plaszticitásban, az idegsejtek tanulási és memóriafolyamataiban. A feszültségfüggő csatorna nyitásához két ligand, a glutamát és glicin/ D-szerin együttes bekötése szükséges. Felépítését tekintve az NMDA-receptor heterotetramer, két obligát NR1 alegységből és két szabadon kombinálható NR2 alegységből épül fel. Az NR1 alegység ligandja a szerin és glicin, míg az NR2 A vagy B alegység ligandja a glutamát. Az NR3 alegységek szintén glicint kötnek, így az ilyen alegységet tartalmazó receptorok gátló hatást váltanak ki (80).

A metabotróp glutamát receptorok I. csoportjának receptorai, a mGluR1 és 5, posztszinaptikus lokalizációban találhatóak, és az NMDA receptor aktivitást fokozzák, a posztszinaptikus gátló potenciált (IPSP) növelik, gátolják a glutamát felszabadulást és modulálják a feszültségfüggő kalcium-csatorna működését, így több irányból szabályozzák a jelátviteli folyamatokat.

A II. csoport: mGluR2 és 3 és a III. csoport: mGlu4, 6 és 7 egyaránt $G_{i/o}$ fehérje, főként preszinaptikus lokalizációban találhatóak, az NMDAR aktivitást, ezáltal az excitotoxicitás kockázatát csökkentik. Hatásukat a preszinaptikus potenciálok csökkentésén keresztül, a preszinaptikus glutamát felszabadulás gátlásával, nem pedig a posztszinaptikus membránon hatva fejtik ki (55,81).

A glutamáterg jelátvitel szempontjából nemcsak a receptorok, hanem maga a glutamát, valamint prekürzora, a glutamin is igen fontos faktor. Marsman (82), mágneses

rezonancia spektroszkópiát alkalmazó, a glutamin koncentrációjára vonatkozó vizsgálatok metaanalízisében az összes prefrontális glutamát csökkenése mellett emelkedett glutamin szinteket talált szkizofréniában. Azonban, ha a különböző kutatási eredményeket a szkizofrénia korai és késői fázisai szerint szétválogatták, a két csoportban egymással ellentétes eredményeket kaptak. A szkizofrénia korai szakaszában lévő páciensek esetében jelentősen emelkedett, míg a késői fázisban lévő, krónikus páciensek esetében csökkent prefrontális glutamin szintet találtak. Ebből a szkizofrénia korai szakaszában megnövekedett glutamáterg aktivitásra, míg a késő szakaszban a glutamáterg aktivitás csökkenésére lehet következtetni (82).

Ezzel az eredménnyel állíthatóak párhuzamba a ketamin hatását vizsgáló kutatások eredményei is: az egyszeri, kis dózisú ketamin alkalmazása prefrontális hiperaktivációt okoz, míg a tartós PCP abúzus csökkent prefrontális aktivitáshoz vezet (83,84).

Kisdózisú ketamin alkalmazását követően egészséges kontrollokban és pszichózisra magas kockázatú személyek, korai pszichózisban szenvedő páciensek esetén is megnövekedett funkcionális konnektivitást, míg krónikus szkizofrén páciensek esetén csökkent konnektivitást találtak (85). Hasonlóan, rágcslók vizsgálata során NMDAR antagonisták egyszeri dózisa a frontális régiók aktivitását növeli, míg ismételt adagolása csökkenti azt (86).

Ezen adatok alapján úgy tűnik, hogy csak az NMDAR antagonisták rövid hatása idézi elő a szkizofrénia NMDAR alulműködésnek megfelelő képet (csökkent piramis sejt gátlás és kortikális hiperaktivitás). Catts és munkatársai (65) ennek értelmében új NMDAR hipofunkciós modellt vezetnek be: a szkizofrénia korai szakaszában az NMDAR deficit elsősorban az interneuronokat érintheti (NR2A és/vagy NR2C alegység), mely a csökkent aktivitáson keresztül a piramis sejtek csökkent gátlásához, azaz fokozott excitációjához vezet. Ez kompenzatórikusan az NMDA receptorok expressziójának csökkenéséhez vezet a piramissejteken (NR1) a betegség progressziója során, ezzel párhuzamosan a glutamát koncentrációja is emelkedik, ami állandó alacsony mértékű, de kumulatív excitotoxicitáshoz vezethet.

4.6 Az eltérési negativitás, mint a glutamát-elmélet elektrofiziológiai korrelátuma. Predikciós hiba

Az idegrendszer működését prediktív, vagyis előrejelző szerkezetként felfogó újabb elméletek értelmében az agy működése során a beérkező szenzoros ingerek alapján azok várható következményeinek előrejelzésére és szabályszerűségeinek megtanulására, és közben a predikciós hiba minimalizálására törekszik. Ehhez szinaptikus plaszticitásra van szükség, hogy az idegrendszer a felülről (frontális kéreg) jövő predikciókat az alulról (szenzórium) érkező információkhoz legyen képes igazítani.

A MMN (mismatch negativity), vagy eltérési negativitás, a kiváltott válasz potenciál egyik komponense, ami deviáns, nem várt inger megjelenésekor jön létre. Tipikusan akkor alakul ki, amikor rendszeresen ismétlődő ingerek sorozatát alkalmanként valamilyen módon különböző, nem várt, ritka stimulus szakítja meg (87).

A MMN paradigmák esetében a standard, repetitív ingerek a szabályos szenzoros ingerkörnyezet modelljét alakítják ki, ahol az ismételten megjelenő standard inger a szabályt megerősíti. A MMN paradigmák a klasszikus oddball paradigmától annyiban különböznek, hogy az ingerprezentáció a figyelmi fókuszon kívül történik. Amennyiben a beérkező deviáns inger a szabályt megkérdőjelezi, azaz a predikció nem egyezik a bejövő ingerrel és predikciós hiba jön létre, a predikciós modell frissítése szükséges. A MMN-t a predikciós hiba elektrofiziológiai korrelátumának tartják (11,88), melynek következtében a kiváltott válasz görbén eltérés jelentkezik 100-200 ms-mal a nem várt inger megjelenése után.

Úgy tűnik a MMN egy olyan agyi mechanizmus termékeként jön létre, melynek során a környezeti reprezentációk folyamatos frissítése történik az aktuális környezeti ingerek alapján (89,90). Az is feltételezhető, hogy a szenzoros munkamemória frissítési folyamat előfordulása a frontális működésben elsőbbséget élvez, és a figyelem azonnal a megváltozott ingerre irányul, melyre a MMN-t kísérő P3a válasz (frontális régiókban pozitív kitérésű, az ingerbemutatást 250-280 ms-mal követően megfigyelhető kiváltott válasz az EEG görbén) utal (91,92). Ennek értelmében a MMN a figyelmet nem igénylő változás detekciójához, míg a P3a az azt követően létrejött figyelemváltáshoz kapcsolható.

A predikciós hiba jelzésének erőssége összefüggést mutat az elvárt inger szabályosságával, amplitúdója nagyobb és látenciája rövidebb a növekvő deviancia mértékével arányban (93).

Szkizofréniában az eltérési negativitás amplitúdója egészséges személyekhez képest kisebb (23). Nem tisztázott kérdés, hogy szkizofrén páciensek esetén a MMN amplitúdó csökkenésének hátterében a standard ingerekre adott nagyobb válasz (károsodott adaptáció), a deviáns ingerekre adott csökkent válasz (károsodott deviancia detekció) vagy a két eltérés együttesen áll. Ugyanakkor az MMN amplitúdó nagysága a klinikai, kognitív és pszichoszociális funkciókkal, valamint a kezelésre adott kedvező válasszal is összefüggést mutat (94), így rehabilitációs, terápiás szempontból a két jelenség elkülönítésének jelentősége lehet.

Egészséges kontrollok esetében a MMN nagysága nő, ha az ingerek fizikai paramétereinek (pl. hangmagasság) különbségét növeljük, vagy a deviáns inger előfordulási gyakoriságát csökkentjük. Mindkét változtatás a deviancia detekció növekedését eredményezi (95). Szkizofrén páciensek esetében is igaz ez az összefüggés, azonban az egészségesekhez képest sokkal korábban ér el egy platósíntet, melyet követően már nem növekszik a különbség, így igen nagymértékű eltérés esetén is csak a közepes eltéréseknek megfelelő MMN válasz detektálható (11).

A leírt jelenség értelmében feltételezhető, hogy a szkizofrén páciensek esetében sokkal gyakrabban fordul elő, hogy jóval korábban észlelnek maximális különbséget, azaz kevésbé releváns ingerek is figyelemfelkeltőek lehetnek számukra (kóros jelentőségadás), mely figyelemzavarhoz és egyéb kognitív funkciók zavarához is vezethet (11,95). A korábban bemutatott „aberrant salience”, kóros fontosság elmélet szerint a szkizofrén páciensek számára nehézséget jelent az irreleváns információ figyelmen kívül hagyása, ezáltal lényegtelen részleteket is nagy jelentőséggel ruháznak fel (4,96). Így az elsődleges jelfeldolgozás szintjén megfigyelhető túlzottan precíz predikciós hiba detekció következtében másodlagos jelenséggént a gondolkodás magasabb szintjén túlértékelt eszmék, téveszmék alakulnak ki (4,8,40). Nelson és munkatársai (97) és Todd és munkatársai (11) szerint a szkizofréniában észlelhető „aberrant salience” elektrofiziológiai alapjának a csökkent eltérési negativitás válasz tekinthető.

A másik lehetőség, hogy a MMN amplitúdó abszolút, egészségesekre jellemző nagysága a megfelelően működő figyelmi rendszer elektrofiziológiai korrelátuma. A szkizofréniában mért, potenciálisan új és fontos információ hatására létrejövő csökkent aktiváció a negatív tünetek, mint például az anhedonia vagy a szociális visszahúzódas magyarázata lehet (11,98).

Számos elektrofiziológiai vizsgálat igazolta, hogy az NMDA receptor antagonistá hatású szerek, mint a ketamin (67,99), etanol (100) vagy a MK-801 (101), melyek szkizofrénia tüneteire hasonló képet idéznek elő egészségesekben, szintén csökkentik az eltérési negativitás nagyságát. A fenti eredmények alapján összességében az eltérési negativitásra a glutamáterg jelátvitel zavart modellező potenciális biomarkerként tekintenek (102).

4.7 Az eltérési negativitás alkalmazhatósága pszichózis előrejelzésében

Abban az esetben, ha a pszichotikus állapotok kezelés nélküli időtartamát sikerül lerövidíteni, akkor még nem következnek be irreverzibilis patológiai változások a központi idegrendszerben, ezáltal a páciensek sokkal jobb funkcionális kimenetelre számíthatnak (103,104). A korai intervenciók enyhíthetik a pszichózis kialakulására nagy kockázatú csoportba tartozó személyek tüneteit, késleltethetik, vagy megelőzhetik a szkizofréniába történő átmenetet. Összességében a szkizofrénia esetében bizonyos pszichopatológiai változások évekkal a diagnózis megszületése előtt kezdődnek (105,106). Már a prodróma periódusában jelentkeznek nyilvánvaló kognitív és funkcionális károsodások (107), ezért rendkívül sürgető olyan biomarkerek azonosítása, melyek a patofiziológiai folyamatok megértésében, a pszichotikus állapot kialakulásának előrejelzésében, valamint a kezelés hatékonyságának mérésében és előrejelzésében is támpontot nyújthatnak (108). Friss kutatások alapján elképzelhető, hogy az eltérési negativitás alkalmas lehet erre (109).

Az akusztikus eltérési negativitás csökkenését számos, szkizofrén pácienseket vizsgáló kutatásban megerősítették (23,105). A MMN nemcsak az elektrofiziológiai, de a szkizofrénia vizsgálatoknak is az egyik legrobosztusabb, jól reprodukálható eltérése, mely miatt felmerült, hogy a betegség biomarkere lehet. Csökkent eltérési negativitás igazolható tartós gyógyszeres kezelésben részesülő és kezeletlen páciensek esetében, mind a szkizofrénia korai, mind pedig krónikus szakaszában. Fontos eredménynek

tekinthető, hogy csökkent akusztikus MMN választ mértek a páciensek első pszichotikus epizódja alatt, valamint pszichózis kialakulására nagy kockázatú személyek csoportjában is (110-112). Longitudinális elektrofiziológiai vizsgálatok során azt találták, hogy a MMN hasznos lehet a pszichózis kialakulásának előrejelzésében. Azon személyekben, akiknél a követés során szkizofrénia alakult ki, a vizsgálat kezdetén is szignifikánsan kisebb eltérési potenciált mértek azokhoz a személyekhez képest, akiknél a konverzió nem következett be. (105,113-115).

Nem eldöntött kérdés, hogy a csökkent MMN a szkizofréniára jellemző állandó (trait marker) vagy a pszichotikus állapot (state marker) sajátossága. Számos vizsgálat adatai alapján az ingerprezentálás időtartamának változtatását alkalmazó (időtartam deviáns) paradigmák esetén az akusztikus MMN csökkenését a szkizofrénia állandó jellegzetességének tartják, míg a frekvencia vagy hangmagasság tekintetében eltérő ingerprezentációt használó paradigmák esetében állapotfüggő eltérésnek (116,117). A frekvencia deviánsok esetében a betegség előrehaladtával észlelhető progresszív MMN amplitúdó csökkenést elsősorban a szürkeállomány általános fogyásának tulajdonítják, melynek a hosszútávon alulműködő NMDA-receptor rendszerhez köze lehet (118).

Növekvő mennyiségű adat támasztja alá, hogy a hang-időtartamban bekövetkező változást alkalmazó paradigmák alatt mért csökkent MMN amplitúdó jelenti a leginkább figyelmeztető eltérést a pszichózis kialakulására nagy kockázatú betegek csoportjában (105,110,115), és akár becslést is adhat a pszichózis kialakulásáig várható időtartamról (105). A kiinduláshoz képest minél nagyobb a MMN deficit mértéke, annál nagyobb a pszichózis kialakulásának kockázata (119), valamint a betegség következtében kialakuló funkciókárosodás nagysága (120). Mindezek ismeretében fontos megemlíteni, hogy a MMN változása sokkal inkább alkalmazható a betegség progressziójának és az azzal kapcsolatos kvantitatív (milyen hamar, mekkora valószínűséggel várható pszichotikus állapot kialakulása, egyéni változások mérése alapján) kérdéseknek a megválaszolására, mint a szkizofrénia diagnózisának felállítására.

Ugyanakkor fontos említést tenni a MMN amplitúdó csökkenés szkizofréniára specifikus tulajdonságáról. Bipoláris zavarban nem található a szkizofréniához hasonló MMN amplitúdó csökkenés abban az esetben sem, ha a páciensek ugyanolyan súlyos pszichotikus tünetekkel rendelkeznek, vagy tartós antipszichotikum kezelésben

részesülnek. A szkizofréniához hasonló súlyosságú kognitív deficittel élő, Alzheimer-kóros páciensekben szintén nem figyelhető meg a MMN amplitúdó csökkenése (121).

Összességében valószínűsíthető, hogy a MMN nem magához a pszichózishoz köthető, hanem a kognitív károsodással is járó szkizofrénia betegség kontextusában értelmezhető. Így elképzelhető, hogy NMDA-receptoron ható, Alzheimer-kórban hatékony farmakonok a szkizofrénia részjelenségeként kialakuló kognitív károsodást is képesek lehetnek csökkenteni (memantin, amantadin) (122).

A MMN további lehetséges alkalmazási területe a gyógyszeres terápia hatékonyságának követése. Zhou és munkatársai aripiprazol 8 hetes alkalmazása során azt találták, hogy a klinikai tünetek javulása együtt járt az MMN amplitúdó növekedésével a vizsgálat során (123).

4.8 Az érzelemfeldolgozás neurobiológiai vonatkozásai

Az érzelem fogalmán egy külső vagy belső hatásra létrejövő, passzív, belső élményt értünk, ami a különböző ingerekhez való viszonyulás jelölését szolgálja. Képes akár azonnali változást okozni a korábbi gondolatokban, cselekményekben, és megjelenésével megváltozott irányt adni a viselkedésnek (124).

Az érzelmek olyan affektív mentális állapotoknak tekinthetők, mely megkülönböztethető a kognitív és akarati élet tudatállapotától. Az érzelmeket magunknak vagy másoknak tulajdonítjuk, és felismerésük hozzásegít ahhoz, hogy saját magunk vagy mások viselkedését magyarázni, vagy előrejelezni tudjuk. Az érzelemfelismerésben az arckifejezések kiemelt jelentőséggel bírnak. Az alapérzelmek arckifejezései univerzálisan, az egész emberiség számára egységesen értelmezhetően kódoltak. Ahhoz, hogy a helyzetet megfelelően értékeljük, adekvát reakciót adjunk, a másik arcán látható, vagy viselkedéséből kikövetkeztethető érzelmek felismerése és azonosítása a legelső lépcső. Ezt követően képesek vagyunk jelentést tulajdonítani az azonosított érzelemnek, végül viselkedésünket ennek megfelelően irányítani (124).

Az érzelemfeldolgozás a szociális kogníció egyik meghatározó összetevője, szkizofréniában a szociális kogníció, az érzelemfelismerés és szabályozás is károsodott.

Az érzelemfeldolgozás elektrofiziológiai vizsgálatához fontos megemlíteni azokat a központi idegrendszeri struktúrákat, melyek funkciót látnak el annak során.

Az érzelemfeldolgozás során szerepet játszó központi idegrendszeri struktúrák közül kiemelendő az amygdala szerepe, melyet legkorábban a félelmi reakcióval hoztak összefüggésbe. Jelenlegi ismereteink szerint elsősorban az inger fontossága miatti arousal reakció kialakításában jelentős (125). A kognitív folyamatokra a szenzoros érzékelés ingerküszöbének szabályozásán keresztül lehet hatással.

Szkizofréniában az amygdala kóros aktivációja figyelhető meg. Taylor és munkatársai (125) fMRI adatokat feldolgozó metanalízise szerint az érzelmi tartalmú és semleges ingerek között csökkent különbség egyrészt az amygdala általános túlaktiváltságát tükrözheti, mely egybeesik a szkizofréria „aberrant salience” elméletével, amikor nem jelentős inger is olyan idegrendszeri választ vált ki, mintha fontos lenne (126,127). A

másik megközelítés szerint szkizofréniában a fontos érzelmi ingerek is csökkent válaszkészséget eredményeznek, így mind a semleges, mind az érzelmeket kifejező arcok esetén csökkent aktivitás mérhető.

Az insula multimodális szenzoros agyi régió, aktivációját többek között felidézett, vagy elképzelt érzelmi állapot váltja ki (128). A nem várt, fenyegető ingerekre adott szenzomotoros válasz koordinálásában (129) és kognitív feladatok végzése során találták jelentősnek (130).

A limbikus rendszerhez tartozó anterior cingulum (anterior cingulate cortex, ACC) anatómiai összeköttetései révén a stimulus viselkedéses relevanciájának kódolásában jelentős, befolyásolja az autonóm és motoros válasz kialakulását is (131). Az érzelmi állapotok szabályozása érdekében integrálja a vegetatív, az érzelmi és a figyelmi információkat az aktuálisan zajló érzelmi és kognitív célokkal, ezáltal szerepet játszik a megfelelő válaszreakció kialakításában, a végrehajtás monitorozásban. Amennyiben az aktuálisan zajló és a megfelelő aktivitás különbözik, az anterior cingulum visszajelzést ad a prefrontális kortex felé a viselkedés megváltoztatása érdekében. Az ACC-t strukturális (132,133), posztmortem (134) és funkcionális vizsgálatok (135) egyaránt érintettnek találták szkizofréniában.

A dorzomediális-prefrontális kéreg (dmPFC) elsősorban nem az explicit érzelemfeldolgozásban, hanem a komplex szociális kogníciót igénylő feladatokban, mint szociális következtetések vagy vonatkoztatások, magasabb rendű érzelmi döntések és értékelések meghozatalában játszik fontos szerepet és szkizofréniában jól ismert kóros működése (135,136).

Az orbitofrontális kéreg anatómiai összeköttetései a különböző forrásokból származó szenzoros információk integrálására, a szenzoros és egyéb kognitív feldolgozási folyamatok modulálására visszacsatolási kapcsolatokon keresztül, valamint a motoros és vegetatív funkciók befolyásolására nyújtanak lehetőséget. Fontos szerepet játszik az ingerek érzelmi és motivációs tulajdonságainak megítélésében (137,138).

4.9 Az érzelemfeldolgozás elektrofiziológiai vizsgálata

A legtöbb érzelemfeldolgozással foglalkozó elektrofiziológiai vizsgálat során érzelmeket kifejező arcokat használtak, mely felveti annak a lehetőségét, hogy a kapott eredmények az arcfelismerésre specifikus eltérések voltak. Az érzelemfeldolgozás vizsgálatai között a korai kiváltott válasz vizsgálatok meglehetősen jól ismertek (139), azonban a kiváltott válasz késői komponenseivel (pl. N800) és szinkronizációs eltérésekkel csupán néhány vizsgálat foglalkozott korábban (140). A béta-szinkronizáció (12-30 Hz) jelentőségét a központi idegrendszer számos funkciója kapcsán leírták, összefüggésbe hozható a figyelmi, percepciós és kognitív folyamatokkal (141). Uhlhaas és munkatársai (142) elmélete szerint a béta-oszcilláció az inger újdonságának és jelentőségének kiemelésében, valamint a figyelem mozgósításában játszik szerepet. Korábbi eredmények arra utalnak, hogy magas frekvenciájú béta oszcillációk fontos szerepet játszanak a magasabb szintű információfeldolgozásban a távolabbi struktúrákkal való kölcsönhatás kialakításán keresztül, mivel a béta szinkronizáció kevésbé érzékeny a hosszú távú vezetési késleltetésre, mint a magasabb frekvenciájú gamma oszcilláció (143). Az érzelemfeldolgozás tudatos, kognitív része a magasabb szintű információfeldolgozás részét képezi.

Munkacsoportunk (144) korábbi vizsgálata során szkizofrén páciensek károsodott érzelemfeldolgozását ERSP (Event Related Spectral Perturbation) módszerével vizsgálta.

Az ERSP az alapvonalis spektrális teljesítmény relatív eltérését méri, mely lehetővé teszi a különböző frekvenciatartományok jelerősségének időbeli változásának tanulmányozását. Az egyszerű kiváltott válasz (ERP) esetén a mért változás időfüggő, és az ingerhez szorosan kapcsolódik, ami jelentősen különbözik az időben elhúzódóan megjelenő indukált aktivitástól (145). Ez azért fontos, mert a kiváltott válaszoktól eltérően, az indukált aktivitás nem az inger által meghatározott, rövid időszávhoz kötött, ezért nem kell attól tartani, hogy ha az idegrendszeri válasz az ingerekhez időben nem kellően illesztett, az esetleg jelentős indukált oszcilláció, aktivitás kiátlagolódik a kiváltott potenciálok feldolgozása során, és rosszul, vagy egyáltalán nem jelenik meg az ERP görbéken. Tekintettel arra, hogy az érzelemfeldolgozásban egymástól távoli neuronális struktúrák vesznek részt, és a folyamat komplex, időben elhúzódó, a fentiek ismerete kiemelt jelentőséggel bír, és indokolja az ERSP alkalmazását ERP helyett.

Kevés vizsgálat foglalkozott az agyi oszcillációk és az érzelemfeldolgozás kapcsolatával pszichiátriai kórképekben. Korábbi, egészségeseken végzett vizsgálatok eredményei alapján az érzelemfeldolgozás, érzelmi tartalmú képek prezentálása során deszinkronizáció tapasztalható a béta (12-30 Hz), különösen az alacsony béta (12-16 Hz) hullámtartományban (146,147). Merkl (148) munkacsoportja a béta sáv nagyobb mértékű deszinkronizációját találta negatív érzelmi stimulusra olyan depressziós páciensek esetében, akik érzelmi átélést, empátiát mutattak, mint akik egyáltalán nem voltak empátikusak. A fenti eredmények alapján tehát feltételezhetjük, hogy az érzelemfeldolgozás általánosságban összefüggést mutat az alacsony béta oszcillációkkal, de igen keveset tudunk az érzelemfeldolgozás és az agyi oszcillációk összefüggéseiről szkizofréniában. Aftanas és munkatársai (116) csökkent inger-kiváltott szinkronizációt talált a bal agyfélteke felett alexitímiás pácienseknél egészséges kontrollokhoz képest, érzelmi tartalmú képek prezentálása során (146). Uhlhaas elmélete szerint az idegi oszcillációk kóros fejlődése serdülőkor során szkizofréniában károsodott idegi aktiválhatóságot és károsodott időbeli kódolást okoz, és ez vezet további neurokognitív diszfunkciókhoz, mint például az arckifejezések felismerésének és az érzelemfeldolgozás zavara (142).

5. Célkitűzések

5.1 I. vizsgálat – vizuális eltérési negativitás vizsgálata szkizofréniában

Az eltérési negativitás Naatanen nevéhez köthető, vizsgálatára klasszikusan az akusztikus modalitást alkalmazzák (89), de napjainkra egyre több információ áll rendelkezésre az automatikus predikciók működésének szerepéről a vizuális modalításban is. (149,150). A szkizofréniában MMN vizsgálatainak túlnyomó részében akusztikus ingereket alkalmaztak (151-154), nagyon kevés klinikai kutatás során használtak vizuális ingerprezentációt (149,155).

Az értekezés alapjául szolgáló közlemény megjelenése előtt összesen három vizsgálat számolt be a vizuális eltérési negativitás zavaráról szkizofréniában (156-158). Ezekben a vizsgálatokban a vizuális ingerek összetettebb változásait alkalmazták, mint a mozgásirány változás (158), vagy érzelmi arckifejezések változása (156). Bár számos korábbi vizsgálat igazolta a szkizofréniában az arckifejezések feldolgozásának (155,159) és a mozgás észlelésnek zavarát is (160,161), felmerült annak a lehetősége, hogy az észlelt különbségek, vagyis a csökkent vizuális MMN válasz, háttérben - legalábbis részben - egy általánosabb vizuális károsodás áll. Számos vizsgálat igazolta a vizuális percepció zavarait szkizofréniában (162), beleértve a korai vizuális jelfeldolgozás károsodását (163,164).

Vizsgálatunk elsődleges célja a predikciós kódolás zavarának a vizuális jelfeldolgozás alacsonyabb szintjein való tanulmányozása volt szkizofréniában. Korábbi, egészségesekkel végzett kutatások alapján az orientációs változások alkalmasak vizuális MMN válasz kiváltására (165-169), így annak érdekében, hogy a feldolgozás elemi jelenségei szintjén vizsgáljuk az eltérési negativitást, Gábor-foltok orientációjának megváltoztatását használtuk kakukktojás paradigmaként.

Hipotézisünk az volt, hogy a ritka orientációs változásokra adott mismatch válasz szkizofrén páciensek esetében kisebb lesz a kontroll személyekéhez képest.

Korábbi akusztikus MMN vizsgálatokban azt találták, hogy az MMN válasz csökkenése korrelációt mutat a szkizofrén páciensek pszichoszociális funkcionalitásával (GAF

pontszám) (170). Urban és munkatársai (156) az alacsonyabb funkcionalitás, Csukly és munkatársai (154) pedig az érzelemfelismerés zavara és a vizuális MMN csökkenés között talált összefüggést (156,158). Az orientációs vizuális ingerek által kiváltott MMN és annak klinikai relevanciája közötti összefüggés vizsgálata céljából néhány klinikai változóval (pszichoszociális funkcionalitás szintje, a szkizofrénia pozitív, negatív és általános tüneteinek súlyossága, gyógyszerdózis, betegség kezdete óta eltelt idő) való korrelációt is számoltunk.

Az eltérési negativitás vizsgálata során a következő kérdések megválaszolását tűztük ki célul.

1. Megfigyelhető-e eltérés az elemi vizuális (térbeli orientációs) változásokra adott eltérési negativitás nagyságában szkizofrén páciensek és a kontroll személyek között?
2. Összefüggést mutat-e az eltérési negativitás feltételezett csökkenésének mértéke a szkizofrénia tüneti súlyosságával és a páciensek pszichoszociális funkcionalitásával?

5.2 II. vizsgálat – érzelemfeldolgozás vizsgálata szkizofréniaiban

A szociális információ felismerése és az érzelemfeldolgozás ismertén károsodott szkizofréniaiban (12,171). Az érzelemfeldolgozást vizsgáló korábbi elektrofiziológiai vizsgálatok szkizofrén páciensek körében többnyire érzelmi arckifejezések felismerésén alapultak, ami felveti a lehetőségét, hogy az eredmények arcfelismerésre specifikusak (124). Ismereteink szerint két vizsgálatban alkalmazták szkizofréniaiban az érzelemfeldolgozás elektrofiziológiai vizsgálatában az IAPS (International Affective Picture Set, nemzetközi affektív képösszeállítás) képtárat. Az első ilyen kiváltott válasz (ERP) vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a vizuális percepció korai szakaszai károsodottak szkizofréniaiban, bár a vizsgálati elrendezés hiányosságai (alacsony elemszám, kizárólag férfi résztvevők, szignifikáns különbség a vizsgálati csoportok iskolázottságában) jelentősen korlátozzák az eredmények általánosíthatóságát (172). A másik vizsgálat az érzelemfeldolgozást válaszgátlást alkalmazó paradigmával, szintén kiváltott válaszok regisztrálásával vizsgálta, és kontroll személyek esetében a korai fázisban a negatív és a semleges ingerek között eltérést talált, mely a szkizofrén páciensek

között nem volt észlelhető. Ebben a vizsgálatban is különbözött a két csoport iskolázottsága és főként férfiak kerültek bevonásra (173).

A dolgozatban bemutatott kutatás során elsőként vizsgáltunk indukált és kiváltott béta-oszcillációt szkizofrén páciensek esetében érzelemfeldolgozás során. A szkizofréniában leírt érzelemfeldolgozási zavar alapján a páciensek esetében csökkent béta-deszinkronizációt vártunk az egészséges személyekhez képest. További hipotézisünk volt, hogy a feltételezett eltérés a szkizofrénia tüneti súlyosságával és a páciensek pszichoszociális funkcionalitásával is összefüggést mutat.

Az érzelemfeldolgozás vizsgálata során a következő kérdések megválaszolását tűztük ki célul.

1. Megfigyelhető-e eltérés érzelmi tartalmú képek prezentálása során a béta-deszinkronizáció mértékében szkizofrén páciensek és kontroll személyek között?
2. Összefüggést mutat-e a feltételezett eltérés a szkizofrénia tüneti súlyosságával és a páciensek pszichoszociális funkcionalitásával?

6. Módszer

6.1 Etikai engedély

A vizsgálat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával zajlott. A résztvevők a vizsgálatokat megelőzően írásos beleegyező nyilatkozatot tettek. A kutatás kivitelezése teljes mértékben a Helsinki Nyilatkozatban foglaltaknak megfelelően történt.

6.2 Vizsgálati minta

A dolgozatban bemutatott vizsgálatok egy nagyobb klinikai kutatás keretében zajlottak. A vizsgálati személyek egy több feladtból álló EEG vizsgálatban, fMRI vizsgálatban és offline (döntően szociális kognícióra vonatkozó) vizsgálatban vettek részt, valamint a PANSS tünetbecslő skála és a demográfiai adatok felvétele egy további ülésben történt.

A bevont 32 szkizofrén páciens és 30 kontroll személy közül technikai okok – a regisztrátum minősége – miatt 28 szkizofrén páciens és 27 egészséges kontroll EEG adatait használtuk fel a dolgozatban bemutatott elemzések során.

A résztvevők döntő része jobbkezes volt, egy balkezes és egy ambidexter páciens és két balkezes kontroll személy kivételével. Minden résztvevő vízusa normál, vagy szemüveg illetve kontaktlencse segítségével normálra korrigált volt. A vizsgálat kizárási kritériumai között szerepelt bármilyen súlyos központi idegrendszeri betegség (pl. stroke, tumor, sclerosis multiplex), mentális retardáció, epilepszia, kábítószer vagy alkoholfüggőség, ill. ezek abúzusa a vizsgálatot megelőző három hónapban, valamint az anamnézisben szereplő fejsérülés 10 percnél hosszabb eszméletvesztéssel. Az egészséges kontrollok esetén a fentiekén kívül bármilyen pszichiátriai betegség az anamnézisben, valamint pszichotikus megbetegedés az elsőfokú rokonok körében jelentettek további kizárási kritériumot. Ezen kívül, amennyiben a kontroll személyek Derogatis féle SCL-90R (Symptom Checklist – 90R) kérdőívén (174) elért általános tüneti súlyosság mutatója meghaladta a magyarországi mintán korábban meghatározott (175) határértéket (>114), a vizsgálatban nem vehettek részt. A kontroll személyek közül senki nem került kizárási e kritérium miatt. A résztvevő páciensek csoportja nemi megoszlás (16 férfi és 12 nő),

átlagéletkor ($37,7 \pm 8,4$ év) és iskolázottság tekintetében nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoporttól (15 férfi, 12 nő, átlagéletkor $38,2 \pm 10,6$ év). (2. táblázat)

A páciensek a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának betegei közül kerültek beválogatásra, mind a fekvőbeteg- (14 fő), mind a járóbetegellátó (14 fő) részlegekről. A páciensek megfeleltek a szkizofrénia diagnosztikus kritériumainak. Tekintettel arra, hogy a vizsgálat 2012-ben kezdődött, a beválogatáshoz a DSM-IV-TR (176) első tengely betegségeinek diagnosztikus kritériumait használtuk. A pszichiátriai tünetek súlyosságának regisztrálására a PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) tünetbecslő skálát (177) használtuk, melyet az eszköz használatára kiképzett és abban járatos pszichiáter vett fel a páciensekkel. A vizsgálat ideje alatt (etikai okok miatt) a páciensek nem hagyták abba regulárisan szedett gyógyszereik szedését, valamennyien antipszichotikum kezelésben részesültek. Az átlagos chlorpromazin ekvivalens (178) dózis 731 mg/nap volt ($SD = 322$ mg). A páciensek közül 11-en benzodiazepint is szedtek, az átlagos clonazepam ekvivalens dózis $0,7$ mg/nap volt ($SD = 1,1$ mg). A pszichoszociális működés színvonalát a PSP (Personal and Social Performance) skála (179) segítségével mértük. A két csoport demográfiai adatai, valamint a szkizofrén páciensek főbb klinikai jellemzői a 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat

A résztvevők demográfiai adata és a szkizofrén páciensek főbb klinikai jellemzői.

	Szkizofrén páciensek átlag (szórás)	Egészséges kontrollok átlag (szórás)	Statisztikai próba	p érték
Nem (fi/nő, fő)	16 / 12	15 / 12	Chi ² = 0,07	n.s.
Kor (év)	37,71 (8,42)	38,21 (10,59)	t= 0,84	n.s.
Iskolai végzettség *	2,86	3,18	F=1,65	n.s.
Betegség kezdete óta eltelt idő (év)	11,7 (7,23)	-		
Fekvő-/járóbeteg	14 / 14	-		
CPZ ekvivalens dózis (mg)	731 (322)	-		
PANSS teljes pontszám	81,3 (20,44)	-		

* 1 = 8 osztály (alapfok); 2 = középiskola (középfok); 3 = technikum/OKJ; 4 = főiskola/egyetem (felsőfok)
CPZ: chlorpromazin, PANSS: Positive and Negative Symptom Scale, n.s.: nem szignifikáns

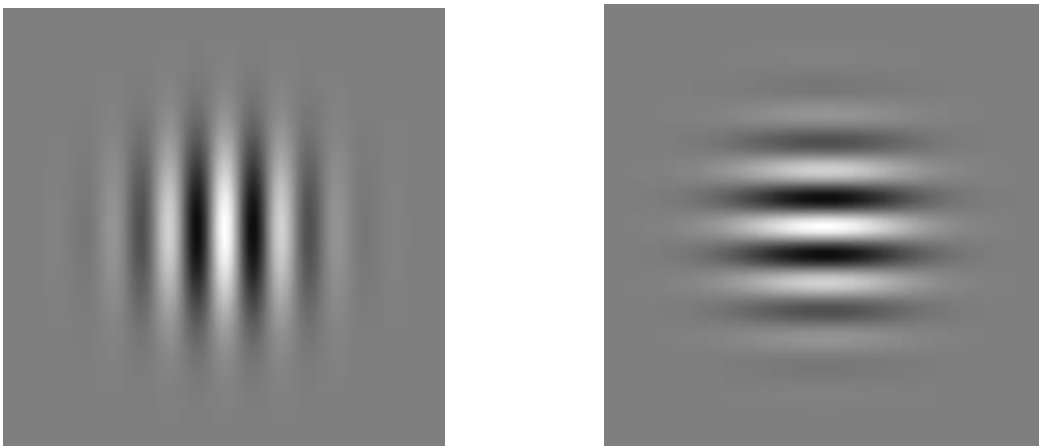
6.3 Eszközök és a vizsgálat menete

A dolgozatban bemutatott mindkét vizsgálat ideje alatt EEG regisztrátumot készítettünk.

Mindkét vizsgálat során az EEG felvétel alatt a résztvevők félhomályos, csendes szobában foglaltak helyet. Az alkalmazott vizuális ingereket számítógép monitorján, fél méteres látótávolságból mutattuk be a résztvevők számára, melyhez Presentation 13.0 szoftvert használtunk (Neurobehavioral Systems, Inc.; Albany, CA).

6.3.1. Az I. vizsgálat során alkalmazott paradigma

Az első vizsgálat összesen két blokkban zajlott. Mindegyik blokkban a képernyő négy – bal felső, jobb felső, bal alsó, jobb alsó – kvadránsában négy egyforma Gábor-folt jelent meg. A Gábor-foltok térbeli szinuszhullámok Gauss-görbével súlyozott síkbeli leképeződései (2. ábra).



2. ábra

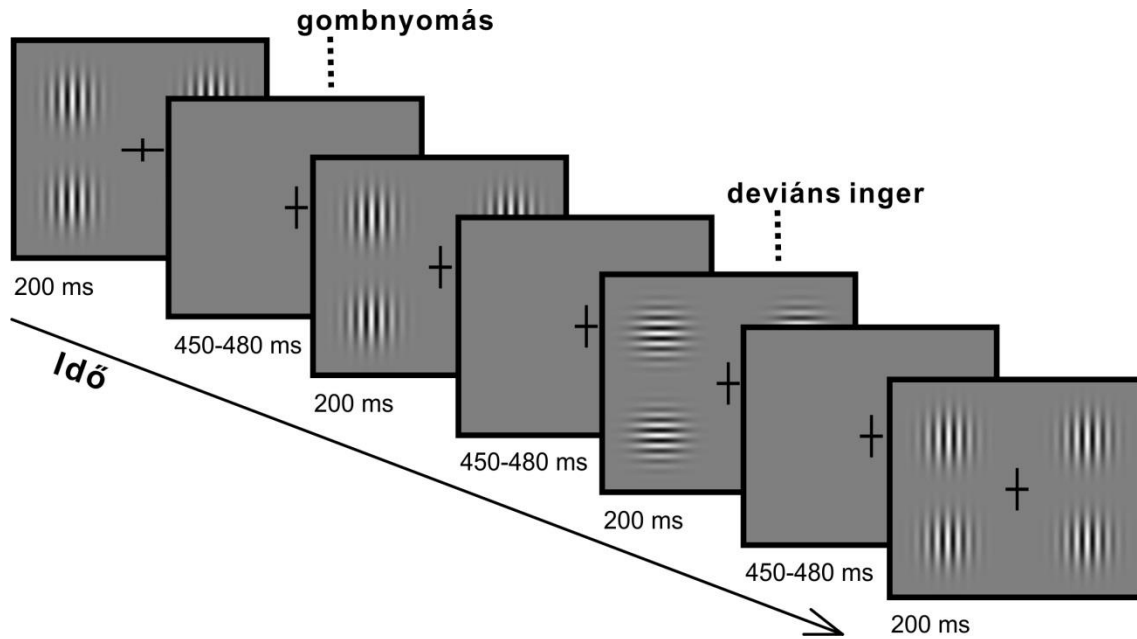
Gábor-foltok

Mindegyik alakzat vízszintesen és függőlegesen egyaránt $7,7^\circ$ -os látószögben látszott a képernyőről. A fekete fixációs kereszt a képernyő közepén jelent meg. A fixációs kereszt és a Gábor-foltok geometriai középpontja vízszintesen $4,4^\circ$ -os, függőlegesen $3,8^\circ$ -os látószögben helyezkedett el. Az ingerek sötétszürke háttéren jelentek meg, 200 ms időtartamban. Aszinkron ingerkiváltás céljából a stimulusok között eltelt időt 650 és 680 ms között randomizáltuk. A fixációs kereszt mindvégig látható volt. A vizsgálat során magas frekvenciájú Gábor-foltokat (5 ciklus/fok) mutattunk be. A két kísérleti blokk

közül az egyik során standard ingerként vízszintesen, deviáns ingerként függőlegesen orientált Gábor-foltokat mutattunk be, míg a másokban fordítva. A blokkok sorrendje randomizált volt a résztvevők között. A standard inger mindkét esetben ötször gyakrabban jelent meg a képernyőn, mint a deviáns inger. Mindkét blokkban összesen 100 deviáns és 500 standard ingert mutattunk be.

Tekintettel arra, hogy a központi idegrendszer vizuális eltérési negativitásra adott válaszát a fókuszált figyelem alterálhatja (180,181), a résztvevők figyelmének lekötése érdekében egy elsődleges feladatot alkalmaztunk (150), mely a Gábor-foltok megjelenésétől független volt, így megakadályozta, hogy a résztvevők a vizsgált ingerekre figyeljenek. Korábbi kísérleti elrendezésekhez (156,182) hasonlóan a középben elhelyezkedő fixációs kereszt egy hosszabb és egy rövidebb vonalból állt. Időről időre a kereszt iránya megfordult, átlagosan tizenegyszer percenként ($SD = 3$). A résztvevők feladata az volt, hogy a lehető leggyorsabban és legpontosabban nyomják meg a válaszgombot a kereszt változásakor.

A vizsgálati elrendezés sematikusán a 3. ábrán látható, az ábrázolt esetben a standard inger a négy függőleges, a deviáns vagy „kakukktojás” inger pedig a vízszintes orientációjú Gábor-folt.



3. ábra

A képernyőn 200 ms időtartamra jelentek meg az ingerek. Ezen az ábrán függőleges = standard, vízszintes = deviáns inger elrendezés látható. A két inger bemutatása közötti idő 450 és 480 ms között változott, randomizált módon. A fixációs kereszt alakjának változása a Gábor-foltok megjelenésétől független volt.

6.3.2.A II. vizsgálat során alkalmazott paradigma

A második vizsgálat során az IAPS (International Affective Picture System) (183) képgyűjtemény összesen 180 képét mutattuk be a résztvevőknek. Mindegyik kép színes volt, és a teljes 19 hüvelyk (48,3 cm) képátmérőjű monitort elfoglalta. A megadott látótávolságból valamennyi kép hozzávetőlegesen 40°-os látószögben látszott vízszintesen és függőlegesen. A 180 képből 60 kellemes jeleneteket ábrázolt (pl. mosolygó arcok, élvezetes sportot mutató jelenetek, család vagy állatok; értékdimenzió: átlag = 7,4 SD = 0,4; izgalmi dimenzió: átlag = 4,8 SD = 0,9), 60 semleges jeleneteket (pl. semleges arcok, használati tárgyak; értékdimenzió: átlag = 5,2 SD = 0,4; izgalmi dimenzió: átlag = 3,6 SD = 0,9) és 60 kellemetlen jeleneteket (pl. szomorú vagy dühös arcok, pusztítás, agresszív/támadást ábrázoló képek; értékdimenzió: átlag = 2,5 SD = 0,4; izgalmi dimenzió: átlag = 5,6 SD = 0,8). Mindegyik kép 800 ms-ig volt látható, melyet minden esetben 700 ms-ig fenntartott fixációs kereszt képe előzött meg, más IAPS képeket használó EEG paradigmákhoz (172,184,185) hasonlóan. A résztvevők ebben a feladatban passzívan vettek részt, nem volt szükség semmilyen válaszadásra.

6.4 EEG elvezetés és feldolgozás

Az EEG felvételeket BioSemi ActiveTwo erősítő berendezéssel regisztráltuk, 100 Hz-es aluláteresztő sávszűréssel (186). A magas elektródasűrűségű, 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 rögzítettünk. A mintavételezés 1024 Hz-es frekvenciával történt.

Az offline adatelemzéshez beépített és saját fejlesztésű Matlab funkciókat (MathWorks, Natick, MA), valamint az EEGLAB szoftver szabadon felhasználható eszköztárát (187) használtuk. A regisztrált EEG görbék statisztikai elemzését megelőzően előfeldolgozást végeztünk. Ennek során a regisztrált feszültségeket közös átlagos potenciálhoz viszonyítottuk, és a nyers elektrofiziológiai adatokra offline, az első vizsgálat esetén 0,1 és 30 Hz között, a második vizsgálat esetén 0,5 és 40 Hz között áteresztő sávszűrőt illesztettünk.

Az egyes regisztrátumokat manuálisan is áttekintettük. A műterméket tartalmazó, vagy technikailag nem megfelelő elvezetéseket egyenként kiválogattuk, és a környező elektródák adatai segítségével interpoláltuk. Az motoros (izom és szemmozgási) műtermékek eltávolítását ADJUST, független komponens analízisen alapuló automatikus műtermék detektáló szoftver segítségével végeztük (188). Továbbá a $\pm 100 \mu\text{V}$ -ot bármely EEG vagy EOG elvezetésen meghaladó szakaszokat eltávolítottuk.

6.4.1. Az I. vizsgálat EEG adatainak elemzése

Korábbi szkizofrén páciensekkel végzett vizuális MMN vizsgálatok (156,158) alapján az eseményhez kötött kiváltott válaszokat három parietooccipitális és három prefrontális régióban (region of interest = ROI) elemeztük. A vizuális inger (Gábor-folt) prezentálása előtti 100 ms-tól az azt követő 600 ms-ig terjedő időablakon belüli szakaszokat elemeztük. Ingertípusonként és vizsgálati csoportonként az egy régióba (ROI) tartozó elektródák értékeit átlagoltuk. A deviáns és standard ingerek különbségét a vízszintes deviáns ingerhez kötött kiváltott válaszból a vízszintes standard ingerhez kötött kiváltott válasz kivonásával, valamint a függőleges deviáns ingerhez kötött kiváltott válaszból a

függőleges standard ingerhez kötött kiváltott válasz kivonásával számítottuk. Ezt követően a különböző orientációjú deviáns és standard ingereket összevontuk, így hozva létre standard és deviáns válaszok készleteit. Azokat az ERP-eket, melyek a fixációs kereszt változásával, vagy az arra adott válaszreakcióval egybeesetek, kizártuk az elemzésből.

Korábbi vizsgálatok mintájára (158,189,190), beleértve az orientációs deviáns ingereket használó vizsgálatokat is (130–190 ms (167), 100–150 ms és 200–250 ms (168)), a 90-200 ms-os időablakban vártuk a vizuális eltérési negativitás megjelenését.

6.4.2. A II. vizsgálat EEG adatainak elemzése

Az előfeldolgozást követően az ingerbemutatást megelőző 400 ms-tól az azt követő 1500 ms-ig terjedő szakaszokat használtuk további elemzésre, a stimulust megelőző alapvonalhoz igazítva. Mindhárom képtípusból (semleges, pozitív és negatív) összesen 60-at mutattunk be. A műtermékek eltávolítást követően a kontroll csoportban átlagosan 57,7 (SD = 4,1) semleges, 57,8 (SD = 3,3) pozitív és 57,5 (SD = 4,5) negatív próba maradt, míg a szkizofrén páciensek esetében 58,4 (SD = 4,4) semleges, 58,1 (SD = 6,1) pozitív és 58,6 (SD = 4,5) negatív próba került bele az elemzésbe. Az elvezetéseket az első vizsgálatához hasonlóan vizsgálati régiókba csoportosítottuk, azonban ebben a vizsgálatban 5 ROI-t hoztunk létre: egy frontocentrális, két temporális és két parietookcipitális lokalizációban. A regisztrált zaj további csökkentése érdekében a ROI-kon belül az egyes elvezetéseken mért értékeket átlagoltuk. Minden vizsgált régió tartalmazott az érzelmek kutatása (191-193) vagy érzelemfelismerés vizsgálat (194) során gyakran alkalmazott csatornákat. A frontocentrális vizsgálati régióban a Cz és CFz, a jobb temporális vizsgálati régióban a P8 és TP8, a jobb parietookcipitális régióban a PO8, a bal temporális régió a P7 és TP7 és a bal parietookcipitális régió a PO7-es csatornát tartalmazta.

Az ingerhez kötött alacsony-béta (12–16 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 alapvonal teljesítményéhez képest (195).

Az ERSP számításához szükséges alapvonalis teljesítményt az EEG görbe közvetlenül az ingerbemutatót megelőző szakaszán 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, 8. ábra).

Az érzelemfeldolgozás időben elhúzódó folyamat, a késői pozitív potenciál (LPP – Late Positive Potential) az ERP érzelmi vizuális ingerfeldolgozásra vonatkozó mutatója (191,196), mely nagyobb érzelemgazdag képeket, mint semleges ingereket követően. Kellemes tartalmú képek prezentálása után 800 ms-ig, kellemetlen képeket követően 1000 ms-ig is eltarthat (197). Emiatt az érzelemfeldolgozás vizsgálatához hasonló paradigmát alkalmazó korábbi vizsgálatok (144,185,198) alapján a 300–800 ms és 900–1100 ms időablakot választottuk az alacsony-béta sáv elemzésére. Valamint az átlagos ERSP érték számításához a vizsgálati régiók elvezetéseit átlagoltuk, a további zajcsökkentés érdekében.

6.5 Statisztikai elemzés

6.5.1. Az I. vizsgálat statisztikai elemzése

Az agyi kiváltott válaszok ismétléses varianciaanalízis (ANOVA) módszerével kerültek elemzésre, ahol a vizsgálati csoport, inger típus, a vizsgált régió és ezek interakciója, mint független tényezők szerepeltek. A csoportok közötti különbség hatáserősséget Cohen's d értékkel fejeztük ki.

Az interakció vizsgálatához post-hoc t -tesztet alkalmaztunk. Az elsőfajú hiba kiküszöbölésére a többszörös összehasonlítás Hochberg-korrekcióját használtuk (199).

6.5.2. A II. vizsgálat statisztikai elemzése

A vizsgálati csoport (egészséges kontroll (HC) vs. szkizofrénia (SZ) \times ROI (egy frontocentralis, két temporális és két parietookcipitális)) \times inger típus (pozitív vs. negatív

vs. semleges) ERSP-re gyakorolt eltérő hatását háromutas varianciaanalízissel (ANOVA) 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-korrekciónak alkalmaztuk (199).

A PSP és PANSS értékek és ERSP kapcsolatát életkorra korrigált részleges Pearson-korrelációval vizsgáltuk.

7. Eredmények

7.1 Az I. vizsgálat eredményei

7.1.1. Az eltérési negativitás csoportok közötti összehasonlítása

A vizsgálati csoportok között nem szignifikáns ($F(1, 53) = 0,2; p = 0,66$), a régiók között marginálisan szignifikáns főhatást mértünk ($F(5, 53) = 2,25; p = 0,06$; a maximum értéket a szagittális parietookcipitális régióban regisztráltuk), míg a vizsgálati csoport és a régió interakció szignifikáns értéket mutatott ($F(5, 53) = 2,45, p = 0,05$).

A deviáns és standard ingerekhez kötött potenciálok közötti különbségeket, azaz az eltérési negativitás amplitúdóját, a csoportok közötti különbségeket és hozzájuk tartozó hatásereőséget (Cohen's D) a 2. táblázat mutatja be.

A többszörös összehasonlítás korrekcióját követően szignifikáns eltérést találtunk a standard és deviáns ingerek különbsége között a kontroll csoport valamennyi régiójában, míg a páciensek standard és deviáns válaszai nem különböztek szignifikánsan egyik régióban sem. A vizsgálati csoportok közötti különbség a bal prefrontális régió kivételével valamennyi régióban szignifikáns volt a korrekciót követően. Annak a hátterében, hogy a fenti szignifikáns különbségek ellenére a csoportok közötti főhatás mégsem adódott szignifikánsnak az áll, hogy az eltérések iránya az anterior és a poszterior régiókban ellentétes volt: a poszterior régiókban eltérési negativitás, míg az anterior régiókban eltérési pozitivitás figyelhető meg.

A 4. és 5. ábra vizsgálati régióként mutatja be az átlagolt kiváltott potenciálokat, mind a deviáns, mind a standard ingerekhez kötötten, mind a válaszok közötti különbségpotenciált (mismatch) az egészséges kontrollok és a szkizofrén páciensek esetében.

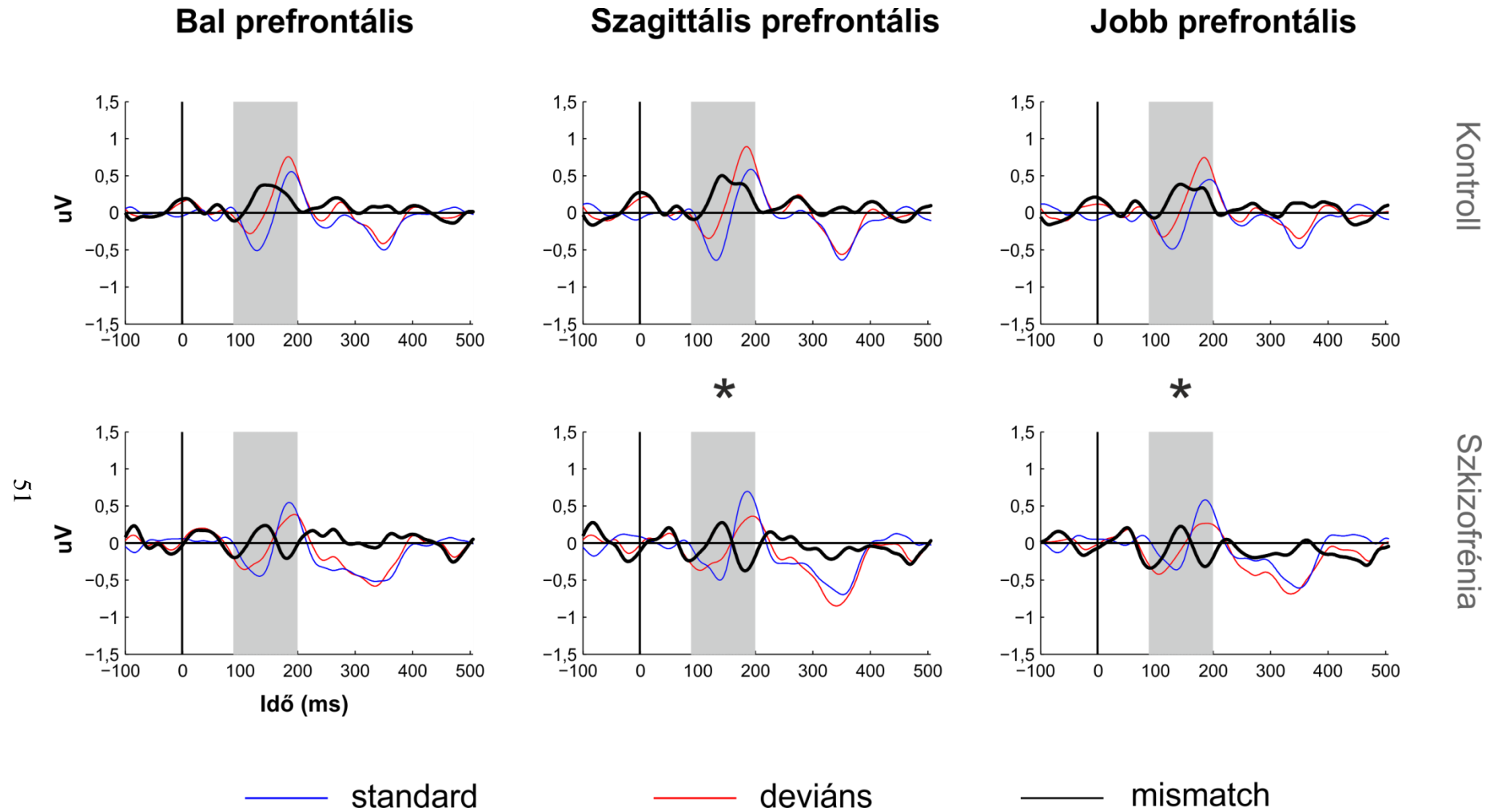
Az 6. ábrán a különbségpotenciálok skalpra vetített eloszlása látható a 90–200 ms-os időablakban mindkét vizsgálati csoport esetében. (a. síkban, b. térben)

2. táblázat

A standard és deviáns ingerek két vizsgálati csoportban regisztrált eltérési negativitásának (mismatch) régiónkénti amplitúdója, annak statisztikai jelentősége, valamint a csoportok közötti különbség hatáserősség nagysága (Cohen's d) és p értéke.

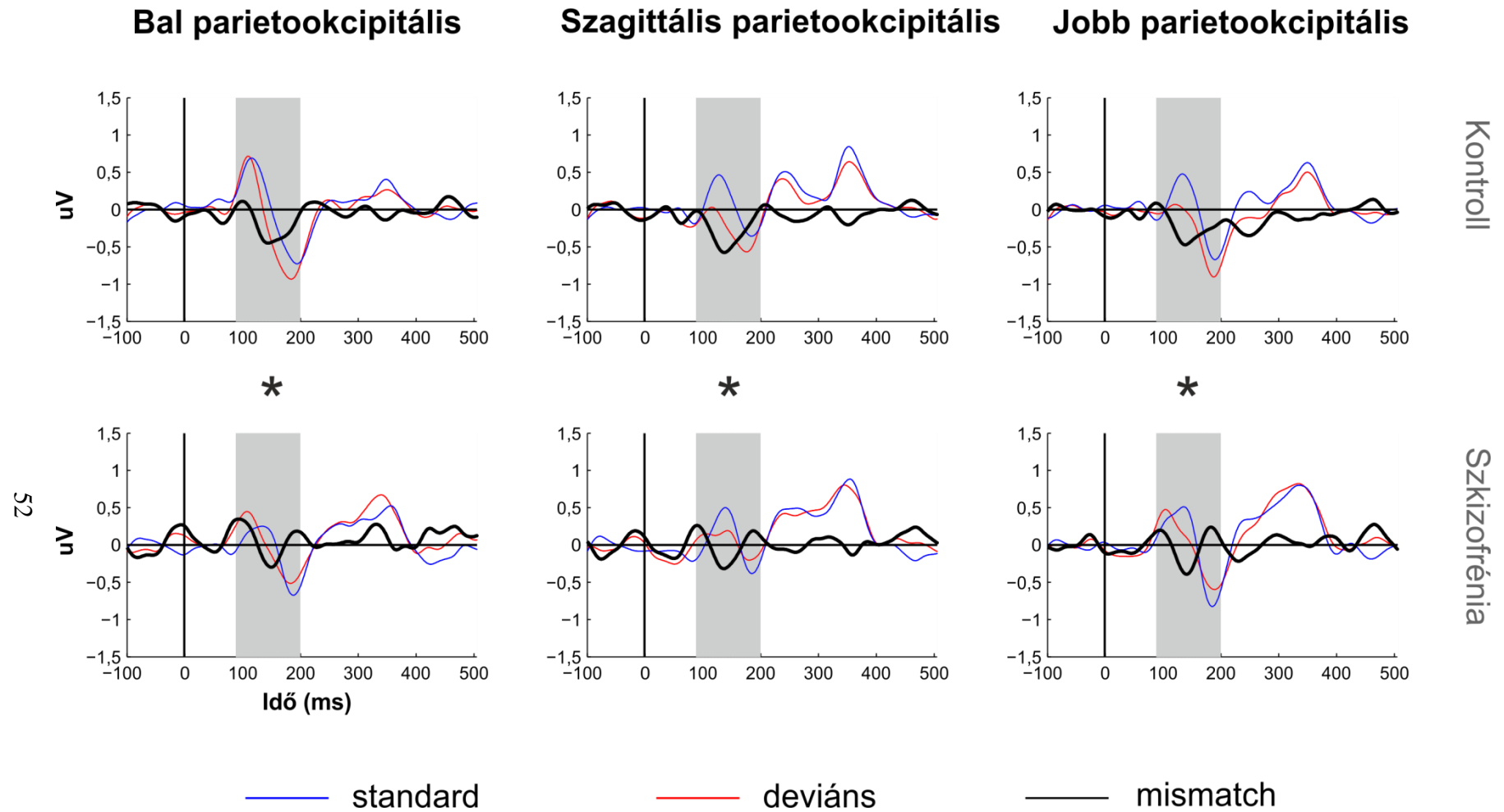
Vizsgált régió (Region of Interest = ROI)		Deviáns vs. standard (mismatch)				Eltérési negativitás (mismatch) csoportok közötti különbsége	
		Egészséges kontroll		Szkizofrénia		Hatáserősség (Cohen's d)	p érték
		LSMean (SE)	p érték	LSMean (SE)	p érték		
Bal		0,20 (0,07)	0,008*	-0,02 (0,07)	0,765	0,54	0,054
Jobb	prefrontális	0,22 (0,08)	0,011*	-0,10 (0,08)	0,211	0,77	0,007**
	Szagittális	0,27 (0,11)	0,016*	-0,08 (0,11)	0,459	0,62	0,033**
Bal		-0,22 (0,07)	0,002*	0,06 (0,07)	0,411	0,72	0,011**
Jobb	parietookcipitális	-0,26 (0,06)	<0,001*	-0,02 (0,06)	0,750	0,77	0,007**
	Szagittális	-0,30 (0,08)	<0,001*	-0,01 (0,08)	0,910	0,68	0,019**

* A standard és deviáns ingerek közötti szignifikáns különbséget jelöli; ** A csoportok közötti szignifikáns különbséget jelöli



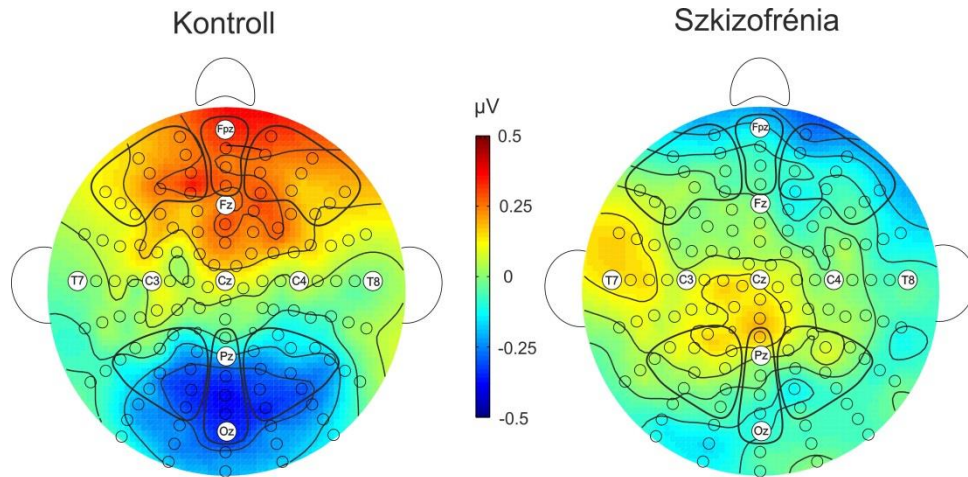
4. ábra

A standard (kék) és a devians (piros) ingerek által kiváltott válaszok átlaga, és eltérésük, a mismatch (fekete) válasz a két csoportban, és a három prefrontális régióban. A szürke sáv a kiválasztott időablakot jelöli. A csoportok közötti szignifikáns eltérést * jelöli.

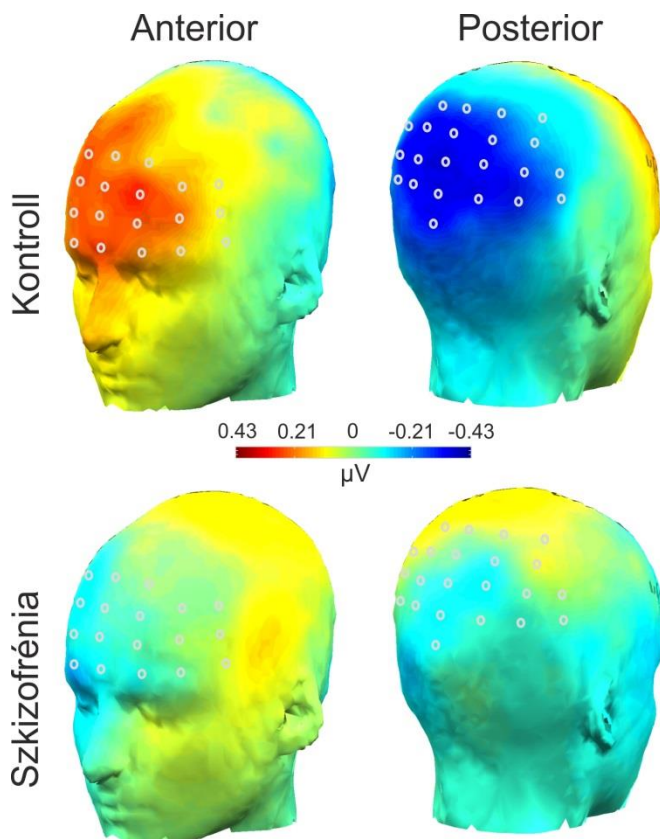


5. ábra

*A standard (kék) és a deviáns (piros) ingerek által kiváltott válaszok átlaga, és eltérésük, a mismatch (fekete) válasz a két csoportban, és a három parietookcipitális régióban. A szürke sáv a kiválasztott időablakot jelöli. A csoportok közötti szignifikáns eltérést * jelöli.*



A



B

6. ábra

A 90-200 ms-os időablakban a deviáns és standard ingerek által kiváltott különbségpotenciál (mismatch) skalpra vetített (A) és térbeli (B) ábrázolása. A különbségpotenciál amplitúdóját a színskála mutatja. A B ábrán szürkével jelöltük a vizsgált régiókban használt elektródák lokalizációját.

Klinikai változókkal való összefüggés

A különbségpotenciálok korrelációját a klinikai változókkal, mint a kor, betegség időtartama, PANSS pontszám, antipszichotikumok CPZ ekvivalens dózisa, funkcionalitás a PSP skálán kifejezve, a 3. táblázat mutatja be. A vizsgált paraméterek és a vMMN között nem találtunk korrelációt a többszörös tesztelés korrekcióját követően.

7.1.2. Viselkedéses adatok

A vizsgálat alatt a páciensek a fixációs kereszt alakjának változásakor válaszgomb lenyomásával reagáltak. A vizsgálati csoportok között a pontosság és a reakcióidő tekintetében is szignifikáns különbség volt. A találati arány mindkét csoportban jóval 90% felett volt, a kontroll csoport (97,4% SD = 3,4) szignifikánsan jobban teljesített ($F(1,46) = 5,67$, $p = 0,02$), mint a szkizofrén páciensek (94,0% SD = 6,3).

A reakcióidő a páciensek esetében (561 ms, SD = 372 ms) szignifikánsan hosszabb volt ($F(1,46) = 6,46$, $p = 0,01$), mint az egészséges kontroll személyek esetében (478 ms, SD = 266 ms).

3. táblázat

Az eltérési negativitás (mismatch) amplitúdójának a vizsgált klinikai paraméterekkel mutatott korrelációja.

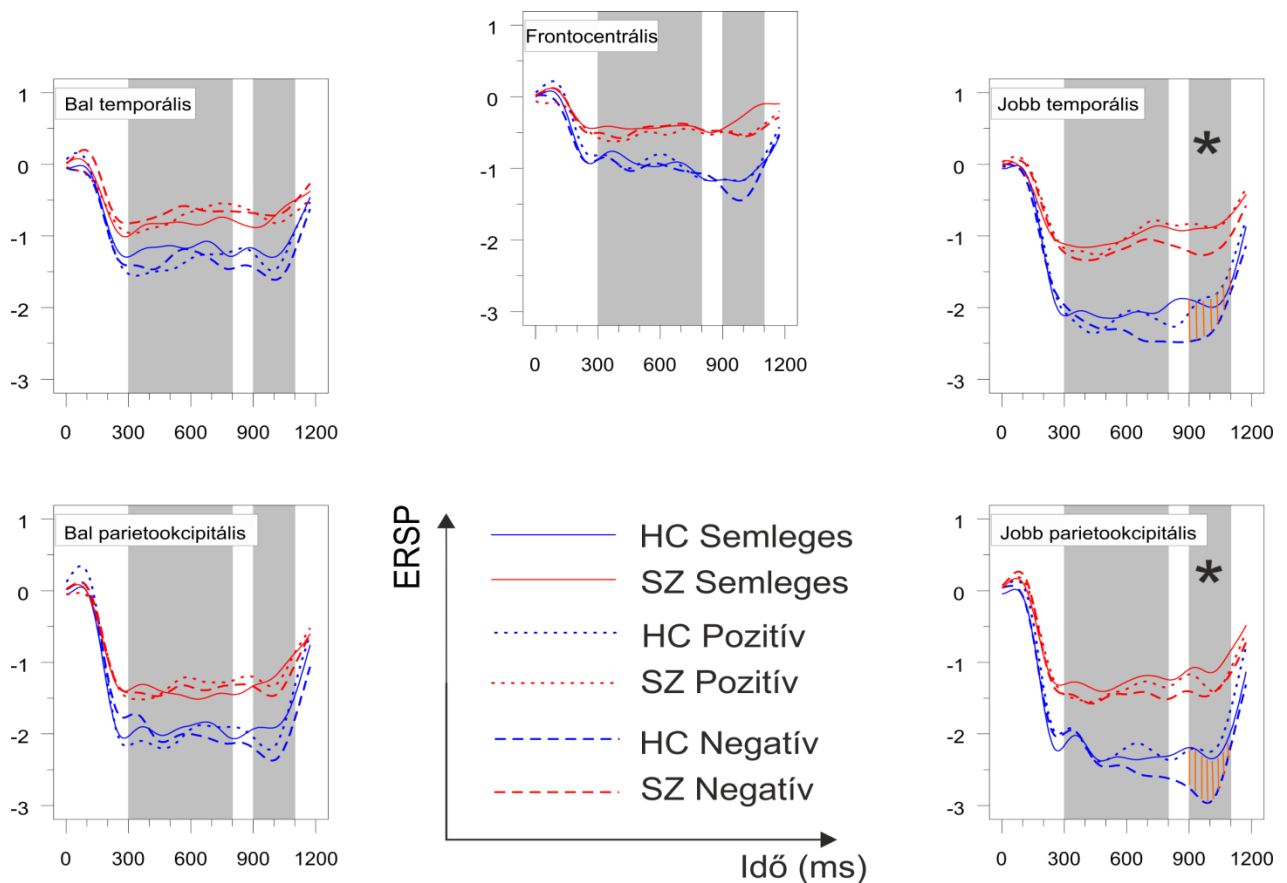
Vizsgált régió (Region of Interest = ROI)		Kor	PANSS			PSP	CPZ	Betegség időtartama	
			totál	pozitív	negatív				
Bal	Pearson koefficiens	-0.03	-0.02	0.09	-0.09	-0.12	0.13	0.06	
	p érték	0.85	0.91	0.67	0.68	0.57	0.56	0.78	
Jobb	prefrontális	Pearson koefficiens	-0.04	0.04	0.08	-0.01	-0.27	0.41	0.26
	p érték	0.76	0.85	0.72	0.95	0.19	0.05	0.23	
Szagitális	Pearson koefficiens	-0.09	0.03	0.11	-0.08	-0.19	0.32	0.19	
	p érték	0.53	0.88	0.61	0.71	0.38	0.13	0.37	
Bal	Pearson koefficiens	0.10	-0.23	-0.27	-0.09	0.29	-0.22	0.08	
	p érték	0.45	0.27	0.20	0.67	0.17	0.30	0.70	
Jobb	parietookcipitális	Pearson koefficiens	0.07	-0.31	-0.44	-0.10	0.28	-0.37	0.01
	p érték	0.59	0.15	0.03	0.63	0.18	0.07	0.97	
Szagitális	Pearson koefficiens	0.08	-0.20	-0.27	-0.12	0.37	-0.22	-0.03	
	p érték	0.56	0.34	0.20	0.58	0.08	0.31	0.89	

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, PSP: Personal and Social Performance skála, CPZ: chlorpromazin

7.2 A II. vizsgálat eredményei

7.2.1. Az alacsony béta-deszinkronizáció csoportok közötti összehasonlítása

Az ingerbemutatást követő béta-deszinkronizáció (ERD – Event Related Desynchronization) mind az alacsonyabb, mind a magasabb béta frekvenciákon megfigyelhető volt mindkét vizsgálati csoportban, mindegyik régióban, valamennyi ingertípus esetében (7. ábra).



7. ábra

Az alacsony béta frekvenciatartományban detektált ingerhez kötött deszinkronizáció (event-related desynchronization, ERD) a három érzelmi kondíció és a két vizsgálati csoport esetében. A csillag (*) azokat az időablakokat jelöli, ahol szignifikánsan nagyobb ERD volt detektálható negatív ingerek prezentálását követően, a semleges és pozitív ingerekhez képest egészségesekben (a többszörös összehasonlítás miatt szükséges korrekciót követően). HC = kontroll; SZ = szkizofrénia

A 300–800 ms-os időablakban a csoportok közötti főhatás a vizsgálati csoportok között szignifikáns volt ($F(1,53) = 4,9$, $p = 0,03$) az alacsony béta ERD esetében (kontrollok

esetében nagyobb ERD), míg az inger típusok közötti főhatás és a vizsgálati csoport \times inger típus interakció nem volt szignifikáns.

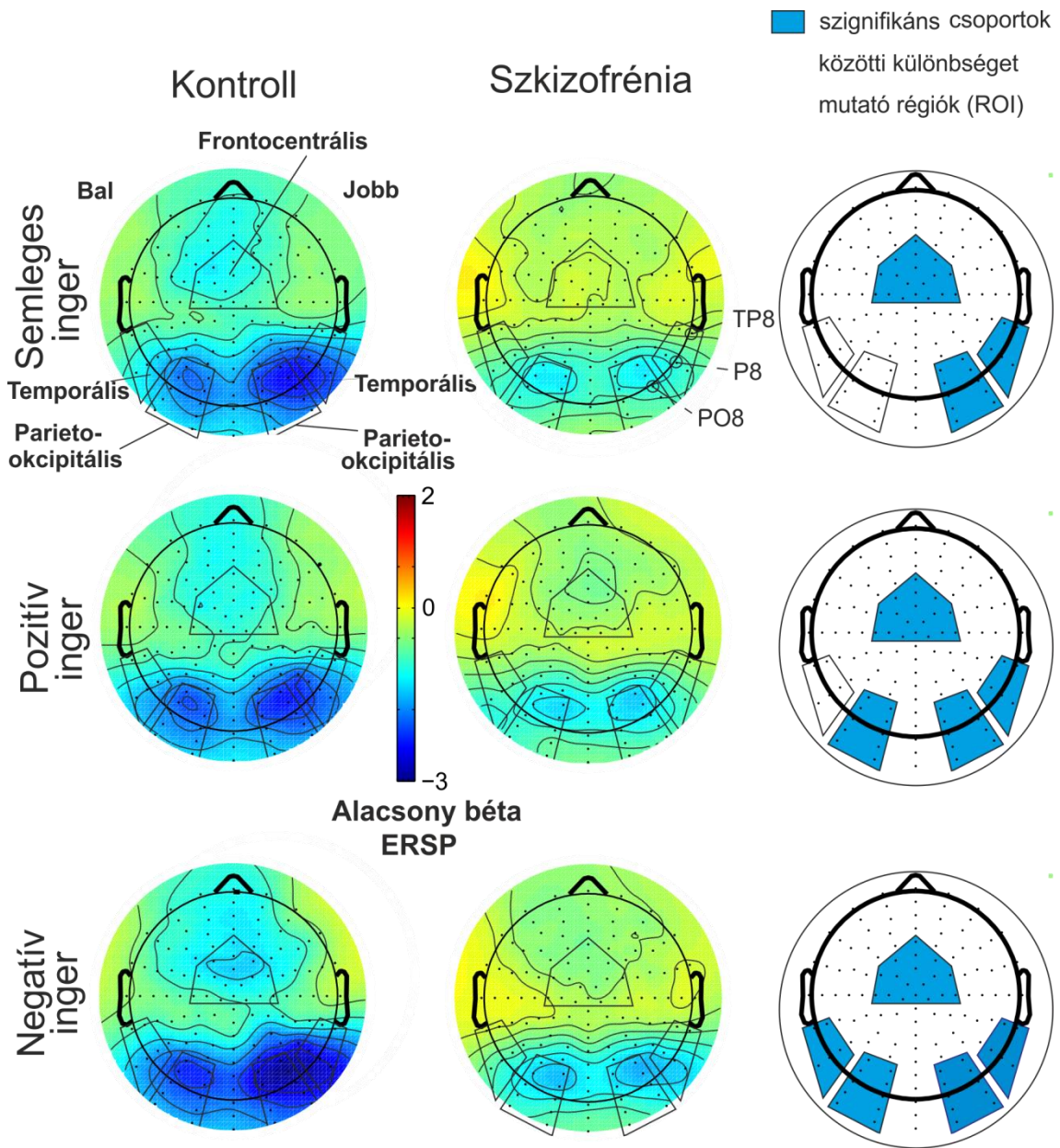
A 900–1100 ms időablakban a csoportok közötti főhatás a vizsgálati csoportok között szignifikáns volt ($F(1,53) = 10,8$, $p = 0,002$), hasonlóan a korábbi időablakhoz, a kontrollok esetében nagyobb ERD volt detektálható. Ebben az időablakban az ingertípusok közötti főhatás is szignifikánsnak bizonyult ($F(2,53) = 5,9$, $p = 0,005$), mely a negatív képeket követő nagyobb deszinkronizációt jelezte a semleges ($t = 3,3$, $df = 53$, $p = 0,002$) és a pozitív ($t = 2,4$, $df = 53$, $p = 0,02$) ingerekhez képest.

A régiók közötti különbség esetén is szignifikáns hatást mértünk ($F(4,53) = 35,7$, $p < 0,0001$), maximális deszinkronizáció mindkét csoportban a jobb parietookcipitális régióban volt detektálható. A béta deszinkronizáció csúcsa a 900–1100 ms időablakban volt észlelhető, alátámasztva az időablak választásunkat.

A vizsgálati csoport, régió és ingertípusok háromutas interakciója szintén szignifikánsnak bizonyult ($F(8,53) = 2,3$, $p = 0,03$). A post-hoc tesztelés során a kontroll csoport béta-deszinkronizációja szignifikánsan nagyobb volt a különböző ingertípusok esetében, több régióban is. A legnagyobb csoportok közötti különbség a negatív ingertípus esetében a jobb parietookcipitális ($t = 3,8$, $df = 53$, $p = 0,0004$; Cohen's $d = 1,1$ [95% CL: 0,7–1,4]) és a jobb temporális régióban ($t = 3,1$, $df = 53$, $p = 0,003$; Cohen's $d = 0,9$ [95% CL: 0,5–1,2]) adódott.

Kizárólag a kontroll csoport esetében volt nagyobb a béta-deszinkronizáció negatív ingereket követően, mint a pozitív (jobb parietookcipitális: $t = 3,7$, $df = 53$, $p = 0,0006$; jobb temporális: $t = 2,6$, $df = 53$, $p = 0,01$) vagy a semleges ingereket (jobb parietookcipitális: $t = 3,6$, $df = 53$, $p = 0,0006$) követően, a szkizofrén páciensek esetében nem. A post-hoc összehasonlítás után szintén lateralizációs hatás volt tapasztalható: a kontroll csoport béta-deszinkronizáció szignifikánsan nagyobb volt a jobb parietookcipitális ($t = 2,8$, $df = 53$, $p = 0,007$) és temporális régióban ($t = 4,6$, $df = 53$, $p < 0,0001$), ugyanakkor a páciensek esetében hasonló oldaliságbéli különbség nem volt. (8. ábra)

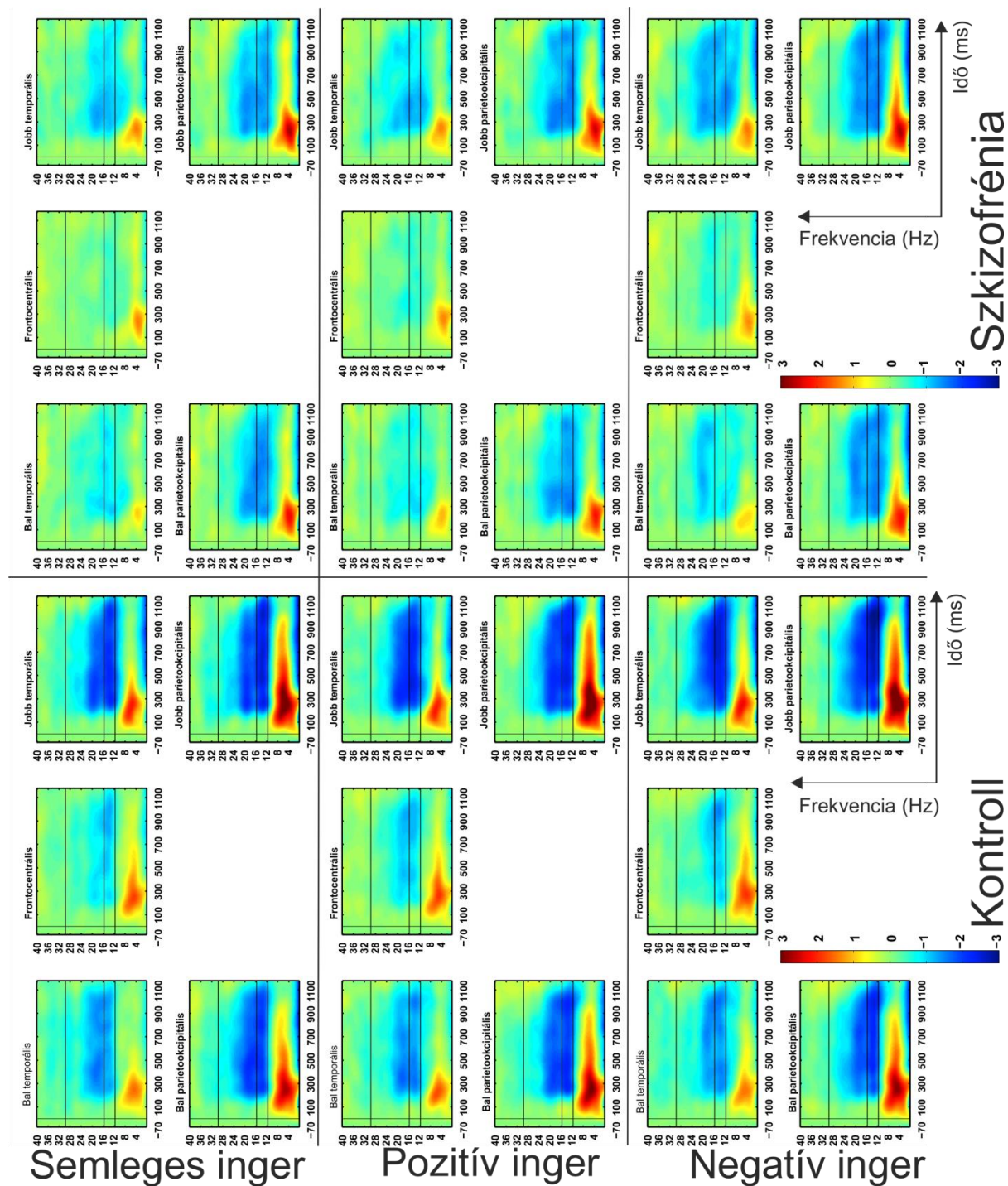
Az ERSP (alapvonalhoz mért teljesítményváltozás) szinkódolt ábrázolása az idő és a valamennyi vizsgált frekvenciatartomány függvényében a 9. ábrán látható.



8. ábra

Az alacsony béta ERSP skalpra vetített topográfiai ábrázolása a három vizsgálati kondíció és a két vizsgálati csoport estében a második időablakban (900–1100 ms). Az analízisre kiválasztott elektródák csoportjait (Regions of Interests, ROIs) fekete vonallal körbekerített területek jelzik a skalptérképen.

Azokat a régiókat, ahol szignifikáns csoportok közötti különbséget találtunk a harmadik oszlopban kék színnel emeltük ki.



9. ábra

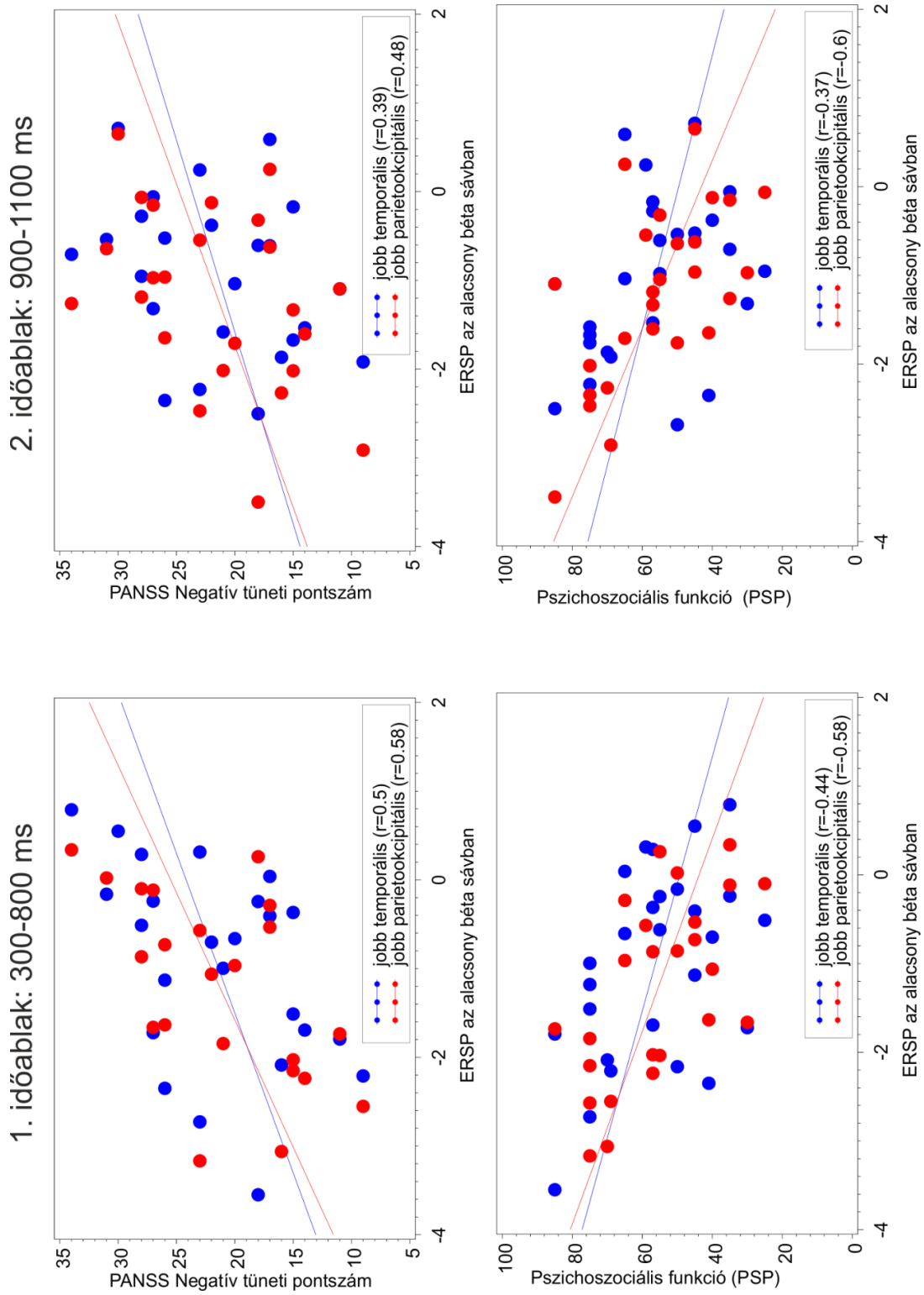
Az ERSP ábrázolása idő- és frekvencia függvényében a három inger, a két vizsgálati csoport és a vizsgált régiók felosztásában. A színskála az adott frekvenciához tartozó teljesítmény változásának mértékét mutatja az alapvonalhoz képest. A hideg színek csökkenést (deszinkronizációt), a meleg színek növekedést jelölnek (szinkronizáció)

7.2.2. Klinikai változókkal való összefüggés

A vizsgálati csoportok közötti legnagyobb különbséget a negatív érzelmet reprezentáló ingertípus esetén a jobb temporális és parietookcipitális régióban találtuk, így ezekben a régiókban megvizsgáltuk az alacsony-béta ERD és a klinikai paraméterek közötti összefüggést is. Az alacsony-béta ERD a PANSS skála negatív tüneteket mérő pontszámával mindkét időablakban mind a jobb temporális (időablak 1 (300-800 ms): Pearson $r = 0,5$, $p = 0,01$; időablak 2 (900-1100 ms): Pearson $r = 0,39$, $p = 0,05$), mind a jobb parietookcipitális régióban (időablak 1: Pearson $r = 0,58$, $p = 0,002$; időablak 2: Pearson $r = 0,48$, $p = 0,02$) szignifikáns korrelációt mutatott a negatív érzelmeket reprezentáló ingertípus esetén (10. ábra). A negatív tünetek nagyobb fokú súlyossága csökkent béta ERD-vel mutatott összefüggést. További elemzés során azt találtuk, hogy ez az összefüggés főként a negatív tüneteket mérő alskála „Alacsony rapport” és „Passzív/apatikus szociális visszahúzódás” tételeinek volt köszönhető (Pearson r értékek 0,5 és 0,6 között).

Az első időablakban a PANSS pozitív tüneteket mérő pontszáma szignifikáns összefüggést mutatott az alacsony béta ERD-vel, azt jelezve, hogy a nagyobb pozitív tüneti súlyosság negatív érzelmeket reprezentáló inger bemutatását követő csökkent béta ERD-vel áll kapcsolatban (jobb parietookcipitális régió: Pearson $r = 0,42$, $p = 0,03$; jobb temporális régió: Pearson $r = 0,44$, $p = 0,03$).

A páciensek pszichoszociális működésének színvonalát a PSP skálával mértük, melynek értéke szintén szignifikáns összefüggést mutatott az alacsony-béta ERD értékével. Alacsonyabb funkcionalitás csökkent béta ERD-hez társult mind a jobb parietookcipitális (időablak 1: Pearson $r = -0,58$, $p = 0,001$; időablak 2: Pearson $r = -0,6$, $p = 0,0007$), mind a jobb temporális régióban (időablak 1: Pearson $r = -0,44$, $p = 0,02$; időablak 2: Pearson $r = -0,37$, $p = 0,05$). (A nagyobb ERD-t negatívabb érték, míg a magasabb funkcionalitást pozitívabb érték jelezte.) A PANSS skála negatív tünetei súlyosságát mérő alskálája és a PSP pontszám igen erős negatív korrelációt mutatott (Pearson $r = -0,69$, $p = 0,0009$), jelezve a súlyosabb negatív tünetek esetén megfigyelhető rosszabb funkcionalitást. Az alkalmazott antipszichotikumok és benzodiazepinek dózisa egyik régióban sem mutatott összefüggést az alacsony-béta deszinkronizációval ($p > 0,05$).



10. ábra

Az alacsony béta ERSP és a pszichoszociális funkcionalitás és a PANSS skála negatív tüneti pontszáma közötti korreláció a szkizofrén csoportban a két, 300-800 ms, valamint 900-1100 ms időablakban.

8. Megbeszélés

8.1 I. vizsgálat. Vizuális eltérési negativitás vizsgálata

Számos kutatás igazolta korábban a vizuális ingerfeldolgozás zavarát szkizofréniában (163,200). Rokem és munkatársai a térbeli orientáció percepciójának vizsgálata során kontrollokhoz képest kiszélesedett finomhangolási görbét mértek, melyet a vizuális jelfeldolgozás alacsonyabb szintjének tulajdonítottak (163). A magasabb szintű tulajdonságok, mint például a mozgás feldolgozása (160,161,201,202) és az érzelmi arckifejezések észlelése (155,159,203) is károsodott szkizofréniában. Az akusztikus eltérési negativitást alkalmazó vizsgálatok jelentős és jól megismételhető különbséget találtak szkizofrén páciensek és egészséges kontroll személyek között (23), mely az automatikus akusztikus prediktív feldolgozás károsodására utal a páciensek körében. Ugyanakkor csak kevés vizsgálat foglalkozott eddig az automatikus prediktív feldolgozás vizsgálatával a vizuális modalitásban. Ezek a vMMN vizsgálatok a mozgás (158) és érzelmi arckifejezések (156) automatikus predikció feldolgozásának zavarára utaltak, jelezve, hogy a figyelmi fókuszot igénylő vizuális paradigmák során észlelt deficittek részben az automatikus predikciós folyamat zavarából is következhetnek.

Annak vizsgálata érdekében, hogy hasonló deficit a vizuális ingerfeldolgozás alacsonyabb szintjein, nem arcokra specializáltan is kimutatható-e, saját vizsgálatunkban passzív vizuális kakukktolás paradigmát alkalmaztunk, ahol egyszerű Gábor-foltok orientációs változásait használtunk a MMN kiváltásához. Mivel az alacsony frekvenciájú vizuális ingerek feldolgozása magnocelluláris deficit miatt ismertén károsodott szkizofréniában (204), magas frekvenciájú Gábor-foltok bemutatásával nyert adatokat használtunk fel az elemzéshez. Annak elkerülése érdekében, hogy a perifériás látómezőben prezentált Gábor-foltok változó orientációjára terelődjön a résztvevők figyelme, a látómező közepén egy független érzékelési feladatot alkalmaztunk. Bár a kontroll személyek jobban teljesítettek, mint a szkizofrén páciensek, a helyes válaszok aránya mindkét vizsgálati csoportban 94% felett volt, ezért feltételezhető, hogy a feladat mindkét csoport figyelmét hatékonyan lekötötte.

Korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan a mismatch választ a 90-200 ms időablakban vizsgáltuk. A kontroll csoport esetében mindhárom prefrontális és mindhárom parietookcipitális régióban szignifikáns mismatch jelet mértünk, és korábbi vizsgálatok eredményeivel összhangban az anterior régiókban pozitív, a posterior régiókban negatív eltérést detektáltunk (88,205,206). A szkizofrén csoportban semelyik régióban sem találtunk szignifikáns mismatch választ. A kontrollokhoz képest jelentősen csökkent deviáns mínusz standard különbséggörbét találtunk a szkizofrénia csoportban a szagittális és jobb prefrontális és valamennyi parietookcipitális régióban. A statisztikai hatáserősséget mindegyik esetben nagynak találtuk (0.62–0.77), a maximális értéket a jobb prefrontális és parietookcipitális régiókban érte el. Ezek az eredmények a korábbi elektrofiziológiai eredményekkel egybehangzóak. (156,158). Ezekben a szkizofrén páciensek esetében szintén csökkent mismatch választ detektáltak hasonló időablakban és skalpeloszlásban. A vMMN vizsgálatunkban megfigyelhető skalpeloszlása konzisztens a kétoldali posterior dipólus (forrás) anterior és posterior skalpra kivetített negatív és pozitív pólusainak értékével. Az okcipitális lokalizációjú generátor struktúrája megfelel Susac és munkatársai (207) által magnetoencefalográfiás, szintén alacsony szintű térbeli frekvenciaváltozást alkalmazó vMMN vizsgálata során azonosított posterior forrásnak. Ugyanakkor frontális generátorok is hozzájárulhatnak a tapasztalt anterior pozitivitáshoz, és vizuális források a posterior negativitáshoz. Tekintettel arra, hogy nem kapcsolódott feladat a mismatch választ kiváltó ingerhez, a frontális bevonódás kevésbé tűnik valószínűnek, bár néhány korábbi vizsgálat beszámolt a vMMN frontális generátorairól is (88,149,156,161).

A hierarchikus predikciós kódolás elmélete alapján mind a vizuális, mind a magasabb szintű struktúrák, mint a prefrontális kéreg fontos szerepet játszanak a mismatch válasz kialakításában. A predikciós hiba jelzése alacsonyabb szintekről származik, és a predikciók frissítése céljából továbbítódik a magasabb szintek felé, míg a felső szinteken generált predikciók az alacsonyabb szintekre közvetítve csökkentik a predikciós hiba nagyságát (8,21,149,150,208). Feltételezve, hogy az egészséges kontrollok esetében észlelt mismatch válasz mind a frontális, mind a posterior régiókban keletkezett, vizsgálatunk eredményei mind az alulról-felfelé, mind a felülről-lefelé működő prediktív folyamatnak megfeleltethetőek. A szkizofréniaiban észlelt csökkenés a frontális és

posterior régiókban mindkét folyamat, illetve a régiók közötti összeköttetések károsodására is utalhat.

Kutatásunk során a vMMN és néhány klinikai változó közötti összefüggést is vizsgáltuk. Nem találtunk összefüggést sem a páciensek kora, az antipszichotikum kezelés dózisa, a tüneti súlyosság, a betegség kezdete óta eltelt idő és a funkcionálás szintje tekintetében sem. Ez részben megegyezik a korábbi vizsgálatok eredményeivel, ahol nem találtak összefüggést a vMMN és antipszichotikus medikáció (209), a tüneti súlyosság vagy betegség kezdete óta eltelt idő között (23,210). Bár Urban és munkatársai a vMMN és a funkcionális károsodás között találtak összefüggést, újabb vizuális paradigmát alkalmazó vizsgálatokban ezt nem tudták megismételni (156,157). Ennek magyarázataként felmerül, hogy a MMN csökkenése a betegség alapvető, tartós markere, nem pedig az állapot függvénye. Ennek eldöntéséhez egyrészt követéses vizsgálatok során mért változások, másrészt első pszichotikus epizódban szenvedő vagy prodrómában lévő páciensek vizsgálata adhatna támpontot, jelen keresztmetszeti vizsgálatunk során ilyen pácienseket nem vizsgálatunk.

8.1.1. Az I. vizsgálat limitációi

A bemutatott vizsgálat a bevont páciensek részéről meglehetősen jó együttműködési készséget igényelt a komplex és hosszú EEG vizsgálat miatt, ami a súlyosabb tüneteket mutató páciensek bevonását korlátozta. Kizárólag antipszichotikum kezelésben részesülő pácienseket vizsgáltunk, és nem találtunk összefüggést a vMMN csökkenés nagysága és a terápia dózisa között. Nem zárható ki, hogy a fent említett elvárás (hosszú vizsgálat tolerálása) következtében volt tapasztalható a tüneti súlyosság alacsony változatossága, és ez vezetett ahhoz, hogy nem találtunk összefüggést a mismatch jel és a PANSS pontszám között, bár a második vizsgálat eredményei miatt ez kevésbé valószínű.

A két vizsgálati blokk során a standard és deviáns ingerek valószínűségét cseréltük, annak érdekében, hogy az ingerek fizikai eltérése közötti különbségből adódó hatást kontrolláljuk. Ugyanakkor a standard inger gyakori prezentációjából adódó lehetséges hozzászokást ez a módszer nem tudja kiküszöbölni. Nem tudjuk teljesen kizárni, hogy a standard és deviáns ingerek által kiváltott reakciók között mért eltérés kialakulásában szerepet játszik ennek a befolyása. Hasonló hatások kivédése hasonló valószínűségű

kontroll kondíciók alkalmazásával lett volna lehetséges – ld. pl. (110,161,166,168,207), melyet későbbi vizsgálatok megtervezésekor célszerű figyelembe venni.

8.2 II. vizsgálat. Érzelemfeldolgozás vizsgálata

Kutatásunk második részében ugyanazokban a csoportokban az érzelemfeldolgozás elektrofiziológiai korrelátumait vizsgáltuk. A neuronális szinkronitás megközelítés a központi idegrendszerben specifikus szenzoros, kognitív, vagy motoros folyamatok végzése során természetesen létrejövő agyi ritmusokat elemzi. Korábbi kutatási eredmények alapján az érzelemfeldolgozáshoz a béta oszcillációk köthetők, így kifejezetten ebben a frekvenciatartományban létrejövő változásokat vizsgáltuk. Az alacsony béta (12-16 Hz) deszinkronizációját (ERD) figyeltük meg semleges, pozitív és negatív érzelmi töltetű ingerek hatására, mely a korábbi béta deszinkronizáció és érzelemfeldolgozás, illetve az empátia kapcsolatát vizsgáló kutatások eredményeivel összhangban áll (148).

Az alacsony béta deszinkronizáció maximumát a jobb parietookcipitális és jobb temporális kéreg feletti ROI-kban találtuk mindkét vizsgálati csoportban, ugyanakkor a legnagyobb csoportok közötti különbség is ezekben a régiókban adódott a béta ERD tekintetében. A temporális lebeny anatómiai struktúrái, mint a fúziiform gyrus arc régiója, vagy az amygdala kulcsszerepet játszanak az érzelemfeldolgozásban, míg a parietális régiók, mint a temporoparietális junkció vagy a supramarginális gyrus a szociális kogníció különböző aspektusai, mint a mentalizáció vagy az empátia szempontjából kiemelt jelentőségűek (211,212). Szintén fontos, hogy ezek a parietális területek az alulról-felfelé irányuló predikciós folyamatban játszanak szerepet, a figyelem lényeges ingerre való irányításával (213). A szkizofrén páciensek esetében észlelt csökkent parietális funkcióra utaló eredményeink egybecsengenek azzal a korábbi fMRI vizsgálattal, ahol a páciensek parietális lebeny és amygdala közötti csökkent konnektivitását találták félelmet tükröző arcok prezentálásakor (214). Ugyanakkor az EEG alacsony térbeli felbontása miatt a fenti térbeli eloszlásra vonatkozó eredmények jelentősége korlátozottan értékelhető. Első ránézésre ellentmondásosnak tűnhet, hogy az idegi aktivitás csúcsa a poszterior régiókban 800 ms után jön létre, de ezt az eredményt egészségeseken végzett kutatások eredményei megerősítik, ahol késői kiváltott válasz

komponensek (LPP) csúcsát szintén a parietális régiók felett regisztrálták. Ezek a potenciálok az inger motivációs jelentőségével (215) és a figyelmi fókusz érzelmi inger hatására bekövetkező változásával hozhatók összefüggésbe (184).

A szkizofrén páciensek mindkét időablakban kisebb alacsony béta deszinkronizációt mutattak, mint a kontroll személyek. Ez az eredmény számos korábbi, szkizofréniában csökkent béta oszcillátoros aktivitást igazoló kutatással összhangban áll (102,216). A szkizofréniában abnormálisan működő neurotranszmitter rendszerek a béta és gamma oszcilláció generálásában is érintettek. Különösen fontos a GABAerg interneuronok hálózata, mely a béta és gamma oszcillációk ritmusgenerálásáért felelős a ritmikus gátló posztszinaptikus potenciálok piramissejteken történő kiváltásán keresztül. (216). Amellett, hogy az alacsony béta ERD tekintetében a két csoport között összességében különbség adódott, ez a különbség a legnagyobb mértékben (Cohen's $d = 0.9-1.1$) a negatív stimulus esetében, a késői időablakban a jobb parietookcipitális és a jobb temporális régióban jelent meg, azt mutatva, hogy a negatív érzelmek feldolgozása a leginkább károsodott szkizofréniában. Ez a szkizofréniában a negatív érzelem felismerésének és feldolgozásának zavarát leíró számos korábbi kutatásnak megfelelő eredmény (217,218). Ugyanakkor a betegcsoportban a semleges inger bemutatását követően is kisebb mértékű béta deszinkronizáció tapasztalható, mely azt jelzi, hogy az információfeldolgozás alacsonyabb szintjeinek károsodása is szerepet játszhat az érzelemfeldolgozás magasabb szintjeinek zavarában.

Annak ellenére, hogy a béta deszinkronizáció csoportok közötti különbsége mindkét időablakban megfigyelhető volt, a negatív ingerek erősebb deszinkronizációt kiváltó hatása csak a későbbi időablakban (900–1100 ms) látható a semleges ingerekhez képest, ami a béta deszinkronizáció érzelemfeldolgozási folyamatokban betöltött, korábbi vizsgálatokban is igazolt jelentőségét mutatja (142,146,147). Az egészséges személyek a negatív érzelmi ingerekre a pozitív és semleges ingerekhez képest növekedett deszinkronizációval válaszoltak a jobb temporális és parietookcipitális régióban a késői időablakban, míg hasonló különbség a páciensek esetében nem volt kimutatható egyik régióban sem. Ehhez a negatív érzelmek percepciójának zavara és az empátiás készség csökkenése is hozzájárulhat, mely összhangban lenne azokkal a kutatásokkal, melyek a béta deszinkronizációt a tükroneuron rendszer (219) és az empátiás készség zavarával

(220) hozták összefüggésbe. Ugyanakkor jelen vizsgálat nem igazolt különbséget a béta deszinkronizációban a pozitív és semleges ingerek hatására egészséges személyekben sem. Ennek lehetséges magyarázata, hogy az ERD nem a vizuális stimulus tartalmához, hanem annak arousal dimenziójához köthető, mely magasabb volt a negatív, mint a pozitív vagy semleges ingerek esetében. A kontroll csoportban mért kondíciók közötti különbségek a jobb temporális és parietookcipitális régiók felett voltak detektálhatóak, mely területeken a központi idegrendszernek azon alulról-felfelé irányuló predikciós folyamataiért felelős struktúrái találhatóak, melyek a figyelem érzelmileg hangsúlyos és magas arousalt kiváltó ingerek felé irányításáért vagy éppen a mentalizációért és empátias készségekért felelősek (212).

Az alacsony béta ERD a kontroll csoportban a jobb oldali temporális és parietookcipitális régiók területére volt lateralizálható, míg hasonló lateralizációs hatás a szkizofrén pácienseknél nem volt megfigyelhető, hasonlóan az érzelmi feladatokban nyújtott csökkent teljesítményt és lateralizációs deficitet szintén igazoló korábbi vizsgálatokhoz (221,222).

Az alacsonyabb béta ERD súlyosabb negatív tünetekkel és alacsonyabb pszichoszociális funkcionálással mutatott asszociációt, különösen a negatív inger és jobb temporális és parietookcipitális régióban mért értékek esetében. A korreláció elsősorban a szociális visszahúzó és alacsony rapport értékekből adódott, mely az alacsony béta ERD és az érzelemfeldolgozás motivációs aspektusának kapcsolatára utal. Mivel a súlyosabb negatív tünetekkel rendelkező páciensek rosszabb pszichoszociális funkciókat is mutattak, elképzelhető, hogy a negatív tünetek jelentik a kapcsolatot az alacsony béta ERD és a funkcionalitás között. Ezek az eredmények megerősítik az érzelemfeldolgozás és figyelemmegosztás zavarának jelentőségét szkizofréniában, és felvetik a lehetőségét annak, hogy későbbi kutatások során az érzelmekkel kapcsolatos béta ERD-t a szkizofrénia potenciális biomarkerének tekintsék.

8.2.1. A II. vizsgálat limitációi

Az előző vizsgálatához hasonlóan, itt is elmondható, hogy valamennyi páciens antipszichotikum kezelésben részesült, tizenegyen pedig benzodiazepint is szedtek, míg a kontroll személyek közül senki nem részesült pszichitárium gyógyszeres kezelésben. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a kapott eltérések a medikáció hatásának tekinthetők. Ugyanakkor elmondható, hogy nem volt korreláció a gyógyszer dózis és az alacsony béta deszinkronizáció mértéke között egyik régióban sem.

Az IAPS képek érzelmi tartalom (pozitív, negatív, semleges) alapján kerültek szelektálásra, ugyanakkor a képek egyéb tulajdonságaikban (pl. szociális tartalom) is különbözhetnek, ami esetleg befolyásolhatta az eredményt.

9. Következtetések

A dolgozatban bemutatott két vizsgálat a vizuális ingerfeldolgozás eltérő szintjeire fókuszált, annak érdekében, hogy a szkizofréniában észlelhető percepciózavar eredetéről további részletekre mutasson rá. Összességében elmondható, hogy a vizuális percepcióban szerepet játszó központi idegrendszeri struktúrák alacsonyabb és magasabb szintjein is károsodás tapasztalható szkizofréniában a kontroll személyekhez képest. A csökkent eltérési negativitás a vizuális prediktív folyamat alacsony szintjein, igen egyszerű inger bemutatása esetén is észlelhető károsodásra utal. Ez az eredmény a korábbi magasabb szintű, komplexebb ingereket, mint mozgást vagy érzelmi arckifejezéseket használó kutatások eredményeit kiegészíti, az mutatva, hogy az automatikus szenzoros predikciós folyamat károsodása a vizuális percepció idegrendszeri hierarchiájának több szintjét is érinti szkizofréniában.

A csökkent eltérési negativitás és a negatív érzelmeket tartalmazó képekre adott csökkent béta deszinkronizáció egyaránt a lényeges és lényegtelen információ közötti különbség detektálásának zavarára utal. Mindkét folyamatban szerepet játszik a predikciós kódolás és a figyelem fontos tartalmakra történő irányítása, melyek rendszer szintű zavarát a kóros agyi összeköttetések és az ezekkel összefüggő szinaptikus működészavar együttesen magyarázhatja.

A klinikai változókkal kapcsolatos összefüggés különbségei arra utalnak, hogy a vizuális eltérési negativitás csökkenésének mértéke - ha a szkizofréniára már kialakult - a betegség súlyosságával és a betegség kezdete óta eltelt idővel kevésbé mutat korrelációt (trait marker = vonás jellemző), míg a béta deszinkronizáció csökkenése negatív érzelmek prezentálása esetén a negatív tünetek súlyosbodása esetén kifejezettebb (state marker = állapot jellemző a negatív tünetek vonatkozásában).

A bemutatott eredmények összességben a korábbi irodalmi adatokkal konzisztensek, valamint rámutatnak, hogy a mismatch negativity a vizuális modalitás elemi szintjein is jelen van, az érzelemfeldolgozás zavara az oszcillációk szintjén (ERSP) is jól vizsgálható, és a diszkonnekciós elmélet keretében értelmezhető szkizofréniában.

10. Összefoglalás

Célkitűzések: Az első vizsgálatunkban célunk a szkizofréniában csökkent eltérési negativitás igazolása volt egyszerű vizuális inger (elemi percepció) esetén. Második vizsgálatunkban célunk magasabb szintű ingerfeldolgozás zavarának vizsgálata volt szkizofrén páciensek esetében.

Módszerek: A kutatásban 28 szkizofrén páciens és 27 egészséges kontroll 128 csatornán elvezetett EEG adatait elemeztük. A MMN vizsgálat során standard és deviáns ingereket mutattunk be a résztvevőknek, és a kiváltott válasz görbéket 90-200 ms-os időablakban elemeztük. A második vizsgálat során az IAPS képgyűjtemény 180 érzelmi tartalmú képét mutattuk be. Az érzelemfeldolgozás zavarát inger által kiváltott spektrális perturbáció (ERSP) módszerével elemeztük, két időablakban, az alacsony-béta tartományban.

Eredmények: Az első vizsgálat során szignifikáns MMN eltérést találtunk a kontroll személyek esetén valamennyi vizsgált régióban, míg szkizofrén páciensek esetén egyik régióban sem. A legkifejezettebb csoportok közötti különbséget a jobb parietookcipitális és prefrontális régióban találtuk. A MMN nem mutatott korrelációt klinikai paraméterekkel. A második vizsgálatban, szkizofréniában szignifikánsan kisebb mértékben volt észlelhető alacsony-béta deszinkronizáció. A legnagyobb csoportok közötti különbség a negatív érzelmi inger estében, a jobb temporális és jobb parietookcipitális régióban adódott, és a szkizofréniában észlelt csökkent deszinkronizáció mértéke a negatív tüneti pontszámmal mutatott korrelációt.

Megbeszélés: A vizsgálat mindkét részében szignifikáns különbséget találtunk az egészséges kontrollok és a szkizofrén páciensek között, tehát a vizuális percepciónak mind elemi, mind magasabb szintjein megfigyelhető károsodás szkizofrén páciensek esetén. A klinikai változókkal a MMN nem (karakterjellemező), míg az ERSP a szkizofrénia negatív tüneteivel mutatott összefüggést (állapot marker). A MMN csökkenése a predikciós folyamatok zavarára, a negatív érzelmi inger prezentációja során észlelt csökkent alacsony-béta deszinkronizáció a figyelem releváns tartalomra történő irányításának zavarára utal.

11. Summary

Aims: The first aim of our study was convincing decreased mismatch negativity for a simple visual stimuli (elementary perception deficit) in schizophrenia. In our second study our aim was the examination of deficit in higher level of visual perception, emotion in schizophrenia

Methods:

We analyzed 128-channel EEG data of 28 schizophrenia patients and 27 healthy controls. During the MMN study standard and deviant stimuli were presented to the participants and the evoked potentials were analyzed in the 90-200 ms time window. In the second study the 180 (emotional content) picture of IAPS image collection were presented. Two time windows were used for low-beta ERSP analysis.

Results:

In the first study we found significant MMN response in the control group over all regions, while no significant difference was found in schizophrenia. Most pronounced between-group difference was found over the right parieto-occipital and prefrontal regions. MMN was not correlated with the clinical parameters. In the second study low-beta desynchronization was observed in both study groups, but it was significantly lower in schizophrenia. The highest between-group difference was measured after negative emotional stimuli presentation, over the right temporal and parieto-occipital regions, and in schizophrenia reduced low-beta desynchronisation correlated with PANSS negative symptom severity score.

Discussion: Both parts of the study found significant difference between healthy controls and schizophrenic patients. Both elementary and higher level visual perception deficits were observed in schizophrenic patients. Clinical variables did not correlate with MMN (trait marker), but negative symptom severity correlated with the decrease in low-beta desynchronization (state marker). In addition, our results are compatible with the dysconnection theory of schizophrenia: decreased MMN reflects deficit in prediction process, and decreased low-beta desynchronization during relevant negative emotion stimuli presentation reflects deficit in orienting attention to salient information.

12. Irodalomjegyzék

- (1) Friston K, Brown HR, Siemerikus J, Stephan KE. (2016) The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophr Res*, 176:83-94.
- (2) Frohlich J, Van Horn JD. (2014) Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 28:287-302.
- (3) Howes OD, Kapur S. (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*, 35:549-562.
- (4) Kapur S. (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160:13-23.
- (5) Laruelle M. (2014) Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol*, 14:97-102.
- (6) O'Donovan MC, Craddock N, Owen MJ. (2008) Schizophrenia: complex genetics, not fairy tales. *Psychol Med*, 38:1697-1699.
- (7) Purcell SM, Moran JL, Fromer M, Ruderfer D, Solovieff N, Roussos P. (2013) A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014, 506:185-190.
- (8) Adams RA, Stephan KE, Brown HR, Frith CD, Friston KJ. (2013) The computational anatomy of psychosis. *Front Psychiatry*, 4:47.
- (9) Kapur S, Seeman P. (2002) NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2)receptors-implications for models of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 7:837-844.
- (10) Pollak TA, McCormack R, Peakman M, Nicholson TR, David AS. (2014) Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 44:2475-2487.

- (11) Todd J, Michie PT, Schall U, Ward PB, Catts SV. (2012) Mismatch negativity (MMN) reduction in schizophrenia-impaired prediction--error generation, estimation or salience? *Int J Psychophysiol*, 83:222-231.
- (12) Kohler CG, Martin EA. (2006) Emotional processing in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*, 11:250-271.
- (13) Friston KJ, Frith CD. (1995) Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci*, 3:89-97.
- (14) Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. (2009) Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull*, 35:509-527.
- (15) Javitt DC, Zukin SR. (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148:1301-1308.
- (16) Iglesias S, Mathys C, Brodersen KH, Kasper L, Piccirelli M, den Ouden HE. (2013) Hierarchical prediction errors in midbrain and basal forebrain during sensory learning. *Neuron*, 80:519-530.
- (17) Feldman H, Friston KJ. (2010) Attention, uncertainty, and free-energy. *Front Hum Neurosci*, 4:215.
- (18) Friston K, Chu C, Mourao-Miranda J, Hulme O, Rees G, Penny W. (2008) Bayesian decoding of brain images. *Neuroimage*, 39:181-205.
- (19) Braver TS, Barch DM, Cohen JD. (1999) Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry*, 46:312-328.
- (20) Doya K. (2008) Modulators of decision making. *Nat Neurosci*, 11:410-416.
- (21) Corlett PR, Honey GD, Krystal JH, Fletcher PC. (2011) Glutamatergic model psychoses: prediction error, learning, and inference. *Neuropsychopharmacology*, 36:294-315.
- (22) Fletcher PC, Frith CD. (2009) Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 10:48-58.
- (23) Umbricht D, Krljes S. (2005) Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76:1-23.

- (24) Frith CD, Blakemore SJ, Wolpert DM. (2000) Abnormalities in the awareness and control of action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 355:1771-1788.
- (25) Teufel C, Subramaniam N, Dobler V, Perez J, Finnemann J, Mehta PR. (2015) Shift toward prior knowledge confers a perceptual advantage in early psychosis and psychosis-prone healthy individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112:13401-13406.
- (26) Lisman J. (2012) Excitation, inhibition, local oscillations, or large-scale loops: what causes the symptoms of schizophrenia? *Curr Opin Neurobiol*, 22:537-544.
- (27) Jardri R, Deneve S. (2013) Circular inferences in schizophrenia. *Brain*, 136:3227-3241.
- (28) Bastos AM, Usrey WM, Adams RA, Mangun GR, Fries P, Friston KJ. (2012) Canonical microcircuits for predictive coding. *Neuron*, 76:695-711.
- (29) Ellison-Wright I, Bullmore E. (2009) Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res*, 108:3-10.
- (30) Jalili M, Knyazeva MG. (2011) EEG-based functional networks in schizophrenia. *Comput Biol Med*, 41:1178-1186.
- (31) Achard S, Bullmore E. (2007) Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol*, 3:e17.
- (32) Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. (2008) Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci*, 28:9239-9248.
- (33) Micheloyannis S, Pachou E, Stam CJ, Breakspear M, Bitsios P, Vourkas M. (2006) Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 87:60-66.
- (34) Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M. (2008) Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, 131:945-961.
- (35) Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R, McKenna PJ, Kitzbichler M, Muller U. (2010) Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci*, 30:9477-9487.

- (36) Jalili M, Meuli R, Do KQ, Hasler M, Crow TJ, Knyazeva MG. (2010) Attenuated asymmetry of functional connectivity in schizophrenia: a high-resolution EEG study. *Psychophysiology*, 47:706-716.
- (37) Lodge DJ, Grace AA. (2007) Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci*, 27:11424-11430.
- (38) Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P. (2009) Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 66:13-20.
- (39) Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR. (2011) Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry*, 168:1311-1317.
- (40) Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G. (2008) Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol Psychiatry*, 13:239, 267-76.
- (41) Javitt DC. (1987) Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry*, 9:12-35.
- (42) 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. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23:1414-1422.
- (43) Gopinath K, Maltbie E, Urushino N, Kempf D, Howell L. (2016) Ketamine-induced changes in connectivity of functional brain networks in awake female nonhuman primates: a translational functional imaging model. *Psychopharmacology (Berl)*. 233:3673-3684
- (44) Ma L, Skoblenick K, Seamans JK, Everling S. (2015) Ketamine-Induced Changes in the Signal and Noise of Rule Representation in Working Memory by Lateral Prefrontal Neurons. *J Neurosci*, 35:11612-11622.
- (45) 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 (Berl)*, 233:961-972.

- (46) Olszewski RT, Janczura KJ, Ball SR, Madore JC, Lavin KM, Lee JC. (2012) NAAG peptidase inhibitors block cognitive deficit induced by MK-801 and motor activation induced by d-amphetamine in animal models of schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2:e145.
- (47) Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y. (2002) Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci*, 22:3708-3719.
- (48) Abi-Dargham A, Xu X, Thompson JL, Gil R, Kegeles LS, Urban N. (2012) Increased prefrontal cortical D(1) receptors in drug naive patients with schizophrenia: a PET study with [(1)(1)C]NNC112. *J Psychopharmacol*, 26:794-805.
- (49) Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD. (2009) Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 34:759-766.
- (50) Bowers MB, Kantrowitz JT. (2007) Elevated plasma dopamine metabolites in cannabis psychosis. *Am J Psychiatry*, 164:1615-1616.
- (51) Boileau I, Dagher A, Leyton M, Welfeld K, Booij L, Diksic M. (2007) Conditioned dopamine release in humans: a positron emission tomography [11C]raclopride study with amphetamine. *J Neurosci*, 27:3998-4003.
- (52) Leyton M. (2007) Conditioned and sensitized responses to stimulant drugs in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31:1601-1613.
- (53) Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL. (2000) Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 47:627-640.
- (54) Roberts BM, Seymour PA, Schmidt CJ, Williams GV, Castner SA. (2010) Amelioration of ketamine-induced working memory deficits by dopamine D1 receptor agonists. *Psychopharmacology (Berl)*, 210:407-418.
- (55) Javitt DC. (2004) Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 9:984-97, 979.

- (56) Rowland LM. (2005) Subanesthetic ketamine: how it alters physiology and behavior in humans. *Aviat Space Environ Med*, 76:C52-C58.
- (57) Thornberg SA, Saklad SR. (1996) A review of NMDA receptors and the phencyclidine model of schizophrenia. *Pharmacotherapy*, 16:82-93.
- (58) Coyle JT, Basu A, Benneyworth M, Balu D, Konopaske G. (2012) Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications. *Handb Exp Pharmacol*, 213:267-295.
- (59) Xu Y, Hackett M, Carter G, Loo C, Galvez V, Glozier N. (2016) Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 19 (4).
- (60) Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI. (2016) NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 533:481-486.
- (61) Hayashi T, Su TP. (2004) Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Drugs*, 18:269-284.
- (62) Hustveit O, Maurset A, Oye I. (1995) Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol*, 77:355-359.
- (63) Gordon JA. (2010) Testing the glutamate hypothesis of schizophrenia. *Nat Neurosci*, 13:2-4.
- (64) Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH, Williams HJ, Dwyer S, Gormley P. (2014) De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, 506:179-184.
- (65) Catts VS, Lai YL, Weickert CS, Weickert TW, Catts SV. (2016) A quantitative review of the postmortem evidence for decreased cortical N-methyl-D-aspartate receptor expression levels in schizophrenia: How can we link molecular abnormalities to mismatch negativity deficits? *Biol Psychol*, 116:57-67.

- (66) Balu DT, Li Y, Puhl MD, Benneyworth MA, Basu AC, Takagi S. (2013) Multiple risk pathways for schizophrenia converge in serine racemase knockout mice, a mouse model of NMDA receptor hypofunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110:E2400-E2409.
- (67) Gil-da-Costa R, Stoner GR, Fung R, Albright TD. (2013) Nonhuman primate model of schizophrenia using a noninvasive EEG method. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110:15425-15430.
- (68) Wacogne C. (2016) A predictive coding account of MMN reduction in schizophrenia. *Biol Psychol*, 116:68-74.
- (69) Coyle JT. (2012) NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. *Schizophr Bull*, 38:920-926.
- (70) Corvin A, Morris DW. (2014) Genome-wide association studies: findings at the major histocompatibility complex locus in psychosis. *Biol Psychiatry*, 75:276-283.
- (71) St CD, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G. (1990) Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*, 336:13-16.
- (72) Lee SH, DeCandia TR, Ripke S, Yang J, Sullivan PF, Goddard ME. (2012) Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nat Genet*, 44:247-250.
- (73) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511:421-427.
- (74) Kirov G, Rees E, Walters JT, Escott-Price V, Georgieva L, Richards AL. (2014) The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biol Psychiatry*, 75:378-385.
- (75) Monfils MH, Teskey GC. (2004) Induction of long-term depression is associated with decreased dendritic length and spine density in layers III and V of sensorimotor neocortex. *Synapse*, 53:114-121.
- (76) Lundgaard I, Luzhynskaya A, Stockley JH, Wang Z, Evans KA, Swire M. (2013) Neuregulin and BDNF induce a switch to NMDA receptor-dependent myelination by oligodendrocytes. *PLoS Biol*, 11:e1001743.

- (77) Friston K, Brown HR, Siemerkerus J, Stephan KE. (2016) The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophr Res*, 176:83-94.
- (78) Vargas-Caballero M, Robinson HP. (2004) Fast and slow voltage-dependent dynamics of magnesium block in the NMDA receptor: the asymmetric trapping block model. *J Neurosci*, 24:6171-6180.
- (79) Cooke SF, Bliss TV. (2006) Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129:1659-1673.
- (80) Schuler T, Mesic I, Madry C, Bartholomaus I, Laube B. (2008) Formation of NR1/NR2 and NR1/NR3 heterodimers constitutes the initial step in N-methyl-D-aspartate receptor assembly. *J Biol Chem*, 283:37-46.
- (81) Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, Linden AM, Monn JA, Schoepp DD. (2005) Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 4:131-144.
- (82) Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. (2013) Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of (1)H-MRS studies. *Schizophr Bull*, 39:120-129.
- (83) Hertzmann M, Reba RC, Kotlyarov EV. (1990) Single photon emission computed tomography in phencyclidine and related drug abuse. *Am J Psychiatry*, 147:255-256.
- (84) Stone JM, Dietrich C, Edden R, Mehta MA, De SS, Reed LJ. (2012) Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: relationship to ketamine-induced psychopathology. *Mol Psychiatry*, 17:664-665.
- (85) Anticevic A, Corlett PR, Cole MW, Savic A, Gancsos M, Tang Y. (2015) N-methyl-D-aspartate receptor antagonist effects on prefrontal cortical connectivity better model early than chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 77:569-580.
- (86) Duncan GE, Leipzig JN, Mailman RB, Lieberman JA. (1998) Differential effects of clozapine and haloperidol on ketamine-induced brain metabolic activation. *Brain Res*, 812:65-75.

- (87) Naatanen R, Kahkonen S. (2009) Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12:125-135.
- (88) Stefanics G, Czigler I. (2012) Automatic prediction error responses to hands with unexpected laterality: an electrophysiological study. *Neuroimage*, 63:253-261.
- (89) Naatanen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. (2001) "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci*, 24:283-288.
- (90) Winkler I, Karmos G, Naatanen R. (1996) Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Res*, 742:239-252.
- (91) Naatanen R, Kujala T, Winkler I. (2011) Auditory processing that leads to conscious perception: a unique window to central auditory processing opened by the mismatch negativity and related responses. *Psychophysiology*, 48:4-22.
- (92) Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schroger E. (2002) Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage*, 15:167-174.
- (93) Tiitinen H, May P, Reinikainen K, Naatanen R. (1994) Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*, 372:90-92.
- (94) 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.
- (95) Naatanen R, Teder W, Alho K, Lavikainen J. (1992) Auditory attention and selective input modulation: a topographical ERP study. *Neuroreport*, 3:493-496.
- (96) Morris R, Griffiths O, Le Pelley ME, Weickert TW. (2013) Attention to irrelevant cues is related to positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 39:575-582.
- (97) Nelson B, Whitford TJ, Lavoie S, Sass LA. (2014) What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia? Integrating phenomenology and neurocognition: Part 2 (aberrant salience). *Schizophr Res*, 152:20-27.

- (98) Harms L. (2016) Mismatch responses and deviance detection in N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor hypofunction and developmental models of schizophrenia. *Biol Psychol*, 116:75-81.
- (99) Ehrlichman RS, Maxwell CR, Majumdar S, Siegel SJ. (2008) Deviance-elicited changes in event-related potentials are attenuated by ketamine in mice. *J Cogn Neurosci*, 20:1403-1414.
- (100) He J, Li B, Guo Y, Naatanen R, Pakarinen S, Luo YJ. (2013) Effects of alcohol on auditory pre-attentive processing of four sound features: evidence from mismatch negativity. *Psychopharmacology (Berl)*, 225:353-360.
- (101) Tikhonravov D, Neuvonen T, Pertovaara A, Savioja K, Ruusuvirta T, Naatanen R. (2008) Effects of an NMDA-receptor antagonist MK-801 on an MMN-like response recorded in anesthetized rats. *Brain Res*, 1203:97-102.
- (102) Javitt DC, Spencer KM, Thaker GK, Winterer G, Hajos M. (2008) Neurophysiological biomarkers for drug development in schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov*, 7:68-83.
- (103) Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MT, Fernandes AC, Lee WE. (2011) Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*, 6:e19590.
- (104) Takahashi H, Rissling AJ, Pascual-Marqui R, Kirihara K, Pela M, Sprock J. (2013) Neural substrates of normal and impaired preattentive sensory discrimination in large cohorts of nonpsychiatric subjects and schizophrenia patients as indexed by MMN and P3a change detection responses. *Neuroimage*, 66:594-603.
- (105) Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, Muller R, Schultze-Lutter F, Frommann I. (2011) Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry*, 69:959-966.
- (106) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P. (2010) Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry*, 67:241-251.

- (107) Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rossler A, Schultze-Lutter F. (2013) The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70:107-120.
- (108) Light GA, Swerdlow NR. (2015) Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 1344:105-119.
- (109) Belger A, Yucel GH, Donkers FC. (2012) In search of psychosis biomarkers in high-risk populations: is the mismatch negativity the one we've been waiting for? *Biol Psychiatry*, 71:94-95.
- (110) Atkinson RJ, Michie PT, Schall U. (2012) Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry*, 71:98-104.
- (111) Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Pukrop R, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. (2005) Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 73:297-310.
- (112) Solis-Vivanco R, Mondragon-Maya A, Leon-Ortiz P, Rodriguez-Agudelo Y, Cadenhead KS, Fuente-Sandoval C. (2014) Mismatch Negativity reduction in the left cortical regions in first-episode psychosis and in individuals at ultra high-risk for psychosis. *Schizophr Res*, 158:58-63.
- (113) Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M. (2013) Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS One*, 8:e54080.
- (114) Nagai T, Tada M, Kirihara K, Araki T, Jinde S, Kasai K. (2013) Mismatch Negativity as a "Translatable" Brain Marker Toward Early Intervention for Psychosis: A Review. *Front Psychiatry*, 4:115.
- (115) Perez VB, Woods SW, Roach BJ, Ford JM, McGlashan TH, Srihari VH. (2014) Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: forecasting psychosis risk with mismatch negativity. *Biol Psychiatry*, 75:459-469.

- (116) Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW. (2007) Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64:521-529.
- (117) Todd J, Michie PT, Schall U, Karayanidis F, Yabe H, Naatanen R. (2008) Deviant matters: duration, frequency, and intensity deviants reveal different patterns of mismatch negativity reduction in early and late schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 63:58-64.
- (118) Coyle JT. (2006) Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*, 26:365-384.
- (119) Shaikh M, Valmaggia L, Broome MR, Dutt A, Lappin J, Day F. (2012) Reduced mismatch negativity predates the onset of psychosis. *Schizophr Res*, 134:42-48.
- (120) Kaur M, Lagopoulos J, Lee RS, Ward PB, Naismith SL, Hickie IB. (2013) Longitudinal associations between mismatch negativity and disability in early schizophrenia- and affective-spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 46:161-169.
- (121) Baldeweg T, Hirsch SR. (2015) Mismatch negativity indexes illness-specific impairments of cortical plasticity in schizophrenia: a comparison with bipolar disorder and Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol*, 95:145-155.
- (122) Koola MM, Buchanan RW, Pillai A, Aitchison KJ, Weinberger DR, Aaronson ST. (2014) Potential role of the combination of galantamine and memantine to improve cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 157:84-9
- (123) Zhou Z, Zhu H, Chen L. (2013) Effect of aripiprazole on mismatch negativity (MMN) in schizophrenia. *PLoS One*, 8:e52186.
- (124) Ward J. *The Student's Guide to Cognitive Neuroscience*. Psychology Press, 2010.
- (125) Davis M, Whalen PJ. (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry*, 6:13-34.
- (126) Taylor SF, Phan KL, Britton JC, Liberzon I. (2005) Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 30:984-995.

- (127) Taylor SF, Kang J, Brege IS, Tso IF, Hosanagar A, Johnson TD. (2012) Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 71:136-145.
- (128) 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.
- (129) Szily E, Keri S. (2008) Emotion-related brain regions. *Idegyogy Sz*, 61:77-86.
- (130) Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ. (1997) Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry*, 154:918-925.
- (131) Morris JS, Dolan RJ. (2004) Dissociable amygdala and orbitofrontal responses during reversal fear conditioning. *Neuroimage*, 22:372-380.
- (132) Fornito A, Yucel M, Patti J, Wood SJ, Pantelis C. (2009) Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr Res*, 108:104-113.
- (133) Baiano M, David A, Versace A, Churchill R, Balestrieri M, Brambilla P. (2007) Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophr Res*, 93:1-12.
- (134) Benes FM. (1998) Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophr Bull*, 24:219-230.
- (135) Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. (2009) Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 66:811-822.
- (136) Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. (1986) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 43:114-124.
- (137) Rolls ET, Critchley HD, Browning AS, Hernadi I, Lenard L. (1999) Responses to the sensory properties of fat of neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci*, 19:1532-1540.

- (138) Rolls ET. (2004) Convergence of sensory systems in the orbitofrontal cortex in primates and brain design for emotion. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 281:1212-1225.
- (139) Ferrari V, Codispoti M, Bradley MM. (2017) Repetition and ERPs during emotional scene processing: A selective review. *Int J Psychophysiol*, 111:170-177.
- (140) Blanchette I, El-Deredy W. (2014) An ERP investigation of conditional reasoning with emotional and neutral contents. *Brain Cogn*, 91:45-53.
- (141) Zhang Y, Chen Y, Bressler SL, Ding M. (2008) Response preparation and inhibition: the role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience*, 156:238-246.
- (142) 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. *Schizophr Bull*, 34:927-943.
- (143) Kopell N, Kramer MA, Malerba P, Whittington MA. (2010) Are different rhythms good for different functions? *Front Hum Neurosci*, 4:187.
- (144) Csukly G, Stefanics G, Komlosi S, Czigler I, Czobor P. (2014) Event-related theta synchronization predicts deficit in facial affect recognition in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 123:178-189.
- (145) Makeig S. (1993) Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86:283-293.
- (146) Aftanas LI, Reva NV, Savotina LN, Makhnev VP. (2006) Neurophysiological correlates of induced discrete emotions in humans: an individually oriented analysis. *Neurosci Behav Physiol*, 36:119-130.
- (147) Del ZM, Deiber MP, Legrand LB, De GB, Pegna AJ. (2013) Emotional expressions modulate low alpha and beta oscillations in a cortically blind patient. *Int J Psychophysiol*, 90:358-362.
- (148) Merkl A, Neumann WJ, Huebl J, Aust S, Horn A, Krauss JK. (2016) Modulation of Beta-Band Activity in the Subgenual Anterior Cingulate Cortex during Emotional Empathy in Treatment-Resistant Depression. *Cereb Cortex*, 26:2626-2638.

- (149) Kimura M. (2012) Visual mismatch negativity and unintentional temporal-context-based prediction in vision. *Int J Psychophysiol*, 83:144-155.
- (150) Stefanics G, Kremlacek J, Czigler I. (2014) Visual mismatch negativity: a predictive coding view. *Front Hum Neurosci*, 8:666.
- (151) Escera C, Leung S, Grimm S. (2014) Deviance detection based on regularity encoding along the auditory hierarchy: electrophysiological evidence in humans. *Brain Topogr*, 27:527-538.
- (152) Farley BJ, Quirk MC, Doherty JJ, Christian EP. (2010) Stimulus-specific adaptation in auditory cortex is an NMDA-independent process distinct from the sensory novelty encoded by the mismatch negativity. *J Neurosci*, 30:16475-16484.
- (153) Naatanen R, Kujala T, Escera C, Baldeweg T, Kreegipuu K, Carlson S. (2012) The mismatch negativity (MMN)--a unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions. *Clin Neurophysiol*, 123:424-458.
- (154) Witten L, Oranje B, Mork A, Steiniger-Brach B, Glenthøj BY, Bastlund JF. (2014) Auditory sensory processing deficits in sensory gating and mismatch negativity-like responses in the social isolation rat model of schizophrenia. *Behav Brain Res*, 266:85-93.
- (155) Komlosi S, Csukly G, Stefanics G, Czigler I, Bitter I, Czobor P. (2013) Fearful face recognition in schizophrenia: an electrophysiological study. *Schizophr Res*, 149:135-140.
- (156) Csukly G, Stefanics G, Komlosi S, Czigler I, Czobor P. (2013) Emotion-related visual mismatch responses in schizophrenia: impairments and correlations with emotion recognition. *PLoS One*, 8:e75444.
- (157) Neuhaus AH, Brandt ES, Goldberg TE, Bates JA, Malhotra AK. (2013) Evidence for impaired visual prediction error in schizophrenia. *Schizophr Res*, 147:326-330.
- (158) Urban A, Kremlacek J, Masopust J, Libiger J. (2008) Visual mismatch negativity among patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 102:320-328.
- (159) Morris RW, Weickert CS, Loughland CM. (2009) Emotional face processing in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 22:140-146.

- (160) Kim D, Wylie G, Pasternak R, Butler PD, Javitt DC. (2006) Magnocellular contributions to impaired motion processing in schizophrenia. *Schizophr Res*, 82:1-8.
- (161) Li CS. (2002) Impaired detection of visual motion in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26:929-934.
- (162) Butler PD, Silverstein SM, Dakin SC. (2008) Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 64:40-47.
- (163) Rokem A, Yoon JH, Ooms RE, Maddock RJ, Minzenberg MJ, Silver MA. (2011) Broader visual orientation tuning in patients with schizophrenia. *Front Hum Neurosci*, 5:127.
- (164) Silverstein SM, Keane BP. (2011) Vision science and schizophrenia research: toward a re-view of the disorder. Editors' introduction to special section. *Schizophr Bull*, 37:681-689.
- (165) Astikainen P, Ruusuvirta T, Wikgren J, Korhonen T. (2004) The human brain processes visual changes that are not cued by attended auditory stimulation. *Neurosci Lett*, 368:231-234.
- (166) Astikainen P, Lillstrang E, Ruusuvirta T. (2008) Visual mismatch negativity for changes in orientation--a sensory memory-dependent response. *Eur J Neurosci*, 28:2319-2324.
- (167) Czigler I, Sulykos I. (2010) Visual mismatch negativity to irrelevant changes is sensitive to task-relevant changes. *Neuropsychologia*, 48:1277-1282.
- (168) Kimura M, Katayama J, Ohira H, Schroger E. (2009) Visual mismatch negativity: new evidence from the equiprobable paradigm. *Psychophysiology*, 46:402-409.
- (169) Takacs E, Sulykos I, Czigler I, Barkaszi I, Balazs L. (2013) Oblique effect in visual mismatch negativity. *Front Hum Neurosci*, 7:591.
- (170) Light GA, Braff DL. (2005) Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry*, 62:127-136.
- (171) Pinkham AE. (2014) Social cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 75 Suppl 2:14-19.

- (172) Pinheiro AP, Liu T, Nestor PG, McCarley RW, Goncalves OF, Niznikiewicz MA. (2013) Visual emotional information processing in male schizophrenia patients: combining ERP, clinical and behavioral evidence. *Neurosci Lett*, 550:75-80.
- (173) De SP, Foxe JJ, Czobor P, Wylie GR, Kamil SM, Huening J. (2013) Early sensory-perceptual processing deficits for affectively valenced inputs are more pronounced in schizophrenia patients with a history of violence than in their non-violent peers. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 8:678-687.
- (174) Derogatis LR, Melisaratos N. (1983) The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med*, 13:595-605.
- (175) Unoka Z, Rózsa S, Kő N, Kállai J, Fábián Á, Simon L. (2004) Validity and reliability of the SCL-90 in a Hungarian population sample. *Psychiatr Hung*, 19:235-243.
- (176) American Psychiatry Association. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. Washington, DC, American Psychiatry Association. 1994
- (177) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13:261-276.
- (178) Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. (2010) International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*, 167:686-693.
- (179) Burns T, Patrick D. (2007) Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatr Scand*, 116:403-418.
- (180) Czigler I, Csibra G. (1990) Event-related potentials in a visual discrimination task: negative waves related to detection and attention. *Psychophysiology*, 27:669-676.
- (181) Kenemans JL, Kok A, Smulders FT. (1993) Event-related potentials to conjunctions of spatial frequency and orientation as a function of stimulus parameters and response requirements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 88:51-63.
- (182) Stefanics G, Csukly G, Komlosi S, Czobor P, Czigler I. (2012) Processing of unattended facial emotions: a visual mismatch negativity study. *Neuroimage*, 59:3042-3049.
- (183) Lang P, Bradley M, Cuthbert BN. International Affective Picture System (IAPS): Affective Ratings of Pictures and Instruction Manual. 2008. Report.

- (184) Foti D, Hajcak G, Dien J. (2009) Differentiating neural responses to emotional pictures: evidence from temporal-spatial PCA. *Psychophysiology*, 46:521-530.
- (185) Guntekin B, Basar E. (2010) Event-related beta oscillations are affected by emotional eliciting stimuli. *Neurosci Lett*, 483:173-178.
- (186) 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.
- (187) 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.
- (188) 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*, 48:229-40.
- (189) Czigler I, Balazs L, Pato LG. (2004) Visual change detection: event-related potentials are dependent on stimulus location in humans. *Neurosci Lett*, 364:149-153.
- (190) Kreegipuu K, Kuldkapp N, Sibolt O, Toom M, Allik J, Naatanen R. (2013) vMMN for schematic faces: automatic detection of change in emotional expression. *Front Hum Neurosci*, 7:714.
- (191) Brown SB, van SH, Band GP, de RM, Nieuwenhuis S. (2012) Functional significance of the emotion-related late positive potential. *Front Hum Neurosci*, 6:33.
- (192) Hindi AC, Muller MM. (2012) Selective attention to task-irrelevant emotional distractors is unaffected by the perceptual load associated with a foreground task. *PLoS One*, 7:e37186.
- (193) Soria BD, Thoma P, Suchan B. (2012) Turn to me: electrophysiological correlates of frontal vs. averted view face and body processing are associated with trait empathy. *Front Integr Neurosci*, 6:106.
- (194) Mehmood RM, Lee HJ. (2015) EEG based Emotion Recognition from Human Brain using Hjorth Parameters and SVM. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*, 7:23-32.

- (195) Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. (2004) Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci*, 8:204-210.
- (196) Schupp HT, Flaisch T, Stockburger J, Junghofer M. (2006) Emotion and attention: event-related brain potential studies. *Prog Brain Res*, 156:31-51.
- (197) Hajcak G, Olvet DM. (2008) The persistence of attention to emotion: brain potentials during and after picture presentation. *Emotion*, 8:250-255.
- (198) Balconi M, Lucchiari C. (2006) EEG correlates (event-related desynchronization) of emotional face elaboration: a temporal analysis. *Neurosci Lett*, 392:118-123.
- (199) Hochberg Y, Benjamini Y. (1990) More powerful procedures for multiple significance testing. *Stat Med*, 9:811-818.
- (200) Javitt DC. (2009) When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*, 5:249-275.
- (201) Brenner CA, Wilt MA, Lysaker PH, Koyfman A, O'Donnell BF. (2003) Psychometrically matched visual-processing tasks in schizophrenia spectrum disorders. *J Abnorm Psychol*, 112:28-37.
- (202) Chen Y. (2011) Abnormal visual motion processing in schizophrenia: a review of research progress. *Schizophr Bull*, 37:709-715.
- (203) Brittain PJ, Ffytche DH, Surguladze SA. (2012) Emotion perception and functional outcome in schizophrenia: the importance of negative valence and fear. *Psychiatry Res*, 200:208-213.
- (204) Butler PD, Javitt DC. (2005) Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 18:151-157.
- (205) Cleary KM, Donkers FC, Evans AM, Belger A. (2013) Investigating developmental changes in sensory processing: visual mismatch response in healthy children. *Front Hum Neurosci*, 7:922.
- (206) Files BT, Auer ET, Jr., Bernstein LE. (2013) The visual mismatch negativity elicited with visual speech stimuli. *Front Hum Neurosci*, 7:371.
- (207) Susac A, Heslenfeld DJ, Huonker R, Supek S. (2014) Magnetic source localization of early visual mismatch response. *Brain Topogr*, 27:648-651.

- (208) Friston K. (2005) A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360:815-836.
- (209) Korostenskaja M, Kahkonen S. (2009) What do ERPs and ERFs reveal about the effect of antipsychotic treatment on cognition in schizophrenia? *Curr Pharm Des*, 15:2573-2593.
- (210) Todd J, Harms L, Schall U, Michie PT. (2013) Mismatch Negativity: Translating the Potential. *Front Psychiatry*, 4:171.
- (211) Farrow TF, Zheng Y, Wilkinson ID, Spence SA, Deakin JF, Tarrrier N. (2001) Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness. *Neuroreport*, 12:2433-2438.
- (212) Shamay-Tsoory SG. (2011) The neural bases for empathy. *Neuroscientist*, 17:18-24.
- (213) Decety J, Lamm C. (2007) The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist*, 13:580-593.
- (214) Mukherjee P, Whalley HC, McKirdy JW, McIntosh AM, Johnstone EC, Lawrie SM. (2012) Lower effective connectivity between amygdala and parietal regions in response to fearful faces in schizophrenia. *Schizophr Res*, 134:118-124.
- (215) Codispoti M, Ferrari V, Bradley MM. (2007) Repetition and event-related potentials: distinguishing early and late processes in affective picture perception. *J Cogn Neurosci*, 19:577-586.
- (216) Uhlhaas PJ, Singer W. (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11:100-113.
- (217) Perry Y, Henry JD, Nangle MR, Grisham JR. (2012) Regulation of negative affect in schizophrenia: the effectiveness of acceptance versus reappraisal and suppression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 34:497-508.
- (218) Pijnenborg GH, Withaar FK, Bosch RJ, Brouwer WH. (2007) Impaired perception of negative emotional prosody in schizophrenia. *Clin Neuropsychol*, 21:762-775.

- (219) Milston SI, Vanman EJ, Cunnington R. (2013) Cognitive empathy and motor activity during observed actions. *Neuropsychologia*, 51:1103-1108.
- (220) Riechansky I, Paul N, Kolble S, Stieger S, Lamm C. (2015) Beta oscillations reveal ethnicity ingroup bias in sensorimotor resonance to pain of others. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10:893-901.
- (221) Kucharska-Pietura K. (2006) Disordered emotional processing in schizophrenia and one-sided brain damage. *Prog Brain Res*, 156:467-479.
- (222) Champagne J, Mendrek A, Germain M, Hot P, Lavoie ME. (2014) Event-related brain potentials to emotional images and gonadal steroid hormone levels in patients with schizophrenia and paired controls. *Front Psychol*, 5:543.

13. Saját publikációk jegyzéke

13.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Farkas K, Stefanics G, Marosi C, Csukly G. Elementary sensory deficits in schizophrenia indexed by impaired visual mismatch negativity. *Schizophr Res* 2015, 166(1-3):164-170.

Csukly G, **Farkas K**, Marosi C, Szabo A. Deficits in low beta desynchronization reflect impaired emotional processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 2016, 171(1-3):207-214.

13.2 A disszertációtól független közlemény

Farkas K, Siraly E, Szily E, Csukly G, Rethelyi J. [Clinical characteristics of 5 hospitalized 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) users]. *Psychiatr Hung* 2013, 28(4):431-439.

14. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, dr. Csukly Gábornak folyamatos szakmai támogatását és emberi jelenlétét. Az évek során a dolgozat megszületéséhez szükséges munka valamennyi fázisában végigkísért, és visszajelzéseivel folyamatosan fenntartotta a motivációm.

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

Köszönöm dr. Stefanics Gábornak kritikus észervételeit és javaslatait, dr. Tombor Lászlónak és dr. Komlósi Saroltának, hogy tapasztalataikat megosztották.

Köszönöm a kutatócsoport korábbi TDK-, jelenleg PhD hallgatójának, dr. Marosi Csillának a sok gyakorlati segítséget, Tóth Eszternek és dr. Szabó Ádámnak, hogy a vizsgálat lebonyolításában támogató partnereink voltak.

Köszönöm valamennyi résztvevőnek a vizsgálatban való közreműködést.