

Eltérési negativitás és érzelemfeldolgozás elektrofiziológiai vizsgálata szkizofréniában

Doktori tézisek

Farkas Kinga

Semmelweis Egyetem

Mentális egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető:

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

Hivatalos bírálók:

Dr. Herádi 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

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 vizsgálatainak állandó szereplője.

A szkizofrénia diszkonnekciós elmélete az idegsejtek és az egyes agyterületek közötti, valamint azokon belüli funkcionális és anatómiai kapcsolatok eltéréseiben látja a fő problémát. Integrálja a szkizofrénia valamennyi tünetét, beleértve a pozitív, negatív, kognitív és pszichomotoros tüneteket is, a genetikai kutatások eredményeit, a kérpalkotó és elektrofiziológiai eltéréseket.

Az információfeldolgozás és a diszkonnekció jelenségének vizsgálóeszközei között az elektrofiziológiai módszerek előkelő helyen szerepelnek, a dolgozatban bemutatott vizsgálatban is elektrofiziológiai módszereket használtunk.

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. 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.

A második vizsgálat is a diszkonnectivitás elméleti keretében nyer értelmet, mely szintén vizuális ingerbemutatót alkalmaz, de a szkizofréniában ismertén károsodott terület, az érzelemfeldolgozás elektrofiziológiai vizsgálatával kombinálva. A második vizsgálatban az idegsejtek konnectivitását is jól reprezentáló béta deszinkronizáció változását vizsgáltuk különböző érzelmi tartalmú képek hatására.

CÉLKITŰZÉSEK

A dolgozatban bemutatott kutatás során több szempontból elemeztük a szkizofrén páciensek és egészséges kontroll személyek elektroencefalográfiai adatait.

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 funkcionálisával?

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 funkcionálisával?

MÓDSZEREK

28 szkizofrén páciens és 27 egészséges kontroll EEG adatait használtuk fel a dolgozatban bemutatott elemzések során. A magas elektródásűrűségű, 128 csatornás sapka segítségével az egész skalp területéről történt EEG elvezetés.

Az EEG felvétel alatt az alkalmazott vizuális ingereket számítógép monitorján, fél méteres látótávolságból mutattuk be a résztvevők számára, melyhez Presentation 13.0 szoftvert használtunk. Az off-line adatelemzéshez beépített és saját fejlesztésű Matlab funkciókat, valamint az EEGLAB szoftver szabadon felhasználható eszköztárát használtuk. A regisztrált EEG görbék statisztikai elemzését megelőzően előfeldolgozást végeztünk.

Az eltérési negativitás vizsgálata során magas frekvenciájú Gábor-foltokat (5 ciklus/fok) mutattunk be a képernyő periferiáján, miközben a vizsgált személyek a közepén látható fixációs kereszt változásaira koncentráltak. 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. Az eltérési negativitás vizsgálata során az eményhez kötött kiváltott válaszokat három parietooccipitális és három prefrontális régióban elemeztük.

Az agyi kiváltott válaszok ismétléses varianciaanalízis (ANOVA) módszerével kerültek elemzésre. A csoportok közötti különbség hatáserősséget Cohen's d értékkel fejeztük ki. Az interakció vizsgálatához post-hoc t -tesztet alkalmaztunk, a többszörös összehasonlítás miatt Hochberg-korrekciónál használtunk.

A második vizsgálat során az IAPS (International Affective Picture System) képgyűjtemény összesen 180 képét mutattuk be a résztvevőknek. 60 kellemes, 60 és 60 kellemetlen jeleneteket ábrázolt. Mindegyik kép 800 ms-ig volt látható, melyet fixációs kereszt képe előzött meg. A résztvevők ebben a feladatban passzívan vettek részt, nem volt szükség semmilyen válaszadásra. Ebben a vizsgálatban öt régió adatait elemeztük: egy frontocentrális, két temporális és két parietookcipitális lokalizációban. 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 teljesítményhez képest.

A vizsgálati \times inger típus ERSP-re gyakorolt eltérő hatását háromutas varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk. Az interakciók vizsgálatához páronként post-hoc elemzést végeztünk, a többszörös összehasonlítás Hochberg-korrekciónál alkalmaztuk.

A PSP és PANSS értékek és az elektrofiziológiai adatok kapcsolatát életkorra korrigált részleges Pearson-korrelációval vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK

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 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 (jobb prefrontális Cohen's $d = 0,77$, $p = 0,007$, szagittális prefrontális Cohen's $d = 0,62$, $p = 0,033$, bal parietookcipitális Cohen's $d = 0,72$, $p = 0,011$, jobb parietookcipitális Cohen's $d = 0,77$, $p = 0,007$, szagittális parietookcipitális Cohen's $d = 0,68$, $p = 0,019$) szignifikáns volt a korrekciót követően.

Annak a háttérében, 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 különbségpotenciálok és a klinikai változókkal, mint a kor, betegség időtartama, PANSS pontszám, antipszichotikumok CPZ ekvivalens dózisa, funkcionalitás a PSP skálán kifejezve, és a vMMN között nem találtunk korrelációt a többszörös tesztelés korrekcióját követően.

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.

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 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. A negatív tünetek nagyobb fokú súlyossága csökkent béta ERD-vel mutatott összefüggést.

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. 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 funkcionális állapotot.

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 szkizofrénia 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 szkizofréniaiban.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

Farkas K, Stefanics G, Marosi C, Csukly G. Elementary sensory deficits in schizophrenia indexed by impaired visual mismatch negativity. *Schizophr Res*; 166(1-3) pp. 164-170. (2015) IF: 4.453

Csukly G, **Farkas K**, Marosi C, Szabo A. Deficits in low beta desynchronization reflect impaired emotional processing in schizophrenia. *Schizophr Res*; 171(1-3) pp. 207-214. (2016) IF: 4.453

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

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