

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2705.

BÉKÉSY-SZABÓ ÁDÁM

Pszichiátria
című program

Programvezető: Dr. Réthelyi János, egyetemi tanár

Témavezetők: Dr. Kozák Lajos Rudolf, egyetemi docens

Dr. Csukly Gábor, egyetemi docens

**Agyi strukturális és konnektivitási eltérések, valamint
az érzelem feldolgozás változásának vizsgálata
mágneses rezonancia képalkotással szkizofréniában.**

Doktori értekezés

Dr. Békésy-Szabó Ádám

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Kozák Lajos Rudolf Ph.D., egyetemi docens
Dr. Csukly Gábor Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Lazáry Judit Ph.D., egyetemi docens
Dr. Hermann Petra Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Purebl György, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kovács Tibor, habil. egyetemi docens
Dr. Gál Viktor, Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2022

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	0
I. Bevezetés.....	3
1. Előszó	3
2. A szkizofrénia jellemzői.....	5
2.1. Epidemiológia	5
2.2. Klinikai tünetek és kórlefolyás.....	5
2.3. Pozitív tünetek.....	6
2.4. Negatív tünetek	6
2.5. Kognitív tünetek.....	6
2.6. Kórlefolyás	7
2.7. A szkizofrénia osztályozása a DSM-5 szerint.....	8
3. Az érzelemfelismerés és a szociális kogníció zavara szkizofréniában.....	10
3.1. Az érzelemfelismerésben érintett agyi struktúrák.....	11
4. Az agyi funkcionális és strukturális képalkotás szerepe szkizofréniában	12
4.1. A nyugalmi funkcionális MR vizsgálat szerepe.....	12
4.2. A diffúziós tenzor képalkotás szerepe.....	13
5. Irodalmi áttekintés	14
5.1. Érzelmek feldolgozásának vizsgálata szkizofréniában	14
5.2. Az ACC és a thalamus szerepe, funkcionális konnektivitása	18
5.3. A thalamus és a gyrus cinguli kapcsolatának vizsgálata szkizofréniában strukturális és nyugalmi funkcionális MRI-vel.....	20
II. Célkitűzések	23
III. Módszerek	24
1. Etikai engedély	24
2. Az érzelemfeldolgozást vizsgáló funkcionális MR módszerei.....	24
2.1. A vizsgálati minta.....	24
2.2. Stimulus.....	26
2.3. Adatrögzítés a szkennelésben.....	28
2.4. Adatfeldolgozás és statisztikai analízis	29

3. Az effektív és a strukturális konnektivitás vizsgálatára használt DCM és DTI leírása	31
3.1. Betegbevonás	31
3.2. Adatrögzítés a szkennelben.....	32
3.3. A nyugalmi fMRI adatok előfeldolgozása	33
3.4. DCM a nyugalmi effektív konnektivitás becslésére cross-spectral denzitás segítségével	33
3.5. Csoportszintű elemzés	34
3.6. A DTI mérések előfeldolgozása	35
3.7. Korrelációs analízis	35
IV. Eredmények.....	36
1. Az érzelemfelismerés vizsgálata funkcionális MRI-vel.....	36
1.1. Viselkedésbeli eredmények - felismerés	36
1.2. Viselkedésbeli eredmények - reakció idők.....	36
1.3. A betegek és a kontrollok volumetriás összehasonlítása	37
1.4. A csoportok közötti különbségek a BOLD aktivációk tekintetében	37
1.5. A csoportok és a kondíciók közötti interakciók	41
2. Nyugalmi funkcionális MR eredmények.....	44
2.1. Spektrális DCM.....	44
2.2. Az effektív konnektivitáson alapuló diagnosztikus pontosság	45
2.3. Effektív konnektivitás és a PANSS skála közötti korrelációk	46
3. DTI eredmények	49
4. Limitációk.....	49
V. Megbeszélés	51
1. Az érzelemfeldolgozás vizsgálata funkcionális MR méréssel	51
2. Az effektív és strukturális konnektivitás vizsgálata	54
VI. Következtetések	57
VII. Összefoglalás.....	58
VIII. Summary	59
IX. Irodalomjegyzék.....	60
X. Publikációk listája	74
1. A tézissel összefüggő publikációk.....	74
2. Egyéb publikációk	74
XI. Köszönetnyilvánítás	77

Rövidítések jegyzéke

MRI	magnetic resonance imaging, mágneses rezonancia képalkotás
fMRI	functional magnetic resonance imaging, funkcionális MRI
DTI	diffusion tensor imaging, diffúziós tenzor képalkotás
FA	frakcionális anizotrópia
rs-fMRI	resting state fMRI, nyugalmi funkcionális MR vizsgálat
BOLD	Blood Oxygenization Level Dependent Signal, véroxigénszint-függő jel
COMT	katekol-o-metiltranszferáz
NMDA	N-metil-D-aszpartát
VLPFC	ventrolaterális prefrontalis cortex
DLPFC	dorsolaterális prefrontalis cortex
VMPFC	ventromedialis prefrontalis cortex
DMPFC	dorsomedialis prefrontalis cortex
PANSS	Positive and Negative Symptome Scale

I. Bevezetés

1. Előszó

A szkizofrénia korunk egyik olyan, az életmóddal alapvetően nem összefüggő betegsége, mely minden társadalmi réteget érint, intellektuális állapottól, etnikai vagy nemzeti hovatartozástól függetlenül. Etiológiája máig tisztázatlan, így részben emiatt, részben a sok érintett beteg miatt számtalan kutatás tárgya. A kapcsolódó tudományágak a rendelkezésükre álló összes módszert bevetik, hogy jobban megértsék a betegség hátterét, de ennek és a nagyszámú beteganyagának az ellenére a mai napig nem született olyan széles körben elfogadott elmélet, mely a betegség lefolyását és a heterogén tüneteket teljes mértékben magyarázná. Ennek hátterében feltehetően a heterogén etiológia, valamint a kórlefolyás különböző szakaszainak klinikai és neurobiológiai sajátosságai állnak.

A genetika szerepe a családi halmozódás miatt nem volt kérdés, ugyanakkor a modern genetikai kutatások eredményeinek heterogenitása összemérhető a tünetek sokszínűségével. Mint sok más betegségnél, a szkizofrénia esetében sem sikerült egyetlen felelőst, egy mindent magyarázó gént azonosítani, megerősítve, hogy hasonlóan kóros működés létrejöhet különböző gének, polimorfizmusok okán. Az egyik legtöbbször vizsgált kandidáns gén a katekol-o-metiltransferáz (COMT). (1) A gén a 22q11 lókuszon található. A kódolt COMT fehérje egy katabolikus enzim, amelynek az adrenalin, noradrenalin és a dopamin neurotranszmitterek lebontásában van szerepe. A központi idegrendszerben a dopamin-degradáció két útvonalon megy végbe: a dopamin visszavételével a dopamin transzporterrel keresztül a preszinaptikus neuronba, majd a monoaminoxidáz (MAO) enzim által végzett dopamin lebontás útján, valamint a szinaptikus résben végbemenő COMT mediált dopamin lebontás útján. (2) A COMT enzim dopamin clearance-ben betöltött szerepe a különböző agyi régiókban eltérő fontosságú. A striátum és nucleus accumbens területén a COMT kisebb jelentőséggel bír a dopamin transzporterrel való preszinaptikus reuptake és a következményes MAO metabolizmushoz képest. A prefrontális kéregben viszont a dopamin transzporterek sokkal ritkábbak, így a COMT aktivitás a dopamin lebontásának fő útvonala. (1)

A dopamin hipotézis szerint COMT gént érintő génpolimorfizmus következtében csökken a prefrontális piramisjelek dopaminerg aktivációja. Ez tehető felelőssé a negatív

tünetekért és a kognitív deficitért. A pozitív tüneteket a striátumban és limbikus területen bekövetkező túlzott dopamin-felszabadulás provokálja. A további kandidáns gének biológiai funkcióját tekintve több az N-metil-D-aszpartát (NMDA) glutamáterg neurotranszmissziót modulálja, kapcsolódva ezzel a szkizofrénia másik, glutamáterg hipotéziséhez.

A glutamát, mint általános serkentő transzmitter, széles körben előfordul a központi idegrendszerben és számtalan idegrendszeri folyamatban játszik szerepet. Az információfeldolgozás predikciós folyamataiban is kiemelt szerepet játszanak az NMDA receptorok, ennek segítségével a kóros jelentőségadásra, vonatkoztatásra tud magyarázatot adni Kapur kóros fontosság elmélete (3). A glutamáterg elmélet alapját az adta, hogy az NMDA-függő transzmissziót blokkoló drogok a betegség teljes spektrumát, a pozitív, negatív és kognitív tüneteket is képesek előidézni. Ha a glutamáterg hipotézis bebizonyosodna, az NMDA receptorok új terápiás célpontot jelenthetnének a negatív és a kognitív tünetek kezelésében, a betegek életminősége pedig jelentősen javulna.

A gén és molekuláris szintű vizsgálatok mellett a szövettani vizsgálatok, az elektrofiziológia és az MR képalkotás is megpróbált egyértelmű morfológiai eltéréseket keresni, és bár a számtalan eredmény tovább színesítette a szkizofréniaival kapcsolatos ismereteinket, legtöbbször inkább csak a betegség következményei okozta szerkezeti eltéréseket sikerült kimutatni. Napjaink egyik legnépszerűbb kutatási területe, a hálózat kutatás is talál összefüggéseket a neurális aktiváció változása és betegség tünetei között. A belátható jövőben a különböző tudományterületek összekapcsolásával a multimodális kutatások adhatnak választ az olyan komplex betegségekkel kapcsolatos kérdésekre, mint a szkizofrénia. Dolgozatom a módszerek, az irodalom, és a szkizofréniaiban szenvedő betegek tüneteinek kis szeletére fog fókuszálni: az érzelem feldolgozás változására funkcionális mágneses rezonancia képalkotással (fMRI) vizsgálva, valamint az anterior cinguláris kéreg és a thalamus kapcsolatának változására effektív és strukturális konnektivitás irányából vizsgálva.

2. A szkizofrénia jellemzői

2.1. Epidemiológia

A szkizofrénia élettartam prevalenciája 0,8% (0,4- 1,4%) a népességben. Az élettartam prevalencia azt mutatja meg, hogy a teljes élethossz alatt az adott populáció hány százaléka válik érintetté. Az incidencia számolásában nehézséget okozhat a szkizofrénia kezdetének meghatározása. A betegség kezdete általában nem köthető adott időponthoz, ugyanis hosszabb-rövidebb prodromális időszak előzi meg. A gyakorlatban általában a kórházi felvételt számolják a betegség kezdetének, ez azonban adminisztratív incidencia. Kimutathatóak bizonyos földrajzi területekhez köthető szignifikáns különbségek, pl. Izlandon kiemelkedően magas a szkizofrénia élettartam prevalenciája (2, 4). A nemek közötti megoszlásban is van különbség. Férfiakban 1,4-szer gyakrabban diagnosztizálják, mint nőkben. Férfiakra jellemző a betegség korábbi kezdete, típusosan 20-28 éves kor között jelentkezik; míg nőknél ez az intervallum 26-32 éves kor közé tehető. A pszichotikus epizódok számában, a betegség kimenetelében, és a terápiás válaszban is mutatkozik különbség a két nem között. Néhány vizsgálat kimutatta, a nőknél alacsonyabb százalékban fordulnak elő pszichotikus epizódok a betegség teljes ideje alatt, illetve ezek javulásában is szignifikáns különbség látszik (5). Általában elmondható tehát, hogy a nők prognózisa jobb, mint a férfiaké. A világon a szkizofrénia által közvetlenül érintettek száma meghaladja a 24 milliót, ám a WHO becslései szerint ezen betegeknek mintegy fele különböző okokból nem részesül megfelelő szakmai ellátásban.

2.2. Klinikai tünetek és kórlefolyás

A szkizofrénia az elme működésének súlyos zavara, amely érinti a gondolkodást, észlelést, valóságérzékelést, továbbá megváltozott motivációval és affektív tünetekkel jellemezhető. A klinikai tünetek változatosak, nem mindig szkizofrénia-specifikusak. Már Bleuer megkülönböztetett primer, alapvető tüneteket, amelyeket a szkizofrénia legkarakteresebb jellemzőinek tartott, illetve járulékos tüneteket. Az első tünetek férfiakban jellemzően 20-28, nőkben 26-32 éves kor között jelentkeznek. Crow és Andreasen modellje szerint a tünetek két alapvető csoportba oszthatók: pozitív és negatív tünetek. A pozitív és negatív tünetek nem csak klinikai, de etiológiai, prognosztikai és terápiás szempontból is elkülönülnek.

2.3. Pozitív tünetek

A pozitív tünetek valamely normál funkció excesszív vagy torz megjelenésére vonatkoznak, melyek pluszként jelennek a normális gondolatokon, érzelmeken és viselkedésen felül (6). A pozitív tünetek a betegség bármelyik fázisában megjelenhetnek. Jelenleg a pozitív tünetek képezik a gyógyszeres kezelés célpontját. A pozitív tünetek öt alcsoportját különböztetik meg: a hallucinációt, a téveszmét, a bizarr viselkedést, a gondolkodás formájának pozitív eltérését és az inadekvát affektust (7). Szkizofrén pácienseknél leggyakrabban auditoros hallucinációk és persecutoros téveszmék jelentkeznek (8).

2.4. Negatív tünetek

A negatív tünetek alcsoportjai: az affektív eltompultság, az alogia, a motivációcsökkenés, az apátia, az anhedonia, szociális visszahúzódás és a figyelemzavar (7). A negatív tünetek lehetnek primerek vagy szekunderek (9). A primer negatív tünetek megjelenhetnek a pszichózis kezdete előtt, akutan a pszichózis alatt, vagy akár posztpszichotikusan is (10). A szekunder negatív tünetek gyógyszerek mellékhatásaként, vagy a szkizofréniahoz társuló depresszió részjelenségeként foghatók fel. A negatív tünetek stabilabbak, mint a pozitív tünetek, gyógyszeresen nehezen befolyásolhatók.

2.5. Kognitív tünetek

A szkizofrén betegeknél a tudatos gondolkodás zavara áll fenn, a kognitív funkciók többsége különböző mértékben, de érintett és kifejti hatását a beszédre és írásra egyaránt. A gondolkodás zavarainak mechanizmusainál meg kell említeni a figyelemzavart, a kontextuális zavarokat, és a végrehajtó funkciók problémáit (11). Ezek háttérben neurokognitív funkciók eltérései állnak, melyek nem magyarázhatók a gyógyszeres kezelés következményeként. A leginkább érintett funkciók a munkamemória, figyelem/vigilancia, verbális/vizuális tanulás és memória, következtetés és problémamegoldás, a feldolgozás sebessége és a szociális kogníció (12). Vizsgálatok arra utalnak, hogy bizonyos kognitív deficit már gyermekkorban jelen lehet (13), ezt az első epizódot megelőzően további hanyatlás követi. Akut pszichotikus fázisban további súlyosbodás tapasztalható, majd krónikus fázisban a kognitív deficit hosszútávú stabilitása feltételezhető. A kognitív zavarok klinikai jelentőségét az adja, hogy a betegek mindennapi életvitelével többféle módon is kapcsolatban áll, a társas kapcsolatoktól a munkavállalásig.

2.6. Kórlefordulás

A szkizofrénia statisztikai vizsgálatok szerint a legtöbb esetben 20-35 év között kezdődik. Súlyos, élethosszig tartó betegség. Általában subakutban zajlik, ez a lökészerű progresszió azonban nem törvényszerű. Az esetek kisebb hányada lappangva indul, krónikusan zajlik, ami későbbi akut subakutokkal variálódhat. A szkizofrénia viszonylag jól elkülöníthető fázisokban zajló kórkép.

Premorbid fázis: A tünetek megjelenése előtti szak. Az érintettek funkcionalitásában nem különböznek szignifikánsan az átlaghoz képest, lehetnek azonban enyhe eltérések a memóriában, koncentrációban, motoros funkcióban.

Prodromális fázis: A premorbid működés megváltozását jelenti. Időtartama változatos, néhány héttől évekig terjedhet. Átlagos hosszúsága 2-5 év. Ebben a fázisban már a funkcionalitás számottevő hanyatlására lehet számítani. Különböző aspecifikus tünetek jelenhetnek meg: szorongás, irritabilitás, alvászavar, szorongás, koncentráció csökkenése, szociális visszahúzóds. A prodromális fázis késői szakaszában jellemző a pozitív tünetek megjelenése. A vonatkoztatásos gondolatok, hallucinációk, gyanakvás a prodromális állapot pszichózisba fordulását indikálhatják. A pszichózist bevezető tüneteknek kiemelt jelentősége van a betegség korai felismerésében. Bár egyelőre nem képezi farmakoterápia indításának indikációját, az első epizód kockázatának csökkentése érdekében szükséges lehet a komorbid tényezők visszafogására (alkoholfogyasztás, szerhasználat), szupportív terápiára.

Első epizód: Az első pszichotikus tünetek megjelenhetnek lappangva vagy akutan, napok-hetek alatt. Megjelennek a karakteres pozitív és negatív tünetek, affektív és kognitív zavarok: hallucinációk, téveszmék, kognitív deficit, szociális elkerülés. A betegek életminősége ebben a szakaszban jelentősen romlik. Előfordulnak erőszakos viselkedésformák, dühkitörések, önsértés, ami igen nagy rizikót jelent a betegre és környezetére. Akut közveszélyt okozó sürgősségi helyzetben az agresszió gyógyszeres kezelése alapvető. A kezeletlen pszichózis hosszúsága jelentősen befolyásolja a betegség prognózisát, ezért nagyon fontos a tünetek felismerése, a minél korábbi megfelelő orvosi ellátás, melyben kiemelt szerepe van a differenciáldiagnosztikának. A szkizofrénia jellemző pszichotikus tünetek előfordulhatnak ugyanis szomatikus kórképekben is, pl. neurológiai betegségekhez társulva, bizonyos anyagcsere- és tárolási betegségekben,

vírusok okozta megbetegedésekben egyaránt, továbbá gyakori a drog indukálta pszichózis is. Más mentális betegségekben, mint pl. a szkizoaffektív zavarban, bipoláris betegségben szintén jelentkezhetnek pszichotikus epizódok. A pszichotikus fázissal alakul ki az akut fázis, amelyet a felépülés vagy a stabilizációs fázis követ.

Stabilizációs fázis: az akut szakasz utáni 6-18 hónap, melyre a negatív tünetek és reziduális pozitív tünetek jellemzőek. A betegek egy része tünetmentessé is válhat, másoknál maradványtünetek léphetnek fel, mint szorongás, depresszió, alvászavar.

Kritikus időszak: Az első epizódot követő 5 évet tekintjük a betegség korai időszakának, amely a prognózis szempontjából kritikus időtartam. Az utánkövetéses vizsgálatok szerint a betegek 80%-ánál lép fel relapszus ez idő az idő alatt. A későbbi rossz funkcionális kimenetelt a korai időszak funkcionalitása prediktálja legjobban. A korai kritikus időszakban nyújtott megfelelő kezelés sokat javíthat a betegség prognózisán.

Késői betegségfázis: A betegség lefolyásában 10-15 %-ban nem lép fel újabb epizód, teljes felépülés várható. Az esetek többségében azonban vissza-visszatérő shubokra és remisszióra kell számítani. A krónikusan pszichotikussá váló esetek aránya kb. 15%. A szkizofrénia hosszú távú kimenetele tehát igen heterogén, így az elérhető életminőség is rendkívül változatos. A hosszú távú utánkövetéses vizsgálatok alapján kb. 65%-ban jó a betegség kimenetele. Sok beteg bár soha nem éri el a teljes remissziót, megfelelő támogatás és terápia segítségével képesek lehetnek egy elfogadható életminőséget fenntartani. (1,2)

2.7. A szkizofrénia osztályozása a DSM-5 szerint

Kutatásunk kezdetekor az aktuális osztályozás a DSM-IV rendszer volt. A betegek mindannyian megfelelnek a DSM-5 kritériumoknak is, bevonásuk az újabb osztályozás szerint is megtörténne, így ebben a dolgozatban a jelenleg érvényes, legfrissebb klasszifikációt részletezem. A pszichiátriai klinikai gyakorlatban a legújabb diagnosztikus rendszer a DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), melynek kritériumai a következők:

A. Az alábbiak közül kettő (vagy több) jelen van egy 1 hónapos (vagy sikeres kezelés esetén rövidebb) időszak jelentős részében. Ezek közül legalább az egyik az (1), (2) vagy a (3):

1. Téveszmék
2. Hallucinációk
3. Inkoherens beszéd (pl. gyakori kisiklások vagy inkoherencia)
4. Durván szétesett vagy katatón viselkedés
5. Negatív tünetek (pl. csökkent érzelemkifejezés vagy indítékszegénység)

B. A zavar kezdete óta eltelt idő jelentős részében a tevékenység színvonala egy vagy két olyan fő területen, mint a munka, interperszonális kapcsolatok vagy öngondoskodás, jelentősen alacsonyabb a zavar kezdetét megelőző színvonalnál (vagy ha a kezdet gyermek-vagy kamaszkorra esik, akkor nem éri el az interperszonális, tanulmányi vagy foglalkozásbeli tevékenység elvárt színvonalát).

C. A zavar jelei legalább hat hónapon át folyamatosan fennállnak. E hat hónap során legalább egy hónapon (vagy sikeres kezelés esetén rövidebb időn) keresztül jelen kell lenniük az A kritériumnak megfelelő tüneteknek (vagyis az aktív fázis tüneteinek), és előfordulhatnak prodromális vagy reziduális tüneti időszakok is. E prodromális vagy reziduális időszakok során előfordulhat, hogy a zavar jelei csak negatív tünetekben vagy az A kritériumban felsoroltak közül legalább két, attenuált formában jelen lévő tünettben nyilvánulnak meg (pl. furcsa hiedelmek, szokatlan perzeptuális élmények).

<p>D. A szkizoaffektív zavar és a pszichotikus jegyekkel jelentkező depresszív vagy bipoláris zavar kizárásra került, mert vagy 1) nem jelentkezett major depresszív vagy mániás epizód az aktív fázis tüneteivel egyidejűleg, vagy 2) ha hangulati epizódok jelentkeztek az aktív fázis tünetek során, ezek a betegség aktív és reziduális periódusai teljes hosszának csak töredékében álltak fenn.</p>
<p>E. A zavar nem tulajdonítható valamely szer (pl. drog, gyógyszer) vagy más egészségi állapot élettani hatásának.</p>
<p>F. Ha a kórelőzményben autizmus spektrum zavar vagy gyermekkorban kezdődő kommunikációs zavar szerepel, a szkizofrénia kiegészítő diagnózisa csak akkor adható, ha a szkizofrénia egyéb szükséges tünetei mellett szembetűnő téveszmék vagy hallucinációk vannak jelen legalább egy hónapon (vagy sikeres kezelés esetén rövidebb időn) keresztül.</p>

3. Az érzelemfelismerés és a szociális kogníció zavara szkizofréniában

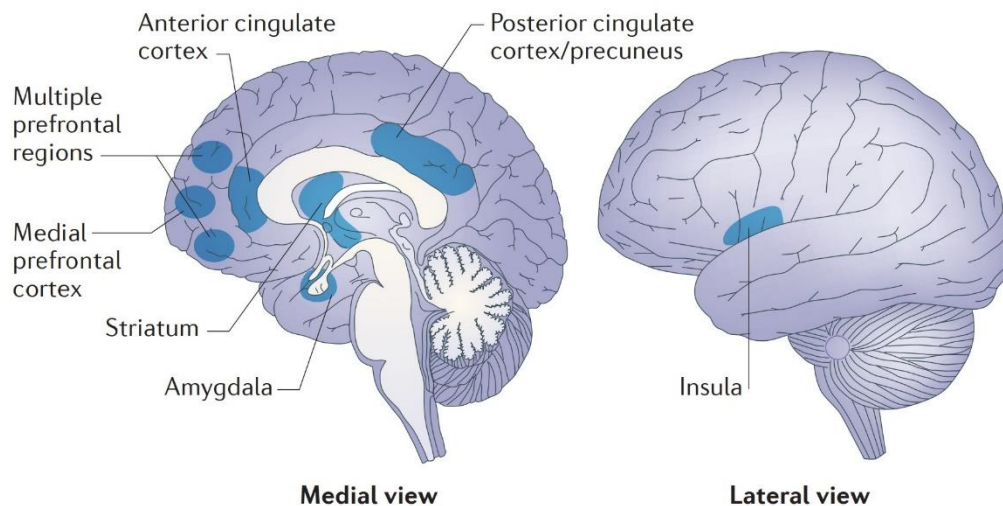
A társas viselkedésünk háttérében álló folyamatok egyik gyűjtőfogalma a szociális kogníció, azokat a viselkedésbeli képességek értjük mögötte, melyek a társas világban való eligazodáshoz szükségesek. A szociális kogníció három fő területe az attribúciós stílus, a tudatelmélet és az érzelemfelismerés (14). Szkizofréniában mentalizációs deficit alakul ki, az attribúció merevvé válik, mely téves következtetésekhez vezet, ami erősíti a szorongást, fenyegetettséget. A betegséget neurokognitív és szociális hanyatlás is jellemzi (15).

Mentalizációnak hívjuk annak megértését, hogy más embereknek tőlünk különböző mentális állapota lehet, mely során vágyaik, szándékaik eltérhetnek a miénktől. Mások tudatát közvetlenül nem tudjuk vizsgálni, így csak közvetett jelekre és a másik egyén elmondására tudunk támaszkodni. Szkizofréniában ez a támasz gyengül és az indirekt jelek felismerése romlik.

Az érzelemfelismerés a harmadik fő területe a szociális kogníciónak, mely érintett a betegség által. Számos agyterület érintett: az amygdala, a basalis ganglionok, a lateralis és a medialis parietalis cortex, a temporo-mediális struktúrák és a lateralis temporalis régió, a dorsalis és rostralis cingulum, az insularis cortex és a prefrontalis cortex több régiója. (16, 17)

3.1. Az érzelemfelismerésben érintett agyi struktúrák

A másik emberen látott érzelmek agyi feldolgozása komplex folyamat, mely több agyi struktúrát érint, de elsősorban az amygdalát és a prefrontális cortexet. (1. ábra)



1. ábra

Az érzelemfelismerésben érintett agyi struktúrák. (18)

Az amygdala elsődlegesen a félelem kognitív reprezentációjáért felelős (19), a temporo-parietalis struktúrák az arcok és az ábrázolt kifejezések felismerését végzik, (20) a ventromedialis prefrontális cortex (VMPFC) és a dorsolaterális prefrontális cortex (DLPFC) olyan, az érzelemfelismerést szabályozó folyamatokban vesznek részt, mint a figyelem. A ventrolaterális prefrontális cortex (VLPFC) alapvetően az érzelem szabályozásért felel (21) (22), de a jobb VLPFC esetén kimutatták, hogy a kétoldali amygdala és kétoldali VLPFC közötti kapcsolatban affektív jelekkel a visceroszenzoros információk feldolgozásába is beépül (23), és bizonytalan helyzetekben aktiválódik. (24) Az anterior insula és az anterior cingulumok a kognitív igénnyel bíró érzelmi feladatokban aktiválódnak. (17)

Több korábbi kutatás kimutatta, hogy szkizofréniában sérülnek a temporális és a prefrontális cortex funkciói, köztük az arcok által kifejezett érzelmek detekciója, felismerése, értékelése (20). Megállapították továbbá, hogy azokban a felnőttekben, melyek szkizofréniára szempontból magas kockázati csoportba sorolhatók, a fronto-limbikus rendszer neurális pályái alulműködnek.

A fenti és további korábbi kutatások legnagyobb részben az alap érzelmek (öröm, szomorúság, félelem, meglepettség, düh és undor) felismerését vizsgálták szkizofréniában (25). Mindössze néhány kutatás foglalkozott a különböző érzelmek intenzitásának vizsgálatával, és egyetlen vizsgálatban sem kutatták a kevert érzelmek feldolgozását, pedig a napi kommunikáció során ritkábban találkozunk tiszta érzelmkifejezéssel.

4. Az agyi funkcionális és strukturális képképzés szerepe szkizofréniában

4.1. A nyugalmi funkcionális MR vizsgálat szerepe

Az agyi kapcsolatok elemzésének két legelterjedtebb módja a strukturális, illetve a funkcionális kapcsolatok vizsgálata. Míg a strukturális kapcsolatok vizsgálatát célul kitűző kutatások az egyes agyterületek anatómiai kapcsolatait vizsgálják DTI / diffúzió súlyozott MRI traktográfia segítségével, addig a funkcionális kapcsolatokat vizsgáló kutatások az egyes agyterületek neurofiziológiai változásai közötti összefüggést vizsgálják statisztikai módszerekkel (rs-fMRI) (26).

A nyugalomban készített funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat (resting state fMRI / rs-fMRI) széleskörben használt módszer a kognitív funkció befolyásolta intrinzik neurális aktivitás megítélésére. A nyugalom ebben az esetben azt jelenti, hogy az alanyok kifejezett feladatot nem kapnak a funkcionális MR mérések alatt, figyelmüket nem irányítjuk az adatgyűjtés során. Alacsony frekvenciás BOLD válaszokat keresünk a különböző agyterületek spontán neurális aktivitásának mérésével, és feltételezzük, hogy az adott időtartam alatt korreláltan aktív területek között funkcionális kapcsolat van. Ezzel a megközelítéssel számos funkcionális neurális hálózatot térképeztek fel egészséges résztvevőkben, valamint több esetben ezen hálózatok változását is leírták pszichiátriai betegségekben. A legkiterjedtebb hálózatok a default-mode network (mely aktiválódik, ha a résztvevők ébren vannak és nem kapnak feladatot), a sensoros-motoros

hálózat, az executive-control network, a vizuális és auditoros hálózat, valamint a temporoparietális és frontoparietális hálózatok.

A funkcionális konnektivitásban tapasztalható változások szkizofréniában segítik azon neurobiológiai eltérések jobb megértését, melyek a klinikailag jelentkező neurokognitív hanyatlás mögött állnak. A korábbi nyugalmi funkcionális mérések a kortikális és a subkortikális területek közötti kapcsolatok megváltozását írták le, úgy, mint a thalamus és a frontális cortex, a posterior cinguláris kéreg és a cerebellum között. A kortikális-subkortikális pályarendszerek közötti csökkent konnektivitás egy gyakran megfigyelhető jelenség, ahogy azt Sheffield és Barch összefoglalta (27). A keresett domének érintik az executive funkciót, a memóriát, a figyelmet, a feldolgozás sebességét és a verbális tudást. Amikor egy 16 vizsgálatot összefoglaló közleményt készített Scheffield, melyben a kognitív deficitet vizsgálta rs-fMRI-vel szkizofréniában, azt találta, hogy nincs egyedi összefüggés specifikus funkcionális diszkonnektivitások és kognitív domének között. Ez arra utal, hogy a funkcionális neurális hálózat szerepe megosztott a kognitív képességek között, így annak sérülése egy általános deficitet okoz.

4.2. A diffúziós tenzor képalkotás szerepe

A diffúziós tenzor képalkotás a strukturális konnektivitás vizsgálatának leggyakrabban használt módszere. Önmagában a tény, hogy extracelluláris víz diffúziójának mérésére lehetőségünk van in vivo, az orvostudomány nagy vívmánya, az MR készülék egyik legnagyobb tulajdonsága. A diffúzió súlyozott képalkotás rengeteg segítséget ad a klinikumban, a stroke korai diagnosztikájától kezdve a tályogok elkülönítésén át a cellularitás megítéléséig. A diffúziós mérésekből nőtte ki magát a diffúziós traktográfia, mely a klinikumban rutinná vált többek között a tumorok infiltrációjának megítélésére. Utolsó egyetemi évem során, szakdolgozat témám diffúziós képalkotásból számolható maghőmérséklet mérése volt.

A diffúzió során az elmozduló, gerjesztett molekulák által kibocsátott jel csökken, a csökkenés mértékéből kiszámítható az elmozdulás. A diffúziós traktográfia során a molekuláris elmozdulások mértékét több irányból vizsgálva az egyes téri képelemekben (voxelek) a diffúzió fő iránya és mértéke is meghatározható. Ezt általában egy ún. tenzor modell illesztésével (ebből ered a diffúziós tenzor képalkotás elnevezés) szokás megvalósítani, ehhez minimálisan 6, optimálisan legalább 32 irányban végzett mérésre

van szükség. A modell illesztése után a diffúzivitás térbeli eloszlása is leírható, pl. van-e kitüntetett irány (anizotrópia) vagy nincs (izotrópia), ez a frakcionális anizotrópia mértékkel jellemezhető, ami egy skaláris érték 0 és 1 között. Ha pl. az FA érték 0, akkor a diffúzió abban a voxelben izotróp, azaz minden irányban egyforma mértékű, szabad vagy ugyanannyira gátolt. Az 1-eshez közeli FA érték esetén az adott voxelben a diffúzió van kitüntetett iránya. Az FA érték függ az idegpályák, rostok sűrűségétől, a (de)myelinizációtól és az axonális átmérőtől. Pl. a csökkenő axonális átmérő vagy a pályák ritkulása a szabad diffúzió növekedését, azaz frakcionális anizotrópia értékek csökkenését fogja okozni.

Szkizofrénia vizsgálatokban több fehérállományi pálya strukturális eltérését leírták, melyek már a betegség korai fázisában jelen voltak. (28-31).

5. Irodalmi áttekintés

5.1. Érzelmek feldolgozásának vizsgálata szkizofréniában

Gur és mtsai. 16 szkizofréniában szenvedő beteg és 17 egészséges kontroll fMRI vizsgálatával blokk alapú és esemény alapú elemzés segítségével is kimutatta szkizofréniában az öröm, bánat, harag és félelem érzelmeket megjelenítő arcok érzékelésének és feldolgozásának sérülését. A szerzők a vizsgálat során a saját maguk által korábban publikált és validált érzelmeket kifejező arcokat tartalmazó képi adatbázist használták (32). A blokk alapú vizsgálat során kimutatható volt az amygdala, a hippocampus, a thalamus, a gyrus fusiformis, a frontális kéreg és a látókéreg megnövekedett aktivitása az érzelemfelismerés feladata közben, habár a szkizofréniában szenvedő betegek esetében ez az aktiválódás kevésbé volt markáns. Az esemény alapú elemzés során a betegek megnövekedett limbikus aktivitást mutattak a kontrollokhoz képest a harag és a félelem érzelmekre, míg az öröm és a bánat érzékelése esetén nem volt kimutatható szignifikáns különbség az agyi aktivitásban. A kontroll betegek, akik helyesen ismerték fel a haragot, a haragos arckifejezésre magasabb agyi aktivitást mutattak az inferior frontális és az orbitofrontális területeken, míg a félelemre az azt helyesen felismerő kontrollok szintén magasabb aktivitást mutattak az inferior frontális területeken, de a legnagyobb aktivitás ezen az agyi területen – és főképpen az amygdala területén – a félelmet rosszul felismerő szkizofréniában szenvedő betegek esetében volt tapasztalható (33).

Gur és mtsai. a limbikus rendszer csökkent aktivációját is leírták a szkizofréniában szenvedő betegekben. Ugyanakkor a betegek a limbikus rendszer abnormális aktivációját mutatták félelmet, dühöt mutató arcok esetén, és az amygdala megnövekedett aktivációját tapasztalták félelem során, mely akkor jelentkezett, amikor nem sikerült az érzelem felismerés, és a plató-effektus erősebben jelentkezett (34).

Takahashi 5 szkizofréniában szenvedő beteg és 15 egészséges kontroll bevonásával, fMRI felvételek segítségével vizsgálta a különböző képekre (kellemes, kellemetlen, semleges) adott automatikus érzelmi válaszreakciókat. A blokk-alapú vizsgálat során a Bradley és mtsai. által 1997-ben publikált International Affective Picture System (IAPS) képi adatbázist használták (35). A betegek a kontrollokhoz képest csökkent aktivitást mutattak a jobb amygdala, a kétoldali hippocampus, a mediális prefrontális cortex, a basalis ganglionok, a thalamus, a cerebellum, a középagy és a látókéreg esetében, mely magyarázhatja a szkizofréria esetén tapasztalható kóros érzelmi reakciókat (36).

Schneider és mtsai. 13 szkizofréniában szenvedő férfi és 13 egészséges kontroll férfi bevonásával a szomorú érzelem tekintetében szintén bizonyította a limbikus rendszer hypoaktivitását a betegek esetén (37). Az érzelmek kiváltásának technikája egy korábbi cikkükben publikáltak szerint zajlott, érzelmeket megtestesítő arcok fekete-fehér képeinek segítségével (38). Később 13 férfi és 13 nő bevonásával kimutatták a nemek közötti különbséget. A férfiak esetében az amygdala aktivitását figyelték meg, míg nők esetén hasonló aktiválódási mintázat nem volt tapasztalható (39). A kutatócsoport a szomorúság érzésének kiváltása közben az amygdala csökkent aktivációját a szkizofréniában szenvedő betegek tüneteket nem mutató testvérei körében is kimutatta (40).

Meda és mtsai. 118 egészséges kontroll személy, 70 szkizofréniában szenvedő beteg és azok közvetlen rokonainak bevonásával végzett nyugalmi fMRI vizsgálata során kimutatták több nyugalmi agyi hálózat kóros változását a szkizofréniával diagnosztizált betegek és közvetlen rokonaik esetén, melyek közül a fronto-occipitalis hálózat és a default-mode-network/prefrontális nyugalmi hálózati kapcsolatok szignifikáns korrelációt mutattak a pozitív tünetek súlyosságával a PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) skála alapján (41).

Hasonló kutatás során Mamah és mtsai. 25 szkizofréniában szenvedő beteg és 33 kontroll beteg bevonásával csökkent funkcionális kapcsolatot mutatott ki a cingulo-opercularis és salience hálózat között, a fronto-parietalis és a cingulo-opercularis, valamint a fronto-parietalis és a cerebellaris hálózatok között, a szkizofréniában szenvedő betegekben a kontrollokhoz képest (42).

Liu és mtsai. az amygdala funkcionális agyi kapcsolatait vizsgálta szkizofréniában szenvedő betegekben. A kutatócsoport 18 beteg és 18 egészséges kontroll nyugalmi fMRI vizsgálata során szignifikáns mértékben csökkent funkcionális agyi kapcsolatot mutatott ki a dorso-lateralis prefrontalis cortex, valamint az amygdala között szkizofréniában szenvedő betegekben, a kontrollokhoz képest (43).

Gur és mtsai. 14 beteg és 14 illesztett kontroll személy bevonásával blokk-alapú fMRI vizsgálat során szintén kimutatták szkizofréniában szenvedő betegekben a bal oldali amygdala, valamint a kétoldali hippocampus csökkent aktivitását az érzelmek feldolgozásában. A vizsgálati alanyok a boldogságot, szomorúságot, haragot, dühöt, undort és a közömbösséget mutató arckifejezéseket osztották pozitív és negatív kategóriákba (32). Az egészséges kontrollok a nyugalmi állapothoz viszonyítva jelentős agyi aktivitás növekedést mutattak a gyurus fusiformis, a lobus occipitalis és az inferior frontális kéreg területén, míg a betegcsoport esetén csak minimális fokális aktivitásfokozódást mutattak az egyes agyterületek. A bal amygdala és a kétoldali hippocampus aktivitásnövekedése szignifikánsan alacsonyabb mértékű volt szkizofréniában, mint a kontroll csoport esetén.

Phillips és mtsai. - saját kutatásunkhoz hasonlóan - szintén az Ekman által (44) publikált képi adatbázis segítségével vizsgálták az érzelmeket tükröző arckifejezésekre adott agyi válaszreakciókat szkizofréniában szenvedő betegekben, fMRI mérések segítségével. A szerzők azon túl, hogy csökkent aktivációt mutattak ki a félelemre, haragra és undorra szkizofréniában szenvedő betegek esetén, az érzelmeket tükröző arckifejezések felismerése pontosságának csökkenését is igazolták a betegekben. A paranoid szkizofréniával diagnosztizáltak esetében a harag, félelem és az undor esetében a helyes felismerés aránya 62%, 75% és 75% volt, míg non-paranoid szkizofréniában ez az arány 62%, 50% és 62% volt. A blokk alapú fMRI vizsgálat során az agyi aktivitást tekintve a kontroll csoport esetében a harag jelentős mértékben aktiválta az inferior

frontális gyrust, az ACC-t, a putament, a gyrus temporalis superior, a hippocampust és a gyrus fusiformist, míg az azt követő közömbös arckifejezésre a kontrollok esetén a cerebellum, a gyrus temporalis superior, az ACC, a gyrus frontalis medialis és a nucleus caudatus esetén figyeltek meg jelentős aktivitást. (45)

A haragos arckifejezésre a paranoid-szkizofréniában szenvedő betegek esetén csak kis mértékű aktiváció volt kimutatható, az azt követő közömbös arckifejezésre pedig csak a paranoid szkizofrén betegek mutattak jelentős aktivitást a gyrus frontalis inferior és az ACC területén. Míg non-paranoid szkizofréniával diagnosztizáltak esetében a haragra a gyrus cinguli posterior, a gyrus temporalis inferior, a cerebellum és a thalamus mutatott jelentős aktivitást, a közömbös arckifejezésre csak kis mértékű aktiváció volt kimutatható. A két csoportot összehasonlítva statisztikailag szignifikáns mértékben magasabb agyi aktivitás volt kimutatható a kontroll csoportban haragra a gyrus frontalis inferior, a putamen és a cerebellum esetén, míg a közömbös arckifejezésre a gyrus temporalis superior, a gyrus frontalis medialis és az ACC területén, a betegekhez képest. Ugyanakkor a várakozásoknak megfelelően egyetlen agyterület sem mutatott szignifikáns mértékben magasabb aktivitást a szkizofréniában szenvedők csoportjában a kontrollokhoz képest. A non-paranoid és a paranoid szkizofréniával diagnosztizáltak összehasonlítása során szignifikáns mértékben magasabb agyi aktivitást mutattak ki a haragra a non-paranoid betegek esetén a cerebellum, a thalamus és a gyrus temporalis inferior területén, ugyanakkor egyetlen agyterület sem mutatott szignifikánsan magasabb agyi aktivitást a paranoid betegek esetében, a non-paranoidokhoz viszonyítva.

A félelem arckifejezésre a kontroll csoport esetén a gyrus temporalis superior, az amygdala és a putamen adott szignifikáns mértékben magasabb aktivitást a kontroll csoport a betegekhez képest, míg egyetlen agyterület esetén sem volt kimutatható szignifikáns mértékben magasabb aktivitás a szkizofréniával diagnosztizált betegekben a kontrollokhoz viszonyítva. A paranoid szkizofréniával diagnosztizáltak non-paranoid betegekkel történő összehasonlítása során a cerebellum, az insula, a gyrus fusiformis és a gyrus lingualis területén mutattak ki szignifikáns mértékben emelkedett agyi aktivitást a nem-paranoid szkizofréniával diagnosztizált betegekhez viszonyítva. Míg az azt követő közömbös arckifejezés esetén a gyrus cinguli hátsó területén mutattak ki megnövekedett aktivitást. A nem paranoid betegcsoport szignifikáns mértékben magasabb agyi aktivitást

mutatott a gyrus temporalis medius és a gyrus temporalis superior esetén a paranoid szkizofréniával diagnosztizált betegekhez képest.

Végül az undort megjelenítő arckifejezés esetén a kontroll csoportban a globus pallidus és az insula területén mutattak ki szignifikáns mértékben magasabb aktivitást a betegcsoporthoz képest. Az azt követő közömbös arckifejezés pedig a gyrus temporalis superior területén mutatott megnövekedett agyi aktivitást. A várakozásoknak megfelelően egyetlen agyterület sem mutatott jelentős mértékben magasabb aktivitást szkizofrénia esetén a kontrollokhoz képest. A paranoid és a non-paranoid betegcsoportok összehasonlítása az undor esetében az insula területén, míg az azt követő közömbös arckifejezésre a gyrus temporalis superior, a cerebellum és a hippocampus területén mutatott szignifikáns mértékű eltérést, és a nem paranoid csoport magasabb agyi aktivitást (45).

Kosaka és mtsai. blokk-alapú fMRI vizsgálata során a szkizofréniában szenvedő betegek a negatív érzelmek esetén (harag, szomorúság, undor) a kétoldali amygdala területén mutattak megnövekedett aktivitást, míg az egészséges kontrollokban csak a jobb oldali amygdala területén volt kimutatható megnövekedett aktivitás. A beteg és a kontroll csoport között azonban nem volt kimutatható statisztikailag szignifikáns különbség. Miközben a pozitív arckifejezésre (öröm) mind a beteg, mind a kontroll csoport megnövekedett agyi aktivitást mutatott, a jobb oldali amygdala területén a szkizofréniában szenvedő betegek csoportjában szignifikánsan magasabb aktivitásnövekedés volt tapasztalható (46).

5.2. Az ACC és a thalamus szerepe, funkcionális konnektivitása

Brugger és Howes metaanalízise (47) a regionális agyi volumenváltozásokról a szkizofréniában szenvedő betegekben arra mutatott rá, hogy az anterior cinguláris kéreg (ACC) egy olyan struktúra, melynek átlagos volumene következetesen csökkent volt, és érintettsége kiemelt jelentőségű a betegségben. A szürkeállomány volumenének, a neuronális, szinaptikus és a dentrit denzitás csökkenését találták Fornito és mtsai. A pozitív tünetekkel korrelál az ACC térfogat (48), a regionális véráramlás (49), a dopamin D2 receptor kötés (50) és a jutalmazással kiváltott aktivitás (51). Metabolikus (52) és funkcionális (53) abnormalitások mellett leírták az ACC belső- (54) és külső (55-59) kapcsolatrendszerének megváltozását szkizofréniában. Az ACC hipoaktivitása a

betegekben az üldöztetési téveszmékkel (60), míg a prefrontális régió hálózatának hiperaktivitása (ACC-vel együtt) a vonatkoztatásos téveszmékkel mutatott összefüggést (61). Akusztikus hallucinációkkal küzdő betegek esetén szintén csökkent a funkcionális konnektivitás azokban a neuronális hálózatokban, melyek az ACC-t is tartalmazzák (62-64).

A fronto-thalamicus hálózat szintén régóta a figyelem központjában van a szkizofrénia kutatásokban (65). Strukturális (66-69), metabolikus (70) és funkcionális kognitív (71, 72) vizsgálatok is kimutattak eltéréseket szkizofréniában szenvedő betegek esetén a thalamusban. A thalamus-cingulum neuronális kapcsolatban mind funkcionális (73), mind effektív konnektivitás (30, 31) érintettségét leírták feladat helyzetben. Egy közelmúltban készült review kiemeli a thalamus szerepét szkizofréniában, valamint hangsúlyozza a thalamus-prefrontális kéreg közötti kapcsolatok fontosságát (74).

Az ACC-thalamus kapcsolat változására szkizofréniában nem csak feladat alatt találtak bizonyítékot, hanem nyugalmi állapotban is (54). A nyugalmi funkcionális konnektivitás mérésére használt nyugalmi fMRI kifejezetten alkalmas a betegek vizsgálatára, és jobb jel-zaj arányt adó eredményekhez vezethet, valamint egy szélesebb körű betegbevonást tehet lehetővé, mint a feladat alapú fMRI vizsgálatok. (75). Ezzel a módszerrel több hálózat érintettségét kimutatták (27, 76, 77) és javasolták a nyugalmi thalamo-kortikális funkcionális konnektivitás vizsgálatokat, mint egy lehetséges diagnosztikai markert a betegek és egészségesek elkülönítésére (78). Giraldo egy 2017-es összefoglalóban megállapította, hogy a prefrontális kéreg-thalamus konnektivitása jellemző módon változik szkizofréniában (79).

A funkcionális konnektivitás vizsgálatok hátránya, hogy csak időbeli korrelációt mutatnak az agyi területek között, de az alkalmi, kazuális kapcsolatokat nem tárják fel. Ezzel szemben az effektív konnektivitás lényege, hogy bemutassa az agyi régiók hatását egymásra. A fronto-thalamicus kapcsolatok kölcsönösek, jobb megközelítésnek tűnik az effektív konnektivitás mérése a csökkent konnektivitás mögött álló okok megértéséhez. Az egyik, széleskörben használt eszköz a kazuális interakciók modellezésére a dynamic casual modelling (DCM) (80, 81).

5.3. A thalamus és a gyrus cinguli kapcsolatának vizsgálata szkizofréniában strukturális és nyugalmi funkcionális MRI-vel

A nyugalmi fMRI, azaz a resting state kutatások előnye, hogy mivel a betegek nyugalmi állapotú agyi aktivitását vizsgálja, a betegnek nem kell feladatokat végeznie a vizsgálat közben, így súlyosabb állapotú szkizofréniában szenvedő betegek vizsgálatára is lehetőséget ad. Resting state vizsgálat alatt a nyugalmi állapotú agyi aktivitás spontán hullámzását vizsgáljuk, a BOLD jelek alacsony frekvenciájú komponenseinek detektálása segítségével (82).

Huang és mtsai. szkizofrén betegekben kimutatta ezen kisfrekvenciájú spontán hullámzás szignifikáns csökkenését a mediális prefrontális lebenyben és szignifikáns növekedését a jobb és baloldali putamenben, a kontroll csoporthoz képest (83).

A legszélesebb körben tanulmányozott, nyugalmi helyzetben jelentős aktivitást mutató agyi hálózat az úgynevezett default mode hálózat, mely funkcionális kapcsolatainak sérülése szintén kimutatható szkizofréniával diagnosztizált betegek esetében (84).

A jel/zaj arány növelésének érdekében széleskörben használt, de megkérdőjelezhető adatfeldolgozási lépés a nyugalmi fMRI képek elemzése során a teljes agyra kiterjedő spontán fluktuációt mutató BOLD jelekre, az úgynevezett globális jelre történő szűrés, azok kivonásával (85). Saad és mtsai. rámutattak, hogy a módszer jelentősen befolyásolhatja a nyugalmi fMRI során vizsgált agyi területek korreláció vizsgálatának eredményét (86).

Yang és mtsai. megmutatták, hogy szkizofréniával diagnosztizált betegek esetén a globális jel fluktuációja nem tekinthető jelentéktelen háttérzajnak. A kortikális szürke állomány BOLD jeleinek erőssége és a varianciája szignifikánsan magasabb volt szkizofréniában szenvedő betegekben. Még a globális jelre történő szűrést követően is kimutatható maradt a szignifikánsan magasabb voxel-szintű variancia. Eredményeik fényében a szerzők hangsúlyozzák, hogy a globális és lokális jelek varianciáját külön érdemes elemezni (87).

Több korábbi kutatás bizonyította már az anterior cinguláris kéreg térfogatának szignifikáns csökkenését szkizofréniában szenvedő betegekben a kontroll csoporthoz

képest (47), valamint, hogy az anterior cinguláris kéreg térfogata erős korrelációt mutat a pozitív tünetekkel (48).

Fitzsimmons és mtsai. 18 első epizódú szkizofréniával diagnosztizált, 20 krónikus szkizofréniában szenvedő és 20-20 illetett kontroll személy bevonásával, diffúziós tenzor képalkotás segítségével a cingulum köteg integritásának sérülését mutatták ki. A szkizofréniával diagnosztizált betegek a kontrollokhöz képest szignifikáns mértékben csökkent frakcionális anizotrópiát mutattak a jobb oldali cingulum köteg tekintetében. A szerzők az első epizódú szkizofréniával diagnosztizált betegek esetén szignifikáns korrelációt mutattak ki a hivatkozott téveszmék („delusions of reference”) megjelenésével is, a trace ($r_s=-0.404$, $p=0.027$) és a radiális diffúzió ($r_s=-0.429$, $p=0.018$) szignifikáns mértékben korrelált a hivatkozási téveszmék súlyosságának növekedésével. Krónikus betegek esetén szignifikáns korreláció nem volt kimutatható (88).

Bár a korábbi kutatások bizonyítják, hogy szkizofréniában csökkennek az agy egyes területein a strukturális kapcsolatok, ugyanakkor számos kutatás bizonyítja, hogy ezeket a strukturális változásokat sok esetben a funkcionális kapcsolatok változása nem követi, egyes esetekben még a funkcionális kapcsolatok növekedéséről is beszámolnak (89).

Skudlarski és mtsai. nyugalmi fMRI és diffúzió tenzor képalkotás segítségével a strukturális és funkcionális agyi kapcsolatokat együttesen vizsgálva megmutatták, hogy a szkizofréniában szenvedő betegekben globálisan csökkent strukturális agyi kapcsolatok ellenére a funkcionális agyi kapcsolatok regionális növekedése például a cingulum és a thalamus területén összefüggést mutat szkizofréniában a tünetek súlyosságával is (90).

Yan és mtsai. 30 kezelés alatt álló szkizofrén beteg és 30 egészséges kontroll resting-state fMRI vizsgálata során szignifikáns mértékben csökkent funkcionális kapcsolatot mutatott ki az anterior cingulum esetén több agyi területtel kapcsolatban is. Szignifikáns mértékben csökkent pozitív kapcsolatot mutattak ki az ACC és a kétoldali putamen, valamint a nucleus caudatus között, míg szignifikáns mértékben növekedett negatív kapcsolatot mutattak ki a bal oldali posterior cinguláris kéreggel. A jobb oldali anterior cingulum esetén pedig szignifikánsan csökkent funkcionális anizotrópiát találtak. A tapasztalt funkcionális eltérések központi jelentőségűnek bizonyultak a tünetek megjelenésében szkizofréniában. A jobb oldali dorzális ACC cortex (Rd-ACC-cd) és a thalamus közötti pozitív kapcsolat csökkenése szignifikáns pozitív összefüggést mutatott

a betegség kialakulásával, míg mind a jobb, mind a bal oldali posterior cinguláris kéreggel mutatott megnövekedett negatív kapcsolat szignifikáns negatív korrelációt mutatott a PANSS pontokkal mért pozitív tünetek súlyosságával (59).

Wang és mtsai. a Center for Biomedical Research Excellence (COBRE) adatbázisban található 72 szkizofréniával diagnosztizált beteg és 73 egészséges kontroll resting-state fMRI vizsgálatának segítségével vizsgálta a thalamus aktivitást. A szerzők a betegek esetében szignifikáns mértékben növekedett funkcionális kapcsolatot mutattak ki a thalamus és több agyi régió pl.: kétoldali precentrális gyrus, gyrus lingualis, gyrus occipitalis medius között is, ugyanakkor szignifikáns mértékben csökkent funkcionális kapcsolatot mutattak ki többek között a thalamus és az anterior cinguláris kéreg között (91).

II. Célkitűzések

Az érzelmek felismerését és a kevert negatív és pozitív érzelmeket vizsgáló funkcionális MR méréseink során célunk elsősorban azon régiók megkeresése volt, melyek sérülnek szkizofréniában, és esetleg csökkent aktivitást mutatnak a betegcsoportban a kontrollokhoz képest. Arra számítottunk, hogy komplex, kevert érzelmekkel jobban el tudjuk különíteni a szkizofréniában szenvedő betegek aktivációs mintázatát az egészséges kontrollokétól. Főleg azokon a területeken számítottunk csökkent aktivitásra, ahol a korábbi vizsgálatok alapján az érzelemfeldolgozás magasabb kognitív választ jelentett, mint az anterior insula és olyan régiókban, melyek a figyelem irányításában vesznek részt, mint a ventrolateralis prefrontalis kéreg. (92)

3D-T1 méréseink volumetriás elemzésével olyan régiókat kerestünk, ahol esetleg strukturális szürkeállományi eltérések mutatkoztak a betegcsoportban.

Megvizsgáltuk a csoportok nyugalmi, feladat nélkül végzett funkcionális MR képalkotással mérhető funkcionális hálózati kapcsolatait is, hogy teljesebb képet kapjunk a működésbeli eltérésekről. A nyugalmi fMRI feldolgozásától két eredményt vártunk, hogy meghatározzuk az átlagos konnektivitás erősséget az összes alany vonatkozásában (a teljes minta csoportátlaga) és, hogy meghatározzuk a különbséget a kapcsolati erősségekben a csoportok között. Célunk azoknak a kapcsolati pontoknak az azonosítása, melyek érintettek lehetnek szkizofréniában.

A diffúziós traktográfiával a strukturális konnektivitás eltéréseit, olyan fehérállományi pályákat kerestünk, melyek a frakcionális anizotrópia tekintetében eltérnek a csoportok között. Elsősorban azokra a pályákra helyeztünk fókuszot, ahol a nyugalmi fMRI mérés alapján a konnektivitásban eltérést találtunk.

III. Módszerek

1. Etikai engedély

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

2. Az érzelemfeldolgozást vizsgáló funkcionális MR módszerei

2.1. A vizsgálati minta

Jelen dolgozatban bemutatott vizsgálatok egy nagyobb volumenű klinikai kutatás keretében zajlottak a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján. A vizsgálati személyek egy több feladatból álló EEG vizsgálatban, fMRI vizsgálatban és egy offline (döntően szociális kognícióra vonatkozó) vizsgálatban vettek részt, valamint egy további ülésben felvételre került a PANSS tünetbecslő skála és rögzítésre kerültek a demográfiai adatok.

A vizsgálatba összesen 19 szkizofréniában szenvedő beteg és 18 egészséges kontroll került bevonásra, a két csoportot kor és végzettség tekintetében illesztettük. Minden résztvevő jobb kezes volt – kivéve egy balkezes és egy ambidexter beteget, valamint két kontroll személyt, akik balkezesek voltak. Mindegyik résztvevő vízusa normális vagy kontaktlencsével korrigált volt. A vizsgálatban csak olyan beteg vehetett részt, akinek nem volt korábban ismert (a szkizofrénián kívül) egyéb központi idegrendszert érintő betegsége, mentális retardációja, epilepsziája, szer-függősége vagy 3 hónapon belüli szerhasználat, illetve koponya traumája mely 10 percnél tovább tartó eszméletvesztéssel járt. Az egészséges kontrolloknál további szelekciós kritérium volt, hogy a kontroll személyeknél és elsőfokú rokonaiknál ne legyen ismert pszichiátriai betegség vagy korábbi pszichotikus állapot. Ezen kívül, amennyiben a kontroll személyek Derogatis féle SCL-90R (Symptom Checklist – 90R) kérdőívén 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 kizárásra 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). (1. táblázat)

1. táblázat

Demográfiai és tünetsúlyosság adatok a két vizsgálati csoportban, a bevonás idején

	Szkizofréniában szenvető betegek (n=19)	Kontroll csoport (n=18)		
	Átlag (SD)	Átlag (SD)	statisztika	p érték
Nem (férfiak/nők)	12 / 6	11 / 8	Chi ² = 0.3	n.s.
Kor	37.4 (8.4)	37.6 (10.9)	t= 0.1	n.s.
Végzettség *	2/5/6/6	1/2/7/8	Fisher's exact test	n.s.
Betegség időtartam (év)	12.2 (6.3)	-		
Bennfekvő/Ambuláns	9 / 10	-		
CPZ equivalens dózis	716mg (337)	-		
PANSS összpontszám	77.7 (18.5)	-		
PANSS pozitív alpontok	17.6 (6.7)	-		
PANSS negatív alpontok	20.3 (6.8)	-		
PANSS általános alpontok	39.8 (9.1)	-		
PSP	59.5 (16.1)	-		

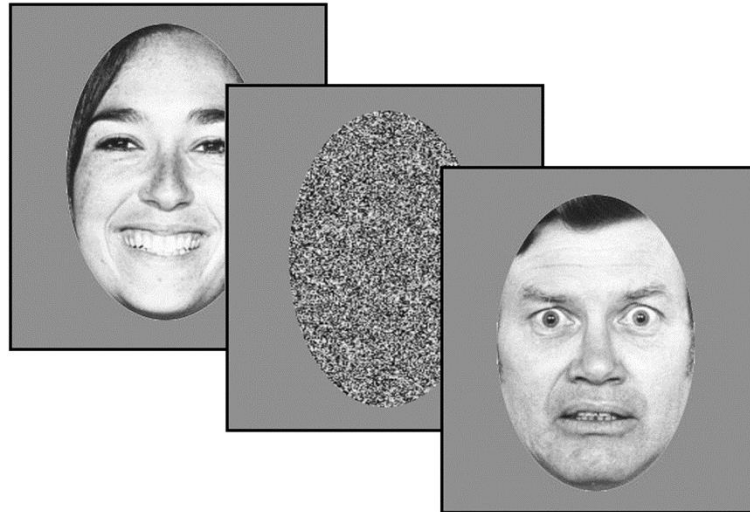
* 1 = általános iskola; 2 = középiskola; 3 = szakközép iskola; 4 = felsőfokú

(CPZ = chlorpromazine equivalens dózis; PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale; PSP = Personal and Social Performance Scale)

A páciensek a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának betegei közül kerültek beválogatásra, mind a fekvőbeteg, mind a járóbetegellátó 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 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 rendszeresen szedett gyógyszereik szedését, valamennyien antipszichotikum kezelésben részesültek. Az átlagos chlorpromazin ekvivalens (178) dózis 716 mg/nap volt ($SD = 337$ mg). A páciensek közül 10-en benzodiazepint is szedtek, az átlagos clonazepam ekvivalens dózis 1,6 mg/nap volt ($SD = 1,1$ mg). A pszicho-szociális működés színvonalát a PSP (Personal and Social Performance) skála (179) segítségével mértük. A két csoport demográfiai adatai, valamint a szkizofrén páciensek főbb klinikai jellemzői az 1. táblázatban láthatóak.

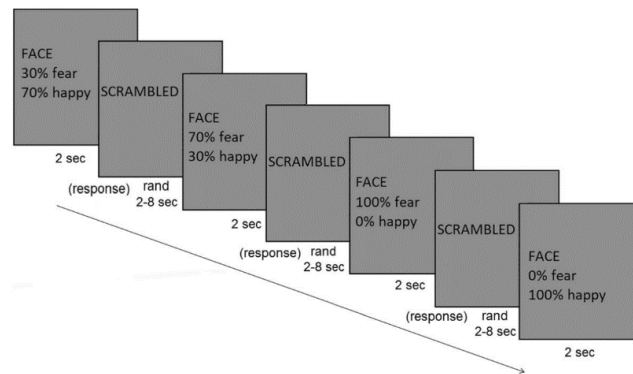
2.2. Stimulus

A kevert érzelmek létrehozásához az Ekman adatbázisban elérhető készletből válogatott örömteli és félelemteli képeket módosítottuk a Morph nevű programmal. Egy Ekman archoz tartozó két végpont, öröm és félelem között egy 8 módosított arcból álló skálát készítettünk, majd az így elkészített kevert képeket egy 20 fős kontroll csoporton teszteltük, akik egyéb szempontból nem vettek részt a vizsgálatban. Feladatuk azon arcok kiválasztása volt, ahol a kifejezett érzelm kb. 30% örömet és 70% félelmet, illetve 70% örömet és 30% félelmet ábrázol. A kiválasztott képekre a következőkben a nagyobb százalékot tartalmazó komponens nevével fogok hivatkozni, azaz a kevert félelmet mutató arcok 70%-ban tartalmazznak félelmet és 30%-ban örömet, míg a kevert örömet mutató arcok 70%-ban tartalmazznak örömet és 30% félelmet. Az MR vizsgálat során prezentált stimulus készlet tartalmazott 10 örömteli (100%), 10 félelemteli (100%) valamint 10 kevert félelmet és 10 kevert örömet mutató arcot. Kiválasztottam egy-egy érzelmet és az interstimulus intervallumban használt képet, ezeket a 2. ábra-ban mutatom be.



2. ábra – Példa az alkalmazott stimulusokra. Bal hátul örömet kifejező arc, jobb elől félelmet ábrázoló arc látható, középen az összes stimulusból számolt kevert kép, mint baseline.

Egy-egy arc 2 másodpercig volt látható a szkennerekben, a képek sorrendjét minden mérésnél randomizáltuk. Az inter-stimulus idő 2-10 másodperc között random változott, és ebben az időben a képek Fourier-transzformáció utáni eltorzított, kiegyensúlyozott keverékét mutattuk, hogy az alapvonal aktivitást megmérjük. Az alanyok két MR kompatibilis gomb nyomásával tudták jelezni, hogy örömet, vagy félelmet ábrázoló arcot látnak. Korábbi cikkekben bemutatták, hogy a neutrális arcokhoz kötődő aktivációk jobban érintettek szkizofréniában, mint a boldogsággal teli arcok felismerése, így ezért szerepeltek ezek kísérletünkben a félelemmel szemben állítva. A neutrális kifejezést mutató arcok nem kerültek bele a stimulus készletbe, mert jelentősen elnyújtották volna a méréseket, valamint három válaszgombot kellett volna alkalmazni, ami túl bonyolulttá tette volna a feladatot, főleg a pácienseink számára. (3. ábra)



3. ábra A kísérleti paradigmánk egyszerűsített ábrázolása. A képek boldogságot (100%), félelmet (100%), kevert örömet (70% öröm és 30% félelem) valamint kevert félelmet (70% félelem és 30% öröm) mutató arcokat tartalmaztak, és 2 s hosszán, véletlen sorrendben kerültek bemutatásra. A stimulusok között alapvonalként egy az eredeti képek Fourier transzformációjával készített kevert képet mutattunk. A stimulus közötti idő 2 és 10 s között véletlenszerűen változott. Az alanyok gombnyomással jelezték, hogy örömet vagy félelmet mutató arcot látnak.

2.3. Adatrögzítés a szkennerekben

Az MR gépben töltött idő kb. 30 perc volt, a méréshez a Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpont Philips Achieva 3 Tesla-s szkennert (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) használtuk, egy 8 csatornás fej-tekerccsel. A nagyfelbontású T1 súlyozott anatómiai képeket úgynevezett 3D spoiled gradient echo (T1W 3D TFE) szekvenciával készítettük, 180 sagittális szeletben, a következő beállításokkal: TR = 9.7 ms; TE = 4.6 ms; flip angle = 8°; FOV: 240 mm×240 mm; voxel méret: 1.0×1.0×1.0 mm. A T2* súlyozott gradiens echo funkcionális méréseket, echo-planar módban az alábbi beállításokkal készítettük 36 szeletben: TR = 2.0 ms; TE = 30 ms; flip angle = 70°, FOV: 240 mm×240 mm; voxel size: 3.0×3.0×4.0 mm. A szkennert és a stimulus prezentáló számítógépet összekötő szinkronizációs eszköz egy NordicNeuroLab SyncBox volt, az alanyok válaszait az ehhez tartozó ResponseGrip-el rögzítettük (NordicNeuroLab, Bergen, Norway). A stimulusokat prezentáló szoftver Matlab R2012a (Mathworks, Natick, MA, USA) környezetben futott, és a Psychtoolbox (<http://psychtoolbox.org/>) rutinjait használta az ingerek megjelenítésére. A stimulusok tükörképét egy Panasonic PT-D3500E DLP projektor segítségével vetítettük egy, a szkennerekben rögzített speciális, részlegesen átlátszó vászonra, melyet az alany a mérés közben egy a fejtekercsre rögzített

tükörben látott. A vetítövásznon és az alanyok szeme között a távolság 58 cm volt. Az alanyok fejét szivacsokkal párnáztuk körbe a mozgási műtermékek minimalizálása érdekében.

2.4. Adatfeldolgozás és statisztikai analízis

A rögzített MR felvételeket úgynevezett par/rec formátumban exportáltuk, és az MRICron szoftver dcm2nii toolboxának használatával konvertáltuk .nii azaz nifti formátumba. Exportálás után az előfeldolgozáshoz a Statistical Parametric Mapping 12-es verzióját (SPM12, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) használtuk Matlab R2012a környezetben. Az előfeldolgozás során az EPI képeket slice timing korrekciónak vetettük alá, majd realignment és normalizáció történt standard térben (Montreal Neurological Institute, MNI). A mozgáskorrekció során 3 mm-es határérték feletti elmozdulást mutató alanyokat a további feldolgozásból kizártuk. Ez alapján a kritérium alapján 4 alany került kizárássra, őket nem számoltuk bele a fent leírt csoport létszámokba. A normalizált képeken simítást végeztünk, egy 8 mm-es full-width at half-maximum (FWHM) típusú 3D izotróp Gaussian szűrővel. A képeken végül egy 128 másodperces high-pass szűrőt alkalmaztunk az esetleges alacsony frekvenciás drift-ek kizárására.

Az előfeldolgozás után minden alanyon statisztikai analízist végeztünk, fixed-effects general linear model (GLM), azaz általános lineáris modell segítségével. A mérésen belül prezentált eseményeket egy-egy delta függvényvel jellemeztük a stimulus kezdeti időpontjától, és ezeket konvolváltuk a hemodinamikai válaszgörbével (HRF). A 1st level analízis során 4 kondíciót modelleztünk: öröm, félelem, kevert-öröm és kevert-félelem. A mozgáskorrekció során számított értékeket regresszorként használtuk (mozgási paraméterek, az első deriváltjaik, a mozgási paraméterek négyzete és a deriváltjaik négyzete).

A csoportszintű elemzéshez a Statistical Non-Parametric Mapping toolbox-ot (SNPM v13) (<http://warwick.ac.uk/snpm>) használtuk, permutáció alapú megközelítéssel. Az elemzés során mind voxel- mind klaszter-szintű eredményeket 10.000 permutációval számoltuk (pseudo-T értéket is számolva). Klaszter szinten a szignifikáns aktivációk határértékét (CDT) $p > 0.001$ -ben állapítottuk meg az SNPM toolboxban. A kor és a nem, mint kovariáns szerepelt a csoport szintű elemzésekben. A 6. ábrán láthatók a csoport-

szintű elemzések eredményei, és a Brodmann areák, az xjView toolbox felhasználásával (<http://www.alivelearn.net/xjview>).

További statisztikai analízist végeztünk klinikai változók (PANSS, PSP, AP és BZD dózis) valamint a csoport szinten talált aktivációs különbségek között. A korrelációs analíziseket SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) szoftverrel számoltuk. Az AAL (Automated Anatomical Labeling) atlasz készletéből kiválasztottuk az érzelemfeldolgozással kapcsolatos régiókat, és a Marsbar segítségével region of interest (ROI) adatsorokat képeztünk 14 agyi régióról. Ezek a bal és jobb amygdala, a fusiform gyrus, a superior, medio és inferior temporalis gyrusok, valamint a superior és medio temporalis polus. A kiválasztott ROI-kon a fenti klinikai adatokkal számoltunk korrelációt.

Kizárandó, hogy a talált csoportok közötti aktivációs különbségeket szürkeállományi strukturális eltérések (pl. atrophia) okozzák, az anatómiai képeken strukturális elemzéseket végeztünk. A kortikális rekonstrukciót és volumetriás szegmentációt a Freesurfer 5.3 szoftverrel végeztük (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). A lépések pontos leírása korábbi publikációkban megtalálható, a dolgozat szempontjából nincs relevanciája. Összefoglalva, a feldolgozás során egy térhálót illeszt a szoftver az agyfelszínre és a szürke-fehérállományi határra. Ahol a térháló illesztése nem sikerült automatikusan, ott a korrekciót manuálisan minden alanyon elvégeztük. A Freesurfer beépített QDEC (Query, Design, Estimate, Contrast) funkcióját használva általános lineáris modellel számoltunk statisztikai térképeket az agyfelszínre és a szürke-fehérállományi volumenre. A különböző, QDEC által felkínált módszerek közül a DODS (different offset, different slope) segítségével készítettünk design mátrixot a csoportok összehasonlítására, a kor és a nem kovariánsként történő figyelembevételével. Az eredményeket 10 mm-es FWHM (Gaussian kernel) simítás mellett jelentettük meg. Végül Monte Carlo Simulationt végeztünk $p < 0.05$ határértékkel.

3. Az effektív és a strukturális konnektivitás vizsgálatára használt DCM és DTI leírása

3.1. Betegbevonás

A Semmelweis Egyetem Pszichiátriai Klinikáján 18 szkizofréniában szenvedő beteget vontunk be a vizsgálatba, valamint 20 egészséges önkéntest, akiknek nem volt ismert pszichiátriai betegségük. A két csoport kor és végzettség szempontjából egyezett, valamint minden résztvevőnek egészséges látása, vagy helyesen korrigált látása volt. Kizárási kritériumok között szerepeltek központi idegrendszeri betegségek, mentális retardáció, epilepsziás állapot, szerhasználat vagy abúzus 3 hónapon belül, valamint 10 percnél tovább tartó eszméletvesztéssel járó állapot.

Minden beteg teljesítette a Mentális zavarok diagnosztikai és statisztikai kézikönyvének 4 kiadása szerint (DSM-IV) (93) a szkizofrénia diagnózisát. A beteg csoportban a PANSS skálát egy képzett pszichiáter vette fel a betegekről. A mérések idején minden beteg antipszichotikus kezelés alatt állt, az átlagos chlorpromazine dózis 648,6 mg/nap volt, valamint benzodiazepint kaptak 0,6 mg/nap clonazepam equivalens dózisban. Minden résztvevő aláírt beleegyező nyilatkozatot. A vizsgálat a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján zajlott Budapesten, és az Intézeti Etikai Bizottság jóváhagyásával. A betegek demográfiai adatai a következő táblázatban láthatóak. (2. táblázat)

2. táblázat
A bevont alanyok demográfiai adatai és PANSS pontjai

	SCH	Kontroll
	N=18	N=20
Életkor, átlag, években (<i>SD</i> ^a)	35,4 (7,18)	35,5 (8,82)
Nem, n (%)		
Nő	8 (44.4)	7 (35,0)
Férfi	10 (55.6)	13 (65,0)
Végzettség, átlag, években (<i>SD</i>)	15,0 (3,37)	16,8 (2,96)
Alkalmazott/Tanuló	62,5%	100%
Saját házban/lakásban él	82,4%	100%

Házaz	12,5%	37,5%
Elégedett az életével (0=elégedetlen; 4=semleges; 7= elégedett), átlag (SD)	4,8 (1,2)	5,3 (0,6)
Farkmakoterápiás dózis, mg/nap, átlag (SD)		
Benzodiazepinek ^b	0,6 (1)	-
Antipsychotikumok ^c	648,64 (282,1)	-
PANSS összpont ^d , átlag (SD)	76,1 (16,9)	-
PANSS pozitív, átlag (SD)	16,4 (5,8)	-
PANSS negatív, átlag (SD)	20,5 (6,9)	-
PANSS general, átlag (SD)	39,1 (8,6)	-
Betegség időtartam, átlag, években (SD)	11,4 (6,9)	-

3.2. Adatrögzítés a szkennerekben

Az MR vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpontjában végeztük 3T Philips Achieva teljes test szkenneren (Philips Medical Systems, Best, Hollandia) egy 8 csatornás SENSE fejtekerccsel.

A nagyfelbontású, teljes koponyát ábrázoló sagittális anatómiai képek T1 súlyozott, 3 dimenziós gradiens echo (T1W 3D TFE) szekvenciával készültek. Szeletek száma 180 volt minden betegnél, a következő paraméterekkel: TR (repetíciós idő) = 9.7 ms; TE (echo idő) = 4.6 ms; flip angle = 8°; FOV (field-of view) 240 mm×240 mm; voxel méret 1.0×1.0×1.0 mm.

Az agyi diffúziós mérések axiális single shot Spin-Echo szekvenciával készültek, b=800s/mm² diffúziós súlyozással, 32 irányból, 1 b=0 kép mellett. A szeleten belüli felbontás 1,67x1,67mm volt, a teljes agyat 70, 2mm vastag axiális szeletekkel fedtük le, gap nélkül. TR=9660ms repetíciós idő, TE=75,6ms echo idő és 90° flip angle volt alkalmazva. A teljes akvizíciós idő 8:32 volt.

A resting state mérés körülbelül 8,5 perc ideig tartott. Ez alatt az idő alatt az alanyok egy a képernyő közepén rögzített kis keresztre fixáltak. A szekvencia paraméterei: TR = 2.0s; TE = 30ms; flip angle = 70°, FOV 240 mm×240 mm; voxel méret 3.0x3.0x4.0mm;

axiális szeletek száma = 36. Az alanyokat kértük, hogy lazítsanak, de ne aludjanak el, és egyikük sem aludt el a vizsgálat alatt. Az akaratlan fejmozgásokat szivacs kitámasztással próbáltuk minimalizálni.

3.3. A nyugalmi fMRI adatok előfeldolgozása

A nyugalmi fMRI adatainak előfeldolgozását a Statistical Parametric Mapping (SPM12, v7219, RRID: SCR_007037; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) szoftverrel végeztük Mathworks Matlab R2016b (Mathworks, Natick, MA, USA) környezetben. Az előfeldolgozásnál az irodalmi ajánlást követtük. A lépések során a funkcionális képeken először egy slice timing korrekciót végeztünk, majd egy realignment és egy normalizáció következett standard MNI template-el (Montreal Neurological Institute, MNI). A normalizált képeket simítottuk egy 8mm-es full-width at half-maximum (FWHM) 3D izotróp Gauss kernellel, és egy high-pass szűrőt (128s, ~0,008Hz) alkalmaztunk az alacsony frekvenciás eltolódások szűrésére. A magasabb frekvenciákat (>0,1 Hz) nem távolítottuk el, mert irodalmi adatok alapján (94, 95) nyugalmi fmri vizsgálatokban értékelhető információt tartalmazhatnak. Továbbá az fMRI sorozatokon 6 irányú rigid mozgáskorrekciót végeztünk, egyben kiregresszáltuk a fehérállományi és liquor területi maszkok adta jelingadozások komponenseit.

3.4. DCM a nyugalmi effektív konnektivitás becslésére cross-spectral denzitás segítségével

Feldolgozásunkat a következő lépések követték alanyi szinten: region of interest (ROI) meghatározás, az időbeli jelváltozások kiexportálása, modell specifikáció és a modell paraméterek számolása. Gömb alakú ROI-kat határoztunk meg 7mm-es sugárral, a gömb középpontját az alábbi struktúrákhoz igazítottuk: ACC, jobb és bal thalamus. Ezek a területek egy korábbi vizsgálatban (96) erős funkcionális konnektivitást mutattak nyugalmi hálózatokban nagy mintán (>900 egészséges résztvevő). MNI koordináták: ACC [-1 12 38], bal [-12 -19 8] és jobb [12 -19 8] thalamus. Az ACC elhelyezkedéséből adódóan mindkét féltekéből tartalmazott voxeleket.

A DCM neurobiológiai modellt használ a megfigyelt BOLD válaszok elemzésére, és lehetővé teszi az effektív konnektivitás számítását, azaz a hálózat csomópontjai közötti interakciók erejének és irányának becslését, felfedve azok kauzális viszonyait (97). A legutóbbi DCM vizsgálatok szkizofréniában a prefrontális régiók abnormális effektív

kapcsolatait mutatták. A cross-spectral denzitás alapú DCM (CSD) esetén a neuronális aktivitásokat hemodinamikai fluktuációik spektrális jellemzőit vizsgálva összegezhettük, több forrás modellezésekor a cross-spectral denzitást véve alapul. Ezzel a megközelítéssel a spektrális DCM megközelítés a hálózaton belüli neuronális minták fluktuációjára helyezi a hangsúlyt az fMRI modellekben, így azonosítja az effektív kapcsolati paramétereket, amelyek legjobban magyarázzák a nyugalmi hemodinamikai válaszokban megfigyelhető funkcionális konnektivitást.

Vizsgálatunkban spektrális DCM-t használtunk bilineáris modellel, régióként egy állapottal és sztochasztikus hatások modellezése nélkül. Számítási szempontból ez a módszer effektívebb, mint a sztochasztikus DCM, melyben az effektív konnektivitás és az egyéb spontán neuronális fluktuációk szétválasztása jóval nehezebb. Ráadásul a sztochasztikus DCM-mel szemben a spektrális DCM magasabb szenzitivitást mutat a nyugalmi effektív konnektivitási paraméterek esetleges csoportszintű különbségeinek kimutatásában.

3.5. Csoportszintű elemzés

DCM adatok csoportszintű elemzése Bayes-i keretrendszerben történik többszintű, hierarchikus eljárásokkal, mégpedig az egyes alanyok kapcsolatainak becslését követően az egyes csoportok jellemzőit, illetve a csoportok közötti különbségeket vizsgálva. A Bayes-i keretrendszer részletes ismertetése meghaladná az értekezés kereteit, azonban a lényegét tekintve az alkalmazott módszerek a standard leíró statisztikai modellek általánosításának tekinthetők, ahol az első szintű (egyéni) eredmények hagyományos leírása (átlag, medián, szórás, stb.) helyett a teljes minta eloszlását vesszük figyelembe a másodsztintű (csoport) modellek elemzésekor (98).

Csoportszintű analízisünk során ennek megfelelően Parametric Empirical Bayes (PEB) modellezést alkalmaztunk az irodalmi ajánlásoknak megfelelően. (98). Először meghatároztunk egy teljes modellt, az összes lehetséges kapcsolattal az említett 3 csomópont között. Ezután Bayes-i modell redukciót alkalmaztunk (99) ami a modellek Bayes-i inverzióját és összehasonlítását tartalmazta, a teljes (eredeti) modell redukált formáival. Ez alkalmazható amikor a modelleket meghatározhatjuk a korábbi sűrűségek alapján. A három csomópont kapcsolatait iteratíván ki-be kapcsolva teszteltük, hogy van-e hatásuk az ún. szabad energiára, mellyel a modellek illeszkedése karakterizálható. Azon

paraméterek, melyek nem járultak hozzá a szabad energiához, ki lettek kapcsolva (varianciájukat és a korábbi átlagukat 0-ra állítottuk). Végül egy leave-one-out (LOO) módszert használtunk a csoport eredmények keresztvalidálására, amikor a PEB modellt egy kivételével mindegyik alanyra illesztettük, és a kihagyott alany kovariánsait megbecsültük. Mindegyik alanyra megismételtük a folyamatot, és a predikció pontosságát feljegyeztük.

3.6. A DTI mérések előfeldolgozása

Az ExploreDTI toolbox-ot használtuk a DTI adatok előfeldolgozására. (100) Az alanyok mozgását rigid-body transzformációval, a szuszceptibilitás műtermékeket nem-rigid transzformációval, az EPI szekvencia okozta disztorziókat pedig a b-mátrix lokális forgatásával korrigáltuk. Koordináta rendszer transzformációt szintén alkalmaztunk. A nagyfelbontású T1 súlyozott képeket használtuk templátként a regisztrációhoz, amivel a nem EPI okozta disztorziókat korrigáltuk, így a DTI képek térben a T1 mérésekhez lettek igazítva. (101)

Tenzor illesztés után frakcionális anizotrópia (FA) térképet számoltunk a tenzorok sajátértékeiből a Robust Estimation of Tensors by Outliner Rejection (RESTORE) algoritmussal. A csoportok közötti FA különbségeket general linear model (GLM) alkalmazásával elemeztük, kovariánsként használva a kor és nem értékeket.

3.7. Korrelációs analízis

Korrelációkat kerestünk az effektív konnektivitások (nyugalmi fMRI DCM eredmények), DTI eredmények és klinikai paraméterek (PANSS pozitív és negatív értékek) között. A DCM és a PANSS pontok közötti korrelációt csak azokra a kapcsolatokra kerestük, melyek a Bayesi modell összehasonlítás és PEB után is megmaradtak. Ha korrelációt találtunk a PANSS pozitív vagy negatív pontokkal és funkcionális konnektivitással, megvizsgáltuk a korrelációkat a konnektivitás erőssége és a PANSS al-pontok között is.

IV. Eredmények

1. Az érzelemfelismerés vizsgálata funkcionális MRI-vel

1.1. Viselkedésbeli eredmények - felismerés

A csoportok nem különböztek szignifikánsan az örömet, félelmet és a kevert-örömet mutató arcok felismerésében. Ugyanakkor a kevert-félelmet mutató arcok felismerésében a szkizofréniában szenvedő betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek.

	Kontrollok	Betegek	t	p
Örömteli arcok felismerése	92% (SD=17%)	98% (SD=4%)	1,2	0,2
Kevert-örömet kifejező arcok felismerése	86% (SD=17%)	90% (SD=15%)	0,9	0,4
Félelemteli arcok felismerése	99% (SD=3%)	99% (SD=3%)	0,2	0,9
Kevert-félelmet kifejező arcok felismerése	90% (SD=9%)	84% (SD=11%)	2,4	0,02

Effect Size=0.6 (Cohen's d).

1.2. Viselkedésbeli eredmények - reakció idők

Nem találtunk különbséget a reakcióidőkben a csoportok között.

	Kontrollok	Betegek	t	p
Az összes stimulus átlaga	1,13s (SD=0.17s)	1,21s (SD=0,23s)	-1,2	0,24
Örömteli arcok felismerése	1,07s (SD=0.19s)	1,24s (SD=0,32s)	-1,9	0,06
Kevert-örömet kifejező arcok felismerése	1,26s (SD=0.23s)	1,39s (SD=0,33s)	-1,4	0,18
Félelemteli arcok felismerése	1,18s (SD=0.24s)	1,47s (SD=0,36s)	-2,1	0,054
Kevert-félelmet kifejező arcok felismerése	1,60s (SD=0.33s)	1,54s (SD=0,30s)	0,5	0,61

1.3. A betegek és a kontrollok volumetriás összehasonlítása

Nem találtunk szignifikáns különbségeket a csoportok között a szürke- és fehérállományi volumenek összehasonlításában.

1.4. A csoportok közötti különbségek a BOLD aktivációk tekintetében

Az analízis eredményeit a 3. táblázatban foglaltam össze. Csökkent aktivációkat találtunk a betegcsoportban félelemteli és kevert-félelmet mutató arcok tekintetében a VLPFC (Brodmann Area 47 = BA47) területén (6. ábra), valamint a jobb anterior insula (RAI/BA13) és a jobb dorsomedialis prefrontalis cortex (DMPFC/BA9) voxel és klaszter szinten.

Szignifikáns aktivitás csökkenés volt látható a jobb VLPFC és a jobb oldali anterior insula (RAI) területén voxel és klaszter szinten a betegeknek kevert-örömet kifejező képek láttán. Klaszter szinten a jobb oldali középső occipitalis gyrusban (BA18/asszociatív vizuális cortex) is csökkent aktivitást találtunk. Az örömteli képek esetében nem találtunk csoportszintű különbségeket.

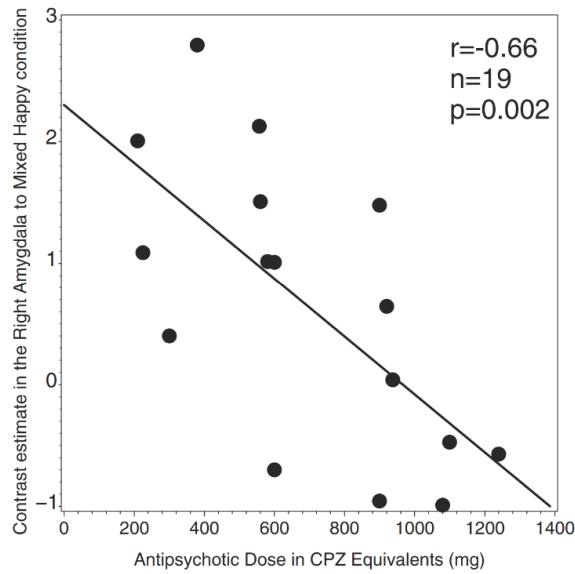
A jobb amygdalában látható aktivációk mind a négy érzelem esetében negatív korrelációt mutattak az antipszichotikum dózissal, legerősebben a kevert-örömet kifejező képek esetében. (kevert-öröm: $r=-0,66$, $n=19$, $p=0,002$; örömteli: $r=-0,55$, $n=19$, $p=0,02$; kevert-félelem: $r=-0,47$, $n=19$, $p=0,04$; félelemteli: $r=-0,48$, $n=19$, $p=0,04$) (4. ábra, 5. ábra)

3. táblázat

Összefoglaló táblázat mely a csoportkülönbségeket mutatja az agyi aktivációkban

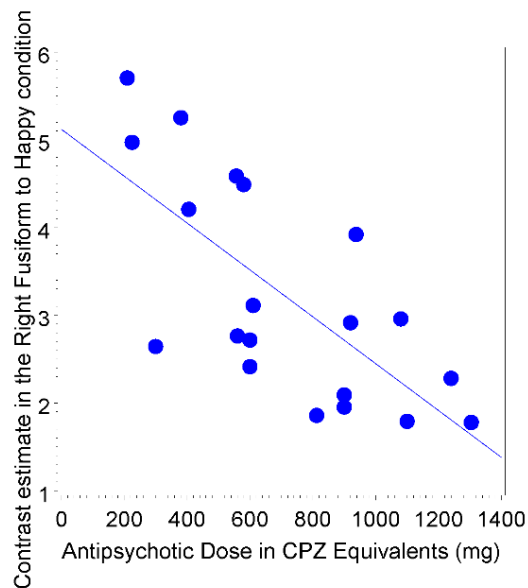
Csoportkülönbségek az agyi aktivációkban

Kondíció / Anatómiai régiók	Brod mann areas (BA)	Peak MNI coordinates			Voxel level	Cluster level	
		X	Y	Z	p value	cluster size (voxels / cm ³)	p value
					(FWE- corr.)		(FWE- corr.)
Félelem (100% Félelem)							
Jobb Gyrus Frontalis Medius (RMFG)	10	42	50	2	0,01	181 / 6.5	0,006
Jobb Anterior Insula (RAI), Jobb Ventrolateralis Prefrontalis Cortex (VLPFC)	13, 47	45	20	-6	0,01	166 / 6.0	0,006
Jobb és bal Gyrus Frontalis Medialis, Dorsomedialis Prefrontalis Cortex (DMPFC)	8, 9	3	35	42	0,03	142 / 5.1	0,008
Kevert félelem (70% Félelem / 30% Öröm)							
Jobb Anterior Insula (RAI), Jobb Ventrolateralis Prefrontalis Cortex (VLPFC)	13, 47	45	20	-6	0,003	218 / 7.8	0,002
Kevert öröm (70% Öröm / 30% Félelem)							
Jobb Anterior Insula (RAI), Jobb Ventrolateralis Prefrontalis Cortex (VLPFC)	13, 47	33	35	-10	0,03	171 / 6,2	0,004
Jobb Gyrus Occipitalis Medius (RMOG)	18	39	-85	-6	ns.	54 / 1,9	0,04



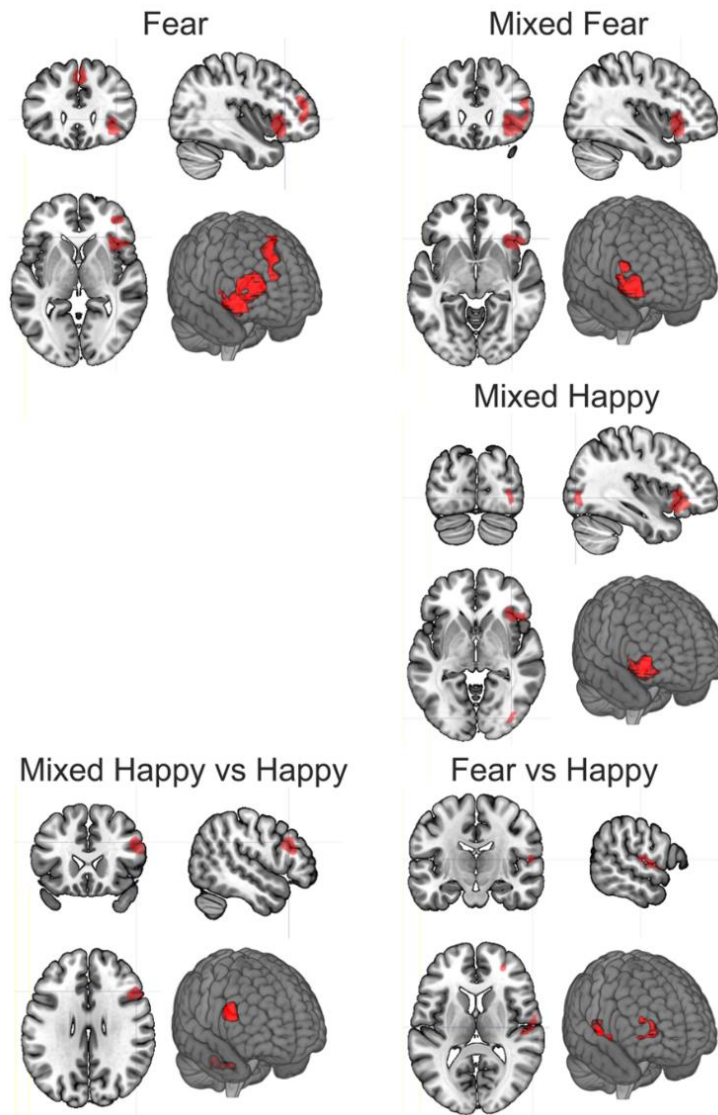
4. ábra

Korreláció a kevert öröm kondícióra adott becsült jobb amygdala válasz és a CPZ equivalentens antipszichotikum dózis között a betegcsoportban



5. ábra

Korreláció az öröm kondícióra adott becsület jobb fusiform válasz és a CPZ equivalentens antipszichotikum dózis között a betegcsoportban



6. ábra

Csoporton belüli különbségek az agyi aktivációkban, félelem, kevert félelem és kevert örömet tekintve. Bal felül félelem: jobb gyrus frontalis medius, jobb anterior insula, jobb ventrolateralis prefrontalis cortex, jobb és bal gyrus frontalis medialis, dorsomedialis prefrontalis cortex. Jobb felül kevert félelem: jobb anterior insula, jobb ventrolateralis prefrontalis cortex. Középen kevert öröm: jobb anterior insula, jobb ventrolateralis prefrontalis cortex, jobb gyrus occipitalis medius. Alsó sorban azok a klaszterek láthatóak, ahol a stimulus kondíciók és a vizsgálati csoportok között interakciót találtunk. Bal alul kevert öröm vs öröm: vermis, jobb gyrus frontalis medius és inferior, jobb dorsolateralis prefrontalis cortex. Jobb alul: félelem vs öröm: jobb gyrus temporalis superior, jobb rolandikus operculum

1.5. A csoportok és a kondíciók közötti interakciók

A csoportok és a kondíciók (örömteli vs. félelemteli arcok) között szignifikáns interakciót találtunk egy 62 voxel nagyságú területen a jobb parietalis operculumban (RPO) valamint a jobb oldali superior temporalis gyusban (RSTG/BA22) és a jobb oldali median frontal gyusban (RMFG/BA10) (FWE korrigált $p = 0,04$) egy 50 voxel méretű klaszterben. (4. táblázat) A területek aktivációinak további vizsgálata azt mutatta, hogy az RPO, az RSTG és az RMFG területén a kontroll csoportban a félelemteli arcok kisebb aktivációt váltottak ki, mint az örömteli arcok, ugyanakkor a betegcsoportban az örömteli arcok nagyobb aktivációt eredményeztek, mint a félelemteli arcok. (7. ábra)

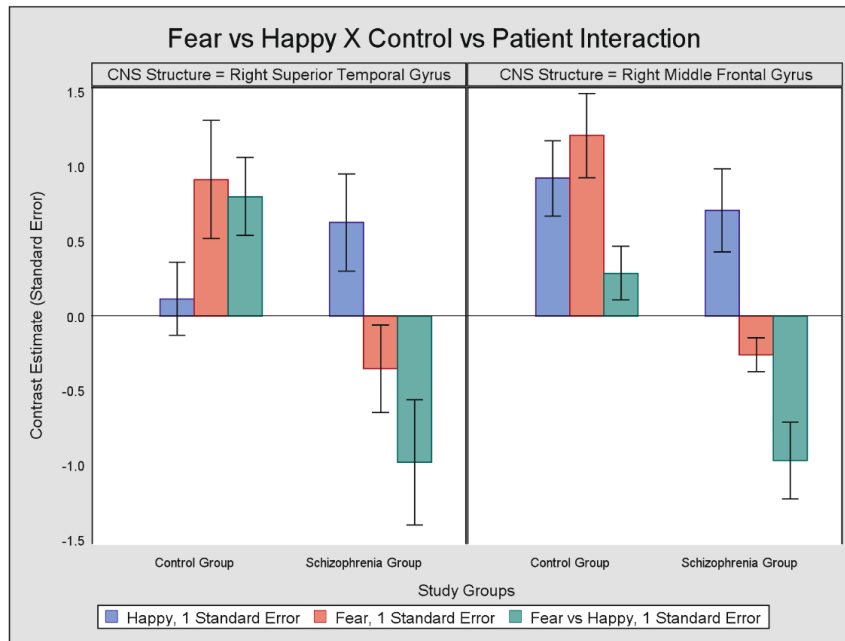
Kevert-öröm vs. örömteli arcok esetén is találtunk szignifikáns interakciót a csoportokkal, a cerebellumban és a jobb oldali dorsolateralis prefrontalis cortexben. (4. táblázat) A vermisben egy 94 voxel méretű (FWE korrigált $p = 0,01$), a jobb DLPFC-ben egy 80 voxel méretű klaszter (FWE korrigált $p = 0,02$). A területek további vizsgálata során azt találtuk, hogy a kontroll csoportban növekedett az aktiváció mindkét területen, míg a betegcsoportban nem volt különbség az aktivitásban a két kondíció között ugyanitt (8. ábra).

4. táblázat

A csoportok és stimulusok közötti interakció hatása az agyi aktivitásra.

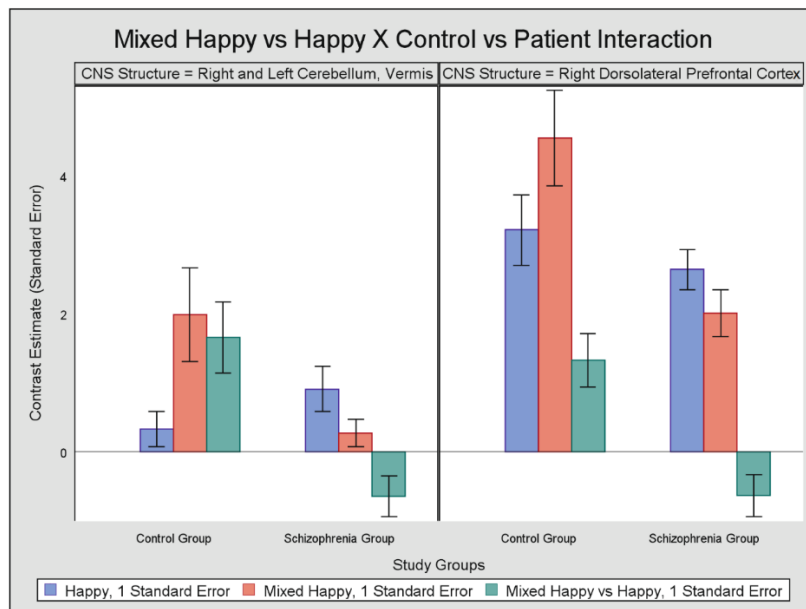
A csoportok és stimulusok közötti interakciók összefoglalása

Kondíció / Anatómiai régiók	MNI koordináták			Voxel szint	Klaszter szint		
	X	Y	Z	(FWE-corr.)	klaszter méret (voxels / cm ³)	p érték	(FWE-corr.)
(Félelem vs Öröm) X							
(Kontroll vs Beteg)							
Jobb Superior Temporal Gyrus							
(RSTG), Jobb Rolandic							
Operculum (RRO)	22	60	-4	6	ns.	62 / 2,2	0,03
Jobb Middle Frontal Gyrus							
(RMFG)	10	30	47	6	ns.	50 / 1,8	0,04
(Kevert Öröm vs Öröm) X							
(Kontroll vs Beteg)							
Jobb és bal Cerebellum, Vermis							
	NA	3	-76	8	< 0,05	94 / 3,4	0,01
Jobb Middle and Inferior Frontal Gyrus,							
Jobb Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC)							
	9,46	1	23	2	0,06	80 / 2,9	0,02



7. ábra

Csoport interakciók (Félelem vs Öröm) Kék oszlopokkal ábrázoltuk az öröm kondíció, piros oszlopokkal a félelem aktivációjának mértékét, a zöld oszlopok a két aktiváció közötti különbséget mutatják.



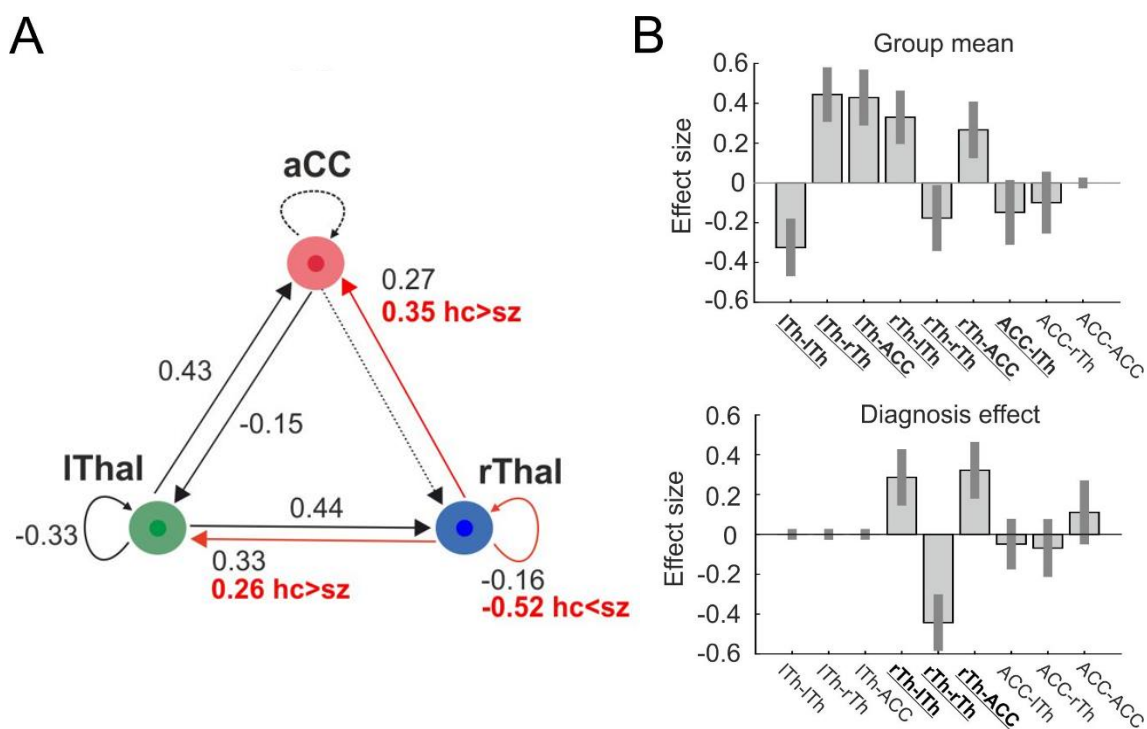
8. ábra

Csoport interakciók (kevert öröm vs öröm). Kék oszlopokkal ábrázoltuk az öröm kondíció, piros oszlopokkal a kevert öröm aktivációjának mértékét, a zöld oszlopok a két aktiváció közötti különbséget mutatják

2. Nyugalmi funkcionális MR eredmények

2.1. Spektrális DCM

Csökkent kapcsolati pár erősséget találtunk a betegekben a kontroll csoporthoz képest a jobb thalamusból az anterior cinguláris kéreg irányában, valamint a jobb thalamusból a bal thalamus irányában. Emelkedett belső (gátló) konnektivitást találtunk a jobb thalamuson belül a betegekben a kontrollokhoz képest. A csoportok közötti különbséget korra és nemre tekintettel korigáltuk. Szignifikánsnak tekintettük azokat a csoportok közötti konnektivitás különbségeket és csoport átlag kapcsolatokat melyek megfeleltek a kritériumoknak 95%os utólagos konfidenciaszint mellett. Miután csak egy multivariáns tesztet alkalmaztunk Bayesi statisztikával, így többszörös összehasonlításra a korrekció



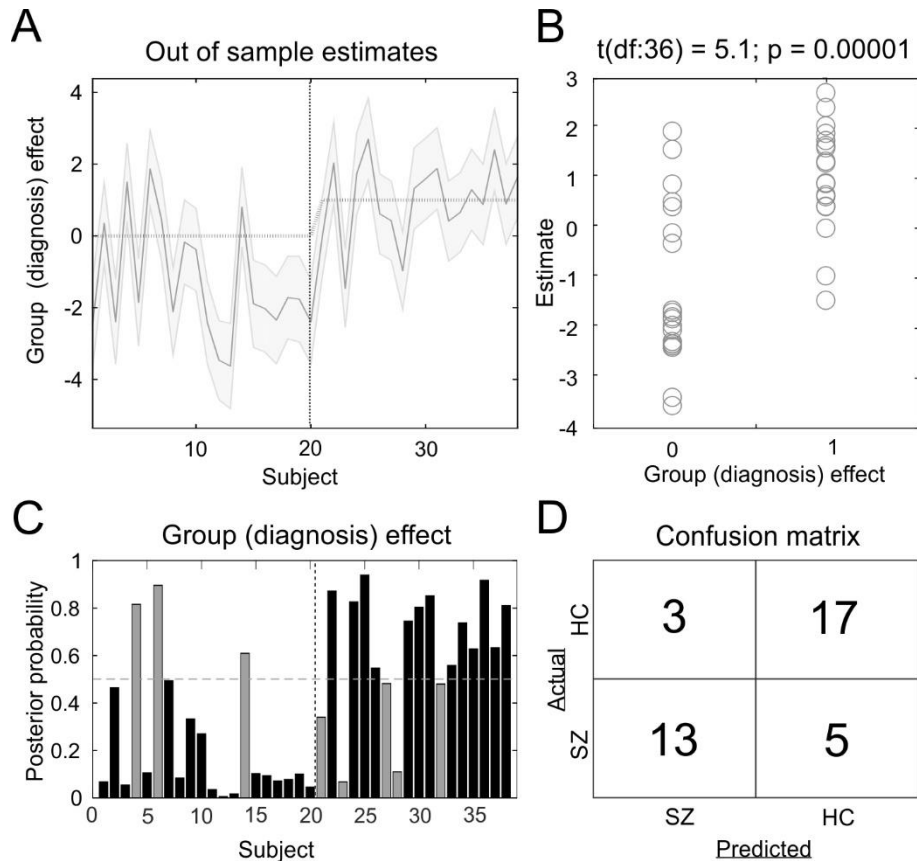
nem volt szükséges. A teljes mintát tekintve minden kapcsolat megfelelt a fenti kritériumoknak, kivéve az ACC-ből a jobb thalamus irányába és az ACC belső kapcsolatai. Az átlagos variancia alany szinten 89,1% volt (SD=11,1%) a kontroll csoportban és 86,5% (SD=20,6%) betegek között. Az ábra fekete és piros egybefüggő vonalai azokat a kapcsolatokat jelzik, melyek megfeleltek a fenti kritériumoknak a teljes mintát tekintve (csoport átlag). Belső kapcsolatok (görbe nyilak) esetén a pozitív értékek megnövekedett gátlást mutatnak, míg a negatív kapcsolati értékek csökkent belső gátlást jeleznek. (9. ábra)

9. ábra

A thalamus kapcsolati hálózatának DCM modellje (dinamikus causal modell). (a) A thalamus kapcsolati hálózata, ahol minden vonal (kapcsolat) részt vesz a teljes általunk használt modellben. Az teli vonalak a szignifikáns eredményeket (kapcsolati valószínűség $>0,95$), míg a szaggatott vonalak a megmaradt kapcsolati modelleket mutatják PEB után. A vastag vonalak és a vastag/aláhúzott számok azokat a kapcsolatokat mutatják, melyek a csoportok között különbséget mutattak. (valószínűség $>0,95$). (b) Becsült (utólagos) kapcsolati paraméterek (effect size) a teljes mintára vonatkoztatva (felül) és a diagnosztikus hatásra (alul). A vastagon szedett/aláhúzott betűvel jelölt paraméterek szignifikáns kapcsolatot jelentenek PEB után. Rövidítések: lTh, bal thalamus; rTh, jobb thalamus; ACC, anterior cinguláris kéreg.

2.2. Az effektív konnektivitáson alapuló diagnosztikus pontosság

A három effektív konnektivitás paraméter, mely a csoportok között eltért (rThal -> ACC, rThal -> lThal és belső rThal kapcsolatok) keresztvalidációjának eredményei az alábbi ábrán láthatók. A valós csoport (diagnosztikus) szignifikánsan korrelált a várt csoport hatással (Pearson $r=0,65$, $df=36$, $p=0,00001$). A DCM utólagos valószínűségeit alapul véve, a kontrollok 85%-a (specifititás) és a betegek 72%-a (szenzitivitás) helyesen lett klasszifikálva, így a teljes diagnosztikus pontosság 79%. (10. ábra)



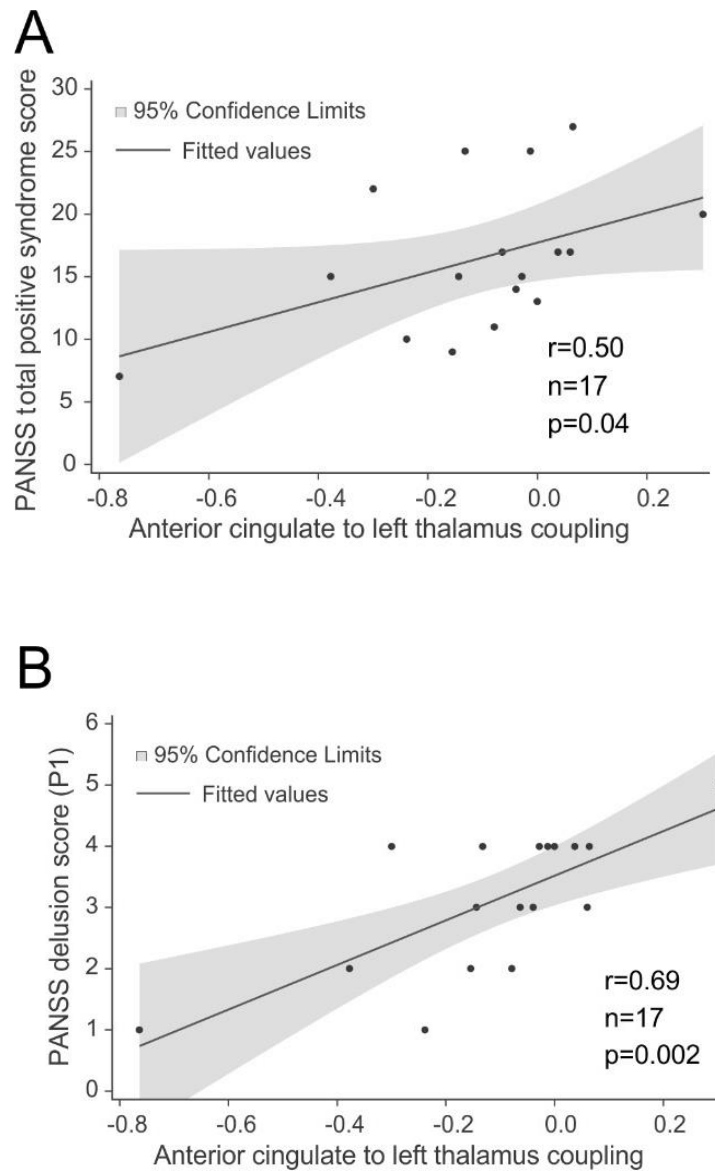
10. ábra

A DCM leave-one-out keresztvalidáció eredménye. (a) Csoporthatás minden alanyra (sötét szürke vonal) 95% -os konfidencia intervallum mellett (árnyékolt terület). Az első 20 alany a kontroll, míg 21 és 38 között látható a betegek csoportja. (b) Az alanyok tényleges hatását (0 a kontrollok és 1 a betegek) az alanyok becsült hatásának értékével szemben plottoltuk (a p érték a két mintás T próba eredménye). (c) Minden alany utólagos valószínűsége a második csoporthoz viszonyítva (betegek). A függőleges szaggatott vonal a határ a csoportok között. A fekete oszlopok a jól klasszifikált résztvevők utólagos prediktív sűrűsége, a szürke oszlopok a helytelenül klasszifikáltakhoz tartoznak. A cut-off érték 0,5 (horizontális szaggatott vonal). (d) Az utólagos becslésen alapuló leave-one-out kategorizálás eredmény mátrixa (SZ, szkizofréniában szenvedő betegek; HC, egészséges kontrollok).

2.3. Effektív konnektivitás és a PANSS skála közötti korrelációk

Az ACC-ból a bal thalamus irányában az effektív konnektivitás erőssége szignifikáns volt a PANSS teljes pozitív szindróma pontjával (Spearman $r=0,50$, $n=17$, $p=0,04$). Ezt

az eredményt kibontottuk, és megvizsgáltuk a pozitív skála 7 alpontjának korrelációját az ACC és bal thalamus közötti funkcionális kapcsolattal. Az effektív kapcsolat szignifikáns korrelációt mutatott a téveszme alponttal (Spearman $r=0,69$, $n=17$, $p=0,03$), valamint az üldözés/gyanakvás alponttal (Spearman $r=0,53$, $n=17$, $p=0,03$), de ez utóbbi korreláció a többszörös tesztelés próbáját nem állta ki. A többi alpont nem mutatott korrelációt az effektív konnektivitással. Benzodiazepin dózis (clonazepam equivalens) szintén nem mutatott korrelációt. Lineáris regressziót és 95%-os konfidencia intervallumot lineáris modellekkel számoltunk, de a statisztikai eredmények a Spearman nem-parametrikus korreláción alapulnak, mert a mintában voltak kiszóró értékek. (11. ábra)



11. ábra

Korrelációk az effektív konnektivitás értékek és PANSS pozitív pontok között. A) PANSS összes pozitív pontjának korrelációja az ACC – lThal kapcsolatokkal. B) Post-hoc tesztek megmutatták, hogy a PANSS pozitív pontok között a téveszmék alpontja (P1) mutatta a legerősebb korrelációt az ACC- lThal kapcsolattal.

3. DTI eredmények

A ROI-kat úgy határoztuk meg, hogy a JHU White Matter Atlas (102) 48 régióját minden beteg saját terébe transzformáltuk, a „Get diffusion metrics from ROI labels” eszközzel az ExploreDTI programcsomagon belül. A beépülő modul az „elastix” szoftvert használja regisztrációhoz és minden régióra exportálja az átlagos DTI paraméter értékeket (FA, MD) minden régióban. A ROI címkézés illeszkedését vizuálisan ellenőriztük. A további elemzéshez a 48 ROI-ból nyert adatot a SAS statisztikai programba importáltuk (SAS 9.4, SAS Institute, Cary, NC). Többszörös összehasonlítást végeztünk Bonferroni korrekcióval, melynek korrigált L-értéke $(0,05/48)=0,001$ volt.

Szignifikánsan csökkent frakcionális anizotrópia értékeket találtunk a beteg (Sch) csoportban az egészségesekhez (Cntrl) képest 7 pályán: capsula interna bal (Cntrl=0,49 [SD=0,02], Sch=0,45 [SD=0,03], $p<0,0001$) és jobb (Cntrl=0,50 [SD=0,02], Sch=0,46 [SD=0,03], $p<0,0001$) elülső szárában, a stria terminalisokban (Cntrl=0,35 [SD=0,05], Sch=0,29 [SD=0,06], $p=0,0005$) és a crus fornicisben (Cntrl=0,41 [SD=0,03], Sch=0,35 [SD=0,06], $p=0,0002$), a bal cerebralis pedunculusban (Cntrl=0,57 [SD=0,04], Sch=0,54 [SD=0,04], $p=0,0005$), a bal posterior thalamikus radiatióban (Cntrl=0,46 [SD=0,03], Sch=0,43 [SD=0,03], $p=0,0009$), és a jobb sagittális stratumban (Cntrl=0,47 [SD=0,02], Sch=0,44 [SD=0,03], $p=0,0004$). A PANSS pozitív és negatív értékek, az antipszichotikum dózis (chlorpromazine equivalents) valamint az antipszichotikus kezelés időtartama nem mutattak korrelációt a frakcionális anizotrópiával egyik ROI-ban sem ($p>0,05$). Az átlagos diffúzivitás nem különbözött csoportok között miután elvégeztük a korrekciót többszörös összehasonlításra.

4. Limitációk

Nyugalmi és feladatos fMRI vizsgálatunk egyik legnagyobb limitációja a mintánk kis mérete, ami miatt az eredményeink általánosítása korlátozottan lehetséges. Hasonló módszerrel, nagyobb mintán készült további vizsgálatokkal, meg lehetne erősíteni eredményeinket. A DCM analízis során a fókuszunk a medio-dorsalis thalamus régiók voltak, így ezeknek megfelelő térbeli paraméterekkel dolgoztunk, de a 7mm-es ROI átmérő mellett a jel tartalmazott nem dorso-medialis régióból származó aktivitást. Az ACC ROI pedig az ACC centrumától superior irányban helyezkedett el, így főleg annak

dorsalis területeit fedte el, mind a Brodmann area 24-et és a 32-t is tartalmazta. (103) Korábbi vizsgálatokból kiderül, (96) hogy a thalamo-kortikális hálózat több más átkötő állomással kapcsolatban van, mint a precuneus, motoros kéreg és a cerebellum. Ezeket a hub-okat kihagytuk az elemzésből, mert a több csomópont drasztikusan megnövelte volna a DCM modell paramétereit. (104) Fontos megjegyezni, hogy nem volt külön tanító és validáló adatsorunk, mely jelentős limitáló tényező, és a jövőbeli vizsgálatokban erre mindenképpen szükség lesz a jobban általánosítható eredmények miatt.

Vizsgálatunkba bevont betegek antipszichotikus kezelésben részesültek, míg a kontroll csoport alanyai nem szedtek hasonló szereket. Ez ugyanakkor szintén az korlátozza eredményeinket, mert ismert tény, hogy az antipszichotikumok hosszabb távon befolyásolhatják a funkcionális konnektivitást. Ezt a problémát részben fel tudtuk oldani a terápiás dózis és a funkcionális konnektivitás közötti korreláció számításával, mely nem adott szignifikáns eredményt. A két csoport nem különbözött végzettség, párkapcsolati státusz, lakhely és elégedettség tekintetében, a munkavállalók száma magasabb volt a kontroll csoportban.

Feladat alapú fMRI vizsgálatunk egyik limitációja volt, hogy nem alkalmaztunk semleges arcokat mutató stimulust. Ennek oka a paradigma időbeli hossza volt, a két kevert és két tiszta érzelem megfelelő számú stimulusa mellé elhelyezett megfelelő számú semleges arckifejezés nagyon megnyújtotta volna a vizsgálati időt, mely a 3D strukturális T1, nyugalmi funkcionális MR és 32 irányú DTI mérésekkel így is majdnem egy óra volt.

Nehézséget okozott, hogy a speciális MR kompatibilis optikai válaszgombok a vizsgálat első hónapjai után elromlottak, így az alanyok jelentős részének a válaszait nem tudtuk rögzíteni, azokat a 1st level elemzésben nem tudtuk modellezni. A hibára csak később derült fény, mert a log file-ok nagymennyiségű információját a nem elemeztük minden mérés után. Ez a hiba vezethet a mozgatókéreg aktivációjának megjelenéséhez az eredményekben, de a csoportok közötti különbségekben nem találtunk motoros kéreg aktivitás különbséget. A válaszadások helyességét ugyanazokon a betegeken, ugyanazokkal a stimulusokkal későbbi időpontban a szkenneren kívül, számítógépen ellenőriztük, így pontos képet kaptunk a csoportok teljesítményéről.

V. Megbeszélés

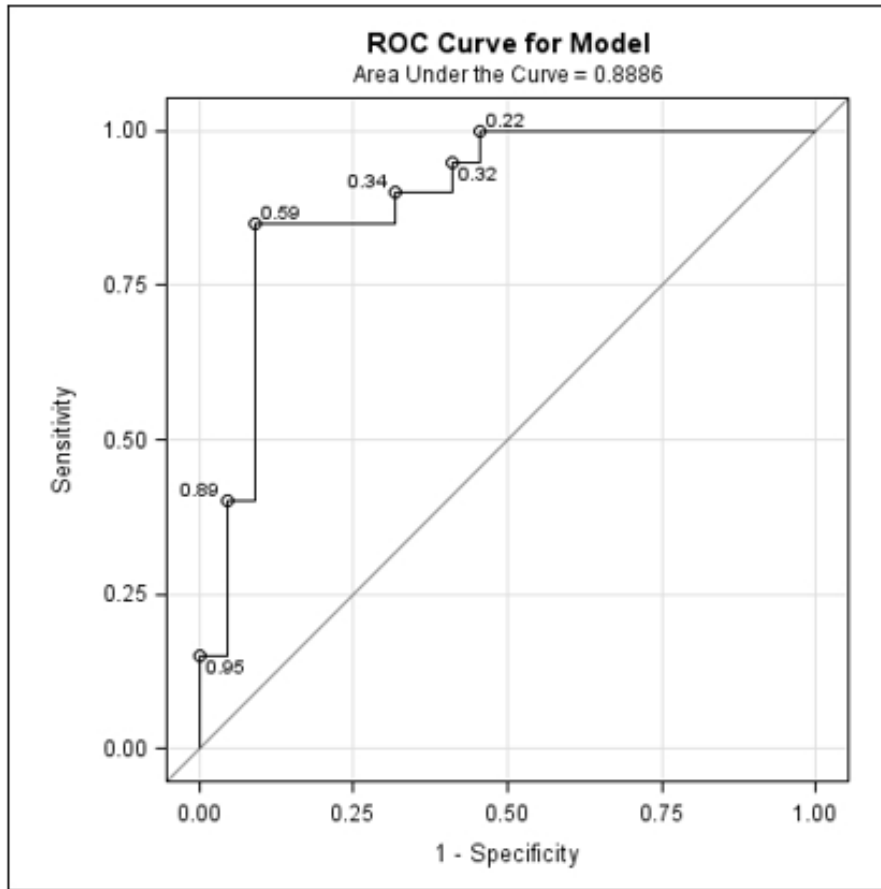
1. Az érzelemfeldolgozás vizsgálata funkcionális MR méréssel

Kutatásunk során megvizsgáltuk az érzelem felismerését szkizofréniában szenvedő betegek és egészséges kontrollok esetén. A csoportokat kor, nem és végzettség szempontjából illesztettük.

A betegek csökkent aktivációt mutattak a jobb anterior insula, a jobb VLPFC, valamint a jobb DLPFC területén, félelemteli, kevert-félelmet, valamint kevert-örömet kifejező arcok esetén. A betegek jobb amygdalájának aktivitása negatív korrelációt mutatott az antipszichotikum dózissal, mely legkifejezettebben örömteli arcok esetén jelentkezett.

Az alanyoknak olyan arcokat mutattunk, melyekre a jellemző érzelem örömteli, félelemteli vagy ezek keveréke volt. Korábbi kutatásokból tudjuk, hogy a VLPFC aktivációja függ az érzelmek intenzitásától és felismerésétől, mert a terület a stimulusok érzékelésére szabályozó hatással van. (21, 22, 105) Érzelmi feladatok kogníciója ugyanakkor az anterior cingulum és az insula bevonásával is jár (17). Csökkent aktiváció mutatkozott a jobb anterior insulában és a VLPFC területén félelemteli, kevert-félelmet mutató és kevert örömet mutató kondíciók esetén. Korábbi kutatások arra is rámutattak, hogy a VLPFC-nek kulcs szerepe van az érzelemszabályozásban a kortikális-subkortikális kapcsolatok modellálásán keresztül, különösen averzív stimulusok esetén. A VLPFC aktivitása korrelált a negatív érzelmek kognitív értékelésének csökkenésével. Összesítve az eredményeket kutatásunk eredményével, valószínű, hogy negatív érzelmek esetén a jelfeldolgozás és az érzelemszabályozás károsodott szkizofréniában. Eredményeink összevágznak a nemzetközi irodalommal, melyekben a VLPFC csökkent aktivációját találták. (92, 106, 107)

A VLPFC aktivitás változásának szenzitivitása és specificitása eredményeink alapján diagnosztikai lehetőséget rejt magában, de ehhez szükség lenne egy nagyobb mintán történő ellenőrzésre. (12. ábra)



12. ábra

A VLPFC-hez tartozó ROC görbe
 Specificitás 86%, szenzitivitás 85%, AUC 89%

A betegek csökkent aktivációt mutattak a kontrollokkal szemben a jobb középső occipitalis gyrusban (RMOG/BA18) kevert-örömet mutató arcok esetén. Ez a terület része a vizuális feldolgozó hálózatnak, a stimulusokban betöltött szerepét korábbi vizsgálatok igazolták. (108) Előző kutatások során azt találták, hogy a félelemtel arcok esetén fokozottabb a terület aktivációja, mint örömteli arcok láttán, valamint, egy újabb kutatás szerint a terület kapcsolatban áll az anterior cingulummal érzelmet mutató arcok feldolgozásakor. (109) Eredményeink összevágunk a korábbi kutatások eredményeivel, bemutattva, hogy szkizofréniában a vizuális feldolgozás korai fázisa is sérült.

Szkizofréniában szenvedő betegek aktivitása csökkent félelemteli arcok esetén a jobb median frontalis cortexben (RMFG/BA10) és dorsomedialis prefrontalis cortexben. A korábbi vizsgálatokban a DMPFC csökkent aktivitása arcok a kognitív kontroll csökkenésére utal, (110) negatív érzelmek dekódolása és/vagy szabályozása esetén, erőszakos emberek vizsgálata (111) és postpartum depresszió esetén. (112) Az egyik kutatás, ami a mentalizációt vizsgálta autizmus spektrumban, a DMPFC csökkent aktivitását találta más személyekkel való szociális érintkezés esetén (false belief task). (113)

A magasabb dózisu antipszichotikumra beállított betegek jobb amygdalájában csökkent aktivitást találtunk minden érzelem esetén, a legerősebb korrelációt a kevert-örömteli kondíció mutatta. Egyelőre keveset tudunk az antipszichotikumok érzelemfeldolgozásra adott hatásáról szkizofréniában. Egy korábbi kutatásban Sachs és munkatársai (114) nem találtak különbséget az amygdala aktivációban atipikus antipszichotikummal kezelt betegek és kontroll személyek között. Egy másik vizsgálatban 12 korábban gyógyszer-naív szkizofréniában szenvedő beteget vizsgáltak 8 hét olanzapine kezelés után. Kettő fMRI mérés készült 4 és 8 héttel a kezelés kezdete után, amiben az implicit és explicit érzelemfeldolgozást vizsgálták. A bal amygdala aktivitása a betegekben magasabb volt az első mérés során, mint a kontrollokban, míg a második mérésnél az első méréshez képest csökkent aktivitás volt mérhető. (115) Ugyanakkor ezek a kutatások az érzelemfeldolgozás egyéb területein nem mutattak összefüggést a dózissal. A megelőző kutatásokkal ellentétben nem találtunk különbséget az amygdala aktivitásban félelemteli arcok esetén, de a mi esetünkben lehetséges, hogy a prezentált arcok nem voltak olyan erős félelmet generáló stimulusok, mint az International Affective Picture Set (IAPS) képei (116).

Az előző kutatások során a superior temporális gyrus és az insuláris kéreg bevonódott az érzelemteli arcok érzékelésekor (19, 117), míg a BA10 régió elsősorban a párhuzamos feladatok és az elméleti feladatok esetén aktiválódott (118). Kutatásunkban növekedett aktivitást találtunk a félelemteli arcok esetén az örömet kifejező arcokhoz képest a jobb oldali superior temporalis gyrusban és a jobb oldali median frontalis gyrusban (BA10) egészséges kontrollokban, míg fordított különbséget (öröm > félelem) a betegekben. Egy korábbi kutatásban a mi eredményeinkhez hasonlóan az egészséges alanyokban a félelemteli stimulusra megnövekedett insuláris kéreg aktivitás volt tapasztalható. (117)

A DLPFC aktivációja olyan, érzelem szabályozással kapcsolatos kognitív folyamatok szabályozásával áll összefüggésben, mint a figyelem. (21, 105) Csökkent az aktiváció különbsége a kevert boldog arcoknál és a boldog arcoknál a betegekben a jobb DLPFC-ben és a vermisben (csoport-kondíció interakció).

A kontroll csoport növekedett aktivitást mutatott a kevert boldog arcokra és a boldog arcokra ezekben a régiókban, más hasonló érzelmeken belül látott csoportkülönbséget nem találtunk.

Ezek az eredmények egybevágóak a korábbi kutatások eredményeivel, és igazolják, hogy érzelemfeldolgozás (119) és szociális feladatok kogníciója (120) során a szkizofréniában szenvedő betegek csökkent DLPFC és cerebelláris aktivitást mutatnak arcok feldolgozásakor. (121)

Ezeket a különbségeket okozhatják strukturális eltérések, korábbi vizsgálatokban találtak eltéréseket a betegekben a frontális és temporális régiókban. (122) Ezért mi is megvizsgáltuk ezt a lehetőséget, de statisztikailag szignifikáns strukturális eltérést nem találtunk a csoportjaink között.

2. Az effektív és strukturális konnektivitás vizsgálata

Jelen kutatásunkban az ACC és a kétoldali mediodorzális thalamus magok közötti hálózatra koncentráltunk. Mediodorzális régiók közvetlen és reciprok kapcsolattal is rendelkeznek az ACC-vel, (123, 124) és korábbi morfológiai eltéréseket kereső vizsgálatok térfogat csökkenést találtak a mediodorzális magokban szkizofréniában. (125). Mi DCM és DTI vizsgálatokkal kerestük az effektív és strukturális változásokat, a fókusz pedig a prefrontális kéreg, az anterior cinguláris kéreg és a thalamusok voltak. 2017-ben Brugger és Howes vizsgálatának eredménye rávilágított, (47) hogy az ACC központi szerepet játszhat, Murray és Anticevic pedig rámutatott, (126) hogy a fronto-thalamicus pályarendszer szintén érintett szkizofréniában. (74) Szintén fontos megjegyezni, hogy figyelem szabályozás során a prefrontális-thalamicus kapcsolat mintázata a szkizofrénia kutatásban egy jó endofenotípus Antonucci szerint. (127, 128) Mi csökkent effektív és strukturális konnektivitást találtunk a betegekben a kontrollokhoz képest. Az effektív kapcsolati erősség a hálózati csomópontok között korrelált a téveszmés tünetek súlyosságával. Ugyanakkor a fehérállomány konnektivitása és a klinikai tünetek súlyossága között nem találtunk szignifikáns korrelációt.

Korábbi DCM vizsgálatok, melyek a fronto-thalamicus kapcsolatot vizsgálták ebben a betegségben Stroop feladat közben, szintén találtak eltéréseket. Wagner és mtsai (30) modellezték az effektív konnektivitást DCM és voxel-based morfometria (VBM) segítségével, és kimutatták, hogy csökkent a kapcsolati erősség az ACC és két thalamus között, és a fehérállomány érintett lehet a fronto-cingularis-thalamicus hálózatban. Egy 2015-ös kutatásukban, (31) melyben hasonló módszereket használtak, a fenti hálózat érintettségét bizonyították. Mi megvizsgáltuk az effektív konnektivitást, nyugalmi helyzetben, és azt találtuk, hogy jobb thalamus és az ACC közötti kapcsolati erősség, valamint a két thalamus közötti kapcsolat valóban csökkent a kontroll csoporthoz képest.

A funkcionális hálózati konnektivitás különbözik feladat végzése során és nyugalmi helyzetben, és egy metaanalízis rámutatott, (129) hogy ebben a változásban a thalamusnak kulcsszerepe lehet. A hálózat topográfiája alapvetően megmarad, de a feladat végzése újra konfigurálja a nyugalmi kapcsolatrendszerét. (130) A korábbi vizsgálatok és a mi vizsgálatunk eredményeinek különbözőségére ez a legkézenfekvőbb magyarázat. Az effektív konnektivitás ezért másképp változik szkizofréniában nyugalmi helyzetben, és másképp változik feladat végzése során. Míg feladat szituációban az ACC befolyása a thalamus felett csökken, a mi eredményeink alapján nyugalmi helyzetben a jobb thalamus befolyása csökken az ACC-re nézve. (30, 31)

Az ACC-thalamus kapcsolat változása mellett azt találtuk, hogy a jobb thalamus saját, belső kapcsolatrendszerének növekedett a betegekben. A belső kapcsolatrendszernek egyfajta gátló hatása van lokálisan, hogy megelőzze a túl magas neuronális választ. Az erősebb belső kapcsolatrendszer a jobb thalamusban magyarázhatja a struktúra csökkentett válaszkészségét, ha feltételezzük, hogy a thalamus az ACC felől ugyanolyan erősségű kapcsolatrendszerrel bír a csoportokban. (47, 67, 74) Ez egybevág a korábbi vizsgálatokban talált thalamus érintettséggel, és valószínűvé teszi, hogy egy strukturális deficit megváltoztatja a thalamus nyugalmi aktivitását. Ezek az eredmények egybevágóak Parnaudeau és mtsai eredményeivel, (131) akik állatmodelleken bemutatták, hogy a mediodorzális thalamus aktivitás kismértékű csökkentése elegendő a prefrontális kéregtől függő kognitív feladatok károsítására, mely végeredményben hasonló funkciócsökkenést okoz, mint a szkizofréniában.

Következő eredményünk a betegcsoportban az interthalamicus kapcsolatok csökkenése a kontrollokkal összehasonlítva. Míg a korábbi kutatásokban vizsgálták és leírták az interthalamicus funkcionális kapcsolatrendszer, és kimutatták sclerosis multiplexben ennek jelentőségét, (132-134) szkizofréniát tekintve kevés információ állt rendelkezésre. Az általunk alkalmazott leave-one-out módszerrel 79%-os pontosságot értünk el a funkcionális konnektivitáson alapuló klasszifikáció validálásakor. Ez az eredmény összemérhető korábbi nyugalmi fMRI mérések pontosságával, melyek esetében a range 71% és 84% között mozgott. (135-137)

Az ACC-thalamus hálózat effektív konnektivitása mellett DTI-al a teljes agyban vizsgáltuk a fehérállomány strukturális konnektivitását. Strukturális eltéréseket találtunk a betegekben azokban a régiókban, ahol az ACC-thalamus hálózat pályái futnak. Ezek az idegpályák alacsonyabb FA értéket mutattak a betegekben, és érintettek bizonyult az capsula interna mellső szára, mely tartalmaz fronto-thalamicus és cingulo-thalamicus rostokat, a crus fornicis, a cerebral pedunculusok, a sagittalis striátum és posterior thalamic radiatio. Ezek az eredmények összevágznak a korábbi kutatások eredményeivel, melyek a frontális és temporalis régiók konnektivitásának érintettségét mutatták.

Egyre több eredmény igazolja, hogy szkizofréniában jellemző módon sérül a strukturális konnektivitás, és ezt sokszor kíséri csökkent funkcionális konnektivitás. (89, 138, 139) Vizsgálatunk eredményei, kiváltképp a jobb thalamus -> ACC effektív kapcsolati csökkenése, és a csökkent FA értékek a capsula interna mellső szárában, beleillenek ebbe a mintázatba. Wheeler és Voineskos 2014-es összefoglalóban részletezte (140) a strukturális konnektivitás sérülésének korrelációit a klinikai tünetekkel, mi azonban ehhez hasonló eredményeket nem találtunk az FA értékek és a PANSS skála tekintetében.

VI. Következtetések

- Szkizofrén betegek gyengébben ismerték fel a negatív érzelmi tartalmú arckifejezéseket
- Szkizofréniában szenvedő betegek esetén csökkentett aktivációkat találtunk a jobb insula anterior részén és a jobb VLPFC területén az érzelmek feldolgozásakor. Az első terület az érzelemfeldolgozásért felel kognitív terhelésnél, a VLPFC a figyelem, a döntési helyzet és jelentőség megítélésében is részt vesz. A csökkent aktivációkat megtaláltuk a félelem különböző mértékű megjelenítésénél, ugyanakkor nem láttuk a boldogságot kifejező arcok esetén, félelem tartalom nélkül. Ez alapján megállapíthatjuk, hogy a félelem / kevert félelem észlelése és realizálása sérül szkizofréniában, míg a boldogság felismerése vélhetően kevésbé sérült.
- A betegek nem mutatták a kontrollokhoz hasonló aktivációs mintázatot a kevert boldogságot és a boldogságot ábrázoló arcok esetén a jobb DLPFC-ben, mely régió olyan, az érzelmekkel kapcsolatos kognitív folyamatokban vesz részt, mint az érzelemszabályozáshoz kapcsolódó figyelem és értékítélet. A fenti funkcionális eltérések mögött volumetria alapú eltérést nem találtunk.
- DTI alapú elemzésünk a második vizsgálatunkban ugyanakkor megmutatta, hogy fronto-thalamikus és cingulo-thalamikus fehérállományi rostok FA értékei csökkentek a betegcsoportban.
- Ugyanezen vizsgálatban károsodását találtunk a kortiko-thalamikus hálózatban, azon belül a jobb thalamus irányából az ACC felé ható kapcsoltságban. Megállapítottuk továbbá hogy az ACC irányából a bal oldali dorso-medialis thalamus magok felé mutató kapcsoltság (konnektivitás) korrelál a pozitív tünetek súlyosságával.
- Tudomásunk szerint első esetben vizsgáltunk kevert érzelmekkel, döntési helyzetben funkcionális MRI-vel szkizofréniában szenvedő betegeket. Szintén elsőként találtunk csökkent effektív, az irányultságot is figyelembe vevő konnektivitást a kortiko-thalamikus (ACC-thalamus) hálózatban, nyugalmi funkcionális MRI vizsgálattal.

VII. Összefoglalás

Kutatásainkban arra kerestük a választ, milyen strukturális, funkcionális és a konnektivitást érintő agyi eltéréseket találunk szkizofréniában szenvedő betegeknél. Dolgozatomban két vizsgálatunkat foglaltam össze, melyek nagy térerejű, 3T MR készüléken történtek ~40 résztvevő bevonásával.

Első kutatásunkban funkcionális MR mérésekkel vizsgáltuk az érzelemfeldolgozás folyamatát kevert érzelmeket mutató arcok esetén. Eredményeink csökkent aktivációt mutattak a betegcsoportban félelem, kevert félelem és kevert öröm esetén a jobb oldali ventrolateralis prefrontalis cortex és a jobb oldali anterior insula területén. A negatív érzelmeket mutató képek esetén a felismerési teljesítmény is gyengébb volt a betegcsoportban. A szkizofréniában szenvedő betegekben azokban a régiókban találtunk csökkent prefrontalis kérgi BOLD aktivitást, melyek az érzelemfeldolgozáshoz kapcsolódó figyelmi fókuszért, illetve az információk értékeléséért felelnek. Eredményeink alapján úgy tűnik a félelem valamint a kevert érzelmek (félelem/öröm) feldolgozása sérül szkizofréniában szenvedő betegekben, míg az örömet mutató arcok feldolgozása kevésbé tűnik sérülni.

Második kutatásunk során a fronto-thalamicus kapcsolatokat erősségét vizsgáltuk resting-state fMRI vizsgálat segítségével. Szkizofrén betegek esetén a jobb medio-dorzális thalamus és az anterior cinguláris cortex közötti, valamint a jobb és bal thalamus közötti csökkent erősségű funkcionális kapcsolatot találtunk. Ezen felül a betegekben szignifikánsan magasabb intrinzik inhibitoros kapcsolatot is kimutattunk a jobb oldali thalamusban a kontrollokhoz képest. Végül szignifikáns pozitív korrelációt mutattunk ki az anterior cinguláris cortex és a bal thalamus közötti kapcsolat erőssége és a pozitív tünetek súlyosságával, valamint a betegek delúzió pontszámával.

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy szkizofréniával élő személyek esetén érzelemfelismerés során a jobb oldali prefrontális kéreg alulműködését, valamint nyugalmi ("resting-state") szituációban a thalamo-kortikális hálózat sérült konnektivitását találtuk. Eredményeink alapján a pozitív tünetek részben magyarázhatók lehetnek a fronto-thalamicus kapcsolatok egyensúlyának felborulásával.

VIII. Summary

This thesis was based on two research projects, both conducted on 3T magnetic resonance imaging scanner at Semmelweis University, involving ~40 participants, half of them diagnosed with schizophrenia. Our focus was to search for changes in emotion detection, especially mixed emotion detection, with respect to structural and connectivity differences between the patients and the controls.

Our first, task-based fMRI research was aimed at investigating brain activations during mixed emotion processing. Patients with schizophrenia showed decreased activation in the right VLPFC and in the right anterior insula (RAI) during processing of fear, mixed fear and mixed happiness. Patients also recognized negative facial expressions less correctly, also we found decreased BOLD activity in regions that are responsible for focusing attention during emotion processing, and valence evaluation. We can conclude based on our results, that happy facial expression processing is relatively intact in patients, while the responses to mixed facial expressions show impairment. We didn't find any volumetric structural differences between the study groups.

Our second, resting state fMRI research was aimed to investigate the strength of fronto-thalamic connections. Patients with schizophrenia show a decreased connection strength between the right mediodorsal thalami and the anterior cingulate cortex. Functional connectivity between the right and left thalami also showed decreased strength. Furthermore, patients showed an increased intrinsic inhibitory connection in the right thalamus, compared to controls. Connection strengths of the anterior cingulate cortex and the left thalamus showed significant positive correlation with the severity of positive symptoms and delusion score.

We can conclude that the right prefrontal cortex shows decreased activation during emotion processing tasks, while resting state data shows a thalamo-cortical network dysfunction in patients with schizophrenia. Based on our results, this thalamo-cortical network impairment might partially explains positive symptoms.

IX. Irodalomjegyzék

1. Molero P, Ortuño F Fau - Zalacain M, Zalacain M Fau - Patiño-García A, Patiño-García A. Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment.
2. The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, 2006.
3. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia.
4. Füredi J, Németh A. A pszichiátria magyar kézikönyve. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2015.
5. Grossman LS, Harrow M Fau - Rosen C, Rosen C Fau - Faull R, Faull R Fau - Strauss GP, Strauss GP. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery.
6. Weiden PJ, Scheifler PL, Diamond RJ, Ross R. Breakthroughs in antipsychotic medications: A guide for consumers, families, and clinicians. W. W. Norton & Company, New York, NY, US, 1999.
7. Andreasen Nc Fau - Olsen S, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation.
8. Andreasen NC, Arndt S Fau - Alliger R, Alliger R Fau - Miller D, Miller D Fau - Flaum M, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms.
9. Carpenter Jr WT, Kirkpatrick B. (1988) The Heterogeneity of the Long-Term Course of Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 14: 645-652.
10. Winton F. (2003) Negative Symptom and Cognitive Deficit Treatment Response in Schizophrenia. Edited by R. S. E. Keefe and J. P. McEvoy. (Pp. 201.) American Psychiatric Press: Washington, DC. 2001. Psychological Medicine, 33: 369-374.
11. Cuesta MJ, Peralta V. Thought disorder in schizophrenia. Testing models through confirmatory factor analysis.

12. Nuechterlein KH, Barch Dm Fau - Gold JM, Gold Jm Fau - Goldberg TE, Goldberg Te Fau - Green MF, Green Mf Fau - Heaton RK, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia.
13. Davidson M, Reichenberg A Fau - Rabinowitz J, Rabinowitz J Fau - Weiser M, Weiser M Fau - Kaplan Z, Kaplan Z Fau - Mark M, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents.
14. Pinkham AE, Bressinger C, Kohler C, Gur RE, Gur RC. (2011) Actively paranoid patients with schizophrenia over attribute anger to neutral faces. *Schizophr Res*, 125: 174-178.
15. Addington J, Saeedi H, Addington D. (2006) Influence of social perception and social knowledge on cognitive and social functioning in early psychosis. *Br J Psychiatry*, 189: 373-378.
16. Lieberman MD. (2007) Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu. Rev. Psychol*, 58: 259-289.
17. 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.
18. Tang YY, Holzel BK, Posner MI. (2015) The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*, 16: 213-225.
19. Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M. (2001) Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat Neurosci*, 4: 437-441.
20. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, Benedetti F, Abbamonte M, Gasparotti R, Barale F, Perez J, McGuire P, Politi P. (2009) Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci*, 34: 418-432.
21. Grimm S, Schmidt CF, Bermpohl F, Heinzl A, Dahlem Y, Wyss M, Hell D, Boesiger P, Boeker H, Northoff G. (2006) Segregated neural representation of distinct emotion dimensions in the prefrontal cortex-an fMRI study. *Neuroimage*, 30: 325-340.

22. Kohn N, Eickhoff SB, Scheller M, Laird AR, Fox PT, Habel U. (2014) Neural network of cognitive emotion regulation--an ALE meta-analysis and MACM analysis. *Neuroimage*, 87: 345-355.
23. Kohno S, Noriuchi M, Iguchi Y, Kikuchi Y, Hoshi Y. (2015) Emotional discrimination during viewing unpleasant pictures: timing in human anterior ventrolateral prefrontal cortex and amygdala. *Front Hum. Neurosci*, 9: 51.
24. Levy BJ, Wagner AD. (2011) Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 1224: 40-62.
25. Marwick K, Hall J. (2008) Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br. Med. Bull*, 88: 43-58.
26. Belliveau JW, Kennedy DN, Jr., McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254: 716-719.
27. Sheffield JM, Barch DM. (2016) Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 61: 108-120.
28. Ellison-Wright I, Bullmore ET. (2009) Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 108: 3-10.
29. Fitzsimmons J, Kubicki M, Shenton ME. (2013) Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 26: 172-187.
30. Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Schultz CC, Gaser C, Reichenbach JR, Sauer H, Bar KJ, Schlosser RG. (2013) Structural basis of the fronto-thalamic dysconnectivity in schizophrenia: A combined DCM-VBM study. *Neuroimage-Clinical*, 3: 95-105.
31. Wagner G, De la Cruz F, Schachtzabel C, Gullmar D, Schultz CC, Schlosser RG, Bar KJ, Koch K. (2015) Structural and functional dysconnectivity of the fronto-thalamic system in schizophrenia: A DCM-DTI study. *Cortex*, 66: 35-45.
32. Gur RC, Sara R, Hagendoorn M, Marom O, Hughett P, Macy L, Turner T, Bajcsy R, Posner A, Gur RE. (2002) A method for obtaining 3-dimensional facial

- expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. *J Neurosci Methods*, 115: 137-143.
33. Gur RE, Loughhead J, Kohler CG, Elliott MA, Lesko K, Ruparel K, Wolf DH, Bilker WB, Gur RC. (2007) Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 1356-1366.
 34. Gur RE, Loughhead J, Kohler CG, Elliott MA, Lesko K, Ruparel K, Wolf DH, Bilker WB, Gur RC. (2007) Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64: 1356-1366.
 35. Bradley MM, Lang PJ. International Affective Picture System. In: Zeigler-Hill V, Shackelford TK (szerk.), *Encyclopedia of Personality and Individual Differences*, doi:10.1007/978-3-319-28099-8_42-1. Springer International Publishing, Cham, 2017: 1-4.
 36. Takahashi H, Koeda M, Oda K, Matsuda T, Matsushima E, Matsuura M, Asai K, Okubo Y. (2004) An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *Neuroimage*, 22: 1247-1254.
 37. Schneider F, Weiss U, Kessler C, Salloum JB, Posse S, Grodd W, Müller-Gärtner HW. (1998) Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res*, 34: 133-142.
 38. Schneider F, Gur RC, Gur RE, Muenz LR. (1994) Standardized mood induction with happy and sad facial expressions. *Psychiatry Res*, 51: 19-31.
 39. Schneider F, Habel U, Kessler C, Salloum JB, Posse S. (2000) Gender differences in regional cerebral activity during sadness. *Hum Brain Mapp*, 9: 226-238.
 40. Habel U, Klein M, Shah NJ, Toni I, Zilles K, Falkai P, Schneider F. (2004) Genetic load on amygdala hypofunction during sadness in nonaffected brothers of schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 161: 1806-1813.
 41. Meda SA, Gill A, Stevens MC, Lorenzoni RP, Glahn DC, Calhoun VD, Sweeney JA, Tamminga CA, Keshavan MS, Thaker G, Pearlson GD. (2012) Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging functional network connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives. *Biol Psychiatry*, 71: 881-889.

42. Mamah D, Barch DM, Repovš G. (2013) Resting state functional connectivity of five neural networks in bipolar disorder and schizophrenia. *J Affect Disord*, 150: 601-609.
43. Liu H, Tang Y, Womer F, Fan G, Lu T, Driesen N, Ren L, Wang Y, He Y, Blumberg HP, Xu K, Wang F. (2014) Differentiating patterns of amygdala-frontal functional connectivity in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull*, 40: 469-477.
44. Ekman P, WV F. *Pictures of Facial Affect*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA, 1976.
45. Phillips ML, Williams L, Senior C, Bullmore ET, Brammer MJ, Andrew C, Williams SC, David AS. (1999) A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiatry Res*, 92: 11-31.
46. Kosaka H, Omori M, Murata T, Iidaka T, Yamada H, Okada T, Takahashi T, Sadato N, Itoh H, Yonekura Y, Wada Y. (2002) Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res*, 57: 87-95.
47. Brugger SP, Howes OD. (2017) Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74: 1104-1111.
48. Choi JS, Kang DH, Kim JJ, Ha TH, Roh KS, Youn T, Kwon JS. (2005) Decreased caudal anterior cingulate gyrus volume and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 139: 239-247.
49. Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. (1997) Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet*, 349: 1735-1739.
50. Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Nakashima Y, Nakayama K, Tanada S, Suzuki K, Halldin C, Farde L. (2002) Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59: 25-30.
51. Walter H, Kammerer H, Frasch K, Spitzer M, Abler B. (2009) Altered reward functions in patients on atypical antipsychotic medication in line with the revised

- dopamine hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 206: 121-132.
52. Fujimoto T, Takeuch K, Matsumoto T, Kamimura K, Hamada R, Nakamura K, Kato N. (2007) Abnormal glucose metabolism in the anterior cingulate cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 154: 49-58.
 53. Adams R, David AS. (2007) Patterns of anterior cingulate activation in schizophrenia: a selective review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 3: 87-101.
 54. Wang H-LS, Rau C-L, Li Y-M, Chen Y-P, Yu R. (2015) Disrupted thalamic resting-state functional networks in schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9.
 55. Allen P, Stephan KE, Mechelli A, Day F, Ward N, Dalton J, Williams SC, McGuire P. (2010) Cingulate activity and fronto-temporal connectivity in people with prodromal signs of psychosis. *Neuroimage*, 49: 947-955.
 56. Cui LB, Liu J, Wang LX, Li C, Xi YB, Guo F, Wang HN, Zhang LC, Liu WM, He H, Tian P, Yin H, Lu H. (2015) Anterior cingulate cortex-related connectivity in first-episode schizophrenia: a spectral dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Front Hum Neurosci*, 9: 589.
 57. Fletcher P, McKenna PJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ. (1999) Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *Neuroimage*, 9: 337-342.
 58. White TP, Joseph V, Francis ST, Liddle PF. (2010) Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophr Res*, 123: 105-115.
 59. Yan H, Tian L, Yan J, Sun W, Liu Q, Zhang YB, Li XM, Zang YF, Zhang D. (2012) Functional and anatomical connectivity abnormalities in cognitive division of anterior cingulate cortex in schizophrenia. *PLoS One*, 7: e45659.
 60. Blackwood NJ, Bentall RP, Ffytche DH, Simmons A, Murray RM, Howard RJ. (2004) Persecutory delusions and the determination of self-relevance: an fMRI investigation. *Psychol Med*, 34: 591-596.
 61. Lariviere S, Lavigne KM, Woodward TS, Gerretsen P, Graff-Guerrero A, Menon M. (2017) Altered functional connectivity in brain networks underlying self-

- referential processing in delusions of reference in schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 263: 32-43.
62. Alderson-Day B, McCarthy-Jones S, Fernyhough C. (2015) Hearing voices in the resting brain: A review of intrinsic functional connectivity research on auditory verbal hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev*, 55: 78-87.
 63. Chang X, Collin G, Xi Y, Cui L, Scholtens LH, Sommer IE, Wang H, Yin H, Kahn RS, van den Heuvel MP. (2017) Resting-state functional connectivity in medication-naive schizophrenia patients with and without auditory verbal hallucinations: A preliminary report. *Schizophr Res*, 188: 75-81.
 64. Vercammen A, Knegtering H, den Boer JA, Liemburg EJ, Aleman A. (2010) Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol Psychiatry*, 67: 912-918.
 65. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. (1998) "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24: 203-218.
 66. Adriano F, Spoletini I, Caltagirone C, Spalletta G. (2010) Updated meta-analyses reveal thalamus volume reduction in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 123: 1-14.
 67. Dorph-Petersen KA, Lewis DA. (2017) Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res*, 180: 28-35.
 68. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. (2013) Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*, 39: 1129-1138.
 69. Konick LC, Friedman L. (2001) Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49: 28-38.
 70. Soyka M, Koch W, Moller HJ, Ruther T, Tatsch K. (2005) Hypermetabolic pattern in frontal cortex and other brain regions in unmedicated schizophrenia patients. Results from a FDG-PET study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255: 308-312.
 71. Andrews J, Wang L, Csernansky JG, Gado MH, Barch DM. (2006) Abnormalities of thalamic activation and cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163: 463-469.

72. 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.
73. Anticevic A, Cole MW, Repovs G, Murray JD, Brumbaugh MS, Winkler AM, Savic A, Krystal JH, Pearlson GD, Glahn DC. (2014) Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cereb Cortex*, 24: 3116-3130.
74. Pergola G, Selvaggi P, Trizio S, Bertolino A, Blasi G. (2015) The role of the thalamus in schizophrenia from a neuroimaging perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, 54: 57-75.
75. Fox MD, Greicius M. (2010) Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci*, 4: 19.
76. Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. (2006) Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103: 13848-13853.
77. Moussa MN, Steen MR, Laurienti PJ, Hayasaka S. (2012) Consistency of Network Modules in Resting-State fMRI Connectome Data. *Plos One*, 7.
78. Cheng W, Palaniyappan L, Li M, Kendrick KM, Zhang J, Luo Q, Liu Z, Yu R, Deng W, Wang Q, Ma X, Guo W, Francis S, Liddle P, Mayer AR, Schumann G, Li T, Feng J. (2015) Voxel-based, brain-wide association study of aberrant functional connectivity in schizophrenia implicates thalamocortical circuitry. *NPJ Schizophrenia*, 1: 15016.
79. Giraldo-Chica M, Woodward ND. (2017) Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophr Res*, 180: 58-63.
80. Friston KJ. (2009) Causal Modelling and Brain Connectivity in Functional Magnetic Resonance Imaging. *Plos Biology*, 7: 220-225.
81. Friston KJ, Preller KH, Mathys C, Cagnan H, Heinzle J, Razi A, Zeidman P. (2017) Dynamic causal modelling revisited. *Neuroimage*, doi:10.1016/j.neuroimage.2017.02.045.
82. Fox MD, Raichle ME. (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8: 700-711.

83. Huang XQ, Lui S, Deng W, Chan RC, Wu QZ, Jiang LJ, Zhang JR, Jia ZY, Li XL, Li F, Chen L, Li T, Gong QY. (2010) Localization of cerebral functional deficits in treatment-naive, first-episode schizophrenia using resting-state fMRI. *Neuroimage*, 49: 2901-2906.
84. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. (2012) Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 8: 49-76.
85. Fox MD, Zhang D, Snyder AZ, Raichle ME. (2009) The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks. *J Neurophysiol*, 101: 3270-3283.
86. Saad ZS, Gotts SJ, Murphy K, Chen G, Jo HJ, Martin A, Cox RW. (2012) Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. *Brain Connect*, 2: 25-32.
87. Yang GJ, Murray JD, Repovs G, Cole MW, Savic A, Glasser MF, Pittenger C, Krystal JH, Wang XJ, Pearlson GD, Glahn DC, Anticevic A. (2014) Altered global brain signal in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111: 7438-7443.
88. Fitzsimmons J, Schneiderman JS, Whitford TJ, Swisher T, Niznikiewicz MA, Pelavin PE, Terry DP, Meshulam-Gately RI, Seidman LJ, Goldstein JM, Kubicki M. (2014) Cingulum bundle diffusivity and delusions of reference in first episode and chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*, 224: 124-132.
89. Fornito A, Bullmore ET. (2015) Reconciling abnormalities of brain network structure and function in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*, 30: 44-50.
90. Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens MC, Calhoun VD, Skudlarska BA, Pearlson G. (2010) Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry*, 68: 61-69.
91. Wang HL, Rau CL, Li YM, Chen YP, Yu R. (2015) Disrupted thalamic resting-state functional networks in schizophrenia. *Front Behav Neurosci*, 9: 45.
92. van der Meer L, Swart M, van d, V, Pijnenborg G, Wiersma D, Bruggeman R, Aleman A. (2014) Neural correlates of emotion regulation in patients with schizophrenia and non-affected siblings. *PLoS. One*, 9: e99667.

93. American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. American Psychiatric Association, Washington, DC., 1994.
94. Feinberg DA, Moeller S, Smith SM, Auerbach E, Ramanna S, Gunther M, Glasser MF, Miller KL, Ugurbil K, Yacoub E. (2010) Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain fMRI and fast diffusion imaging. *PLoS One*, 5: e15710.
95. Lin FH, Chu YH, Hsu YC, Lin JF, Tsai KW, Tsai SY, Kuo WJ. (2015) Significant feed-forward connectivity revealed by high frequency components of BOLD fMRI signals. *Neuroimage*, 121: 69-77.
96. Tomasi D, Volkow ND. (2011) Association between Functional Connectivity Hubs and Brain Networks. *Cerebral Cortex*, 21: 2003-2013.
97. Daunizeau J, David O, Stephan KE. (2011) Dynamic causal modelling: a critical review of the biophysical and statistical foundations. *Neuroimage*, 58: 312-322.
98. Friston KJ, Litvak V, Oswal A, Razi A, Stephan KE, van Wijk BCM, Ziegler G, Zeidman P. (2016) Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies. *Neuroimage*, 128: 413-431.
99. Friston KJ, Penny W. (2011) Post hoc Bayesian model selection. *Neuroimage*, 56: 2089-2099.
100. Leemans A, Jeurissen, B., Sijbers, J., Jones, D. ExploreDTI: a graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data. In: 17th Annual Meeting of Intl. Soc. Mag. Reson. Med. Vol. 3537, 2009.
101. Leemans A, Jones DK. (2009) The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn Reson Med*, 61: 1336-1349.
102. Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, Calabresi PA, Pekar JJ, van Zijl PC, Mori S. (2008) Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage*, 39: 336-347.
103. Marusak HA, Thomason ME, Peters C, Zundel C, Elrahal F, Rabinak CA. (2016) You say 'prefrontal cortex' and I say 'anterior cingulate': meta-analysis of spatial overlap in amygdala-to-prefrontal connectivity and internalizing symptomology. *Translational Psychiatry*, 6: e944.

104. Friston KJ, Li BJ, Daunizeau J, Stephan KE. (2011) Network discovery with DCM. *Neuroimage*, 56: 1202-1221.
105. Silvers JA, Weber J, Wager TD, Ochsner KN. (2015) Bad and worse: neural systems underlying reappraisal of high- and low-intensity negative emotions. *Soc. Cogn Affect. Neurosci*, 10: 172-179.
106. Leitman DI, Wolf DH, Loughhead J, Valdez JN, Kohler CG, Brensinger C, Elliott MA, Turetsky BI, Gur RE, Gur RC. (2011) Ventrolateral prefrontal cortex and the effects of task demand context on facial affect appraisal in schizophrenia. *Soc. Cogn Affect. Neurosci*, 6: 66-73.
107. Morris RW, Sparks A, Mitchell PB, Weickert CS, Green MJ. (2012) Lack of cortico-limbic coupling in bipolar disorder and schizophrenia during emotion regulation. *Transl. Psychiatry*, 2: e90.
108. Pessoa L, McKenna M, Gutierrez E, Ungerleider LG. (2002) Neural processing of emotional faces requires attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99: 11458-11463.
109. Steinhäuser M, Flaisch T, Meinzer M, Schupp HT. (2016) Cognitive control modulates preferential sensory processing of affective stimuli. *Neuropsychologia*, 91: 435-443.
110. Ebner NC, Johnson MK, Fischer H. (2012) Neural mechanisms of reading facial emotions in young and older adults. *Front Psychol*, 3: 223.
111. Pardini DA, Phillips M. (2010) Neural responses to emotional and neutral facial expressions in chronically violent men. *J Psychiatry Neurosci*, 35: 390-398.
112. Moses-Kolko EL, Perlman SB, Wisner KL, James J, Saul AT, Phillips ML. (2010) Abnormally reduced dorsomedial prefrontal cortical activity and effective connectivity with amygdala in response to negative emotional faces in postpartum depression. *Am J Psychiatry*, 167: 1373-1380.
113. Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, Takano Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Iwashiro N, Natsubori T, Inoue H, Suga M, Takao H, Sasaki H, Gonoï W, Kunimatsu A, Kasai K, Yamasue H. (2014) Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. *Brain*, 137: 3073-3086.
114. Sachs G, Moser E, Katschnig H, Gur RC, Gur RE, Erfurth A. (2012) No amygdala attenuation in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics. *Psychiatry Res*, 202: 168-171.

115. Blasi G, Popolizio T, Taurisano P, Caforio G, Romano R, Di GA, Sambataro F, Rubino V, Latorre V, Lo BL, Fazio L, Nardini M, Weinberger DR, Bertolino A. (2009) Changes in prefrontal and amygdala activity during olanzapine treatment in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 173: 31-38.
116. Lang P, Bradley M, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. 2008.
117. Radua J, Phillips ML, Russell T, Lawrence N, Marshall N, Kalidindi S, El-Hage W, McDonald C, Giampietro V, Brammer MJ, David AS, Surguladze SA. (2010) Neural response to specific components of fearful faces in healthy and schizophrenic adults. *Neuroimage*, 49: 939-946.
118. Gilbert SJ, Spengler S, Simons JS, Steele JD, Lawrie SM, Frith CD, Burgess PW. (2006) Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. *J Cogn Neurosci*, 18: 932-948.
119. Ursu S, Kring AM, Gard MG, Minzenberg MJ, Yoon JH, Ragland JD, Solomon M, Carter CS. (2011) Prefrontal cortical deficits and impaired cognition-emotion interactions in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 168: 276-285.
120. Shin JE, Choi SH, Lee H, Shin YS, Jang DP, Kim JJ. (2015) Involvement of the dorsolateral prefrontal cortex and superior temporal sulcus in impaired social perception in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 58: 81-88.
121. Mothersill O, Morris DW, Kelly S, Rose EJ, Bokde A, Reilly R, Gill M, Corvin AP, Donohoe G. (2014) Altered medial prefrontal activity during dynamic face processing in schizophrenia spectrum patients. *Schizophr. Res*, 157: 225-230.
122. Goghari VM, Macdonald AW, III, Sponheim SR. (2011) Temporal lobe structures and facial emotion recognition in schizophrenia patients and nonpsychotic relatives. *Schizophr. Bull*, 37: 1281-1294.
123. Eckert U, Metzger CD, Buchmann JE, Kaufmann J, Osoba A, Li M, Safron A, Liao W, Steiner J, Bogerts B, Walter M. (2012) Preferential networks of the mediodorsal nucleus and centromedian-parafascicular complex of the thalamus--a DTI tractography study. *Hum Brain Mapp*, 33: 2627-2637.

124. Klein S, Staring M, Murphy K, Viergever MA, Pluim JPW. (2010) elastix: A Toolbox for Intensity-Based Medical Image Registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29: 196-205.
125. Byne W, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Kemether E. (2009) The thalamus and schizophrenia: current status of research. *Acta Neuropathol*, 117: 347-368.
126. Murray JD, Anticevic A. (2017) Toward understanding thalamocortical dysfunction in schizophrenia through computational models of neural circuit dynamics. *Schizophr Res*, 180: 70-77.
127. Antonucci LA, Taurisano P, Fazio L, Gelao B, Romano R, Quarto T, Porcelli A, Mancini M, Di Giorgio A, Caforio G, Pergola G, Popolizio T, Bertolino A, Blasi G. (2016) Association of familial risk for schizophrenia with thalamic and medial prefrontal functional connectivity during attentional control. *Schizophrenia Research*, 173: 23-29.
128. Antonucci LA, Penzel N, Pergola G, Kambeitz-Ilankovic L, Dwyer D, Kambeitz J, Haas SS, Passiatore R, Fazio L, Caforio G, Falkai P, Blasi G, Bertolino A, Koutsouleris N. (2019) Multivariate classification of schizophrenia and its familial risk based on load-dependent attentional control brain functional connectivity. *Neuropsychopharmacology*, doi:10.1038/s41386-019-0532-3.
129. Di X, Gohel S, Kim EH, Biswal BB. (2013) Task vs. rest-different network configurations between the coactivation and the resting-state brain networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.
130. Gonzalez-Castillo J, Bandettini PA. (2018) Task-based dynamic functional connectivity: Recent findings and open questions. *Neuroimage*, 180: 526-533.
131. Parnaudeau S, O'Neill PK, Bolkan SS, Ward RD, Abbas AI, Roth BL, Balsam PD, Gordon JA, Kellendonk C. (2013) Inhibition of Mediodorsal Thalamus Disrupts Thalamofrontal Connectivity and Cognition. *Neuron*, 77: 1151-1162.
132. d'Ambrosio A, de la Cruz MH, Valsasina P, Pagani E, Colombo B, Rodegher M, Comi G, Filippi M, Rocca MA. (2017) Structural Connectivity-defined Thalamic Subregions Have Different Functional Connectivity Abnormalities in Multiple Sclerosis Patients: Implications for Clinical Correlations. *Human Brain Mapping*, 38: 6005-6018.

133. Liu Y, Liang PP, Duan YY, Huang J, Ren ZQ, Jia XQ, Dong HQ, Ye J, Shi FD, Butzkueven H, Li KC. (2015) Altered thalamic functional connectivity in multiple sclerosis. *European Journal of Radiology*, 84: 703-708.
134. Stein T, Moritz C, Quigley M, Cordes D, Haughton V, Meyerand E. (2000) Functional connectivity in the thalamus and hippocampus studied with functional MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 21: 1397-1401.
135. Shen H, Wang LB, Liu YD, Hu DW. (2010) Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. *Neuroimage*, 49: 3110-3121.
136. Rashid B, Arbabshirani MR, Damaraju E, Cetin MS, Miller R, Pearlson GD, Calhoun VD. (2016) Classification of schizophrenia and bipolar patients using static and dynamic resting-state fMRI brain connectivity. *Neuroimage*, 134: 645-657.
137. Arbabshirani MR, Kiehl KA, Pearlson GD, Calhoun VD. (2013) Classification of schizophrenia patients based on resting-state functional network connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, 7.
138. Nelson BG, Bassett DS, Camchong J, Bullmore ET, Lim KO. (2017) Comparison of large-scale human brain functional and anatomical networks in schizophrenia. *Neuroimage Clinical*, 15: 439-448.
139. Schmidt A, Diwadkar VA, Smieskova R, Harrisberger F, Lang UE, McGuire P, Fusar-Poli P, Borgwardt S. (2014) Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research. *Front Hum Neurosci*, 8: 1047.
140. Wheeler AL, Voineskos AN. (2014) A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum Neurosci*, 8: 653.
141. Szabo AG, Farkas K, Marosi C, Kozak LR, Rudas G, Rethelyi J, Csukly G. (2017) Impaired mixed emotion processing in the right ventrolateral prefrontal cortex in schizophrenia: an fMRI study. *BMC Psychiatry*, 17: 391.
142. Csukly G, Szabó Á, Polgár P, Farkas K, Gyebnár G, Kozák LR, Stefanics G. (2020) Fronto-thalamic structural and effective connectivity and delusions in schizophrenia: a combined DTI/DCM study. *Psychol Med*, 51: 1-11.

X. Publikációk listája

1. A tézissel összefüggő publikációk

Szabo, AG ; Farkas, K ; Marosi, C ; Kozak, LR ; Rudas, G ; Rethelyi, J ; Csukly, G
Impaired mixed emotion processing in the right ventrolateral prefrontal cortex in
schizophrenia: an fMRI study BMC PSYCHIATRY 17 Paper: 391 , 10 p. (2017)
Szabo és mtsai (141)

Csukly, Gábor; Szabó, Ádám ; Polgár, Patrícia ; Farkas, Kinga ; Gyebnár, Gyula ;
Kozák, Lajos R** ; Stefanics, Gábor Fronto-thalamic structural and effective
connectivity and delusions in schizophrenia: a combined DTI/DCM study
PSYCHOLOGICAL MEDICINE 51 : 12 pp. 2083-2093. , 11 p. (2021)
Csukly és mtsai (142)

2. Egyéb publikációk

Bunford, Nóra; Raúl, Hernández-Pérez*; Farkas, Eszter Borbála ; Cuaya, Laura V. ;
Szabó, Dóra ; Szabó, Ádám György ; Gácsi, Márta ; Miklósi, Ádám ; Andics, Attila
Comparative Brain Imaging Reveals Analogous and Divergent Patterns of Species and
Face Sensitivity in Humans and Dogs JOURNAL OF NEUROSCIENCE 40 : 43 pp.
8396-8408. , 13 p. (2020)

Reusz, György S.; Bárczi, Adrienn* ; Dégi, Arianna ; Cseprekál, Orsolya ; Kis, Éva ;
Szabó, Ádám ; Csóka, Monika ; Rudas, Gábor ; Végh, Anna ; Temmar, Mohamed et al.
Distance measurement for pulse wave velocity estimation in pediatric age: Comparison
with intra-arterial path length ATHEROSCLEROSIS 303 : JUN pp. 15-20. , 6 p. (2020)

Edes, Andrea Edit ; McKie, Shane ; Szabo, Edina ; Kokonyei, Gyongyi ; Pap, Dorottya ;
Zsombok, Terezia ; Magyar, Mate ; Csepany, Eva ; Hullam, Gabor ; Szabo, Adam Gyorgy
et al. Increased activation of the pregenual anterior cingulate cortex to citalopram
challenge in migraine: an fMRI study BMC NEUROLOGY 19 : 1 Paper: 237 , 8 p. (2019)

Fodor, Z ; Siraly, E ; Horvath, A ; Salacz, P ; Hidasi, Z ; Csibri, E ; Szabo, A ; Csukly, G
Decreased Event-Related Beta Synchronization During Memory Maintenance Marks
Early Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment JOURNAL OF ALZHEIMER'S
DISEASE 63 : 2 pp. 489-502. , 14 p. (2018)

Forgo, Bianka ; Tarnoki, Adam Domonkos ; Tarnoki, David Laszlo ; Kovacs, Daniel Tamas ; Szalontai, Laszlo ; Persely, Aliz ; Hernyes, Anita ; Szily, Marcell ; Littvay, Levente ; Medda, Emanuela et al. Are the Variants of the Circle of Willis Determined by Genetic or Environmental Factors? Results of a Twin Study and Review of the Literature TWIN RESEARCH AND HUMAN GENETICS 21 : 5 pp. 384-393. , 10 p. (2018)

Gyebnar, G; Szabo, A ; Siraly, E ; Fodor, Z ; Sakovics, A ; Salacz, P ; Hidasi, Z ; Csibri, E ; Rudas, G ; Kozak, LR** et al. What can DTI tell about early cognitive impairment? - Differentiation between MCI subtypes and healthy controls by diffusion tensor imaging PSYCHIATRY RESEARCH-NEUROIMAGING 272 pp. 46-57. , 12 p. (2018)

Kozák, LR ; van Graan, LA ; Chaudhary, UJ ; Szabó, ÁG ; Lemieux, L ICN_Atlas: Automated description and quantification of functional MRI activation patterns in the framework of intrinsic connectivity networks. NEUROIMAGE 163 pp. 319-341. , 23 p. (2017)

Szabó, E ; Kocsel, N ; Édes, A ; Pap, D ; Galambos, A ; Zsombók, T ; Szabó, Á ; Kozák, LR ; Bagdy, G ; Juhász, G et al. Callous-unemotional traits and neural responses to emotional faces in a community sample of young adults PERSONALITY AND INDIVIDUAL DIFFERENCES 111 pp. 312-317. , 6 p. (2017)

Csukly, G; Siraly, E ; Fodor, Z ; Horvath, A ; Salacz, P ; Hidasi, Z ; Csibri, E ; Rudas, G ; Szabo, A The Differentiation of Amnesic Type MCI from the Non-Amnesic Types by Structural MRI FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE 8 : MAR Paper: 52 , 10 p. (2016)

Csukly, G; Farkas, K ; Marosi, C ; Szabo, A Deficits in low beta desynchronization reflect impaired emotional processing in schizophrenia SCHIZOPHRENIA RESEARCH 171 : 1-3 pp. 207-214. , 8 p. (2016)

Siraly, E ; Szabo, A ; Szita, B ; Kovacs, V ; Fodor, Z ; Marosi, C ; Salacz, P ; Hidasi, Z ; Maros, V ; Hanak, P et al. Monitoring the early signs of cognitive decline in elderly by computer games: an MRI study PLOS ONE 10: 2 Paper: e0117918 , 14 p. (2015)

Csukly, G ; Siraly, E ; Hidasi, Z ; Salacz, P ; Szabo, A ; Csibri, E Demenciák megelőzésének gyógyszeres és egyéb lehetőségei: irodalmi összefoglaló NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 16 : 3 pp. 121-126. , 6 p. (2014)

Simon, L ; Kozak, LR ; Simon, V; Czobor, P ; Unoka, Z ; Szabo, A ; Csukly, G Regional Grey Matter Structure Differences between Transsexuals and Healthy Controls-A Voxel Based Morphometry Study. PLOS ONE 8 : 12 Paper: e83947 , 10 p. (2013)

Siraly, E ; Szita, B ; Kovacs, V ; Csibri, E ; Hidas, Z ; Salacz, P ; Szabo, A ; Maros, V ; Hanak, P ; Pataki, B et al. Az enyhe kognitív deficitben szenvedők differenciálása az egészséges idős populációtól neuropszichológiai tesztek segítségével NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 15 : 3 pp. 139-146. , 8 p. (2013)

XI. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm a rengeteg segítséget témavezetőimnek, Dr. Csukly Gábornak és Dr. Kozák Lajosnak, akik széleskörű szakmai tapasztalatukkal, értékes idejükkel segítették a publikációk és jelen dolgozat létrejöttét. Szeretném megköszönni a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának és az Orvosi Képző Központ Klinikai Neuroradiológiai Tanszékének (korábban Szentágotthai János Tudásközpont, MR Kutatóközpont) minden dolgozójának a segítségét, akik a dolgozat alapjait adó vizsgálatok szervezésében, kivitelezésében, elemzésében részt vettek: Dr. Kóbor István, Dr. Gyebnár Gyula, Dr. Farkas Kinga, Dr. Marosi Csilla. Szeretném megköszönni továbbá a nevezett klinikák igazgatóinak, tanszékvezetőinek a támogatását: Dr. Réthelyi János, Dr. Maurovich-Horvat Pál, Dr. Rudas Gábor; valamint nagyon köszönöm Dr. Barsi Péternek neuroradiológiai ismereteim legjavát.

Köszönöm feleségemnek, Várkonyi Boglárkának, szüleimnek, Dr. Békésy Mariannak és Szabó Gábornak, valamint a teljes családomnak a rengeteg támogatást melyben az évek alatt részesültem.