

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

Doktori értekezés téziszfüzet

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

I. Bevezetés

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 beteganyagnak 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 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 szkizofréniával 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 tüneteinek 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 szkizofréniában 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.

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 traktográfiaival 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

A vizsgálatba összesen 19 szkizofréniában szenvedő beteg és 18 egészséges kontroll került bevonásra, a két csoportot kor és végzettség tekintetében illesztettük. 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). 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 első tengely betegségeinek diagnosztikus kritériumait használtuk. A pszichiátriai tünetek súlyosságának regisztrálására a PANSS tünetbecslő skálát használtuk, melyet az eszköz használatára kiképzett és abban járatos pszichiáter vett fel a páciensekkel.

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 érzelem 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.

Egy-egy arc 2 másodpercig volt látható a szkennelésben, 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.

1. Adatfeldolgozás és statisztikai analízis

Az MR felvételeken exportálás után előfeldolgozást végeztünk az SPM szoftverben, irodalmi ajánlásoknak megfelelően. Az előfeldolgozás után minden alanyon statisztikai analízist végeztünk, fixed-effects general linear model (GLM), azaz általános lineáris modell segítségével. 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. További statisztikai analízist végeztünk klinikai változók (PANSS, PSP, AP és BZD dózis) valamint a csoport szinten talált aktivációs különbségek között. 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.

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. A legutóbbi DCM vizsgálatok szkizofréniában a prefrontalis régiók

abnormális effektív kapcsolatait mutatták. A cross-spectral denzitás alapú DCM (CSD) esetén a neuronális aktivitásokat hemodinamikai fluktuációik spektrális jellemzőit vizsgálva összegezhajjuk, több forrás modellezésekor a cross-spektrál 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.

Vizgálatunkban 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 nehezkesebb. Ráadásul a sztochasztikus DCM-mel szemben a spektrális DCM magasabb szenzitivitást mutat a nyugalmi effektív konnektivitási paraméterek esetleges csoportszintű különbségeinek kimutatásában.

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 lényeg 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 másodszintű (csoport) modellek elemzésekor. Csoportszintű analízisünk során ennek megfelelően Parametric Empirical Bayes (PEB) modellezést alkalmaztunk az irodalmi ajánlásoknak megfelelően

2. A DTI mérések feldolgozása

Az ExploreDTI toolbox-ot használtuk a DTI adatok előfeldolgozására. Mozgás és EPI korrekciók elvégzése után a DTI képek térben a T1 mérésekhez lettek igazítva. Tenzor illesztés után frakcionális anizotrópia (FA)

térképet számoltunk a tenzorok sajátértékeiből a Robust Estimation of Tensors by Outlier Rejection (RESTORE) algoritmussal. A csoportok közötti FA különbségeket general linear model (GLM) alkalmazásával elemeztük, kovariánsként használva a kor és nem értékeket. A ROI-kat úgy határoztuk meg, hogy a JHU White Matter Atlas 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. Korrelációkat kerestünk az effektív konnektivitások (nyugalmi fMRI DCM eredmények), DTI eredmények és klinikai paraméterek (PANSS pozitív és negatív értékek) között. 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

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. Nem találtunk különbséget a reakcióidőkben a csoportok között. Továbbá nem találtunk szignifikáns különbségeket a csoportok között a szürke- és fehérállományi volumenek összehasonlításában.

Csökkent aktivációkat találtunk a betegcsoportban félelemteli és kevert-félelmet mutató arcok tekintetében a VLPFC (Brodmann Area 47 = BA47) területén, valamint a jobb anterior insula (RAI/BA13) és a jobb dorsomedialis prefrontalis kéregben (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 betegeknél 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.

Csökkenett 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.

Az ACC-ből 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, valamint az üldözés/gyanakvás alponttal, de ez utóbbi korreláció a többszörös tesztelés próbáját nem állta

ki. A többi alpont nem mutatott korrelációt az effektív konnektivitással.

Szignifikánsan csökkent frakcionális anizotrópia értékeket találtunk a beteg csoportban az egészségesekhez képest 7 pályán: capsula interna bal és jobb elülső szárában, a stria terminalisokban és a crus fornicisben, a bal cerebralis pedunculusban, a bal posterior thalamikus radiatióban, és a jobb sagittális stratumban. A PANSS pozitív és negatív értékek, az antipszichotikum dózis valamint az antipszichotikus kezelés időtartama nem mutatott korrelációt a frakcionális anizotrópiával egyik ROI-ban sem. Az átlagos diffúzivitás nem különbözött csoportok között.

V. 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.

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)

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)

Egyéb publikációk

Bunford et al. 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 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 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 et al. 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 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 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 et al. 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 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 et al. The Differentiation of Amnestic Type MCI from the Non-Amnestic Types by Structural MRI FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE 8 : MAR Paper: 52 , 10 p. (2016)

Csukly et al. Deficits in low beta desynchronization reflect impaired emotional processing in schizophrenia SCHIZOPHRENIA RESEARCH 171 : 1-3 pp. 207-214. , 8 p. (2016)

Siraly 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 et al. Demenciák megelőzésének gyógyszeres és egyéb lehetőségei: irodalmi összefoglaló NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA 16 : 3 pp. 121-126. , 6 p. (2014)

Simon et al. 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 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)