

Alkohol használathoz társuló betegségek háttérében észlelhető kognitív folyamatok

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalója

Dr. Mátyássy Adrienn



Bács-Kiskun Megyei Kórház, Pszichiátriai Osztály
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Témavezetők:

Prof. Dr. Janka Zoltán

egyetemi tanár

SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinika

Dr. habil. Kelemen Oguz, Ph.D.

egyetemi docens

SZTE ÁOK Magatartástudományi Intézet

Szeged

2019

Az értekezés téziseinek alapjául szolgáló eredeti publikációk listája

- I. Mátyássy A, Kéri S, Myers CE, Levy-Gigi E, Gluck MA, Kelemen O. (2012)** Impaired generalization of associative learning in patients with alcohol dependence after intermediate-term abstinence. Alcohol Alcohol. 47(5): 533-537
IF: 1.956
- II. Mátyássy A, Kelemen O, Sárközi Z, Janka Z, Kéri S. (2006)** Recognition of complex mental states in patients with alcoholism after long-term abstinence. Alcohol Alcohol. 41(5):512-514.
IF: 2.061

Kumulatív impakt faktor: 4.017

Az értekezéshez kapcsolódó idézhető absztrakt

- I. Mátyássy A, Kéri S, Myers CE, Gluck MA, Kelemen O. (2011)** Impaired generalization during reinforcement learning may indicate hippocampal dysfunctions in patients with alcoholism. (poster: P.6.a.001) ECNP Paris 2011. 10.06. (abstract: Eur Neuropsychopharmacol. 21, (Suppl. 3), p. S560)

Az értekezéshez kapcsolódó összefoglaló közlemények listája

- I. Mátyássy A. (2002)** Farmakoterápia az addiktológiában. Családorvosi Fórum. 11:4-12.
- II. Kelemen O, Mátyássy A, Kéri S. (2004)** A ventromedialis prefrontalis kéreg szerepe addiktológiai kórképekben. Ideggy Szle. (Clin Neurosci.) 57:4-10.
- III. Mátyássy A, Szűcs A. (2005)** Alkoholfüggőség - társuló hangulat - szorongásos zavarok. Addiktológia (Addictol Hung.) 4(3):297-318.
- IV. Mátyássy A, Kelemen O. (2011)** Az alkohol okozta mentális és viselkedési zavarok. In: A pszichiátria rövidített kézikönyve (szerk.: Németh A, Füredi J), pp. 187-212. Medicina, Budapest.

1. Általános bevezetés

A klinikai pszichiátriai betegségek megértése szempontjából hatékony stratégia a kognitív pszichológiai megközelítés. Az alkoholhasználathoz társuló zavarok (AUD) esetében is fontos kutatási terület, hiszen ezáltal jobban megérthetjük a betegség hátterében meghúzódó neuronális hálózati alapokat, potenciális endofenotípus feltárását is ígérheti, és segíthet új gyógyítási stratégiák - farmakológiai, valamint pszichoterápiás beavatkozások - kidolgozásában (Bernardin et al. 2014; Fein et al. 1990). Másfelől, ha megértjük az alkoholbetegség kialakulására hajlamosító kognitív zavart, illetve agyi folyamatokat, az segíthet a betegség korai felismerésében, és lehetőséget teremthet célzottabb prevenciós programok kialakítására.

Régóta ismert az alkohol idegrendszert károsító hatása, amely számos agyi folyamatot, kognitív funkciót érinthet (Fein et al. 1990; Crews és Nixon 2009). Ugyanakkor ismert az is, hogy az absztinencia időtartamával arányosan jelentős javulás is észlelhető ezeken a területeken. Vizsgálatunkban, hogy kizárjuk az alkohol direkt toxikus hatását, hosszabb ideje (több mint 6 hónap) absztinens betegeknel vizsgáltunk egyes memória funkciókat és mentalizációs folyamatokat.

Kutatásunk fő céljai a következők voltak:

- I. Az asszociációs tanulási funkciók vizsgálata hosszabb idejű absztinens periódus után (intermediate-term abstinence)
- II. A szociális kognitív funkciók vizsgálata, ezen belül is a komplex érzelmi állapotok felismerési képességének tanulmányozása ugyanezen populációban

2. Kognitív funkciók károsodása alkoholbetegeknél

Az alkoholhasználat az egyik legjelentősebb egészségkárosító magatartás, mely számos mentális és szomatikus szövődményekkel járhat (Rehm et al. 2010). Az alkohol a központi idegrendszerben megzavarhatja az agyi funkcionális kapcsolatokat, és kognitív eltérésekhez vezethet. Már az akut alkoholfogyasztás is okozhat reverzibilis, dóziszfüggő mentális zavart. A hosszú távú alkoholhasználat tartós kognitív zavarokkal járhat, súlyos esetben akár Korszakoff-szindróma, vagy alkoholos encephalopathia tünetegyüttesét eredményezve. Mivel többnyire az alkohol bevitel felfüggesztésével, a józanság időtartalmával arányosan, a kognitív funkciók fokozatos javulása is észlelhető, ezért az absztinencia időtartama nagyon fontos tényező az alkohol használat és a kognitív funkciók kölcsönhatásának vizsgálata során. Jelenleg a hivatalosan elfogadott szakaszok a következők: a) kevesebb, mint 1 hónap esetén rövidtávú (short-term) absztinenciáról; b) 2-12 hónap esetén középtávú (intermediate) absztinenciáról; c) egy évet meghaladó alkoholmentes életvezetés esetén hosszútávú (long-term) absztinenciáról beszélünk.

2.1. Memória és tanulási folyamatok

Egyéb neurokognitív érintettségek mellett, a hosszútávú memória károsodása az egyik legkövetkezetesebben észlelt zavar alkohollal kapcsolatos klinikai problémák esetében.

Számos újabb állatkísérletes és humán vizsgálat alapján több egymással együttműködő, de ugyanakkor jól elkülöníthető memóriarendszer létezik az agyban. A hosszútávú memória alapvető felosztásában az implicit (procedurális) és explicit (deklaratív) meghatározások használatosak (Zola-Morgan és Squire 1993; Poldrack és Packard 2003).

Explicit (deklaratív, vagy nyílt) memórián a tények és események tudatos emlékeit értjük. Ezt tovább szokás bontani szemantikus és epizodikus alcsoportokra. A szemantikus memória kontextus független módon fogalmi jelentést tárol.

Az epizodikus memória a személyes eseményeket, élményeket raktározza, ebből következően kontextus függő, és az emléknym forrása is részét képezi. Az ún. implicit memória (procedurális, vagy fedett) tartalmai nem hozzáférhetőek a tudatos feldolgozási folyamatok számára. A medio-temporális (hippokampális) és dienkefalikus képletek elsősorban az explicit memória folyamataiban játszanak szerepet. Az implicit memória nagyon sokféle folyamatot foglal magába (pl. perceptuális tanulás, előfeszítés, klasszikus kondicionálás, készségek), így természetesen számos, különféle agyi terület aktivitásával kapcsolódik, mint pl. a szenzoros neokortex, a bazális ganglionok, vagy a cerebellum. Állatkísérletes és humán adatok a bazális ganglionok (BG) központi szerepét támasztják alá a szokások, készségek kialakulásában. Az addiktológiában ezek a folyamatok kiemelkedő jelentőségűek, mivel kulcsszerepük van a jutalomfüggő szerkeső magatartás kialakulásában. A klasszikus stimulus–válasz asszociációs tanulás mellett, a bazális ganglionok központi szerepet játszanak a szekvenciális tanulási és a kategória kialakítási folyamatokban is. Az implicit és az explicit memória rendszerek számos komplexebb feladatban kölcsönösen együttműködnek, így például bár a medio-temporális agyi területek direkt módon nem játszanak közre a stimulus–válasz jellegű kondicionálási tanulásokban, azonban ennek az információnak a generalizációjában, azaz új kontextusban való használatában már jelentős szerepet töltenek be.

Alkoholhasználathoz társuló zavarok (AUD) esetében nagyobb mennyiségű irodalom foglalkozik az explicit, tudatos memória érintettségével. Összegzőként elmondható, hogy a teljesítményromlás kiemelkedő az új információk, ismeretek tárolásában, valamint az epizodikus memória is specifikus sérülékenységet mutat,

illetve a feldolgozási folyamat is meglassult. A pszichológiai eredményeket a képalkotó vizsgálatok is alátámasztják, amelyek a medio-temporális lebeny (MTL) súlyos zavarát mutatják ennél a populációnál (Oscar-Berman és Marinkovic 2003; Pitel et al. 2014).

Az implicit tanulási folyamatok esetén az addiktológiában az állatkísérleti adatok a kérgi-bazális ganglion hurok pályarendszerek szerepét támasztják alá, amelyek alapvető szerepet játszanak a jutalomfüggő és megerősítésen alapuló tanulásban, valamint a klasszikus kondicionálási folyamatokban. Ugyanakkor nagyon kevés humán vizsgálati adat van a bazális ganglion (BG) függő folyamatokkal kapcsolatban.

Természetesen még ritkábbak azok a vizsgálatok, ahol a BG és a MTL függő folyamatok összehasonlítása egyszerre, azonos teszthelyzetben valósult meg. Ez különösen fontos, hiszen a különféle teszthelyzetekből, eltérő betegpopuláción és eltérő metodológiával végzett vizsgálatokból nyerhető információk nehezen vethetőek össze egymással. Ebből a megfontolásból vizsgálatunkban az ún. tanult ekvivalencia asszociációs tesztet (Rutgers Tanult Ekvivalencia Asszociációs (RTET), Myers et al. 2003) alkalmaztuk az alkoholhoz társuló memória érintettség vizsgálatára, amely egyszerre képes a kétféle tanulási folyamatot felmérni.

2.2. Szociális kognitív funkciók

A tudatelmélet ("Theory of Mind" (ToM)) kifejezés, olyan magasabb szintű agyi folyamatokat takar, amelyek révén másoknak érzéseket, szándékokat, vélekedést, hiedelmeket tulajdonítunk, azaz feltételezzük, hogy ezek a belső reprezentációk meghatározzák a viselkedésünket. Az eddigi kutatások alapján, a tudatelméleti folyamatok elkülöníthetőek az egyéb kognitív funkcióktól, doménektől, és egy viszonylag önálló, specializált agyi hálózatra épülnek, amely magába foglalja a

mediális prefrontális lebenyt, a cingulum kérgi területeit, valamint a poszterior szuperior temporális kortikális régiót és a temporális pólust.

A mentalizációs vizsgálati paradigmák közül, az egyik lehetőség a mimika felismerésének, azaz az arckifejezés alapján a belső érzelmekre, mentális állapotokra való következtetés tesztelése. A “Szem Teszt” (Reading the Mind in the Eyes’ Test (RMET)) az arc szemkörüli területére fókuszál, és ennek különböző formái alapján kell a mentális, belső állapotra, komplex érzelmekre következtetni (Baron-Cohen et al. 2001). Ezzel a teszttel egy automatikus, tudattalan folyamatot vizsgálunk, amely a szociokulturális, iskolázottsági tényezőktől nagymértékben független.

A legtöbb meta-analízis alapján az RMET teszt széleskörben alkalmazott és ebből adódóan az alkoholhasználathoz társuló zavarok esetében is felhasználható.

Az áttekintő tanulmányok tanulságai szerint rosszabb mentalizációs teljesítmény figyelhető meg a betegek esetében, illetve ez jelentősen korrelál az alkohol használat idejével és a depresszív tünetek jelenlétével.

2.3. A tézisben felvetett kérdések

Az alábbi kutatási kérdéseket vizsgáltuk:

1. Észlelhető-e a bazális ganglion (BG) függő tanulási folyamatok érintettsége hosszabb (középhosszú) absztinencia periódust követően is? (1. vizsgálat; I. közlemény)
2. Megfigyelhető-e a medio-temporális lebenyhez (MTL) köthető tanulási folyamatok érintettsége a hosszabb (középhosszú) absztinencia periódust követően? (1. vizsgálat; I. közlemény)
3. Van-e korreláció az implicit és az explicit tanulási folyamatok változása között? (1. vizsgálat; I. közlemény)

4. Észlelhető-e tudatelméleti deficit hosszabb (középhosszú) absztinencia periódust követően? (2. vizsgálat; II. közlemény)

3. Résztevők és vizsgálati módszerek

3.1. Résztevők

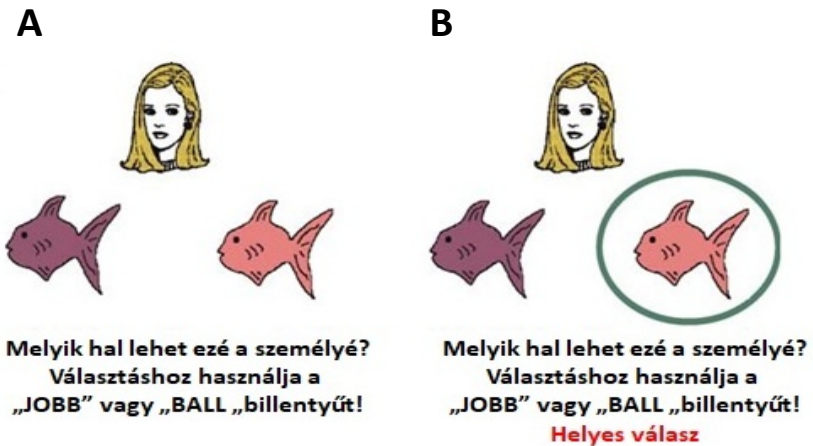
Az alkoholfüggőség DSM-IV szerinti kritériumainak megfelelő 20 beteget vontunk be az első vizsgálatba (Tanult ekvivalencia asszociációs teszt) és 30 személyt a második vizsgálatba (Tudatelméleti “ToM” teszt: RMET). Mindegyikük a kecskeméti Anonim Alkoholisták csoportjából érkezett. Elsődleges beválasztási kritérium a középhosszú idejű absztinencia volt, azaz a detoxifikálást követően minimum 6 hónapos alkoholmentes periódus (átlagosan: 9.8 hónap, SD = 3.1). A vizsgálati személyek nem szedtek pszichotróp gyógyszert. Annak érdekében, hogy az esetlegesen fel nem tárt, ugyanakkor a kognitív funkciókat jelentősen befolyásoló depressziós tünetek jelenlétét kiszűrjük, a Beck Depressziós Skálát alkalmaztuk (Beck Depression Inventory (BDI): pontszámhatár érték: <10)

3.2. Tesztek

3.2.1. Első vizsgálat: Rutgers Tanult Ekvivalencia Asszociációs (RTET) teszt

A megelőző stimulus négy arc illusztráció volt (férfi, nő, lány, fiú). A fiúnak és a nőnek szőke, míg a lánynak és a férfinak sötét haja volt. Ezáltal minden stimulusnak három lehetséges párja lehetett: 1) életkor (felnőtt vagy gyermek), 2) nem (férfi vagy nő) és 3) a hajszín (szőke vagy sötét). Az arcok alatt kapcsolódó képként különböző színű (vörös, narancs, rózsaszín, lila) halak rajzai jelentek meg. Egyszerre két hal figurája volt látható, amelyek helyzete (jobb-bal) véletlenszerűen változott minden újabb kísérleti helyzetben. A résztvevőknek a “jobb” és “bal” gombok lenyomásával

kellett jelezni, hogy szerintük melyik hal tartozik az adott személyhez/ archoz. A kiválasztott halat a számítógép megjelölte, és megerősítő vagy büntető (éles hang - helytelen felirattal) szignállal jelzett vissza (1. ábra).



1. ábra. Rutgers Tanult Ekvivalencia Asszociációs (RTET) teszt bemutatása. (A) Az ingerek megjelenése. (B) A választott hal képe bekarikázásra kerül, valamint a válasz helyességét a számítógép visszajelzi.

Az asszociáció tanulási fázis három részből állt, melynek során egyre több új párosítást kellett elsajátítani.

Az asszociáció tanulási fázist követően az általánosítási szakasz következett (transzfer fázis, azaz az ismeretek átvitele új helyzetbe). Ebben a szakaszban a résztvevők nem kaptak semmiféle visszajelzést, és a korábban megtanult (arc - hal) kapcsolatok mellett újabb kombinációs lehetőségek is megjelentek, melyek a korábbi tanulási mintázatokra épültek. Ennek helyes értelmezése jelezte, hogy a vizsgálati személy mennyire volt képes a korábbi mintázatot új, még addig nem látott helyzetekben alkalmazni (1. táblázat). A résztvevőknek ebben a szakaszban tehát nem

csupán a korábban megtanult asszociációkat kellett felismerniük, hanem ezt a tudást új helyzetekben is általánosítaniuk kellett (módszertani részleteket lásd: Myers et al. 2003).

1. táblázat. A tanult ekvivalencia asszociációs teszt felépítése

Asszociáció tanulási fázis			Transzfer fázis: Általánosítási szakasz
1. Szakasz: Formálás szabály kialakítása	2. szakasz: Azonosság / ekvivalencia tanulása	3. szakasz: Új konzekvenciák bekapcsolása	
A1—X1	A1—X1	A1—X1	A2—X2?
	A2—X1	A2—X1	
		A1—X2	
B1—Y1	B1—Y1	B1—Y1	B2—Y2?
	B2—Y1	B2—Y1	
		B1—Y2	

Az első szakasz során a vizsgált személy megtanulja az első két asszociációt a két különböző személy (A, B) és a hozzájuk tartozó halak (X, Y) között. A második szakaszban a különböző személyek (A2, B2) ugyanazokkal a halakkal történő asszociációja kerül elsajátításra (stimulus ekvivalencia), míg a harmadik szakaszban új következtetéseket (új halak: X2, Y2) szükséges kialakítani a helyes válaszokhoz.

A transzfer-fázisban részben a már korábban (az 1-3 szakaszban) megtanult asszociációk tesztelése történik, azonban olyan asszociációk is megjelennek, melyek korábban nem szerepeltek és stimulus ekvivalencián alapulnak. Az új asszociációk általánosítása a mediális temporális lebenytől függő folyamat, míg a tanulási fázis 1-3 szakasza a bazális ganglionok épségét feltételezi (Myers et al. 2003).

(A táblázatban csak az új helyzeteket jelentő próbák vannak jelölve.)

3.2.2. Második vizsgálat: Tudatelmélet (“Theory of Mind”): Baron-Cohen féle „Szem Teszt”

A vizsgálatban huszonkilenc fényképet mutattunk a résztvevőknek. A fényképeken az arc szem körüli régiója volt látható (2. ábra). A résztvevőknek a fényképek körül elhelyezett szavakból kellett kiválasztaniuk azt, amelyik legjobban leírta a komplex mentális állapotát a fényképen szereplő személynek - egy helyes válasz mellett három hamis szó szerepelt (módszertani részleteket lásd: Myers et al. 2003).



2. ábra. Példa a Szem Tesztben használt ingerekre

4. Eredmények és megbeszélés

4.1. Első vizsgálat: Tanult ekvivalencia asszociációs vizsgálat alkoholbetegeknél

Az alkoholbetegek és a kontroll csoport között nem volt szignifikáns különbség az asszociáció tanulási fázisban nyújtott teljesítményben sem az átlagos hibaszám (kontrolloknál: 8.9, SD = 2.3; betegeknél: 10.1, SD = 2.6; $t(38) = 1.51$, $P = 0.14$), sem a próbák összesített száma alapján (kontrollok: 35.6, SD = 14.0; betegek: 40.2, SD = 16.7, $t(38) = 0.94$, $P = 0.35$).

Ugyanakkor a transzfer fázisban a betegek jelentősen rosszabb teljesítményt nyújtottak az általánosítási feladatok során. Az új, korábban még nem észlelt asszociációs helyzetekben ($P < 0.001$) szignifikánsan rosszabb eredményt mutattak, míg az asszociációs fázisban megtanult, már ismert asszociációkat jól felismerték ($P = 0.9$) (Scheffé's post hoc tests).

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a bazális ganglion függő asszociáció tanulási folyamatok megkíméltek, azonban a mediális temporális lebeny funkciói károsodtak hosszabb (középhosszú) absztinencia periódust követően is.

4.2. Második vizsgálat: Tudatelmélet, "Theory of Mind" alkoholbetegeknél

Az alkoholdependens vizsgálati személyek közel azonos teljesítményt nyújtottak az illesztett kontrollokhoz képest a Szem Teszt vizsgálat során. A helyes válaszok átlagértékei alkohobetegeknél 22.4/29 (SD: 3.4), kontrolloknál pedig 22.5/29 (SD: 2.9) volt.

Ezen eredmények alapján a Szem Teszt paradigmát alkalmazva nem volt

kimutatható károsodás az alkoholbetegeknél hosszabb (középhosszú) absztinencia időszakot követően, ami a szociális érzelmek és komplex mentális állapotok azonosításának érintetlenségére utal.

2. táblázat. A kísérletek összefoglalása. Résztevők, fő eredmények, következtetések

Kísérlet	Résztevők	Fő eredmények	Következtetés
I. Tanult ekvivalencia asszociációs teszt	- 20 AUD beteg (több mint 6 hónapos absztinencia) - 20 Kontroll	AUD betegek normál teljesítményt mutattak az inger-válasz asszociáció tanulási fázisban, ugyanakkor rossz teljesítményt adtak a szabályáttanulási fázisban (transzfer fázis).	AUD: a bazális ganglion függő stimulus asszociáció tanulás érintetlen, ugyanakkor a tanultak általánosításának hippokampusz függő folyamata érintett.
II. Szem Teszt	- 30 AUD beteg (több mint 6 hónapos absztinencia) - 30 Kontroll	AUD betegek normál teljesítményt mutattak a ToM funkcióban.	AUD: nem volt kimutatható sérülés a komplex szociális érzelmek, és mentális állapotok észlelésében.

A táblázatban használt rövidítések: AUD: alcohol use disorder=alkoholhasználati zavar; ToM: theory of mind=tudatelmélet

5. Általános megbeszélés, következtetések

5.1. Az első vizsgálatból levonható következtetések

Az első vizsgálatban a bazális ganglion és a hippokampusz függő tanulási folyamatokat vizsgáltuk hosszabb józan periódust követően alkoholbetegeknél. Olyan tesztparadigmát választottunk, amely egy vizsgálaton belül méri a különböző tanulási folyamatokat. Azt találtuk, hogy a BG függő stimulushoz kötődő tanulási folyamatokban nincsen jelentős eltérés a normál kontrollok teljesítményéhez viszonyítva, ugyanakkor a hippokampuszhoz társuló funkcióban, azaz a megtanult asszociációk általánosításában jelentősen elmaradt a teljesítményük. A fenti

eredmények felvetik a lehetőségét, hogy a BG függő folyamatok megkíméltek alkoholhasználathoz társuló zavarok esetén, illetve a hosszabb absztinencia során regenerálódhatnak. Másfelől még a relatíve hosszú absztinencia periódust követően is észlelhető a mediális temporális lebenyhez kapcsolható funkciók érintettsége.

A korábbi kutatásokat alátámasztva, a mi eredményeink is igazolják, hogy hosszútávú, több hónapos absztinens rehabilitációs időszak szükséges a kognitív tünetek szanálódásához. Szerencsére a kognitív funkciók némelyike sokkal gyorsabb javulást mutat, azonban vannak specifikus károsodások, amelyek akár évekig perzisztálhatnak.

Fontos azonban összehasonlítani az irodalomban található hasonló tesztek alkalmazó vizsgálatok eredményeivel sajátjainkat. Egyéb szerhasználó csoportokban (opiát, kokain) vannak tanult ekvivalencia asszociációs teszttel szerzett adatok, azonban ezekben a mi eredményeinkkel ellenkező mintázatot találtak, azaz BG funkciókhoz társuló tanuláshoz jelentős zavart, míg a hippokampusz függő szakaszokban ép teljesítményt mutattak ki (Vadhan et al. 2008, Myers et al. 2017).

A BG funkcióval kapcsolatos eredményeket magyarázhatja, hogy az egyéb szerhasználatra fókuszáló vizsgálatokkal ellentétben mi hosszabb absztinencia időszakot alkalmaztunk beválasztási kritériumként, illetve igyekeztünk az egyéb, lehetséges befolyásoló tényezőket is kizárni (más drogok, gyógyszerek, pszichiátriai komorbid tényezők stb.). Az alkohol specifikus hatása kérdéses, valószínűleg súlyosabb, kevésbé szelektált alkoholbetegeknél mi is hasonló BG károsodást észleltünk volna. Ugyanakkor, fontos megjegyezni, hogy más tesztek alkalmazva, alkoholbetegeknél a BG funkciók ép voltát alátámasztó eredményeket is közöltek.

Másfelől, a mi csoportunkban, szemben az egyéb szerhasználók eredményeivel, a transzfer fázis zavara megfigyelhető volt. Ez felveti a lehetőségét annak, hogy ez a hippokampusz függő tanulási folyamat kifejezetten érzékeny márkert

alkoholbetegeknél. Az, hogy az alkohol a mediális temporális lebeny funkciókat specifikusan károsítja, nem meglepő, ugyanakkor érdemes a későbbiekben megvizsgálni ennek specifikus hatásmechanizmusát.

A jelen vizsgálat limitációja az alacsony esetszám mellett az, hogy csak egy tesztet alkalmaztunk a memóriefunkciók vizsgálatára, és egyéb magasabb szintű, végrehajtó funkciókat mérő tesztek nem integráltunk.

5.2. A második vizsgálatból levonható következtetések

A második vizsgálatban az alkoholbetegeknél fellépő esetleges szociális kognitív funkciók vizsgálatát terveztük, az irodalom által javasolt és gyakran alkalmazott teszt segítségével. Előzetes várakozásainknak ellentmondóan, az eredményeink alapján, hosszabb idejű absztinenciát követően, nem volt érdemi károsodás kimutatható. A vizsgálati adataink nem támogatják a metaanalízisek általános következtetéseit, amelyek a szociális kognitív funkciók károsodását jelzik, és megkérdőjelezzik azokat az előfeltételezéseket is, hogy a mentalizációs deficit akár speciális hajlamosító tényező, endofenotípus lehetne ebben a betegcsoportban (Bora és Zorlu 2017; Donadon és Osório 2014; Onuoha et al. 2015).

Ha a szisztematikus analízisek adatait alaposan áttanulmányozzuk, azt találjuk, hogy következtetéseiket döntően akután detoxifikált betegek vizsgálatából nyert adatokra alapozzák. Kifejezetten olyan vizsgálat, amelyben a hosszútávú absztinencia lenne a beválogatási kritérium, nem is történt. Ugyanakkor a mi vizsgálatunk egyik alapkérdése az volt, hogy észlelhetők-e az alkohol akut hatását kizárva, a hosszú távú absztinencia mellett perzisztáló eltérések.

Így - akárcsak az első vizsgálat esetében - megállapíthatjuk, hogy az ellentmondás nagy valószínűséggel jól megmagyarázható abból a tényből, hogy mi igyekeztünk

nagyfokban szelektált populációt vizsgálni. Természetesen, ha tudományos szempontból minél inkább szelektált csoportot válogatunk ki, az egyfelől tisztított adatokat fog prezentálni, ugyanakkor eltávolodhat a mindennapi addiktológiai klinikumban található, legérzékenyebb és legsérülékenyebb csoporttól.

A viszonylagosan kis esetszám mellett a fő limitáló tényező vizsgálatunkban az volt, hogy egyetlen (bár az irodalom alapján leginkább javasolt) mentalizációs tesztet használtunk. Emiatt is nehéz általános következtetést levonni az alkoholbetegek szociális funkciójáról ennek alapján.

6. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt témavezetőimnek, Prof. Dr. Janka Zoltánnak és Dr. Kelemen Oguznak, valamint Prof. Dr. Kéri Szabolcsnak és Prof. Dr. Szűcs Attilának szeretnék köszönetet mondani, akik nem csak szakmailag, de emberileg is maximálisan támogattak. Az osztály alkoholbetegek kezelésért felelős csoportjából személyesen is szeretném megköszönni Sárközi Zsuzsanna aktív közreműködését. Hálával tartozom társszerzőimnek a Rutgers Egyetemről, akik fontos szerepet játszottak a dolgozat és a hozzá kapcsolódó publikációk megszületésében: Catherine E. Myers, Einat Levy-Gigi, Mark A. Gluck. Köszönettel tartozom továbbá a kecskeméti Anonim Alkoholisták csoport munkatársainak a betegek bevonásában nyújtott segítségükért, valamint az intézmények betegeinek a részvételért. Végül, de nem utolsósorban hálával tartozom családomnak, valamint barátaimnak a Ph.D. tanulmányaim alatt tanúsított támogatásért, biztatásért.

7. Áttekintő irodalom

- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. (2001) The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatr.* 42:241-251.
- Bernardin F, Maheut-Bosser A, Paille F. (2014) Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry.* 16; 5:78.
- Bora E, Zorlu N. (2017) Social cognition in alcohol use disorder: a meta-analysis. *Addiction.* 112(1):40-48.
- Crews FT, Nixon K. (2009) Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 44:115–127.
- Donadon MF, Osório FL. (2014) Recognition of facial expressions by alcoholic patients: a systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 10:1655-1663.
- Fein G, Bachman L, Fisher S, Davenport L. (1990) Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *West J Med.* 152(5):531-537.
- Myers CE, Rego J, Haber P, Morley K, Beck KD, Hogarth L, Moustafa AA. (2017) Learning and generalization from reward and punishment in opioid addiction *Behav. Brain Res.* 317:122-131.
- Myers CE, Shohamy D, Gluck MA, Grossman S, Kluger A, Ferris S, Golomb J, Schnirman G, Schwartz R. (2003) Dissociating hippocampal versus basal ganglia contributions to learning and transfer. *J Cogn Neurosci.* 15(2):185-193.
- Onuoha RC, Quintana DS, Lyvers M, Guastella AJ (2016) A meta-analysis of theory of mind in alcohol use disorders. *Alcohol Alcohol.* 51(4):410-415.
- Oscar-Berman M, Marinković K. (2007) Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev.* 17(3):239-257.

- Pitel AL, Eustache F, Beaudieux H. (2014) Component processes of memory in alcoholism: pattern of compromise and neural substrates. *Handb Clin Neurol.* 125:211-225.
- Poldrack RA, Packard MG. (2003) Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia* 41:245-251.
- Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M. (2010) Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 29(4):437-445.
- Vadhan NP, Myers CE, Rubin E, Shohamy D, Foltin RW, Gluck MA. (2008) Stimulus-response learning in long-term cocaine users: acquired equivalence and probabilistic category learning. *Drug Alcohol Depend.* 11;93(1-2):155-162.
- Zola-Morgan S, Squire LR. (1993) Neuroanatomy of memory. *Annu Rev Neurosci.* 3; 16:547-563.

