

**Szkizofrénia és depresszív zavar neurokognitív modellezése:  
a döntéshozatali stratégiák és a vizuális információfeldolgozás  
szerepe**

**Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalója**

Dr. Must Anita



Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika  
Klinikai Orvostudomány Doktori Iskola

Témavezetők: Janka Zoltán, az MTA doktora  
Kéri Szabolcs, az MTA doktora

Szeged  
2008.

## I. Általános bevezetés

Az idegtudomány kutatói számára az utóbbi években vált kiemelten fontossá azon kérdés, mely filozófusokat, pszichológusokat valamint a gazdaság szakembereit már évtizedek óta foglalkoztatja: „Miként befolyásolják agyunk rezdülései, az idegsejtek valamint a közöttük fennálló bonyolult hálózatrendszer döntéseinket, akaratunk kifejezésének végső eszközeit, melyek végeredményben elkülöníthetőek az eredményükként megfigyelhető konkrét tettektől?” Az így létrejött újszerű kutatási terület az individuális döntéshozatali stratégiák neuronális alapjainak vizsgálatát tűzte ki célul, az egyszerű perceptuális választástól, a jutalmazási kontingenciákon alapuló döntéseken át, az összetett, előző tapasztalatokon alapuló információ általi tervezett, a következményeket mérlegelő bonyolult döntéshozatali elvekig. Az egyszerű, perceptuális döntéshozatali stratégiákat vizsgáló kísérleti eljárások két lehetőség felkínálásán valamint az ezek közötti „erőltetett” választást alkalmazzák, feltételezve a szenzomotoros szabályozás elsődleges szerepét. A szenzoros bemeneten keresztül bejutott elsődleges információ (pl. vizuális jel) alapszintű percepcióját követően egy magasabb szintű reprezentáció jön létre, majd a korábban szerzett tudás vagy tapasztalat alapján a két döntési lehetőséghez való hozzámérés történik, és absztrakció által megvalósul a döntéshozatal, majd ennek eredményeként a motoros válasz. Ezen algoritmus állat-modellekkel könnyebben alátámasztható, alapjait szolgáló neuronális mechanizmusok feltárása egyszerűbbnek imponál, hiszen a döntés helyessége gyorsan és könnyen megállapítható. Az érték-alapú vagy jutalmazási kontingenciákon alapuló döntéshozatal ugyanakkor nehezebben modellezhető, mivel a kedvező kimenetre, valós élethelyzetekben, sok esetben csak a későbbiekben derülhet fény. A vizsgálatok során egyértelművé vált, hogy az előnyös választáshoz vezető döntéssorozat első lépése során kiemelten fontos a szenzoros bemeneten keresztül szerzett információ és az aktuális környezethez is igazított fiziológiás szükségletek összehangolása. Ezek után jön létre egy több szempontot is integráló magasabb szintű reprezentációja a jutalomnak, melynek létrehozását a környezethez való alkalmazkodás kritikus szempontjai vezérlik, elsősorban dopaminerg szabályozás által. A rendelkezésre álló viselkedési mintázatok feltérképezését követően egyetlen, legmegfelelőbbnek imponáló reakcióra esik a választás, ezáltal megvalósítva a döntéshozatalt. A humán, komplex viselkedésmintázatok feltérképezését szolgáló elméleti vizsgálatok két különálló döntéshozatali stratégia algoritmusának szerepét vetették fel különböző körülmények fennállása esetén. Az ún. „intuitív” stratégia alapját a sorozatos stimulus-válasz interakció során létrejövő kondicionálás

képezi, melynek kialakulásában dopamin mediálta mechanizmusok játszhatják a fő szerepet. Emellett a célorientált, eszköz által vezérelt működés jelenti az ún. „deliberatív” stratégia lényegét, melynek szerepe elsődleges a folyamatosan változó környezeti körülményekhez való alkalmazkodásban, a visszajelzések figyelembe vételében, a prefrontális struktúrák szabályozó funkciója által. Gyakorlati síkon azonban a két döntéshozatali stratégia, mint két végpont között elhelyezkedő kontinuum mentén történő választási működések tűnnek leginkább helyénvalónak. Ugyanakkor minden egyes döntés meghozatalában, a felállított szabályozási szempontok mellett egyelőre nehezen meghatározható szerepet kap a döntés valószínűsége, ezáltal a zavaró tényezők, a bizonytalansági faktor, a szenzoros bemenet vagy a magasabb szintű reprezentációk mentén keletkező „zaj” és ennek eredményeként a véletlenszerűség, akár randomszerű választás az egyes felkínált lehetőségek között.

## **II. A vizuális reprezentáció érintettsége szkizofréniában**

### ***II. 1. Bevezetés***

A látás alapvető szerepet játszik a humán viselkedés szabályozásában és szervezésében. A bennünket körülvevő világról alkotott kép, az embertársaink arckifejezései és gesztusai jelentős mértékben befolyásolják motoros és kognitív válaszreakcióinkat. Jelentős számú közlemény írja le a vizuális információfeldolgozás és vizuális ingerek által fenntartott figyelmi szabályozás eltéréseit idegfejlődési és pszichiátriai megbetegedésekben, ezen belül szkizofréniában is. A kognitív funkciók, így a kivitelező működések, figyelem, verbális memória és pszichomotoros sebesség eltéréseiről szkizofréniában számos tudományos közlemény született a korábbiakban, ugyanakkor az alapszintű vizuális jelfeldolgozás zavara kevésbé ismert. Az alapszintű vizuális jelfeldolgozás egy kifejezetten összetett mechanizmus hibátlan működését feltételezi, nélkülözhetetlen résztvevői a vizuális kéreg bemenő információit szolgáltató, retinális eredetű magno- (M) és parvocelluláris (P), valamint koniocelluláris (K) pályarendszerek, és a primer látókéreg (V1), mely az occipitális lebeny részét képezi. Az M pálya az információt a retina nagy, M-típusú ganglion-sejtjeiből (10%) a thalamus corpus geniculatum laterale (CGL) magnocelluláris rétegébe továbbítja, majd a rostok a V1 4C alfa rétegében érnek véget. A P pálya a retina kisméretű, P-típusú ganglion-sejtjeiből (80%) indul ki és a CGL parvocelluláris rétegén keresztül a V1 4C béta rétegében végződik. Kevésbé ismert a harmadik, K pálya működése és szerepe. A LGN interlamináris sejtrétegéből eredeztetett pálya jelen kutatási eredmények szerint szélesebb receptív tartománnyal és kiterjedtebb reakciókészséggel rendelkezik. Az M („transient”) pályák

nagyobb érzékenységet mutatnak az alacsony térbeli frekvenciájú (<3 ciklus/látószögfok) és magas időbeli frekvenciájú (4-15 Hz) ingerek iránt, emellett az alacsony (<10%) kontrasztú ingerekre szenzitív. Az M pálya tehát a mozgás és térbeli helyzet kódolásáért felel elsősorban. A P („sustained”) pályák jobban stimulálhatóak magas térbeli és alacsony időbeli frekvenciájú, színes ingerekkel, valamint a közepestől a magas kontraszttartományba sorolható ingerekre érzékeny, így optimális feltételeket biztosít a színek, a formák, a mintázatok, tehát a finom részletek észleléséhez. Legfrissebb kutatási eredmények alapján ugyanakkor kiemelendő, hogy ezen két pálya nem különül el egymástól teljes mértékben, sőt egymás működését kiegészítve vetülnek a magasabb szintű vizuális kéregterületekre. Korábbi vizsgálatok a V1 komplex neuronhálózatának strukturális károsodását vetették fel szkizofréniában, ennek funkcionális következményei ugyanakkor nem tisztáztak. Vizsgálatunk célját a vizuális jelfeldolgozás alapját képező pályarendszerek, valamint a V1 egységei közötti specifikus, oldalirányú interakciók működésének feltérképezése jelentette szkizofrén páciensek körében. A humán vizuális rendszer terén folytatott kutatások a perceptuális feldolgozás és vizuális integráció és figyelem érintettségéről számolnak be szkizofréniában, ugyanakkor összefüggést írnak le a magasabb szintű kognitív és affektív funkciók eltérései valamint az alapszintű vizuális jelfeldolgozás zavara között is. Az alapszintű vizuális jelfeldolgozás zavara az ingerek jelentésének és jelentőségének továbbításában okozhat zavart, ezáltal hozzájárulva a pszichotikus tünetekként is megnyilvánuló szenzoros túlterheléshez és dezorganizációhoz. A glutamátrendszer szabályozása alatt álló M pálya kifejezettebb zavarát igazoló, funkcionális képképzést, elektrofiziológiai módszereket és pszichofizikai tesztek alkalmazó vizsgálatok további alapot szolgáltatnak ezen feltételezéshez.

## ***II.2. Vizsgálatok bemutatása***

### **II.2.1. Kontraszt-kategorizáció szkizofrén páciensek és tünetmentes testvéreik csoportjaiban**

A kontraszt-kategorizáció paradigma keretei között vizsgáltuk a primer vizuális kéreg bemenő információit szolgáltató M és P pályák kölcsönhatását, az alapszintű vizuális percepciót valamint a memória és absztrakció eltéréseit szkizofréniában. Az utóbbi évek szkizofrénia kutatásának egyik jelentős felismerése, hogy a betegség kialakulását megelőzően már jelen lehetnek diszkrét eltérések, melyek a viselkedés szintjén is megmutatkozhatnak, akár tünetmentes biológiai rokonokban is. Ezen jellegzetességeket nevezzük endofenotípusoknak, melyek jelezhetik a betegségre való vulnerabilitást és a jövőben lehetővé tehetik a korai

felismerést és beavatkozást. Kontraszt-kategorizáció során, a stimulus továbbítása a kontraszt mértékétől függően a P (magas kontrasztú ingerek), illetve az M (alacsony kontrasztú ingerek) pálya által valósul meg, az alapszintű percepció részeként. A korábban már megismert standard kategóriatagok felidézését az explicit memória teszi lehetővé, majd a absztrakció által következik be a döntéshozatal, így az új inger besorolásra kerül a magas vagy az alacsony kontrasztkategória valamelyikébe. Stimulusként szinuszoidális mintázatot alkalmaztunk, luminancia minimumokkal és maximumokkal. Három kontraszt-tartományt vizsgáltunk, 2% és 11%, 5% és 23%, valamint 20% és 65% között. Minden tartomány esetében a gyakorlási fázisban mutattuk be az egyes kategóriákra jellemző standardokat, egy jellemzően magas és alacsony kontrasztú mintázatot, majd a köztes intervallumokba tartozó ingerek csoportosítása jelentette a feladatot. Vizsgálatunkban szkizofrén páciensek és tünetmentes testvéreik kategorizációs mintázatát hasonlítottuk a kontrollszemélyek által nyújtott teljesítményhez. A szkizofrén páciensek mindhárom vizsgált tartományban szignifikáns deficitet mutattak, míg a testvéreik esetében kizárólag a 10%-tól 15%-ig terjedő intervallumban mutatkozott eltérés, mely éppen az M és P pályák ingerlési tartományának átmeneti zónáját képezi. Ebben a tartományban a mind a páciensek (ANOVA csoport főhatás  $F=11.87$ ,  $p<0.001$ ), mind klinikailag tünetmentes testvéreik a bemutatott ingerek szignifikánsan nagyobb hányadát sorolták a magas kontrasztú mintázatok közé ( $F=7.80$ ,  $p<0.01$ ).

### **II.2.2. A primer vizuális kéreg laterális kapcsolatai szkizofréniában**

A vizuális jelfeldolgozás érintettségét a kéreg neuronális összeköttetéseinek zavarai is magyarázhatják, melyek háttérben genetikai, idegfejlődési és környezeti faktorok is szerepet kaphatnak szkizofréniában. E tekintetben a legintenzívebben vizsgált kérgi terület a dorsolateralis prefrontalis kéreg (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), ugyanakkor a vizuális percepció valamint a kontraszt kategorizáció eltérései szempontjából az occipitalis kéregterületek bírhatnak kiemelt jelentőséggel. A DLPFC elváltozásaihoz hasonló neuronális eltérések kifejezetten érdekessé teszik a V1-et a szkizofrénia kutatás számára, azonban célzott vizsgálata a laterális interakciók jellege miatt is igen nehéz feladat. A V1 sejtjei számára optimális ingert jelentenek a Gábor foltok, melyeket leírójuk, Gábor Dénes után neveztek el. A vizsgálatunk során a látótér centrális részén bemutatott Gábor foltokat alkalmaztunk ingerként, melyek kicsiny, meghatározott irányba mutató struktúrák a szinusz és a gaussi luminancia-eloszlás kombinációja révén definiálva. Emellett a látótér perifériás részén, a célstimulus két ellentétes oldalán helyet kap még egy-egy Gábor folt, melyek iránya egyik

esetben a célingerével azonos (kolineáris), míg a másik esetben arra merőleges (ortogonális). Minden esetben a célstimulusra vonatkozó kontrasztküszöböt, azaz az inger detektálásához szükséges minimális kontrasztértéket, határoztuk meg magasan funkcionáló szkizofrén páciensek valamint kontrollszemélyek csoportjaiban. Egészséges vizsgálati személyek esetében ismert az ún. kolineáris elrendeződés effektusa, mely az egymással összehangolt laterális interakciók révén alacsonyabb küszöbérték elérését teszi lehetővé. Saját vizsgálatunk során is kimutathatóvá vált ezen jellegzetesség a kontrollszemélyek csoportjában. Ezzel szemben a szkizofrén páciensek esetében a kolineáris struktúrák nem érték el ezt a szignifikáns facilitáló hatást ( $t(14)=7.04$ ,  $p<0.0001$ ), ugyanakkor az ortogonális mintázatok esetében nem találtunk jelentős perceptuális deficitet a kontrollszemélyekhez képest.

### **II.2.3. Mozgás és forma érzékelése szkizofréniában illetve bipoláris zavarban szenvedő anyák gyermekeinél**

A szkizofréniára vulnerabilitás meghatározását célzó vizsgálatok az occipito-parietalis vizuális rendszer, mozgás feldolgozására specializálódott kéregterületeinek genetikai és környezeti faktorokkal szembeni érzékenységről számolnak be, az érési folyamat során bekövetkező károsodások pedig hatással lehetnek az agy fejlődésére és összetett működésére. Az occipitalis kéreg strukturális és funkcionális érintettségét szkizofréniában számos vizsgálati eredmény alátámasztja. Az agy fejlődésének és érésének károsodásai már a születés előtt elkezdődhetnek, majd a gyermekkor során folytatódnak, esetleg súlyosbodnak. Magas szkizofréniára rizikójú csoportokkal végzett vizsgálatok már gyermekkorban kimutatható rendellenességeket írtak le a kogníció, a motoros teljesítmény, a nyelvhasználat, a szociális adaptáció valamint az emocionális funkciók területén is. Hasonló, bár kevésbé súlyos és leginkább szociális és emocionális faktorokat érintő eltéréseket írtak le felnőttkorban bipoláris zavarral diagnosztizált gyermekek esetében is. Több, korábbi vizsgálat számol be a mozgási irány feldolgozásának érintettségéről a globális forma érzékeléséhez viszonyítva különböző, idegfejlődést érintő súlyos kórképekben, pl. Williams szindróma, autizmus, fragilis X szindróma, illetve szkizofréniában is. Bipoláris zavarban ugyanakkor hasonló zavart nem sikerült kimutatni. A mozgás percepciójának eltérései szoros összefüggésben állhatnak az alapszintű vizuális feldolgozás zavaraival, valamint a szkizofréniában kimutatható M pálya specifikus érintettségével, miközben a forma feldolgozása a P pályarendszer relatív épsége miatt nem szenved kimutatható károsodást. Prospektív, követéses vizsgálatunk során a mozgás és forma érzékelésének küszöbértékeit határoztuk meg szkizofréniában és bipoláris zavarban szenvedő anyák gyermekeinek, valamint negatív családi anamnézissel rendelkező

gyermekcsoportjaiban, három életkorban, 7, 8-9 valamint 10-11 évesen. A mozgás percepciójának zavarain keresztül igyekeztük feltérképezni az idegfejlődési szintek során szerepet játszó vulnerabilitási faktorokat. A mozgás percepciójának vizsgálata során a feladatot a koherensen mozgó pontszerű stimulus irányának meghatározása jelentette random módon oszcilláló stimulusok között. A tangencionálisan orientált vonalak egységes formaként való felismerését random módon elhelyezett vonalak nehezítették a forma feldolgozását mérő feladat során. Mindkét vizsgálatban a stimulus felismerésének küszöbértékénél mérhető koherencia foka jellemzi a vizuális rendszer érzékenységét. Eredményeink a szkizofréniában szenvedő anyák gyermekeinek, a mozgási inger feldolgozásának életkorral párhuzamos fejlődésbeli elmaradását igazolták, azaz magasabb koherencia küszöbértékeket mértünk a szkizofrén anyák gyermekeinél a kontrollcsoporthoz viszonyítva: 8-9 évesen ( $t(59) = -2.21$ ,  $p < 0.05$ ) és 10-11 éves korban ( $t(56) = -3.00$ ,  $p < 0.005$ ), valamint a bipoláris zavarban szenvedő anyák gyermekeinek teljesítményéhez viszonyítva minden korcsoportban: 7 évesen:  $t(62) = 2.59$ ,  $p < 0.05$ ; 8-9 évesen:  $t(54) = 4.05$ ,  $p < 0.0005$ ; 10-11 évesen:  $t(49) = 4.66$ ,  $p < 0.0001$ . A forma percepciót szolgáló mechanizmusok ugyanakkor épen fejlődtek mindhárom vizsgálati csoportban.

### ***II.3. Eredmények értékelése, következtetések***

Az utóbbi időszak szkizofréniára kutatásának egyik fontos kérdése, hogy a kognitív funkciók károsodása a betegség tüneteinek következményeként jön létre vagy különböző, genetikai és környezeti, vulnerabilitási faktorok által megalapozott jelenség, mely akár előrejelezheti a kórkép tüneteinek manifesztálódását. Ezen kutatások szerves részét képezi a vizuális jelfeldolgozás feltérképezése is. A kontraszt-kategorizáció módszerének alkalmazásával a kognitív és vizuális funkciók érintettségének együttes tanulmányozása vált lehetővé, így vizsgálva a memória, a figyelem és a percepció eltéréseit szkizofrén páciensek egészséges biológiai rokonaiban is, nem utolsósorban egy lehetséges endofenotípus után kutatva. Eredményeink alapján ***szkizofréniában a memória és az absztrakció zavara hozzájárul a kategorizációs deficithez, a kategorizáció perceptuális komponense ugyanakkor a betegség kibontakozásától független marker lehet***, tekintettel a tünetmentes testvérek egyetlen specifikus kontraszt tartományban kimutatható deficitjére, éppen az M és P pályák kontraszt feldolgozó sajátosságainak átmeneténél. ***A primer vizuális kéreg ideális ingereiként szolgáló Gábor foltok alkalmazásával a látókéreg integratív zavarát sikerült kimutatnunk szkizofréniában.*** A V1 összefüggő egységei között fennálló oldalirányú interakciók rendszerének károsodása, eredményeink alapján, abban az esetben is fennáll, ha az alapvető

kontraszt detekció megkímélt. Az M pályák valamint a V1 laterális kapcsolatainak megfelelő működéséhez szükség van a glutamát-függő mechanizmusokra, illetve a megfelelő szinaptikus struktúra és citoarchitektonika kialakulására, melyek, az M pályákhoz hasonlóan, fokozottan érzékenyek az idegfejlődés kritikus szakaszaira. A vizuális percepció fejlődésének jellegzetességeit vizsgálva rizikócsoporthoz képező gyermekek körében, a mozgás feldolgozását szolgáló funkciók finomodásának meglassúbbodását, elmaradását találtuk szkizofrén anyák gyermekeinél, miközben a forma feldolgozásának mechanizmusai éppen fejlődtek. A mérhető különbség az életkor előrehaladtával történő vizsgálatok során progresszívnek bizonyult, a *mozgás feldolgozására érzékeny vizuális rendszerek szkizofréniában kimutatható vulnerabilitását jellemezve.*

### **III. Affektív és kognitív döntéshozatali funkciók major depresszióban**

#### ***III.1. Bevezetés***

A közelmúlt kutatási eredményei sokrétű neuropszichológiai deficitről számolnak be major depresszív zavarban, amely a kivitelező funkciók (tervezés, problémamegoldás, döntéshozatal, kognitív stratégiák közötti flexibilis váltás), a figyelem, a pszichomotoros sebesség, a deklaratív memória formaköre mellett az érték-alapú, jutalmazási és büntetési kontingenciákon alapuló döntéshozatalt is érinti. Döntéshozatal során felmérjük a rendelkezésre álló lehetőségeinket, közülük kiválasztjuk az aktuálisan legmegfelelőbbet, végrehajtjuk az ehhez kapcsolódó funkciót, egyúttal gátolva az alternatívákat, végül átéljük és értékeljük a következményeket. Elsődlegesen egy értéket rendelünk minden lehetőségünkhöz, így mérlegelve hasznosságát és ennek alapján kiválasztva a legmegfelelőbb reakciót. Mindezen működések eleve komoly feladat elé állítanak mindennapi életünk során, ugyanakkor agyunknak nem csupán azzal kell foglalkoznia, ami éppen történik, hanem azzal is ami akár be is következhet. A lehetséges jutalom és haszon felmérése már a döntéshozatal kezdeti stádiumában megkezdődik, így segítve a lehetőségek rangsorba állítását. A jutalmazás megélésének eltérései a depresszió alapvető tünettanának részét képezik, így az ezen alapuló döntéshozatali stratégiák kiemelt érdeklődésre tarthatnak számot az affektív zavarok kutatásában. Elsősorban funkcionális képalkotó vizsgálatok eredményeire támaszkodva elmondható, hogy a depresszió szerteágazó tüneteinek mediálásában számos agyi struktúra vesz részt, ezek közül kiemelendő a prefrontalis cortex, a striatum, az anterior cingulum, a



hippocampus, az amygdala és a thalamus szerepe. Ezen területek között kiterjedt kapcsolatrendszer áll fenn, működésük ezáltal szorosan összefügg, melyet a szerotonintranszporter promoter régiójának polimorfizmusa (5-HTTLPR) is befolyásol.

## ***III.2. Vizsgálatok bemutatása***

### **III.2.1. A prefrontalis kéreg neuropszichológiai vizsgálata major depresszív zavarban**

A major depresszióban leírt neuropszichológiai zavar kialakulásában vitathatatlán a prefrontalis kéreg szerepe. Vizsgálataink során a prefrontalis kéreg orbitofrontalis, ventromedialis valamint dorsolateralis régióinak működését neurokognitív eljárások segítségével térképeztük fel. Az orbitofrontalis és ventromedialis prefrontalis kéregterületek kifejezett jelentőséggel bírnak a döntéshozatali funkciók szabályozásában, illetve ezen belül is kiemelendő szerepük az érzelmi befolyással hozott döntésekben. Ezen kéregterületek vizsgálatára kiválóan alkalmas az Iowa Gambling Test (IGT), melynek alapja a jutalom-büntetés arányának mérlegelése sorozatos döntéshozatali helyzetekben, melyekben affektív faktorok is jelentős szerepet játszanak. A számítógép segítségével végzett játék mindkét verziójának célja minél nagyobb nyereség elérése a verzióként négy virtuális kártyacsomagból való tetszőleges válogatás eredményeként. Az IGT klasszikus, 'A' verziója a jutalomra való érzékenységet vizsgálja, a kedvező kártyacsomagokat azonnali kis nyereség, de még kisebb későbbi veszteség jellemzi. A módosított 'E' verzió a büntetésre érzékenyebb, a kedvező csomagok azonnali nagy büntetéssel, de későbbi még nagyobb jutalommal járnak. Vizsgálataink során a depressziós páciensek az IGT 'A' verzióban szignifikánsan gyakrabban választottak a kockázatos csomagokból a játék előrehaladtával, a kontrollcsoporthoz viszonyítva ( $t < -3.0$ ,  $p < 0.001$ ). Az 'E' verzióban, mely a nagyobb büntetéssel járó kártyacsomagok preferálását szorgalmazza, a depressziós páciensek a kontrollokhoz hasonló tanulási tendenciát mutattak, mely az enyhébb klinikai tünetekkel korrelált. A dorsolateralis prefrontalis kéreg a kivitelező funkciók szabályozásában is jelentős szerepet játszik, melynek vizsgálatára a kategorizációs szempontok elsajátítását valamint az ezek közötti flexibilis váltást igénylő Wisconsin Card Sorting Test (WCST) szolgált. A WCST során rögzítésre kerülnek a helyes stratégiaváltások illetve kategóriatanulások, valamint a perszeveratív hibák száma. Ez utóbbi a prefrontalis cortex működésének legérzékenyebb mutatója. Vizsgálatainkban a depressziós páciensek teljesítménye minden

mért paraméter tekintetében, így a vétett perszeveratív hibák számában is ( $Z = 3.07$ ,  $p < 0.005$ ) alulmaradt a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

### **III.2.3. A szerotonintranszporter és a személyiségjegyek szerepe a döntéshozatali funkciókban**

A 5-HTTLPR polimorfizmus szerepét a humán emocionális feldolgozásban számos vizsgálati eredmény támasztja alá, a legtöbb esetben az 's' allél hordozását emelve ki kockázati tényezőként, ugyanakkor hangsúlyozva a depresszió vulnerabilitás multifaktoriális jellegét, a társuló személyiségjegyek és a környezeti faktorok jelentőségét. Az 's' allél hordozása korábbi vizsgálatok eredményei alapján magasabb szorongás-szinttel valamint szubklinikai depressziós tünetekkel társult. A személyiségjegyek vizsgálatára és számszerűsítésére Cloninger Temperamentum és Karakter kérdőívét (TCI) alkalmaztuk depressziós páciensek csoportjában. Ezen önkítöltős kérdőív hét dimenzió mentén vizsgálódik, négy temperamentum jelleg: újdonságkeresés, ártalomkerülés, jutalomfüggés és kitartás, valamint három karakterjegy: önrányítottság, kooperáció és transzcendencia mérésére alkalmas. A major depresszív zavarban szenvedő páciensek elsősorban magas ártalomkerülés értékekkel jellemezhetők. Korábbi vizsgálataink során, a jutalmazási és büntetési kontingenciákon alapuló döntéshozatali funkciók érintettségét találtuk major depresszív zavarban, ugyanakkor a háttérben álló, társuló személyiségjegyek és genetikai faktorok szerepe kérdéses maradt. Depresszív zavarban szenvedő páciensek csoportjában, 5-HTTLPR polimorfizmus genetikai tipizálását követően, IGT segítségével vizsgáltuk az affektív döntéshozatali funkciókat valamint az egyes személyiségjegyek befolyását. Eredményeink alapján az 's' allél hordozása alacsonyabb kitartás értékekkel és az IGT, jutalomra érzékeny, 'A' verzióban nyújtott rosszabb teljesítménnyel társult, azaz az 'll' polimorfizmus hordozása és a kitartás, mint jellemző társuló személyiségjegy, kedvezőbb döntéshozatali stratégia kialakításához és megőrzéséhez járulhatott hozzá. Az 'A' verzióban nyújtott teljesítmény és a kitartás skálán elért pontszám között pozitív korrelációt találtunk ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ).

### ***III.3. Eredmények értékelése, következtetések***

Major depresszív zavarban végzett, *döntéshozatali stratégiákra irányuló vizsgálataink egyaránt alátámasztották a prefrontalis kéreg ventromedialis, orbitofrontalis valamint dorsolateralis régióinak funkcionális érintettségét.* Az eltérő működési dominanciával jellemezhető kéregterületek feltérképezését célzó, különböző neuropszichológiai teszteljárásokban nyújtott teljesítmények között nem találtunk szignifikáns korrelációt. A jutalmazási és büntetési kontingenciákon alapuló döntéshozatali funkciók érintettsége, az általunk vizsgált depressziós páciensek körében, az azonnali jutalom erőteljesebb, választást befolyásoló hatásában mutatkozott meg, még abban az esetben is, amikor ez kedvezőtlenebb hosszútávú stratégiának bizonyult. Az azonnali, nagy veszteség ugyanakkor nem eredményezett hasonló döntéshozatali stratégiaváltást. Ezen eredményeink nem magyarázhatóak csökkent motivációval, azonban az affektív, motivációs és figyelmi preferenciák instabilitása összefüggésben állhat a fluktuáló teljesítménnyel. A klinikai tünetek erőssége a kivitelező diszfunkciónál erősebb prediktora lehet a döntéshozatali teljesítménynek. Vizsgálva a 5-HTTLPR polimorfizmus és a társulós személyiségjegyek szerepét azt találtuk, hogy a 5-HTTLPR genotípusa érdemi, a depresszió klinikai tüneteinek is jelentősebb összefüggést mutat az affektív döntéshozatali stratégiák jellegével. ***Eredményeink a 5-HTTLPR 'l' genotípusa, magasabb kitartás értékek és egy kedvezőbb affektív döntéshozatali stratégia fenntartásának társulását sugallják major depresszióban.*** Friss közlemények számolnak be az 5-HTTLPR IGT során nyújtott moduláló szerepéről, elsősorban a teszt második felében, melyek alapján az 'l' allél hordozása jelentős teljesítményjavulással párosul. A szerotonerg szabályozás befolyása a már kialakított, kedvezőnek bizonyuló, döntéshozatali stratégiák fenntartásában feltételezhető, mely a kitartással, mint individuális tényezővel is összefüggésben állhat. Az alacsonyabb kitartás továbbá visszavetheti egy olyan döntéshozatali stratégia kialakítását vagy fenntartását, mely nem jár azonnal jutalommal.

## **IV. Rövid megbeszélés**

Az olyan kognitív jelenségek, mint a mérlegelés és a döntéshozatal neuronális alapjainak megértéséhez bizonyos belsőleg reprezentált jelenségek, így az érték és a jutalom kvantitatív mérése és előrejelzése szükséges. A döntéshozatali stratégiák első lépéseinek pontos megismerése az innen eredő globális viselkedésmintázatok feltérképezéséhez vezethet, ezáltal rámutatva azon belső reprezentációkra melyek az aktuális szituatív választást eredményezik. A perceptuális és érték-alapú döntési mechanizmusok közötti párhuzamok mindemellett a globális döntéshozatali stratégiák megismerését, feltérképezését segíthetik. Egymás szolgálatába állítva a percepció és kogníció, valamint a jutalmazás és motiváció jelenségkörének tanulmányozását, közelebb kerülhetünk a döntéshozatali mechanizmusok neurobiológiai alapjainak megértéséhez, ezáltal eltéréseinek magyarázatához.

## **Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretném kifejezni hálás köszönetemet mindazoknak, akik nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre. Kiemelt köszönettel tartozom témavezetőmnek, Kéri Szabolcsnak, a Semmelweis Tudományegyetem Pszichiátriai Klinika egyetemi docensének, segítségéért, nélkülözhetetlen tanácsaiért, hasznos kritikáiért. Vizsgálataink során nyújtott támogató munkája, segítő szándéka és témavezetőként nyújtott tanítása tette lehetővé az értekezés elkészítését. Hálás köszönettel adózom Janka Zoltán Professzor Úrnak támogatásáért, tanácsaiért valamint segítségéért a munka elkészítésében. Köszönetet szeretnék mondani kedves kollégáimnak, akik pótolhatatlan segítséget nyújtottak a munka számos területén, Juhász Annának és Rimanóczy Ágnesnek a genetikai vizsgálatokért, Kelemen Oguznak, Szabó Zoltánnak, Irinyi Tamásnak, Szász Annának a klinikai betegvizsgálatok során nyújtott aktív segítségükért és részvételükért, valamint köszönettel adózom Benedek György Professzor Úrnak, támogatásáért. Köszönöm mindazon kollégáimnak és kedves barátomnak, akit most nem tudok név szerint említeni, segítségük nélkülözhetetlen volt.

Ezúton is szeretnék köszönetet mondani Horváth Szatmárnak, szerető támogatásáért, a munka elkészítésében nyújtott jelentős segítségéért, szakmai tanácsaiért és nem utolsósorban megértő

türelméért. Hálás köszönettel tartozom szüleimnek, családomnak szerető támogatásukért és gondoskodásukért.

## **Az értekezés téziseinek alapjául szolgáló közlemények listája**

**Must A.**, Juhász A., Rimanóczy A., Szabó Z., Kéri S., Janka Z.

Major depressive disorder, serotonin transporter, and personality traits: Why patients use suboptimal decision-making strategies?

Journal of Affective Disorders. 103(1-3):273-6, 2007. IF: 3.138

Kéri S., **Must A.**, Kelemen O., Benedek G., Janka Z.

Development of visual motion perception in children of patients with schizophrenia and bipolar disorder: a follow-up study.

Schizophrenia Research. 82; 1, 9-14, 2006. IF: 4.264

**Must A.**, Szabó Z., Bódi N., Szász A., Janka Z., Kéri S.

Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression.

Journal of Affective Disorders. 90; 2/3, 209-215, 2006. IF: 3.138

**Must A.**, Janka Z., Benedek G., Kéri S.

Reduced facilitation effect of collinear flankers on contrast detection reveals impaired lateral connectivity in the visual cortex of schizophrenia patients

Neuroscience Letters. 357; 131-134, 2004. IF: 2.092

Kelemen O., Kéri S., **Must A.**, Benedek G., Janka Z.

No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients

Acta Psychiatrica Scandinavica. 110; 2., 146-149, 2004. IF: 3.857

**Must A.**

Újabb eredmények a szkizofréniában megfigyelhető vizuális eltérések kísérletes vizsgálatában

Psychiatria Hungarica. 20, 3.; 201-210, 2005.

**Must A.**, Szabó Z., Bódi N., Szász A., Janka Z., Kéri S.

A prefrontális cortex neuropszichológiai vizsgálata major depresszív zavarban

Psychiatria Hungarica. 20; 6.; 412-416, 2005.

**Must A.**, Horváth S., Janka Z.

Affektív és kognitív döntéshozatali funkciók major depresszióban: a prefrontalis cortex, a szerotonin transzporter és a személyiség szerepe

Ideggyógyászati Szemle 30; 61: 175-9, 2008.