

A pszichózis spektrum vizsgálata: Eseményfüggő potenciálok és kivitelező funkciók

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalója

Domján Nóra, M.A.



**Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Pszichiátriai Klinika
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

**Témavezetők: Janka Zoltán, M.D., Ph.D., D.Sc.
Szendi István, M.D., Ph.D.**

**Szeged
2015**

Bevezetés

A pszichotikus tünetek több diagnosztikai kategóriában is előfordulhatnak, de a legjellemzőbbek szkizofréniában (SZ) és bipoláris affektív zavarban (BP), ami alapján felmerül, hogy a két kórkép biológiai meghatározói között átfedés lehet. Számos genetikai, neuromorfológiai, funkcionális, kognitív, érzelmi és viselkedéses eltérést tártak már fel SZ-ban, viszont a BP betegek adatai sokszor ellentmondásosak ezen a téren. A mentális betegségek etiológiájának és rizikó faktorainak meghatározása jelentős áttörést hozhat a felismerés és kezelés pontosabbá tételében. A szakirodalomban már számos vizsgálat mutatott ki átfedést a két kórkép között, amelyek a pszichózis spektrum elméletének empirikus alapját képezik. Az elmúlt évtizedekben egyre több kutatás tűzte ki céljául az elmélet alátámasztását, vagy éppen cáfolatát.

Az endofenotípus kutatások megfelelő eszközt nyújthatnak a mentális zavarok háttértényezőinek feltárására. Az endofenotípusok olyan örökölhető strukturális vagy funkcionális jellemzői a központi idegrendszernek, melyek konkrét betegségekhez köthetőek, közvetítenek a genotípus és fenotípus között, és függetlenek a páciens aktuális állapotától. Azt, hogy az eseményfüggő potenciálok (EP) és a kognitív működésbeli eltérések SZ és BP esetén megfelelnek-e a fenti kritériumoknak, számos kutatás vizsgálja, ám egyelőre még nem lehet egyértelmű következtetéseket levonni.

Auditoros eseményfüggő potenciálok mint lehetséges endofenotípusok pszichotikus kórképekben

Téziseim gerincét a leggyakrabban vizsgált EP-okkal kapcsolatos eredményeink képezik. Vizsgálatunkba SZ és BP diagnózissal kezelt betegeket vontunk be, még hozzá olyanokat, akiknek volt már életük során pszichotikus epizódjuk (BP+). Az EP a neuronális aktivitást rögzítő elektroencefalogramon (EEG) látható hullámforma, mely a nyugalmi EEG-hez képest pozitív vagy negatív irányba kiemelkedik. Az EP-eket általában polaritásuk és látenciájuk alapján nevezik el. A SZ-ban leggyakrabban vizsgált EP-k kortikális eredetűek, és ingerek feldolgozásának különböző szakaszait tükrözik. Az vizsgálatunkban szereplő EP-k ismertetésére azok látenciája szerint, növekvő sorrendben kerül sor, tehát a korai, inkább automatikus, és a figyelmi folyamatoktól kevésbé függő komponensektől haladva a szelektív figyelmet igénylő, tudatos feldolgozási folyamatokat jelző hullámformák felé.

A P50 hullám az új ingerek automatikus szenzoros szűrésének feleltethető meg. A komponens habituációjának mértékét páros klikk paradigmával vizsgáljuk, amely során az alanyokat általában arra kéri, hogy ne figyeljenek a fejhallgatón keresztül bemutatott, fizikailag teljesen megegyező, egymást 500 milliszekundummal követő hangpárookra. Mivel egészséges személyekben a második hang által kiváltott P50 hullám amplitúdója tipikusan csökken, e paradigmát a feladat szempontjából irreleváns hangingerek korai szenzoros szűrését tükröző indexnek, a „szenzomotoros gátlás vagy kapuzás” egyik elektrofiziológiai markerének tekintik. A habituáció mértékét a két P50 különbségével vagy hányadosával is ki lehet fejezni; utóbbi szélesebb körben elfogadott. A P50 habituáció a legtöbb vizsgálatban kisebb mértékű SZ betegekénél az egészséges kontroll (EK) csoportokhoz képest, és nem függ össze a klinikai tünetek súlyosságával, ami a korai szenzoros szűrés vonás jellegű eltérésére utal. BP esetén is jelen van ez az eltérés, habár általában kisebb mértékű, így lehetséges, hogy a P50 habituáció megváltozása közös jellemzője a két mentális zavarnak.

Általában a P50 habituációval együtt, páros klikk paradigmát alkalmazva vizsgált N100 hullám az akusztikus ingerek regisztrációjának feleltethető meg, minden hanginger kiváltja, és elsősorban a hangok fizikai tulajdonságaira érzékeny. Az N100 esetén szintén megfigyelhető a habituációs hatás. SZ-ban a betegség progrediálásával válik egyre kifejezettebbé a habituáció elégtelensége.

Az Eltérési Negativitás (EN; angolul Mismatch Negativity – MMN) az auditoros diszkrimináció és echoikus memória elektrofiziológiai megfelelője. Az akusztikus környezetben tapasztalt szabályszerűségektől eltérő inger megjelenése váltja ki. E komponens az utóbbi években a predikciós hiba idegrendszeri korrelátumának tekintik. Kísérletes kiváltáshoz ún. passzív kakukktójtás (oddball) paradigmát használnak; SZ-ban leginkább a frekvenciájában (fEN) és hosszában (hEN) eltérő hangok által kiváltott EN-sal kapcsolatban találtak következetesen eltéréseket. A SZ személyek képesek észlelni az eltérést az általuk elővételzett ingerhez képest, de nem tudják felmérni az eltérés nagyságát és annak következményeit. Emiatt a kontextus frissítése nem megfelelő, amit a kisebb EN amplitúdó is tükröz. A fEN amplitúdója csökken a SZ progrediálásával, és ennek hátterében nem a normál öregedési folyamatok állnak. A hEN amplitúdó csökkenése SZ-ban az egyik leginkább alátámasztott adat, így ez a legvalószínűbb endofenotípus jelölt marker. BP esetén nem találtak eltérést EK személyekhez képest. A hEN feltehetően nem általános pszichózis biomarker, de hasznos eszközt nyújthat a rizikó csoportok korai szűrésében.

A P300 olyan, valószínűleg tudatos feldolgozási folyamatokat tükröző EP, ami az aktívan figyelt, a feladat szempontjából fontos ingerek esetén jelentkezik, és feltehetően a munkamemória tartalom kontextus függő frissítésének sikerét tükrözi. A P3b amplitúdóját befolyásolja a feladat nehézsége, látenciája pedig összefügg az ingerértékelés sebességével. A P3b az eddigi eredmények többsége alapján teljesíti az endofenotípus kritériumait SZ esetén. BP csoportok bevonásával végzett vizsgálatok amplitúdó csökkenést és látencianyúlást találtak, még egészséges rokonaiknál is. Ezek alapján feltételezhető, hogy a P3b eltérése közös endofenotípus is lehet SZ-ban és BP-ban, bár vannak arra utaló adatok, hogy a tünetek és a hullámforma jellemzői között van összefüggés.

Viszonylag kevés tanulmány számolt eddig be olyan eredményekről, ahol azonos körülmények között, azonos paradigmákkal vizsgáltak SZ és BP csoportokat. Azért fontosak az ilyen vizsgálatok, mert számos tényező befolyásolhatja az EP-k jellemzőit, pl. az ingerek paraméterei, figyelem, éberség, dohányzás, vagy a gyógyszerek. Az eddigi, némileg ellentmondásos eredmények háttérében többek között az utóbbiak is állhatnak, nem is beszélve a betegcsoportok beválogatási kritériumairól, mivel a minták heterogenitása nagymértékben megnehezítheti az eredmények összehasonlíthatóságát. A legtöbb tanulmány előfeltevése, hogy az auditoros EP-k az ingerfeldolgozás egymást követő és egymással összefüggő szakaszait tükrözik, ami azonban nem bizonyosan alátámasztott, és az is lehetséges, hogy az egyes EP-k különböző észlelési funkcióknak felelnek meg.

Kognitív diszfunkciók mint lehetséges endofenotípusok pszichotikus kórképekben

A kognitív diszfunkciók az ingerfeldolgozási zavarok viselkedéses megnyilvánulásának tekinthetők. Kognitív deficit SZ-ban számos kísérleti módszerrel kimutatható, és a kognitív funkciók generalizált alulműködése írható le számos betegnél. A kognitív zavarok a SZ betegek 40-80%-át érintik, és a kognitív deficit részben már a pszichotikus tünetek manifesztálódása előtt kialakul, illetve még remisszióban is észlelhető. Bipoláris zavarral kezelt betegek esetén sok tanulmány beszámol kognitív diszfunkciókról, de az eredmények nem egyértelműek. Egy nagyobb mintán, azonos módszerekkel végzett kognitív felmérés funkciózavart mutatott ki SZ és BP+ csoportokban egyaránt; a két csoport között a különbséget csupán a diszfunkció mértéke jelentette. Ez az eredmény a pszichózis spektrum elmélet mellett szól. Habár az irodalmi eredmények nem egyértelműek, az biztosan

elmondható, hogy mindkét kórképben van kognitív funkcióromlás, ami kihatással van a betegek életminőségére is.

A kivitelező (végrehajtó) funkciók a kognitív folyamatok koordinálásáért felelősek, szerepük van a cselekvések lehetséges következményeinek modellálásában, a problémamegoldásban, illetve a kevésbé hatékony viselkedések vagy sémák helyzethez illeszkedő változtatásában is. Számos vizsgálati eljárást kifejlesztettek már a kivitelező funkciók hatékonyságának vizsgálatára. Az egyik legelterjedtebb a Wisconsin Kártyaválogatási Feladat (WCST), mely leginkább a váltási funkció vizsgálatára alkalmas. A váltási működést a WCST-tel mérve a vizsgálatok SZ-val élő betegeknél az EK-hoz képest következetesen rosszabb teljesítményről számolnak be. BP+ betegcsoportok esetén a deficit mértéke eltérő az egyes tanulmányokban.

Eddig csupán néhány tanulmány jelent meg az EP-k és a WCST kapcsolatáról, és eredményeik nem egyértelműek. Még sok tényezőt kell tisztázni az EP-kkel kapcsolatban azzal együtt, hogy miként viszonyulnak a klinikai tünetek súlyosságához és a kognitív működéshez. Mindez segíthet tisztázni, hogy a korai neurobiológiai eltérésekből hogyan alakulhatnak ki a kognitív deficitek és klinikai tünetek, aminek révén újabb farmakológiai és terápiás célpontok kerülhetnének kijelölésre.

A vizsgálatok célkitűzései

Az I. tanulmány fókuszában az auditoros EP-k jellegzetességeinek és hasonlóságainak feltárása volt SZ, BP+ és EK csoportokban. A szakirodalom áttekintése alapján azt vártuk, hogy a P50 habituáció és a P3b hullám fog eltérést mutatni mindkét betegcsoportban, míg az N100 habituáció és EN esetében a SZ csoportban számítottunk markánsabb deficitre. Az EP-k jellemzői és a klinikai tünetek súlyossága közötti kapcsolat vizsgálata különösen fontos, mert megkönnyíti annak meghatározását, hogy a tapasztalt eltérések vonás jellegűek-e.

A II. tanulmány a kognitív teljesítmény mentén hasonlította össze SZ, BP+ és EK csoportok tagjait a WCST segítségével. Feltevésünk az volt, hogy a SZ betegek súlyosabb diszfunkciót mutatnak a BP+-hoz képest, míg utóbbiak csak enyhén maradnak el teljesítményükben az EK-tól.

A két vizsgálat mintája részben fedte egymást, így lehetővé vált az EP-k és a WCST mutatók közötti vizsgálat is. Leginkább a P3b és EN korrelációját tartottuk valószínűnek a WCST

pontszámokkal, mivel ez a feladat fokozott figyelmet és a változások folyamatos detektálását követeli meg.

Vizsgálatainkkal szeretnénk volna áthidalni, illetve kiküszöbölni a módszertani és mintavételi heterogenitásból fakadó problémákat, ezért a mérések azonos körülmények között történtek, és csak BP+ pácienseket válogattunk be a SZ csoport mellé.

Módszerek

Résztvevők

Vizsgálatainkban a DSM-IV diagnosztikai kritériumainak megfelelő, kompenzált állapotú betegek vettek részt. Az I. tanulmányba N=20 SZ, N=20 BP+ és N=21 EK résztvevőt vontunk be. A II. tanulmány N=26 SZ, N=24 BP+ és N=21 EK személy adatainak felhasználásával készült el. A mindkét mintában szereplő személyek összetétele a következőképpen alakult: N=17 SZ, N=20 BP+, N=9 EK. A nikotinhasználatot önbevallásos alapon mértük fel. A vizsgálatot megelőző 12 hónapon belül feltárt szerabúzus vagy dependencia kizáró kritérium volt. A betegek az SZTE Pszichiátriai Klinikájának ambulanciáján gondozott populációból kerültek kiválasztásra szóbeli felkéréssel. A végső elemzésben kontrollként szereplő csoport tagjai aktuálisan és a múltban sem szenvedtek semmilyen pszichiátriai betegségben. A megfelelő felvilágosítás után minden résztvevő írásos beleegyezését adta. A vizsgálatot az SZTE Etikai Bizottsága jóváhagyta. A vizsgálatot végző kollégák ismerték a résztvevők klinikai diagnózisát.

Klinikai tünetbecslő eszközök

Az EK csoport jelentkezőivel a Mini International Neuropsychiatric Interview 4.4 strukturált diagnosztikai kérdőív (MINI) és a Strukturált Klinikai Interjú a DSM-IV II-es tengelyén található személyiségzavarok felmérésére (SCID-II) került felvételre a lehetséges mentális zavarok kizárására. Mindkét betegcsoportban felvettük a Positive and Negative Symptoms Scale-t (PANSS), emellett a BP+ csoport esetén a Young Mania Rating Scale (YMRS) és a Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) is rögzítésre került a klinikai tünetek súlyosságának felmérésére.

EEG regisztráció és EP paradigmák

A méréseket egy hangszigetelt szobában végeztük. Három paradigmát alkalmaztunk rögzített sorrendben, a feladatok nehézsége fokozatosan nőtt, így próbáltuk minimalizálni a figyelem szerepét az első két szakaszban. A résztvevők egy napilapot olvastak elterelő ingerként. A hangingerek fejhallgatón keresztül érkeztek, a hangintenzitás minden esetben azonos volt, mivel a résztvevők mindegyike jól hallott az audiometriai vizsgálat szerint.

A P50 és N100 vizsgálatára páros klikk paradigmát alkalmaztunk. A 70 pár klikk-szerű hangot (110 dB, 0.1 ms) 500 ms-os intervallumokkal mutattuk be, a párok között pedig 10-15 másodperc telt el véletlenszerű módon.

Az EN regisztrációjához alkalmazott hangsor 900 sztenderd (1000 Hz, 80 dB, 100 ms), 50 frekvencia deviáns (1500 Hz) és 50 hosszdeviáns (250 ms) szinuszoid hangból állt, amelyeket 9 sztenderd/1 frekvencia deviáns/9 sztenderd/1 hosszdeviáns sorrendben hallottak a személyek.

A P3b paradigmában 60 szinuszoid célinger (1500 Hz, 80 dB, 100 ms) jelent meg véletlenszerűen 240 sztenderd inger (1000 Hz) között, amelyeket meg kellett számolni az alanyoknak. A mérést sikeresnek tekintettük, ha a számolás hibaszázaléka 10% alatt volt. Egy BP+ páciens nem számolt jól, így az ő adatai nem kerültek elemzésre.

A méréseket Nicolet Bravo Multimodality System segítségével rögzítettük. Egy elasztikus sapkába rögzített 19 elektródát használtunk a mérések során, melyeket a nemzetközi 10/20 rendszernek megfelelően helyeztünk el a fejen. A bal szem alá és fölé ragasztott elektródák rögzítették a vertikális szemmozgásokat. A referencia elektróda a bal fülcimpán helyezkedett el, mérés után az összes adatot újra-referenciáltuk a két fülcimpára. Az Fpz elektróda szolgált földként. Az ellenállást 10 kOhm alatt tartottuk. Az adatokat a Brain Vision Analyzer szoftver segítségével elemeztük.

A nyers EEG-t szegmentáltuk, alapvonal korrekció és műtermék szelekció után a megfelelő filtereket alkalmaztuk. Átlagolás után mértük meg az amplitúdó és látencia adatokat manuálisan. A P50 és az N100 esetén csúcstól csúcsig mértük az amplitúdót, majd kiszámoltuk az első ingerre (S1) és a második ingerre (S2) adott hullámok különbségét (S1-S2) és hányadosát (S2/S1) is a habituáció mérőszámaként. Az EN esetén különbség hullámot

generáltunk (deviáns-sztenderd). A P3b a Pz elektródán detektálható legnagyobb hullám a célingert követő 300-500 ms között (az amplitúdót az alapvonaltól mértük).

WCST – a kivitelező funkciók vizsgálata

A WCST manuális, 128 kártyás változatát használtuk. Az itt bemutatott vizsgálatban négy mutatót használtunk a WCST teljesítmény jellemzésére, amelyek a következők: teljesített kategóriák száma (Completed Categories – CC, maximum értéke 6), perszeveratív hibák aránya (Perseverative Error Percentage – PE%), szett-fenntartási hibák, ami a gondolkodási stratégia fenntartásának hiányát jelzi (Failure to Maintain Set - FMS) és konceptuális szintű válaszok aránya (Conceptual Level Response Percentage - CLR%).

Statisztikai elemzés

Adatainkat az SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Armonk, NY: IBM Corp.) 20-as verziójával elemeztük. A szignifikancia szintet minden próba esetében 0.05 értéknél határoztuk meg.

Az I. tanulmányban a nemek és dohányzók (dohányzó vs. nem dohányzó, cigaretta/nap) eloszlását a csoportokban chi-négyzet próbával vizsgáltuk, az életkort és az iskolában töltött évek számát pedig Mann–Whitney teszttel. Az öt vizsgált EP változó esetében kovariancia analízist (ANCOVA) végeztünk, ahol a dohányzás szerepelt kovariánsként. Bonferroni post-hoc tesztekkel vizsgáltuk a P50 és N100 amplitúdók, hányadosok és különbségek közötti csoport különbségeket. Pearson-féle korrelációt számoltunk a klinikai skálák és EP-k közötti összefüggések feltárására.

A II. tanulmányban a Shapiro–Wilk-féle normalitás vizsgálat és az adatok eloszlásának grafikus vizsgálata alapján a demográfiai változók esetében a csoportok közötti eltéréseket egyszempontos varianciaanalízissel, chi-négyzet, Kruskal–Wallis és páronkénti Mann–Whitney próbával elemeztük. A klinikai és kognitív skálákon mutatkozó különbségek kimutatásához Kruskal–Wallis és páronkénti Mann–Whitney próbát alkalmaztunk, a közöttük lévő kapcsolat jellemzéséhez a Spearman-féle rang korrelációt választottuk.

A WCST pontszámok és EP-k közötti korrelációkat a Pearson-féle próbával vizsgáltuk. Az EK csoport esetében a kis elemszámra (N=9) tekintettel az eredményekből csak óvatos következtetéseket szabad levonni.

Eredmények

I. Tanulmány

Demográfiai és klinikai jellemzők

A csoportok demográfiai változói közül csak az iskolai évek száma különbözött, lásd 1. táblázat (HC vs. SZ: $Z=-2.45$; $p=0.016$; BD+ vs. SZ: $Z=-2.58$; $p=0.01$). A PANSS pontszámok a SZ csoportban magasabbak voltak, mint a BP+ csoportban (PANSS-P: $Z=-2.64$; $p=0.008$; PANSS-N: $Z=-3.03$; $p=0.002$; PANSS-T: $Z=-2.44$; $p=0.015$). A YMRS értékei nagyon alacsonyak voltak a BP+ betegeknél, viszont a MADRS alapján enyhe depressziós tünetek írhatóak le csoport szinten. Közülük 11 BP+ páciens teljesen euthym volt (MADRS <7), 5 fő enyhe depressziós tüneteket mutatott (MADRS 7-19) és 4-en közép súlyosakat (MADRS 20-34).

1. táblázat. Az I. tanulmány résztvevőinek demográfiai és klinikai adatai

	Kontrollok (N=21)		Csoportok SZ betegek (N=20)		BP+ betegek (N=20)	
	Átlag	(±SD)	Átlag	(±SD)	Átlag	(±SD)
Életkor	37.33	(±8.76)	39.8	(±9.64)	42.9	(±9.6)
Iskolai évek	13.24	(±2.3)	11.16 ^{*#}	(±2.22)	13.75	(±2.88)
Betegségtartam			13.44	(±8.97)	14.44	(±9.21)
PANSS pozitív			11.78 [#]	(±4.45)	8.6 [#]	(±1.79)
PANSS negatív			16.33 [#]	(±6.35)	10.5 [#]	(±3.85)
PANSS globális			30.39	(±11)	25.25	(±6.9)
PANSS összes			58.50 [#]	(±19.94)	44.35 [#]	(±11.52)
	N		N		N	
Nem (férfi/nő)	11/10		10/10		11/9	
Dohányzók	11		8		11	
Típusos antipszichotikum	-		3		0	
Atípusos antipszichotikum	-		19		8	
Hangulatstabilizá ló	-		2		19	
Antidepresszáns	-		5		9	
Benzodiazepin	-		13		6	

Jegyzet: A * szignifikáns ($p<0.05$) különbséget jelez az EK-hoz képest, míg a [#] szignifikáns ($p<0.05$) eltérést jelez a másik betegcsoporthoz képest.

Az EP-k jellemzői

Az összes EP érték átlaga és szórása (SD) a 2. táblázatban látható. A dohányzással egyik elemzés sem mutatott ki interakciót. A P50 habituáció egyik értéke sem különbözött a csoportok között az alkalmazott filtertől függetlenül. Az N100 különbsége eltért a SZ és EK csoportok között ($p=0.048$), a többi mutatóban nem volt különbség a csoportok között.

A SZ betegek hEN amplitúdója szignifikánsan kisebb volt, mint az EK csoporté ($F_{1,36}=6.281$; $p=0.017$), látenciája pedig rövidebb az EK-hoz ($F_{1,36}=4.349$; $p=0.044$) és BP+ csoporthoz ($F_{1,34}=9.364$; $p=0.004$) viszonyítva. A P3b amplitúdó kisebb volt a SZ csoportban, mint az EK csoporté ($F_{1,36}=6.441$; $p=0.016$) és a BP+ betegeké ($F_{1,34}=7.334$; $p=0.011$).

2. táblázat. Az I. tanulmányban kapott eseményfüggő potenciál (EP) értékek

	Csoportok		
	Kontrollok (N=21)	SZ betegek (N=20)	BP+ betegek (N=20)
Amplitúdók (μV), látenciák (ms) és habituáció (%)	Átlag ($\pm\text{SD}$)	Átlag ($\pm\text{SD}$)	Átlag ($\pm\text{SD}$)
P50 S1 amplitúdó Cz-n	3.64 (± 2.83)	3.29 (± 3.79)	2.66 (± 1.94)
P50 S2 amplitúdó Cz-n	1.93 (± 1.73)	1.93 (± 2.14)	1.24 (± 0.87)
P50 különbség	1.72 (± 1.99)	1.36 (± 2.59)	1.28 (± 2.07)
P50 hányados	0.72 (± 0.64)	0.75 (± 0.71)	1.2 (± 2.56)
N100 S1 amplitúdó Cz-n	-10.13 (± 6.17)	-4.73 (± 3.26)	-8.08 (± 6.87)
N100 S2 amplitúdó Cz-n	-3.76 (± 2.65)	-2.09 (± 2.74)	-3.84 (± 2.69)
N100 különbség	-6.38 (± 5.16)	-2.63* (± 3.81)	-4.24 (± 5.35)
N100 ratio	0.58 (± 0.84)	0.42 (± 0.84)	0.49 (± 0.63)
hEN amplitúdó Cz-n	6.94 (± 3.04)	4.74* (± 2.44)	4.1 (± 4.12)
hEN látencia Cz-n	246.93 (± 31.82)	225.49*# (± 22.48)	245.73 (± 26.29)
fEN amplitúdó Cz-n	4.41 (± 2.96)	4.11 (± 2.86)	4.09 (± 3.28)
fEN látencia Cz-n	163.88 (± 18.5)	157.67 (± 25.97)	186.99*# (± 18.95)
P3b amplitúdó Pz-n	9.26 (± 6.49)	4.87*# (± 2.74)	9.9 (± 7.11)
P3b látencia Pz-n	380.86 (± 26.72)	374.9 (± 24.97)	386.1 (± 20.99)

Jegyzet: A * szignifikáns ($p<0.05$) különbséget jelez az EK-hoz képest, míg a # szignifikáns ($p<0.05$) eltérést jelez a másik betegcsoporthoz képest.

II. Tanulmány

Demográfiai és klinikai jellemzők

A SZ, BP+ és kontroll csoport nem különbözött a vizsgált szocio-demográfiai változók mentén, bár az életkor tendencia szinten eltér (3. táblázat). A két betegcsoportot vizsgálva a PANSS értékek közül csak a negatív és az összesített tünet pontszámában találtunk különbséget, a SZ betegek súlyosabb tüneteket mutatnak (4. táblázat).

3. táblázat. A II. tanulmány résztvevőinek demográfiai adatai

	Csoportok						F	p
	Kontrollok (N=21)		SZ betegek (N=26)		BP+ betegek (N=24)			
	Átlag	(±SD)	Átlag	(±SD)	Átlag	(±SD)	χ^2	p
Életkor	35.33	(±10.06)	35.81	(±10.4)	41.75	(±9.35)	3.05	0.054
IQ	112.33	(±10.71)	109.35	(±11.49)	113.13	(±10.19)	0.78	0.46
Iskolai évek	12.57	(±2.4)	11.5	(±2.05)	13.38	(±2.36)	4.96	0.08
Nem	N	(%)	N	(%)	N	(%)	0.6	0.74
Férfi	10	(47.6%)	13	(50%)	16	(66.7%)		
Nő	11	(52.4%)	13	(50%)	8	(33.3%)		
Életkor a betegség kezdete			Átlag	(±SD)	Átlag	(±SD)	Z	p
			25.62	(±6.09)	31.22	(±10.41)	-1.7	0.09

Kivitelező funkciók

A három csoportot összehasonlítva szignifikáns eltérések mutatkoztak a WCST eredményeikben a PE%, CLR% és a CC tekintetében (4. táblázat). A PE% ($Z=-2.76$, $p=0.006$) a SZ betegek esetében magasabb volt, a CLR% ($Z=-3.05$, $p=0.002$) és a CC ($Z=-3.46$, $p=0.001$) értékek alacsonyabbak voltak, mint az egészséges csoportnál tapasztaltak. A SZ és BP+ csoportok összehasonlítása alapján a CLR% ($Z=-2.12$, $p=0.034$) és a CC ($Z=-2$, $p=0.045$) értékek a SZ csoport esetében szignifikánsan alacsonyabbak voltak. A BP+ csoport nem különbözött a WCST egyik mutatója mentén sem a kontroll személyektől.

4. táblázat. A II. tanulmány csoportjainak klinikai jellemzői és WCST teljesítménye

	Csoportok						Z	p
	Kontrollok (N=21)		SZ betegek (N=26)		BP+ betegek (N=24)			
	Átlag	(±SD)	Átlag	(±SD)	Átlag	(±SD)		
PANNS								
Pozitív			10.48	(±4.1)	8.38	(±1.31)	-1.44	0.15
Negatív			15.6 [#]	(±6.42)	10.38	(±3.92)	-3.27	<0.001
Globális			28.88	(±10.42)	23.75	(±6.05)	-1.69	0.09
Összes			54.48 [#]	(±19.31)	42.5	(±9.95)	-2.38	0.02
YMRS					1.43	(±1.78)		
MADRS					8.26	(±10.73)		
WCST							χ^2	p
PE%	13.62	(±9.76)	24.65 [*]	(±18.3)	17.21	(±10.96)	6.82	0.03
CLR%	69.33	(±21.96)	45.15 ^{*#}	(±25.44)	60.58	(±26.68)	9.59	0.01
CC	5.24	(±1.58)	3.15 ^{*#}	(±2.15)	4.33	(±1.99)	13.02	0.001
FMS	1.76	(±4.37)	0.96	(±1.34)	0.79	(±1.18)	0.23	0.89

Jegyzet: A * szignifikáns ($p < 0.05$) különbséget jelez az EK-hoz képest, míg a [#] szignifikáns ($p < 0.05$) eltérést jelez a másik betegcsoporthoz képest.

Korrelációs elemzések

A SZ csoportban csak a P3b látenciája és a PANSS pozitív alskálája korrelált ($r=0.469$, $p=0.05$). A BP+ betegek esetén a P3b látencia korrelált a pozitív ($r=0.558$, $p=0.02$) és a negatív ($r=0.520$, $p=0.032$) tüneteket mérő PANSS skálákkal is, míg a P3b amplitúdó csak a pozitív tünet skálával állt kapcsolatban ($r=-0.506$, $p=0.038$). A BP+ csoportban számos korreláció állt fel a P50 habituáció mutatói és a PANSS alskálái között: pozitív tünetek és S1 P50 amplitúdó ($r=-0.582$, $p=0.014$), P50 hányados ($r=0.579$, $p=0.015$) és P50 különbség ($r=-0.509$, $p=0.037$); globális skála és P50 hányados ($r=0.540$, $p=0.025$); PANSS összesített pontszám és S1 P50 amplitúdó ($r=-0.482$, $p=0.05$), illetve P50 hányados ($r=0.521$, $p=0.025$). A YMRS pontszám a BP+ csoportban korrelált a P50 hányadossal ($r=0.560$, $p=0.013$).

A PANSS értékei egyik WCST pontszámmal sem mutattak korrelációt a SZ csoport esetében. A MADRS esetében pozitív kapcsolatot tapasztaltunk a CLR%-kal ($r=0.36$, $p=0.047$), a negatív tünetek ($r=0.55$, $p=0.003$), az általános tünetek ($r=0.82$, $p < 0.001$) valamint az összesített tünetek pontszámával ($r=0.73$, $p < 0.001$). A MADRS pontszám negatív kapcsolatban volt a PE%-kal ($r=-0.36$, $p=0.047$).

A SZ csoportban az FMS korrelált az N100 hányadossal ($r=0.634$, $p=0.006$). A BP+ csoportban a WCST mutatók egyike sem állt kapcsolatban az EP-k jellemzőivel.

Diszkusszió

Vizsgálataink alapfeltevése az volt, hogy a SZ és BP+ hasonló fenomenológiája mögött részben közös neurális és kognitív eltérések állnak, de eredményeink nem mutattak ilyen jellegű átfedést. Eddigi kutatásaink alapján a pszichózis spektrum funkcionális folytonossága – a spektrum e két szegmense között – nem volt megerősíthető.

A megtartott P50 habituáció váratlan eredmény a SZ csoportban, ezért bővebb magyarázatra szorul. A P50 habituációt javíthatják a központi idegrendszerre ható szerek, leginkább a klozapin és a nikotin kapcsán állnak rendelkezésre ilyen jellegű adatok. A vizsgálatban szereplő 3 csoportban a dohányzók eloszlása nem tért el szignifikánsan, így nem valószínű, hogy a nikotin normalizálta a SZ betegek P50 értékeit. A SZ csoport 95%-a és a BP+ betegek 40%-a szedett atípusos antipszichotikumot, de ők hatóanyag szempontjából nem képeztek egységes alcsoportot, és más jellegű pszichofarmakonokat (hangulatstabilizálók, benzodiazepinek) is szedtek. A heterogén gyógyszerelés nem tette lehetővé a medikáció EP-kre gyakorolt hatásainak pontos vizsgálatát, így ennek felderítése további elemzéseket kíván.

A P50 habituáció mértéke erős korrelációt mutatott a BP+ betegcsoport pozitív, negatív és mániiform tüneteinek erősségével. Az első klikk által kiváltott P50 hullám amplitúdója kisebb a súlyosabb tüneteket mutató pácienseknél, ami hatással lehet a habituáció hatékonyságára is. Az okság irányának megállapításához longitudinális vizsgálat lenne szükséges.

Az N100 habituáció csökkenése megfelel az irodalmi adatok alapján vártnak, bár csak a két N100 hullám különbsége tért el a SZ csoportban az EK-hoz viszonyítva. A két klikk által kiváltott N100 amplitúdója nem tért el szignifikánsan a csoportokban, ami felhívja a figyelmet arra, hogy az N100 generálása és habituációja eltérő neurális folyamatok következménye.

A SZ csoport átlagolt fEN hulláma hasonló volt az EK-hoz, a hEN amplitúdójuk viszont kisebb. A mi kutatócsoportunk számolt be elsőként rövidebb hEN látenciáról SZ-ban. A látencia általában a feldolgozás sebességét mutatja, és a hosszdeviáns hangok felismerése könnyebb, de az tisztázatlan, hogy milyen folyamatok játszhatnak közre abban, hogy a SZ csoport idegrendszere gyorsabban reagált rájuk, mint az EK személyeké. A BP+ és az EK

csoport egyedül az fEN látenciájában tért el az EN mérőszámok közül. Ennek háttérében a meglassultabb szenzoros feldolgozás állhat.

A P3b amplitúdó csökkenés SZ betegeknél megfelel az irodalmi adatoknak, bár a látencia nem tért el. A látencianyúlás korrelál a betegség tartammal, nagyjából 20 év után válik markánsná ez az összefüggés. A vizsgált SZ csoport átlagos betegség hossza a mintánkban 13.44 év volt, ami részben magyarázza a megtartott látenciahosszt. A BP+ betegek P3b értékei nem tértek el az EK csoporttól, aminek oka az lehet, hogy remisszióban voltak, mivel a klinikai tünetek erőssége korrelál a P3b jellemzőivel. A pozitív tünetek súlyossága korrelált a P3b amplitúdó csökkenésével a vizsgálatunkba bevont BP+ betegeknél, és a látencia hosszával mindkét betegcsoportban. Eredményeink alapján a P3b eltérései együtt járnak a pozitív tünetek erősségével pszichotikus zavarokban, emiatt nem valószínű, hogy a P3b pszichózis biomarkernek tekinthető.

A II. tanulmány eredményei alapján a BP+ csoport tagjai nem különülnek el az EK csoporttól, a SZ betegek viszont az FMS kivételével minden mutató alapján rosszabbul teljesítettek náluk, ami jelzi a kifejezett kognitív deficitet, főként a váltási funkciók terén. A BP+ csoport depresszív tünetei a jobb teljesítményt jelző CLR%-kal álltak pozitív korrelációban, amit viszonylag nehéz értelmezni. Egy lehetséges magyarázat, hogy a betegek nagy része enyhébb depresszív tüneteket mutatott a vizsgálat idején, ami kissé meglassult gondolkodási tempót eredményezhet. Ez esetleg átgondoltabb, megfontoltabb válaszadási stratégiában nyilvánulhat meg, és így jobb teljesítményben. Részletesebb vizsgálatokkal a spekulációnál pontosabb magyarázatokra juthatunk majd.

Eredményeink szerint a WCST és az EP-k mutatói között nincs szoros korrelációs kapcsolat. A kevésbé hatékony N100 habituáció és az FMS kapcsolata a SZ csoportban arra utal, hogy a hibás szenzoros regisztráció miatt fontos kulcsingerek kerülhetik el a személyek figyelmét, és így nem megfelelő megoldási stratégiákat választhatnak. Meglepő módon a P3b és a WCST mutatói között nem találtunk korrelációt.

Főbb eredmények röviden

A SZ csoport intakt P50 habituációja szokatlan eredmény; háttérben állhat mintavételi heterogenitás vagy gyógyszeres hatás is. Ez az eredményünk nem támasztja alá azt, hogy a P50 SZ endofenotípus lenne.

A P50 és N100 hullámok eltérő károsodása arra mutat rá, hogy a szenzoros ingerek feldolgozásában, szűrésében – „kapuzásban” – betöltött hasonló funkciójuk ellenére eltérő idegrendszeri folyamatok eredményei. Ennek megfelelően SZ-ban is eltérően érintettek, ami többrétű kóros működést sejtet a betegség és a tünetek háttérében.

Tanulmányunk számolt be elsőként látenciarövidülésről az fMMN esetében SZ betegeknél, aminek tisztázása további vizsgálatokat igényel.

Eredményeink alapján nincs átfedés a SZ és BP+ betegeknél kimutatható EP eltérésekben, így nem szolgáltatott bizonyítékot a pszichózis spektrum elmélet mellett. A két kórkép valószínűleg eltérő auditoros ingerfeldolgozási diszfunkciókkal jár.

A két betegcsoport kognitív teljesítménymintázata szintén eltért; a SZ csoport rosszabb váltási funkcióval rendelkezett.

A SZ és BP+ csoport klinikai tünetei és végrehajtó funkció zavarai eltérő módon korreláltak az EP mutatókkal, ami alapján feltételezhető, hogy az ingerfeldolgozás, kogníció és klinikai tünetek más folyamatok által szenvednek kárt a két kórképben.

A fentebb bemutatott eredmények alapján a WCST és a vizsgált, szenzoros kapuzást tükröző EP-k jól mutatják a SZ csoport diszfunkcióit, és alkalmasak lehetnek a SZ és BP+ betegek közötti különbségtételre is. Ezt jól lehetne hasznosítani a veszélyeztetett csoportok korai szűrésében.

Eddigi eredményeink nem támasztják alá a pszichózis spektrum elméletet, mivel nem volt számottevő átfedés a SZ és BP+ betegek teljesítményében, diszfunkcióiban. Elképzelhető, hogy a számos pszichózisra hajlamosító gén közül egyesek a neurokognitív zavarok kialakulásában játszanak szerepet, mások az emocionális szabályozás eltéréseiben, és ezek összjátéka határozza meg a klinikai tünetek domináns jellegét, így elkülönítve a klinikai szindrómákat.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném kifejezni hálámat témavezetőimnek. Dr. Janka Zoltán professzor munkám során végig feltétel nélkül támogattott, Dr. Szendi István egyetemi docens pedig egyenrangú partnerként bevont átfogó kutatásaiba, melyek az itt bemutatott téziseket inspirálták. Dr. Csifcsák Gábor tanított meg az EEG módszertanára, és számtalan jó tanáccsal látott el. Andó Bálint az évek során rendületlen baráti és szakmai támaszt nyújtott, Dr. Nagy Ádám pedig biztosította a megfelelő morális légkört. Drótos Gergely segített kiigazodni a statisztika útvesztőjében, és közben a barátom is tudott maradni. Dr. Álmos Péter Zoltán építő kritikái nélkül ma nem tartanék ott, ahol. Köszönettel tartozom Dr. Kálmán János professzornak, hogy teret és időt biztosított munkám elvégzésére. Köszönöm minden résztvevő páciensnek, kollégának és hallgatónak, illetve a TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0005 projektnek, hogy lehetővé tették a kutatások elkészültét. És végül, de nem utolsó sorban köszönöm a barátaimnak és Édesanyámnak, hogy biztattak és hittek bennem.

A TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK:

- I. Domján N, Csifcsák G, Drótos G, Janka Z, Szendi I. Different patterns of auditory information processing deficits in chronic schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Schizophr Res.* 2012;139(1-3):253-259. doi:10.1016/j.schres.2012.06.002. IF: 4.43
- II. Domján N, Greminger N, Drótos G, Janka Z, Szendi I. A munkamemória váltási funkciója pszichotikus kórképekben. *Ideggyogy Sz.* 2015;68(3-4):121-126. IF: 0.386
- III. Domján N, Csifcsák G, Janka Z. Eseményfüggő potenciál eltérések és klinikai tünetek összefüggései szkizofréniában. *Ideggyogy Sz. Közlésre elfogadva*

Cumulative impact factor: 4.816

A TÉZISHEZ KÖZVETLENÜL KAPCSOLÓDÓ ABSZTRAKTOK:

- I. Domján N, Csifcsák G, Szendi I, Janka Z. Electrophysiological measures in schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 19; Suppl. 3, pp. 509-510, 2009. 22nd ECNP Congress, Istanbul, 2009.
doi:10.1016/S0924-977X(09)70806-5

- II. Domján N, Csifcsák G, Szendi I, Janka Z. Mismatch negativity and executive functions in schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 20; Suppl. 1, pp. 91-92, 2010. ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe, Nice, 2010. doi:10.1016/S0924-977X(10)70104-8
- III. Domján N, Csifcsák G, Szendi I, Janka Z. Electrophysiological measures and clinical scales in schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 20; Suppl. 3, p. S447, 2010. 23rd ECNP Congress, Amsterdam, 2010. doi:10.1016/S0924-977X(10)70653-2
- IV. Domján N, Drótos G, Szendi I, Janka Z. Bipoláris és szkizofréniás betegek kognitív teljesítménymintázata. *Psychiatr Hung.* 25; Suppl., 28-29.o., 2010. Magyar Pszichiátriai Társaság XVI. Vándorgyűlése, Sopron, 2011.
- V. Domján N, Drótos G, Szendi I, Janka Z. Different patterns of cognitive functioning and their connection with clinical symptom severity in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Eur Psychiat.* 26; Suppl. 1, p. 415, 2011. 19th European Congress of Psychiatry, Vienna, 2011. doi:10.1016/S0924-9338(11)72123-X
- VI. Domján N, Drótos G, Szendi I, Janka Z. Auditoros kiváltott potenciálok és a klinikai tünetek összefüggése szkizofréniában és bipoláris zavarban, *Psychiatr Hung.* 26; Suppl., 35.o., 2011. Magyar Pszichiátriai Társaság XVII. Vándorgyűlése, Debrecen, 2012.
- VII. Domján N, Drótos G, Szendi I, Janka Z. Cognitive functioning in psychosis spectrum. *Eur Psychiat.* 27; Suppl. 1, 2012. 20th European Congress of Psychiatry, Prague, 2012. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338\(12\)74527-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(12)74527-3)