

**Vizuális asszociatív tanulási képességek vizsgálata  
kényszerbetegséggel vagy Tourette-szindrómával élő  
gyermekekben**

PhD tézis

**Dr. Pertich Ákos**

Élettani Intézet

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Szegedi Tudományegyetem, Szeged

2023

## Bevezetés

---

### Tanulás és memória

A tanulás és a memória az idegrendszer két olyan alapvető funkciója, ami nélkülözhetetlen az emberek és állatok megfelelő működéséhez és túléléséhez.

A tanulás a tudás megszerzésének következtében történő viselkedésváltozást jelenti, ami kategóriákra osztható a bemeneti modalitások (pl. szomatoszenzoros, auditoros, vizuális) alapján. A memória azon folyamatok összessége, amelyek a tudás megszerzéséhez, tárolásához, megszilárdulásához és visszaidézéséhez járulnak hozzá. A tanulás az a folyamat, ami lehetővé teszi a memória kialakulását, ilyen értelemben analóg a tárolási folyamattal.

### A memória felosztása

Az 1968-ban Atkinson és Shriffin által javasolt modell szerint a memória három különböző, de egymással szoros kapcsolatban álló rendszerre osztható, ezek: a szenzoros regiszter, a rövid, valamint a hosszútávú tárolók. A szenzoros regiszter a különböző forrásokból származó bejövő információkat csak rövid ideig (kb. 1 másodperc) tárolja, mielőtt az információ elveszne. A rövid távú memória (munkamemóriaként is ismert) a regiszter és a hosszú távú tároló közé iktatott rendszer, így mindkettőből kap információkat, amelyeket átmenetileg megőriz vagy átalakít. Az itt tárolt információ is teljes egészében elvész, bár ehhez hosszabb idő (kb. 30 másodperc) szükséges. A fenti moduláris modellt azóta egy összetettebbre cseréltük, mert egy új elem, egy ún. központi végrehajtó rendszer került bele, ami a passzív (ahol az információ annak lecseréléséig vagy kikopásáig tárolódik) és aktív (ami lehetővé teszi az információ frissítéséhez vagy megújításához szükséges módosításokat) tárolókkal is kapcsolatban áll. Ezen rendszer elemei a neocortex számos különböző részén található, de a prefrontális kéreg, azon belül is a

ventro- és dorsolateralis prefrontalis kéregrészek kiemelt jelentőségűek.

Végezetül, a hosszú távú memória egy többnyire állandó tároló, ahol az idegrendszer egy korábbi állapotának ismerete azután is tárolódik, hogy a kérdéses információ akár hosszabb ideje nincs tudatos használatban. Az itt tárolt információk a rövid távú memóriából érkeznek. Magát a hosszú távú memóriát pedig két további rendszerre lehet osztani az információ felidézésének tudatossága alapján: az explicit és implicit memóriára.

### **Explicit memória**

Az explicit (vagy deklaratív) memória az a rendszer, ami lehetővé teszi a korábban eltárolt információk tudatos felidézését. Két további alrendszerre osztható: epizódikus és szemantikus memóriára. Előbbi funkciója a személyes emlékek (tehát a saját életünkre vonatkozó információk, ún. önéletrajzi emlékezet), míg utóbbié a tények (tehát általános ismeretek a világról, úgy mint szavak vagy fogalmak) tárolása és felidézése. Az explicit emlékezet homogénnek tekinthető mind szerkezetében, mind funkciójában. A medialis temporalis lebeny körül helyezkedik el, főbb struktúrái a hippocampus és a környező agykérgi részek.

### **Implicit memória**

Az implicit (vagy nondeklaratív) memóriában tárolt információkat leginkább teljesítménnyel és nem tudatos felidézéssel lehet kifejezni, mivel az ezen rendszeren keresztül tárolt tudás képességeket és folyamatokat (pl. biciklizés) foglal magába. Emiatt az implicit rendszert egyesek az érzékelésen alapuló motoros rendszerek tapasztalatszerzés általi finomhangolásának is tekintik. Anatómiailag kiterjedt és széles funkcionális palettát foglal magába.

## **Egyenértékűség tanulásról általánosságban**

A szerzett egyenértékűség (angol nyelven acquired equivalence: AE) egy olyan tanulási paradigma, ami az explicit és implicit tanulási funkciókat is próbára teszi, mivel korábban egymással össze nem függő dolgok között kell kapcsolatokat építeni. Az említett tanulási formában általánosítás történik két különböző inger között (ún. előzményi változók), amelyek korábban azonos kimenetelhez (ún. következményi változó) társultak. Egyszerűbben ez azt jelenti, hogy a résztvevők megtanulják, hogy két (vagy több) inger ugyanahhoz a válaszhoz vagy következményhez társul, így ebben az értelemben egyenértékűek.

## **Az AE-ben résztvevő agyi területek**

### *Medialis Temporalis Lebeny*

A hosszú távú memória kiemelkedő fontosságú része a medialis temporalis lebeny (MTL), amely a hippocampusból és a környező kérgi régiókból áll, úgy mint: parahippocampalis, perirhinalis és entorhinalis kéreg. A hippocampusban levő hálózat nélkülözhetetlen szerepe az explicit és térbeli információk tárolásában és előhívásában jól ismert. Ez a képlet mindenféle szenzoros információt feldolgoz, beleértve a vizualisat is, ezért vélhetően fontos szerepe van a vizuálisan irányított tanulásban.

A deklaratív emlékezettel kapcsolatba hozható egyéb agyterületek között megtaláljuk a medialis thalamust, az alsó temporalis, valamint a prefrontalis kéregrészeket.

### *Törzsdúcok (Bazális Ganglionok)*

A törzsdúcok egymással kapcsolatban álló kéreg alatti magcsoportok, amelyek közé a nucleus caudatus (CN), a globus pallidus belső és külső (GPi és GPe) részei, a substantia nigra (SN) hálózatos (SNr) és tömör (SNc) állománya, valamint a subthalamicus mag (STN) tartoznak. A törzsdúcok főbb funkcióikat kéreg – törzsdúc – thalamus – kéreg hurokpályákon át fejtik ki, habár kéreg alatti eredetű hurokpályák is azonosításra kerültek már. Ezek a magok vagy közvetlenül a

thalamusba, középgagyba, agytörzsbe projiciálnak vagy közvetetten, a thalamuson keresztül kérgi és limbikus régiókba, ahonnan az egész bazális ganglion rendszer fő bemeneti információja származik.

Funkcionális szempontból a törzsdúcok elkülönült köröket alkotnak a különféle feladatok végrehajtására. Habár párhuzamosan szerveződnek, a hurokpályákat inkább folytonosnak érdemes tekinteni, semmint szigorúan elhatárolt alegységeknek. A motoros körök a vázizmok tevékenységének koncentrált kiválasztásában, míg az oculomotors körök a szakkadikus szemmozgások szabályozásában játszanak fontos szerepet. A dorsolateralis prefrontalis kör közvetlenül köti össze a prefrontalis kérget és CN dorsolateralis részét. A lateralis orbitofrontalis kör az auditoros és vizuális asszociációs területekről indul és a CN ventromedialis részébe projiciál. Az elülső cingularis kör a limbikus képleteket (entorhinalis és perirhinalis kéregrészek, hippocampus, amygdala) köti össze a ventralis striatummal. Az utóbbi három kör különböző procedurális tanulási funkciókban játszik szerepet. A törzsdúcok jutalmazási mechanizmusokban játszott szerepe is leírásra került a SN – striatum dopaminerg kapcsolatain, valamint a ventrális tegmentalis area (VTA) – hippocampus kapcsolaton keresztül.

### **Kényszerbetegség és tanulási képességek**

A kényszerbetegség (obsessive compulsive disorder: OCD) mind a felnőttek, mind a gyermekek és serdülők kb. 2-3%-át érinti, így a gyakoribb pszichiátriai rendellenességek egyike. Eredményeként különböző kényszerképzetek alakulhatnak ki, melyek csökkentésére vagy megszüntetésére kényszeres viselkedés jelentkezhet. Sajnos az OCD pontos kialakulása még ismeretlen, de tudomásunk van számos változásról, mely az állapottal jár. Egészséges kontrollokhoz hasonlítva különböző neurobiológiai abnormalitások mutatkoznak, melyek mind morfológiai, mind funkcionális eltéréseket eredményeznek. Kényszerbetegek struktúrális és funkcionális képalkotó vizsgálatai során az átlagosnál nagyobb aktivitás mutatkozott a limbikus és frontális asszociációs kérgi területeken, valamint a velük kapcsolatban

lévő mélyagyi struktúrákban, mint a törzsdúcok. Ez arra enged következtetni, hogy a kéreg – törzsdúc – kéreg közti hurokpályák szerepe jelentős az állapot kialakulásában. Az emlékezetet és a tanulási funkciókat tekintve viszont messze nem egységesek a fent említett tanulmányok. Mind a szóbeli, mind a nonverbális funkciókban mutatkoztak eltérések egyesek szerint, míg mások szerint ezek nem voltak érintettek. Tudomásunk szerint viszont nincs információ a kényszerbeteg gyermekek nonverbális szerzett egyenértékűség tanulásáról és az ehhez kapcsolódó memória folyamatokról. Mivel az OCD főként a kéreg – törzsdúc hurokpályák diszfunkciójához köthető, ezért úgy véltük, hogy a szerzett egyenértékűség tanulást vizsgáló teszünk betanulási szakasza mutathat eltéréseket.

### **Tourette-szindróma és tanulási képességek**

A Tourette-szindróma (TS) egy 18 éves kor előtt jelentkező és az iskolás korú gyermekek 1%-át érintő rendellenesség. A pontos kialakulása mindmáig tisztázatlan, de több eltérés is ismert, amely szerepet játszhat benne. A leggyakoribb tünetei a motoros és vokális tic-ek, amelyek sok betegben jelentősen enyhülnek fiatal felnőtt korra. A primer tünetek mellett a tiszta TS enyhe kognitív funkció változásokkal is jár, amely főként végrehajtó funkciókat érint (mint pl. a folyékony beszéd, munkamemória és Stroop hatás), amelyek felnőtt korban is megmaradnak, illetve egyebeket, melyek az életkor előrehaladtával elmúlnak (pl. eltérések, amiket a Wisconsin Kártyaválogatás Teszt mutat ki). A TS tünetei főként a törzsdúcok és a kapcsolódó frontális lebenyi területek funkciózavarához köthetők. A funkcionális változások mellett csökkent nucleus caudatus térfogatot, prefrontális hypertrophia-t és egyéb strukturális eltéréseket is leírtak TS-ban.

A frontális kéreg és a törzsdúcok közti kapcsolat a frontostriális körök révén jelentősen gyengébb TS-ban. Ez a frontostriális rendszer felelős motoros és számos kognitív funkcióért. Kognitív funkciók jelentős romlása ritkán kerül leírásra tiszta TS-ban és a károsodás mértéke

gyakran a tic-ek súlyosságának szintjétől függ. A legtöbb hiányosságot TS-ban annak leggyakoribb kísérőbetegsége, a figyelemzavar és hiperaktivitás (ADHD) rendellenesség esetén mutattak ki. Korábbi információk arra utalnak, hogy a kognitív funkciók legtöbb változása együttesen jelen levő TS és ADHD esetén mutatkozik. Ezen eredmények azt mutatják, hogy a TS-ban és ADHD-ban szenvedő betegek kognitív teljesítménye jobban hasonlít az ADHD-s betegekére, mint a csak TS-s betegekére. Érdekes módon, a procedurális tanulás egyik fajtája, az implicit valószínűsége alapuló sorozat tanulás vagy nem volt érintett TS-ban, vagy jobb teljesítményt is nyújtottak benne a TS páciensek. Az említett tanulási funkciók, csak úgy, mint az asszociációs tanulás, frontostriális körökhöz köthetők, amelyet tudomásunk szerint eddig TS-ban nem vizsgáltak.

## Célkitűzések

---

A tanulmányok elsődleges célkitűzése az volt, hogy megvizsgálja a törzsdúcokhoz és a hippocampushoz köthető asszociatív tanulási funkciókat kényszerbetegséggel vagy Tourette-szindrómával élő gyermekekben. Erre a célra egy egyszerű, non-invazív pszichofizikai tesztet használtunk, amely a szóban forgó struktúrákhoz köthető funkciókat méri fel. Szándékunk volt megvizsgálni, hogy ezen állapotok valamelyike okoz-e eltérést a tanulási funkcióhoz kapcsolt teljesítményben, illetett kontrollcsoportokhoz hasonlítva.

Tanulmányaink konkrét céljai az alábbiak voltak:

Kényszerbeteg gyermekek vizuális asszociatív tanulási teljesítményének vizsgálata és összehasonlítása illetett, egészséges kontroll csoporttal.

Tourette-szindrómás gyermekek vizuális asszociatív tanulási teljesítményének vizsgálata és összehasonlítása illetett, egészséges kontroll csoporttal.

### Résztvevők

A vizuális asszociatív tanulási képességeket vizsgáló feladatban három különböző csoport gyermek vett részt: kényszerbetegséggel vagy TS-val diagnosztizáltak, valamint egészséges kontrollok. Minden résztvevő gyermeket és szüleit tájékoztattuk a tanulmány háttéréről, céljairól, valamint a szükséges beavatkozásokról. Minden résztvevő és szülei aláírtak egy tájékozott beleegyezésen alapuló nyilatkozatot. A tanulmány protokollja minden tekintetben megfelelt a Helsink-i deklaráció alapelveinek és az Emberi Erőforrások Minisztériuma jóvá hagyta azt (11818-6/2017/EÜIG). A kontroll csoport tagjait saját, nagyobb adatbázisunkból válogattuk és illesztettük a vizsgált csoportok tagjaihoz, melyet korábban helyi iskolák (Szeged, Csongrád-Csanád megye) tanulóit vizsgálva állítottunk össze; tagjai minden esetben mentesek voltak ismert pszichiátriai, neurológiai, idegrendszeri fejlődési, fülészeti vagy szemészeti rendellenességektől. A tanulmányok összes résztvevője a kaukázusi rasszhoz tartozott.

### Kényszerbeteg csoport

Az elvégzett kísérletben 31 társbetegségek nélküli kényszerbeteg gyermek vett részt ( $n_{\text{fiú}} = 18$ ), életkoruk 7.5 – 17.5 (átlag  $12.63 \pm 2.72$ ). Minden résztvevő szemészeti, fül-, neurológiai és pszichiátriai problémáktól mentes volt a kényszerbetegséget leszámítva. A 31 gyermekből 16-ot kezeltek gyógyszeresen a vizsgálat időpontjában (gyógyszert kapó), míg 15 gyermek nem kapott gyógyszert az adott időpontban és azt megelőzően (gyógyszert nem kapó).

Egészséges gyermekek adatait tartalmazó adatbázisunkból 31 kontroll személyt ( $n_{\text{fiú}} = 18$ ; átlag életkor  $12.63 \pm 2.73$  év; terjedelem 7.5 – 17.5



év) válogattunk ki, akiket egyesével nem életkor és intelligencia szint alapján társítottunk a kényszerbeteg csoport tagjaihoz.

## **TS csoport**

Összesen 46 TS gyermek vett részt a vizsgálatban ( $n_{\text{fiú}} = 32$ , átlag életkor:  $11.64 \pm 2.38$  év, terjedelem: 8-17 év). 21 gyermek rendelkezett TS diagnózissal, egyéb neurológiai vagy pszichiátriai társbetegségek nélkül (TS); 15 a TS mellett ADHD-ben is szenvedett (TS + ADHD); 10-et pedig a Tourette-szindrómán kívül valamilyen egyéb társbetegséggel (kényszerbetegség vagy autizmus spektrum zavar [ASD]) is diagnosztizáltak (TS + OCD/ASD). A vizsgálat időpontjában 12 gyermek szedett gyógyszert (3 a TS, 6 a TS+ADHD, 3 a TS+OCD/ASD csoportból) a betegsége(i) tüneteinek enyhítésére.

Kontroll adatbázisunkból 46 gyermek adatait ( $n_{\text{fiú}} = 31$ , átlag életkor:  $11.55 \pm 2.38$  év, terjedelem: 8-17.5 év) válogattuk ki és illesztettük egyesével nem életkor és intelligencia szint alapján a vizsgálatban résztvevő csoport tagjaihoz.

## **Vizuálisan irányított asszociatív tanulási paradigma**

Myers és mtsai a 2000-es évek elején kifejlesztettek egy tanulási paradigmát az asszociatív tanulás egy specifikus fajtájának, a vizuális egyenértékűség tanulásnak a vizsgálatára, amit Rutgers Szerzett Egyenértékűség Tanulási Tesztnek (RAET) nevezünk. Ebben a tesztben a résztvevőknek kapcsolatokat kell építeniük előzményi változók (rajzolt arcok) és következményi változók (különböző színű rajzolt halak) között, próbálkozás és visszajelzés alapján. A tesztnek három különböző része van: tanulás (arc-hal párok megtanulása visszajelzés alapján), felidézés (korábban megtanult párok felidézése)

és általánosítás (tanultak alkalmazása korábban nem látott, de kikövetkeztethető párokra). Utóbbi igényel némi magyarázatot: a résztvevő nem tud róla, de a párok közötti kapcsolatok szabályszerűséget követnek. A feladat második részében ezt a szabályt kell alkalmazniuk azokra a párokra, amelyeket nem láttak a tanulási szakaszban (tehát átviszik vagy általánosítják a szabályszerűséget).

## **Adatelemzés**

A feladat teljesítése során feljegyeztük a tanulási szakasz teljesítéséhez szükséges próbálkozások számát (NAT), a tanulási szakasz alatti helyes és helytelen válaszok számát, valamint a helyes és helytelen válaszok számát az ismert és ismeretlen párok bemutatása során a felidézés és általánosítás szakaszában. Ezekből az adatokból hiba arányokat számoltunk: a helyes válaszok aránya az összeshez képest az adott szakaszban a betanulás során (ALER), a felidézés során (RER) és az általánosítás során (GER). Feljegyeztük a helyes válaszokhoz szükséges időt is (angol nyelven response time: RT) ms-ban. Azokat a próbálkozásokat, ahol ez az átlag  $\pm 3SD$ -nél nagyobb eltérést mutatott a résztvevők próbálkozásaihoz képest, nem vontuk be a további adatelemzésbe.

Miután Shapiro-Wilk normalitás vizsgálattal meggyőződünk az adatok eloszlásáról, a kényszerbeteg vagy TS csoport adatait a nekik megfelelő kontroll csoportok adataival Mann-Whitney U teszttel vagy független t-teszttel vetettük össze. Az Eredmények részben a medián értékek és tartományok vagy átlagok és SD-k szerepelnek, az adatok eloszlásának megfelelően.

A statisztikai analízist TIBCO Statistica 13.4.0.14 (1984-2018 TIBCO Software Inc. USA) és CogStat 1.8.0, valamint 1.9.0 (2012-2020 Attila Krajcsi) szoftverekkel végeztük.

## Eredmények

---

### **Kényszerbeteg csoport**

Szintévesztés miatt 2 gyermek adatait ki kellett zárunk az elemzésekből, tehát 29 kényszerbeteg gyermek adatait mutatjuk be a hozzájuk társított egészséges kontrollokhoz hasonlítva.

*Vizuális Asszociatív Tanulási Paradigma során nyújtott teljesítmény összevetése betegek és kontroll csoportjuk között.*

A teljesítményeket összevetve nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között (OCD vs. kontroll). A NAT mediánja a kényszerbeteg csoportban 59.0 (tartomány: 44-290, n=29), a kontroll csoportban 67.0 (tartomány: 42-139, n = 29) volt (Mann-Whitney teszt  $U = 402$ ,  $p = 0.779$ ).

Az ALER mediánja 0.0612 (tartomány: 0.00–0.4103, n = 29) a kényszerbeteg csoportban, és 0.0725 (tartomány: 0.00–0.2446, n = 29) a kontroll csoportban (Mann-Whitney teszt  $U = 426$ ,  $p = 0.938$ ). A RER medián értéke 0.0556 (tartomány: 0.00–0.1667, n = 29) a kényszerbeteg csoportban, 0.0556 (tartomány: 0.00–0.25, n = 29) a kontroll csoportban (Mann-Whitney teszt  $U = 404$ ,  $p = 0.8$ ). A GER mediánja 0.0833 (tartomány: 0.00–0.6667, n = 29) a kényszerbeteg csoportban, és 0.0833 (tartomány: 0.00–1.00, n = 29) a kontroll csoportban (Mann-Whitney teszt  $U = 371$ ,  $p = 0.431$ ). Az RT-eket összehasonlítva szintén nem mutatkozott szignifikáns különbség.

*Gyógyszerelés hatása a kényszerbeteg gyermekek teljesítményére*

Mivel kíváncsiak voltunk arra, hogy a gyógyszerelés befolyásolja-e a teljesítményeket, ezért a két betegcsoport (gyógyszert kapó és nem kapó) és a hozzájuk illesztett kontrollcsoportok teljesítményét négyszeres összehasonlításnak vetettük alá Kruskal-Wallis ANOVA teszttel. Az eredmények nem mutattak érdemi különbséget ( $p > 0.05$ ) a négy alcsoport között egyik vizsgált paraméterben (NAT, ALER, RER, GER) sem.

## **Tourette-szindrómás csoport**

*A teljes Tourette-szindrómás csoport (társbetegségekkel és azoktól mentesen) teljesítményének összehasonlítása egészséges kontroll gyermekekével*

A medián NAT értéke 79.0 (tartomány: 42-202, n = 46) a teljes Tourette-szindrómás csoportban (gyógyszert szedő és nem szedő) és 62.0 (tartomány: 46-124, n = 46) a kontrollcsoportban. A Tourette-szindrómás csoportban mért NAT értékek szignifikánsan magasabbak voltak (Mann-Whitney teszt  $U = 636$ ,  $p < 0.001$ ). Az ALER mediánja 0.102 (tartomány: 0-0.325, n = 46) a Tourette-szindrómás csoportban, és 0.085 (tartomány: 0-0.186, n = 46) a kontrollcsoportban. A NAT-hoz hasonlóan az ALER értékek is szignifikánsan magasabbak voltak a Tourette szindrómád betegeknél (Mann-Whitney teszt  $U = 690$ ,  $p = 0.004$ ). A felidézés szakaszában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (Mann-Whitney teszt  $U = 1.17e+03$ ,  $p = 0.360$ ) a Tourette-szindrómás gyermekek (medián: 0.056, tartomány: 0-0.333, n = 46) és kontrolljaik (medián: 0.083, tartomány: 0-0.472, n = 46). A teszt fázis általánosítás részében, a felidézéshez hasonlóan, nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés (Mann-Whitney teszt  $U=1.26e+03$ ,  $p = 0.103$ ) a Tourette-szindrómás (medián: 0.125, tartomány: 0-0.667, n = 46) és a kontroll (medián: 0.167, tartomány: 0-0.917, n = 46) között.

*A gyógyszerelés hatása a Tourette-szindrómás (társbetegségekkel vagy azoktól mentesen) betegek teljesítményére*

*Gyógyszert nem szedő Tourette-szindrómás gyermekek összevetve egészséges kontrolljaikkal*

Az összes gyógyszert nem szedő beteg által alkotott csoportban a NAT (Mann-Whitney teszt  $U = 345$ ,  $p = 0.004$ ) és az ALER (Mann-Whitney teszt  $U = 392$ ,  $p = 0.023$ ) értékei szignifikánsan magasabbak voltak. A felidézés és általánosítás szakaszában a teszt fázis során nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés a Tourette-szindrómás és a kontrollcsoport között.

*Minden Tourette-szindrómás gyermek összevetve a gyógyszert nem szedő Tourette-szindrómás gyermekekkel*

Összehasonlítva a teljes betegcsoport (TS, TS + ADHD, TS + OCD/ASD) teljesítményét a gyógyszerert nem szedő betegekével (TS, TS + ADHD, TS + OCD/ASD), a vizsgált paraméterekben nem találtunk szignifikáns különbséget.

*Gyógyszert szedő és nem szedő Tourette-szindrómás gyermekek összehasonlítása*

A gyógyszerert szedő gyermekek teljesítménye egyetlen vizsgált paraméterben sem tért el szignifikánsan a gyógyszerert nem szedőktől.

*Teljesítmények összehasonlítása a TS, TS + ADHD, valamint a TS + OCD/ASD csoportokban*

Először a három Tourette-szindrómás alcsoport és megfelelő kontrollcsoportjaik teljesítményét vetettük össze egy többszörös összehasonlításban, Kruskal-Wallis ANOVA analízissel. Ennek eredménye szignifikáns különbséget mutatott a hat alcsoport között NAT ( $\chi^2 (5, N = 92) = 14.1829, p = 0.0145$ ) és ALER ( $\chi^2 (5, N = 92) = 11.7513, p = 0.0384$ ) esetében, viszont RER ( $\chi^2 (5, N = 92) = 1.9133, p = 0.861$ ) és GER ( $\chi^2 (5, N = 92) = 3.3317, p = 0.6490$ ) esetén nem. Ezt követően a három Tourette-szindrómás alcsoport (TS, TS + ADHD, TS + OCD/ASD) teljesítménye került összehasonlításra, de nem mutatkozott közöttük szignifikáns különbség a vizsgált paraméterekben. Miután a gyógyszerert szedő betegek teljesítményét kihagytuk az elemzésből, szintén nem adódott szignifikáns különbség a TS, TS + ADHD, valamint TS + OCD/ASD csoportok között.

## Megbeszélés

---

### **A kényszerbetegség hatása gyermek- és serdülőkorúak vizuálisan irányított asszociációs tanulási képességeire**

Érdekes eredmény, hogy a vizuális egyenértékűség tanulás érintetlen az OCD-ben szenvedő gyermek és serdülőkorúak körében, mivel az eddigi tanulmányok többsége kognitív funkciók eltéréseit is leírta ebben a csoportban (pl.: implicit sorozat tanulás térbeli elhelyezkedés esetén és nonverbális emlékezet) és csak néhány esetben nem fordult

elő szignifikáns kognitív funkcióbeli eltérés. Mivel az OCD kialakulásában erősen érintettek a frontális kéreg – törzsdúc hurokpályák, ezért jelen tanulmány felvetése az volt, hogy az általunk használt paradigma első része, a betanulás lesz érintett, hiszen ez főként a törzsdúcok működésétől függ. Ennek ellenére az OCD-s gyermekek hasonló hatékonysággal képeztek asszociációkat, mint az egészséges kontrollcsoport tagjai. Két lehetséges magyarázat van a tanulási funkció érintetlenségére. Az egyik lehetőség a hippocampusok kompenzációs képessége a törzsdúcok működészavara esetén. Ez egyezik korábbi eredményekkel, ahol a hippocampusok kompenzálni tudták a törzsdúcok funkciózavarát idegrendszeri fejlődési rendellenességek esetén. A másik lehetséges magyarázat, hogy az OCD főként a ventralis (limbikus) corticostriatalis hurokpályákat érinti, és jóval kevésbé befolyásolja az ekvivalencia tanuláshoz szükséges dorsalis hurokpályák működését. A megtartott betanulási fázishoz hasonlóan a teszt fázis, felidézés és általánosítás szakasza is eltérés nélküli volt, mivel az utóbbi két rész főként a hippocampus – MTL működéséhez kötött, amely jóval kevésbé érintett az OCD kialakulásában. Felmerül az a kérdés, hogy a hosszabb válaszadási időknél volt-e szerepe az azonos teljesítmény elérésében. Lehetséges, hogy a hosszabb válaszadási idők az OCD-ből adódó kényszeres tevékenységek miatt lépnek fel, amelyek fokozhatják az érintettek teljesítményét, csökkentve a rossz válaszok számát. Ennek ellenére, a pszichofizikai teszthez hasonlóan, nem adódott különbség a beteg gyermekek és kontrollcsoportjuk válaszadási idejei között, tehát az OCD-s gyermekek nem igényeltek több időt a döntéseik meghozatalához.

### **A TS hatása gyermek- és serdülőkorúak vizuálisan irányított asszociációs tanulási képességeire**

A megváltozott vizuális egyenértékűség tanulás TS-ás gyermekekben azért érdekes eredmény, mert bármilyen kognitív funkció szignifikáns zavarát csak igen kevés esetben írták eddig le TS-ban. A TS erősen köthető a törzsdúcok és a frontális asszociatív kéreg funkciózavarához. Tekintve a törzsdúcok szerepét a TS kialakulásában, főként a betanulási

fázis, amely leginkább ezen struktúrák működéséhez köthető, mutatott eltéréseket az egyenértékűség tanulási tesztben. Eredményeink alapján a TS-s gyermekek kisebb hatékonysággal képzett asszociációkat, mint egészséges, kontrollcsoportbeli társaik, de a teszt fázis felidézés és általánosítás részeit, amelyek főként a hippocampusok működésével függenek össze, nem érintette negatívan a TS. Habár a betanulás során rosszabb volt az asszociációk képzésének határfoka, a paradigma teszt fázisában jobb teljesítményeket mutattak (még ha statisztikailag nem is szignifikáns különbséggel), valószínűleg a hippocampus – MTL kompenzatorikus funkciójának köszönhetően. Eredményeinkből látszik, hogy a betanulási fázisban nyújtott teljesítmény (NAT és ALER) minden beteg csoport (TS, TS + ADHD, TS + OCD/ASD) esetében szignifikánsan gyengébb volt, mint a hozzájuk illesztett egészséges kontrollcsoportokban. Adja magát a kérdés, hogy az egyenértékűség tanulásbeli eltérések a TS-s betegek esetén főként a TS következményei, vagy esetleg leggyakoribb társbetegségé, az ADHD-é. Az irodalmi adatok szerint a legtöbb esetben a TS és az ADHD együttesen felelősek a megváltozott kognitív funkciókért. Összehasonlítottuk a három különböző betegcsoport teljesítményét és nem találtunk szignifikáns különbséget közöttük. Ezen eredmények tehát nem támasztják alá az ADHD elsődleges szerepét a fent leírt eltérésekben a betanulási fázis során. A betegcsoportok összevetése saját egészséges kontrollcsoportjukkal szignifikánsan emelkedett NAT és ALER értékeket mutatott a társbetegségek nélküli TS és TS+OCD/ASD esetén, de nem volt szignifikáns eltérés TS + ADHD esetén. Ezek az eredmények együtt azt jelenthetik, hogy a fennálló ADHD nem az elsődleges felelős a TS + ADHS-s betegekben tapasztalható vizuális egyenértékűség tanulási zavarok kialakulásában. Ez szemben áll korábbi megfigyelésekkel, amelyek azt mutatták, hogy a kognitív funkciók zavaráért főként az ADHD felelős a két zavar együttes fennállása esetén. Tehát, bár a stimulus-válasz vagy szokás tanuláshoz hasonlóan a dorsalis frontostriatalis körökhöz köthető a vizuálisan irányított egyenértékűség tanulás is, az eltérés jobban köthető a TS-hoz, annak ellenére is, hogy az ADHD is érinti az említett idegi köröket. A tiszta Tourette-szindrómások hippocampusainak térfogata

szignifikánsan nagyobb, mint egészséges társaikéi és explicit memória (amely a hippocampushoz köthető) eltéréseket nem írtak le TS-s gyermekekben. A teszt fázis felidézés és általánosítás részeiben kapott eredményeink egybevágóak ezen eddigi ismeretekkel. Az itt nyújtott teljesítmény, ami főként a hippocampusokhoz köthető, nem volt rosszabb a teljes TS csoportban, társbetegségekkel vagy azok nélkül. Külön vizsgálva a három alcsoportot (TS társbetegségek nélkül, TS + ADHD, TS + OCD/ASD) a RER és GER értékek nem tértek el számottevő mértékben a hozzájuk illesztett kontrollcsoportéitól.

Újabb kérdés a szedett gyógyszerek lehetséges befolyása a társbetegséggel vagy azok nélkül élő Tourette-szindrómás gyermekek teljesítményére. A társbetegséggel élők csoportjaiban viszonylagosan kis esetszám miatt nem volt lehetőségünk érvényes összehasonlításokra a gyógyszert szedő és nem szedő gyermekek teljesítményei között a TS + ADHD és a TS + OCD/ASD csoportokban. Emiatt a teljes TS-s populációt (TS társbetegségek nélkül, TS + ADHD, TS + OCD/ASD) használtuk fel, hogy információt nyerjünk a szedett gyógyszerek lehetséges szerepéről. A betanulási fázisban nyújtott teljesítmény, hasonlóan a teljes TS-s populációhoz, szignifikánsan gyengébb volt a gyógyszert nem szedő gyermekek között, mint hozzájuk illesztett kontrollcsoportjukban. A teljes TS-s csoport és a gyógyszert nem szedők teljesítménye közötti összehasonlítás nem mutatott különbségeket. Hasonlóképp nem találtunk különbséget a teljes gyógyszert nem szedő és gyógyszert szedő TS-s gyermekek csoportjai között. Ezen eredmények együttesen azt sejtetik, hogy a szedett gyógyszereknek nem vagy csak igen kis hatásuk volt az eredményekre.

## Következtetések

---

Az imént bemutatott két tanulmányban sikerült megvizsgálunk kényszerbeteg és Tourette-szindrómás gyermekek asszociációs tanulási teljesítményét, összehasonlítva a hozzájuk nemben, korban és



intelligencia hányados alapján illesztett, neurológiai és pszichiátriai rendellenességektől mentes társaikéval.

Azt találtuk, hogy a kényszerbeteg gyermekek tanulási teljesítményének és válaszadási idejének semmilyen statisztikailag szignifikáns eltérése nincs a vizuálisan irányított szerzett egyenértékűség tanulásban az egészséghez kontroll csoporthoz viszonyítva. Továbbá a vizsgált paraméterek egyike sem tért el érdemben a gyógyszerert szedő és a gyógyszerert nem szedő kényszerbeteg gyerekek közt az ismertetett vizuális asszociációs tanulási paradigmában. Véleményünk szerint ezt magyarázhatja a törzsdúcok funkciózavara esetén megfigyelhető hippocampus kompenzációs funkció vagy az a tény, hogy a szerzett egyenértékűség tanulás sokkal jobban támaszkodik a dorsalis corticostriatalis hurokpályákra, amelyek kényszerbetegségben kevésbé érintettek.

Ezzel ellentétben a Tourette szindrómás csoport gyermekeinek tanulási fázisban nyújtott teljesítményét (NAT és ALER) szignifikánsan gyengébbnek találtuk, de nem volt eltérés a teszt fázis során nyújtott teljesítményükben az egészséges kontrollcsoport teljesítményéhez képest. Ennek egy lehetséges magyarázata, hogy a Tourette szindrómát leginkább a dorsalis frontostriatalis hurokpályával hozzák összefüggésbe, ellentétben a ventralis frontostriatalis hurokpálya kényszerbetegség kialakulásában játszott jelentősebb szerepével.

## Köszönetnyilvánítás

---

Mindenekelőtt köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Nagy Attilának a tudományos iránymutatásért diákkörös éveimtől kezdve egészen a jelen disszertációig. Emellett ő volt az első főnököm és a példa előttem kutatásban, oktatásban vagy épp az egyetemen kívüli életben, amiért mindig hálás leszek.

Szeretném megköszönni Prof. Jancsó Gábor és Prof. Bari Ferenc professzor uraknak, hogy lehetőségem volt részt venni az

Idegtudományi PhD képzésben, valamint Prof. Sály Gyula professzor úrnak, hogy kutatásaimat az Élettani Intézetben végezhettem.

Hálámat fejezem ki Dr. Eördegh Gabriellának, a tudományos írásban nyújtott rengeteg segítségért, hosszú utazásaink alatti remek beszélgetéseinkért és azért, hogy mindig vigyázott rám.

Köszönet illeti Dr. Bodosi Balázst, aki segített a kutatásokhoz szükséges szoftveres háttér fejlesztésében, valamint minden egyéb informatikai és elektronikai kérdésben.

Hálás vagyok kollégáimnak, Dr. Pusztai Andrásnak, Dr. Barkóczy Baláznak, Nyujtó Diánának, Katona Xéniának és Balikó Viktóriának, egy olyan munkahelyi légkör megteremtéséért, ahová bármikor szívesen jártam dolgozni. Különös köszönet illeti Giricz Zsófiát hallgatótársamat, aki nélkül kétség kívül elvesztem volna az egyetemi bürokrácia és határidők útvesztőjében.

Hálás vagyok kollégáimnak az Élettani Intézetben, kiváltképp Dr. Lelkes Zoltánnak és Dr. Domoki Ferencnek, hogy segítettek jobb oktatóvá válnom, és amiért az élettan tudás kifogyhatatlan tárházai voltak, akármilyen kérdéssel fordultam is hozzájuk.

Szeretnék köszönetet mondani minden egyes diákomnak, akit az elmúlt években lehetőségem volt tanítani. Csodálatos tapasztalat volt és rengeteget segítettek jobb oktatóvá és jobb orvosná válnom, miközben tanítás iránt érzett szenvedélyem folyamatosan nőtt.

Mérhetetlen hálámat szeretném kifejezni családomnak, édesanyámnak, Mercz Hedvignek, édesapámnak, Pertich Antalnak, valamint húgomnak, Pertich Flóriának, akik utam minden lépésénél támogattak, hittek bennem és elviseltek a nehezebb szakaszokon.

Végezetül pedig szeretném megköszönni minden barátomnak, családtagomnak, kollégámnak és tanáromnak, aki inspirált és segített engem.

## **A tézishez kapcsolódó közlemények listája**

I. ÁKOS PERTICH, GABRIELLA EÖRDEGH, LAURA NÉMETH, ORSOLYA HEGEDŰS, DOROTTYA ÖRI, ANDRÁS PUSZTA, PÉTER NAGY, SZABOLCS KÉRI AND ATTILA NAGY Maintained Visual-, Auditory-, and Multisensory-Guided Associative Learning Functions in Children With Obsessive–Compulsive Disorder FRONT. PSYCHIAT., 11:571053 (2020)

**IF: 2.849, SJR: Q1**

II. GABRIELLA EÖRDEGH, ÁKOS PERTICH, ZSANETT TÁRNOK , PÉTER NAGY, BALÁZS BODOSI , ZSÓFIA GIRICZ , ORSOLYA HEGEDŰS, DÓRA MERKL, DIÁNA NYUJTÓ, SZABINA OLÁH, ATTILA ÓZE, RÉKA VIDOMUSZ, ATTILA NAGY Impairment of visually guided associative learning in children with Tourette syndrome. PLOS ONE, 15:e0234724. (2020)

**IF:2,942, SJR: Q1**

## **További közlemények**

### Teljes szöveges közlemények

I. PUSZTA, ANDRAS; KATONA, XENIA; BODOSI, BALAZS; PERTICH, AKOS; NYUJTO, DIANA; BRAUNITZER, GABOR; NAGY, ATTILA Cortical Power-Density Changes of Different Frequency Bands in Visually Guided Associative Learning: A Human EEG-Study FRONTIERS IN HUMAN NEUROSCIENCE 12 Paper: 188 , 10 p. (2018)

**IF: 2,84, SJR: Q2**

II. GABRIELLA EÖRDEGH; ATTILA ÓZE, BALÁZS BODOSI, ANDRÁS PUSZTA, ÁKOS PERTICH, ANETT ROSU,

GYÖRGY GODÓ, ATTILA NAGY Multisensory guided associative learning in healthy humans. PLOS ONE, 14:e0213094. (2019)

IF: 2,766, SJR: Q1

III. ANDRÁS PUSZTA, ÁKOS PERTICH, XÉNIA KATONA, BALÁZS BODOSI, DIÁNA NYUJTÓ, ZSÓFIA GIRICZ, GABRIELLA EÖRDEGH & ATTILA NAGY. Power-spectra and cross-frequency coupling changes in visual and Audio-visual acquired equivalence learning SCI REP, 9:9444 (2019)

IF: 4,011, SJR: Q1

IV. ANDRÁS PUSZTA, ÁKOS PERTICH, ZSÓFIA GIRICZ, DIÁNA NYUJTÓ, BALÁZS BODOSI, GABRIELLA EÖRDEGH, ATTILA NAGY Predicting Stimulus Modality and Working Memory Load During Visual- and Audiovisual-Acquired Equivalence Learning FRONT. HUM. NEUROSCI., 14:569142 (2020)

IF: 2.673, SJR: Q1

V. ZSÓFIA GIRICZ, ÁKOS PERTICH, ATTILA ÓZE, ANDRÁS PUSZTA, ÁGNES FEHÉR, GABRIELLA EÖRDEGH, JENŐ KÓBOR, KATALIN BIHARI, ÉVA PÁLINKÁS, GÁBOR BRAUNITZER, ATTILA NAGY Visually guided associative learning in pediatric and adult migraine without aura. CEPHALALGIA, 41:176-184 (2021)

IF: 6,292, SJR: D1/Q1

### Konferencián bemutatott közlemények

I. PUSZTA, ANDRÁS ; PERTICH, ÁKOS ; KATONA, XÉNIA ; NAGY, ATTILA Vizuális, auditorikus és multimodális asszociatív tanulási paradigma alatt mért kortikális aktivitás változások In: Fiser, József; Krajcsi, Attila; Sáry, Gyula (szerk.) 19. Magyar Látás Szimpózium Szeged, Magyarország (2017) pp. 5-6. , 2 p

II. LÍVIA, IVASKÓ ; ALINKA, TÓTH ; PERTICH, ÁKOS ; PUSZTA, ANDRÁS ; NAGY, ATTILA ; BENEDEK, GYÖRGY Mismatch negativity and category specificity in Hungarian - an EEG study STEM- SPRAAK- EN TAALPATHOLOGIE 22 : 2 pp. 81-82. , 2 p. (2017)

III. NYUJTÓ, DIÁNA ; GIRICZ, ZSÓFIA ; PUSZTA, ANDRÁS ; PERTICH, ÁKOS ; GÖRÖG, NÁNDOR ; BODOSI, BALÁZS ; BARKÓCZI, BALÁZS ; NAGY, ATTILA A colliculus superior neuronok fáziskapcsoltságának vizsgálata altatott házimacska modellben In: Fiser, József; Krajcsi, Attila (szerk.) 20. Magyar Látás Szimpózium (2018)

IV. PUSZTA, ANDRÁS ; BINDICS, BLANKA ; PERTICH, ÁKOS ; NYUJTÓ, DIÁNA ; KATONA, XÉNIA ; GIRICZ, ZSÓFIA ; NAGY, ATTILA Vizuális asszociatív tanulás kérgi korrelatívumai progresszív szerzett egyenértékűség paradigmában (2018) előadás: 20. Magyar Látás Szimpózium, Budapes, 2018. 05. 11.

V. BENYHE, ANDRÁS ; PERTICH, ÁKOS ; SÁRY, GYULA Tanulási támpontok az orvosi élettan oktatásában In: Magyar Élettani Társaság 2018. évi Vándorgyűlése : előadás és poszter absztraktok (2018) 132 p. Paper: P1.59

VI. ANDRÁS, PUSZTA ; XÉNIA, KATONA ; ÁKOS, PERTICH ; ZSÓFIA, GIRICZ ; DIÁNA, NYUJTO ; ATTILA, NAGY Power-spectra and cross frequency coupling of the human neocortex in visual and audiovisual associative learning tasks In: 11th FENS Forum of Neuroscience (2018) Paper: 3595

VII. ÁKOS PERTICH, GABRIELLA EÖRDEGH, ANDRÁS PUSZTA ZSÓFIA GIRICZ, DIÁNA NYUJTÓ, ZSANETT TÁRNOK, PÉTER NAGY, ATTILA ÖZE, ATTILA NAGY Vizuálisan irányított asszociációs tanulás vizsgálata Tourette-szindrómás gyermekeknél 21. Látás Szimpózium, Pécs, 2019. június 21. (speech)

VIII. ZSÓFIA GIRICZ, MÁRTON EDELMAYER, ÁKOS PERTICH, BALÁZS BODOSI, VIKTÓRIA BALIKÓ, DIÁNA NYUJTÓ, ÁGNES FEHÉR, GABRIELLA EÖRDEGH, GÁBOR BRAUNITZER, ATTILA NAGY Visually guided acquired equivalence learning and related memory processes in childhood migraine. IBRO Workshop, Szeged, 2020. 01. 29-30 P52

IX. ÁKOS PERTICH, MÁRTON EDELMAYER, ZSÓFIA GIRICZ, BALÁZS BODOSI, ÁGNES FEHÉR, ATTILA ÖZE, ANDRÁS PUSZTA, LAURA NÉMETH, PÉTER NAGY, ATTILA NAGY, GABRIELLA EÖRDEGH Obsessive-compulsive disorder doesn't affect the visually-guided associative learning in children. IBRO Workshop, Szeged, 2020. 01. 29-30 P53

X. EDELMAYER, MÁRTON ; PERTICH, ÁKOS ; GIRICZ, ZSÓFIA ; BODOSI, BALÁZS ; BALIKÓ, VIKTÓRIA ; NYUJTÓ, DIÁNA ; FEHÉR, ÁGNES ; EÖRDEGH, GABRIELLA ; NAGY, ATTILA The effect of migraine on visually guided associative learning in children In: 4th Hungarian Neuroscience Meeting for Undergraduate Students, Graduate Students and Junior Post-Docs : HUNDOC2020 (2020) p. 1

XI. ÁKOS PERTICH, MÁRTON EDELMAYER, ZSÓFIA GIRICZ, BALÁZS BODOSI, VIKTÓRIA BALIKÓ, DIANA NYUJTÓ, ÁGNES FEHÉR, GABRIELLA EÖRDEGH, GÁBOR BRAUNITZER, ATTILA NAGY. Childhood migraine does not affect visually guided acquired equivalence learning and related memory processes .FENS 2020 Virtual Forum, 11-15. July 2020. P1046

XII. ANDRÁS HEGEDŰS, ÁKOS PERTICH, GABRIELLA EÖRDEGH, ATTILA NAGY: A vizuálisan irányított asszociatív ekvivalencia tanulás vizsgálata Tourette-szindrómás gyermekeben. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 2021.05.06.

XIII. ANDRÁS, HEGEDŰS; GÁBOR, BRAUNITZER; KÁLMÁN, TÓT; GABRIELLA, EÖRDEGH; ÁDÁM, KISS; JENŐ, KÓBOR; ÁKOS, PERTICH; ATTILA, NAGY The effect of migraine on visually and multisensory guided associative learning and related memory processes in childhood In: 6th Hungarian Neuroscience Doctoral Conference for Undergraduate Students, Graduate Students and Junior Postdoc : Detailed Programme & Abstracts (2023) pp. 109-109