

# **Neurokognitív és szociális-kognitív kéességek korrelátumai major depresszív zavarban és borderline személyiségzavarban**

Doktori (Ph.D.) tézis

**Németh Nándor**

Témavezetők:

**Prof. Dr. Tényi Tamás**

**Dr. Simon Mária**

Programvezető:

**Prof. Dr. Tényi Tamás**

A doktori iskola vezetője:

**Prof. Dr. Komoly Sámuel**



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar  
Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola  
Pécs, 2020

# Tartalomjegyzék

<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....</b>	<b>3</b>
<b>1. ÁLTALÁNOS BEVEZETÉS .....</b>	<b>4</b>
<b>2. A KORAI STRESSZHATÁSOK, A SZÉRUM LIPID PROFIL ÉS A KOGNITÍV KÉPESSÉGEK ÖSSZEFÜGGÉSEINEK VIZSGÁLATA MAJOR DEPRESSZIÓS BETEGEK BEN.....</b>	<b>6</b>
2.1. BEVEZETÉS.....	6
2.2. CÉLKITŰZÉSEK .....	7
2.3. MÓDSZEREK.....	7
2.4. EREDMÉNYEK.....	8
2.5. MEGBESZÉLÉS .....	11
<b>3. ELMETEÓRIA BORDERLINE SZEMÉLYISÉGZAVARBAN: META-ANALÍZIS.....</b>	<b>13</b>
3.1. BEVEZETÉS.....	13
3.2. CÉLKITŰZÉSEK .....	14
3.3. MÓDSZEREK.....	14
3.4. EREDMÉNYEK.....	15
3.5. MEGBESZÉLÉS .....	17
<b>4. A VÉGREHAJTÓ MŰKÖDÉS ÉS A MENTALIZÁCIÓS KÉPESSÉGEK ÖSSZEFÜGGÉSEINEK VIZSGÁLATA BORDERLINE SZEMÉLYISÉGZAVAROS BETEGEK BEN .....</b>	<b>19</b>
4.1. BEVEZETÉS.....	19
4.2. CÉLKITŰZÉSEK .....	20
4.3. MÓDSZEREK.....	20
4.4. EREDMÉNYEK.....	22
4.5. MEGBESZÉLÉS .....	23
<b>5. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA .....</b>	<b>26</b>
<b>IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>27</b>
<b>PUBLIKÁCIÓK .....</b>	<b>33</b>

## Rövidítések jegyzéke

BDI	Beck Depression Inventory (Beck Depresszió Kérdőív)
BPD	Borderline personality disorder (borderline személyiségzavar)
CPT	Conners' Continuous Performance Test-II
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire (Gyermekkori Trauma Kérdőív)
CVD	Cardiovascular diseases (szív-érrendszeri betegségek)
EF	Executive functioning (végrehajtó működés)
EFT	Eriksen Flanker Task
ELS	Early life stress (élet korai szakaszában elszenvedett stressz)
FPT	Faux Pas Test
GSI	Global Severity Index (Globális Súlyossági Index)
HC	Healthy control (egészséges kontroll)
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol (nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin)
IQ	Intelligence quotient (intelligencia-hányados)
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol (alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin)
LFT	Letter Fluency Task
LST	Listening Span Task
MASC	Movie for the Assessment of Social Cognition
MDD	Major depressive disorder (major depresszív zavar)
PTSD	Post-traumatic stress disorder (poszttraumás stressz zavar)
RMET	Reading the Mind in the Eyes Test
SCL-90-R	Symptom Check List-90-Revised
TAS-20	Toronto Alexithymia Scale-20 items
TC	Total cholesterol (összkoleszterin)
TG	Triglycerides (trigliceridek)
ToM	Theory of mind (elme téória)
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

# 1. Általános bevezetés

Az elmúlt évtizedekben a neurokognitív és a szociális-kognitív képességek pszichiátriai rendellenességekben betöltött szerepe egyre nagyobb figyelmet kapott a klinikai kutatásokban. Jelen értekezés célja a neurokognitív és a szociális-kognitív képességek korrelátumainak vizsgálata major depresszív zavarban (major depressive disorder, MDD) és borderline személyiségzavarban (borderline personality disorder, BPD).

Ph.D. hallgatóként két különböző kutatási projektben vettem részt. Az egyik kutatási vonal a gyermekkori stresszteli életesemények biológiai és pszichológiai következményeinek feltárására irányult MDD-ben. Az értekezés első tanulmánya az ezen területen folytatott kutatásinkból mutat be eredményeket. Ez a tanulmány a depresszió, a korai stresszhatások, a szérum lipid profil és a neurokognitív képességek közötti összefüggéseket vizsgálja.

Régóta ismert, hogy az élet korai szakaszaiban elszenvedett stressz (early life stress, ELS) a felnőttkori MDD jelentős prediktora [1,2]. Azonban nem minden felnőtt MDD páciens élt át gyermekkorában fokozottan stresszteli életeseményeket. Klinikai kutatások eredményei arra utalnak, hogy a korai stresszhatásoknak kitett MDD betegek az MDD egy etiológiailag eltérő alcsoportját képviselik, amelyet sajátos tüneti kép, kórlefolyás és prognózis jellemez [3-5]. A depressziókutatás egyik központi témája napjainkban az MDD azon jellemzőinek azonosítása és elkülönítése, amelyek magához a depresszív patológiához köthetők, és amelyek inkább az ELS káros következményeinek tekinthetők [6]. Az ezen területen végzett kutatások eredményei azt sugallják, hogy számos, korábban az MDD biomarkerének tekintett elváltozás valójában nem az MDD általános jellegzetessége, hanem elsősorban azokra az MDD betegekre jellemző, akik gyermekkorukban jelentős mértékű stresszt éltek át [7,8].

A major depresszív zavarral összefüggésben számos potenciális biológiai marker merült fel. Többek között a vérben található lipidekről és lipoproteinekről feltételezték, hogy jól használható biomarkerek lehetnek az MDD diagnosztizálásában és kezelésben [áttekintéshez lásd 9]. A vérsírok és az MDD kapcsolatára irányuló kutatások azonban ellentmondásos eredményeket hoztak [10,11]. Az eltérő adatok talán részben a vizsgálatok módszertani különbségeivel magyarázhatók. Más tanulmányok viszont összefüggést találtak az ELS és a szérum lipidek szintje között különböző pszichiátriai [12,13] és nem pszichiátriai populációkban [14,15], így lehetséges, hogy a korai stressz nem kontrollált változóként befolyásolta az MDD betegek vérsír-eltéréseire irányuló kutatások eredményeit. Ezt a lehetőséget mérlegelve első tanulmányunk célja annak feltárása volt, hogy vajon az MDD-ben gyakran megfigyelhető lipid profil eltérések magához depresszív zavarhoz köthetők-e, vagy pedig az ELS hosszú távú káros hatásainak tulajdoníthatók.

Egy másik terület, amire korábban kevés figyelem irányult, a major depressziós páciensek lipid profilja és neurokognitív képességei közötti lehetséges kapcsolat. Számos tanulmány mutatott ki neurokognitív deficitet MDD-ben [áttekintéshez lásd 16] és arra utaló adatok is vannak, hogy ezek a deficitek összefüggnek a lipid szint kedvezőtlen eltéréseivel [17]. Mindezen előzetes adatok alapján a jelen dolgozat első tanulmánya azt is megvizsgálta, hogy van-e összefüggés a korai stressz által okozott szérum lipid profil elváltozások és a neurokognitív képességek között MDD-ben.

A másik kutatási vonal, amelyen Ph.D. hallgatóként dolgoztam, a BPD páciensek mentalizációs képességeinek feltárására irányult. Az utóbbi években a BPD mentalizáció-alapú modellje [18,19] egyre nagyobb figyelmet kapott a kutatók és klinikusok körében. A mentalizáció fogalma olyan szociális-kognitív folyamatokra utal, amelyek lehetővé teszik számunkra, hogy önmaguk és mások viselkedését különböző mentális állapotok terminusaiban értelmezzük [20]. Számos különféle képesség tartozik a mentalizáció fogalmkörébe, mint például az empátia, az érzelmi tudatosság vagy az elmeteória.

A korai mentalizáció-alapú modellek még azt feltételezték, hogy a BPD pácienseket a mentalizáció általános deficitje jellemzi [21]. Azóta azonban számos tanulmány kimutatta, hogy a borderline páciensek nemcsak csökkent, hanem gyakran normális vagy akár az átlagosnál jobb teljesítményt nyújtanak egyes mentalizációs tesztekben [áttekintéshez lásd 22,23]. Az empirikus adatok alapján a legújabb elméleti megfogalmazások a mentalizációt egy többdimenziós konstrukcióként határozzák meg. Ezen új megközelítés szerint a BPD betegeket egy specifikus mentalizációs profil jellemezi, vagyis a mentalizáció egyes területein eltérő színvonalú képességekkel rendelkeznek [20]. A jelenlegi kutatások a BPD betegek mentalizációs profiljának feltárására irányulnak [24-27]. Az értekezés második és harmadik tanulmánya ezen újabb kutatások körébe illeszkedik.

A második tanulmány a BPD páciensek elmeteória (theory of mind, ToM) képességeit feltáró szakirodalom meta-analízisét mutatja be. A ToM a mentalizáció más személyekre irányuló formája, vagyis olyan kompetenciák összessége, amelyek révén képesek vagyunk különféle mentális állapotokat, például vélekedéseket, szándékokat és érzéseket tulajdonítani másoknak [28]. Az elmúlt években a ToM több egymástól elkülöníthető alkomponensét azonosították [29,30], így a borderline páciensek ToM képességeinek vizsgálata alkalmas lehet a BPD mentalizációs profiljának jellemzésére. Ennek érdekében meta-analízisünkben különálló elemzéseket végeztünk a különböző ToM képességekre és feltártuk e képességek lehetséges disszociációit is. Vizsgáltuk továbbá a demográfiai változók és a komorbid pszichiátria zavarok ToM képességeket befolyásoló hatását is BPD-ben.

Az értekezés harmadik tanulmánya a fenti meta-analízis eredményeiből indult ki. Ebben a tanulmányban a borderline betegek mentalizációs profiljának neurokognitív összefüggéseit kívántuk megvizsgálni. A mentalizációs képességek kutatásának egyik központi kérdése ezeknek a képességeknek az összefüggése olyan más, nem szociális, területáltalános kognitív képességekkel, mint például a végrehajtó működés (executive functioning, EF). Az EF olyan neurokognitív képességekre utal, amelyek a mentális folyamatok és viselkedés magasabb rendű szabályozása által adaptív és rugalmas válaszokat tesznek lehetővé komplex helyzetekben [31]. Korábbi, különböző klinikai mintákon végzett vizsgálatok eredményi következetesen azt mutatják, hogy a végrehajtó diszfunkció csökkent mentalizációs képességekkel társul [32-34]. BPD-ben bőséges bizonyíték utal mind az végrehajtó funkciók, mind pedig a mentalizációs képességek zavarára [áttekintéshez lásd 23,35], azonban keveset tudunk e két zavar közötti kapcsolatáról. Ezt figyelembe véve, az értekezés harmadik tanulmánya a borderline páciensek végrehajtó funkció képességei és mentalizációs képességei közötti lehetséges összefüggések feltárását tűzte ki célul.

## **2. A korai stresszhatások, a szérum lipid profil és a kognitív képességek összefüggéseinek vizsgálata major depressziós betegekben**

### **2.1. Bevezetés**

A major depresszív zavar napjaink egyik legjelentősebb népegészségügyi kihívása [36]. A mentális egészséget érintő problémák mellett a zavart gyakran súlyosbítják szomatikus rendellenességek, mint például a metabolikus szindróma [37] vagy a szív-érrendszeri megbetegedések (cardiovascular diseases, CVD) [38]. Továbbá, az MDD-vel diagnosztizált betegekben gyakran tapasztalhatók különböző neurokognitív elváltozások [16].

Az MDD kialakulásának kockázatát genetikai és környezeti tényezők egyaránt befolyásolják [6]. A környezeti hatások közül mindenekelőtt az élet korai szakaszában elszenvedett traumatikus stressz kóroktani szerepe tűnik meghatározónak [1,2]. Azonban nem minden major depressziós páciens élt át gyermekkorában traumatikus élményeket. A korai stressznek kitett depressziós betegek a major depresszió egy speciális, klinikailag és biológiailag is elkülöníthető alcsoportját képezik [6]. Klinikai vizsgálatok szerint ezt az MDD altípust korábbi betegségkezdet, súlyosabb tünetek, hosszabb betegségfolyás, rosszabb prognózis, valamint gyakoribb terápiarezisztencia jellemzi [3-5]. A biológiai kutatások eredményei pedig azt sugallják, hogy sok, korábban általában az MDD-vel társított biológiai elváltozás inkább csak azokra az MDD betegekre jellemző, akik gyermekkorukban jelentős mértékű stresszt éltek át [áttekintéshez lásd 6].

A depresszió mellett az ELS a súlyos anyagcsere-elváltozások, a centrális elhízás [39,40] és a CVD [41,42] fontos kockázati tényezője. Számos vizsgálat eredménye szerint a korai stresszhatások kedvezőtlen hatással vannak a szérum lipid/lipoprotein profilra. Az e téren folytatott kutatások azt mutatják, hogy az ELS-nek kitett felnőtt személyek lipid profilját a trigliceridek (TG), az alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) és az összkoleszterin (total cholesterol, TC) emelkedett szintje, valamint a nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) csökkent szintje jellemzi [12-15,43-45].

A szérum lipideket MDD-ben is széles körben vizsgálták, a tanulmányok azonban inkonzisztens eredményeket hoztak. Depressziós páciensekben az egészséges kontrollokhoz képest magasabb [46-48] és alacsonyabb TC szintet [49-51] is találtak, illetve null eredményeket hozó vizsgálatok is születtek [52-54]. Az LDL-C, a HDL-C és a TG kapcsán hasonlóan ellentmondásos adatok állnak rendelkezésre [48-54]. Az inkonzisztens eredmények magyarázatára számos különböző elméletet fogalmaztak meg. Ezek többsége a depresszió mérésére alkalmazott módszertan, illetve a különböző demográfiai, életmódbeli és klinikai változók szerepét hangsúlyozza [53]. A depresszió és a lipid profilok közötti összefüggésre irányuló vizsgálatok többsége azonban nem vette figyelembe ELS lehetséges hatásait. Mivel a korai traumatikus életesemények gyakorisága sokkal gyakoribb MDD-ben, mint az átlagpopulációban, elképzelhető, hogy az ELS egy rejtett, nem kontrollált változó lehetett ezekben a vizsgálatokban, ami hozzájárulhatott az ellentmondásos eredményekhez.

Eddig csak néhány tanulmány igyekezett feltárni az ELS lehetséges szerepét a depresszió és a lipid/lipoprotein zavarok közötti kapcsolat vonatkozásában [12,55-57]. Bár ezek a tanulmányok megerősítették, hogy az ELS összefüggést mutat a szérumban lévő lipid eltérésekkel MDD-ben, nem tették explicit vizsgálat tárgyává azt a kérdést, hogy vajon a depresszív patológia és az ELS egymástól függetlenül befolyásolja-e ezeket az eltéréseket, vagy pedig a lipid rendellenességek inkább az ELS hatásaival magyarázhatók. Ezenkívül a korábbi kutatások többsége csak a korai stresszteli életesemények bizonyos fajtáinak – főként a fizikai és a szexuális bántalmazásnak – a hatásait vizsgálta, és nem vette figyelembe az ELS egyéb típusainak, például az érzelmi bántalmazásnak és az érzelmi elhanyagolásnak a hatását, noha ezeknek sokkal jelentősebb szerepe van az MDD etiológiájában [2]. Továbbá, a korábbi vizsgálatok többsége nem mérte fel a résztvevők teljes lipid profilját. Végül, a korábbi tanulmányok egyike sem vizsgálta a korai stresszrel kapcsolatos lipid eltérések összefüggéseit a betegek neurokognitív képességeivel.

## **2.2. Célkitűzések**

Kutatásunk elsődleges célja annak feltárása volt, hogy az MDD betegek esetében tapasztalható szérumban lévő lipid és lipoprotein eltérések magához a depresszív zavarhoz köthetőek-e, vagy inkább az ELS káros hatásainak tulajdoníthatók. Vizsgálatunkban továbbá arra is kíváncsiak voltunk, hogy a korai stresszhez köthető lipid profil rendellenességek összefüggnek-e a neurokognitív működéssel MDD-ben.

## **2.3. Módszerek**

### **2.3.1. Vizsgálati személyek**

A vizsgálatban 44 MDD-vel diagnosztizált páciens és 20 egészséges kontrollszemély (HC) vett részt. A páciensek a Pécsi Tudományegyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának betegei közül kerültek ki, önkéntes alapon. A betegek beválogatási kritériumai a következők voltak: (i) 18–55 éves életkor és (ii) a DSM-5 kritériumainak megfelelő MDD diagnózis, aktuálisan zajló depressziós epizóddal. A diagnózisokat egy képzett pszichiáter állapította meg a SCID-5-CV [58] és a SCID-5-PD [59] strukturált klinikai interjúk segítségével. Az egészséges kontrollszemélyeket online hirdetések és személyes felkeresések révén toboroztuk. A HC csoport alanyai sem a vizsgálatok idején, sem pedig korábban nem szenvedtek pszichiátriai zavarban. Az szubklinikai pszichiátriai tünetek kizárásához a Symptom Checklist-90-Revised kérdőívet [60] alkalmaztuk a kontrollszemélyek esetében.

### **2.3.2. Eszközök**

#### **2.3.2.1. Laboratóriumi mérések**

A vizsgálatainkhoz szükséges vért cubitalis vénából vettük reggel 7 és 8 óra között, 8-12 óráig éhezést követően. A TC, az LDL-C, a HDL-C és a TG szérumban lévő koncentrációit Roche Modular P800 klinikai kémiai analízátorral mértük, enzimatikus kolorimetriás vizsgálati módszerekkel, a gyártó utasításainak megfelelően (Roche Diagnostics, Magyarország).

### **2.3.2.2. Kérdőívek**

Az aktuális depressziós tünetek súlyosságát a Beck Depresszió Kérdőívvel (Beck Depression Inventory, BDI) [61] mértük. A korai stressz mértékének megállapításához a Gyermekkor Trauma Kérdőív (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ) rövid változatát [62] használtuk, amely a fizikai és érzelmi bántalmazás, a fizikai és érzelmi elhanyagolás, valamint a szexuális bántalmazás 18 éves kor előtti előfordulásának súlyosságát méri. A korai traumatizáció mértékét egyrészt folytonos változóként, másrészt pedig kétszintű kategoriális változóként alkalmaztuk a statisztikai elemzésekben. A nem traumatizált, korai stressz által kevésbé érintett MDD csoportba (MDD Only) azokat a pácienseket válogattuk be, akiknél a traumatizáció mértéke a CTQ súlyossági övezetei alapján egyik traumatípus esetében sem érte el a közepes-súlyos övezetet. A traumatizált, korai stressznek kitett MDD csoportba (MDD+ELS) pedig azok a betegek kerültek, akiknél a CTQ legalább egy traumatípus esetében közepes-súlyos mértékű gyermekkori traumatizációt jelzett.

### **2.3.2.3. Neurokognitív tesztek**

A végrehajtott funkciók mérésére a Wisconsin Card Sorting Test-et (WCST) [63] alkalmaztuk. Az összes helyes válasz, a perszeveratív és nem-perszeveratív hibák, valamint a konceptuális szintű válaszok számát rögzítettük. A figyelmi folyamatokat a Conners' Continuous Performance Test-tel (CPT) [64] vizsgáltuk. A mért változók itt a kihagyások és a betolakodó hibák száma, a helyes válaszok átlagos reakcióideje és a detektabilitási mutató voltak.

## **2.3.3. Statisztikai elemzések**

A statisztikai elemzésekhez az SPSS 21.0 programot használtuk. Az elemzések első lépése az MDD Only, az MDD+ELS és a HC csoportok összehasonlítása volt. A demográfiai, életmódbeli és klinikai adatok vonatkozásában a csoportok összehasonlítása khi-négyzet próbával, egyutas ANOVA-val és nem-paraméteres tesztekkel (Kruskal-Wallis és Mann-Whitney U) történt. A lipid és lipoprotein értékekben, valamint a neurokognitív teljesítményben mutatkozó csoportkülönbségek vizsgálatára egyutas ANCOVA modelleket alkalmaztunk, amelyekben demográfiai (életkor, nem és iskolai végzettség), valamint életmódbeli változókat (heti rendszeres testmozgás és testtömeg-index) szerepeltettünk kovariánsként. A post-hoc összehasonlításokat Bonferroni korrekcióval végeztük. A csoportösszehasonlításokat követően többszörös hierarchikus lineáris regresszióelemzéseket hajtottunk végre a teljes MDD mintán. A regressziós elemzésekbe a releváns háttérváltozókat a Forward eljárással vontuk be, a fő prediktor változók bevonása pedig az Enter módszerrel történt. Valamennyi elemzésben a  $P \leq 0.05$  eredményeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## **2.4. Eredmények**

### **2.4.1. Demográfiai, életmódbeli és klinikai adatok**

Nem volt különbség a három csoport között az életkor (HC=35.80±8.53; MDD Only=34.71±8.17; MDD+ELS=36.10±11.24), a nemek eloszlása (HC=65% nő; MDD Only=81% nő; MDD+ELS=76% nő), a testtömeg-index (HC=23.39±6.6; MDD

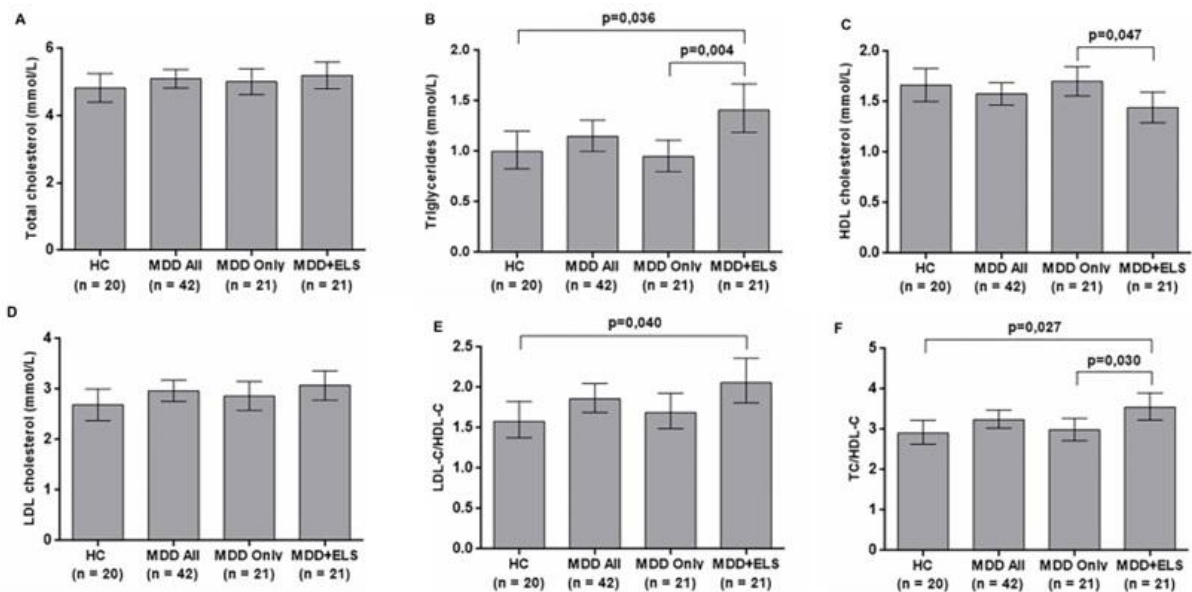


Only=23.12±5.69; MDD+ELS=23.11±4.83) és a heti rendszeres testmozgás (HC=1-2 óra; MDD Only=1-2 óra; MDD+ELS=2-4 óra) tekintetében. Az iskolázottság szintje azonban a két MDD csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoporthoz képest (HC=15.00±5.00; MDD Only=12.00±2.00; MDD+ELS=12.00±1.00; P<0.05). Az MDD+ELS csoport CTQ összpontszáma szignifikánsan magasabb volt az MDD Only csoporthoz és a kontrollcsoporthoz viszonyítva (P<0.001), az utóbbi két csoport között azonban nem volt különbség a CTQ összpontszámban. A két MDD csoport BDI pontszáma statisztikailag nem tért el egymástól, azonban szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoporthoz képest (P<0.001).

## 2.4.2. Lipid profil

### 2.4.2.1. Csoport-összehasonlítások

Nem voltak szignifikáns különbségek a HC és az MDD alanyok (MDD All) lipid profiljában a demográfiai és életmódbeli változókhoz való adjusztálást követően (1. ábra). Amikor azonban az MDD pácienseket két alcsoportra osztottuk, szignifikáns eredmények jelentek meg: azt találtuk, hogy a TG, TC/HDL-C és LDL-C/HDL-C szintje szignifikánsan eltért az MDD+ELS és a HC csoportok között, továbbá a TG, a HDL-C és a TC/HDL-C koncentrációja szintén szignifikánsan különbözött az MDD+ELS az MDD Only csoportok között (1. ábra).



**1. ábra:** A szérumban lévő lipidek és lipoproteinek szintje a HC és az MDD csoportokban a demográfiai és életmódbeli változókhoz való adjusztálást követően. (A) összkoleszterin szint; (B) triglicerid szint; (C) HDL-C szint; (D) LDL-C szint; (E) LDL-C/HDL-C szint; (F) TC/HDL-C szint.

### 2.4.2.2. Regressziós analízisek: a depresszió súlyosságának és a korai stressz mértékének hatása a szérumban lévő lipid/lipoprotein szintre

Hierarchikus lineáris regressziós elemzéseket futtatunk a teljes MDD mintán annak megállapítására, hogy az egyes lipidek és lipoproteinek koncentrációjának heterogenitását a

depresszió súlyossága vagy az ELS mértéke magyarázza-e jobban. A regressziós modellekbe a releváns háttérváltozókat a Forward változószelektálási eljárással vontuk be. Az 1. blokkban a demográfiai, a 2. blokkban pedig az életmódbeli változókat szelektáltuk ily módon. Ezt követően a 3. blokkban a depressziós tünetek súlyosságát (BDI pontszám), végül a 4. blokkban az ELS mértékét (CTQ összpontszám) adtuk hozzá a modellekhez az Enter módszer használatával.

A regressziós elemzések során azt tapasztaltuk, hogy a depressziós tünetek súlyossága a 6 vizsgált lipid paraméter közül csupán HDL-C szintjével mutatott szignifikáns kapcsolatot ( $\beta=-0.395$ ,  $P=0.010$ ). Amikor azonban az ELS mértékét is hozzáadtuk a regressziós modellekhez, a depresszió súlyossága és a HDL-C közötti kapcsolat szignifikanciája megszűnt ( $\beta=-0.280$ ,  $P=0.068$ ). Ezzel szemben az ELS mennyisége szignifikáns negatív összefüggést mutatott a HDL-C szinttel ( $\beta=-0.317$ ,  $P=0.040$ ), valamint szignifikáns pozitív összefüggést a TG ( $\beta=0.400$ ,  $P=0.014$ ) és a TC/HDL-C szintjével ( $\beta=0.326$ ,  $P=0.043$ ).

#### **2.4.2.3. Regressziós analízisek: a korai stressz különböző típusai és a szérum lipid/lipoprotein szintek közötti kapcsolat**

A teljes MDD mintán további hierarchikus lineáris regressziós elemzéseket futattunk annak meghatározására, hogy mely ELS típusok lehetnek hatással az egyes lipid paraméterekre. A regressziós modellekbe a demográfiai változókat (1. blokk), az életmódbeli változókat (2. blokk), valamint a depressziós tünetek súlyosságát (BDI pontszám; 3. blokk) a Forward eljárással vontuk be. Végül a különböző CTQ alskálák pontszámait léptettük be a modellekbe az Enter eljárás segítségével (4. blokk).

Ezekben az elemzésekben azt találtuk, hogy a HDL-C szint a fizikai elhanyagolás ( $\beta=-0.306$ ,  $P=0.034$ ) és a fizikai bántalmazás ( $\beta=-0.304$ ,  $P=0.037$ ) mértékével állt szignifikáns negatív kapcsolatban. Ezzel szemben a TG szint szignifikáns pozitív összefüggést mutatott a fizikai elhanyagolás ( $\beta=0.351$ ,  $P=0.017$ ), az érzelmi elhanyagolás ( $\beta=0.381$ ,  $P=0.010$ ), a fizikai bántalmazás ( $\beta=0.320$ ,  $P=0.031$ ) és az érzelmi bántalmazás ( $\beta=0.308$ ,  $P=0.041$ ) mértékével. Ezenkívül szignifikáns pozitív összefüggéseket találtunk a fizikai és érzelmi elhanyagolás mértéke, valamint az LDL-C/HDL-C ( $\beta=0.392$ ,  $P=0.006$ ;  $\beta=0.358$ ,  $P=0.014$ ) és a TC/HDL-C szintje között ( $\beta=0.403$ ,  $P=0.005$ ;  $\beta=0.419$ ,  $P=0.004$ ).

### **2.4.3. Neurokogníció**

#### **2.4.3.1. Csoport-összehasonlítások**

A demográfiai változókhoz történő adjusztálást követően a CPT és a WCST egyik mutatójában sem találtunk szignifikáns különbséget az MDD és a HC, valamint az MDD Only és az MDD+ELS csoportok között.

#### **2.4.3.2. Regressziós analízisek: a szérum lipid/lipoprotein szintek hatása a neurokognitív teljesítményre**

Végül a neurokognitív teljesítmény különböző prediktorait vizsgáltuk hierarchikus lineáris regressziós analízisekkel a teljes MDD mintán. A regressziós modellekbe a demográfiai változókat (1. blokk), az életmódbeli változókat (2. blokk), a depressziós tünetek súlyosságát (BDI pontszám; 3. blokk) és az ELS mértékét (CTQ összpontszám; 4. blokk) a Forward módszerrel vontuk be. Mivel ezekben az elemzésekben elsősorban arra voltunk kíváncsiak,

hogyan van-e összefüggés a különböző lipid paraméterek és a neurokognitív teljesítmény között, ezért a lipid profil komponenseket az Enter módszerrel adtuk hozzá a modellekhez (5. blokk).

Itt azt találtuk, hogy a depressziós tünetek súlyossága a CPT esetében a betolakodó hibákkal ( $\beta=0.289$ ,  $P=0.024$ ) és a detektabilitási mutatóval ( $\beta=-0.304$ ,  $P=0.020$ ), a WCST esetében pedig a konceptuális szintű válaszokkal ( $\beta=-0.416$ ,  $P=0.006$ ) állt szignifikáns kapcsolatban. Emellett szignifikáns negatív összefüggéseket tudtunk kimutatni a HDL-C szintje és a WCST perszeveratív hibái ( $\beta=-0.283$ ,  $P=0.027$ ), LDL-C/HDL-C szintje és a WCST összes helyes válasza ( $\beta=-0.306$ ,  $P=0.048$ ), valamint TC/HDL-C és a LDL-C/HDL-C szintje és a WCST konceptuális szintű válaszai között ( $\beta=-0.340$ ,  $P=0.022$ ;  $\beta=-0.309$ ,  $P=0.039$ ). Az ELS mértéke azonban nem mutatott összefüggést egyik neurokognitív mutatóval sem.

## 2.5. Megbeszélés

Habár számos kutatás azt találta, hogy major depresszióban a lipid profil kedvezőtlen elváltozásokat mutat [46-54], valamint hogy a gyermekkori stressz negatív hatással lehet a felnőttkori lipid/lipoprotein szintre [12-15,43-45], eddig kevés tanulmány vizsgálta a korai stressz és a felnőtt MDD betegek lipid profilja közötti lehetséges összefüggéseket [12,55-57]. Bár ezek a tanulmányok megerősítették, hogy a szérumban lévő lipid elváltozások összefüggnek a korai stressz-szel MDD-ben, nem tárták fel a depresszív zavar és az ELS egymáshoz viszonyított szerepét ezekben elváltozásokban. Jelen tanulmány fő célja annak vizsgálata volt, hogy az MDD betegek esetében tapasztalható szérumban lévő lipid és lipoprotein eltérések elsősorban magához a depresszív zavarhoz köthetőek-e, vagy inkább az ELS káros hatásainak tulajdoníthatók. Adataink arra utalnak, hogy az ELS és nem a depresszív pszichopatológia a lipid profil eltérések elsődleges meghatározója MDD-ben. Ez az eredmény független attól, hogy a depressziót az MDD diagnózis vagy a tünetek súlyossága alapján operacionalizáljuk. Összességében tehát vizsgálatunk azt sugallja, hogy a kedvezőtlen lipid profil nem az MDD általános jellegzetessége, hanem elsősorban azokra az MDD betegekre jellemző, akik gyermekkorukban jelentős mértékű stresszt szenvedtek el.

Az egyes ELS altípusok és a depressziós páciensek lipid profilja közötti összefüggések vizsgálatakor azt találtuk, hogy nemcsak a fizikai elhanyagolás és bántalmazás mutatott szignifikáns kapcsolatot egyes lipid paraméterekkel, hanem az érzelmi elhanyagolás és bántalmazás is. Mindez azt jelzi, hogy a lipid anyagcserét a fizikai rossz bánásmód, a testi szükségletek nem megfelelő kezelése (például következtelen vagy hiányos táplálás) mellett az emocionális stresszhatások is kedvezőtlenül befolyásolhatják. Eredményink összhangban állnak azokkal a korábbi kutatásokkal, amelyek összefüggést találtak az korai elhanyagolás és bántalmazás különféle formái és a vérzsírok szintje között különféle felnőtt populációkban [13-15,45].

Nagyszámú tanulmány mutatott ki továbbá kapcsolatot a gyermekkori traumatizáció és a felnőttkori neurokognitív elváltozások között [65,66]. Hasonló neurokognitív deficitet detektáltak depressziós betegek körében is [16,67]. Saját vizsgálatunkban szignifikáns negatív összefüggést találtunk a depresszió súlyossága, valamint a figyelem és a végrehajtó funkciók egyes területei között, azonban a traumatikus gyermekkori tapasztalatok és a neurokognitív funkcionálás közötti kapcsolatot nem tudtuk bizonyítani. Ugyanakkor szignifikáns

összefüggést találtunk néhány szérumban lévő lipid paraméter és az MDD betegek végrehajtott funkció teljesítménye között. Adataink szerint tehát az ELS nincs hatással az MDD páciensek neurokognitív képességeire, azonban a kedvezőtlen lipid profil elváltozások a neurokognitív teljesítmény csökkenését eredményezhetik MDD-ben. Ezek az eredményeink összhangban vannak korábbi tanulmányokkal, amelyekben összefüggéseket találtak a szérumban lévő lipid szint és a neurokognitív képességek között különböző nem időszerű mintákban [17,68-70].

Összefoglalva: szérumban lévő lipidekkel kapcsolatos eredményeink további bizonyítékokat szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy a gyermekkori traumatikus stressz a lipid profil romlását okozhatja MDD-ben, növelve ezzel a CVD kockázatát. További kutatások feladata a közvetítő tényezők tisztázása, hogy jobban megértsük a korai stressz és a későbbi kardiometabolikus betegségek közötti kapcsolatot megteremtő fiziológiai mechanizmusokat. Fontos, hogy ezeket az összefüggéseket a jövőben longitudinális kutatásokban kell feltárni, mivel a retrospektív, önjellemzésen alapuló mérőeszközök eredményei torzítottak lehetnek. Ezenkívül további kutatásokra van szükség a szérumban lévő lipid elváltozások és a depressziós betegek neurokognitív működése közötti lehetséges kapcsolatok tisztázása érdekében.

Eredményeink kiemelik az ELS szűrésének fontosságát a klinikai MDD populációban. Adataink alapján a klinikusoknak érdemes mérlegelniük annak lehetőségét, hogy a súlyos gyermekkori traumákon átesett depressziós betegek körében fokozott lehet a szomatikus szövődmények, mint például a metabolikus szindróma vagy a CVD kockázata. Ezekben az esetekben a terápiás beavatkozásoknak támogatniuk kell a betegeket abban, hogy adaptív megküzdési stratégiákat alkalmazzanak negatív érzelmi állapotaik szabályozása céljából, ahelyett, hogy olyan egészségkárosító megküzdési stratégiákat (például alkoholfogyasztás vagy dohányzás, érzelmi evés stb.) alkalmaznának, amelyek tovább növelhetik a kardiometabolikus megbetegedések kockázatát.

### 3. Elmeteória borderline személyiségzavarban: meta-analízis

#### 3.1. Bevezetés

A borderline személyiségzavar egy fenomenológiailag sokszínű pszichiátriai betegség, amelyet affektív, kognitív, viselkedéses és interperszonális tüneti dimenziók jellemeznek. A klinikai kutatások az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb figyelmet fordítottak a BPD betegek interperszonális zavaraira, és egyre több adat jelzi, hogy a BPD pácienseket sajátos szociális-kognitív rendellenességek jellemzik [áttekintéshez lásd 22,23].

Az elmeteória a szociális kogníció egyik lényeges összetevője, amely által az emberek különböző belső mentális állapotokat, például vélekedéseket, szándékokat és érzéseket képesek tulajdonítani másoknak [71]. A ToM egy átfogó, többkomponensű konstrukció, amely számos különböző alkomponenst magába foglal. Ennek megfelelően a szakirodalom különbséget tesz a ToM két eltérő folyamata között [29]: a *mentális állapot dekódolás* a ToM alacsonyabb rendű, szociál-perceptuális folyamata, amelynek révén közvetlenül megfigyelhető viselkedéses jelzések alapján detektálni tudjuk mások mentális állapotait; a *mentális állapot kikövetkeztetés* pedig a ToM magasabb rendű, szociál-kognitív mechanizmusa, aminek révén oksági következtetéseket és előrejelzéseket tudunk alkotni mások mentális állapotairól további információforrások alapján, mint például a megfigyelt viselkedés kontextusa vagy a társas világról alkotott általános ismereteink. A ToM további komponenseit a mentális állapot-tulajdonítások tartalma alapján különbözteti meg a szakirodalom [30]: a *kognitív elmeteória* kognitív természetű mentális állapotok, például vélekedések és szándékok tulajdonítását teszi lehetővé, míg az *affektív elmeteória* mások emocionális állapotainak, érzéseinek és hangulatainak azonosítását teszi lehetővé.

Az utóbbi években egyre nagyobb érdeklődés irányul a BPD páciensek ToM képességeire. Az ez irányú kutatások eredményei azonban ellentmondásosak. Az inkonzisztens eredmények egyik lehetséges oka, hogy az egyes tanulmányok a ToM más-más komponenseit vizsgálták, amelyek azonban nem egyformán érintettek BPD-ben. Számos tanulmány mutatott ki intakt vagy akár átlagfeletti dekódolási képességeket borderline páciensekben [72-74], míg más vizsgálatok eredményei a dekódolási és kikövetkeztetési képesség disszociációjára utalnak ebben a pszichiátriai zavarban [24,75]. Egy kutatás a kognitív és az affektív ToM disszociációját találta BPD-ben [76], de ezt az eredményt későbbi vizsgálatok nem tudták reprodukálni [25,77].

Az inkonzisztens eredményekhez nagymértékben hozzájárulhatott az is, hogy a BPD gyakran társul más pszichiátriai zavarokkal [78]. Egy vizsgálatban például azt találták, hogy a komorbid poszttraumás stressz zavar (PTSD) negatívan hat a borderline betegek ToM teljesítményére [75], más vizsgálatokban viszont azt mutatták ki, hogy a társuló MDD pozitívan befolyásolja az elmeteóriát BPD betegekben [79].

Összegezve az eddigieket: bár számos tanulmány vizsgálta az elmeteóriát BPD-ben, az eredmények ellentmondásosak. Az eltérő eredményekre az alacsony mintanagyságok, az alkalmazott tesztek pszichometriai különbségei, a vizsgált ToM komponensek variabilitása, valamint a BPD minták demográfiai és klinikai heterogenitása egyaránt hatással lehetett. Jelen

tanulmány egy kvantitatív meta-analitikus vizsgálat keretében igyekszik feltárni ezen tényezők hozzájárulását az ellentmondásos eredményekhez.

## **3.2. Célkitűzések**

Tanulmányunk célja, hogy a meta-analízis módszereivel vizsgáljuk a BPD páciensek ToM képességeinek sajátosságait, és hogy feltárjuk az ellentmondó eredmények hátterében álló lehetséges tényezőket. Ennek érdekében különálló meta-analíziseket terveztünk a mentális állapot dekódolási és kikövetkeztetési képességre, az affektív és kognitív ToM-ra, illetve a különböző típusú ToM tesztekre. Továbbá meta-regressziós elemzésekkel kívántuk feltárni a demográfiai tényezők és a komorbid pszichiátriai zavarok lehetséges hatását a BPD betegek ToM képességeire.

## **3.3. Módszerek**

### **3.3.1. Szakirodalmi keresés és beválogatási kritériumok**

A PubMed, Scopus, PsycINFO és Web of Science tudományos adatbázisokban végeztünk elektronikus irodalmi keresést az 1990. január és 2017. november közötti időszakra vonatkozóan a következő a kulcsszavakkal: {"theory of mind" OR "mentalizing" OR "social cognition"}, AND {"borderline personality disorder"}. A meta-analízisbe azon közlemények kerültek be, amelyek (i) szakmailag ellenőrzött, angol nyelvű folyóiratokban jelentek meg, (ii) felnőtt BPD páciensek ToM képességeit egészséges kontrollszemélyekkel hasonlították össze, (iii) a BPD diagnózist valamely megbízható, nemzetközileg elfogadott klasszifikációs rendszer diagnosztikai kritériumai alapján igazolták, (iv) a ToM képességeket validált viselkedéses ToM tesztekkel mérték fel és (v) közölték a hatásnagyságok számolásához szükséges adatokat.

A beválogatási kritériumoknak 17 közlemény felelt meg, 585 BPD beteg és 501 HC személy adataival. Az életkorban nem volt szignifikáns különbség a BPD és HC csoportok között (HC átlag=29.6; BPD átlag=29.5). A férfiak aránya viszont szignifikánsan nagyobb volt a HC csoportban, mint a BPD csoportban (HC=11.9%; BPD=9.2%;  $P<0.05$ ).

### **3.3.2. Elmeteória tesztek csoportosítása**

A beválogatott tanulmányokban összesen 12 különböző ToM tesztet használtak. A leggyakrabban alkalmazott ToM teszt ( $n=8$ ) a Reading the Mind in the Eyes Test (RMET) [80] volt, amelyet a mentális állapot dekódolási képesség prototipikus tesztjeként tart számon a szakirodalom [29]. Mivel a közleményekben alkalmazott összes többi teszt valamilyen mértékben involválja a ToM következtetési komponensét, ezért korábbi meta-analízisek [például 81] eljárását követve a dekódolási képesség elemzésébe csak a RMET eredményeit vontuk be, és minden olyan tesztet, amely következtetési folyamatokat is aktivál, mentális állapot kikövetkeztetési tesztként kategorizáltunk. A leggyakrabban használt következtetési tesztek a Faux Pas Test (FTP) [82] ( $n=5$ ) és a Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC) [83] ( $n=4$ ) voltak.

A további alcsoport meta-analízisekhez a közleményekből kivont adatokat kognitív és affektív ToM adatokra bontottuk. A szakirodalomban [lásd 84] konszenzus van a tekintetben, hogy míg a RMET elsősorban mások érzelmi állapotainak megértését igényli, addig a hamis

vélekedés feladatok vagy a Happé-féle Advanced Theory of Mind Test [85] különféle kognitív állapotok, vélekedések és szándékok tulajdonítását követeli meg. Néhány komplexebb ToM teszt (például a FPT vagy a MASC) azonban egyaránt tartalmaz affektív és kognitív állapotokra vonatkozó kérdéseket. Ezen tesztek esetében az affektív állapotokra vonatkozó kérdések adatait az affektív ToM, a kognitív állapotokra vonatkozó kérdések adatait pedig a kognitív ToM meta-analízisébe vontuk be.

Végül különálló tesztspecifikus meta-analíziseket végeztünk azon ToM tesztek adatain, amelyeket legalább négy közleményben alkalmaztak. Tesztspecifikus analízisekre a FPT (n=5), a RMET (n=8), különféle cartoon tesztek (n=4), valamint a MASC (n=4) esetében volt lehetőség.

### 3.3.3. Statisztikai elemzések

A statisztikai elemzéseket az R statisztikai szoftverrel végeztük. A közleményekből Cohen-féle  $d$  hatásnagyságokat számoltunk. A hatásnagyságokat az inverz variancia módszerrel súlyoztuk. A ToM összműtató (ToM Total) mellett különálló meta-analíziseket végeztünk a ToM mechanizmusokra (dekódolás és következtetés), a ToM tartalmakra (affektív és kognitív), valamint az egyedi ToM tesztekre. Az összesített hatásnagyságok számolásához változó-hatás („random-effects”) modellt használtuk a meta-analízisekben. A vizsgálatok közötti heterogenitást  $Q$  statisztikákkal teszteltük, a heterogenitás mértékét pedig  $\tau^2$  és  $I^2$  statisztikával becsültük meg. A  $\tau^2$  számolásához a DerSimonian-Laird módszert használtuk a változó-hatás modellekben. A publikációs torzítást biztonsági határszámmal, valamint a tölcserdiagram aszimmetriáját vizsgáló statisztikai eljárásokkal ellenőriztük. Kategorikus meta-analízisekkel teszteltük, hogy van-e lényeges eltérés a BPD páciensek teljesítményében a különböző ToM komponensek tekintetében. A hatásnagyságokat a  $Q_{bet}$ -teszttel hasonlítottuk össze. A folytonos moderátor változók hatását meta-regressziós elemzésekkel vizsgáltuk. A folytonos moderátor változók a következők voltak: életkor, nem, iskolázottság, és különböző klinikai komorbiditások (MDD, PTSD, szociális fóbia, szorongásos zavarok, evészavarok, szerhasználati zavarok). Valamennyi elemzésben a  $P \leq 0.05$  eredményeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## 3.4. Eredmények

### 3.4.1. Általános elméleti teljesítmény

Meta-analízisünk fő eredményei a 2. ábrán láthatók. A 17 vizsgálat minden összehasonlítását magába foglaló ToM összműtató (ToM Total; n=17) szignifikáns különbséget ( $P=0.01$ ) jelzett a két csoport között: a BPD páciensek a HC személyeknél rosszabb általános ToM teljesítményt mutattak, azonban a különbség kismértékű volt ( $d=-0.27$ ).

### 3.4.2. Mentális állapot dekódolás vs. mentális állapot kikövetkeztetés

Mentális állapot dekódolás (RMET adatok; n=8): a BPD csoport a HC csoportnál némileg jobb dekódolási teljesítményt mutatott ( $d=0.12$ ), a különbség azonban nem volt szignifikáns ( $P=0.55$ ). A RMET adatait további elemzéseknek vetettük alá a teszt ingereinek érzelmi valenciája alapján (n=7). Nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között a semleges ( $d=-0.33$ ) és a pozitív érzelmi állapotok ( $d=-0.01$ ) dekódolása terén. A negatív

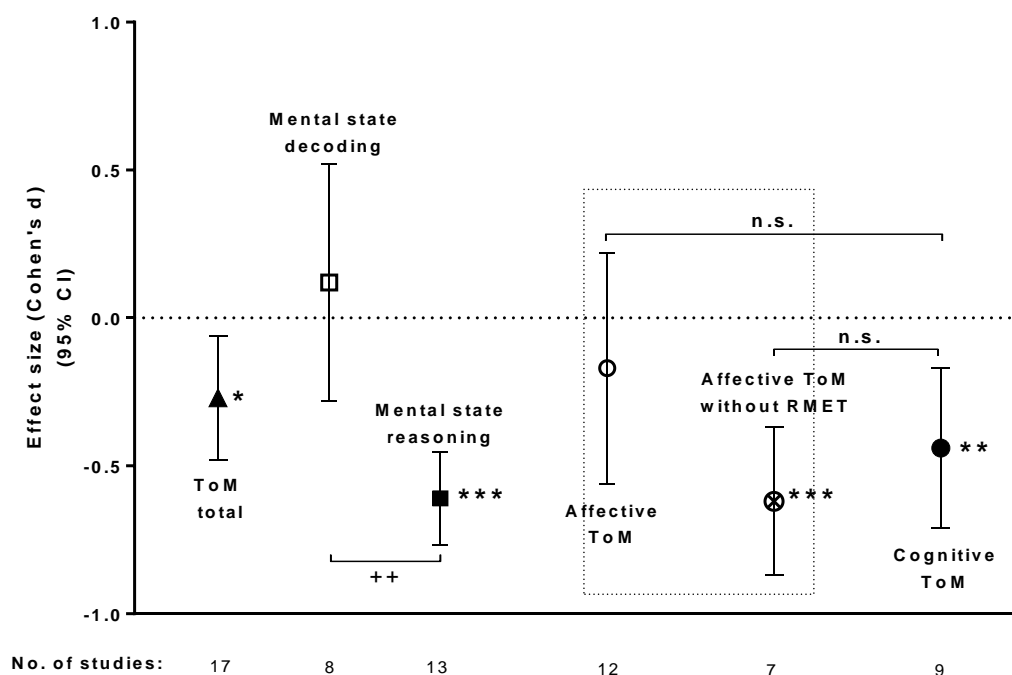
érzelmi állapotok dekódolása terén a BPD a HC csoportnál jobban teljesített ( $d=0.70$ ), a különbség azonban csak trend-jellegű volt ( $P=0.07$ ).

A mentális állapotok kikövetkeztetése terén ( $n=13$ ) a BPD csoport a HC csoportnál szignifikánsan rosszabbul teljesített ( $d=-0.61$ ,  $P<0.001$ ). Továbbá, a BPD páciensek mentális állapot kikövetkeztetési képessége jelentősen elmaradt a dekódolási képességüktől ( $Q_{bet}=9.89$ ,  $P<0.05$ ,  $n=13+8$ ).

### 3.4.3. Affektív vs. kognitív elmeteória

Affektív ToM ( $n=12$ ): az affektív ToM terén nem volt különbség a két csoport között ( $d=-0.17$ ,  $P=0.30$ ). Mivel a RMET-tel ellentétben az affektív ToM analízisébe bevont összes többi teszt valamennyire a ToM következtetési komponensére is támaszkodik, ezért az affektív ToM meta-analízisén belül subgroup elemzést hajtottunk végre a RMET kivonásával. Az analízis eredménye azt mutatta, hogy a BPD páciensek az affektív ToM terén is szignifikáns elmaradást mutatnak abban az esetben, ha az affektív állapotokat következtetési folyamatok révén kell azonosítaniuk és nem tisztán viselkedési jegyek alapján kell dekódolniuk ( $d=-0.62$ ,  $P<0.001$ ,  $n=7$ ).

Kognitív ToM ( $n=9$ ): a BPD páciensek a HC személyekhez képest jelentős elmaradást mutatottak a kognitív állapotok tulajdonítása terén ( $d=-0.44$ ,  $P=0.001$ ). A BPD páciensek kognitív ToM teljesítménye azonban nem tért el szignifikáns mértékben az affektív ToM teljesítményüktől ( $Q_{bet}=1.54$ ,  $P=0.21$ ,  $n=12+9$ ;  $Q_{bet}=1.06$ ,  $P=0.30$ ,  $n=7+9$ ).



**2. ábra:** Meta-analízis eredmények. ToM total: általános elmeteória; mental state decoding: mentális állapot dekódolás; mental state reasoning: mentális állapot kikövetkeztetés; affective ToM: affektív elmeteória; cognitive ToM: kognitív elmeteória; szignifikáns eltérés a BPD és HC csoport között: \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ , \*\*\*  $P<0.001$ ; szignifikáns eltérés az elmeteória komponensek hatásnagyságai között ( $Q_{bet}$ -teszt): ++  $P<0.05$ .



### 3.4.4. Tesztípusok elemzése

A RMET teszt esetében nem volt különbség a két csoport teljesítményében ( $d=0.12$ ,  $P=0.55$ ,  $n=8$ ; lásd fentebb a dekódolási képesség elemzésénél), azonban a BPD páciensek a kontrolloknál szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a FPT ( $d=-1.07$ ,  $P<0.001$ ,  $n=5$ ), a cartoons ( $d=-0.59$ ,  $P<0.001$ ,  $n=4$ ) és a MASC teszteken ( $d=-0.46$ ,  $P<0.01$ ,  $n=4$ ).

### 3.4.5. Meta-regressziós elemzések

Az demográfiai változóknak (életkor, nem, iskolai végzettség) nem volt szignifikáns moderáló hatása a BPD betegek ToM teljesítményére egyik ToM komponens esetében sem. Azonban a komorbid zavarok közül a szorongásos zavarok (pánikzavar, generalizált szorongás zavar és fóbiás zavarok együttes aránya) szignifikáns pozitív hatással voltak a BPD páciensek általános ( $Z=2.11$ ,  $P<0.05$ ,  $n=9$ ) és affektív ToM ( $Z=2.06$ ,  $P<0.05$ ,  $n=9$ ) teljesítményére. Egyéb komorbid zavarok hatását nem tudtuk kimutatni.

## 3.5. Megbeszélés

Meta-analízisünk fő megállapítása, hogy a BPD betegek általános ToM teljesítménye szignifikáns elmaradást mutat az egészséges kontrollokhoz képest. A két csoport közötti különbség hatásnagysága azonban kismértékű volt ( $d=-0.27$ ).

Vizsgálatunk másik fontos megállapítása, hogy a BPD betegek mentális állapot dekódolási képessége (a RMET teszttel mérve) nem tér el jelentős mértékben a kontrollokétól. A BPD személyek mentális állapot kikövetkeztetési képessége ezzel szemben szignifikánsan rosszabbnak bizonyult a HC alanyokhoz képest. A  $Q_{bet}$ -teszt eredménye pedig azt mutatta, hogy a BPD páciensek a HC személyekhez képest a mentális állapotok kikövetkeztetése terén jelentősen rosszabbul teljesítettek, mint a mentális állapotok dekódolása terén.

Egy korábbi, 5 közlemény adatait elemző meta-analízis [86] szintén nem talált szignifikáns különbséget a BPD és HC személyek RMET teljesítményében. Azonban ennek a tanulmánynak az eredményei azt mutatták, hogy a BPD páciensek a HC személyeknél szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a RMET érzelmileg semleges itemein. Továbbá, a komorbid MDD szignifikáns mértékben javította a borderline betegek teljesítményét az összes, illetve az érzelmileg pozitív itemek esetében. Jelen meta-analízis egy kiterjedtebb adatbázis ( $n=8$ ) alapján eltérő eredményeket hozott: a BPD csoport jobb teljesítményét találta a negatív RMET itemek esetében (a különbség trend-szintű volt), a komorbid MDD hatását pedig nem tudta igazolni.

A ToM affektív/kognitív dimenziójának elemzésekor azt találtuk, hogy míg a BPD betegek kognitív ToM képessége szignifikáns elmaradást mutatott a kontrollcsoporthoz képest, addig affektív ToM képességük relatíve megőrzött volt. Miután azonban az affektív ToM adatokat a RMET adatok kivonásával újraelemztük, azt tapasztaltuk, hogy a BPD betegek a HC csoportnál szignifikánsan rosszabbul teljesítettek az affektív ToM feladatokban. Ezek az eredmények azt vetik fel, hogy a BPD betegek az affektív ToM terén is jelentős elmaradást mutatnak azokban az esetekben, amikor mások affektív állapotait nem tisztán látható viselkedéses jegyek alapján kell dekódolniuk (mint például a RMET esetében), hanem oksági következtetési folyamatokra támaszkodva kell megállapítaniuk.

A meta-regressziós elemzésekben azt találtuk, hogy a társuló szorongásos zavarok (pánikzavar, generalizált szorongás zavar és fóbiás zavarok együttes aránya) jelentősen javítják a BPD páciensek általános és affektív ToM teljesítményét. Azonban korábbi vizsgálatokkal [75,79] ellentétében, meta-analízisünkben nem tudtuk kimutatni a komorbid MDD és a PTSD moderáló hatását egyik ToM komponens esetében sem.

Az egyes feladattípusok elemzése azt mutatta, hogy a BPD páciensek a RMET kivételével minden más vizsgált ToM teszten szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a kontrolloknál. A legnagyobb eltérés a két csoport teljesítménye között a Faux Pas Tesztben volt.

Meta-analízisünk fontos irányvonalakkal szolgálhat a BPD betegek mentalizációs képességeinek kezelése, valamint további kutatása tekintetében. Bár azt találtuk, hogy a BPD páciensek általános ToM teljesítménye szignifikánsan elmaradt az egészséges kontrolloktól, a kapott hatásnagyság ( $d=-0.27$ ) jóval kisebb mértékű volt, mint amit más pszichiátriai zavarok (például szkizofrénia, bipoláris zavar, major depresszió, vagy különböző evészavarok) hasonló meta-analíziseiben találtak [ezen meta-analízisek áttekintéséhez lásd 87]. Továbbá, meta-analízisünk eredményei arra utalnak, hogy a borderline betegeket specifikus mentalizációs profil jellemzi, amelynek lényeges karakterisztikuma a mentális állapot dekódolási és kikövetkeztetési képességek disszociációja. Adatainkból az következik, hogy a borderline páciensek mentalizációs képességeire irányuló pszichoterápiás intervencióknak a mentális állapot kikövetkeztetési képességek fejlesztésére kell törekedniük, miközben a pácienseket megőrzött dekódolási képességük helyes használatára ösztönzik. Mivel azonban a mentális állapot dekódolási képességet meta-elemzésünkben kizárólag a RMET teszttel vizsgáltuk, a jövőbeni kutatásoknak egyéb dekódolási tesztekkel kell igazolniuk eredményeinket. Végül adataink azt sugallják, hogy a BPD betegek ToM deficitje olyan komplexebb ToM teszteken válik nyilvánvalóvá, amelyek helyes megoldása többféle mentális perspektíva egyidejű figyelembevételét és integrációját igényli. Eredményeink alapján a Faux Pas Teszt különösen szenzitív a BPD betegek ToM deficitjére, így ez a teszt a klinikum és a kutatás terén egyaránt hasznos eszköz lehet a borderline személyek mentalizációs képességeinek jellemzésére.

## **4. A végrehajtó működés és a mentalizációs képességek összefüggéseinek vizsgálata borderline személyiségzavaros betegekben**

### **4.1. Bevezetés**

A borderline személyiségzavar mentalizáció-alapú modellje [19] szerint a BPD számos tünete azzal magyarázható, hogy a betegek nem képesek helyesen mentalizálni, vagyis nem képesek pontosan felismerni és beazonosítani az emberi viselkedést meghatározó belső mentális állapotokat. Ez a megközelítés a mentalizációt egy összetett, több különböző dimenziót és képességet magába foglaló konstrukcióként definiálja. E dimenziók egyike a mentalizáció két tárgyára vonatkozik: a mentalizáció irányulhat egyfelől önmagunk, másfelől pedig más személyek belső világára.

Az önmagunkra irányuló mentalizáció zavara az érzelmi tudatosság csökkenésében vagyis alexitímia formájában nyilvánulhat meg [28]. Az alexitímia egy olyan klinikai állapot, amelyet a saját érzelmi állapotok azonosításának és leírásának nehézsége jellemez [88]. Számos vizsgálat kimutatta, hogy a BPD betegeket súlyos alexitímiás tünetek jellemzik [ezen vizsgálatok meta-analíziséhez lásd 89], azonban egy tanulmány se vizsgálta eddig az alexitímia lehetséges neurokognitív hátterét BPD-ben.

A másokra irányuló mentalizáció egyik formája az elmeteória [28]. A ToM egy olyan szociális-kognitív képesség, amelynek révén különféle mentális állapotokat, például vélekedéseket, szándékokat és érzelmeket tudunk tulajdonítani másoknak [71]. A ToM több különböző alfolyamat integrált működésének eredménye [29,30]. A mentális állapot dekódolás a ToM alacsonyabb rendű, szociál-perceptuális aspektusa, amely mások mentális állapotainak közvetlenül megfigyelhető viselkedéses jegyek alapján történő azonosítását teszi lehetővé. A mentális állapot kikövetkeztelési képesség pedig a ToM magasabb rendű, szociál-kognitív komponense, amely mások mentális állapotaival kapcsolatos oksági következtetéseket és előrejelzéseket tesz lehetővé.

A BPD betegek ToM képességeit feltáró vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy a ToM dekódolási és következtelési komponense nem egyformán érintett ebben a pszichiátriai zavarban. Számos tanulmány azt találta, hogy a BPD páciensek ép, sok esetben átlagfeletti képességeket mutatnak mások mentális állapotainak dekódolása terén [72-74]. Ezzel szemben más tanulmányok eredményei azt mutatják, hogy a BPD személyek az egészséges személyeknél rosszabbul teljesítenek a mentális állapotok kikövetkeztetését igénylő feladatokban [75-77], a teljesítményelmaradás mértéke azonban nagyrészt feladatfüggő [25]. Több kutató véleménye szerint a BPD páciensek ToM deficitje csak olyan bonyolultabb ToM teszteken válik nyilvánvalóvá, amelyek kontextuális feldolgozást igényelnek, valamint több különböző mentális állapot egyidejű leképezését és integrációját teszik szükségessé [24,25,77]. Mindez felveti annak lehetőségét, hogy a BPD betegek nehézségei az elmeteória terén nem az alapvető ToM képességek deficitjéből származnak, hanem inkább olyan általános neurokognitív képességek zavaraiból, mint például a végrehajtó funkciók.

A végrehajtó funkciók olyan neurokognitív képességek, amelyek a kognitív folyamatok és a viselkedés magasabb rendű monitorozása és szabályozása által adaptív és

rugalmas válaszokat tesznek lehetővé új vagy összetett helyzetekben [31]. Az EF hozzájárulása a mentalizációs képességekhez egy széles körben vizsgált téma mind az alapkutatás, mind pedig a klinikai kutatások terén. Számos tanulmány talált összefüggést az EF teszteken nyújtott gyenge teljesítmény és az alexitímia között [például 90-92]. Más vizsgálatok eredményei pedig azt mutatják, hogy az EF színvonala összefüggést mutat az elméleti feladatokon nyújtott teljesítménnyel, főként azoknak a komplex ToM feladatoknak az esetében, amelyek magas kognitív követelményekkel jellemezhetők [33,93]. Ezen utóbbi vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az EF sokkal szorosabban kapcsolódik a ToM következtetési komponenséhez, mint a dekódolási komponenshez.

Borderline személyiségzavarban szenvedő pácienseknél számos tanulmány mutatta ki egyrészt az EF [áttekintéshez lásd 35], másrészt pedig a mentalizációs képességek zavarát [áttekintéshez lásd 23,89], azonban kevés figyelmet szenteltek e két különböző kognitív deficit lehetséges kapcsolatára. A korábbi vizsgálatok többsége a BPD páciensek végrehajtó diszfunkcióját főleg az érzelem- és viselkedésszabályozás tüneteinek kontextusában vizsgálta [lásd 94,95]. Mindazonáltal feltételezhető, hogy a végrehajtó funkciók zavarai a BPD betegek mentalizációs problémáiban is szerepet játszanak, hasonlóan ahhoz, ahogy ezt más pszichiátriai zavarokban is kimutatták [32].

## **4.2. Célkitűzések**

Tanulmányunk egyik célja a BPD páciensek mentalizációs és végrehajtó funkció profiljának szimultán vizsgálata volt. Ennek érdekében a BPD betegek teljesítményét a mentalizáció és az EF különböző tesztjein egészséges kontrollszemélyekével hasonlítottuk össze. Második célunk az volt, hogy többváltozós elemzésekkel vizsgáljuk a BPD diagnózis és a végrehajtó működés egymáshoz viszonyított erejét a különböző mentalizációs képességek előrejelzésében, a pszichiátriai tünetek és az általános intelligencia hatásának a kontrollálása mellett.

## **4.3. Módszerek**

### **4.3.1. Vizsgálati személyek**

A vizsgálatban 18 BPD páciens vett részt. A páciensek a Pécsi Tudományegyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának betegei közül kerültek ki, önkéntes alapon. Valamennyi páciens 18 és 50 év közötti volt és megfelelt a BPD DSM-5 diagnosztikai kritériumainak. A diagnózisokat egy képzett pszichiáter állapította meg a SCID-5-CV [58] és az SCID-5-PD [59] strukturált klinikai interjúk segítségével. A kontrollcsoport 18 egészséges alanyból állt, akiket vagy a klinika munkatársai közül, vagy online hirdetések útján toboroztunk. A HC csoport alanyai sem a vizsgálatok idején, sem pedig korábban nem szenvedtek pszichiátriai zavarban. A szubklinikai pszichiátriai tünetek kizárásához a Symptom Checklist-90-Revised kérdőívet [60] alkalmaztuk a kontrollszemélyek esetében. A pácienseket és a kontrollszemélyeket nem, életkor ( $\pm 4$  év), iskolai évek ( $\pm 2$  év) és IQ ( $\pm 5$  pont) tekintetében páronként illesztettük egymáshoz.

## **4.3.2. Eszközök**

### **4.3.2.1. Tünetbecslés**

A pszichiátriai tünetek súlyosságát a Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R) [60] segítségével becsültük meg. Az SCL-90-R egy 90 tételes önjellemzéses kérdőív, amely kilenc elsődleges pszichiátriai tünetdimenzióban méri fel az aktuális tünetek súlyosságát. Jelen tanulmányban az eszköz Globális Súlyossági Indexét (GSI; a 90 tétel átlaga) használtuk fel az elemzésekhez.

### **4.3.2.2. Intelligencia-becslés**

Az általános intelligencia szintjét (IQ) a Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised rövidített változatával [96] becsültük meg.

### **4.3.2.3. Végrehajtó funkció tesztek**

Az EF négy alterületét vizsgáltuk: (i) a mentális készletváltást a Wisconsin Card Sorting Test-tel (WCST) [63]; (ii) a munkamemória-frissítést a Listening Span Task-kel (LST) [97]; (iii) a prepotens válaszgátlást az Eriksen Flanker Task-kel (EFT) [98]; és (iv) a hosszú távú memória-hozzáférést a Letter Fluency Task-kel (LFT) [99]. A mért változók a következők voltak: a perszeveratív hibák száma a WCST esetében, a sikeresen felidézett szavak száma az LST esetében, az interferenciaidő az EFT esetében és a helyesen generált szavak száma az LFT esetében. Annak érdekében, hogy egy globális EF mutatót kapjunk, ebből a négy változóból egy átlagos z-értéket (z-score) számoltunk (= kompozit EF pontszám).

### **4.3.2.4. Mentalizációs tesztek**

Az érzelmi tudatosság/alexitímia szintjét a Toronto Alexitímia Skálával (TAS-20) [100] mértük, amely egy 20 tételes, önjellemzésen alapuló kérdőív. A ToM képességek méréséhez két standard ToM feladatot használtunk: a mentális állapot dekódolási képességet a Reading the Mind in the Eyes Test-el [80], a mentális állapot kikövetkeztetési képességet pedig a Faux Pas Test-tel [82] vizsgáltuk.

## **4.3.3. Statisztikai elemzések**

A statisztikai elemzésekhez az SPSS 21.0 programot használtuk. A csoportok összehasonlítását minden esetben független mintás t-tesztekkel végeztük. Az EF és a mentalizáció esetében a csoportkülönbségek mértékének jelzésére Cohen-féle  $d$  hatásnagyságokat számoltunk. A csoportok összehasonlítását követően többszörös lineáris regressziós elemzéseket futtattunk a teljes vizsgálati mintán. A regressziós modellekben a TAS-20, a RMET és a FPT pontszámai külön-külön szerepeltek függő változóként. A BPD diagnózis (dummy változóként kódolva: 0 = van BPD diagnózis, 1 = nincs BPD diagnózis), az SCL-90-R GSI pontszám, a becsült IQ-hányados, valamint a kompozit EF pontszám voltak a prediktív változók minden regressziós modellben. A prediktorok hatásnagyságának becsüléséhez Cohen-féle  $f^2$ -értékeket számoltunk. Valamennyi elemzésben a  $P \leq 0.05$  eredményeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## **4.4. Eredmények**

### **4.4.1. Csoport-összehasonlítások**

#### **4.4.1.1. Demográfiai és klinikai adatok**

A csoportok illesztése az életkor (HC=34.11±9.39; BPD=34.72±8.02), a nem (HC=94.4% nő; BPD=94.4% nő), az iskolai évek (HC=12.89±2.78; BPD=12.78±3.30) és a becsült IQ (HC=112.99±8.60; BPD=109.79±8.22) tekintetében megfelelő volt. Az SCL-90-R kérdőívben a BPD csoport szignifikánsan magasabb GSI pontszámot ért el, mint a kontrollcsoport (P<0.001).

#### **4.4.1.2. Végrehajtó funkciók**

Egyik EF komponens esetében sem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között. Mindazonáltal a BPD csoport közepes hatásnagyságú elmaradást mutatott a HC csoporthoz képest a globális végrehajtó funkcionálás (d=-0.54), valamint a prepotens válaszgátlás (d=0.60) terén. Az utóbbi esetben a csoportkülönbség szignifikanciája trend-szintű volt (P=0.081).

#### **4.4.1.3. Mentalizációs képességek**

A BPD csoport a HC csoportnál szignifikánsan magasabb alexitímia pontszámot kapott a TAS-20 kérdőívben (d=1.31, P<0.001). A két csoport RMET teszttel mért mentális állapot dekódolási teljesítménye nem mutatott szignifikáns eltérést (d=-0.25). A BPD csoport azonban jelentős elmaradást mutatott a FPT teszttel mért mentális állapot kikövetkeztetés terén (d=-0.78, P=0.026).

## **4.4.2. Regressziós analízisek a teljes mintán**

### **4.4.2.1. Alexitímia**

A lineáris regressziós elemzések eredményeit az 1. táblázat mutatja. Az alexitímiát előrejelző többszörös regressziós modell szignifikáns eredményt hozott (P<0.001) és a TAS-20 pontszámok varianciájának 56.9%-át magyarázta. A BPD diagnózis, a becsült IQ és a kompozit EF pontszám nem voltak szignifikáns prediktorok, e változók hatásnagysága az alacsony-közepes tartományba esett. Az általános pszichiátriai tünetek súlyossága bizonyult az alexitímia egyetlen szignifikáns prediktorának.

### **4.4.2.2. Mentális állapot dekódolás**

A dekódolási képességet előrejelző többszörös regressziós modell szintén szignifikáns magyarázóerővel bírt (P=0.026) és a RMET pontszámok varianciájának 29.2%-át befolyásolta. Ebben a regressziós modellben a BPD diagnózis szignifikánsan jobb RMET dekódolási teljesítménnyel járt együtt. A súlyosabb pszichiátriai tünetek viszont rosszabb RMET teljesítményt jósoltak. A kognitív változók nem voltak szignifikáns prediktorok, hatásnagyságaik kismértékűek voltak.

### **4.4.2.3. Mentális állapot kikövetkeztetés**

A mentális állapot kikövetkeztetési képességet előrejelző többszörös regressziós modell szignifikáns volt (P<0.001) és FPT pontszámok varianciájának 49.8%-át magyarázta. A BPD

diagnózis szignifikánsan rosszabb következtetési teljesítményt jósolt a FPT teszten. A magasabb IQ, valamint a jobb globális EF vizont szignifikánsan jobb FPT teljesítményt jósoltak. A pszichiátriai tünetek súlyossága nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a FPT pontszámokkal. Ennek a változónak hatásnagysága az alacsony-közepes tartományba esett.

Változók	<i>B</i>	Std. hiba	Beta	<i>t</i> -érték	<i>P</i> -érték	Cohen <i>f</i> <sup>2</sup>
<b>Alexitímia</b>						
Konstans	73.288	26.942		2.720	0.011	
BPD diagnózis	-5.479	6.694	-0.200	-0.818	0.419	-0.02
Tüneti súlyosság	12.797	3.805	0.904	3.363	<b>0.002</b>	<b>0.36</b>
IQ becslés	-0.308	0.233	-0.187	-1.322	0.196	-0.06
Végrehajtó működés	4.271	3.098	0.196	1.379	0.178	0.06
<b>Mentális állapot dekódolás</b>						
Konstans	25.170	8.749		2.877	0.007	
BPD diagnózis	4.440	2.174	0.640	2.043	<b>0.050</b>	<b>0.14</b>
Tüneti súlyosság	-3.015	1.236	-0.841	-2.440	<b>0.021</b>	<b>-0.19</b>
IQ becslés	0.014	0.076	0.034	0.187	0.853	0.00
Végrehajtó működés	0.805	1.006	0.146	0.800	0.430	0.02
<b>Mentális állapot kikövetkeztetés</b>						
Konstans	1.224	11.743		0.104	0.918	
BPD diagnózis	-6.559	2.918	-0.592	-2.248	<b>0.032</b>	<b>-0.16</b>
Tüneti súlyosság	2.767	1.658	0.484	1.669	0.105	0.09
IQ becslés	0.262	0.101	0.394	2.577	<b>0.015</b>	<b>0.21</b>
Végrehajtó működés	3.895	1.350	0.442	2.885	<b>0.007</b>	<b>0.27</b>

**1. táblázat:** A teljes vizsgálati mintán (n=36) végzett többszörös lineáris regresszióelemzések eredményei.

## 4.5. Megbeszélés

Jelen tanulmány a végrehajtó működés és a mentalizációs képességek összefüggéseit vizsgálata BPD páciensekben a pszichiátriai tüneti súlyosság, valamint az általános IQ esetleges hatásainak figyelembevételével.

A végrehajtó funkciók mérése során az EF felosztására vonatkozó kurrens nézeteket [101,102] követtük és külön-külön vizsgáltuk a váltási, gátlási, frissítési és hozzáférési EF komponenseket. Egyik EF komponens esetében sem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni a BPD és HC csoport között. A BPD betegek azonban közepes hatásnagyságú elmaradást mutattak a HC személyekhez képest a prepotens válaszgátlás terén (a csoportkülönbség szignifikanciája trend-szintű volt). Ez az eredmény összhangban van azokkal a korábbi tanulmányokkal, amelyek azt találták, hogy az EF különböző komponenseinek zavarai közül a válaszgátlási képesség zavarai a legkifejezettebbek BPD-ben [103-105]. Vizsgálatunkban a csoportok közötti szignifikáns különbség hiánya valószínűleg a kis mintanagyságból adódó alacsony statisztikai erő következménye.

Jelen tanulmányban a szelfre irányuló mentalizáció zavarát a saját érzelmi állapotok tudatosításának zavaraként (alexitímia) operacionalizáltuk és a TAS-20 kérdőívvel mértük. Eredményeink korábbi vizsgálatokkal megegyező módon [áttekintéshez lásd 89] azt mutatták, hogy a BPD betegek az egészséges kontrollokhoz képest jelentős nehézségekkel küzdenek a saját érzelmeik azonosítása és kifejezése terén.

A másokra irányuló mentalizációt mint elmeteóriát operacionalizáltuk és az elmeteória dekódolási és következtetési komponenseit külön-külön tanulmányoztuk a RMET és a FPT tesztekkel. Vizsgálatunkban a BPD páciensek intakt mentális állapot dekódolási képességeket mutattak, a mentális állapotok kikövetkeztetése terén azonban jelentős mértékű elmaradásuk volt. Ezek az eredmények konzisztensek számos korábbi kutatás [24,25,106], valamint saját meta-analízisünk (lásd jelen dolgozat 3. fejezetét) eredményeivel. Ezek a korábbi tanulmányok mind azt mutatták, hogy a BPD páciensek a HC személyekkel azonos (vagy azoknál jobb) teljesítményt nyújtanak a RMET teszten, azonban szignifikánsan rosszabb teljesítményt mutatnak a FPT feladatban. Adataink ezen korábbi tanulmányokkal egybehangzó módon azt sugallják, hogy a BPD betegek mentalizációs profilját a mentális állapot dekódolási és mentális állapot kikövetkeztetési képességek disszociációja jellemzi.

Az alexitímia prediktorait vizsgáló regressziós modellünkben azt találtuk, hogy a kognitív változók (IQ és EF) nem mutattak összefüggést a TAS-20 pontszámokkal. Meglepő módon a BPD diagnózis szintén nem volt szignifikáns prediktora az alexitímiának. Ellenben a pszichiátriai tüneti súlyosság az alexitímia független előrejelzőjének bizonyult. Alexitímiával kapcsolatos ezen eredményeink összhangban állnak azokkal a korábbi tanulmányokkal [például 27,107], amelyek kimutatták, hogy a BPD betegeket a HC alanyoknál erőteljesebb alexitímiás vonások jellemzik, azonban ez különbség elsősorban a pszichiátriai tünetek súlyosságában lévő különbségekkel magyarázható.

A mentális állapot dekódolási képességet előrejelző regressziós modell a BPD diagnózis és a pszichiátriai tünetek ellentétes hatását mutatta ki: míg a BPD diagnózis szignifikánsan jobb, addig a tüneti súlyosság szignifikánsan rosszabb RMET teljesítményt jósolt. A kognitív változóknak (IQ és EF) ebben az esetben sem volt szignifikáns hatásuk. A RMET teszttel végzett korábbi kutatások ellentmondásos eredményeket hoztak BPD-ben [72-74,79]. Adataink azt sugallják, hogy a korábbi vizsgálatok inkonzisztenciája részben annak tudható be, hogy az aktuális pszichiátriai tünetek súlyossága eltérő mértékű lehetett a különböző BPD minták esetében.

A következtetési képesség regressziós modelljében a BPD diagnózis a FPT teszten nyújtott teljesítmény szignifikáns negatív prediktorának bizonyult. A pszichiátriai tüneteknek nem volt hatásuk a FPT teljesítményre. Azonban mind a magasabb IQ, mind pedig a jobb végrehajtó funkcionálás szignifikánsan magasabb FPT pontszámokkal járt együtt. Szemben RMET eredményeinkkel, itt tehát azt találtuk, hogy a végrehajtó funkcionálás színvonala összefüggést mutat a FPT teszten nyújtott teljesítménnyel. Ezek az adatok összhangban vannak azokkal a korábbi tanulmányokkal [például 93,108,109], amelyek az EF és a ToM különböző komponensinek kapcsolatát a RMET és FPT együttes alkalmazásával vizsgálták különféle populációkban. Eredményeink megerősítik ezen korábbi vizsgálatokat és támogatják azt a hipotézist, hogy az elmeteória magasabb rendű, következtetési komponense szorosabban kapcsolódik a végrehajtó működésekhez, mint az alacsonyabb rendű, dekódolási komponens [110].



A következtetési képesség regressziós modelljében tehát azt találtuk, hogy a BPD diagnózis és a végrehajtó működés színvonala egymástól függetlenül befolyásolja ezt az elméleti funkciót. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy bár a mentális állapot kikövetkeztetési képesség zavara intakt végrehajtó működés mellett is jelen lehet BPD-ben, a végrehajtó diszfunkciókkal rendelkező BPD betegek esetében fokozottabb következtetési deficitre számíthatunk.

Jelen tanulmány számos megfontolásra érdemes konklúzióval szolgál a jövőbeli kutatások és a klinikai gyakorlat számára. Eredményeink arra utalnak, hogy a BPD betegek mentalizációs képességeinek egy része vonásszerű, míg egy másik részük állapotfüggő jellegzetességekkel bír. Kimutattuk, hogy a BPD betegek érzelmi tudatossága és mentális állapot dekódolási képessége az általános pszichopatológia súlyosságával együtt változhat. Eredményeink alapján tehát a klinikusoknak figyelemmel kell kísérniük a BPD betegek aktuális pszichiátriai tüneteit, és számításba kell venniük, hogy a páciensek érzelmi tudatossága, valamint mentális állapot dekódolási képességük színvonala az aktuális tünetek súlyosságával párhuzamosan ingadozhat. Ezzel szemben a mentális állapot kikövetkeztetési képesség deficitje a BPD stabil, vonásszerű tulajdonságának tűnik, amely független a klinikai tünetektől. Mindezek alapján felmerül, hogy a különböző mentalizációs képességek közül a mentális állapot kikövetkeztetési képesség a legsúlyosabban érintett BPD-ben, így ennek a képességnek a fejlesztése különösen fontos lehet a BPD pszichoterápiájában. Vizsgálatunk alacsony esetszáma miatt azonban eredményeink óvatosan kezelendők és további, nagyobb mintákon végzett kutatásokra van szükség, hogy megállapításinkat biztonsággal igazolni tudjuk.

## 5. Új eredmények összefoglalása

1. A tézis első tanulmányában bemutatott kutatás elsőként vizsgálta szisztematikusan azt a kérdést, hogy az MDD páciensek esetében gyakran tapasztalható szérumszintű lipid és lipoprotein eltérések magához a depresszív zavarhoz köthetőek-e, vagy inkább a korai stressz káros hatásainak tulajdoníthatók. Ebben a tanulmányban kimutattuk, hogy a gyermekkori stresszhatásoknak kitett MDD betegek szérumszintű lipid profilja a korai stressz által kevésbé érintett MDD betegekhez képest kedvezőtlen irányú elváltozásokat mutat. Kimutattuk továbbá azt is, hogy major depressziós betegekben a korai stressz mértéke a depressziós tünetek súlyosságánál erősebb előrejelzője a szérumszintű lipid profil eltéréseknek. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy nem a depressziós pszichopatológiai állapot, hanem a korai stressz a lipid profil rendellenességek elsődleges meghatározója major depresszióban. Úgy tűnik tehát, hogy a kedvezőtlen lipid profil nem az MDD általános jellegzetessége, hanem elsősorban azokra az MDD betegekre lehet jellemző, akik gyermekkorukban jelentős mértékű stresszt szenvedtek el. Továbbá, ebben a vizsgálatban először írtuk le, hogy az MDD páciensek szérumszintű lipid eltérései összefüggést mutatnak végrehajtó funkció képességeikkel.

2. Az értekezés második tanulmánya az első olyan meta-analízist mutatja be, amely a BPD páciensek elméleti képességeit azoknak az újabb elméleteknek a tükrében vizsgálja, melyek az elméleti különböző alkomponensekre történő felosztását hangsúlyozzák. Ebben a vizsgálatban azt találtuk, hogy a BPD páciensek az egészséges kontrollokhoz képest jelentős elmaradást mutattak az általános ToM, a mentális állapot kikövetkeztetés, valamint a kognitív ToM terén. A mentális állapot dekódolási képességük azonban nem tért el lényegesen a kontrollokétól. A BPD betegek affektív ToM teljesítménye nagyrészt feladatfüggő volt. A különböző elméleti komponensek összehasonlítása során a mentális állapot dekódolási és kikövetkeztetési képességek disszociációját találtuk BPD-ben, azonban nem találtunk disszociációt a ToM affektív és kognitív komponensei között. Eredményeink azt sugallják, hogy a borderline személyiségzavarban szenvedő páciensek sajátos mentalizációs profillal rendelkeznek, amelynek lényeges jellemzője a mentális állapot dekódolási és kikövetkeztetési képességek disszociációja.

3. A tézis harmadik tanulmányában ismertetett kutatás volt az első, amely a BPD betegek mentalizációs profilja és végrehajtó funkció képességei közötti kapcsolatot vizsgálta a pszichiátriai tünetek, valamint az általános IQ esetleges hatásainak figyelembevételével. Vizsgálatunk eredményei azt sugallják, hogy BPD-ben az alexitímia független a végrehajtó működéstől és a pszichiátriai tünetek súlyosságával magyarázható. Továbbá, a BPD diagnózis önmagában fejlett mentális állapot dekódolási képességgel jár együtt, azonban a társuló pszichiátriai tünetek felerősödése jelentősen ronthatja ezt a képességet. Ezzel ellentétben a mentális állapot kikövetkeztetési képesség az IQ-val és a végrehajtó működéssel mutat szoros kapcsolatot. Adataink alapján a mentális állapot kikövetkeztetési képesség zavara a BPD stabil, vonásszerű jellemzőjének tűnik, amely független a klinikai tünetektől. Azonban a végrehajtó funkciók nehezítettségét mutató BPD pácienseknél a mentális állapotok kikövetkeztetésének súlyosabb deficitére számíthatunk.

## Irodalomjegyzék

1. Lindert, J., Von Ehrenstein, O. S., Grashow, R., Gal, G., Braehler, E., and Weiskopf, M. G. (2014). Sexual and physical abuse in childhood is associated with depression and anxiety over the life course: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Public Health* 59, 359–372. doi:10.1007/s00038-013-0519-5.
2. Mandelli, L., Petrelli, C., and Serretti, A. (2015). The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression. Eur. Psychiatry* 30, 665–680. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.04.007.
3. Miniati, M., Rucci, P., Benvenuti, A., Frank, E., Buttenfield, J., Giorgi, G., et al. (2010). Clinical characteristics and treatment outcome of depression in patients with and without a history of emotional and physical abuse. *J. Psychiatr. Res.* 44, 302–309. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2009.09.008.
4. Klein, D. N., Arnow, B. A., Barkin, J. L., Dowling, F., Kocsis, J. H., Leon, A. C., et al. (2009). Early adversity in chronic depression: clinical correlates and response to pharmacotherapy. *Depress Anxiety* 26, 701–710. doi: 10.1002/da.20577
5. Nanni, V., Uher, R., and Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: A meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 169, 141–151. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020335.
6. Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., and Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33, 693–710. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2008.03.008.
7. Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., et al. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 284, 592. doi:10.1001/jama.284.5.592.
8. Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R., et al. (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am. J. Psychiatry* 159, 2072–2080. doi:10.1176/appi.ajp.159.12.2072.
9. Parekh, A., Smeeth, D., Milner, Y., and Thuret, S. (2017). The role of lipid biomarkers in major depression. *Healthcare* 5, 5. doi:10.3390/healthcare5010005.
10. Shin, J. Y., Suls, J., and Martin, R. (2008). Are cholesterol and depression inversely related? A meta-analysis of the association between two cardiac risk factors. *Ann. Behav. Med.* 36, 33–43. doi:10.1007/s12160-008-9045-8.
11. Persons, J. E., and Fiedorowicz, J. G. (2016). Depression and serum low-density lipoprotein: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 206, 55–67. doi:10.1016/j.jad.2016.07.033.
12. McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Liauw, S. S., Woldeyohannes, H. O., Brietzke, E., Nathanson, J., et al. (2012). The Association between childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Int. J. Psychiatry Med.* 43, 165–177. doi:10.2190/PM.43.2.e.
13. Misiak, B., Kiejna, A., and Frydecka, D. (2015). The history of childhood trauma is associated with lipid disturbances and blood pressure in adult first-episode schizophrenia patients. *Gen. Hosp. Psychiatry* 37, 365–367. doi: 10.1016/J.GENHOSPPSYCH.2015.03.017.
14. Van Reedt Dortland, A. K. B., Giltay, E. J., van Veen, T., Zitman, F. G., and Penninx, B. W. J. H. (2012). Personality traits and childhood trauma as correlates of metabolic risk factors: The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 36, 85–91. doi:10.1016/J.PNPBP.2011.10.001.
15. Spann, S. J., Gillespie, C. F., Davis, J. S., Brown, A., Schwartz, A., Wingo, A., et al. (2014). The association between childhood trauma and lipid levels in an adult low-income, minority population. *Gen. Hosp Psychiatry* 36, 150–155. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2013.10.004
16. Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., and Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 44, 2029–2040. doi:10.1017/S0033291713002535.
17. Shao, T. N., Yin, G. Z., Yin, X. L., Wu, J. Q., Du, X. D., Zhu, H. L., et al. (2017). Elevated triglyceride levels are associated with cognitive impairments among patients with major depressive disorder. *Compr. Psychiatry* 75, 103–109. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.03.007
18. Bateman, A., and Fonagy, P. (2010). Mentalization based treatment for borderline personality disorder. *World Psychiatry* 9, 11–15. doi:10.1002/j.2051-5545.2010.tb00255.x.
19. Fonagy, P., and Luyten, P. (2016). “A Multilevel perspective on the development of borderline personality disorder,” in *Developmental Psychopathology, Volume 3, Maladaptation and Psychopathology*, 3rd Edition, ed. D. Cicchetti (Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.), 1–67. doi:10.1002/9781119125556.devpsy317.
20. Bateman, A., and Fonagy, P. (2016). Mentalization-based treatment for personality disorders: A practical

- guide. Oxford: Oxford University Press.
21. Fonagy, P., Target, M., and Gergely, G. (2000). Attachment and borderline personality disorder: A theory and some evidence. *Psychiatr. Clin. North Am.* 23, 103–122. doi:10.1016/S0193-953X(05)70146-5.
  22. Dinsdale, N., and Crespi, B. J. (2013). The borderline empathy paradox: Evidence and conceptual models for empathic enhancements in borderline personality disorder. *J. Pers. Disord.* 27, 172–195. doi:10.1521/pedi\_2012\_26\_071.
  23. Roepke, S., Vater, A., Preißler, S., Heekeren, H. R., and Dziobek, I. (2013). Social cognition in borderline personality disorder. *Front. Neurosci.* 6, 195. doi:10.3389/fnins.2012.00195.
  24. Baez, S., Marengo, J., Perez, A., Huepe, D., Font, F. G., Rial, V., et al. (2015). Theory of mind and its relationship with executive functions and emotion recognition in borderline personality disorder. *J. Neuropsychol.* 9, 203–218. doi:10.1111/jnp.12046.
  25. Petersen, R., Brakoulas, V., and Langdon, R. (2016). An experimental investigation of mentalization ability in borderline personality disorder. *Compr. Psychiatry* 64, 12–21. doi:10.1016/J.COMPPSYCH.2015.10.004.
  26. Berenson, K. R., Dochat, C., Martin, C. G., Yang, X., Rafaeli, E., and Downey, G. (2018). Identification of mental states and interpersonal functioning in borderline personality disorder. *Personal. Disord. Theory, Res. Treat.* 9, 172–181. doi:10.1037/per0000228.
  27. Pluta, A., Kulesza, M., Grzegorzewski, P., and Kucharska, K. (2018). Assessing advanced theory of mind and alexithymia in patients suffering from enduring borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 261, 436–441. doi:10.1016/j.psychres.2018.01.003.
  28. Choi-Kain, L. W., and Gunderson, J. G. (2008). Mentalization: Ontogeny, assessment, and application in the treatment of borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry* 165, 1127–1135. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07081360.
  29. Sabbagh, M. A., Moulson, M. C., and Harkness, K. L. (2004). Neural correlates of mental state decoding in human adults: An event-related potential study. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 415–426. doi:10.1162/089892904322926755.
  30. Shamay-Tsoory, S. G., Tibi-Elhanany, Y., and Aharon-Peretz, J. (2006). The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Soc. Neurosci.* 1, 149–166. doi:10.1080/17470910600985589.
  31. Chan, R. C. K., Shum, D., Touloupoulou, T., and Chen, E. Y. H. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 23, 201–216. doi:10.1016/j.acn.2007.08.010.
  32. Pickup, G. J. (2008). Relationship between theory of mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology* 41, 206–213. doi:10.1159/000125554
  33. Aboulafia-Brakha, T., Christie, B., Martory, M. D., and Annoni, J. M. (2011). Theory of mind tasks and executive functions: a systematic review of group studies in neurology. *J. Neuropsychol.* 5, 39–55. doi:10.1348/174866410X533660.
  34. Wade, M., Prime, H., Jenkins, J. M., Yeates, K. O., Williams, T., and Lee, K. (2018). On the relation between theory of mind and executive functioning: A developmental cognitive neuroscience perspective. *Psychon. Bull. Rev.* 25, 2119–2140. doi:10.3758/s13423-018-1459-0.
  35. McClure, G., Hawes, D. J., and Dadds, M. R. (2016). Borderline personality disorder and neuropsychological measures of executive function: a systematic review. *Personal. Ment. Health* 10, 43–57. doi:10.1002/pmh.1320.
  36. Kessler, R. C. (2012). The costs of depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 35, 1–14. doi: 10.1016/j.psc.2011.11.005
  37. Pan, A., Keum, N., Okereke, O. I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R. R., et al. (2012). Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 35, 1171–1180. doi: 10.2337/dc11-2055
  38. Hare, D. L., Toukhsati, S. R., Johansson, P., and Jaarsma, T. (2014). Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur. Heart J.* 35, 1365–1372. doi: 10.1093/eurheartj/eh462
  39. Pervanidou, P., and Chrousos, G. P. (2012). Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism* 61, 611–619. doi: 10.1016/j.metabol.2011.10.005
  40. Davis, C. R., Dearing, E., Usher, N., Trifiletti, S., Zaichenko, L., Ollen, E., et al. (2014). Detailed assessments of childhood adversity enhance prediction of central obesity independent of gender, race, adult psychosocial risk and health behaviors. *Metabolism* 63, 199–206. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.013
  41. Rich-Edwards, J. W., Mason, S., Rexrode, K., Spiegelman, D., Hibert, E., Kawachi, I., et al. (2012). Physical and sexual abuse in childhood as predictors of early-onset cardiovascular events in women. *Circulation* 126, 920–927. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076877
  42. Loria, A. S., Ho, D. H., and Pollock, J. S. (2014). A mechanistic look at the effects of adversity early in

- life on cardiovascular disease risk during adulthood. *Acta Physiol.* 210, 277–287. doi: 10.1111/apha.12189
43. Danese, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., Polanczyk, G., Pariante, C. M., et al. (2009). Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 163, 1135–1143. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.214
  44. Reid, B. M., Harbin, M. M., Arend, J. L., Kelly, A. S., Dengel, D. R., and Gunnar, M. R. (2018). Early life adversity with height stunting is associated with cardiometabolic risk in adolescents independent of body mass index. *J. Pediatr.* 02, 143–149. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.047
  45. Li, L., Pinto Pereira, S. M., and Power, C. (2019). Childhood maltreatment and biomarkers for cardiometabolic disease in mid-adulthood in a prospective British birth cohort: associations and potential explanations. *BMJ Open* 9, e024079. doi: 10.1136/bmjopen-2018-9
  46. Ledochowski, M., Murr, C., Sperner-Unterweger, B., Neurauter, G., and Fuchs, D. (2003). Association between Increased Serum Cholesterol and Signs of Depressive Mood. *Clin. Chem. Lab. Med.* 41, 821–824. doi:10.1515/CCLM.2003.124.
  47. Nakao, M., and Yano, E. (2004). Relationship between major depression and high serum cholesterol in Japanese men. *Tohoku J. Exp. Med.* 204, 273–287. doi:10.1620/tjem.204.273.
  48. Moreira, F. P., Jansen, K., Cardoso, T. A., Mondin, T. C., Magalhães, P. V. D. S., Kapczinski, F., et al. (2017). Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: population-based study: metabolic syndrome in current depressive episode. *J. Psychiatr. Res.* 92, 119–123. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.03.025
  49. Olusi, S. O., and Fido, A. A. (1996). Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 40, 1128–1131. doi:10.1016/S0006-3223(95)00599-4.
  50. Maes, M., Smith, R., Christophe, A., Vandoolaeghe, E., Van Gastel, A., Neels, H., et al. (1997). Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr. Scand.* 95, 212–221. doi: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb09622.x
  51. Ong, K. L., Morris, M. J., McClelland, R. L., Maniam, J., Allison, M. A., and Rye, K. A. (2016). Lipids, lipoprotein distribution and depressive symptoms: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Transl. Psychiatry* 6, e962. doi:10.1038/tp.2016.232.
  52. Lehto, S. M., Hintikka, J., Niskanen, L., Tolmunen, T., Koivumaa-Honkanen, H., Honkalampi, K., et al. (2008). Low HDL cholesterol associates with major depression in a sample with a 7-year history of depressive symptoms. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 32, 1557–1561. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.05.021
  53. Van Reedt Dortland, A. K. B., Giltay, E. J., van Veen, T., van Pelt, J., Zitman, F. G., and Penninx, B. W. J. H. (2010). Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J. Clin. Psychiatry* 71, 729–36. doi:10.4088/JCP.08m04865blu.
  54. Enko, D., Brandmayr, W., Halwachs-Baumann, G., Schnedl, W. J., Meinitzer, A., and Kriegshäuser, G. (2018). Prospective plasma lipid profiling in individuals with and without depression. *Lipids Health Dis.* 17, 149. doi:10.1186/s12944-018-0796-3.
  55. Ding, X., Yang, S., Li, W., Liu, Y., Li, Z., Zhang, Y., et al. (2014). The potential biomarker panels for identification of major depressive disorder (MDD) patients with and without early life stress (ELS) by metabonomic analysis. *PLoS One* 9:e97479. doi: 10.1371/journal.pone.0097479
  56. Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Boeker, A., Schultebrasucks, K., Schulz, A., Stenzel, J., et al. (2017). Are adverse childhood experiences and depression associated with impaired glucose tolerance in females? *Exp. Study. J. Psychiatr. Res.* 95, 60–67. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.028
  57. Kraav, S. L., Tolmunen, T., Kärkkäinen, O., Ruusunen, A., Viinamäki, H., Mäntyselkä, P., et al. (2019). Decreased serum total cholesterol is associated with a history of childhood physical violence in depressed outpatients. *Psychiatr. Res.* 272, 326–333. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.108
  58. First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., and Spitzer, R. L. (2016). *Strukturált Klinikai Interjú a DSM-5® Zavarok Felmérésére: Klinikai Változat (SCID-5-CV)*. Budapest: Oriold és Társai.
  59. First, M. B., Williams, J. B. W., Benjamin, L. S., and Spitzer, R. L. (2018). *Strukturált Klinikai Interjú a DSM-5® Személyiségzavarok Vizsgálatára (SCID-5-PD)*. Budapest: Oriold és Társai.
  60. Derogatis, L. R. (1977). *Symptom Checklist 90, R-version manual I: Scoring, administration and procedures for the SCL-90*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
  61. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., and Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatr.* 4, 561–571.
  62. Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., et al. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child*

- Abuse Negl. 27, 169–190. doi:10.1016/S0145-2134(02)00541-0.
63. Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
  64. Conners, C. K. (2000). *Conners' Continuous Performance Test (CPT-2) computer program for Windows, technical guide, and software manual*. Toronto, ON: Multi Health Systems Inc.
  65. Pechtel, P., and Pizzagalli, D. A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology* 214, 55–70. doi: 10.1007/s00213-010-2009-2
  66. Chen, Y., and Baram, T. Z. (2016). Toward understanding how early-life stress reprograms cognitive and emotional brain networks. *Neuropsychopharmacology* 41, 197–206. doi: 10.1038/npp.2015.181
  67. McDermott, L. M., and Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J. Affect. Disord.* 119, 1–8. doi: 10.1016/j.jad.2009.04.022
  68. Gendle, M. H., Spaeth, A. M., Dollard, S. M., and Novak, C. A. (2008). Functional relationships between serum total cholesterol levels, executive control, and sustained attention. *Nutr. Neurosci.* 11, 84–94. doi:10.1179/147683008X301469.
  69. Sims, R., Madhere, S., Callender, C., Campbell, A., and Jr (2008). Patterns of relationships between cardiovascular disease risk factors and neurocognitive function in African Americans. *Ethn. Dis.* 18, 471–6.
  70. Lindenmayer, J. P., Khan, A., Kaushik, S., Thanju, A., Praveen, R., Hoffman, L., et al. (2012). Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 142, 171–176. doi:10.1016/J.SCHRES.2012.09.019.
  71. Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., and Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* 21, 37–46. doi:10.1016/0010-0277(85)90022-8.
  72. Fertuck, E. A., Jekal, A., Song, I., Wyman, B., Morris, M. C., Wilson, S. T., et al. (2009). Enhanced ‘Reading the Mind in the Eyes’ in borderline personality disorder compared to healthy controls. *Psychol. Med.* 39, 1979–1988. doi:10.1017/S003329170900600X.
  73. Frick, C., Lang, S., Kotchoubey, B., Sieswerda, S., Dinu-Biringer, R., Berger, M., et al. (2012). Hypersensitivity in borderline personality disorder during mindreading. *PLoS One* 7:8, e41650. doi:10.1371/journal.pone.0041650.
  74. Schilling, L., Wingenfeld, K., Löwe, B., Moritz, S., Terfehr, K., Köther, U., et al. (2012). Normal mind-reading capacity but higher response confidence in borderline personality disorder patients. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 66, 322–327. doi:10.1111/j.1440-1819.2012.02334.x.
  75. Preißler, S., Dziobek, I., Ritter, K., Heekeren, H. R., and Roepke, S. (2010). Social cognition in borderline personality disorder: evidence for disturbed recognition of the emotions, thoughts, and intentions of others. *Front. Behav. Neurosci.* 4, 182. doi:10.3389/fnbeh.2010.00182.
  76. Harari, H., Shamay-Tsoory, S. G., Ravid, M., and Levkovitz, Y. (2010). Double dissociation between cognitive and affective empathy in borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 175, 277–279. doi:10.1016/j.psychres.2009.03.002.
  77. Brüne, M., Walden, S., Edel, M.-A., and Dimaggio, G. (2016). Mentalization of complex emotions in borderline personality disorder: The impact of parenting and exposure to trauma on the performance in a novel cartoon-based task. *Compr. Psychiatry* 64, 29–37. doi:10.1016/j.comppsy.2015.08.003.
  78. Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmahl, C., Linehan, P. M. M., and Bohus, P. M. (2004). Borderline personality disorder. in *Lancet (Lancet)*, 453–461. doi:10.1016/S0140-6736(04)16770-6.
  79. Unoka, Z. S., Fogd, D., Seres, I., Kéri, S., and Csukly, G. (2015). Early maladaptive schema-related impairment and co-occurring current major depressive episode-related enhancement of mental state decoding ability in borderline personality disorder. *J. Pers. Disord.* 29, 145–162. doi:10.1521/pedi\_2014\_28\_146.
  80. Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., and Plumb, I. (2001). The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J. Child Psychol. Psychiatry* 42, 241–251. doi:10.1017/S0021963001006643.
  81. Bora, E., and Berk, M. (2016). Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 191, 49–55. doi:10.1016/j.jad.2015.11.023.
  82. Stone, V. E., Baron-Cohen, S., and Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *J. Cogn. Neurosci.* 10, 640–656. doi:10.1162/089892998562942.
  83. Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., et al. (2006). Introducing MASC: A movie for the assessment of social cognition. *J. Autism Dev. Disord.* 36, 623–636. doi:10.1007/s10803-006-0107-0.
  84. Poletti, M., Enrici, I., and Adenzato, M. (2012). Cognitive and affective theory of mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 2147–2164. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.004.
  85. Happé, F. G. E. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters’ thoughts

- and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J. Autism Dev. Disord.* 24, 129–154. doi:10.1007/BF02172093.
86. Richman, M. J., and Unoka, Z. (2015). Mental state decoding impairment in major depression and borderline personality disorder: Meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 207, 483–489. doi:10.1192/bjp.bp.114.152108.
  87. Cotter, J., Granger, K., Backx, R., Hobbs, M., Looi, C. Y., and Barnett, J. H. (2018). Social cognitive dysfunction as a clinical marker: A systematic review of meta-analyses across 30 clinical conditions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 84, 92–99. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.11.014.
  88. Taylor, G. J., Bagby, R. M., Parker, J. D. A., and Grotstein, J. (1997). *Disorders of affect regulation: Alexithymia in medical and psychiatric illness.* Cambridge: Cambridge University Press doi:10.1017/CBO9780511526831.
  89. Derks, Y. P. M. J., Westerhof, G. J., and Bohlmeijer, E. T. (2017). A meta-analysis on the association between emotional awareness and borderline personality pathology. *J. Pers. Disord.* 31, 362–384. doi:10.1521/peidi\_2016\_30\_257.
  90. Henry, J. D., Phillips, L. H., Crawford, J. R., Theodorou, G., and Summers, F. (2006). Cognitive and psychosocial correlates of alexithymia following traumatic brain injury. *Neuropsychologia* 44, 62–72. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.04.011.
  91. Koven, N. S., and Thomas, W. (2010). Mapping facets of alexithymia to executive dysfunction in daily life. *Pers. Individ. Dif.* 49, 24–28. doi:10.1016/j.paid.2010.02.034.
  92. Santorelli, G. D., and Ready, R. E. (2015). Alexithymia and executive function in younger and older adults. *Clin. Neuropsychol.* 29, 938–955. doi:10.1080/13854046.2015.1123296.
  93. Ahmed, F. S., and Miller, L. S. (2011). Executive function mechanisms of theory of mind. *J. Autism Dev. Disord.* 41, 667–78. doi:10.1007/s10803-010-1087-7.
  94. Fertuck, E. A., Lenzenweger, M. F., Clarkin, J. F., Hoermann, S., and Stanley, B. (2006). Executive neurocognition, memory systems, and borderline personality disorder. *Clin. Psychol. Rev.* 26, 346–75. doi:10.1016/j.cpr.2005.05.008.
  95. LeGris, J., and van Reekum, R. (2006). The neuropsychological correlates of borderline personality disorder and suicidal behaviour. *Can. J. Psychiatry* 51, 131–142. doi:10.1177/070674370605100303.
  96. Kaufman, A. S., Ishikuma, T., and Kaufman-Packer, J. L. (1991). Amazingly short forms of the WAIS-R. *J. Psychoeduc. Assess.* 9, 4–15. doi:10.1177/073428299100900101.
  97. Daneman, M., and Blennerhassett, A. (1984). How to assess the listening comprehension skills of prereaders. *J. Educ. Psychol.* 76, 1372–1381. doi:10.1037/0022-0663.76.6.1372.
  98. Eriksen, C. W., and Schultz, D. W. (1979). Information processing in visual search: A continuous flow conception and experimental results. *Percept. Psychophys.* 25, 249–263. doi:10.3758/BF03198804.
  99. Strauss, E., Sherman, E. M. S., and Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary.* New York: Oxford University Press.
  100. Bagby, R. M., Parker, J. D. A., and Taylor, G. J. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia Scale—I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J. Psychosom. Res.* 38, 23–32. doi:10.1016/0022-3999(94)90005-1.
  101. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., and Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cogn. Psychol.* 41, 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734.
  102. Fisk, J. E., and Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: Updating, inhibition, shifting, and access. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 26, 874–890. doi:10.1080/13803390490510680.
  103. Posner, M. I., Rothbart, M. K., Vizueta, N., Levy, K. N., Evans, D. E., Thomas, K. M., et al. (2002). Attentional mechanisms of borderline personality disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 16366–16370. doi:10.1073/pnas.252644699.
  104. Rentrop, M., Backenstrass, M., Jaentsch, B., Kaiser, S., Roth, A., Unger, J., et al. (2007). Response inhibition in borderline personality disorder: Performance in a Go/Nogo task. *Psychopathology* 41, 50–57. doi:10.1159/000110626.
  105. Ruocco, A. C., Laporte, L., Russell, J., Guttman, H., and Paris, J. (2012). Response inhibition deficits in unaffected first-degree relatives of patients with borderline personality disorder. *Neuropsychology* 26, 473–482. doi:10.1037/a0028715.
  106. Zabihzadeh, A., Maleki, G., Richman, M. J., Hatami, A., Alimardani, Z., and Heidari, M. (2017). Affective and cognitive theory of mind in borderline personality disorder: the role of comorbid depression. *Psychiatry Res.* 257, 144–149. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2017.07.034.
  107. Loas, G., Speranza, M., Pham-Scottez, A., Perez-Diaz, F., and Corcos, M. (2012). Alexithymia in adolescents with borderline personality disorder. *J. Psychosom. Res.* 72, 147–152. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.11.006.

108. Thoma, P., Winter, N., Juckel, G., and Roser, P. (2013). Mental state decoding and mental state reasoning in recently detoxified alcohol-dependent individuals. *Psychiatry Res.* 205, 232–40. doi:10.1016/j.psychres.2012.08.042.
109. Torralva, T., Gleichgerrcht, E., Ardila, M. J. T., Roca, M., and Manes, F. F. (2015). Differential cognitive and affective theory of mind abilities at mild and moderate stages of behavioral variant frontotemporal dementia. *Cogn. Behav. Neurol.* 28, 63–70. doi:10.1097/WNN.000000000000053.
110. Tager-Flusberg, H., and Sullivan, K. (2000). A componential view of theory of mind: evidence from Williams syndrome. *Cognition* 76, 59–90. doi:10.1016/S0010-0277(00)00069-X.



# Publikációk

## *Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények*

**Németh, N.**, Péterfalvi, Á., Simon, M., Czéh, B., Tényi, T. (2020). Examining the relationship between executive functions and mentalizing abilities of patients with borderline personality disorder. *Frontiers in Psychology*, 11, 1583. **IF: 2.129**

Péterfalvi, Á.\*, **Németh, N.**\*, Herczeg, R., Tényi, T., Miseta, A., Czéh, B., Simon, M. (2019). Examining the influence of early life stress on serum lipid profiles and cognitive functioning in depressed patients. *Frontiers in Psychology*, 10, 1798. **IF: 2.129**

\* Equal contribution in first authorship

**Németh, N.**, Mátrai, P., Hegyi, P., Czéh, B., Czopf, L., Hussain, A., Pammer, J., Szabó, I., Solymár, M., Kiss, L., Hartmann, P., Szilágyi, Á. L., Kiss, Z., Simon, M. (2018). Theory of mind disturbances in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 270, 143–153. **IF: 2.208**

## *Az értekezés témájához kapcsolódó konferencia előadások és poszterek*

Péterfalvi, Á., **Németh, N.**, Herczeg, R., Tényi, T., Miseta, A., Czéh, B., Simon, M. (2019). Early childhood adversity and serum lipid profiles in major depression: Correlations with cognitive functions. 23<sup>rd</sup> IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Barcelona, 2019. május 19-23.

## *Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények*

Simon, M., **Németh, N.**, Gálber, M., Lakner, E., Csernela, E., Tényi, T., Czéh, B. (2019). Childhood adversity impairs theory of mind abilities in adult patients with major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 867. **IF: 3.161**

Hajnal A., Tényi T., Varga E., Simon M., Halmi T., **Németh N.**, Fekete S., Trixler D., Herold R. (2014). Szociális kognitív eltérések szkizofrén páciensek első fokú hozzátartozói között. Szisztematikus áttekintő közlemény. *Psychiatria Hungarica*, 29, 301-307.

Varga, E., Schnell, Zs., Tényi, T., **Németh, N.**, Simon, M., Hajnal, A., Horváth, R.A., Hamvas, E., Járai, R., Fekete, S., Herold, R. (2014). Compensatory effect of general cognitive skills on non-literal language processing in schizophrenia: A preliminary study. *Journal of Neurolinguistics*, 29, 1-16. **IF: 1.489**

**Németh N.** (2011). Neuropszichoanalízis: A tudattalan tudománya a 21. században. Definíció és tudománytörténeti gyökerek. *Psychiatria Hungarica*, 26, 290-310.

## *Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok*

Simon, M., Galber, M., Nagy, S., **Nemeth, N.**, Tenyi, T., Czeh, B. (2020). Voxel-based volumetric brain alterations in patients with major depression: effects of early life stress. *European Psychiatry*, 63, S170. **IF: 3.941**

Gálber M., Nagy Sz.A., **Németh N.**, Tényi T., Czéh B., Simon M. (2020). Agyi strukturális elváltozások voxel-alapú térfogatvizsgálata major depresszióban: a korai stressz hatása. *Psychiatria Hungarica*, 35, S130.

Lakner F., E., Csernela E., **Németh N.**, Gálber M., Tényi T., Czéh B., Simon M. (2020). A negatív gyermekkori élmények hatása az elmeolvasásra major depresszióban. *Psychiatria Hungarica*, 35, S89.

Csernela E., Górn D., Lakner E., **Németh N.**, Tényi T., Czéh B., Simon M. (2020). A Gyermekkori Trauma Kérdőív rövid formájának magyar validálása – előzetes eredmények. *Psychiatria Hungarica*, 35, S23.

Péterfalvi, Á., **Németh, N.**, Herczeg, R., Tényi, T., Miseta, A., Simon, M., Czéh, B. (2019). Early childhood adversity and serum lipid profiles in major depression: Correlations with cognitive functions. *Clinica Chimica Acta*, 493, S606. **IF: 2.615**

**Németh, N.**, Czéh, B., Tényi, T., Simon, M. (2019). The effect of early life stress on theory of mind performance in patients with major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S380-S381. **IF: 4.468**

**Németh N.**, Nagy Sz.A., Czéh B., Dóczy T., Bogner P., Miseta A., Tényi T., Simon M. (2017). Agyi funkcionális MR eltérések korai traumán átesett depressziós betegekben. *Psychiatria Hungarica*, 32, S92.

**Németh N.**, Nagy Sz.A., Dóczy T., Miseta A., Tényi T., Czéh B., Simon M (2016). Az amygdala működésének vizsgálata érzelem-indukálta fMRI paradigma segítségével. *Psychiatria Hungarica*, 31, S25.

Nagy Sz.A., **Németh N.**, Bogner P., Dóczy T., Miseta A., Tényi T., Czéh B., Simon M. (2016). Nyugalmi állapot funkcionális konnektivitás elváltozások korai pszichotraumán átesett depressziós betegekben: előzetes eredmények. *Psychiatria Hungarica*, 31, S26.

Varga, E., Schnell, Zs., Tényi, T., Simon, M., Hajnal, A., **Németh, N.**, Herold, R. (2013). Impaired decoding of the flouting of the gricean maxims among schizophrenia patients. *European Psychiatry*, 28, S1. **IF: 3.210**

### ***Az értekezés témájához nem kapcsolódó konferencia előadások és posztetek***

Esperger, Zs., Varga, É.J., Schnell, Zs., Kocsor, F., **Németh, N.**, Kozma, L., Herold, R. (2016). Behavioral and verbal measures of mentalizing abilities in schizophrenia. Pécs Workshop on Cognitive and Developmental Psychology – Social Cognition, Pécs, 2016. november 10-11.

Nagy, Sz.A., **Németh, N.**, Bogner, P., Miseta A., Dóczy, T., Czéh, B., Simon, M. (2016). Resting-state functional connectivity alterations in depressed subjects with childhood trauma. A pilot study. IBRO Workshop 2016, Budapest, 2016. január 21-22.

**Németh, N.**, Nagy, Sz.A., Bogner, P., Dóczy, T., Miseta A., Czéh, B., Simon, M. (2016). A face-emotion fMRI paradigm to activate the amygdala in early traumatized adults with depression. IBRO Workshop 2016, Budapest, 2016. január 21-22.

Varga E, Endre Sz., Bugya T., Horváth R., **Németh N.**, Schnell Zs., Janszky J., Tényi T., Simon M., Hajnal A. és mtsai. (2014). Szociális kognitív készségek komplex mérése szkizofréniában Linux alapú pszichometriai szoftver segítségével. 2014. évi Tavasz Szél Konferencia, Debrecen, 2014. március 21-23.