

Szomatikus és kognitív markerek bipoláris affektív zavarban és szkizofréniában

PhD értekezés

Dr. Csulak Timea

Témavezető:

Prof. Dr. Tényi Tamás

Dr. Herold Róbert

Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola (D221)

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

B- 1/2012 Pszichiátria programvezető: Prof. Dr. Tényi Tamás



Pécs, 2022

I. Bevezetés

A pszichiátriai betegségekre változatos tünettan jellemző; ugyanazzal a diagnózissal élő betegek jelentős heterogenitást mutatnak a tüneteikben. A pszichiátriai kutatások fókuszában régóta szerepel a megbízható biomarkerek keresése. Ez olyan klinikailag hasznos biológiai jellemzők kutatását jelenti, amelyek kapcsolatban állnak a betegség etiológiai jelentőségű patofiziológiai eltéréseivel. Egy valid biomarker pontosabb diagnózishoz és terápiához vezethet, de emellett segíthet jobban megérteni a pszichopatológia mögött álló patofiziológia természetét (Iacono, 1985). Az endofenotípusok kvantitatív biomarkerek (ilyenek lehetnek például a neurokognitív és neurofiziológiai eltérések, agyi képalkotó eljárásokkal detektált elváltozások, metabolikus értékek stb.). Az endofenotípusok azonosítják a pszichopatológia kockázatát azok megjelenése előtt, és felhasználhatók etiológiai szempontból releváns genetikai variánsok azonosítására (Iacono és mtsai, 2017).

A pszichiátriai genetikában a markerek azonosításához javasolt kritériumokat adaptálták az endofenotípusokra (Gottesman és Gould, 2003), melyek alapján az endofenotípus:

1. egy adott betegséghez kapcsolódik a populációban
2. az endofenotípus öröklődik
3. állapotól független, a betegség bármely szakaszában észlelhető
4. családi halmozódást mutat
5. a páciens endofenotípusa nagyobb mértékben található meg a tünetmentes hozzátartozókban, mint az átlagpopulációban

Mind a szkizofrénia, mind a bipoláris affektív zavar multifaktoriális eredetű. Kialakulásuk hátterében álló idegfejlődési zavarokat számos tanulmány eredménye bizonyítja (pl.: Yücel és mtsai, 2002; Vogeley és mtsai, 2000).

Klasszikusan a bipoláris affektív zavart külön entitásként kezelték a szkizofréniától, gyakran utalva a kraepelini dichotómiára. Ezzel szemben több kutatás demonstrálta a két betegség közötti genetikai kapcsolatot (Lichtenstein és mtsai, 2009; Owen és mtsai,

2007), illetve a betegségekben előforduló hasonló neurometabolit és fehérje eltéréseket (Kraguljac és mtsai, 2012; Goldsmith és mtsai, 2016); emellett leírtak hasonló agyi morfológiai elváltozásokat is (Arnone és mtsai, 2009). Ezen eredmények alapján, amelyek szerint számos közös biológiai tényező felelős mindkét betegség klinikai tünettanának kialakulásáért, amelyek között szintén van átfedés, valószínűsíthető, hogy a bipoláris affektív zavar és a szkizofrénia a pszichózis kontinuumon helyezkedik el.

A pszichózis kontinuum zavarainak esetében azonosított biomarkerek mind a megfelelőbb diagnózis felállításában, mind a megfelelőbb terápia kiválasztásában jelentősek lehetnek. Emellett a betegség hátterében álló folyamatok jobb megértését is segíthetik. Munkacsoportunk eddigi kutatásai jórészt két biomarkerre irányultak, a minor fizikális anomáliákra (MFA) és a mentalizációra (Herold és mtsai, 2002; Tényi és mtsai, 2009; Hajnal és mtsai, 2014; Tényi és mtsai, 2015; Berecz és mtsai, 2017; Varga és mtsai, 2021). Vizsgálataink során kutatócsoportunk korábbi vizsgálatait folytatva az MFA-kat és a mentalizációt tanulmányoztuk a pszichózis kontinuum zavarok, a bipoláris affektív zavar és a szkizofrénia esetében.

II. Minor fizikális anomáliák vizsgálata a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú hozzátartozói esetében

Bevezetés

Az MFA a morfogenezis klinikailag nem jelentős hibái, amelyek prenatális eredetűek, illetve fontos információs értékkel bírhatnak; megváltozott embrionális fejlődés szenzitív indikátorai, az idegfejlődési zavar szomatikus markerei lehetnek, mivel mind az idegrendszer, mind a kültakaró az ektodermából származik. A terhesség első és/vagy korai második trimeszterében alakulnak ki (Méhes, 1988; Tényi és mtsai, 2004), és potenciálisan a korai idegfejlődési rendellenességek értékes mutatói lehetnek. Kialakulásuk után felnőttkorban is megmaradnak, az adott testrész vizuális vizsgálatával kimutathatók (Hajnal és mtsai, 2016).

A bipoláris affektív zavar endofenotípus koncepciója fontos megközelítést jelent a betegség patogenezisének feltárásában. Egyes tanulmányok nem találtak szignifikáns különbséget az MFA-k előfordulásában a betegek és kontroll egyének között (Alexander és mtsai, 1994; Green és mtsai, 1994). Ezzel szemben számos vizsgálat írta le a betegek esetében gyakoribb előfordulásukat (Berecz és mtsai, 2017; Varga és mtsai, 2021).

Csupán egy tanulmány vizsgálta a bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek egészséges, tünetmentes elsőfokú hozzátartozói körében az MFA-k prevalenciáját, nagyon alacsony esetszámmal, amely nem talált szignifikáns különbséget a betegek rokonai és az egészséges kontroll személyek között (Green és mtsai, 1994); ezért további kutatások szempontjából nyitott területnek tekintjük az MFA-k vizsgálatát bipoláris zavarral élő betegek elsőfokú, tünetmentes hozzátartozói körében.

Célkitűzés

Kutatásunk célja az MFA-k prevalenciájának vizsgálata a bipoláris I affektív zavarban szenvedő páciensek tünetmentes elsőfokú hozzátartozói esetében kontroll egyénekekkel összehasonlítva a Méhes-skála használatával.

Kutatásunk során két hipotézist vizsgáltunk. Az első alapján a MFA-k gyakrabban fordulnak elő bipoláris I betegek hozzátartozói esetében, mint kontroll egyénekekben. Ez alátámasztaná azt a feltevést, hogy a minor fizikális anomáliák a bipoláris I affektív zavar endofenotípusai.

A második feltevés szerint a hozzátartozók esetében a minor fizikális anomáliák gyakrabban fordulnak elő a craniofacialis régióban, amely megerősítené a korai idegfejlődési zavar előfordulását a betegségben.

Módszerek

20 elsőfokú (11 szülő, 3 testvér, 6 gyermek) bipoláris I affektív zavarral élő páciens egészséges hozzátartozóinak vizsgálatát végeztük el. 20 korban, nemben és etnikai származásban megegyező kontrollszemély vizsgálatával hasonlítottuk össze eredményeiket.

Az MFA-k értékelésére a Méhes-skálát használtuk, amely 57 eltérést tartalmaz. Az MFA-kat az összehasonlítás érdekében testrégiókhoz kapcsoltuk. A minor malformációk és a fenogenetikai variánsok egyértelmű megkülönböztetését vezettük be, a skálát és a részletes definíciókat korábban publikáltuk (Trixler és mtsai, 2001).

A Pécsi Tudományegyetem orvosi etikai bizottsága elfogadta a vizsgálatra vonatkozó javaslatot (6416. sz.).

A statisztikai elemzések előtt megvizsgáltuk a vizsgálok közötti megbízhatóságot. A kappa együttható minden elem esetében $>0,75$ volt. A két csoport egymással való összehasonlítására a Mann-Whitney U-tesztet és a chi-négyzet tesztet alkalmaztuk. A Fisher-féle egzakt próbát használtuk a két csoport testrégiók szerinti összehasonlítására, illetve az MFA-k egyéni analizisére. A szignifikancia szintje $p < 0,05$ volt. Valamennyi statisztikai elemzést az SPSS 21. verziójának használatával végeztük.

Eredmények

A két csoport összehasonlítása a Mann-Whitney-U teszt során szignifikáns különbségeket mutatott (a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek hozzátartozói esetében az átlag rangszám: 29,8; kontroll személyeknél az átlag: 11,2; $p < 0,001$).

Dichotomizálás során két csoportot hoztunk létre. Az első csoportba azok az egyének kerültek, akiknek nincs vagy 1 MFA-ja van. A másik csoportba több, mint 1 MFA-val rendelkező személyek kerültek. Míg a kontrollcsoportban azon egyének száma, akiknek nincs, vagy csak 1 MFA-ja van 18 volt (90%), a másik csoportban 2 (10%) kontroll személy került; a chi-négyzet teszt statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott (p

<0,001). A bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek hozzátartozói közül az első csoportba 2 személy került. 18 hozzátartozó esetébe találtunk 1-nél több MFA-t.

Szignifikánsan eltérő eredményeket kaptunk a testrégiók szerinti százalékos megoszlás esetében is. Bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek rokonai esetében szignifikánsan magasabb arányban előforduló MFA-t találtunk a fül-, fej-, száj- és törzs régiókban a kontroll alanyokhoz képest.

A minor malformációk és fenogenetikai variánsok megkülönböztetése során a fenogenetikai variánsok gyakoribbak voltak a betegek rokonai körében a kontrollcsoporthoz képest (hozzátartozók: átlagos rangszám: 26,15; kontrollok: átlagos rangszám: 14,85; $p=0,002$). A minor malformációk szintén gyakoribbak voltak a hozzátartozók körében (hozzátartozók: átlagos rangszám: 28,43; kontrollok: átlagos rangszám: 12,57; $p<0,001$).

A fenogenetikai variánsok testrégiók szerinti összehasonlításakor a két csoport között a száj régióban gyakrabban fordult elő a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek rokonai körében (kétoldalú Fisher egzakt próba: 0,003). A minor malformációk testrégiók szerinti összehasonlítása esetében a fül régió (kétoldalú Fisher egzakt teszt: 0,008), a törzs régió (kétoldalú Fisher egzakt teszt: 0,025) és a lábfej (kétoldalú Fisher egzakt teszt: 0,047) minor malformációi fordultak elő szignifikánsan többször a hozzátartozók csoportjában.

A minor anomáliák egyéni analízise során egy minor malformáció, a hosszanti talpbarázda, és egy fenogenetikai variáns, a gótikus száypad előfordulása esetében kaptunk szignifikáns eltérést (mindkettő esetében a $p=0,047$) a hozzátartozók esetében a kontrollokhoz képest.

Következtetések

Kutatásunk az első a szakirodalomban, amely a minor fizikális anomáliák emelkedett gyakoriságát írja le a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú tünetmentes hozzátartozói körében.

Eredményeink a bipoláris I affektív zavarral élő betegek rokonainál vizsgált rendellenességek felülreprezentáltságára vonatkozóan alátámasztják azt a hipotézist, hogy az MFA-k a bipoláris I affektív zavar endofenotípus markerei. Az endofenotípus fogalmát figyelembe véve emlékezni kell arra, hogy bár az MFA-k nem specifikusak a bipoláris affektív zavarra, azonban ez az első, úttörő eredménye ezeknek a jelzőknek a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek rokonai körében.

Eredményeink alapján kiemeljük, hogy a kóros idegfejlődést eredményező inzultusok megjelenhetnek mind az első, mind a második trimeszter során és azt követően is (mivel mind a fenogenetikai variánsok és a minor malformációk nagyobb mértékben jelentek meg a hozzátartozók esetében).

Fontos eredményként látjuk, hogy a bipoláris I betegek rokonainál nagyobb gyakorisággal fordultak elő MFA-k a szem, a fej és a száj területén, valamint egy fenogenetikai variáns (gótikus szápadlás) gyakoribb volt ebben a csoportban. Korábbi eredmények azt sugallják, hogy az anomáliák a fej és a száj területén nagyobb jelentőséggel bírhatnak az idegfejlődési zavar hipotézissel kapcsolatban (Méhes, 1988; Ince és mtsai, 2020; Tényi és mtsai, 2015).

III. Implicit mentalizáció szkizofréniával élő betegek esetében – szisztematikus áttekintés és metaanalízis

Bevezetés

A mentalizáció (vagy Theory of Mind) a szociális interakciók egyik kulcsfontosságú aspektusa. E folyamatok során mentális állapotokat (szándékokat, vélekedéseket, vágyakat, érzelmi állapotokat) tulajdonítunk magunknak és másoknak, amely lehetővé teszi számunkra a társas viselkedés megértését és előrejelzését. Számos kutató feltételezi, hogy a mentalizáció két rendszeren alapul, egy explicit és egy implicit rendszeren (Apperly és Butterfill, 2009; Butterfill és Apperly, 2013).

Az implicit mentalizáció feltételezhetően születéstől kezdve velünk van. Gyors, nyelvi készségektől független, pre-reflektív információfeldolgozás jellemzi, amely tudatosság nélkül történik. Ezzel az intuitív képességgel szemben a mentalizáció explicit formája következtetésen alapul, viszonylag lassú, nagymértékben támaszkodik a verbális és a tudatos információfeldolgozásra; párhuzamosan fejlődik a nyelvi és kognitív képességekkel (pl. végrehajtó funkciókkal). Az implicit-explicit rendszerek valószínűleg fennmaradnak, és egymás mellett léteznek az egész élettartam során (Apperly és Butterfill, 2009; Butterfill és Apperly, 2013; Vogeley, 2017).

A képpalkotó eljárások adatainak nemrégiben végzett metaanalízise szerint a kétféle feldolgozás jelentős átfedésben van egymással, habár fontos különbségek is megfigyelhetők az aktivációs maximumok elhelyezkedésében (Molenberghs és mtsai, 2016).

Szkizofréniában ma már nyilvánvaló, hogy a szociális kogníció jelentősen érintett, és többek között jelentős mentalizációs deficit áll fenn. A mentalizációs károsodások mind az akut, mind a remissziós fázisban jellemzőek, és kimutathatók az elsőkörü, klinikailag tünetmentes hozzátartozókban (Herold és mtsai, 2002; Herold és mtsai, 2018). A mentalizáció már a betegség kialakulása előtt is deficitese lehet, ami előrejelezheti a pszichotikus konverziót, és gyakran már az első epizód előtt romlik (Bora és Pantelis, 2013; Davidson és mtsai, 2018; Tikka és mtsai, 2020).

A képpalkotó vizsgálatok során szintén jelentős eltéréseket találtak szkizofréniával élő betegekben. A prefrontális és temporális területek agyi volumetrikus rendellenességei mellett (Benedetti és mtsai, 2009; Herold és mtsai, 2009; Koelkebeck és mtsai, 2013), amelyek a hiányos mentalizációhoz társulnak, a különböző funkcionális képpalkotó eljárásokkal kétségtelenül atipikus neurális aktivációt írtak le, amelyet túl- és alulaktiváltság jellemez a mentalizációs régiókban (Koelkebeck és mtsai, 2013).

A mentalizációval kapcsolatos kiterjedt kutatások ellenére szkizofrénia esetében a tanulmányok többsége az explicit mentalizációra irányult. Viszonylag keveset tudunk az implicit mentalizáció lehetséges változásairól. Az idegfejlődési hipotézis alapján (Weinberger, 1987) nem zárhatjuk ki, hogy az implicit mentalizáció is károsodott, mivel

a korai idegrendszeri fejlődési rendellenességek is befolyásolhatják az implicit mentalizációért felelős neurális hálózatokat, amelyek viszont befolyásolhatják a későbbi explicit mentalizációs készségeket.

Az intakt implicit mentalizációs készségek fontos alapot jelenthetnek a károsodott explicit mentalizációs készségek javításában. Azonban, a károsodott implicit mentalizáció jelentős korlátot jelenthet a remediáció során.

Célkitűzés

A szisztematikus áttekintő tanulmány és metaanalízis célja a lehetséges implicit mentalizációs eltérések természetének vizsgálata szkizofréniával élő betegek esetében kontroll személyekkel összehasonlítva.

A metaanalízis és a szisztematikus áttekintő tanulmány elméleti áttekinthetősége érdekében csak azokat a vizsgálatokat vettük figyelembe, amelyek során nem verbális feladatokat használtak a verbális válasz nélküli automatikus viselkedési jelek közvetett mérésére. Kizártuk azokat a tanulmányokat, amelyek a mentalizációs készségeket verbális válaszokkal vagy a mentális állapotok spontán nyelvhasználatával mérik.

Kutatásunkról a PRISMA Statement (Page és mtsai, 2021) alapján számoltunk be. A review protokollt regisztráltuk a PROSPERO-n (CRD42021231312). A protokolltól eltérés nem történt.

Módszerek

A keresés 4 nagy adatbázisban (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science) történt 2020.11.02-án. A használt keresőkulcs az alábbi volt: ((implicit) OR (spontaneous)) AND ((theory of mind) OR (mentalizing) OR (mentalization)) AND (schizophrenia). Az összes adatbázisban all fields/all text keresést végeztünk. Nem használtunk szűrőket, korlátozásokat.

A keresési eredményeket egy referenciakezelő szoftverben egyesítettük (EndNoteX9; Clarivate Analytics, Philadelphia, Pennsylvania). A találatokat (a duplikátumok automatikus és manuális eltávolítása után) átvizsgáltuk cím, absztrakt és teljes szöveg alapján. A teljes szövegű szűrési találatok referenciáit és hivatkozásait áttekintettük. A bevont tanulmányok hivatkozási listáit, publikációs hivatkozásait (Google Scholar kereső használatával) átnéztük további tanulmányok felkutatása érdekében.

Olyan tanulmányokat vettünk figyelembe, amelyek a szkizofréniában és szkizoaffektív zavarban szenvedő betegek implicit mentalizációs funkciójáról számoltak be.

Azokat a tanulmányokat, amelyekben a populációk átfedésben voltak, csak a szisztematikus áttekintő részben dolgoztuk fel.

Két független vizsgáló a következő adatokat vontak ki az egyes tanulmányokból: első szerző, publikáció éve, vizsgálati terv, ország, központok száma, vizsgált populáció, nemek szerinti megoszlás, életkor szerinti megoszlás, betegek száma; megfelelőség (százalékban), reakcióidő (ms-ban), mentalizációs jelekre történő tekintés százalékban, fixáció időtartama, arcra tekintés százalékban.

A "Quality In Prognosis Studies" (QUIPS) (Hayden és mtsai, 2013) eszközt használtuk a tanulmányok torzításának értékelésére. A The Cochrane Prognosis Methods Group (PMG) ajánlásai alapján két vizsgáló végezte el az értékelést.

Folyamatos változók esetén standardizált átlagkülönbséget (SMD) 95%-os konfidenciaintervallummal számoltunk, és mivel egy olyan tanulmányunk volt, amelynek mintamérete 20-nál kisebb volt, úgy döntöttünk, hogy a Hedges-módszert használjuk. A 0,05-nél kisebb p-értéket statisztikailag szignifikáns különbségnek tekintettük. A DerSimonian-Laird (DerSimonian és Laird, 1986) módszert alkalmazva a véletlenszerű hatások modelljét használtuk az általános értékek kiszámításához. A metaanalízis eredményeit forest plotokon ábrázoljuk. A heterogenitást a Cochrane Q és az I^2 statisztikák segítségével vizsgáltuk. A Cochrane kézikönyv (Higgins és Green, 2011) szerint értelmeztük az I^2 -értékeket a következő szintekkel: 0%-40% (nem lényeges), 30%-60% (mérsékelt), 50%-90% (jelentős) és 75%-100% (számottevő). A heterogenitás jelentősnek tekinthető, ha a p-érték < 0,1. (Az Egger-tesztet és a

tölcsérdiagramokat nem végeztük el a publikációs torzítás értékelésére, mivel a bevont tanulmányok száma alacsony volt). Minden elemzést R környezetben végeztünk el (R Core Team, 2021).

A bizonyítékok bizonyosságának értékeléséhez a Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) megközelítést (Higgins és Green, 2011) használtuk.

Eredmények

A szisztematikus keresés 541 találatot eredményezett. A találatok ellenőrzése és a hivatkozások áttekintése után 11 közleményt tudtunk bevonni a tanulmányunkba. A metaanalízisben feldolgozott 5 tanulmány 126 beteget; míg a szisztematikus áttekintő tanulmány során elemzett 9 tanulmány 157 páciént vizsgált.

A kvantitatív vizsgálat eredményei

A megfelelőség során a paradigmák alatt feltett, a vizsgálattal nem összefüggő kérdésekre adott válasz százalékban megadott megfelelőségének értékeit dolgoztuk fel. 5 tanulmány adatait (amelyek különböző paradigmákat használtak) vizsgáltuk a kimenetel során, amelyek 123 beteget és 121 kontroll személyt vontak be. Szignifikáns különbség (SMD= -0,40; 95% CI (-0,70, -0,10); $p=0,008$) van a szkizofréniában szenvedő betegek és a kontrollok között a válaszok megfelelőségében. Elhanyagolható a statisztikai heterogenitás ($I^2=22,0\%$) az implicit mentalizáció során nyújtott teljesítményben. A szkizofréniával élő betegek átlagosan gyengébb teljesítményt mutatnak; a hatásnagyság - 0,40, ami közepes hatásnak tekinthető.

Mivel a két csoport teljesítménye az egyik vizsgálatban (Kronbichler és mtsai, 2019) azonos volt, és úgy véltük, hogy a vizsgálat során feltett kérdés lényegesen egyszerűbb volt, mint a többi vizsgálatban, ezért elvégeztünk egy „leave one out” érzékenységi elemzést, amelynek során a heterogenitás csökkent, a tanulmányok teljesen homogénné

váltak ($I^2=0,0\%$), az eredmény szignifikáns maradt, a hatásnagyság pedig nőtt (SMD: -0,50; 95% CI (-0,78, -0,21); $p = 0,001$).

A reakcióidő meghatározásához 4 vizsgálat adatait használtuk (amelyek szintén különböző paradigmákat használtak), összesen 77 beteg és 81 kontroll személy eredményeit vizsgálták. Jelentős különbséget találtunk a reakcióidőben a két csoport között (SMD: 0,89; 95% CI (0,36, 1,42); $p = 0,001$). A reakcióidő átlagosan szignifikánsan hosszabb volt a szkizofrén csoportban a kontroll csoporthoz képest. Nagy hatásnagyságot találtunk (hatásméret: 0,89) mérsékelt heterogenitás mellett ($I^2=57,00\%$).

A szisztematikus áttekintés

A mentalizációs feladatok alatti agyi aktivációs és deaktivációs mintázat összehasonlítása során szkizofréniában szenvedő betegek esetében csökkent aktivációt írtak le a jobb temporoparietális junctio; bilaterálisan az inferior frontális gyrus, hasonlóan a bal temporoparietális junctio; bal oldali orbitofrontális kéreg, jobb superior temporális sulcus illetve mind a bal, mind a jobb oldali anterior cinguláris cortex (ACC) területén a kontroll egyénekhez képest.

Funkcionális konnektivitás-elemzéseket is végeztek, amelyek hiányosságokat mutattak az elülső cinguláris és a fusiform/parahippocampalis gyrus közötti funkcionális konnektivitásban a szkizofréniában szenvedő betegeknél. A kontrolloknál az ACC deaktiválódása összefüggött a jobb oldali fusiformis és parahippokampális gyrus aktivációjának növekedésével, amíg a szkizofréniában szenvedő betegeknél éppen ellentétes összefüggést írtak le a fusiformis és parahippokampális gyrossal. A kontroll egyének fokozott BOLD-választ mutattak a kétoldali középső occipitalis gyrus területén a spontán perspektívaváltás helyzetében.

Szemmozgás vizsgálatok közül egy tanulmány (Roux és mtsai, 2016b) kivételével az összes eltérő szemmozgást írt le szkizofréniában szenvedő betegek esetében a kontroll

alanyokhoz képest. Az egyik vizsgálat a kontextuális jelekre történő hosszabb megfigyelési időt írta le a betegeknél, ami rávilágított az idő fontosságára, amely alapján a betegek mentalizálása lassabb.

Két vizsgálat talált hosszabb átlagos fixáció hosszt a pácienseknél. Emellett Roux és mtsai (2016b) demonstrálta, hogy a pácienseknél és a kontroll személyeknél is hasonlóan emelkedik a fixáció hossza a feladat komplexitásával, amely mindkét csoportban a kognitív feldolgozás egyenlő növekedését jelzi.

Három vizsgálat talált rövidebb tekintési időt a mentalizációs jelekre a szkizofréniával élő páciensek esetében. Egy vizsgálat Frith-Happé animáció során ugyanolyan hosszú tekintési időt talált a betegek és a kontroll személyek esetében (Roux és mtsai, 2016b). Egy tanulmány (üldözéses észlelési paradigma alkalmazásakor) írta le a betegek esetében a centrális tekintési stratégiát szándékos mozgás észlelése során (Roux és mtsai, 2015). Patel és mtsai (2020) kimutatták, hogy a betegek tekintési pozíciója változókényebb a kontroll alanyokéhoz képest; a páciensek szemhelyzetének átlagos területe nagyobb. A betegek kevesebb időt töltöttek a cselekvési régiók megtekintésével a képregényeken alapuló intencionalitás attribúciós feladatok során.

Három tanulmány írta le, hogy a betegek kevesebb időt töltenek az arckifejezésekre történő tekintéssel. Ebből egy a perifériás mezőben írta le a két csoport közötti diszkrpanciát.

Következtetések

Metaanalízisünk és szisztematikus áttekintésünk azt mutatja, hogy a szkizofréniával élő betegek implicit mentalizációs funkcióiban finom károsodások valószínűsíthetőek.

A szkizofréniával élő betegeknél kicsi, de szignifikáns mértékű eltérést találtunk a megfelelőségben. A megfelelőség statisztikai analízise elhanyagolható statisztikai heterogenitást és közepes hatásnagyságot írt le.

A megfelelőséggel ellentétben a reakcióidő jobban tükrözheti az implicit mentalizációt (Kovács és mtsai, 2010; Edwards és Low, 2017). Metaanalízisünk szignifikánsan

lassabb reakcióidőt mutatott ki a szkizofréniával élő betegek körében nagy hatásmérettel. Eredményünk szintén azt sugallja, hogy az implicit mentalizáció érintett a szkizofréniában.

A GRADE megközelítés alapján a bizonyítékok bizonyossága a megfelelőség esetében alacsony, míg a reakció idő esetében nagyon alacsony.

A funkcionális képalkotást végző vizsgálatok eredményei alapján eltérő agyi aktiválási mintákat találtunk a két csoport között az implicit feladatok során. Az eredmények arra utalnak, hogy a szkizofréniában szenvedő betegek valószínűleg észlelik a kommunikációs szándékokat, de az implicit mentalizáció során egy másik, és valószínűleg kevésbé integrált neurális hálózatot aktiválhatnak, mint a kontroll személyek.

A kvalitatív szintézis feltárta az implicit mentalizáció néhány további jellemzőjét a szkizofréniában. A betegek finom deficiteket mutattak a vizuális feldolgozásban, ami nem meglepő, mivel az implicit mentalizálással kapcsolatos vizsgálatok túlnyomórészt vizuális paradigmákat használtak. A vizuális szkennelés nem megfelelő és lassabb a betegeknél, mint a kontrolloknál. A betegek hajlamosak inkább a kontextuális jelzésekre összpontosítani a szociálisan releváns jelzések feldolgozása helyett. Ezenkívül a betegek kevésbé fixálnak a fej régiójára.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy eredményeink jelenleg nem engednek meg határozott következtetést levonni. Az általánosíthatóságot korlátozzák a paradigmák jelentős heterogenitása. Összességében azért elmondható, hogy az explicit mentalizáció mellett az implicit mentalizáció is érintett, ha nem is ugyanolyan mértékben.

Fontos lenne azonban, hogy világosabb képet kapjunk az implicit mentalizáció természetéről a szkizofréniában, mert ez jelentősen befolyásolhatja a mentalizációs készségek remediációját. (Langdon és mtsai, 2017), ami viszont rávilágít a további vizsgálatok szükségességére.

IV. Összefoglalás

A megfelelő biomarkerek azonosítása a pszichiátriai betegségekben egyre nagyobb hangsúlyt kap a pszichiátriai kutatásokban, ugyanis jelentősen segíthetik a potenciális betegség előjelzését, a diagnózisok pontosabb felállítását, a betegségekben belüli szubtípusok azonosítását és a megfelelőbb terápia kiválasztását. Az általunk vizsgált két betegség, a bipoláris affektív zavar és a szkizofrénia esetében is leírtak szomatikus és szociális kognitív markereket. Vizsgálatainkban két biomarker, a MFA-k és az implicit mentalizáció szerepét tanulmányoztuk.

Első vizsgálatunkban a bipoláris I affektív zavarral élő páciensek tünetmentes hozzátartozóinál mutattunk ki MFA-kat, ami a neurodevelopmentális zavarok indirekt markere. Az MFA-k endofenotípusos jellegét több vizsgálat is megerősíti. Egyes vizsgálatok kiemelik a fej és száj régió összefüggését a neurodevelopmentális háttérrel (Trixler és mtsai, 2001; Tényi és mtsai, 2015; Berecz és mtsai, 2017), ezzel kapcsolatban azonban nincs teljes egyetértés. Bár a szkizofréniahoz képest kevesebb vizsgálat történt, de bipoláris affektív zavarban szenvedő betegeknél is szignifikáns eltérést találtak az MFA-k előfordulásában kontroll egyénekhez képest (pl. Berecz és mtsai, 2017; Ince és mtsai, 2020), amely eredményt megerősíti egy újabb metaanalízisünk is (Varga és mtsai, 2021).

Bipoláris affektív zavarban az elsőfokú hozzátartozókkal eddig csupán egy vizsgálat történt (Green és mtsai, 1994), ahol nagyon alacsony elemszám mellett a Waldrop-skála használatával nem találtak eltérést. Vizsgálatunkban nagyobb esetszámmal és a jóval több eltérést mérő Méhes-skála alkalmazásával sikerült kimutatni az MFA-k gyakoribb előfordulását a tünetmentes hozzátartozók között, ami egyrészt megerősíti az MFA-k endofenotípusos jellegét, másrészt hangsúlyozza a bipoláris affektív zavar idegfejlődési hátterét.

A másik vizsgálatunkban az implicit mentalizációval kapcsolatos eredményeket elemeztük egy metaanalízis és szisztematikus áttekintés keretében. A kérdés

jelentőségét húzza alá az a tény, hogy a mentalizációs funkcióknak a zavara jelentősen hozzájárulhat több pszichiátriai kórképben is a páciensek pszichoszociális nehézségeihez (Abu-Akel és Shamay-Tsoory, 2011), és úgy tűnik, hogy a társas kogníció, és így a mentalizáció is, jelentősen befolyásolja egyes betegségek, így például a szkizofrénia, bipoláris affektív zavar, major depresszió funkcionális kimenetelét (Velthorst és mtsai, 2017).

Az általunk vizsgált szkizofrénia esetében több metaanalízis is megerősítette, hogy a mentalizációs deficit jelen van (Sprong és mtsai, 2007; Bora és mtsai, 2009). Emellett elsőfokú, tünetmentes hozzátartozók és magas rizikójú egyének esetében is kimutatták a mentalizációs működéssel kapcsolatos eltéréseket (Bora és Panthelis, 2013). A kutatások eredményeként tehát a mentalizáció, mint lehetséges endofenotípus jelent meg, azaz genetikai meghatározottságot mutat, jól mérhető, jelen van a betegségben, független a státusztól, és hozzátartozókban is előfordul (Martin és mtsai, 2014). Meg kell azonban jegyezni, hogy ennek a területnek a vizsgálata még korai fázisban van, és többek között az öröklődéssel kapcsolatos eredmények egyelőre nem konzisztensek. Megítélésünk szerint ugyanis az eredményeket az is befolyásolja, hogy milyen mentalizációs paradigmát használtak a vizsgálatokhoz. Ugyanis a legtöbb vizsgálatban explicit mentalizációt mérő tesztek alkalmaztak. Az explicit mentalizáció viszont jelentős kulturális/környezeti meghatározottsággal bír (Heyes és Frith, 2014). Ezzel szemben az implicit mentalizáció feltehetően biológiailag jobban meghatározott. Valószínűsíthető, hogy a készség már a születéstől jelen van, de az egészen bizonyos, hogy a preverbális időszak fontos képességéről van szó (Apperly és Butterfill, 2009; Vogeley, 2017). Ilyen értelemben az implicit mentalizáció az explicithez képest sokkal proximálisabb a genetikai, biológiai háttér tekintetében, ezért az implicit mentalizáció vizsgálata valószínűleg több információt hordozhatna a genetikai asszociációk vonatkozásában.

Vizsgálatunk kimutatta, hogy az implicit mentalizáció is deficites szkizofréniában, de egyelőre a bizonyítékok minősége alacsony, ami feltehetően az alacsony esetszámhoz és a rendkívül heterogén vizsgálati módszerekhez köthető.

Ezen tanulmányok, és metaanalízisünk alapján is feltételezhető, hogy a mentalizáció implicit dimenziója megfelelőbb endofenotípus, mivel a tudatosság teljes hiánya jellemzi, nem verbális, valószínűleg születéstől kezdve jelen van, feltételezhetően nagyobb a biológiai meghatározottsága, mint az explicit mentalizációnak, így jobban tükrözheti a neurobiológiai etiológiai tényezőket.

V. Új eredmények

1. Először mutattuk be a bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek elsődökü, tünetmentes hozzátartozói körében gyakrabban előforduló MFA-kat kontroll egyénekhez képest. Ez alapján az MFA a bipoláris I affektív zavar endofenotípusaként valószínűsíthető.

2. A fej és a száj régióban előforduló gyakoribb anomália megjelenését találtuk bipoláris I affektív zavarban élők tünetmentes hozzátartozók esetében, amely a korai idegfejlődési rendellenességet jelezheti.

3. A bipoláris I affektív zavarban élők tünetmentes hozzátartozói esetében gyakoribbnak találtunk egy minor malformációt (hosszanti talpbarádza) és egy fenogenetikai variánst (gótikus szájpád).

4. Elsőként igazoltuk a szisztematikus áttekintő tanulmányunk és metaanalízisünk eredménye alapján, hogy a szkizofréniában az explicit mentalizáció deficitje mellett az implicit mentalizációs teljesítmény is deficitese.

5. A szkizofréniával élő betegek implicit mentalizációs teljesítménye pontatlanabb, reakció ideje lassabb, agyi aktivációs tevékenysége eltérő, vizuális pásztázása különböző kontroll egyénekhez képest.

VI. Publikációs lista

Az értekezést megalapozó közlemények

Csulak, T., Csábi, Gy., Herold, R., Vörös, V., Jeges, S., Hajnal, A., Kovács, M.Á., Simon, M., Herold, M., Tóth, Á.L., Tényi, T. (2021) Increased Prevalence of Minor Physical Anomalies Among the Healthy First-Degree Relatives of Bipolar I Patients - Results With the Méhes Scale. FRONTIERS IN PSYCHIATRY. Apr 29;12:672241. doi: 10.3389/fpsy.2021.672241. IF: 4,157

Csulak, T., Hajnal, A. S., Kiss, Sz., Dembrowszky, F., Varjú-Solymár, M., Sipos, Z., Kovács, M. Á., Herold, M., Varga, E., Hegyi, P., Tényi T., Herold R. (2022) Implicit mentalizing in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis FRONTIERS IN PSYCHOLOGY 13 Paper: 790494 , 11 p. IF: 2,990

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

Csulak, T., Herold, R. (2021). Az implicit és spontán mentalizáció eltérései szkizofréniában. PSYCHIATRIA HUNGARICA, 36(1), 67–80.

Csulak, T., Varga, E., Tényi, T., Hajnal, A., Varga, J., Herold, R. (2020) Iróniamegértés a bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú hozzátartozói esetében – pilot fMRI vizsgálat PSYCHIATRIA HUNGARICA 35(4):540-546.

Fekete, J., Pótó, Zs., Varga, E., Csulak, T., Zsélyi, O., Tényi, T., Herold, R. (2020) Persons With Schizophrenia Misread Hemingway: A New Approach to Study Theory of Mind in Schizophrenia. FRONTIERS IN PSYCHIATRY. May 7;11:396. doi: 10.3389/fpsy.2020.00396 IF: 4,157

Az értekezés témájához kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok

Csulak, T., Csábi, G., Herold, R., Hajnal, A., Kovács, M., Herold, M., Jeges, S., Tényi, T. (2021) Bipoláris I affektív zavarban szenvedő betegek egészséges elsőfokú hozzátartozóinak minor fizikális anomália vizsgálata. PSYCHIATRIA HUNGARICA, 36(Suppl. 1), 20–20.

Csulak, T., Hajnal, A., Tényi, T., Herold, M., Herold, R. (2021) Spontán és implicit mentalizáció szkizofrén betegek esetében. PSYCHIATRIA HUNGARICA, 36(Suppl. 1), 20–20.

Csulak, T., Varga, E., Tényi, T., Hajnal, A., Varga, J., Herold, R. (2021) Iróniamegértés a bipoláris affektív zavarban szenvedő betegek elsőfokú hozzátartozói esetében – pilot vizsgálat. PSYCHIATRIA HUNGARICA, 36(Suppl. 1), 21–21.

Hajnal, A., Varga, E., Csulak, T., Herold, R., Tényi, T. (2021) Minor fizikális anomáliák bipoláris zavarban. PSYCHIATRIA HUNGARICA, 36(Suppl. 1), 39–39.

Az értekezés témájához nem kapcsolódó tudományos folyóiratban megjelent absztraktok

Herold, M., Tényi, T., Csulak, T., Kovács, M., Hajnal, A., Herold, R. (2021) Az átmeneti tárgy használat és a szociális kogníció összefüggése borderline személyiségzavarban. PSYCHIATRIA HUNGARICA, 36(Suppl. 1), 44–44.

Az értekezés témájához nem kapcsolódó egyéb közlemények

Tényi, T., Csulak, T., Herold, M., Kovács, M. Á. (2021) „Praecox-Gefühl” – Rövid rátekintés. PSYCHIATRIA HUNGARICA, 36(4), 617–620.

Összesített impact factor: 11,304

VII. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetem témavezetőimnek Prof. Dr. Tényi Tamás egyetemi tanárnak, a Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola Pszichiátria Program vezetőjének és Dr. Herold Róbert, egyetemi docensnek segítségükért, javaslataikért, útmutatásukért, támogatásukért és türelmükért.

Köszönettel tartozom Dr. Kiss Szabolcsnak és Sipos Zoltánnak segítségükért.

Köszönöm kollégáim, Dr. Hajnal András és Dr. Varga Eszter segítségét, támogatását.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Komoly Sámuelnek, a Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola vezetőjének, hogy lehetővé tette számomra a Doktori Iskolához történő csatlakozást.

Hálás köszönettel tartozom családomnak türelmükért, biztatásukért, támogatásukért és szeretetükért.

A kutatás a Nemzeti Agykutatási Program – NAP KTIA NAP-A-II/12 (2017-2021) és a Nemzeti Kiválóság Program (2019-2021, FIKP II.) támogatásával történt.