

A nem szó szerinti nyelvhasználat vizsgálata szkizofréniában

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Varga Eszter

Programvezető: Prof. Dr. Tényi Tamás

Témavezetők:

Prof. Dr. Tényi Tamás

Dr. Herold Róbert



Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

2015

Bevezetés

A nem szó szerinti kifejezések – másnéven non-kompozicionális szerkezetek – közé tartoznak a metaforák, az irónia, valamint a társalgási implikatívák is. Egy nem szó szerinti megnyilatkozásban a szándékolt jelentés indirekt és implicit formában van jelen. Az ilyen implicit tartalom helyes értelmezése megfelelő pragmatikai kompetenciát feltételez.

A pragmatika tudománya társas helyzetekben vizsgálja a nyelvi jelentést, így különböző beszédhelyzetekben (kontextusokban) elhangzó megnyilatkozások sajátos jelentésével, és ezek magyarázatával foglalkozik. Tágabb értelemben vizsgálódási területe a nyelvhasználat kognitív, szociális és kulturális aspektusait is magába foglalja. A pragmatikai kompetencia ebből adódóan a különböző társalgási stratégiák korrekt elsajátítására utal. A pragmatika egyrészt a diskurzusszervezés tárgyalásával, másrészt a dolgozat szempontjából is fontos implicit kommunikáció értelmezésével foglalkozik, mely utóbbi a nem szó szerinti nyelvhasználat, vagy láthatatlan jelentés témakörét taglalja.

A relevanciaelmélet kimondja, hogy a humán kommunikáció a szándéktulajdonítás képességével járó folyamat. Azt az alapvető emberi képességet, amellyel magunknak, és a másik embernek szándékot, vélekedést, illetve érzelmeket tulajdonítunk mentalizációnak nevezzük. A relevanciaelmélet továbbá azt is kimondja, hogy a beszédpartnerek a társalgás során elhangzottakat relevánsan értelmezik, és feltételezik, hogy azok a témához, valamint a beszédhelyzethez kapcsolódnak. Ezek alapján a nem szó szerint jelentések sikeres interpretálásához egyrészt szükséges annak a feltételezése, hogy az indirekt megnyilatkozás adott kontextusban releváns, ezzel párhuzamosan pedig szükség van a beszélő mentális állapotának helyes értelmezésére is annak érdekében, hogy megértsük, miért releváns az a beszélő szemszögéből.

A szkizofrénia mentalizációs zavarának tanulmányozása mára már több évtizedes múltra tekint vissza. A tudatelméleti zavar mentén, a közelmúlt tudományos kutatásai a szkizofréniaiban detektálható sérült pragmatikai kompetenciára, különösen a nem szó szerinti nyelvhasználat megértésének zavarára irányították a figyelmet. Vizsgálatok tanulsága szerint, szkizofréniaiban a nem szó szerinti nyelvhasználat sérülése társadalmi izolációhoz vezet, ami kiemelt jelentőséget ad a kutatások ezen irányvonalának.

Vizsgálatok bizonyítják, hogy a szkizofréniaiban szenvedő betegek érzéketlenek a diskurzusokban elhangzó maximasértésekre, vagyis nem képesek az ezekből kikövetkeztethető implicit tartalom értelmezésére. A szkizofréniaiban tetten érhető metafora és az irónia feldolgozási zavarának tekintetében már egyáltalán nem ilyen konzisztensek a vizsgálati eredmények.

A nem szó szerinti jelentés értelmezésének vizsgálata jó általános neurokognitív készségekkel rendelkező szkizofrén betegeknél

A szkizofrénia egyik jellemző vonása az általános kognitív zavar. Érthető tehát, ha a kutatások egy része arra irányul, hogy a vonásmarkarként értékelhető deficittek – mint amilyen a mentalizációs zavar is – inkább az általános kognitív készségek függvényei, vagy önálló deficittekként vannak jelen. A szkizofréniában kimutatható nem szó szerinti nyelv feldolgozási zavarának háttérében valószínűsíthető neurokognitív zavarok pontos feltérképezése máig nem történt meg.

A szkizofrénia vizsgálatokban az IQ és a mentalizációs képesség összefüggése vitás kérdés. Több munkacsoport szerint a mentalizációs képesség zavara független az általános intelligenciától, míg más munkacsoportok ennek az ellenkezőjére találtak bizonyítékokat vizsgálataikkal.

A szkizofrénia területén a nem szó szerinti nyelvhasználattal kapcsolatban végzett kutatásokban az intelligencia hányados mérése általánosan bevett gyakorlat. Ezekben a vizsgálatokban egyrészt fontos lenne, hogy a szkizofrén- és az egészséges csoportok között az intelligencia hányadost tekintve ne legyen lényeges különbség, mivel a vizsgálatok egyik fontos metodikai megfontolása az kellene, hogy legyen, hogy az esetlegesen meglévő neurokognitív zavarok lehetőleg ne befolyásolják a betegek pragmatikai tesztekben elért eredményeit. Másrészt, az implicit kommunikációs zavar neurokognitív háttérének feltárása szempontjából fontos lehet a tesztekben nyújtott teljesítmények és az IQ között fennálló kölcsönhatások kimutatása.

A mi munkacsoportunk korábbi tapasztalatai szerint a magasabb IQ-val rendelkező páciensek általában jobban teljesítenek a nem szó szerinti nyelvhasználatot igénylő feladatokban, mint az alacsonyabb IQ-val rendelkezők, feltételezhetően az úgynevezett IQ-függő problémamegoldó képességeikre támaszkodva.

Célkitűzés

- Vizsgálatunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk az IQ hatását a nem szó szerinti jelentés megértésének képességére szkizofrén betegek egy olyan csoportjában, amelynek tagjai jó általános intellektuális készségekkel (ami jó általános neurokognitív készségeket jelent) rendelkeznek.
- Vizsgálati hipotézisünk az volt, hogy a jó neurokognitív készségek segítik a szkizofrén csoportot a nem szószerintiséget tartalmazó feladatok helyes értelmezésében.

Módszer

A vizsgálatban 19 paranoid szkizofrén beteg és 19 életkor, nem, iskolázottság, és általános intelligencia (MAWI) szerint illesztett egészséges kontroll személy vett részt. A kontroll csoport pszichiátriai és neurológiai szempontból egészséges egyénekből állt. A vizsgálat idején a betegek mindegyike klinikailag stabil állapotban volt, és a vizsgálatot megelőző egy hónapban nem mutatkozott a tünetek szignifikáns rosszabbodása. A pszichopatológia megállapításához a Pozitív és Negatív Tünet Skálát használtuk (PANSS). A vizsgálatban résztvevők esetleges általános neurokognitív zavarának kizárására a MAWI tesztet alkalmaztuk. A beteg- és az egészséges csoportot a MAWI verbális és performációs tesztjei alapján is illesztettük. Vizsgálatunk célja szempontjából különösen fontos volt, hogy a résztvevők általános intelligencia szintje a normál tartományba tartozzon (beteg csoport: 95-127, mean=109.00, S.D. \pm 9.35; kontroll csoport: 95-122, mean=113.63, S.D. \pm 6.99).

A nyelvi kompetencia vizsgálatára 4 féle feladatot alkalmaztunk: 5 metafora-, 5 irónia-, 4-4 társalgási implikatúra- (mennyiségi-, minőségi-, mód-, relevancia implikatúra), 4 kontroll implikatúra és 5 szemantikai feladatot. Ezekből 3 feladattípus (a metafora feladatok, az irónia feladatok és a társalgási implikatúrák) mérte a nem szó szerinti megértésének képességét. Az összesen 35 feladatot véletlenszerűen összekevertük, majd az így elkészült tesztsort olvastuk fel a résztvevőknek egy-egy személyes interjú keretében. Az interjúk hanganyagát rögzítettük, és a felvett interjúkat utólag, egymástól függetlenül értékelték ki két vizsgáló. A feladatok után elhangzó kérdésekre adott válaszok 0 és 2 pont közötti tartományban lettek értékelve.

Vizsgálatunkban a történetekbe ágyazott metafora és irónia feladatokat korábbi vizsgálatok mintájára írtuk meg. Az összesen 5 darab metafora feladatból 3 feladat konvencionális metaforákat tartalmazott, 2 feladat pedig újszerű metaforákat. A feladatok során a résztvevőknek a történetekbe foglalt társalgások során elhangzott metaforikus kijelentések nem szó szerinti jelentését kellett kikövetkeztetniük. A bemutatott 5 irónia feladatban pedig az ugyancsak történetekbe foglalt társalgások során elhangzott ironikus kijelentések implikált tartalmát kellett megérteniük.

Munkacsoportunk, korábbi vizsgálatához hasonlóan, a társalgási implikatúra feladatok rövid párbeszéd formájában kerültek bemutatásra. A párbeszédekben a válaszadó kijelentése minden esetben megsértette a társalgási maximák egyikét. 4-4 feladatot alkalmaztunk a 4 féle Grice-i implikatúra dekódolási készségének mérésére, ezeken túlmenően pedig 4 kontroll feladatot, amelyek nem tartalmaztak implikatúrát, így nem sértették a Grice-i társalgási maximákat egyikét sem. A feladatok után 2 kérdést tettünk fel. Az első, az úgynevezett nyelvi kérdés volt, amely az

egyres maximák megsértésének megfelelő dekódolási képességét mérte. A második, az úgynevezett mentalizációs kérdés volt. Itt a történetben szereplő válaszadók mentális állapotait, kellett helyesen kikövetkeztetni. A társalgási implikatúra feladatokban adott válaszok részletes elemzéséhez a nyelvi és a mentalizációs kérdéseket külön-külön pontoztuk.

A szemantikai feladatok rövid, két mondatból álló, leíró jellegű szövegek voltak, amelyekben különböző tárgyak egyszerű fizikai kölcsönhatásaiból szőtt rövid történetek kerültek leírásra. A szövegekben nem szerepeltek személyek, társas interakciók, nem szó szerinti kifejezések, így, elméletünk szerint a kérdések megválaszolásához mentalizációs aktivitásra sem volt szükség.

Az adatok feldolgozása az SPSS 20 programcsomaggal történt. A szkizofrén csoport és az egészséges csoport teljesítményét Kruskal-Wallis one-way analysis of variance (ANOVA) teszttel hasonlítottuk össze. A szkizofrénia csoportban nem parametrikus Spearman korreláció segítségével összefüggéseket kerestünk az egyes feladatokban nyújtott teljesítmény, valamint a szemantikai feladatokban elért eredmények, az IQ és a PANSS értékei között. Mivel részletesen is kíváncsiak voltunk a neurokognitív képességek hatására a nem szó szerinti kifejezések értelmezésében szkizofrén betegeknél, ezért két alcsoportra osztottuk a szkizofrénia csoportot IQ pontjaik mediánja alapján (median IQ=106). A „magasabb IQ” alcsoport 9 beteget (mean=117.5; S.D. \pm 4.59), az „alacsonyabb IQ” alcsoport pedig 10 beteget (mean=101.2; S.D. \pm 3.94) foglalt magába. A két csoport feladatokban nyújtott teljesítményét az egészséges csoport teljesítményével Kruskal-Wallis one-way analysis of variance (ANOVA) teszt segítségével hasonlítottuk össze.

Eredmények és megbeszélésük

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a szkizofrén csoport jól megérti a konvencionális metaforákat ($\chi^2=0.641$; $p=0.423$, n.s.), a bemutatott irónia feladatokat ($\chi^2=1.62$; $p=0.202$, n.s.) és a minőségi maximasértések felismerésére is képes ($\chi^2=3.84$; $p=0.052$, n.s.), bár arra nem, hogy felismerje, mi volt a beszélő szándéka a minőségi maxima megsértésével a társalgásban ($\chi^2=15.42$; $p<0.001$). Emellett a betegek nem tudták dekódolni az újszerű metaforákat ($\chi^2=5.591$; $p=0.018$), valamint a társalgási implikátúrákat sem, annak ellenére, hogy a MAWI teszttel mérhető neurokognitív készségeik jók voltak. (A relevancia implikátúra feladat nyelvi része: $\chi^2=18.36$; $p<0.001$, és mentalizációs része: $\chi^2=5.30$; $p=0.021$; a mód implikátúra feladatok nyelvi része: $\chi^2=8.45$; $p=0.004$, és mentalizációs része: $\chi^2=15.61$; $p<0.001$; a mennyiségi implikátúra feladatok nyelvi része: $\chi^2=15.12$; $p<0.001$, és mentalizációs része: $\chi^2=19.85$; $p<0.001$; és a minőségi implikátúra feladatok mentalizációs része: $\chi^2=15.42$; $p<0.001$.)

Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a konvencionális metaforákat tartalmazó feladatokban elért eredmények, és a szemantikai feladatokban elért eredmények között ($\rho=0.631$, $p=0.004$). Hasonlóan erős pozitív korrelációt találtunk az újszerű metaforák dekódolásának helyessége, és az IQ között ($\rho=0.727$, $p<0.001$). Gyengébb, de szignifikáns pozitív összefüggés mutatkozott az irónia helyes feldolgozása és az IQ között ($\rho=0.542$, $p=0.02$). Az egyes implikátúra feladatok nyelvi részfeladataiból képzett összesített teljesítmény ugyancsak összefüggést mutatott a magasabb IQ-val ($\rho=0.523$, $p=0.022$).

Az „alacsonyabb IQ” szkizofrénia alcsoportban (mean=101.2; S.D. \pm 3.94, $95\leq IQ\leq 106$) az általános intelligencia szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egészséges csoportban ($t=5.177$, $p<0.001$). A „magasabb IQ” szkizofrénia alcsoport (mean=117.5; S.D. \pm 4.59, $106<IQ\leq 127$) és az egészséges kontroll csoport intelligencia hányadosa viszont nem különbözött egymástól szignifikánsan ($t=-1.771$, $p=0.090$ n.s.). A „magasabb IQ” szkizofrén alcsoport a maximasértésekre érzéketlen volt (nyelvi ($\chi^2=4.369$; $p=0.037$) és mentalizációs ($\chi^2=12.560$; $p<0.001$) feladatok), míg a többi nem szó szerinti megnyilatkozást tartalmazó társalgási helyzetet sikeresen dekódolták. Ezzel szemben az „alacsonyabb IQ” szkizofrén alcsoport csupán a konvencionális metaforák nem szó szerinti jelentését volt képes dekódolni, a többi feladatban a kontroll csoportnál szignifikánsan rosszabban teljesítettek (az újszerű metaforák megértését célzó feladatok: $\chi^2=10.063$; $p=0.002$; az irónia feladatok: $\chi^2=5.559$; $p=0.018$; valamint az implikátúrák nyelvi kérdései: $\chi^2=17.070$; $p<0.001$, és mentalizációs kérdései: $\chi^2=17.841$; $p<0.001$).

Irónia értésre vonatkozó eredményeinkből az látszik, hogy az esetleges kompenzáló stratégiák

alkalmazására főleg a magasabb IQ-val rendelkező betegek voltak képesek. Mivel – a relevanciaelmélet értelmében – az irónia megértése mentalizációs aktivitást igényel, feltételezhető, hogy azok a betegek, akik intellektuális képességeikre támaszkodva képesek kompenzáló stratégiák alkalmazására, tulajdonképpen hiányzó mentalizációs képességüket kompenzálják. Kizárhatónak tartjuk viszont azt a meggondolást, hogy betegeink esetleg valóban képesek a társalgásban résztvevő szereplők mentális állapotainak teljes mértékű figyelembe vételére annak érdekében, hogy dekódolják az irónikus kijelentést, hiszen a maximasértéseket tartalmazó feladatok mentalizációs kérdéseire nem tudtak helyes választ adni.

Eredményeink értelmében a szkizofrén csoport képes a mindennapi társalgásban bevett fordulatokként alkalmazott konvencionális metaforák helyes értelmezésére. Ezeknek a kifejezéseknek a megértéséhez a meglévő szemantikus készségek elegendőnek tűnnek, megértésük, úgy tűnik, nem kifejezetten az általános intellektuális képességek függvénye. Ezzel ellentétben, az újszerű metaforák jelentésének kikövetkeztetése érdekében a betegek inkább intellektuális képességeikre támaszkodnak. Ebben az esetben is – ahogyan az irónia feladatoknál tapasztalható volt – a magasabb IQ-val rendelkező betegek képesek voltak az újszerű metaforák helyes dekódolására, míg az alacsonyabb IQ-val rendelkező betegek erre nem voltak képesek. Eredményeink összhangban vannak az úgynevezett „graded salient” hipotézissel, mely alapvetően elveti a klasszikus szó szerintiség/nem szó szerintiség dichotómiáját, és inkább egyfajta kontinuumot feltételez a kifejezések száliens jelentése szerint. Eredményeink alapján elmondható, hogy a konvencionális metaforák dekódolásához – „graded salient” hipotézisnek megfelelően – elegendő a megfelelő szemantikus feldolgozás, magas szintű mentalizációs aktivitás valószínűleg nem szükséges a megértésükhöz. Ezzel szemben, az újszerű metaforák értelmezéséhez jól meg kell tudni becsülni a beszélő ágens szándékát, tehát nagyobb mentalizációs aktivitást igényel, mint a konvencionális metaforák megértése. Úgy tűnik azonban, hogy az újszerű metaforák esetében is, mint az irónia esetében, a hiányzó képesség intelligencia-függő szociális készségek meglétével kompenzálható.

Az irodalmi adatoknak megfelelően azt találtuk, hogy a szkizofrén betegek csoportja nem tudta helyesen értelmezni a társalgási implikátúrák implicit jelentését. Mindezekhez érdekes adalék még, hogy a szkizofrén csoport a maximasértések felismeréséhez (tehát a nyelvi kérdés megválaszolásához) neurokognitív képességeire is támaszkodott. Vizsgálatunkban tehát ki tudtunk mutatni magas szintű mentalizációs képesség zavart a szkizofrén csoportban a komplexebb pragmatikai képességeket igénylő társalgási implikátúra feladatok segítségével, és ez a deficit független volt az intellektuális funkcióktól.

Eredményeink alapján feltételezhető, hogy azok a szkizofrén betegek, akik jó szemantikus-, és –

a MAWI teszttel mérhető – jó neurokognitív készségekkel is rendelkeznek, részben képesek a hiányzó mentalizációs képességük kompenzálására a metaforákat és az iróniát tartalmazó társalgási helyzetekben. Ezzel szemben a nagyobb mentalizációs erőfeszítést igénylő társalgási implikátúrák dekódolási zavara a fent említett készségekkel már nem ellensúlyozható. Mindezek miatt úgy gondoljuk, hogy a szkizofrénia komplex terápiájában kiemelkedően fontos a neurokognitív készségek monitorozása és fejlesztése. Egy nemrégiben megjelent metaanalízis szerint a kognitív remediációs technikák képesek a neurokognitív funkciók fejlesztésére. Továbbá, eredményeink értelmében látható, hogy szükséges olyan érzékeny mentalizációs képességet mérő teszt bevezetése, amellyel a magasabb szintű mentalizációs diszfunkciók is tetten érhetők, és amelyek a mindennapi kommunikációs helyzetekhez hasonlóan olyan kontextusba ágyazzák a mentalizációs feladatot, melynek értelmezéséhez a szociális és kulturális normák figyelembe vétele is szükséges.

Szkizofrén betegek irónia értelmezésének és kontextus feldolgozásának vizsgálata funkcionális MRI-vel

A szkizofréniával kapcsolatban végzett funkcionális képalkotó vizsgálatok egyrészt a betegségre érzékeny és specifikus biomarkerek feltárása, másrészt a vizsgált funkciók egyre pontosabb feltérképezése miatt fontosak.

A szkizofréniában tetten érhető implicit kommunikációs zavar egyik, és talán legfontosabb oka a mentalizációs képesség zavara. A mentalizációs diszfunkció funkcionális agyi hátterét feltáró nagyszámú tanulmány tanulsága szerint szkizofrén betegeknél a mentalizációs aktivitást igénylő feladatok alatt szignifikáns agyi aktivációs eltérések mérhetőek az egészséges személyek agyi aktivációihoz képest.

Ahogy arról már korábban is említést tettem, diskurzusaink alkalmával az irónia helyes értelmezésének, valamint megfelelő használatának egyik alapvető feltétele, hogy beszélgetőpartnereink mentális állapotait adott kontextusban mindig megfelelően ítéljük meg. A szkizofréniában szenvedők sérült mentalizációs képessége így erősen hozzájárulhat az irónia nem szó szerinti jelentésének megértési zavarához. Mind a mai napig csupán néhány tanulmány foglalkozott az irónia feldolgozásának neuronális hátterével. Ezen vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az irónia feldolgozása során közel ugyanazok az agyi területek lépnek működésbe, mint a mentalizáció folyamata közben.

Célkitűzés

- Vizsgálatunk célja a szkizofréniában megfigyelhető irónia értelmezési zavar agyi aktivációs hátterének feltérképezése fMRI technikával. Ennek érdekében az iróniaértést a kontextus fázis alatt, az ironikus kijelentés fázis alatt, valamint a kérdés/válasz fázis alatt elkülönítve vizsgáltuk.
- Célunk volt továbbá, hogy feltárjuk, vajon a megnyilatkozó érzelmi állapotát leíró nyelvi segítség implementálása a kontextus fázisba milyen hatással van a betegek irónia feldolgozására, és a kapcsolódó agyi aktivációs mintázatra.
- A vizsgálattal kapcsolatos hipotézisünk az volt, hogy a szkizofrén csoport az egészséges személyeknél rosszabbul teljesít az irónia feladatokban, és ezzel párhuzamosan egy atípusos agyi aktivációs mintázat is megmutatkozik. Feltételeztük, hogy a nyelvi segítség hatására a betegek teljesítménye javul, ami módosítja az aktivációs mintázatot.

Módszer

Vizsgálatunkban 21 paranoid szkizofrén beteg és 24 életkor és iskolázottság szerint illesztett egészséges kontroll személy vett részt.

Az funkcionális MRI vizsgálat alatt a résztvevőket háromféle kísérleti helyzetnek vetettük alá. 15 irónia- (I), 15 irónia segítséggel- (IS) és 15 kontroll (K) feladatot kellett megoldaniuk, összesen tehát 45 történetbe ágyazott feladatot mutattunk be auditoros stimulusként. Az irónia feladatok egy két mondat hosszúságú „kontextus” fázissal kezdődtek. Ezt követte az „ironikus kijelentés” fázis, amelyben elhangzott az egy mondatos ironikus kijelentés. Az irónia segítséggel feladatokban a „kontextus fázis” kiegészült egy úgynevezett nyelvi segítséggel, amely minden esetben egyetlen szó volt, és az ironikus kijelentést tevő személy érzelmi állapotát írta le. A kontroll feladatok rövid, leíró jellegű szövegek voltak, amelyekben különböző tárgyak fizikai kölcsönhatásai kerültek leírásra. A feladatok mindegyike után egy kérdés hangzott el. Az egyes feladatok, valamint a feladatok fázisai is terjedelmüket tekintve illesztve voltak. A résztvevőknek a kérdések elhangzása után 5-7 másodperc idejük volt a válaszadásra.

A feladatok bemutatására event-related design-t használtunk. A bemutatott feladatok mindegyike a „kontextus” fázissal (1) kezdődött. Ezt követte egy 2-4 másodperc (random változó/jittered) hosszúságú stimulusok közötti szünet (inter-stimulus interval, ISI). A következő az „ironikus kijelentés” fázis volt (2), végül a „kérdés/válasz” fázis (3) következett. A feladatok között 5-7 másodperces (jittered) feladatok közötti szünet volt (inter-trial interval, ITI). A résztvevők a feltett kérdésre gombnyomással tudtak válaszolni. Az összesen 45 feladatot véletlenszerűen összekevertük, majd az így elkészült feladatsort mutattuk be a résztvevőknek. Ezzel a módszerrel a valós társas interakciókat próbáltuk modellezni, melyek során az ironikus kijelentések váratlanul fordulnak elő.

A résztvevők demográfiai és klinikai adatainak feldolgozása, valamint a feladatokban nyújtott teljesítményük analízise az SPSS programcsomaggal készült. A feldolgozás során a csoportok közötti különbségek megállapítására kétmintás t-próbát, chí-négyzet próbát és Kruskal-Wallis one-way analysis of variance (ANOVA) tesztekkel használtunk.

A funkcionális MRI adatok feldolgozása az FSL 4.1.3. szoftver FEAT 5.98 programjával készült. Az feladatok egyes fázisainak hatására létrejövő BOLD válaszok modellezésére a következő regresszorokat használtuk: „kontextus” fázis az I, IS és K feladatokban, „ironikus kijelentés” fázis az I, IS és K feladatokban, valamint „kérdés/válasz” fázis az I, IS és K feladatokban. A

regresszorokból különböző kontrasztokat hoztunk létre annak megfelelően, hogy milyen agyi aktivációkra voltunk kíváncsiak: kontextus fázis: I>K és IH>K, kijelentés fázis: I>K és IH>K, kérdés/válasz fázis: I>K és IH>K. A Z (T/F Gauss eloszlású) statisztikai képek küszöbölése $Z > 2.3$ cluster, és a $P = 0.05$ korrigált szignifikancia küszöbökkel történt. Mivel a betegek átlagos intelligencia hányadosa szignifikánsan alacsonyabbnak adódott, mint az egészségesek átlaga (stat: $t = 3.9$, $P < 0.001$), ezért a csoportanalízis során használt GLM statisztikában az átlagatlanított IQ értékek kovariánsként szerepeltek, hogy az IQ eltérésekből adódó esetleges járulékos aktivációk eltűnjenek.

Eredmények és megbeszélésük

A vártak megfelelően a szkizofrén csoport szignifikánsan rosszabbul teljesített az irónia feladatokban, mint az egészséges csoport (Kruskal-Wallis ANOVA, $P < 0.0001$, Kruskal-Wallis statistic = 37.14; Dunn's Multiple Comparison Test: difference in rank sum = 39.82, $P < 0.01$; median_{CG} = 15, range_{CG} = 10-15; median_{SG} = 13, range_{SG} = 7-15). Azonban az irónia segítségével feladatok esetében, valamint a kontroll feladatok esetében a szignifikáns különbség eltűnt (Dunn's Multiple Comparison Test: difference in rank sum = 29.98; and 26, respectively, n.s.; IH condition: median_{CG} = 15, range_{CG} = 13-15, median_{SG} = 14, range_{SG} = 8-15; C condition: median_{CG} = 15, range_{CG} = 14-15, median_{SG} = 14, range_{SG} = 11-15).

Eredményeink szerint a szkizofrén csoport nem volt képes dekódolni az ironikus kijelentések implicit tartalmát. Érdekes módon, a nyelvi segítség hatására – amely a megnyilatkozó mentális állapotának leírásával a megnyilatkozás implicit tartalmát explicitté tette – a szkizofrén csoport teljesítménye nőtt, és a két csoport közötti szignifikáns különbség eltűnt. Ezzel összhangban, amíg az irónia feladatok megoldása közben a két csoport agyi aktivációs mintázata között szignifikáns különbségek mutatkoztak, addig a nyelvi segítséget tartalmazó irónia feladatok megoldása közben nem találtunk szignifikáns különbségeket a két csoport agyi aktivációs mintázata között.

Az irónia feladatok kontextus fázisában a kontroll személyek a bal féltekei temporo-parietális junctio és a bal precuneus területén mutattak szignifikáns aktivációkat. Ezzel ellentétben, a szkizofrén csoport nemcsak a temporo-parietális junctio/precuneus területén mutatott aktivációt, hanem egy kiterjedt aktivációs hálózatot detektáltunk, amely perfrontális, temporo-parietális és subkortikális területeket is magába foglalt.

Az irónia feladatok esetében a kontextus fázis alatt a csoportok közötti összehasonlításban a betegek csoportjában figyeltünk meg szignifikánsan nagyobb aktivációkat a bal gyrus frontális inferior pars opercularis területén, valamint a bal inferior parietalis lobulus (a lokális maximum az anterior intraparietalis sulcusban volt látható) régiójában. A bal gyrus frontális inferior pars opercularis területe, valamint a bal oldali inferior parietális lobulus, klasszikusan a szemantikus feldolgozással kapcsolatos agyi régiók, ezen kívül pedig az emberi tükörneuron rendszernek is részei. Látható, hogy a szkizofrén csoport nem tudta megfelelően értelmezni az irónia feladatokat. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a leírt, csoportok közötti aktivációk egyrészt a megnövekedett nyelvi igénybevétel kompenzálását szolgálhatják, másrészt a társas interakciókat tartalmazó információk értelmezésének megnövekedett erőfeszítését tükrözik. A kontextus fázis alatt megfigyelt eredményeink a szkizofréniában feltételezett kontextus feldolgozási zavarra

utalnak.

Összhangban az eddig megjelent irodalmi adatokkal, az egészséges csoport az irónia feladatok ironikus kijelentés alatt az irodalmi adatok alapján feltételezett mentalizációs hálózat több régióját is aktiválta. Ennek megfelelően, szignifikáns aktivációkat találtunk a bal sulcus temporális superior területén, a bal posterior cingulum/precuneus területén, a jobb anterior cingulumban egészen a paracingulumig és a medialis prefrontális területekig terjedően, valamint a jobb inferior parietális lobulus régiójában. Ezzel szemben a betegek aktivációi nem tükrözik mentalizációs erőfeszítést, esetükben inkább nyelvi és auditoros reprezentációval kapcsolatos területek működése figyelhető meg a bal oldali gyrus frontális inferior, a jobb oldali gyrus temporális superior, a bal gyrus temporális mediális és a jobb gyrus temporális superior területeinek aktiválásával.

Az ironikus kijelentés fázisában is mutatkozott szignifikáns csoportok közötti különbség. Azt találtuk, hogy az egészséges csoport lényegesen jobban igénybe vette a jobb dorsolaterális prefrontális kéreghez, a jobb temporális pólushoz, valamint a jobb inferior parietális lobulushoz köthető képességeket az ironikus kijelentés értelmezéséhez. Ennek értelmében a szkizofrén csoportban a jobb dorsolaterális prefrontális kéreg területén megfigyelt gyengébb aktiváció a kontroll személyekhez képest egybevág a szkizofréniában leírt hypofrontalitás elmélettel. Eredményeink azt mutatják, hogy szkizofréniában, az ironikus kijelentés indirekt tartalmának megértési zavarával párhuzamosan egy abnormális, szegényes neuronális működés figyelhető meg a frontális, a temporális és a parietális régiókban.

Az irónia segítségével feladatok kontextus fázisában – feltehetően a nyelvi segítség hatására – a szkizofrén csoport az egészségesekhez hasonlóan képes volt a temporo-parietális junctio/precuneus területeket aktiválni. Ezen kívül, a kontroll csoporthoz hasonlóan működésbe lépett a bal dorsolaterális prefrontális kéreg, a bal gyrus frontális inferior, és a bal gyrus temporális mediális is. Továbbá lényeges, hogy a két csoport között nem volt szignifikáns eltérés az agyi aktivációkat tekintve. Tanulmányunk egyik legérdekesebb eredménye, hogy míg a segítség nélküli irónia feladatok alatt nem tudtunk mentalizációs aktivitást mérni a betegeknél, addig a nyelvi segítség hatására az ironikus kijelentés alatt az anterior mediális prefrontális kéreg és a posterior cingulum/precuneus területei is működésbe léptek, feltételezhetően segítve ezzel az irónia helyes dekódolását.

Eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy a mentalizációs képességek fejlesztése egy lehetséges intervenciós cél lehet a szkizofrénia komplex terápiájában, továbbá, hogy az eredményeinkre épülő tréning technikák beilleszthetőek lennének a szkizofrénia szociális kognitív

és interaktív képességeit fejlesztő remediációs terápiákba. Pszichoszociális intervenciók eredményei bizonyítják, hogy a betegek képesek mentalizációs stratégiáik fejlesztésére.

Új eredmények összefoglalása

- Első vizsgálatunkkal elsőként mutattuk ki, hogy jó szemantikus-, és jó neurokognitív készségekkel rendelkező szkizofrén betegek részben képesek hiányzó mentalizációs képességük kompenzálására a metaforákat és az iróniát tartalmazó társalgási helyzeteket leíró feladatokban.
- Ezzel az eredménnyel együtt látható, hogy a nagyobb mentalizációs erőfeszítést igénylő társalgási implikátúrák dekódolási zavara a fent említett készségekkel már nem ellensúlyozható.
- Második vizsgálatunkban elsőként sikerült funkcionális MRI vizsgálattal alátámasztani, hogy a szkizofrénia irónia értelmezési zavarának hátterében kiterjedt funkcionális agyi elváltozások állnak. Ezek a funkcionális agyi elváltozások mind a kontextus, mind az ironikus kijelentés alatt detektálhatóak fMRI-vel.
- Míg az egészséges csoportban mért aktivációk alátámasztják azt a feltevést, hogy az irónia dekódolásához szükség van mentalizációs aktivitásra, a betegek esetében az irónia feladatok feldolgozása alatt mentalizációs aktivitást nem detektáltunk.
- A megnyilatkozó érzelmi állapotát leíró, így annak mentális állapotát explicitté tevő nyelvi segítség hatására a szkizofrén csoport irónia értelmezése jelentős javulást mutatott, aktivációik pedig az egészségesek aktivációihoz váltak hasonlóvá mind a kontextus, mind az ironikus kijelentés fázisban. Vizsgálatunk egyik legérdekesebb eredménye az, hogy a mentalizációs aktivitáshoz köthető agyi aktivációk a szkizofrén csoportban is megjelentek a nyelvi segítség hatására.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Varga, E.**, Tényi, T., Fekete, S., Herold, R. (2008). Mentalizációs deficit vizsgálata faux pas teszttel szkizofréniában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 10, 75-80.

2. Tényi, T., Csábi, Gy., Hamvas, E., **Varga, E.**, Herold, R., (2008). The decoding of the flouting of the Gricean relevance maxim is impaired in mental retardation caused by perinatal hypoxia. A brief report. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 10, 271-274.

3. Herold, R., Feldmann, Á., Simon, M., Tényi, T., Kövér, F., Nagy, F., **Varga, E.**, Fekete, S. (2009). Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119, 199-208.

IF: 3.733

4. **Varga, E.**, Tényi, T., Simon, M., Fekete, S., Herold, R. (2009). Szkizofrén betegek mentalizációs készségének vizsgálata funkcionális képalakotó eljárásokkal. Szisztematikus áttekintő közlemény. *Psychiatria Hungarica*, 24, 108-123.

5. Simon, M., **Varga, E.**, Hajnal, A., Schnell, Zs., Tényi, T., Fekete, S., Herold, R. (2011). Theory of mind deficits of euthymic patients with bipolar I. disorder. Theoretical background and guidelines for neuroimaging research. *Psychiatria Hungarica*, 26, 178-187.

6. **Varga, E.**, Simon, M., Tényi, T., Schnell, Zs., Hajnal, A., Orsi, G., Dóczy, T., Komoly, S., Janszky, J., Füredi, R., Hamvas, E., Fekete, S., Herold, R. (2013). Irony comprehension and context processing in schizophrenia during remission – A functional MRI study. *Brain and Language*, 126, 231-242.

IF: 3,386

7. **Varga, E.**, Schnell, Zs., Tényi, T., Németh, N., Simon, M., Hajnal, A., Horváth, R. A., Hamvas, E., Járαι, 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: 1.115

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

9. **Varga, E.**, Herold, R., Schnell, Zs., Horvath, R., Simon, M., Hajnal, A., Tényi, T. (2015). The processing of humour by individuals suffering from schizophrenia. *European Journal of Humour Research* (közlésre elfogadva)

10. **Varga E.**, Herold, R., Schnell, Zs., Simon, M., Hajnal, A., Járai, R., Fekete, S., Tényi, T. (2015). Jó általános kognitív készségek hatása az irónia megértésére schizophreniában. Funkcionális MRI vizsgálat. *Psychiatra Hungarica* (közlésre elfogadva)

Impact factor: 8.234

Az értekezéshez kapcsolódó absztraktok

1. **Varga, E.**, Simon, M., Hajnal, A., Tényi, T., Fekete, S., Herold, R. (2009). A magasabb szintű mentalizációs készségek deficitje szkizofréniában. *Psychiatra Hungarica*, 23, Suppl., 158.

3. Herold, R., **Varga, E.**, Hajnal, A., Orsi, G., Tényi, T., Fekete, S., Simon, M. (2009). A mentalizációhoz kötődő nyelvi kontextus hatása az agyi funkcionalitásra szkizofréniában. *Psychiatra Hungarica*, 24, Suppl., 79.

4. **Varga, E.** (2009). Magasabb szintű mentalizációs készségek vizsgálata schizophreniában. In: PhD Tudományos Napok, Semmelweis Egyetem. E-II/4 42.

5. **Varga, E.**, Herold, R., **Tényi, T.**, Fekete, S. (2009). The evaluation of mentalization deficit with faux pas tests in schizophrenia. 17th EPA Congress, European Psychiatry, Abstracts on CD-ROM, P03-212.

IF: 3.080

6. **Varga, E.**, Hajnal, A., Schnell, Z., Orsi, G., Tényi, T., Fekete, S., Simon, M., Herold, R. (2010). Exploration of irony appreciation in schizophrenia : a functional MRI study. *European Psychiatry*, 25,Suppl. 1, Abstracts on CD-ROM. PW01-156.

IF: 3.365

7. **Varga, E.**, Hajnal, A., Tényi, T., Fekete, S., Simon, M., Herold, R. (2010). The evaluation of mentalisation deficit with false-irony test in schizophrenia. *European Psychiatry*, 25,Suppl. 1, Abstracts on CD-ROM. PW01-195.

IF: 3.365

8. **Varga, E.**, Schnell, Zs., Simon, M., Hajnal, A., Tényi, T., Fekete, S., Herold, R. (2010). Szkizofrén betegek irónia értésének vizsgálata fMRI-vel. *Psychiatria Hungarica*, 25, Suppl. 142.

9. **Varga, E.**, Schnell, Zs., Simon, M., Hajnal, A., Tényi, T., Fekete, S., Herold, R. (2011). Exploration of irony comprehension in schizophrenia with fMRI. *European Psychiatry*, 26, Suppl. 1., Abstracts on CD-ROM. P02-363.

IF: 2.776

10. **Varga, E.**, Schnell, Zs., Tényi, T., Simon, M., Herold, R. (2011). Nyelvpragmatikai deficit schizophreniában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 10, 75-80. 13, Suppl. 2.

11. **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, Suppl. 1., Page 1

IF: 3.285

Impact factor: 15.871

Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

1. Lőrincz, Z., Varga, A., Szabó, I., Mendel, K., **Varga, E.** (2008). Activities and practice at the Mental Health Centre in Székesfehérvár, Hungary. *Psychiatria Hungarica*. 23(4), 232-4.

2. Perlaki, G., Horvath, R., Orsi, G., Aradi, M., Auer, T., **Varga, E.**, Kantor, G., Altbäcker, A., John, F., Doczi, T., Komoly, S., Kovacs, N., Schwarcz, A., Janszky, J. (2013). White-matter microstructure and language lateralization in left-handers: a whole-brain MRI analysis. *Brain and Cognition*, 82(3), 319-28.

IF: 2.823

3. Tényi T., Hajnal A., Halmai T., Herold R., Simon M., Trixler D., **Varga E.**, Fekete S., Csábi Gy. (2014). Minor fizikális anomáliák szkizofrén betegek hozzátartozói között. Szisztematikus áttekintő közlemény. *Psychiatria Hungarica*, 29, 208-213.

Impact factor: 2.823

Az értekezéshez nem kapcsolódó absztraktok

1. Hajnal, A., Herold, R., **Varga, E.**, Tényi, T., Fekete, S., Simon, M. (2009). Euthymic bipolaris betegek mentalizációs teljesítményének vizsgálata. *Psychiatria Hungarica*, 24, Suppl.,70.

2. Simon, M., **Varga, E.**, Hajnal, A., Orsi, G., Tényi, T., Fekete, S., Herold, R. (2010). Brain activation during irony tasks in euthymic bipolar patients – a functional MRI study of social cognition. *European Psychiatry*, 25, Suppl. 1, Abstracts on CD-ROM. PW01-154.

IF: 3.365

3. Hajnal, A., **Varga, E.**, Herold, R., **Tényi, T.**, Fekete, S., Simon, M. (2010). Euthymic bipolar patients' deficits in social cognition tasks. *European Psychiatry*, 25, Suppl. 1, Abstracts on CD-ROM. P01-44.

IF: 3.365

4. Simon, M., **Varga, E.**, Hajnal, A.S., Orsi, G., Tényi, T., Fekete, S., Herold, R. (2010). Irony comprehension in bipolar disorder : an fMRI study. *European Neuropsychopharmacology*, 20, Suppl. 3., S295.

IF: 4.201

5. Hajnal, A., **Varga, E.**, Schnell, Zs., Orsi, G., Tényi, T., Fekete, S., Simon, M. (2010). Az irónia megértése bipoláris zavarban – 3T funkcionális MR vizsgálat. *Psychiatria Hungarica*, 25, Suppl. 115.

6. Simon, M., **Varga, E.**, Hajnal, A., Orsi, G., Tényi, T., Fekete, S., Herold, R. (2011). Irony comprehension in bipolar disorder and schizophrenia: a functional MRI study. *European Neuropsychopharmacology*, 21, Suppl. 3.,S310.

IF: 4.046

7. Simon, M., Herold, R., Hajnal, A. S., **Varga, E.**, Fekete, S., Tényi, T. (2013). Theory of mind deficit in bipolar patients with subsyndromal illness. *European Neuropsychopharmacology*, 23, Suppl. 2, S295-S296

IF: 5.395

8. Simon M., **Varga E.**, Hajnal A., Orsi G., Herold R., Fekete S., Tényi T. (2014/): Neural substrates of irony comprehension: are there any gender differences? *European Neuropsychopharmacology*, 24, Suppl. 2., S314-S315.

IF : 5.395

9. Tényi T., Hajnal A., Halmai T., Simon M., **Varga E.**, Herold R., Csábi Gy./2015/: Endophenotypic Markers in the Relatives of Schizophrenia Patients: Systematic Reviews of Theory of Mind and Informative Morphogenetic Variant Studies. *European Psychiatry*, 30, Suppl. 1, Article 0909.

IF : 3.210

Impact factor: 28.977

Proceedingsben megjelent fejezetek listája

1. Schnell, Zs. - **Varga, E.** (2012) Humour, Irony and Social Cognition. In: T.Litovkina Anna, Sollosy Judith, Medgyes Péter, Chłopicki Władisław (eds): Hungarian Humour. Humor and Culture 3. Cracow: Tertium Society for the Promotion of Language Studies

2. **Varga, E.**, Schnell, Zs., Perlaki, G., Orsi, G., Aradi, M., Auer, T., John, F., Dóczy, T., Komoly, S., Kovács, N., Schwarcz, A., Tényi, T., Herold, R., Janszky, J., Horváth, R. (2014). Hemispheric lateralization of sentence intonation in left handed subjects with typical and atypical language lateralization: an fMRI study. In: Campbell, Gibbon, Hirst (eds.) Speech Prosody 7, 1135-1138. Proceedings of the 7th International Conference on Speech Prosody.

Összesített impact factor: 55.905

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Tényi Tamás egyetemi tanárnak, a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola Pszichiátria Program vezetőjének és témavezetőmnek, valamint dr. Herold Róbert egyetemi adjunktusnak, aki ugyancsak témavezetőm volt PhD munkám során. Tanácsaik, útmutatásuk, türelmes és segítőkész hozzáállásuk alapvetően hozzájárultak ahhoz, hogy az értekezésben bemutatott vizsgálatokat eredményesen elvégezhettem, és az adatokat értekezésemben összefoglalhattam.

Köszönöm Prof. dr. Komoly Sámuelnek, a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola vezetőjének, hogy lehetővé tette számomra az értekezésben összefoglaló vizsgálatok elvégzését a Doktori Iskola keretein belül.

Köszönöm továbbá családomnak, hogy mindvégig kitartó támogatásban részesítettek.