

Memória- és végrehajtó funkció vizsgálata major neuropszichiátriai kórképekben szemmozgás-követés és neuromoduláció segítségével

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalója

Németh Viola Luca



Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Témavezetők:

Dr. habil. Must Anita, Ph. D.

egyetemi docens

SZTE BTK Pszichológiai Intézet

MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport

Dr. habil. Horváth Szatmár, Ph. D.

egyetemi docens

SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinika

Szeged

2017

Az értekezés téziseinek alapjául szolgáló eredeti publikációk listája

I. Németh VL, Csete G, Drótos G, Greminger N, Janka Z, Vécsei L, Must A.

The effect of emotion and reward contingencies on relational memory in major depression: an eye-movement study with follow-up.

Front Psychol. 2016 Nov;7:1849. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01849.

IF 2016: 2.323

II. Németh VL, Kurgys E, Csifcsák G, Maráz A, Almási DA, Drótos G, Szikszay P, Andó B, Janka Z, Must A.

The impact of intermediate-term alcohol abstinence on memory retrieval and suppression. Front Psychol. 2014 Dec;5:1396. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01396.

IF 2014: 2.560

Az értekezéshez kapcsolódó összefoglaló közlemények listája

I. Nemeth VL, Must A, Horváth S, Király A, Kincses ZT, Vécsei L.

Gender-specific degeneration of dementia-related subcortical structures throughout the lifespan.

J Alzheimers Dis. 2017;55(3):865-80. doi: 10.3233/JAD-160812.

IF 2016: 3.731

II. Németh VL, Csifcsák G, Kincses ZT, Janka Z, Must A.

Transcranialis mágneses stimuláció terápiás alkalmazása major depresszióban.

Ideggy Sz. 2016 Mar;69(3-4):89-97. doi: <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0089>

IF 2016: 0.322

III. Must A, Horváth S, **Németh VL**, Janka Z.

The Iowa Gambling Task in depression – what have we learned about sub-optimal decision-making strategies?

Front Psychol. 2013 Oct;4:732. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00732.

IF 2013: 2.843

I. Általános bevezetés

Az alkoholbetegség és a major depresszió olyan mentális betegségek, amelyek világszerte súlyos népegészségügyi problémát jelentenek. Egy 17 európai államot vizsgáló közelmúltbeli retrospektív tanulmány szerint Magyarországon bizonyult legmagasabbnak az alkoholbetegséggel összefüggő elhalálozások aránya. A major depresszió a World Health Organization (WHO) becslései szerint 2020-ra a második leggyakoribb ok lehet a munkából való távolmaradásra. Az alkoholbetegség és a major depresszió nem csak a páciensek életminőségét rontják szignifikáns mértékben, de a családtagokra és a társadalomra is hatalmas terhet rónak. Annak ellenére, hogy a két mentális betegség hosszú évtizedek óta széles körben kutatott terület, számos kérdés vár továbbra is megválaszolásra a betegségek háttérmechanizmusát illetően. Ezek vizsgálata jelenleg is fontos és releváns téma annak érdekében, hogy minél specifikusabb, személyre szabottabb és hatékonyabb terápiás intervenció történjen.

Vizsgálataink során célunk az volt, hogy az alkoholbetegség és a major depresszió olyan kognitív komponenseit vizsgáljuk, amelyek nehézségeket okoznak a betegek mindennapi életében, és amely funkciók javulása adott esetben pozitív hatással lehet a kezelés sikerességére és a relapszusok megakadályozására nézve. Ilyen kognitív funkció például a több komponensből felépülő exekutív vagy végrehajtó funkció, valamint az asszociatív memória. Kutatásaink egy neuromodulációs protokoll kialakítására is irányultak, amely a major depresszióra jellemző kognitív deficit alaposabb feltérképezését és a betegség folyamatának pontosabb megértését célozza.

Fő kutatási céljaink a következők voltak:

- I. Középtávon absztinens alkoholbetegek gátláskontrolljának vizsgálata asszociatív memória feladatban az előhívás gátlása révén.

- II. Asszociatív memória és döntéshozatal vizsgálata major depressziós páciensek körében szemmozgás-követés segítségével, valamint az érzelmi ingerek és jutalmazási kontingenciák hatásának feltérképezése ezekre a folyamatokra.
- III. A transzkraniális mágneses ingerlés (TMS) egy speciális mintázatának, a théta-frekvenciájú ingerlés (TBS) rövidtávú hatásának vizsgálata egészséges személyek esetében. Ennek célja egy olyan paradigma felállítása volt, amely hatékony lehet a depressziós tünetek csökkentésében és bizonyos kognitív deficitjegyek redukálásában major depressziós pácienseknél.

II. Asszociatív memória és előhívás gátlás vizsgálata alkoholbetegségben

II. 1. Elméleti áttekintés

A krónikus alkoholfogyasztás az agy számos területében idéz elő káros metabolikus és szerkezeti változásokat, melyek közül a mediotemporális struktúrák (pl. hippokampusz) és a prefrontális kéreg területének érintettsége a legkifejezettebb. Ezen területek működési zavarával összefüggésben az alkoholbetegséggel diagnosztizált páciensek a betegségekre jellemző kognitív deficitet mutatnak. A kognitív károsodás bizonyos mértékben reverzibilis folyamat (pl. munkamemória, epizodikus memória esetében), az absztinencia hosszával együtt csökkenhet a kognitív deficit mértéke. Más kognitív funkciók károsodása azonban 3-5 évet meghaladó szermentes állapot esetében is fennállhat (pl. döntéshozatal, téri-vizuális készségek, kognitív flexibilitás zavara), amely hozzájárulhat az újbóli relapszushoz.

Alkoholbetegségben jellemzően előforduló kognitív deficit az epizodikus memória zavara, amely elsősorban a mediotemporális kéreg működészavarával és atrofijával függ össze; a hippokampusz epizodikus memória folyamatokban betöltött kiemelt szerepét számos kutatás igazolta. Alkoholbetegek epizodikus memória deficitének hátterében az új és összetett információ egységek megtanulásának és megjegyzésének károsodása állhat, amelynek egyik lehetséges

közvetlen vizsgálati módszere az egymástól független elemek összekapcsolásának képessége, vagyis egy asszociatív memória feladat.

Alkoholbetegségben a végrehajtó funkciók egyik komponense, a gátló funkció is zavart szenved. A gátló funkciók csökkent működésével összefüggésben számos kutatás igazolta az impulzivitás emelkedett szintjét. A gátlás kontrollja egy top-down folyamat, amelynek irányításában fontos szerepet játszik a striatális és ventrális tegmentális területek aktivációja, valamint a noradrenerg, dopaminerg és szerotoninerg pályák megfelelő működése és összeköttetései a prefrontális területekkel.

Az egyik lehetséges módszer az epizodikus előhívás gátlásának vizsgálatára a Gondolj/Ne-gondolj paradigma. A feladat során az alanyoknak stimulus párokat kell egy előre meghatározott pontossági szintig memorizálni. Ezt követően a Gondolj elemek további előhívásra kerülnek, míg a Ne-gondolj elemek esetében az asszociációs ingerpár egyik felének megjelenésekor az alany az instrukció szerint meg kell próbálnia szándékosan elfelejteni az ingerpár másik felét, meggátolni annak előhívását. Korábbi kutatások alapján a Ne-gondolj párok szuppresszálásának ismételt gyakorlásával a kognitív kontroll folyamatok csökkentik az előhívás sikerességét a végső teszten, tehát ideiglenesen rontják a memóriateljesítményt.

Jelen vizsgálatunk során az alábbi hipotéziseket kívántuk tesztelni:

H1: A középtávon absztinens alkoholbetegeknek a kontrollszemélyekhez képest nehézségük lesz az asszociációs párok megtanulásában, illetve a Ne-Gondolj elemek előhívásának gátlásában.

H2: Az alkoholbeteg páciensek emelkedett impulzivitás szintje és a komorbid affektív tünetek negatívan befolyásolják a Gondolj/Ne-gondolj feladatban nyújtott teljesítményüket.

II.2. A vizsgálat bemutatása

Vizsgálatunkban 36 a Mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyve (DSM-IV) alapján alkoholbetegséggel diagnosztizált páciens és 36 egészséges kontrollszemély vett részt. A páciensek a Szigetvári Minnesota Modell szerint működő Addiktológiai Rehabilitációs Osztály bentlakó betegei voltak. A vizsgálat alapját a Gondolj/Ne-gondolj feladat képezte, amely három fő részből állt: (1) gyakorlás, (2) Gondolj/Ne-gondolj párok ismétlése, (3) végső előhívási teszt. Ennek során kép-szó párok memorizálására kértük a résztvevőket. A gyakorlás addig ismétlődött, amíg a kódolási fázist követő előhívási teszten legalább 80%-ban helyes válasz nem érkezett. Ezt követően a 36 párból 12 inger megjelenésekor a stimuluspár másik tagjának előhívása volt a feladat (Gondolj itemek, zöld kerettel a kép körül), 12 inger megjelenésekor az stimuluspár másik tagjának szándékos szuppresszálása, az előhívás gátlása volt a feladat (Ne-gondolj itemek, piros kerettel a kép körül), további 12 stimuluspár pedig nem szerepelt a feladat ezen részében (Baseline itemek). A végső előhívási teszt alkalmával újból megjelent mind a 36 ingerpár első tagja, a feladat az ingerpár másik tagjának felidézése volt.

Ezen kívül a résztvevőkkel a következő tesztekert vettük fel: a National Adult Reading Test (NART) magyar változatát a premorbid IQ becslésére, az Alkoholhasználati Zavarok Szűrőtesztjét (AUDIT) a problémás alkoholhasználat azonosítására, a Beck Depresszió Kérdőívet (BDI) a depressziós tünetek mérésére, a Derogatis-féle Tünetlistát (SCL-90) a pszichopatológiai tünetek felmérésére, a Delayed Discounting Test-et (DDT) és a Barratt-féle Impulzivitás Skálát (BIS) az impulzivitás szintjének mérésére.

Az eredményeket tekintve szignifikáns különbséget találtunk a Gondolj/Ne-gondolj feladat végső teszt fázisában az előhívás gátlás mintázatát tekintve. Szignifikáns főhatás mutatkozott a csoport (egészséges vagy alkoholbeteg) és a kondíciók (Gondolj, Ne-gondolj, Baseline) tekintetében

[$F(1,568; 108,198) = 5,408; p \leq 0,01$]. Az előhívás gátlásának képességét tükröző Ne gondolj - Baseline arány esetében a két csoport szignifikánsan különbözött egymástól [$F(1,70) = 6,400; p \leq 0,01$]. Bár a páciensek teljesítménye nem különbözött szignifikánsan a Baseline és Gondolj elemek esetében a végső teszten, az asszociációs párok tanulása során a pácienseknek többször kellett az ingerpárokat megnézniük ahhoz, hogy a kontrollszemélyekhez hasonló pontossági szintet elérjék a gyakorlás folyamán [$U(72) = 518,15; p < 0,05$].

A klinikai tünetek közül több jellemző negatívan korrelált a feladaton mutatott teljesítménnyel: A DDT a tréningen helyesen felidézett szavak számával [DDT: $R(36) = -0,405; p \leq 0,05$], a depressziós és szorongásos tünetek pedig a végső teszten helyesen felidézett Ne-gondolj itemek számával [BDI: $R(36) = -0,34; p \leq 0,05$; SCL-90 Depresszió alskála: $R(36) = -0,465; p \leq 0,01$; SCL-90 Szorongás alskála: $R(36) = -0,445; p \leq 0,01$].

II.3. Eredmények értékelése, megvitatása

Ezen tanulmány tudomásunk szerint elsőként alkalmazza a Gondolj/Ne-gondolj paradigmát alkoholbetegek körében a gátló funkcióbeni deficit vizsgálata céljából. Az asszociatív memória kódolási fázisa különböző mintázatot mutatott az alkoholbeteg és az egészséges kontroll csoportban: a páciensek megnövekedett igényt mutattak az ingerek ismételt bemutatására a tanulási fázisban. A nehezített tanúlással szemben az előhívás fázisában a középtávon absztinens alkoholbeteg páciensek nem teljesítettek szignifikánsan rosszabbul az egészségesekhez képest. A tanulmány egyik legfontosabb eredményének tekinthető, hogy az alkoholbetegek az előhívás során nem voltak képesek az egészségesekhez hasonló mértékben legátolni a Ne-gondolj elemeket, amely alátámasztotta első hipotézisünket. A háttérben feltételezhető neuronális folyamatok kapcsán korábbi képpalkotó vizsgálatok kiemelik a medio-frontális gyurus és a hippokampusz kapcsolatának

fontosságát. Az alkoholbetegek gátló működésének hátterében meghúzódó idegi hálózatok feltárása azonban további kutatásokat igényel.

Az affektív tünetek fontos szerepet töltenek be a páciensek életminősége és az absztinencia fenntartása szempontjából. Alkoholbetegek esetében emelkedett lehet a depressziós és szorongásos tünetek szintje, amely kedvezőtlenül befolyásolhatja a szermentesség fenntartását, növelheti a relapszus esélyét. Ezért is kiemelt fontosságú kellő hangsúlyt fektetni az alkoholbetegséggel komorbid hangulati zavar kezelésére is. Kutatásaink eredményei szerint az emelkedett impulzivitás szint negatívan befolyásolhatja az asszociációs tanulási folyamatot, a depressziós és szorongásos tünetek pedig nehezíthetik az előhívás gátlását.

III. Jutalmazási és érzelmi valencia hatása az asszociatív memóriára major depresszióban

III.1. Elméleti áttekintés

Az érzelmi folyamatok eltérése a major depresszió elsődleges karakterisztikus jegyének tekinthető. Azonban a betegségben megjelenő kognitív deficit is egyre nagyobb figyelmet kap, ugyanis a kognitív károsodás nagymértékben ronthatja a betegek életminőségét és funkcionálását a hétköznapokban. Az érintett funkciók közé tartozik a hangulat-kongruens emlékek előhívása, az asszociatív memória, vagy a végrehajtó funkciók zavara. Ezek a kognitív tünetek remisszióban csökkenhetnek, a hosszú ideig fennálló kognitív károsodás azonban jelentősen ronthatja a betegek megfelelő szintű funkcionálását. Az érintett kognitív folyamatok közül az asszociatív memória és a döntéshozatali folyamatok állnak a vizsgálatunk középpontjában, valamint a jutalmazási kontingenciák és érzelmi töltetű ingerek hatásának feltérképezése ezekre a funkciókra szemmozgás-követés segítségével. A megváltozott kognitív működés

háttérben számos kutatás igazolta a medio-temporális lebeny (azon belül pl. a hippokampusz); a limbikus rendszer, illetve a prefrontális agyterületek diszfunkcióját.

A betegség fennállása szempontjából releváns kognitív deficit depresszióban a jutalmazásra, illetve büntetésre/veszteségre történő inadekvát válaszadás, ennek kapcsán a jutalom alapú tanulás zavara. A páciensek gyakran nem képesek a viselkedésüket a jutalmazás eredményeként modulálni; hajlamosak az azonnali nagymértékű jutalmat preferálni még abban az esetben is, ha az az előnytelen stratégia és hosszabb távon kisebb jutalmat jelent. A jutalom alapú tanulás fontosságát mutatja, hogy károsodása megnyújthatja a depressziós epizód időtartalmát, valamint bejósolhatja a rekurrens depressziós epizódok bekövetkeztét.

A szemmozgás-követés közvetlen hozzáférést biztosíthat olyan tárolt információhoz és emlényomhoz, amely adott esetben még nem érte el a tudatosság szintjét, viszont fontos lehet a sikeres memóriaműködéshez. Szakkádmozgások vizsgálata során major depressziós pácienseknél eltérést találtak reakció idő tekintetében proszakkád és antiszakkád feladatokban. A fixációs idők mérésének segítségével a figyelmi hangsúly eltolódását írták le depresszióban negatív tartalmú információ irányába. A szemmozgások biomarkerként szolgálhatnak unipoláris és bipoláris depressziós páciensek elkülönítésében.

A korábbi kutatások alapján az alábbi hipotéziseket állítottuk fel:

- H1: A major depresszióval diagnosztizált páciensek rosszabbul teljesítenek az asszociatív memória feladatban egészségek személyekhez képest, teljesítményük azonban javulást mutat 6 hónap elteltével.
- H2: A páciensek teljesítményét az egészségesektől eltérő módon befolyásolják az érzelmi arckifejezések és a jutalmazás/ veszteség, amely a szemmozgásokban

is megmutatkozik. A hangulat-kongruencia hatása alapján a páciensek a virtuális büntetéssel asszociált vagy a szomorú arcokat részesítik előnyben.

H3: A szemmozgások segítségével vizsgált „implicit” és a gombnyomásos „explicit” memória teszten mutatott teljesítmény a páciensek esetében korrelációt mutat a depressziós tünetek súlyosságával.

III.2. A vizsgálat bemutatása

Vizsgálatunkban 28 major depresszióval diagnosztizált páciens és 30 egészséges kontrollszemély vett részt. A páciensek az első mérés időpontjában az SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinikán kerültek bevonásra. Az utánkövetésre az első mérés után hozzávetőlegesen 6 hónappal később került sor, kizárólag a páciensek esetében.

A vizsgálati személyek egy asszociatív memória feladatot teljesítettek. A feladat három fő részből áll: (1) tréning, (2) „implicit”, szemmozgás-követésen alapuló teszt, (3) „explicit”, gombnyomásos teszt. A tréning során 36 arc-háttér pár memorizálására kértük a résztvevőket. Az arcok boldog, szomorú vagy neutrális arckifejezést mutattak. Minden egyes arc-háttér pár után egy rövid ideig megjelenő virtuális jutalom vagy büntetés képe jelent meg (500 vagy 2000 Ft értékben). Az „implicit” teszt során 12 háttér jelent meg egymás után, az egyes háttereken 3-3 arc. Az instrukció szerint a résztvevőknek arra az arcra kellett nézni, amelyik az adott háttérrel együtt jelent meg a tréning során. A 12-ből 6 esetben volt ilyen arc („Match” kondíció), 6 esetben egyik arc sem illett a háttérhez („Non-match” kondíció).

Az asszociatív memória feladat elvégzése mellett az alábbi tünetbecslő skálák kerültek felvételre: Hamilton-féle Depresszió Skála (HDRS), Beck-féle Reménytelenség Skála rövidített változata, Hipománia Tünetlista (HCL-32) a hipománia kiszűrésére, National Adult Reading Test (NART) magyar változata a premorbid IQ becslésére.

Az asszociatív memóriafeladat eredményeit tekintve a gombnyomásos teszten a páciensek (MD) szignifikánsan kisebb százalékban választottak helyesen az egészséges személyekhez (HC) képest ($p \leq 0,001$), a szemmozgás-követésen alapuló teszten pedig szignifikánsan kevesebb ideig fixáltak a helyes arcra a „Match” kondícióban ($t = 4,711$; $p \leq 0,001$). A kétféle teszten elért teljesítmény korrelált egymással ($R = 0,586$; $p \leq 0,003$).

Az érzelmi arckifejezések és a jutalmazási kontingenciák feldolgozásának vizsgálata során szignifikáns főhatást találtunk az asszociatív memória két kondíciója („Match” vs. „Non-match”) ($F_{1-38} = 23,728$; $p \leq 0,001$), az arckifejezések ($F_{2-76} = 7,287$; $p \leq 0,001$) és a jutalmazás/büntetés szerint ($F_{1-38} = 42,705$; $p \leq 0,001$). Szignifikáns interakció mutatkozott a csoportok között (MD vs. HC) az asszociatív memória kondíciók, az arckifejezések érzelmi valenciája és a virtuális jutalom/ büntetés változói mentén ($F_{2-76} = 3,131$; $p \leq 0,049$). „Match” kondícióban a depressziós páciensek hosszabb ideig nézték a korábban pénzjutalommal társított arcokat a kontrollcsoport tagjaihoz képest ($t_{48} = 2,501$; $p = 0,016$). A páciensek ezen kívül kevesebb ideig fixáltak azokra a szomorú arcokra, amelyek virtuális pénzjutalommal társultak a tréning folyamán ($t_{48} = -3,637$; $p \leq 0,001$).

A baseline mérés során a depressziós tünetek és a reménytelenség érzés súlyossága negatívan korrelált a memóriafeladat szemmozgáson és gombnyomáson alapuló tesztjén elért eredményekkel („implicit” teszt: HDRS: $R = -0,311$; $p \leq 0,022$, Beck: $R = -0,280$; $p \leq 0,040$; „explicit” teszt: HDRS: $R = -0,501$; $p \leq 0,001$, Beck: $R = -0,505$; $p \leq 0,001$). Az utánkövetés során nem javult szignifikánsan a páciensek asszociatív memória teljesítménye annak ellenére, hogy a HDRS által mért depressziós tünetek súlyossága szignifikánsan csökkent ($t = 4,082$; $p \leq 0,004$). A jutalmazással társított arc fixálása a „Match” kondícióban negatívan korrelált az utánkövetés során mért depressziós tünetek súlyosságával a páciensek esetében ($R = -0,399$; $p \leq 0,016$).

III.3. Eredmények értékelése, megvitatása

Első hipotézisünk igazolást nyert: a major depresszióval diagnosztizált páciensek szignifikánsan kevesebb elemet tudtak helyesen felidézni az arc-háttér asszociatív memóriafeladat előhívási szakasza során, amely a gombnyomásos válaszokban és a szemmozgásokban is megmutatkozott. Az epizodikus memória egyik alapvető folyamata egy elem összekapcsolása specifikus kontextussal. Emiatt az asszociatív memóriafeladat alkalmas eszköz lehet epizodikus memória vizsgálatára. Major depresszióban az epizodikus memória zavarai potenciális premorbid vagy relapszus markerként szolgálhatnak, ezért vizsgálatuk különösen releváns. A mi célunk az asszociatív memória mérése volt major depresszióban kétféle módon: egy explicit gombnyomásos tesztelés segítségével, illetve egy közvetlen információkat szolgáltató, implicit, szemmozgás-követéses módszer révén. A módszer korábban már megfelelően szenzitívnek bizonyult asszociatív memória deficitének mérésére szkizofréniával diagnosztizált betegek és medio-temporális lebeny lézió miatti amnéziában szenvedő páciensek esetében.

Az érzelmi arckifejezések és az arcokhoz kapcsolt virtuális jutalom/büntetés különbözőképpen befolyásolta a válaszadásban a depressziós pácienseket a kontrollszemélyekhez képest. Hipotézisünkkel ellentétben azonban nem találtunk hangulatkongruens hatást, a páciensek hosszabb ideig fixáltak a magasabb jutalommal asszociált arcokra és rövidebb ideig fixáltak a szomorú, de jutalommal társított arcokra a „Match” kondícióban. Ez az eredmény az érzelmi hangsúlyeltolódás és a jutalmazással asszociált ingerek implikált preferenciája közti interakcióra utal, amely befolyásolhatta a válaszadást az előhíváskor. Azonban a jutalmazással társított arcok hosszabb fixálása és a szomorú arcok kevesebb ideig történő fókuszálása mindenképpen meglepő eredmény. Ennek hátterében egyéni különbségek, genetikai prediszponáltság és az antidepresszív terápia hatása is állhat.

Képző eljárásokat alkalmazó kutatások sora hangsúlyozta az emocionális vagy motivációs neuronhálózatok megváltozott működésének szerepét a jutalom-alapú információfeldolgozásban major depresszióban, amely a fronto-striatális neuronális rendszerek diszfunkciójához köthető. Klinikai depresszió esetében az érzelmi ingerek egészségesektől eltérő módon történő feldolgozása kapcsolatban áll a limbikus rendszer – talamusz – cortex körrel. Emocionális töltetű asszociatív memória folyamatok során az ezen régiókban detektálható megnövekedett aktivitás összefüggést mutat a klinikai tünetek súlyosságával. A hangulat-kongruens információfeldolgozás szerepet játszik a depresszió kialakulásában, fennmaradásában és a visszaesésben egyaránt.

Az utánkövetés során nem javult szignifikánsan a depressziós páciensek asszociatív memória teljesítménye az első méréshez képest – annak ellenére, hogy a depressziós tünetek szignifikáns csökkenést mutattak. Ez összhangban áll azokkal a kutatási eredményekkel, amelyek szerint kognitív deficit tünetek remisszióban is fennállhatnak.

IV. Transzkraniális mágneses ingerlés rövidtávú hatásának vizsgálata a kognícióra egészséges személyekben

IV.1. Elméleti áttekintés

A repetitív transzkraniális mágneses ingerlés (rTMS) alkalmazása az Egyesült Államokban a hatóságok által elfogadott kezelési módnak számít terápiarezisztens major depresszió kezelésében. Hazánkban is évek óta folynak kutatások a hatékonyabb és személyre szabottabb terápia paramétereinek kifejlesztése céljából. A TMS az elektromágneses indukció elvén alapuló non-invazív neuromodulációs eljárás. A repetitív TMS lehetővé teszi specifikus agyi területek kérgi excitabilitásának modulálását, amelynek hátterében képző vizsgálatok a GABAerg rendszerek működésének megváltozását valószínűsítik.

Major depresszióban a tünetek enyhítése kapcsán a TMS terápiás hatékonysága bizonyított, azonban még tisztázásra vár, hogy miért mutat meglehetősen nagy interperszonális variabilitást a kezelés sikeressége. Major depresszióban az ingerlések célpontja leggyakrabban a dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC). Depresszióban a bal DLPFC hipoaktivitását és a jobb DLPFC hiperaktivitását írták le. Az ismételt TMS ülések célja ennek a felborult egyensúlynak a helyreállítása a bal DLPFC excitabilitásának ismételt serkentése vagy a jobb DLPFC gátlása révén, vagy a kétféle ingerlés együttes, bilaterális alkalmazásával.

A TMS egyik speciális, utóbbi években aktívan kutatott mintázata a théta-frekvenciájú ingerlés (TBS). A TBS folyamatos impulzusokat leadó típusa (cTBS) az alacsony frekvenciájú rTMS-hez hasonlóan gátló hatású, a szakaszos, intermittáló ingerlés (iTBS) pedig a magas frekvenciájú rTMS-hez hasonlóan facilitáló hatással bír a kérgi excitabilitásra nézve.

A TMS nem csak a hangulat modulálására használható. Számos kutatás foglalkozik a TMS rövidtávú és hosszútávú következményeinek vizsgálatával a kogníció tekintetében. Az ingerlés célpontjául szolgáló DLPFC nem csak az érzelmi regulációban vesz részt, hanem hozzájárul a memóriefolyamatok és a végrehajtó funkciók megfelelő működéséhez is. Korábbi kutatások szerint a facilitáló hatású magas frekvenciájú rTMS és az intermittáló TBS egészségeseknél átmenetileg javíthatják a kognitív teljesítményt – különös tekintettel a figyelmi funkciókra, a munkamemóriára és a magasabb rendű kontroll folyamatokra. Ezzel szemben a cTBS DLPFC felett történő alkalmazása egyes tanulmányok szerint átmeneti romlást idézhet elő ezekben a funkciókban egészséges személyek esetében. A bal és jobb DLPFC szerepe valamelyest eltérő az említett folyamatokban, az ingerlések hatásának lateralizáltsága kapcsán azonban egyelőre ellentmondásosak az eredmények.

Kutatási célunk a TBS rövidtávú hatásának feltérképezése volt a munkamemóriára, figyelmi kontrollra és a szakkádmozgásokra nézve egészséges személyekben.

Hipotézisünk szerint egy ülés TBS modulálni képes az említett funkciókat jobb vagy bal DLPFC ingerlése esetén egészséges személyekben. Az iTBS esetében a funkciókat mérő feladatokban teljesítményjavulást várunk, míg cTBS esetén ideiglenes léziót előidézve a kognitív teljesítmény átmeneti csökkenését feltételezzük.

IV.2. A vizsgálat bemutatása

A kutatásban 36 egészséges, fiatal személy vett részt. A vizsgálat négy szakaszból állt: (1) koponya MR felvétel a neuronavigációhoz, (2) motoros küszöb mérés és biztonsági kérdőív felvétele a biztonsági protokoll részeként, (3) kognitív feladatok elvégzése 1 x 600 impulzus TBS előtt és után, (4) 3-as szakaszhoz hasonlóan kognitív feladatok teljesítése közvetlenül a TBS előtt és után, az ingerlés oldalának megváltoztatásával. Egy személy mindkét alkalommal vagy iTBS-t vagy cTBS-t kapott. Az ingerlés helye a jobb vagy bal oldali DLPFC területe volt. Az ingerlés alacsony intenzitással történt, amely egyik esetben sem haladta meg a teljes lehetséges intenzitás 30%-át.

A kognitív feladatok közül az n-vissza feladat három nehézségi szintből tevődött össze: a 1-vissza, 2-vissza és 3-vissza kondíciókból. A feladat során betűk jelentek meg egyesével a képernyő közepén. A résztvevők feladata célbillentyű lenyomása volt abban az esetben, ha az adott betű megegyezik az eggyel (1-vissza), kettővel (2-vissza), vagy hárommal korábban látott betűvel (3-vissza kondíció). A teljesítmény értékelésére a szignáldetekciós elméleten alapuló d' értéket használtuk, amely a helyes válaszok számán kívül a különféle hibázások arányát is figyelembe veszi. A Figyelmi Hálózat Teszt három egymástól nagyrészt független figyelmi hálózatot vizsgál: az éberségi hálózatot, az orientációs

hálózatot és a végrehajtó hálózatot. Az adatelemzés fókuszában a dolgozat témájával összefüggésben az utóbbi, végrehajtó hálózat vizsgálata állt a központban, amely a szelektív figyelemért és a konfliktus kontrolljáért felelős. A feladat során a vizsgálati személynek a képernyő közepén megjelenő fixációs keresztre kellett figyelnie, miközben az alatt vagy fölött célingerek (nyilak) jelennek meg. A középső nyíl irányának megfelelően kellett választ adni. A nyilak állása alapján megkülönböztethető semleges (egy nyíl), kongruens (minden nyíl egy irányba mutat) és inkongruens (a nyilak különböző irányokba mutatnak) kondíció. Az utóbbi kapcsán a konfliktus hatás a reakció idő megnyúlásában mutatkozik meg.

A harmadik feladat egy szakkád/ antiszakkád feladat volt. A feladatban három kondíció szerepelt: (1) proszakkád kondíció esetében a vizsgálati személynek a periférián jobb vagy bal oldalon felvillanó keresztre kellett tekintenie a kondíciót jelző színes pont megjelenését követően. (2) Antiszakkád kondíció esetében a személyt arra kértük, próbálja meg a megjelenő kereszttel ellentétes irányban eltekinteni horizontálisan. (3) Kontroll kondícióban arra kértük a vizsgálati személyt, hogy tartsa középen, a fixációs kereszten a tekintetét.

Az n-vissza teszt eredményeit tekintve a stimuláció után magasabb d' értékeket tapasztaltunk ($F_{(1,34)} = 9,571$, $p < 0,004$). A feladat nehézsége szintén szignifikáns főhatásként igazolódott ($F_{(2,33)} = 157,909$, $p < 0,001$): legmagasabb d' az 1-vissza kondícióban volt mérhető, a legalacsonyabb a 3-vissza kondícióban ($p < 0,001$). Szignifikáns interakciót találtunk a mérés ideje, a feladat nehézsége és a stimuláció típusa (iTBS vagy cTBS) között ($F_{(2,33)} = 3,864$; $p < 0,031$). A post-hoc analízis alapján az iTBS-t kapó csoportban növekedett a d' a 2-vissza ($p < 0,001$) és 3-vissza kondíciók esetében ($p < 0,005$).

A Figyelmi Hálózat Teszt elemzése során nem találtunk különbséget az összesített pontosság és reakcióidő tekintetében ($p > 0,05$). A konfliktus hatás esetében szignifikáns interakciót találtunk a mérés ideje és az ingerlés típusa

között mind az eredeti ($F_{(1,33)} = 5,240$, $p < 0,029$), mind a korigált számítások alapján ($F_{(1,33)} = 4,855$, $p < 0,035$). Ez a hatás mindkét esetben a jobb oldali DLPFC ingerlése esetén jelentkezett (hagyományos számítás: $F_{(1,33)} = 6,766$; $p < 0,014$; korigált: $F_{(1,33)} = 5,465$, $p < 0,026$).

A szakkád/ antiszakkád feladatban az antiszakkád kondícióban szignifikánsan többet hibáztak a vizsgálati személyek ($p < 0,001$). Ezen felül szignifikáns interakciót találtunk a mérés ideje és a stimulálás típusa között a proszakkád hibázásában jobb oldali DLPFC ingerlése esetén ($F_{(1,21)} = 4,521$; $p < 0,045$). Az iTBS csökkentette a hibázás arányát a proszakkád kondícióban, a cTBS pedig növelte a hibázás mértékét.

IV.3. Az eredmények értékelése, megvitatása

Eredményeink szerint a hipotézisünknek megfelelően 600 impulzus iTBS alkalmazása a DLPFC területe felett facilitáló hatással bír a munkamemória működésre, az ingerlés oldalától függetlenül. A cTBS azonban nem rontotta a teljesítményt. Az irodalomban valamelyest ellentmondásos a DLPFC cTBS-sel történő ingerlésének teljesítménycsökkentő hatása munkamemória funkciókban, azonban több vizsgálat támasztja alá az iTBS serkentő hatását. Az átmeneti javulás hátterében a DLPFC által facilitált epizodikus puffer szerepe valószínűsíthető, amely a friss információk hosszútávú memóriába való áttöltésében játszik fontos szerepet.

A jobb DLPFC iTBS-sel és cTBS-sel történő ingerlése ellentétes hatást gyakorolt a konfliktus detekcióra a figyelmi kontroll folyamata során. A szemmozgásokat vizsgálva szintén a jobb oldali DLPFC ingerlése érte el a moduláló hatást a proszakkádok hibázási arányát nézve, az antiszakkád teljesítményre azonban a várttal ellentétben nem volt hatással. A jobb prefrontális és parietális agyi régiók kiemelt szerepét számos korábbi kutatás igazolta a figyelmi funkciókban. A DLPFC emellett a szemmozgások kontrollálásában is

részt vesz. Az általunk alkalmazott alacsony intenzitású ingerlés valószínűleg nem volt elég az összetettebb, több terület összehangolt aktivációját igénylő antiszakkád mozgások befolyásolásához.

V. Az eredmények összefoglalása

- Az alkoholbetegek az előhívás során nem voltak képesek az egészségesekhez hasonló mértékben legátolni a Ne-gondolj elemeket, amely alátámasztotta első hipotézisünket.
- A vártak megfelelően a tanulás során többször kellett az ingerpárokat megnézniük ahhoz, hogy a kontrollszemélyekhez hasonló pontossági szintet érjének el.
- Az alkoholbetegek depressziós és szorongásos tünetei és impulzivitás szintje negatívan befolyásolták az asszociatív memória feladaton nyújtott teljesítményüket.
- A major depresszióval diagnosztizált páciensek hipotézisünknek megfelelően kevesebb elemet tudtak helyesen felidézni az asszociatív memóriafeladat előhívási szakaszában a kontrollszemélyekhez képest.
- Az érzelmi arckifejezések és az arcokhoz kapcsolt virtuális jutalom/ veszteség a vártaknak megfelelően különbözőképpen befolyásolta a válaszadásban a depressziós pácienseket a kontrollszemélyekhez képest.
- A páciensek esetében a jutalmazással társított arcok hosszabb idejű fixálása és a szomorú arcok kevesebb ideig történő fixálása nem támasztotta alá a várt hangulatkongruens hatást.
- 600 impulzus iTBS egyszeri alkalmazása a DLPFC területe felett facilitáló hatással bírt a munkamemória működésre az ingerlés oldalától függetlenül.
- A jobb DLPFC iTBS-sel és cTBS-sel történő ingerlése ellentétes hatást gyakorolt a konfliktus detekcióra a proszakkádok hibázási arányára (az iTBS javította, a cTBS rontotta a teljesítményt).

VI. Rövid összefoglalás

Az alkoholbetegek gátláskontrollja mögött álló neuronális folyamatok és ezek szerepe az absztinencia fenntartásában további kutatásokat igényelnek. Hasonlóan releváns terület a szermentesség fenntartása szempontjából az affektív tünetek vizsgálata. A depressziós és szorongásos tünetek negatívan befolyásolhatják a kognitív teljesítményt és növelhetik egy jövőbeli relapszus esélyét. Fontos kiemelni, hogy a klinikai tünetek végrehajtó funkciókra gyakorolt hatása kihat a páciensek mindennapi életére, ezeknek a folyamatoknak a pontosabb ismerete a betegeket és hozzátartozóikat is segítheti abban, hogy a terápia célzottabb és specifikusabb legyen. Ezenfelül a betolakodó emléknymok legátlásának képessége alkoholfogyasztáshoz kapcsolódó ingerek esetén kulcsfontosságú lehet a hosszútávú absztinencia fenntartásában.

Az alkoholbetegséghez hasonlóan major depresszióban is jellemző a kognitív deficit előfordulása. A kognitív aspektusok közül kiemelendő a jutalmazás/büntetés feldolgozása, amely korábbi kutatások alapján összefüggést mutat a tünetek súlyosságával és egy újabb depressziós epizód bekövetkeztével. A szemmozgás-követés változói további információval szolgálhatnak a major depresszió kognitív tüneteinek vizsgálatában.

A TMS egyre szélesebb körben alkalmazott kezelési mód elsősorban a depressziós tünetek csökkentésében. A TMS hatásának vizsgálata a normál kognícióra segítheti az eljárás neuropszichiátriai kórképekre gyakorolt hatásának megértését, a lehetséges hatás pontosabb bejósolását, a még biztonságosabb alkalmazást. Ezen felül egyre több kutatás célozza akár az alkoholbetegek kezelését is a TMS módszerével az absztinencia fenntartásának reményében.

VII. Köszönetnyilvánítás

Elsőként témavezetőimnek – egyben mentoraimnak –, Dr. Must Anitának és Dr. Horváth Szatmárnak szeretnék köszönetet mondani, valamint Dr. Janka Zoltánnak, akik nem csak szakmailag, de emberileg is maximálisan támogattak a kezdetektől fogva. Hálával tartozom a társszerzőknek, akik rendkívül fontos szerepet játszottak a dolgozat és a hozzá kapcsolódó publikációk megszületésében: Drótos Gergelynek, Csete Gergőnek, Kurgyis Eszternek, Csifcsák Gábornak, Maráz Anikónak, Almási Dénesnek, Szikszay Petronellának, Andó Bálintnak, Greminger Nórának, Kincses Zsigmond Tamásnak, Király Andrásnak és Dr. Vécsei Lászlónak. Köszönettel tartozom továbbá a szegedi Pszichiátriai Klinika és a Szigetvári Addiktológiai Rehabilitációs Osztály munkatársainak a betegek bevonásában nyújtott segítségükért, valamint az intézmények betegeinek a részvételért. Köszönöm Kocsis Krisztiánnak, Vékony Teodórnak, Krause Sándornak és Fekete Eszternek az adatfelvételben nyújtott segítségüket. Külön köszönettel tartozom Dr. Vécsei László Professzor Úrnak és kollégáimnak a Neurorehabilitációs Osztályon, hogy olyan munkakörülményeket teremtettek, melyek segítették a dolgozat létrejöttét. Végül, de egyáltalán nem utolsósorban végtelen hálával tartozom páromnak, családjának és családomnak, valamint barátaimnak a Ph.D. tanulmányaim alatt (is) tanúsított biztatásért és motiválásért.