

Az érzelemfeldolgozás és viselkedésszabályozás zavarai: neuroanatómiai and neurobiológiai tényezők

Ph.D. értekezés tézisei

Altbäcker Anna

Pécsi Tudományegyetem

Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola

Témavezető:

Prof. Dr. Janszky József, az MTA doktora

Programvezető:

Prof. Dr. Janszky József, az MTA doktora

A doktori iskola vezetője:

Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA doktora



Pécs, 2016

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés.....	3
2.	Célkitűzések	4
3.	Anyagok és módszerek.....	5
3.1	Alexitímia és a D-vitamin.....	5
3.2	Problémás internethasználat és az agyi jutalmazórendszer	5
4.	Eredmények.....	6
4.1	Alexitímia és a D-vitamin.....	6
4.2	Problémás internethasználat és az agyi jutalmazórendszer	7
5.	Következtetések.....	8
5.1	Alexitímia és a D-vitamin.....	8
5.2	Problémás internethasználat és az agyi jutalmazó rendszer	9
6.	Publikációk.....	10
6.1	A disszertáció alapjául szolgáló közlemények	10
6.2	A disszertációhoz kapcsolódó előadások és poszterek	10
6.3	A disszertációhoz szorosan nem kapcsolódó egyéb közlemények	10
6.4	A disszertációhoz szorosan nem kapcsolódó egyéb előadások és poszterek.....	11
7.	Köszönetnyilvánítás	13

1. Bevezetés

Az adekvát érzellem- és viselkedésszabályozás elengedhetetlen a mentális egészség szempontjából. Mindkét képesség aktív szerepet játszik a célvezérelt viselkedés fenntartásában, az impulzuskontroll, és adekvát társas viselkedés megvalósulásában. Másfelől az érzellem- és viselkedésszabályozás zavarai egy sor pszichiátriai és neurológiai betegségben is tetten érhetők, mely kórképekben sokkal inkább a tünetek súlyosságát erősítő, a mindennapi életben való boldogulást nehezítő, semmint betegség-specifikus tényezőként hatnak. A modern idegtudomány segítségével mélyebb betekintést nyerhetünk azokba az agyi mechanizmusokba, melyek az érzellem- és viselkedésszabályozás adaptív és kevésbé adaptív formáihoz köthetők. Ezen értekezés a témához kapcsolódó neuroanatómiai és neurobiológiai eredményekre fókuszál.

Az egyéni különbségek agyi strukturális alapjaival kapcsolatos ismereteink sokáig főként jól definiált és körülhatárolt lézióval rendelkező betegcsoportokkal végzett és posztmortem vizsgálatokon alapultak. A strukturális mágneses rezonancia képalkotó (MRI) technikák fejlődésével (MRI volumetria, voxel alapú morfometria és diffúziós tenzor képalkotás) azonban lehetővé vált az inter-individuális különbségek makro- és mikrostrukturális alapjainak feltárása egészséges alanyokon is.

A makro- és a mikrostrukturális variabilitással számos a pszichopatológiai folyamat kialakulásához és fenntartásához hozzájáruló tényező összefüggésbe hozható. Ezen tényezők például a nem, életkor, szokáscelexvések, egyéni tapasztalatok, valamint a viselkedés- és érzelemszabályozás módjai.

Neurobiológiai szinten a neurosteroidok - főként a neurotranszmitter moduláció révén- jelentős szerepet játszanak egy sor pszichopatológiai

folyamat idegfejlődésében és fenntartásában, ugyanakkor a strukturális agyi variabilitással is kapcsolatba hozhatóak. Számos tanulmány mutatja, hogy a neuroszteroid koncentrációban kifejezett inter-individuális különbségek szintén összefüggenek a fent felsorolt tényezőkkel (nem, életkor, szokáscselekvések, egyéni tapasztalatok, valamint a viselkedés- és érzelemszabályozás módjai).

Az egészséges populációban is jelenlévő neuroanatómiai és neurobiológiai változatosság pedig olyan működés- és viselkedésbeli következményekkel járhat, melyek a pszichopatológiákra való sérülékenységet is mediálhatják. Az effajta változatosságok vizsgálata egészségeseknél nemcsak lehetőséget nyújt a normális mintázatokkal kapcsolatos ismereteink kiterjesztésére, de hozzájárulhatnak a klinikai populációban való atipikus mintázatok mélyebb megértéséhez is.

2. Célkitűzések

Jelen értekezés célja a neuroanatómiai és neurobiológiai variabilitás pszichológiai korrelátumainak vizsgálata volt nagyszámú, egészséges önkéntesekből álló mintán, az érzelem- és viselkedésszabályozás önkitöltős mérőeszközei, a legújabb képalkotó eljárások, és vérszérum elemzés segítségével.

Első vizsgálatunk azt tárta fel, hogy **van-e közvetlen kapcsolat egy bizonyos neuroszteroid hormon, a D-vitamin, valamint egy az érzelemszabályozás egyfajta zavaraként felfogható személyiségvonás, az alexitímia között.** Bár számos patológiás állapottal összefüggésbe hozható mind a D-vitaminhiány, mind az alexitímia, a közvetlen kapcsolatukat tanulmányunk előtt- még nem vizsgálták.

Második vizsgálatunkban egy, a viselkedésszabályozás alacsony fokával jellemezhető állapot, a **problémás internethasználat, strukturális agyi**

korrelátumait tártuk fel rendszeresen internetező nők körében az automatizált MR volumetria és a voxel alapú morфомetria együttes alkalmazásával. A korábbi agyi képalkotás eredményekre, és az agyi jutalmazó rendszer függőségekben betöltött szerepére alapozva azt feltételeztük, hogy a problémás internethasználat összefüggésben áll a fronto-striatális hálózattal (orbitofrontális kéreg, nucleus caudatus, putamen, nucleus accumbens), valamint az amygdalával.

3. Anyagok és módszerek

3.1 Alexitímia és a D-vitamin

Kutatásunkba nyolcvankilenc 18-30 év közötti egészséges, jobbkezes, kaukázusi egyetemi hallgatót vontunk be (59 nő és 30 férfi; átlagéletkor: 23,1 év; SD = 2,1). Kizáró tényezőt jelentett bármilyen krónikus betegség, neurológiai vagy pszichiátriai betegség, szerabúzus.

A D-vitamin szint meghatározása éhgyomori vérminták szérum 25(OH)D szintjének elemzésével történt. Az alexitímiát a 20 tételből álló Toronto Alexitímia Skála magyar verziójával (TAS-20) mértük. Az aktuális depresszió szintet a Beck Depresszió Kérdőívvel (BDI), az aktuális szorongás szintjét a Spielberger-féle Állapot Szorongás Kérdőívvel (STAI-S) mértük fel. A kezesség meghatározása az Edinburgh Handedness Inventory (EDI) segítségével zajlott. A résztvevők egy életmódbeli tényezővel, lelki és fizikai egészséggel kapcsolatos feltáró jellegű kérdőívet is kitöltöttek.

3.2 Problémás internethasználat és az agyi jutalmazórendszer

Ebben a kutatásban nyolcvankét, 18-30 év közötti, egészséges, jobbkezes kaukázusi egyetemi hallgatónő vett részt. Kizáró tényezőt jelentett bármely krónikus betegség, neurológiai vagy pszichiátriai betegség, szerabúzus.

Az átlagéletkor 22,83 (SD = 2,3) volt, minden résztvevő napi szinten internetezett.

Minden résztvevőről T1-súlyozott Mágneses Rezonancia (MR) felvételek készültek. A strukturális agyi paraméterek az automatizált MR volumetria, és a voxel alapú morfometria (VBM) együttes alkalmazásával kerültek feltárássra. A túlzott internethasználat felmérése a három alszkálából álló Problémás Internethasználat Kérdőív (PIUQ-HU) segítségével történt: (1) Obszesszió (obszesszív gondolatok az internethasználatról, internet hiányában elvonási tünetek), (2) Elhanyagolás (a mindennapi teendők, szükségletek, kapcsolatok elhanyagolása az internet miatt), (3) Kontroll zavar (az internetezéssel töltött idő kontrollálásának nehézsége). Továbbá az internetezéssel töltött heti órák számát is felmértük.

4. Eredmények

4.1 Alexitímia és a D-vitamin

A Spearman-féle rangkorrelációs elemzés során a TAS-20 pontszám és a 25(OH)D szint között marginálisan szignifikáns negatív korrelációt találtunk ($r_s = -.20$; $p = 0.06$). Ugyanakkor a nemet és életkort kontrolláló tényezőként alkalmazó, többszörös lineáris regressziós modell a TAS-20 pontszám és a 25(OH)D szint szignifikáns negatív kapcsolatát mutatta ($\beta = -.29$; $p = .03$). A modellben sem az életkor ($\beta = -.06$; $p = .6$), sem a nem ($\beta = -.16$; $p = .17$) nem magyarázta szignifikánsan a TAS-20 pontszám varianciáját. A BDI és a STAI-S összpontszám független változóként modellbe való építése lényegileg nem változtatott a TAS-20 pontszám és a 25(OH)D szignifikáns negatív kapcsolatán ($\beta = -.21$; $p = .03$). Ugyanakkor a modellben a BDI és a STAI-S is szignifikáns pozitív kapcsolatot mutatott a TAS-20 pontszámmal ($\beta = .26$; $p = .01$ és $\beta = .28$; $p = .008$).

4.2 Problémás internethasználat és az agyi jutalmazórendszer

MR volumetria

A Kontroll zavar a bal és a jobb oldali putamennel ($\beta = ,229$; $p < ,05$ és $\beta = ,237$; $p < ,05$), az Obszesszió pedig a jobb oldali nucleus accumbenssel mutatott szignifikáns pozitív összefüggést ($\beta = ,238$; $p < ,05$). Továbbá az Obszesszió a bal és a jobb oldali orbitofrontális kéreggel ($\beta = -,226$; $p < ,05$ és $\beta = ,297$; $p < ,01$), a Neglekt pedig a bal oldali oldali orbitofrontális kéreggel ($\beta = -,232$; $p < ,05$) mutatott szignifikáns negatív összefüggést.

Azt is megvizsgáltuk, hogy az internetezéssel töltött órák számának van-e bármilyen befolyásoló hatása a kapott összefüggésekre. Azonban a internetezéssel töltött órák számának független változóként a szignifikáns modellekbe való építése nem változtatott érdemileg a PIUQ alskálák és a vizsgált agyterületek térfogata között kapott szignifikáns összefüggéseken.

Voxel alapú morfometria (VBM)

Hogy felmérjük, hogy a PIUQ alskálái külön-külön mennyire jósolják be az általunk vizsgált agyterületek szürkeállományi térfogatát, általános lineáris modelleket hoztunk létre, az intracraniális térfogat és az életkor kontrollja mellett. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk Neglekt és az abszolút bal oldali OFC szürkeállományi volumen, valamint a Kontroll zavar és az abszolút jobb oldali OFC szürkeállományi volumen között, míg az Obszesszió nem mutatott összefüggést egyik oldali OFC-vel sem. A további - általunk vizsgált-területek egyikét sem jósolta be szignifikánsan egyik PIUQ alskála sem.

5. Következtetések

5.1 Alexitímia és a D-vitamin

Első kutatásunk azt kívánta megvizsgálni, hogy van-e közvetlen kapcsolat a D-vitamin és az alexitímia között. Annak ellenére, hogy mind a D-vitamin, mind az alexitímia számos patológiás állapottal mutat összefüggést, kettejük specifikus kapcsolatát eddig nem vizsgálták. **Az életkor, nem, depresszió és a szorongás kontrollja mellett szignifikáns negatív korrelációt mutattunk ki az aktuális D-vitaminszint és az alexitímia között egészséges fiatal önkéntesekben.** Azt feltételezzük, hogy az alexitímia és a D-vitamin közti kapcsolat két longitudinálisan stabil állapot vonás-jellegű kapcsolatát tükrözi. Az általunk kapott összefüggés értelmezhető úgy, hogy a korai D-vitaminhiány egész életen át tartó alexitímiát okoz. Tekintve, hogy mind az alexitímia, mind a D-vitaminhiány előfordulása nagyon magas a pszichiátriai és neurológiai betegségek egész sorában, a jövőbeni keresztmetszeti és longitudinális kutatásoknak érdemes lenne megvizsgálnia, hogy az általunk egészségesekben kapott direkt összefüggés fennáll-e adott betegcsoportokban, illetve befolyásolják-e komorbiditási tényezők. Eredményeink segíthetik hatékonyabb terápiás stratégiák kidolgozását olyan betegek, betegcsoportok számára, akiknek saját érzelmi állapotuk azonosítása nehézséget jelent.

5.2 Problémás internethasználat és az agyi jutalmazó rendszer

Második kutatásunkban a problémás internethasználat strukturális agyi korrelátumait vizsgáltuk meg rendszeresen internetező nők nagy, nem-klinikai mintáján az automatizált MR volumetria és a voxel alapú morfometria együttes alkalmazásával. **Mindkét módszerrel igazoltuk, hogy a problémás internethasználatnak strukturális agyi korrelátumai vannak a fronto-striatális régiókban.** Az MR volumetria a Problémás Internethasználat alsó részével összefüggésben mindkét oldali putamenben és a jobb oldali nucleus accumbensben megnövekedett szürkeállományi térfogatot, az orbitofrontális kéregben pedig csökkent szürkeállományi térfogatot mutatott ki. A voxel alapú morfometria alapján pedig szignifikáns negatív kapcsolat áll fenn a bilaterális orbitofrontális kéreg abszolút volumenje és a Problémás Internethasználat alsó részével között. Összefoglalva, eredményeink azt sugallják, hogy fiatal, rendszeresen netező nőknél a problémás internethasználatnak strukturális agyi korrelátumai vannak a fronto-striatális hálózatban. Tekintve, hogy nemrég hasonló összefüggéseket tártak fel rendszeresen internetező férfiak körében is, eredményeink bizonyítékként szolgálnak arra nézve, hogy a túlzott internethasználat mindkét nemből morfológiai agyi eltérésekkel jár. Eredményünk mélyebb belátást enged a problémás internethasználat neuroanatómiájába.

6. Publikációk

6.1 A disszertáció alapjául szolgáló közlemények

Altbäcker, A., Plózer, E., Darnai, G., Perlaki, G., Orsi, G., Nagy, S. A., ... & Clemens, Z. (2014). Alexithymia is associated with low level of vitamin D in young healthy adults. *Nutritional Neuroscience*, 17(6), 284-288. **IF: 2.274**

Altbäcker, A., Plózer, E., Darnai, G., Perlaki, G., Horváth, R., Orsi, G., ... & Komoly, S. (2016). Problematic internet use is associated with structural alterations in the brain reward system in females. *Brain imaging and behavior*, 10(4), 953-959. **IF: 3.667 (in 2015)**

6.2 A disszertációhoz kapcsolódó előadások és poszterek

Altbäcker, A., Plózer, E., Darnai, G., Janszky, J., Clemens, Zs. (2012, november). *Az alexitímia és a D-vitamin kapcsolata*. Poszter prezentáció, Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának XXXV. Vándorgyűlése, Debrecen

Altbäcker, A., Janszky, J., Clemens, Zs. (2013, March). *Problematic Internet Use and the brain reward system: A pilot study*. Előadás, 1st International Conference on Behavioral Addictions, Budapest

Altbäcker, A., Plózer, E., Darnai, G., Perlaki, G., Orsi, G., Nagy, Sz. A., Schwarcz A., Clemens, Zs., Janszky, J. (2013, April). *Strukturális agyi elváltozások internetfüggőségben (előtanulmány)*. Előadás, Neuroimaging Workshop, Pécs

6.3 A disszertációhoz szorosan nem kapcsolódó egyéb közlemények

Kalmár, Z., Kovács, N., Balás, I., Perlaki, G., Plózer, E., Orsi, G., **Altbacker, A.,** Schwarcz, A., Hejmel, L., Komoly, S., Janszky, J. (2013). Effects of spinal cord stimulation on heart rate variability in patients with chronic pain. *Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience* 66(3-4), 102-106. **IF: 0.343**

Perlaki, G., Horvath, R., Orsi, G., Aradi, M., Auer, T., Varga, E., Kantor, Gy., **Altbacker, 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), 319-328. **IF: 2.683**

Perlaki, G., Orsi, G., Plózer, E., **Altbäcker, A.**, Darnai, G., Nagy, S. A., ... & Janszky, J. (2014). Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction? A volumetric and voxel-based morphometric study. *Neuroscience Letters*, 570, 119-123. **IF: 2.030**

Darnai, G., Plózer, E., Perlaki, G., Orsi, G., Nagy, S. A., Horváth, R., Schwarcz, A., Kovács, N., **Altbäcker, A.**, Janszky, J., Clemens, Z. (2015). Milk and dairy consumption correlates with cerebral cortical as well as cerebral white matter volume in healthy young adults. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 66(7), 826-829. **IF: 1.451**

Kuperczkó, D., Perlaki, G., Faludi, B., Orsi, G., **Altbäcker, A.**, Kovács, N., ... & Janszky, J. (2015). Late bedtime is associated with decreased hippocampal volume in young healthy subjects. *Sleep and Biological Rhythms*, 13(1), 68-75. **IF: 0.588**

Plózer, E., **Altbäcker, A.**, Darnai, G., Perlaki, G., Orsi, G., Nagy, S. A., ... & Janszky, J. (2015). Intracranial volume inversely correlates with serum 25 (OH) D level in healthy young women. *Nutritional Neuroscience*, 18(1), 37-40. **IF: 2.616**

Darnai G., **Altbäcker, A.**, Plózer E., Perlaki, G., Orsi, G Nagy, Sz. A., Horváth, R., Schwarcz, A., Kovács. N., Janszky, J., Clemens, Zs. (2016). 2D:4D finger ratio positively correlates with total cerebral cortex in males. *Neuroscience Letters*, 615, 33-36. **IF: 2.107**

Darnai, G., Plózer, E., **Altbäcker, A.**, Perlaki, G., Orsi, G., Kőszegi, T., Nagy, Sz. A., Lucza, T., Kovács. N., Janszky, J., Clemens, Zs. (In press). The relationship between serum cholesterol and verbal memory may be influenced by body mass index (BMI) in young healthy women. *Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience*. **IF: 0.376**

6.4 A disszertációhoz szorosan nem kapcsolódó egyéb előadások és poszterek

Lucza, T., Darnai, G., Plózer, E., **Altbäcker, A.**, Janszky, J., Orsi, G., Perlaki, G., Karádi, K. (2012, June). *Mentális forgatási képesség és agytérfogat összefüggésének nemi összehasonlító vizsgálata*. Poszter prezentáció, Magartartástudományi napok, Szeged

Darnai, G., Plózer, E., **Altbäcker, A.**, Lucza, T., Karádi, K., Kovács, N., Clemens, Zs., Janszky, J. (2012, november). *D-vitamin hatása a kognitív funkciókra*. Poszter prezentáció, Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának XXXV. Vándorgyűlése, Debrecen

Perlaki, G., Horváth, R., Orsi, G., Aradi, M., Auer, T., Varga, E., Kántor, Gy., **Altbäcker, A.**, Dóczi, T., Komoly, S. Kovács, N., Schwarcz, A., Janszky, J. (2012, november). *A fehérállomány microszerkezete és a nyelvi lateralizáció balkezeseiben.* Előadás, Magyar Neuroradiológiai Társaság XX. Kongresszusa, Eger

Plózer, E., **Altbäcker, A.**, Darnai, G., Orsi, G., Perlaki, G., Nagy, Sz. A., Schwarz, A., Clemens, Zs., Janszky, J. (2012, november). *D-vitamin és az egészséges agyszerkezet: Kvantitatív MR vizsgálatok.* Poszter prezentáció, Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának XXXV. Vándorgyűlése, Debrecen

Darnai, G., Perlaki, G., Szolcsányi, T., Hegedűs, G., Kincses, P., Plózer, E., **Altbäcker, A.**, Janszky, J. (2013, április). *A gumikéz illúzió és a kérgi aktivitás (előtanulmány).* Előadás, Neuroimaging Workshop, Pécs

Perlaki G., Orsi G., Nagy Sz. A., Plózer E., **Altbäcker A.**, Darnai, G., Tóth A., Dóczi T., Komoly S., Bogner P., Schwarcz A., Janszky, J. (2013, április). *Is there sexual dimorphism in hippocampal volume?* Előadás, Neuroimaging workshop, Pécs

Plózer, E., **Altbäcker, A.**, Darnai, G., Perlaki, G., Orsi, G., Nagy Sz. A., Kőszegi, T., Schwarcz, A., Komoly, S., Janszky, J., Clemens, Zs. (2013, April). *Az intrakraniális térfogat és a 25(OH)D szint közötti összefüggés vizsgálata fiatal nőkben.* Előadás, Neuroimaging Workshop, Pécs

Darnai, G., **Altbäcker, A.**, Plózer, E., Perlaki, G., Horváth, R., Orsi, G., Nagy, Sz. A., Clemens, Zs., Janszky, J. (2014, October). *Iron deposition in subcortical nuclei and Intelligence in young adults.* Poszter prezentáció, 2nd Joint WPA-INA-HSRPS International Psychiatric Congress, Athén, Görögország

Altbäcker, A., Takács, E., Czigler, I., Balázs, L. (2015, July). *Effects of microgravity on blinking rate during cognitive tasks: preliminary results.* Poszter prezentáció, 20th Humans in Space Symposium, Prága,

Szcientometriai adatok

Összesített impakt faktor: 18,135

Független hivatkozások száma: 28

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném hálámat kifejezni mindazok számára, akik nélkül a disszertációban bemutatott munka nem jöhetett volna létre. Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Janszky Józsefnek, hogy bevezetett az idegtudományok izgalmas világába, valamint folyamatos támogatásáért és útmutatásáért. Köszönettel tartozom Dr. Clemens Zsófiának is a dolgozat alapjául szolgáló cikkekkel kapcsolatos ötleteiért és segítségéért. Hálával tartozom Prof. Komoly Sámuelnek a biztatásáért és támogatásáért. Mindegyiküknek köszönöm, hogy megteremtették a lehetőséget tudományos munkám számára.

Őszinte hálával tartozom kollégáimnak és egyben barátaimnak, Dr. Plózer Enikőnek és Dr. Darnai Gergelynek a sok éves gyümölcsöző munkakapcsolatért. Mindennapi segítségükért és tanácsaikért külön köszönetet érdemelnek PhD-hallagtársaim, Dr. Perlaki Gábor, Dr. Orsi Gergely, Dr. Horváth Réka, Dr. Luzca Tivadar, Dr. Tóth Arnold, Dr. Kuperczkó Diana és Dr. Lovadi Emese. Szintén hálás vagyok a Pécsi Diagnosztikai Központban dolgozó kollégáimnak, elsősorban Nagy Szilvia Anettnek, Biczó Kristófnak és Bódi Péternek, valamint jelenlegi kollégáimnak, az MTA Kognitív Idegtudományi Intézet Környezeti Adaptációs és Úrkutató csoport tagjainak.

A legnagyobb köszönettel férjemnek, Gyurinak, családomnak és legközelebbi barátaimnak tartozom folyamatos lelki támaszukért, türelmükért és megértésükért. Doktori munkám nekik ajánlom.

A dolgozat a Nemzeti Agykutatás Program (KTIA-NAP-13-a-II/9), a SROP-4.2.1.B-10/2/KONV-2010-0002, SROP-4.2.2/A-11/1/KONV-2012-0017, és a PTE ÁOK-KA-2013/34039 pályázatok támogatásával készült.