

# A szkizofrénia-spektrum zavarok

Kognitív neuropszichiátria kurzus, 2018

Kéri Szabolcs

BME Kognitív Tudományi Tanszék

# Támpontok

- A szkizofrénia-spektrum zavarok definíciója és tünetei
- Előfordulás, kockázati tényezők
- Patomechanizmus
- Neurokognitív modellek:
  1. A neuropszichológiai deficit jellege
  2. Munkamemória és a prefrontalis cortex
  3. Szelf-monitorozás, intencionális cselekvések és a prediktív kódolás
  4. Szemantikus aktivitás
  5. Korai ingerkapuzás és szűrés

# 1. Tünettan, osztályozás

# Diagnózis, tünettan, osztályozás

**Pszichózis:** a valósággal kialakított kapcsolat súlyos zavara

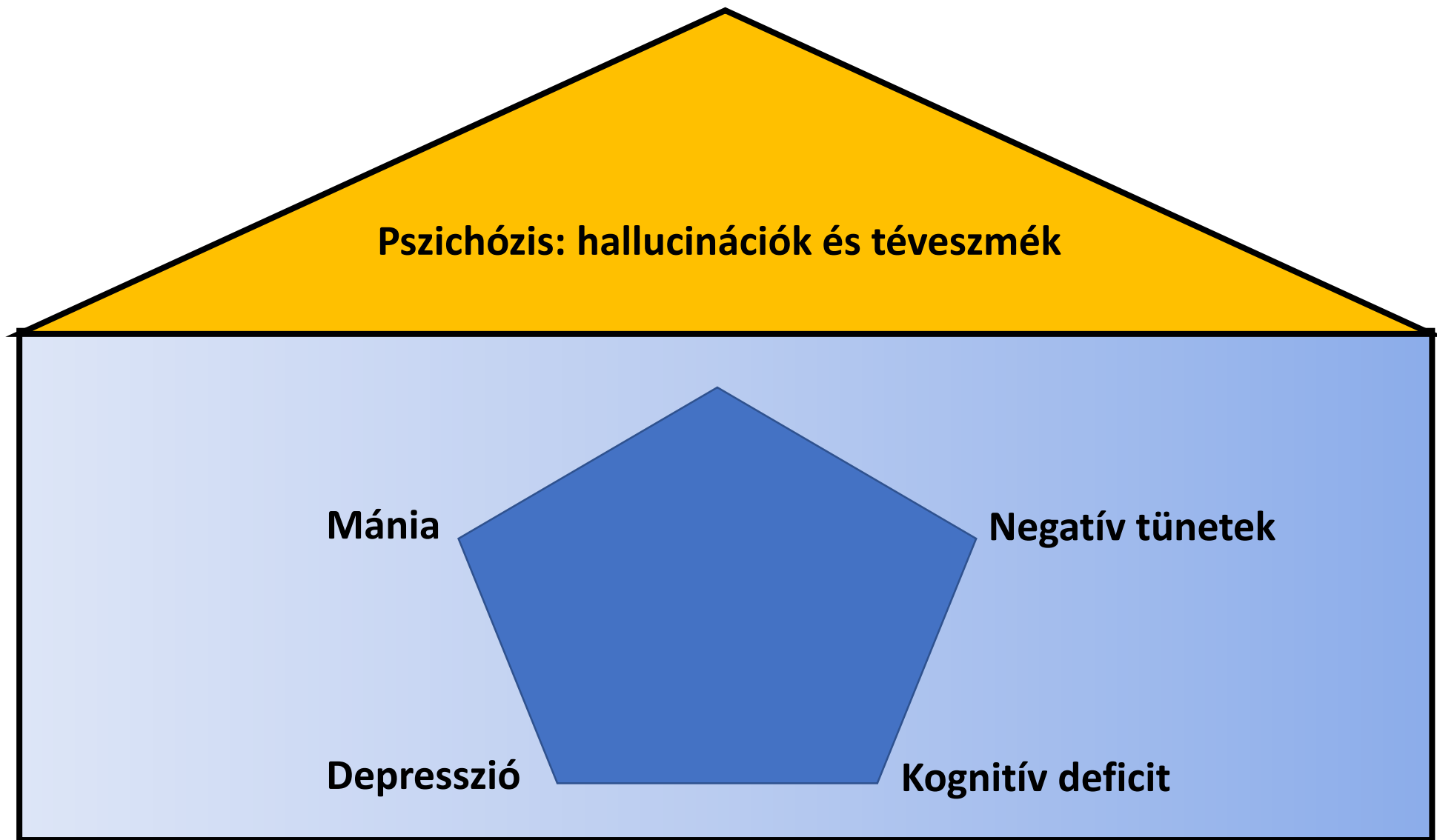
- **Perceptuális szint:** téves észleletek - **illúzió, hallucinációk**
- **Konceptuális szint:** téves gondolatok, hiedelmek – **delusio (doxasma)**
- **Szociális szint:** autisztikus (társas) **izoláció**

**Szkizofrénia-spektrum zavarok** (DSM-5)

1. Szkizofrénia (>6 hónap)
2. Rövid pszichotikus zavar (<1 hónap)
3. Szkizofreniform zavar (1-6 hónap)
4. Szkizoaffektív zavar (emocionalitást érintő tünetekkel, >6 hónap)
5. Delusiv zavar (nem bizarr téveszmék, >1 hónap)
6. Más betegséghez társuló pszichotikus zavar (belgyógyászati és neurológiai betegségek)
7. Pszichoaktív szerek/gyógyszerek által indukált pszichózis

## A szkizofrénia DSM-5 kritériumai (2013)

- Legalább 1 hónapig 2 vagy több tünet:
  - Hallucinációk
  - Téveszmék } **Pozitív tünetek**
- **Dezorganizált beszéd**
- **Súlyosan károsodott motoros viselkedés (pl. katatónia, szétesettség)**
- **Negatív tünetek (szegényes beszéd, színtelen érzelmek, visszahúzódás)**
- Legalább az egyik tünet hallucináció, téveszme, vagy dezorganizált beszéd
- A mindennapi működések (személyes, szociális, munkával kapcsolatos) a tünetek jelentkezése előtti időszakhoz képest rosszabbak
- Az **1 hónapos akut** szakaszon túl a tünetek még legalább **5 hónapig enyhébb** formában jelen vannak



**Affektív diszreguláció**  
**Gyors kezdet, jobb prognózis**

**Neurodevelopmentális zavar**  
**Lassú kezdet, rossz prognózis**

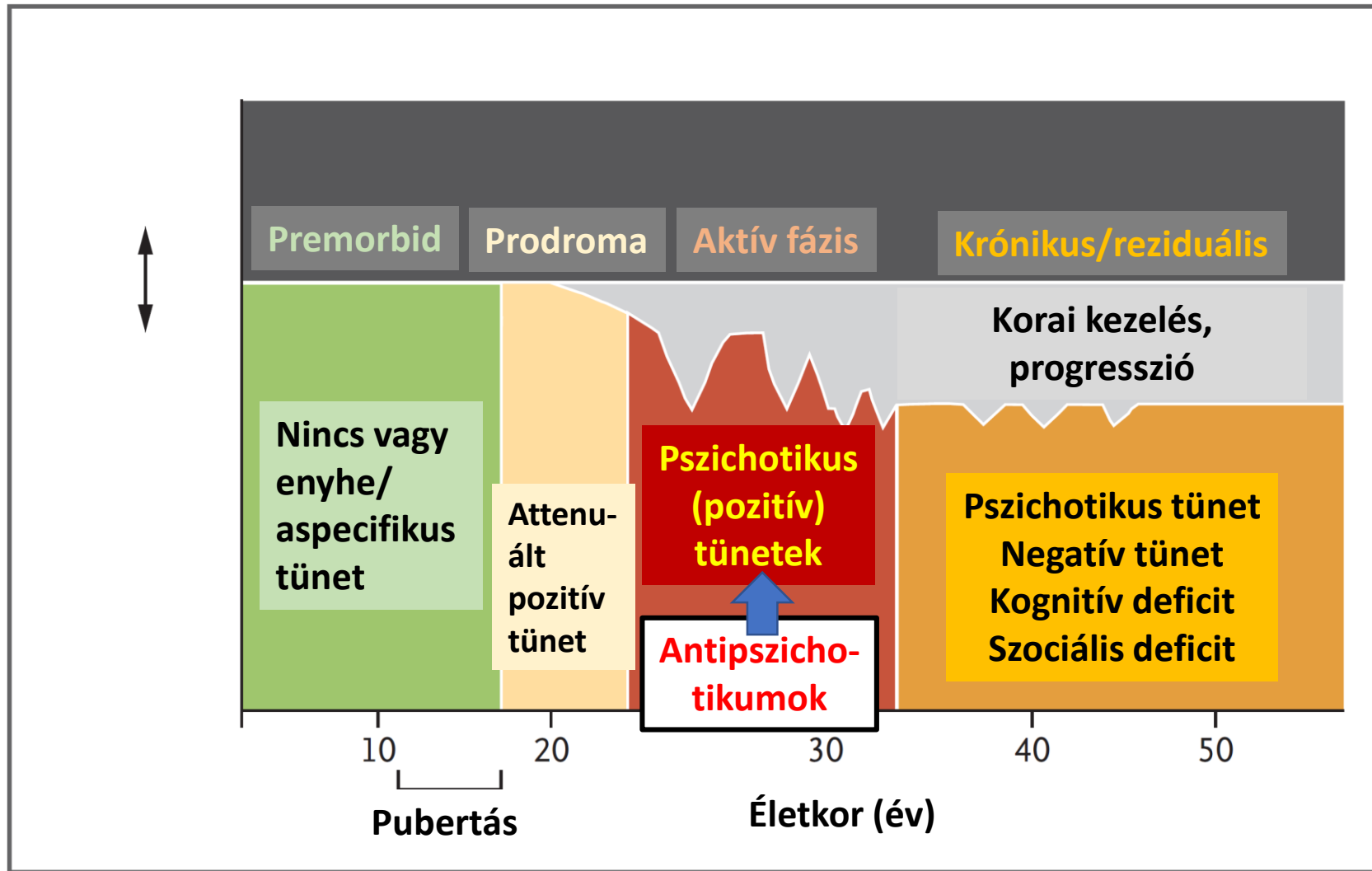
## 2. Epidemiológia, kóreredet, lefolyás

# A szkizofrénia epidemiológiája és etiológiája

- **Gyakoriság:** 0,8-1%, 24 millió eset világszerte
- **Férfi-nő arány:** 1,5-1
- **Tipikus kezdet:** férfiak 20-25 év, nők: 25-30 év
- **Prognózis:** 20 évvel rövidebb várható élettartam, 30-40% jó terápiás válasz, 25% öngyilkossági kísérlet
- **Kockázati tényezők:**
  - öröklődés (80%) – poligénes, gyakori és ritka génpolimorfizmusok, átfedések (pszichotikus bipoláris zavar, autizmus, neurodevelopmentális zavarok)
  - apai életkor
  - pre-/perinatális károsodás
  - nagyvárosi környezet, bevándorlók
  - cannabis
  - alacsonyabb gazdasági-társadalmi státusz, diszfunkcionális családi környezet (kötődéseméletek, a szelf fejlődése)

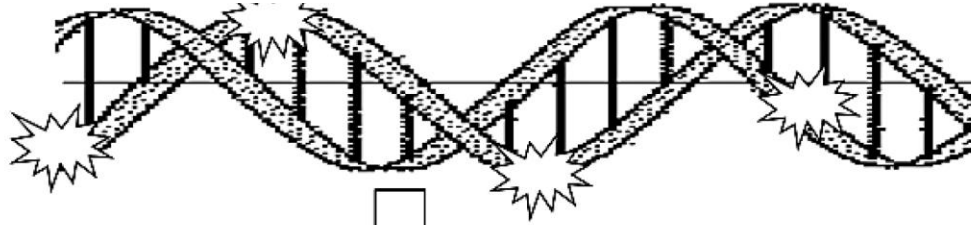


# A szkizofrénia lefolyása

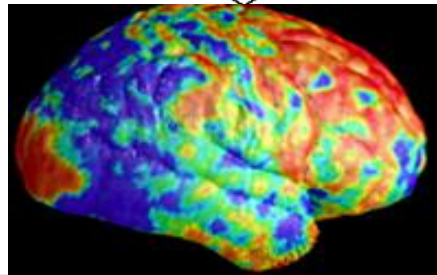


# A szkizofrénia háromcsapás („three hit”) elmélete

Genetikai sérülékenység



**Első csapás** (embrionális, perinatális)  
(fertőzés, nutríció, szülési trauma, hipoxia)



Neurodevelopmentális eltérések

**Második csapás** (adoleszcens, fiatal felnőtt)  
(idegfejlődés, pszichoszociális stressz, cannabis)



**Harmadik csapás**  
(inadekvát kezelés, stressz)

Rekurrens  
epizódok

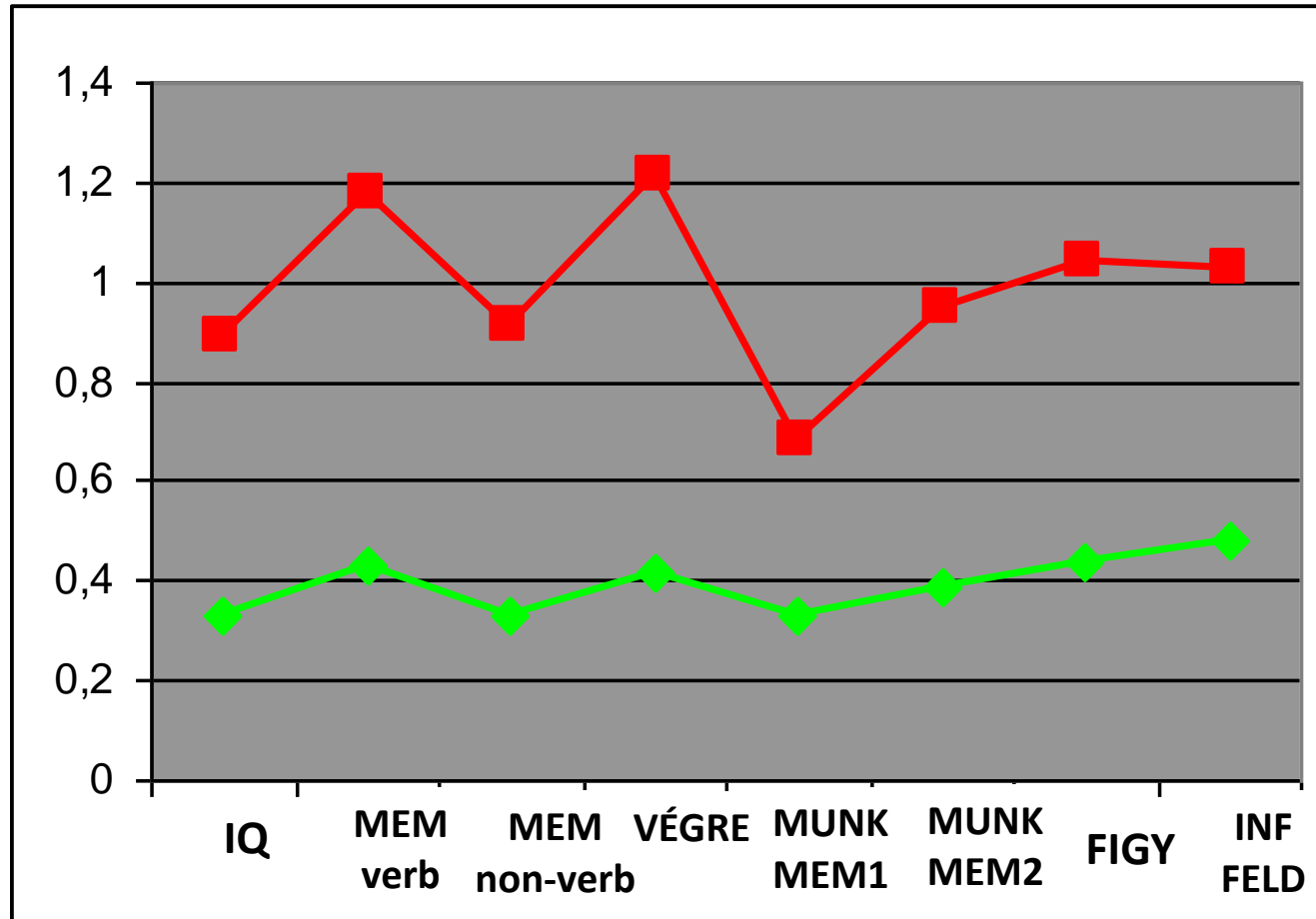
Súlyosbodó negatív tünetek,  
szociális deficit

- Mesolimbikus: DA↑ (poz)
- Mesofrontalis: DA↓ (neg)
- Atipikus sejtlokalizáció
- Piramissjet méret, denzitás, dendritfa
- Parvalbumin+ GABA-erg interneuronok
- Glutamát (NMDA receptor hipofunkció)
- Volumencsökkenés az asszociációs neocortexben, PFC
- Hippocampalis komplex
- Immunológiai eltérés

### 3. A pszichózisok neurokognitív modelljeinek áttekintése

# A neuropszichológiai deficit súlyossága és karakterisztikája szkizofrén betegeknél és testvéreiknél

**d:**  
a betegek,  
testvéreik  
és a kontrollok  
átlagai közötti  
különbség  
és a szórás  
hányadosa



## Endofenotípus:

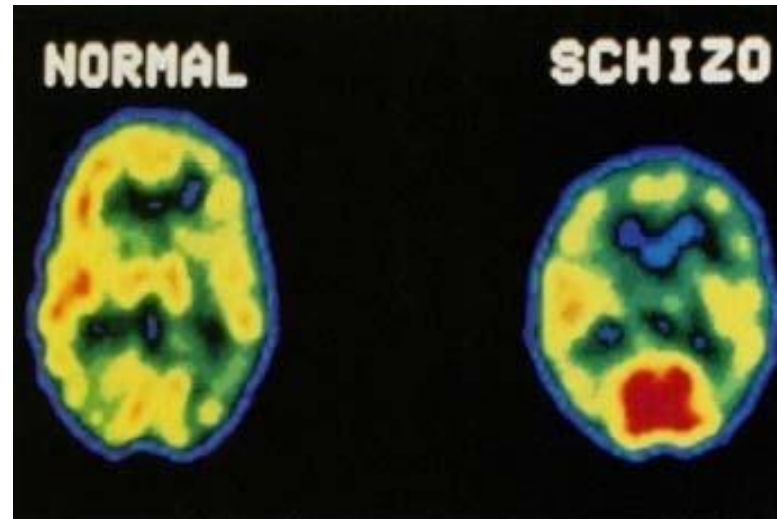
- Nem beteg biológiai rokonoknál is kimutatható
- Genetikai háttérrel szoros kapcsolatot mutat

MEM verb. – verbális deklaratív memória, MEM non-verb – non-verbális memória, VÉGRE – végrehajtó funkciók, MUNKMEM – munkamemória (1 – fenntartás, 2 – kombinálás), FIGY – figyelem (vigilitás), INF FELD – az információfeldolgozás sebessége

# Szkizofrénia, hipofrontalitás és a nyolcvanas évek



Daniel Weinberger

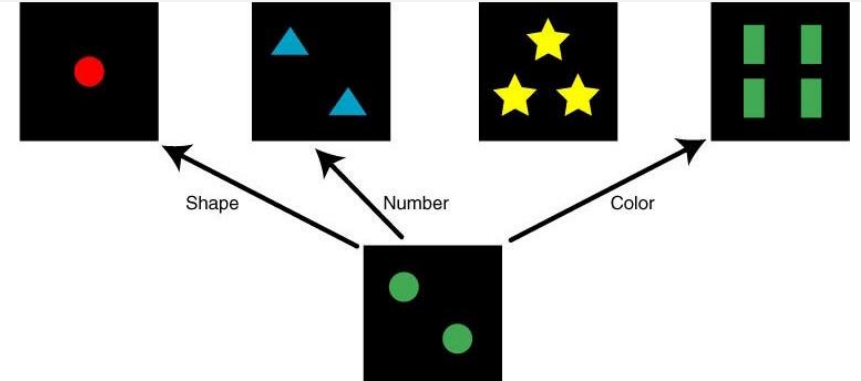


Csökken prefrontalis aktiváció  
szkizofréniaiban a WCST alatt  
(pozitron emissziós tomográfia, PET)

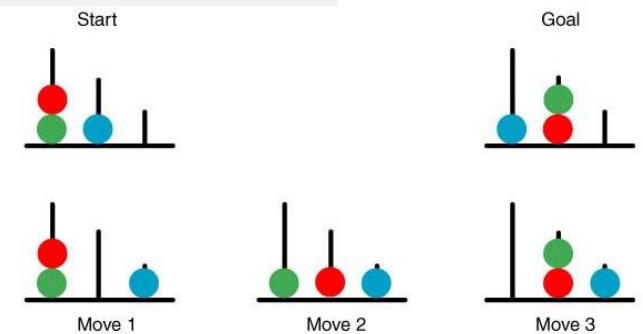
## Stroop

**BLUE**

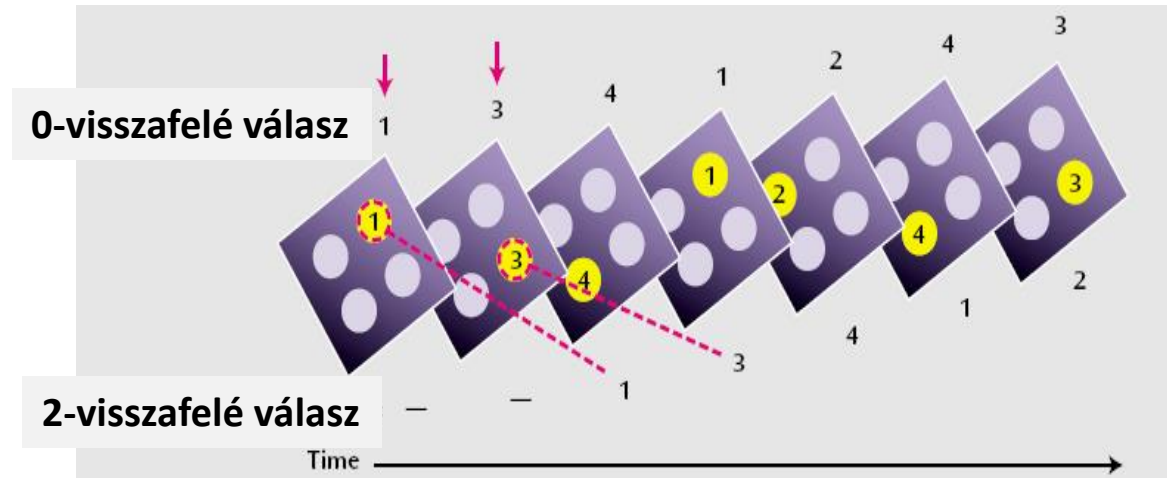
## Wisconsin Card Sorting Test (WCST)



## Tower of London



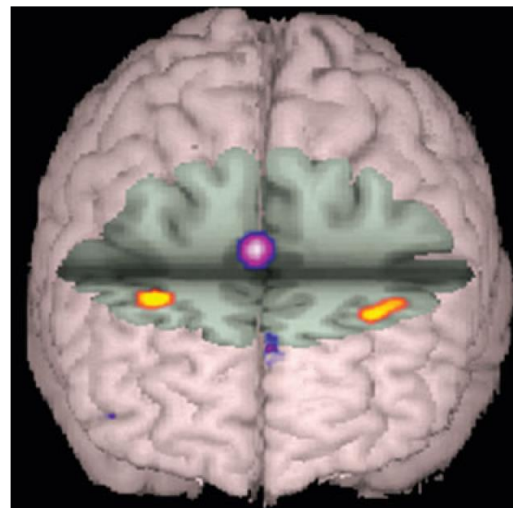
# Az *n*-visszafelé feladat: munkamemória szkizofréniában



„0 visszafelé”: nyomja meg a megjelenő számnak megfelelő gombot!

„1 visszafelé”: nyomja meg az eggyel ezelőtti számnak megfelelő gombot!

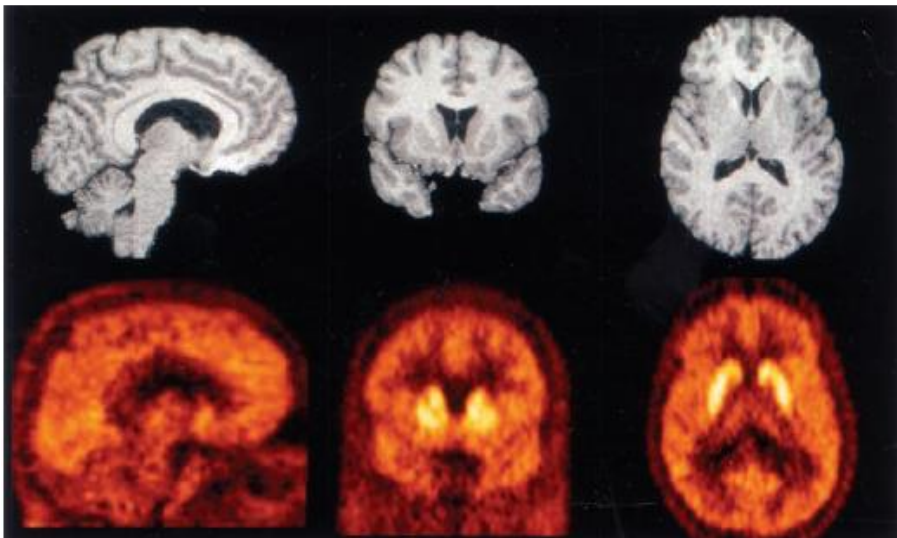
„2 visszafelé”: nyomja meg a kettővel ezelőtti számnak megfelelő gombot!



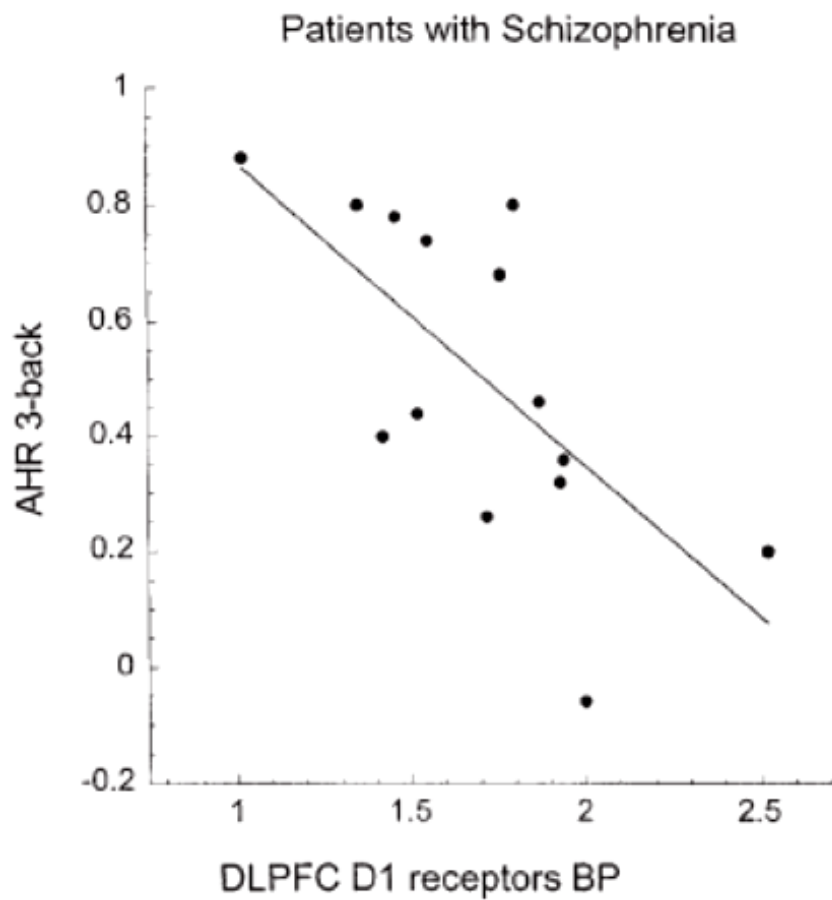
- Lateralis prefrontalis ↓

- Anterior cingulum & frontopolaris cortex ↑

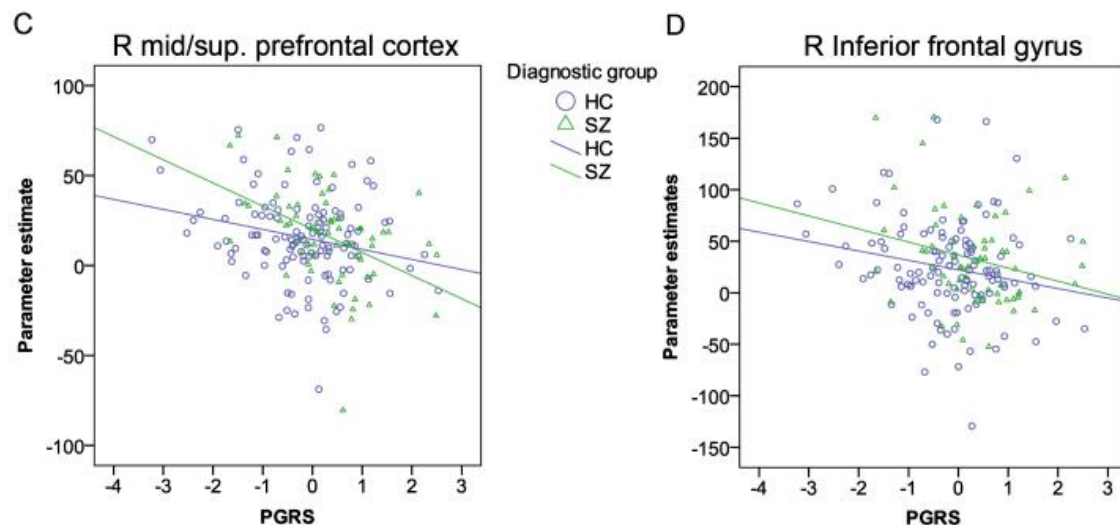
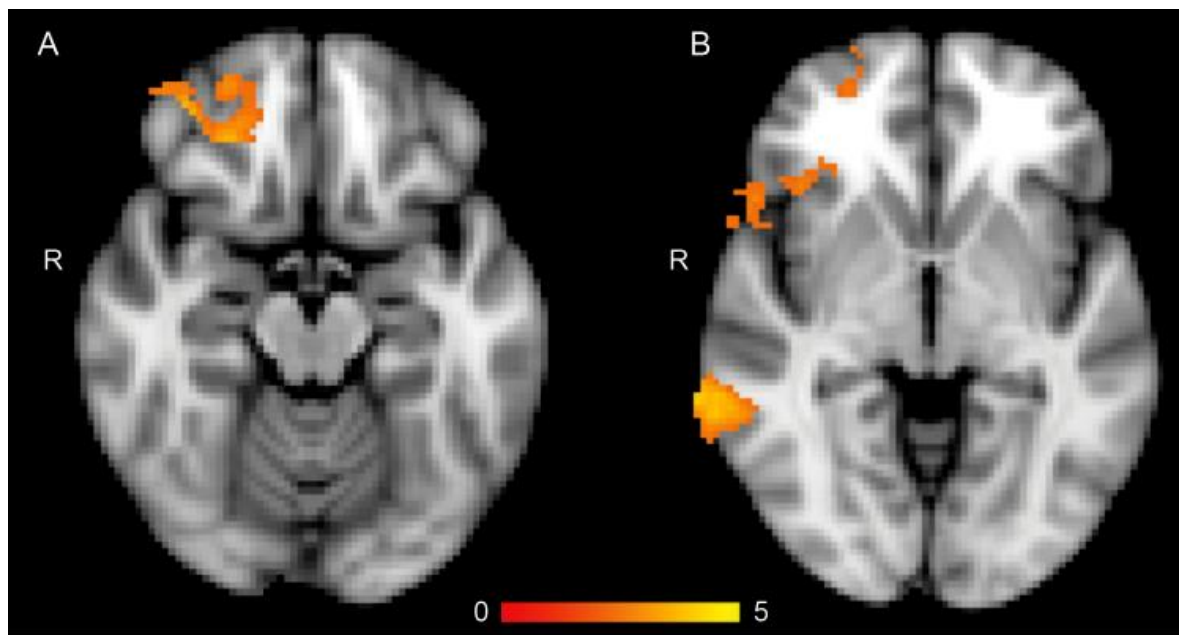
# Dopamin D1 receptorok a PFC területén és az *n-visszafelé* teljesítmény



Abi-Dargham, 2003



# Szkizofrénia poligénes kockázati pontszám és a PFC aktivációja *n-visszafelé* feladat alatt



## Klasszikus megközelítés:

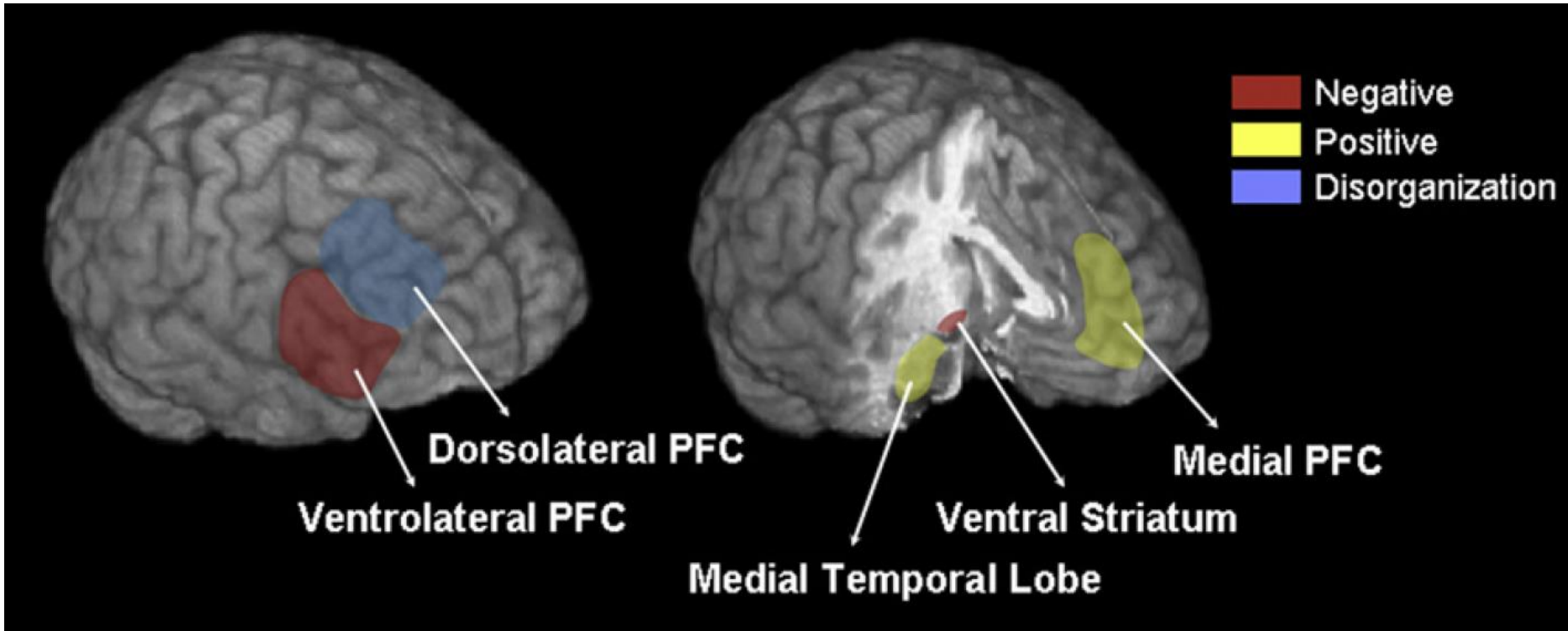
- Egy kandidáns gén ismert funkcióval (pl. **katekol-O-metiltranszferáz, COMT**)
- Kis minta

## Új megközelítés:

- Teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálattal igazolt kockázati génvariánsokból számított pontszám
- Egyes variánsok funkciója nem pontosan ismert
- Nagy minta



# A pszichózis tünetei és az agyi aktiváció összefüggései neuropszichológiai tesztek alatt

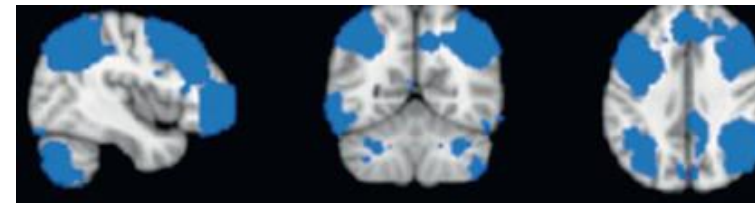


25 funkcionális képalkotó vizsgálat meta-analízise: executiv működések, memória, nyelv, érzelemfeldolgozás, jutalom és kondicionálás (Gohar et al., 2009)

# A pszichózisok neurokognitív modellje

## I. **Pozitív pszichotikus tünetek:** szelf-monitorozás, korai ingerkapuzás/integráció

- AC/DLPFC - temporo-parietalis diszkonnekció
- Finom szenzoros dezintegráció



## II. **Gondolkodás formai zavarai:** szemantikus aktivitás

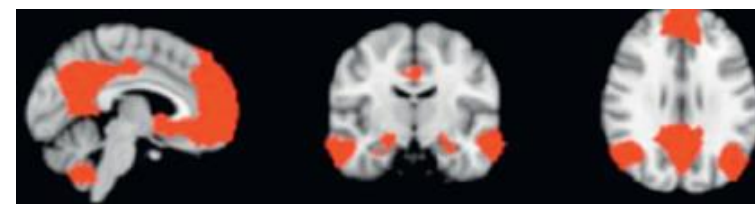
- AC/DLPFC - lateralis temporalis cortex (kiterjesztett Wernicke)

## III. **Negatív és motoros tünetek:** intencionális cselekvések

- fronto-striatalis kapcsolatok

## IV. **Affektív-szociális deficit:** mentalizáció, érzelemfelismerés/szabályozás

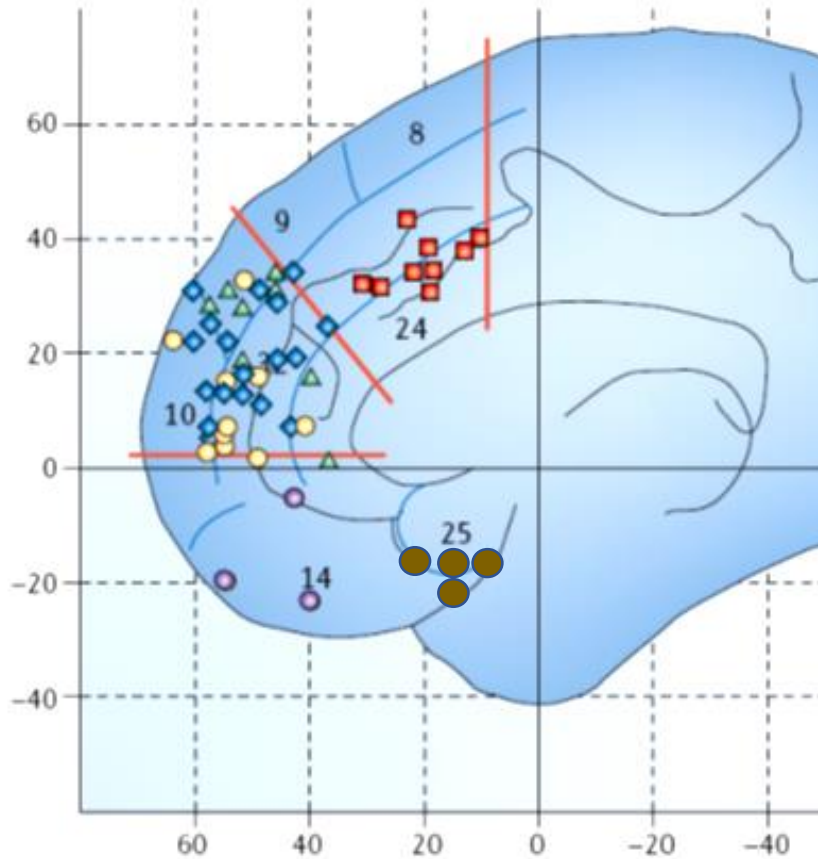
- Medialis PFC, subgenu cingulum, amygdala



AC = anterior cingulum

DLPFC = dorsolateralis prefrontalis cortex

# Az anterior medialis agyi területek funkcionális szerveződése



**Medialis PFC:** area 9, 10

**Cingulum:** area 24, 25 + orbitofrontalis régió, area 14

**Cselekvések monitorozása**

**Szelffel kapcsolatos tudás**

**Személypercepció**

**Mentalizáció**

**Jutalom/büntetés kimenetel**

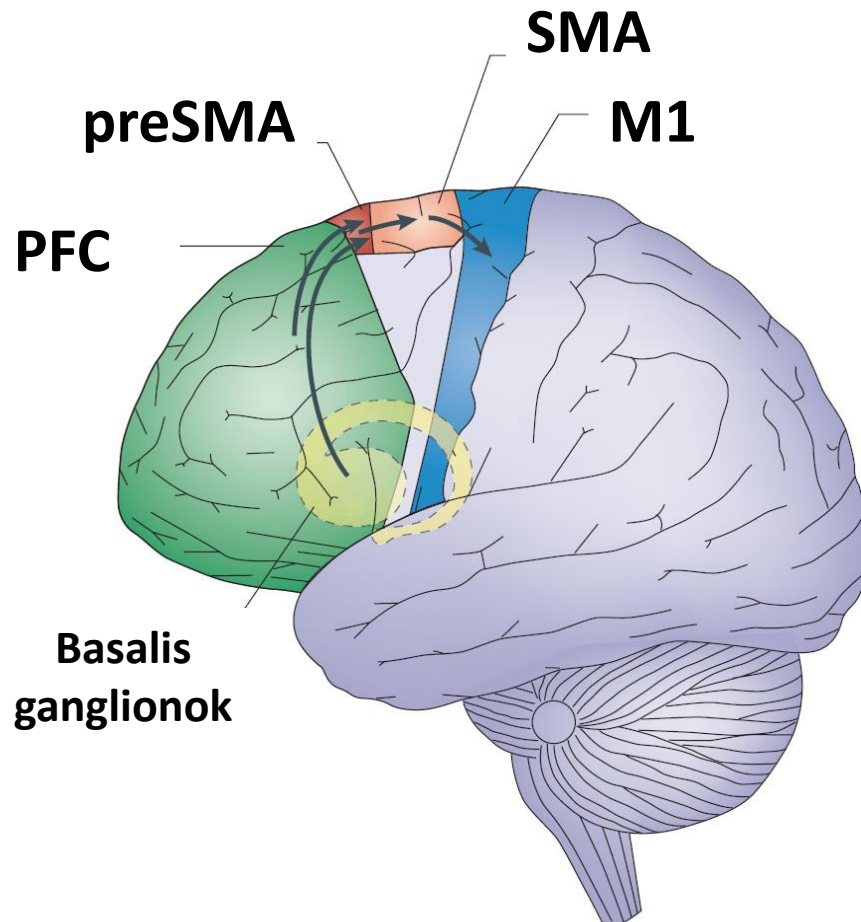
**Hangulat szabályozása (subgenu régió, area 25)**

# **3. NEUROKOGNITÍV MODELLEK**

**3.1. Intencionális cselekvések, szelf-monitorozás, prediktív kódolás**

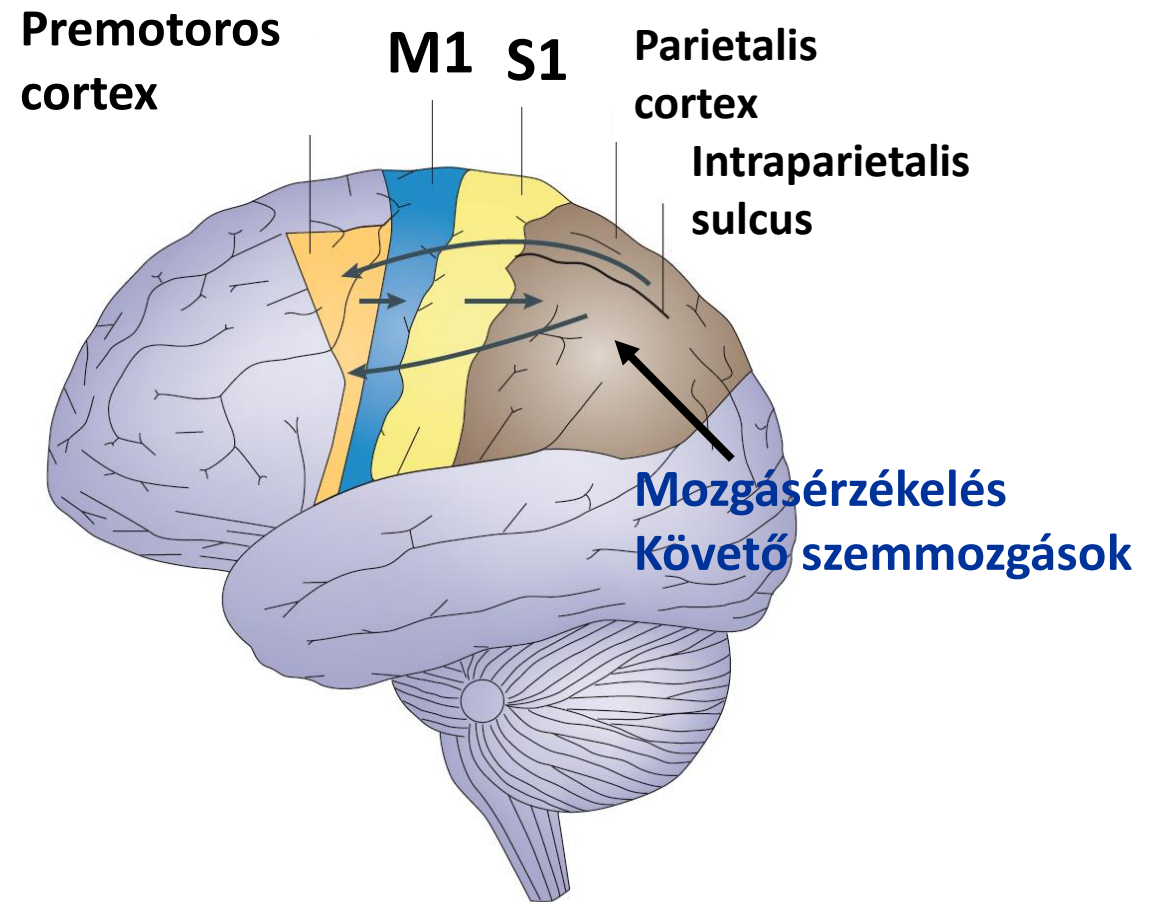
## Intencionális cselekvés

(pl. egy csésze megkeresése)



## Ingervezérelt cselekvés

(pl. egy előttünk lévő csésze megragadása)

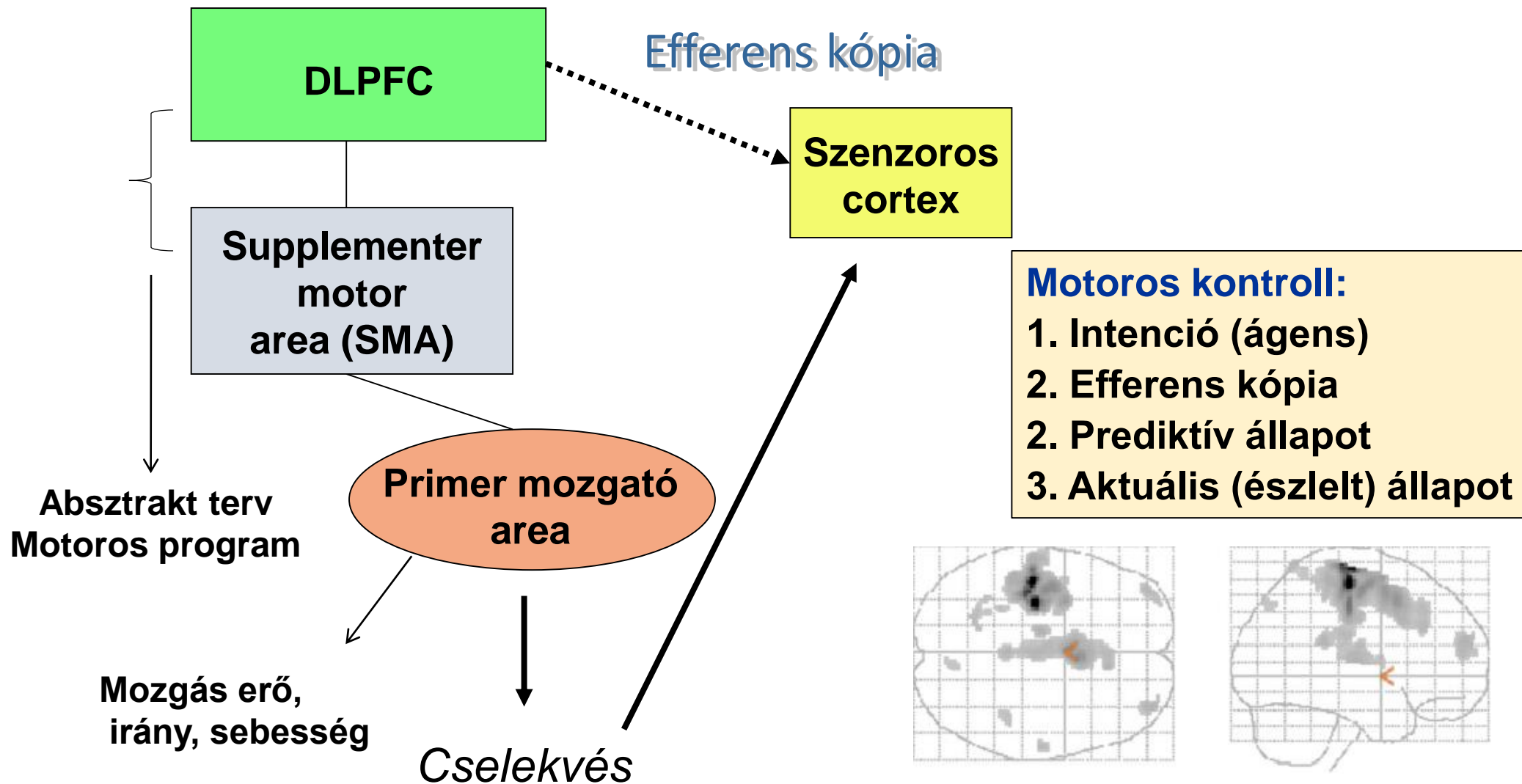


SMA – suplementer motoros area

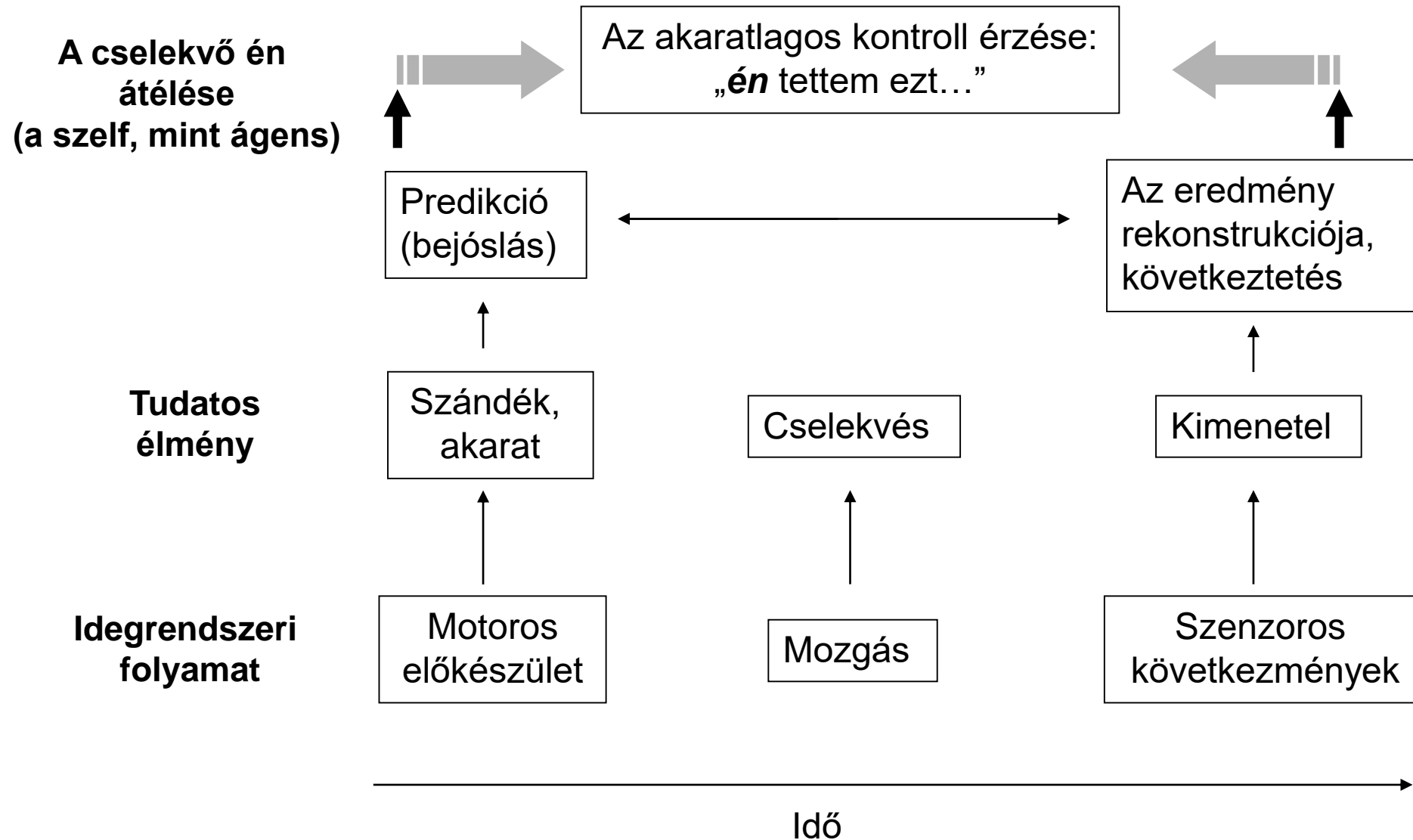
M1 – primer mozgató area

S1 – primer somatosensoros area

# A motoros programok kivitelezésének prediktív modellje



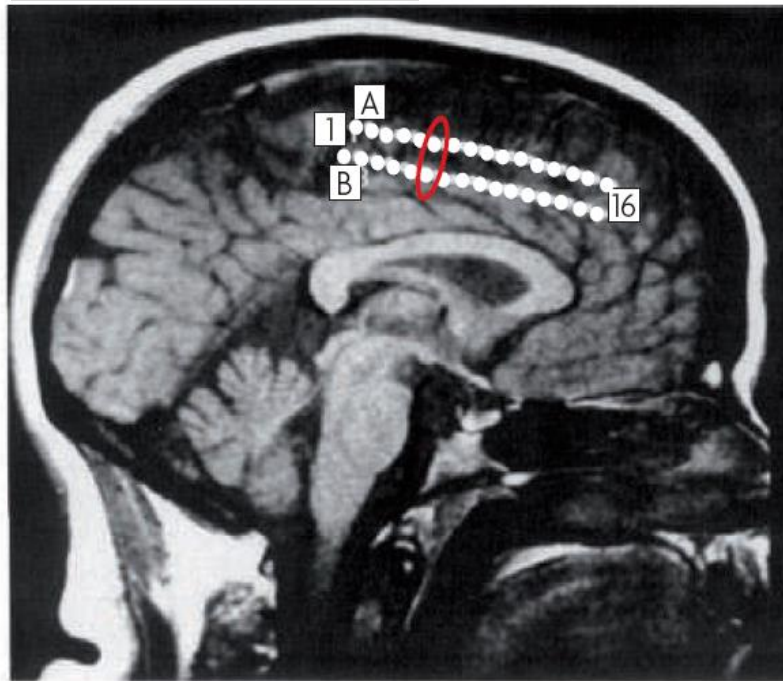
# A szelf élményének kialakulása a motoros kontroll révén



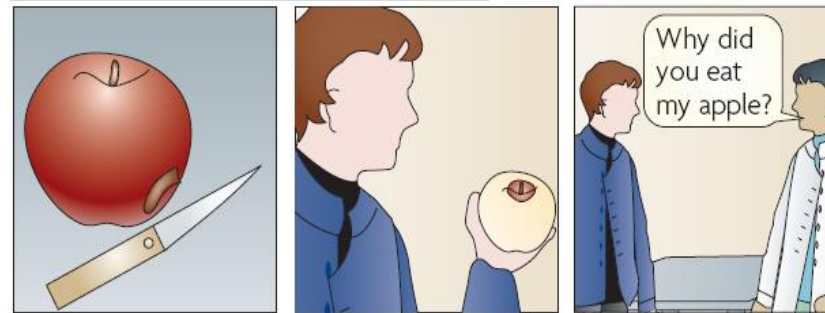
# Cselekvés szándék nélkül („alien hand” szindróma): a preSMA léziója és gátló funkciója

**preSMA:** pre-supplementer motoros area, a mozgásmintázatok szelekciós kapuja

Tudatos szándék



Cselekvések gátlása



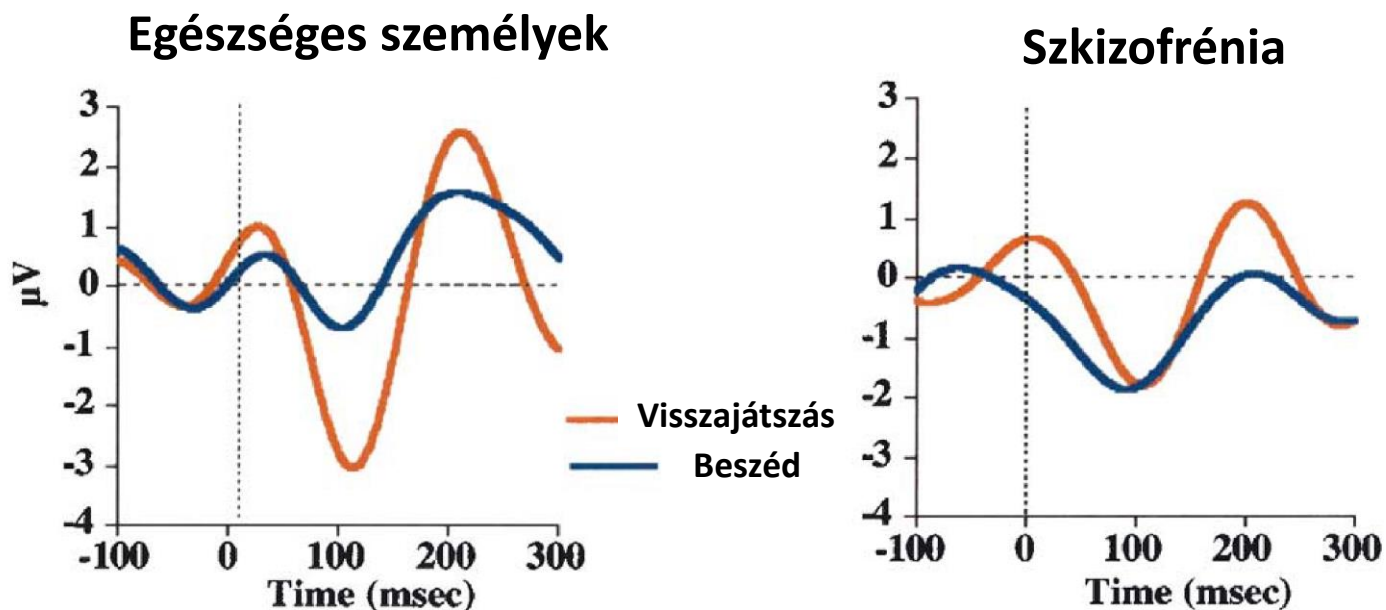
While being tested, patient CU spotted an apple and a knife left on purpose on a corner of the testing desk.

He peeled the apple and ate it. The examiner asked why he was eating the apple.

He replied: "Well ... it was there." "Are you hungry?" "No, well a bit." "Have you not just finished eating?" "Yes." "Is this apple yours?" "No." "And whose apple is it?" "Yours, I think." "So why are you eating it?" "Because it is here."

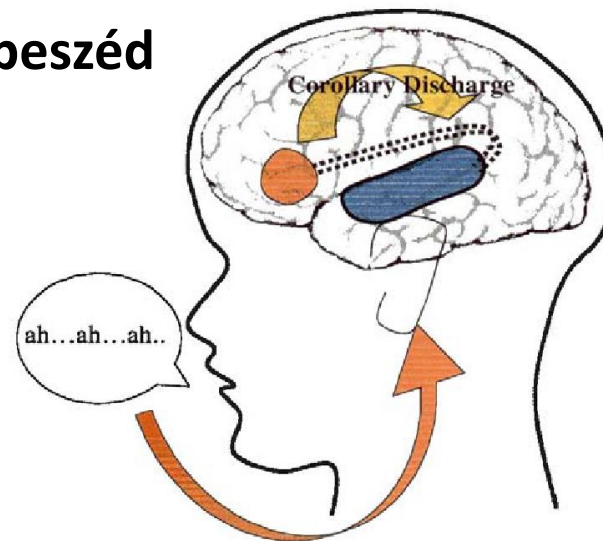


## Efferens kópia és a prediktív kódolás: előrecsatolás a motoros területektől a szenzoros területekhez

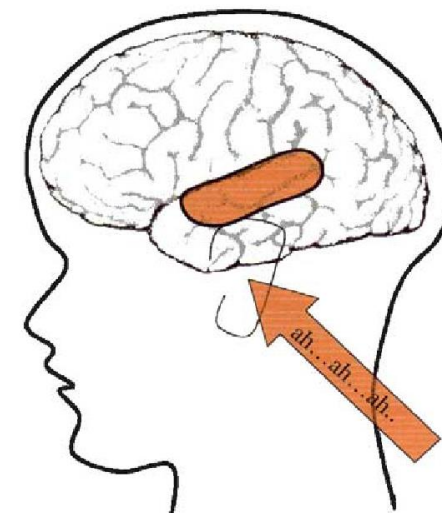


- ↓
- A gondolatok (belső beszéd) idegenné válása és kihangosodása
  - Auditoros hallucinációk
  - Realitás torzítása

Saját beszéd



Visszajátszás

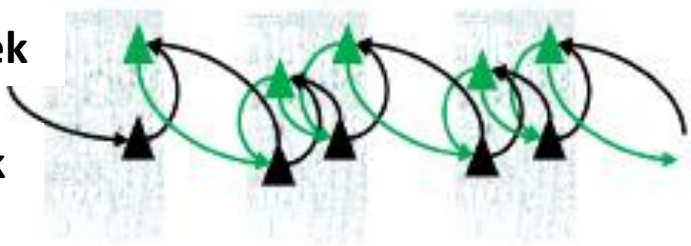


# Prediktív kódolás mint hierarchikus Bayes-i inferencia

- **Az agy célja:** a világról modellt kialakítani és annak pontosságát maximalizálni
- **Elemei:**
  - Probabilisztikus (valószínűségi) **prediktor** („prior”,  $P$ )
  - Megfigyelt **szenzoros adatok** („likelihood”,  $L$ )
  - Legvalószínűbb **észlelet**:  $L$  és  $P$  összevetésének eredménye („posterior”)
- **Predikciós hiba:** a predikciók és a szenzoros evidencia ( $P$  és  $L$ ) összehasonlításával frissíti a modellt bizonyos precizitással
- **Aktív inferencia:** folyamatos interakció világgal, evidenciák gyűjtése a predikciós hiba minimalizálására
- **Ágensekként** értelmez: a világot megváltoztatja, a szelf a cselekvések következményeiből alakul ki

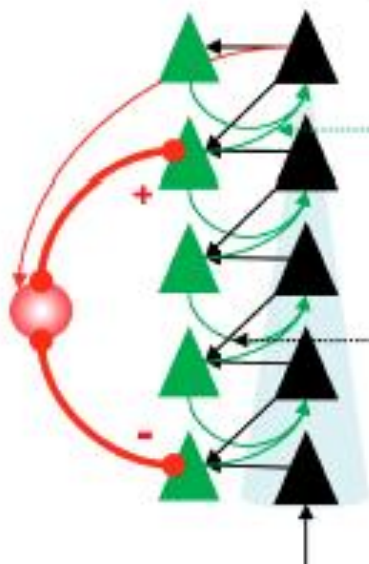
Felső piramissejtek

Mély piramissejtek



- ▲ Predikációs hiba (felszíni piramissejtek)
- ▲ Predikciók (mély piramissejtek)
- Precízió beállítása (dopaminerg sejtek)

Corticalis hierarchia

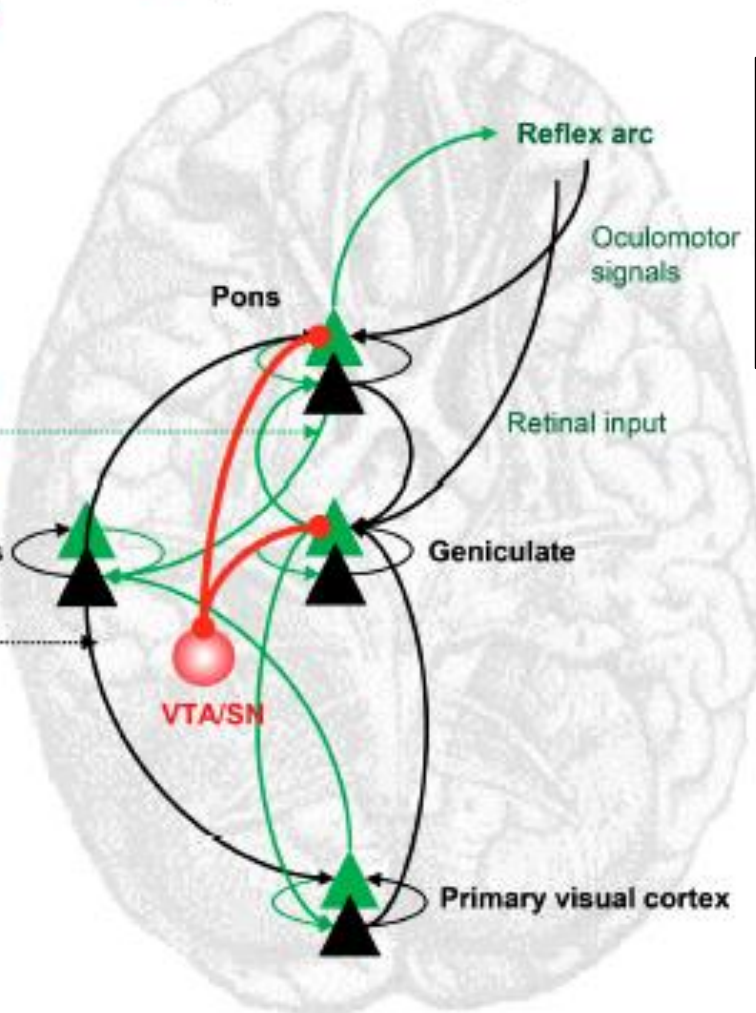


Szenzoros input

Bottom-up/felsőzáró predikációs hiba

Top-down/leszálló predikció

Mesencephalon dopaminerg sejtek: a precízió beállítása



Mozgó célpontot követő szemmozgás: a prediktív kódolás zavarának jelzője szkizofréniában

## Prediktív kódolás és a pszichózis pozitív tünetei

<b>HALLUCINÁCIÓ</b>	Észlelet külső inger nélkül	Erős perceptuális <i>prior</i>	Gyenge és erős <i>prior</i> is lehet az információfeldolgozás különböző szintjein
	Beszéd külső ágenstől (gondolat-kihangosodás)	Gyenge konceptuális <i>prior</i> (efferens kópia zavara)	
<b>TÉVESZME</b>	Korai jelentőség-tulajdonítási fázis	Gyenge perceptuális/mentalizációs <i>prior</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Korai következtetés (jump-to-conclusion)</li> <li>- Fluktuáló mentalizáció</li> <li>- Fenygető ingerek kiemelése</li> <li>- Externalizáló, perszonifikáló attribúciók</li> <li>- Gyenge metakogníció</li> </ul>
	Fix hiedelem az ellene szóló adatok ellenére	Erős memória konszolidáció és erős konceptuális <i>prior</i>	

# **3. NEUROKOGNITÍV MODELLEK**

## **3.2. Szemantikus aktivitás**

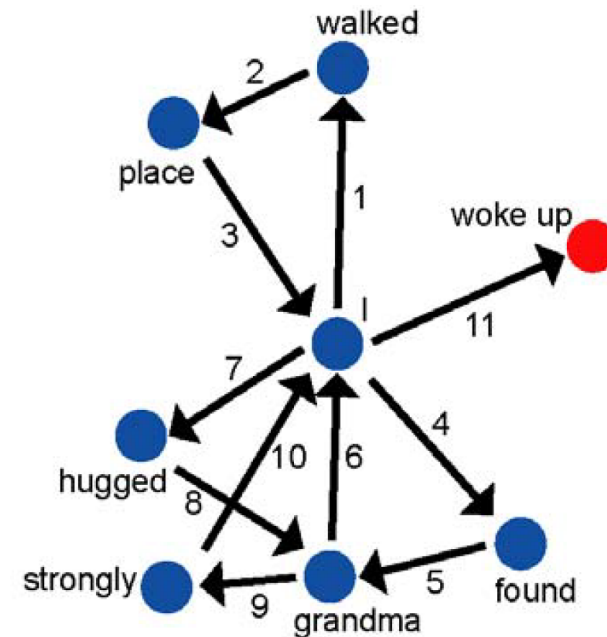
# Beszédgráfok, szemantikus hálózat és a gondolkodás formai zavarai

A

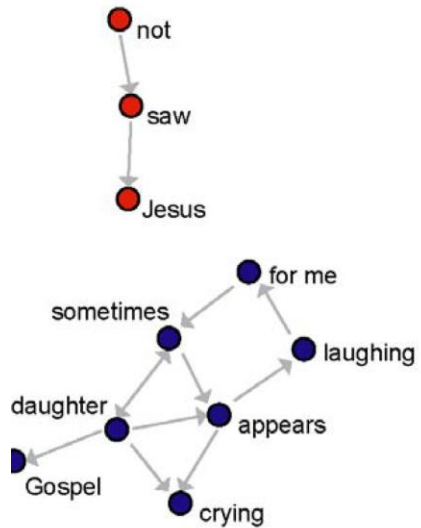
I / walked / into a place, / and I /  
found / my grandma. / I / hugged /  
her / strongly, / I / woke up.

- About dreaming
- About waking

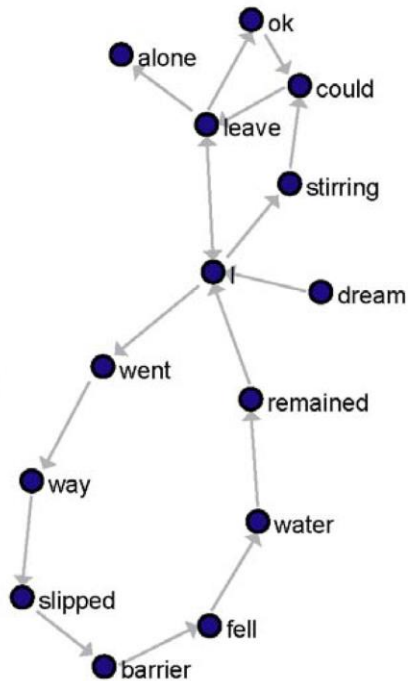
B



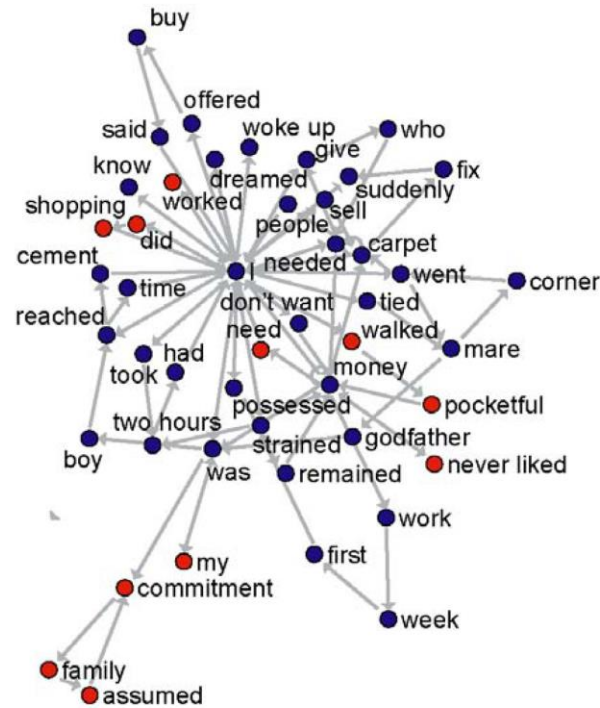
Schizophrenia



Control



Mania



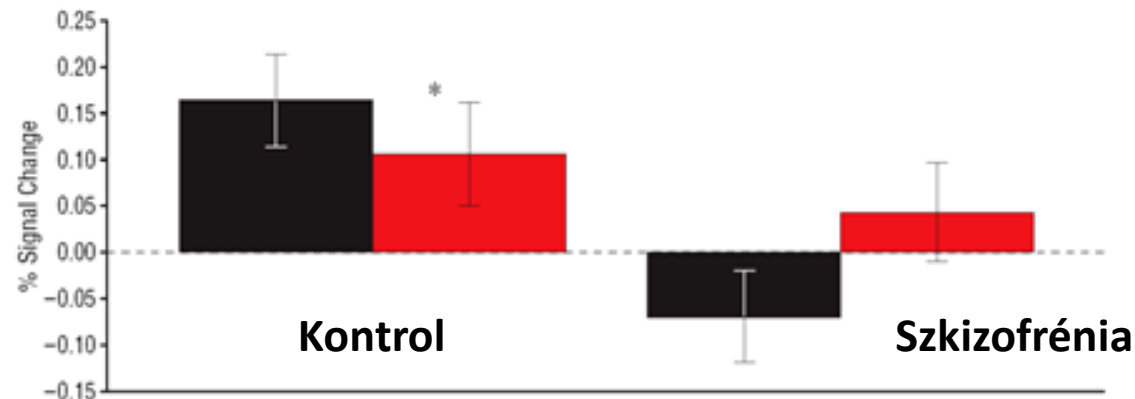
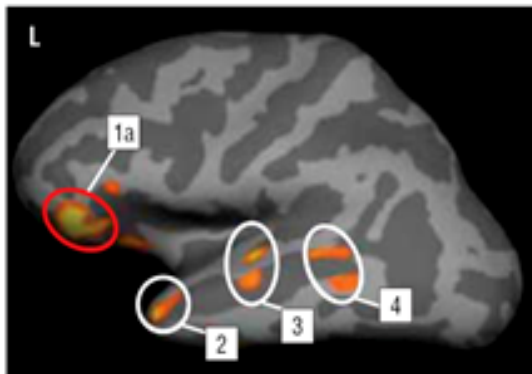
## A szemantikus hálózat:

- Pozitív és negatív **mennyiségi eltérés** (nem jellemző pszichózisra)
- **Hiperaktiváció** (gondolatrohanás, mánia)
- **Hipoaktiváció** (blokk, negatív tünetek, depresszió)
- **Dezintegráció** (fellazult asszociációk, inkoherencia, szkizofázia)

**Kulcskérdés: a szemantikus hálózat intrinszik zavara vagy az executiv kontroll eltérése?**

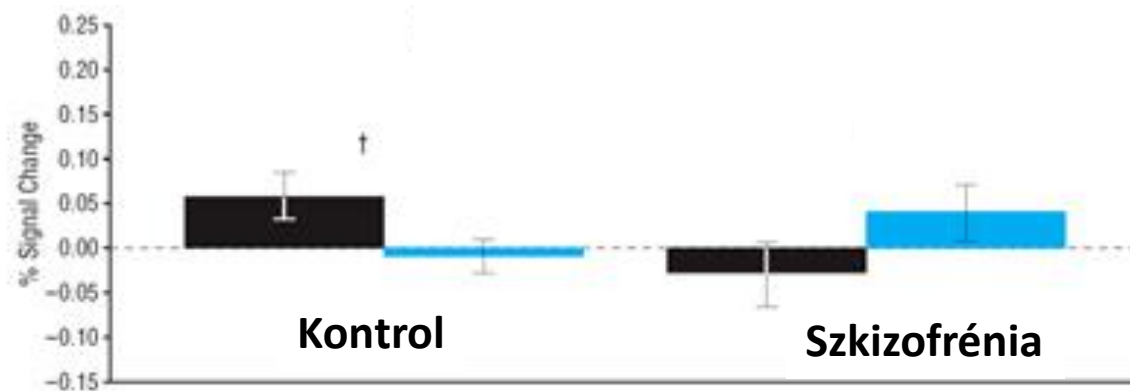
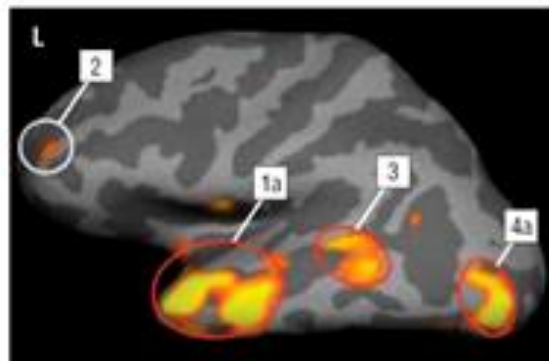
# A szemantikus hálózat atípusos aktivációja: inkoherens, dezorganizált gondolkodás

Bal anterior-inferior frontalis gyrus (kiterjesztett Broca)



Szemantikus  
kapcsolat  
Független  
szópárok

Bal superior temporalis cortex (kiterjesztett Wernicke)



Szemantikus  
kapcsolat

Fellazult és inkoherens asszociációk: a szemantikailag független szópárok esetén a gátlás kiesése

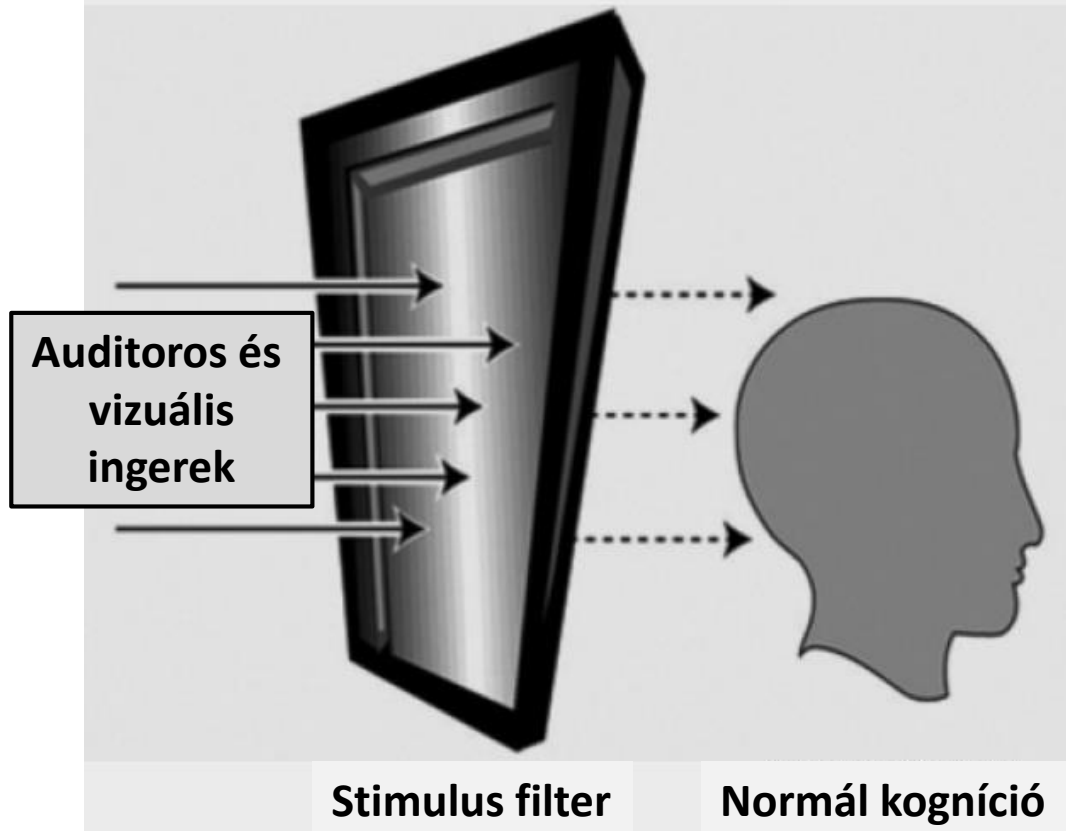


# **3. NEUROKOGNITÍV MODELLEK**

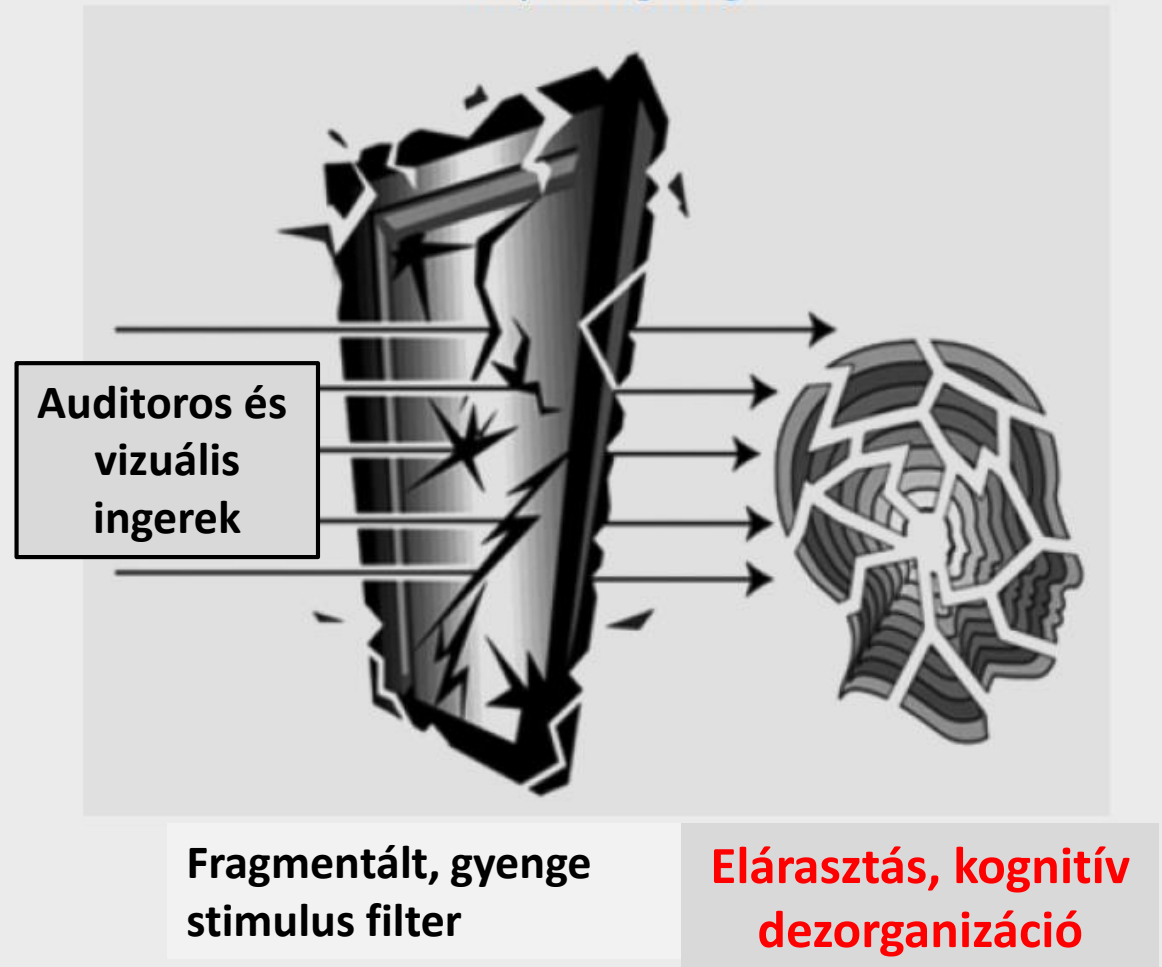
## **3.3. Korai ingerkapuzás és szűrés**

# Szenzoros kapuzás egészséges és szkizofrén személyeknél

## Intakt kapuzás

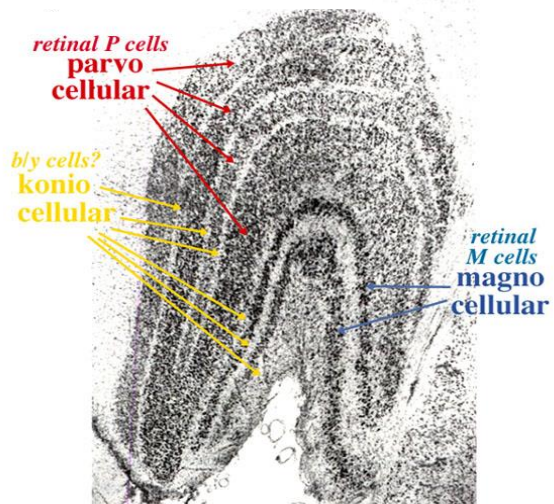
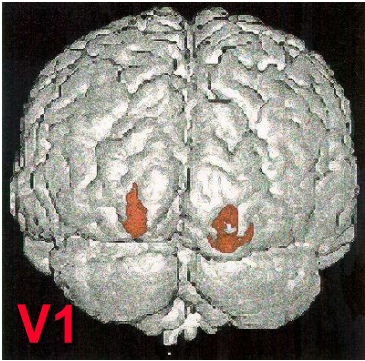


## Károsodott kapuzás



## Vizuális disztorziók:

A mozgásérzékelésért felelős precorticalis *magnocellularis* pálya abnormalitása



Gratze



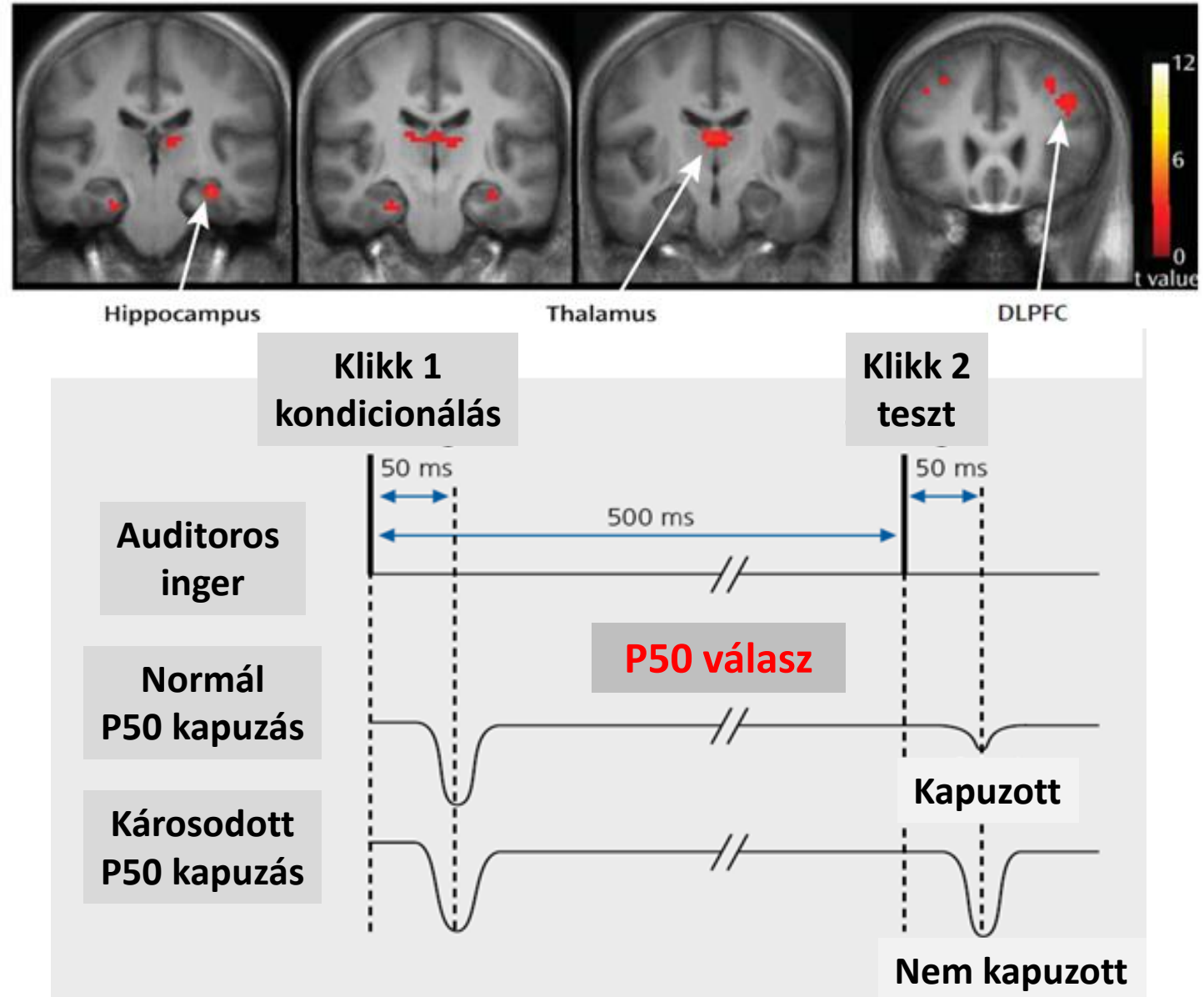
# Szenzoros kapuzás és habituáció: P50 és az előfeszítéses gátlás

## P50 kiváltott válasz habituációja

- Hippocampus-thalamus
- Endofenotípus: tünetektől független, biológiai rokonoknál is
- Mánia, szorongás (ezekben nem stabil marker)

## Előfeszítéses gátlás (prepulse inhibition, PPI)

- Riasztási reakció habituációja
- Állatkísérletes analógia (antipszichotikumfejlesztés)



# Következtetések

- **Szkizofrénia-spektrum:** összetett neurodevelopmentális zavarok gén-környezet kölcsönhatáson alapulva
- **Biológiai mechanizmus:**
  - **Neurodevelopmentális komponens:** strukturális agyi eltérések (pl. asszociációs cortex/hippocampus térfogatának csökkenése, kamratágulat), negatív tünetek, neuropszichológiai deficit
  - **Monoaminerg diszregulációs komponens (dopamin):** affekt-telített téveszmék és hallucinációk
- **Neurokognitív mechanizmus:**
  - **Prediktív kódolás** és a szelf-monitorozás zavara: realitás torzítása
  - **Diszkonnekciós jelenségek:** asszociációk formai zavarai
  - **Szenzoros kapuzás** zavara: ingerelárasztás és dezorganizáció