

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Szkizofrén betegek kognitív képességeinek vizsgálata akut
és klinikailag stabil állapotban**

Balogh Nóra

Témavezető: Dr. Berecz Roland



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2018

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés.....	5
2. Szakirodalmi áttekintés.....	6
2.1. A szkizofréniáról.....	6
2.1.1. A szkizofrénia történeti háttere.....	6
2.1.2. A betegség kialakulása.....	10
3. A kogníció.....	14
3.1. A szociális kogníció.....	14
3.1.1. A mentalizáció alapfogalmai.....	14
3.1.2. A mentalizációs képesség kialakulása.....	17
3.1.3. A mentalizáció különböző elméletei.....	18
3.1.4. Mentalizációs hibák.....	19
3.2. Szkizofrének mentalizációs képessége.....	19
3.2.1. A mentalizáció vonás-, illetve állapotfüggő volta szkizofrének esetén.....	20
3.2.2. Szkizofrének mentalizációs képességének longitudinális vizsgálatai.....	20
3.2.3. Szkizofrének mentalizációs képességének vizsgálatai Reading the Mind In the Eyes Test-tel (RMET).....	21
3.3. Érzelemfelismerés.....	21
3.3.1. Az érzelemfelismerés különböző elméletei.....	22
3.3.2. Szkizofrének érzelemfelismerő képességei.....	22
3.3.3. Szkizofrének érzelemfelismerő képességének longitudinális vizsgálatai.....	23

3.3.4. Szkizofrének érzelemfelismerő képességének vizsgálatai az Ekman 60 Faces Test-tel...	24
3.4. A neurokogníció.....	24
3.4.1. Szkizofrének neurokognitív képességei.....	24
3.4.2. Szkizofrének neurokogníciójának vizsgálatai.....	25
3.4.3. Szkizofrének neurokogníciójának vizsgálata Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery-vel (CANTAB).....	26
4. Célkitűzések.....	27
5. Módszerek.....	29
5.1. A beteg kiválasztás kritériumai, a vizsgálat körülményei.....	29
5.2. Szűrővizsgálat: SCID-CV interjú.....	30
5.3. Klinikai teszt: PANSS félig strukturált interjú.....	30
5.4. Alkalmazott vizsgálati eszközök.....	30
5.4.1. Mentalizációs teszt: Reading the Mind In the Eyes Test (RMET).....	31
5.4.2. Számítógépes érzelemfelismerés teszt: Ekman 60 Faces Test (FEEST).....	31
5.4.3. Számítógépes neurokognitív teszt: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB).....	32
5.5. A vizsgálati minta jellemzői: demográfiai, klinikai jellemzők.....	34
5.6. Alkalmazott statisztikai módszerek.....	34
6. Eredmények.....	36

6.1. A pszichotikus tünetek változása a két vizsgálat között.....	36
6.2. A mentalizációs képesség csoportok közötti különbségei, változása a két vizsgálat között, illetve összefüggése a pszichotikus tünetek változásával.....	37
6.3. Az érzelemfelismerő képesség csoportok közötti különbségei, változása a két vizsgálat között, illetve összefüggése a pszichotikus tünetek változásával.....	40
6.4. Az érzelemfelismerés és a mentalizáció közötti korreláció.....	41
6.5. A neurokognitív teljesítmény csoportok közötti különbségei, változása a két vizsgálat között, kapcsolata a pszichotikus tünetekkel.....	41
6.5.1. Neurokognitív teljesítmény relapszusban.....	42
6.5.2. Neurokognitív teljesítmény klinikailag stabil állapotban.....	43
6.6. A mentalizáció, érzelemfelismerés és neurokogníció közötti kapcsolat.....	43
7. Megbeszélés.....	45
7.1. Szociális kogníció.....	45
7.1.1. Mentalizáció.....	45
7.1.2. Érzelemfelismerés.....	47
7.2. Neurokogníció.....	47
7.3. A szociális kogníció és a neurokogníció összefüggései.....	48
8. Következtetések.....	51
9. Összefoglalás.....	52
10. Summary.....	53
11. Tárgyszavak / Keywords.....	55

1. Bevezetés

A mentális zavarokkal élő emberek legtöbbször a társadalom kirekesztett, stigmatizált szereplői. Ennek részben oka, hogy különféle deficitekkel bírnak az élet különböző területein. Egyesek nem képesek beilleszkedni bizonyos társadalmi csoportokba megfelelő szociális készségek híján. Mások torzult módon észlelik a körülöttük lévő világ eseményeit, a szereplők megnyilvánulásait. Mindannyiunknak megvannak saját interpretációink, melyek különbözhetnek másokétól, de némelyeknek olyannyira eltérőek, hogy az már akadályozza normális életvitelüket. Emberekként igényünk van a másokkal való kapcsolódásra, a valahová tartozásra. A másokkal való egészséges kapcsolatok kialakításához és fenntartásához komoly szociális készségekre van szükségünk. Szociális készségeink már a rövid és felszínes emberi interakciók során is megnyilvánulnak, automatikusan működésbe lépnek, elősegítve a társas közegben való helytállásunkat, biztosítva ezáltal megfelelő és elvárt helyünket a társadalomban. Mindehhez az illeszkedéshez szükségünk van alapvetőbb kognitív képességekre is, melyek szintén a megfelelő alkalmazkodást segítik elő. Bizonyos mentális betegségekben sérülnek az említett készségek, alulműködnek, netán túlműködnek, vagy hiányoznak. Szkizofréniában a legtöbb esetben megfigyelhetők ezen készségek torzult működése, emiatt válnak a betegek a társadalom kirekesztettjeivé. A szkizofrénia kifejezés a köznyelvben is elterjedté vált, azonban legtöbbször nem ismert a betegség valódi tünettana. Célom bemutatni a szkizofréniát, illetve a betegséggel járó működésbeli elváltozásokat különböző szintű kognitív képességeik részletesebb feltárásával.

2. Szakirodalmi áttekintés

2.1. A szkizofréniáról

A szkizofrénia egy mentális betegség, melyet az agyi funkciók zavara és abnormális viselkedés jellemez. Nem egy egységes kórkép, összefoglaló neve a pszichotikus állapotok közé sorolt mentális betegségeknek. A gondolatok, érzések és cselekedetek között kialakuló diszharmónia jellemzi. Serdülőkorban vagy fiatal felnőttkorban jelenik meg, és a tudomány jelen állása szerint az esetek nagy százalékában végigkíséri az életet váltakozó periódusokkal. Visszatérő pszichotikus állapotok jellemzik, melyeket fokozatos mentális leromlás kísér. Kialakulásának okai máig ismeretlenek, azonban a hajlamosító tényezők megléte, illetve bekövetkezte esetén nagyobb eséllyel alakul ki a zavar. Genetikai adottságok, a központi idegrendszer anatómiai eltérései, agyi anyagcsere-zavarok, továbbá környezeti faktorok, illetve bizonyos személyiségvonások (érzékeny, visszahúzódó, aszociális, stb.) legtöbbször együttes előfordulása tehető felelőssé a betegség kialakulásáért. A szkizofréniát pozitív (a normális működéstől a többlet felé eltérő), negatív (a normális működéstől a hiányosság felé eltérő), és kognitív tünetek jellemzik (Addington *et al.*, 1991). Megfelelő gyógyszeres kezelés mellett a betegség kordában tartható, a betegek állapota nagyjából szinten tartható, nyújtható a remissziós periódusok hossza, csökkenthető a relapszusok száma. Megfelelő compliance mellett javul a betegek életminősége, azonban tény, hogy a kogníció különböző területein (szociális, illetve neurokogníció) deficitek jellemzik a szkizofrén pácienseket az egészséges populációhoz képest.

2.1.1. A szkizofrénia történeti háttere

Az „őrültségről” már az időszámításunk előtti időkből fennmaradt forrásokból is olvashatunk. Már akkor beszámoltak bizonyos tünetekről, melyek átfedésben vannak a mai szkizofrénia tüneteivel. Sokáig csak a mentális betegségek keresztmetszeti jellegzetességeivel foglalkoztak, azonban a XIX. század közepén egyre inkább fontossá váltak a zavarok hosszmetzeti sajátosságai: a betegség kezdete, lefolyása és végkifejlete, ekkor többen is megkísérelték osztályozni a „tébolyt”. A szkizofréniára utaló tüneteket először Pinel határozta meg (1809), majd Morel indítványozta 1856-ban a *démence précoce* elnevezést egy serdülő

fiú kapcsán, aki látszólag elbutult és visszahúzódóvá vált. Iderel az első pszichiáterek között volt, akik jelentőséget tulajdonítottak a betegek korai életeseményeknek a mentális zavarok kialakulásában. Megfogalmazódott a bántalmazó szülők által okozott gyerekkori trauma, mint oki tényező a betegség kialakulásában. Kraepelin 1896-ban jelentette meg pszichiátriai rendszertanát, melyben két diagnosztikus kategóriát különböztetett meg, a dementia praecoxot és a psychosis maniaco-depressiva-t. Előbbi legfontosabb jellemzője a fiatalkori betegségkezdet változatos pszichotikus tünetekkel és az intellektuális hanyatlás, utóbbi pedig affektív tünetekkel jár (Réthelyi, 2011). Kraepelin a tüneteken túl fontosnak tartotta a hosszú távú kórlefolyást, ami főleg korai kezdetű, kognitív hanyatlással járó, rossz prognózisú folyamatot írt le. Kraepelin elsődlegesnek tartotta a téveszméket, hallucinációkat, a gondolkodás formai zavarait és a negativizmust, míg Bleuler másodlagosnak. Bleuler egészítette ki a zavar leírását pszichodinamikus keretbe foglalva, a különböző funkciók hasadására téve a hangsúlyt. A görög schizein (hasadni) és phrenos (elme) szavakból alkotott szkizofrénia elnevezés a gondolatok, érzések és cselekedetek közti összhang összeomlására utal. Bleuler a szkizofrénia tüneteinek heterogenitását hangsúlyozta, meglátva annak változatosságát, emellett a betegség alapvetően közös jegyeit is. Ő hívta életre a szkizofrénia elnevezést a dementia praecox helyett (1911). Névválasztásának egyik célja a betegség végkifejletének pozitívabb szemlélete, meghagyva a gyógyulás reményét az elkerülhetetlen hanyatlással szemben. Mindketten endogén természetűnek tartották a betegséget, miszerint agyi diszfunkciók állnak a zavar hátterében, bár Bleuler betegségnézete közelebb áll a pszichológiai folyamatokhoz, mint Kraepelin-é. Azonban Bleuler 4A sémája (Autizmus, Asszociációk zavara, Ambivalencia, inadekvát Affektív reakciók) túl általános, mivel ezen tünetek sokféle mentális zavarban jellemzőek. A betegség genetikai hátterét több kutatás alátámasztotta, megjelent a betegség kialakulásának reaktív jellege, a környezeti faktorok fontossága. Idővel a 4A helyét pontosabb diagnosztikus kritériumoknak kellett átvenniük. Napjaink szkizofrénia diagnosztika rendszeréhez Jaspers és Schneider működtek közre. Mindketten felfedezték a betegségben megnyilvánuló realitástorzulást, patopszichológiai jegyeket. Schneider ezen jegyeket felosztotta elsőrangú és másodrangú tünetekre (Keller *et al.*, 2011), melyek megfeleltethetőek a pozitív, illetve negatív tüneteknek. Schneider szerint a szkizofrénia patognomikus tünetei a következők (1959):

Hallucinációk

- A páciens saját gondolatait hallja auditoros hallucinációk formájában (gondolatkihangosodás).
- A hallott hangok dialógust folytatnak, akár becsmérlik a páciens.
- A hallott hangok kommentálják a páciens cselekedeteit.

Téveszmék

- A normál érzékelést téveszmés értelmezés követi, melynek során a páciens specifikus személyes jelentőséget tulajdonít az eseményeknek.

Énhatárokhoz kapcsolódó tünetek

- A beteg úgy érzi, hogy külső szomatoszenzoros ingerek passzív befogadója (szomatikus passzivitás).
- A beteg úgy érzi, a gondolatait egy külső erő helyezi bele az elméjébe (gondolatbeadás).
- A beteg úgy érzi, a gondolatait egy külső erő kiveszi az elméjéből (gondolatelvonás).
- A beteg szerint a gondolatokat másoknak képes átadni mágikus erő révén (gondolatsugárzás).
- A beteg szerint az affektusai egy külső erő által irányítottak.
- A beteg szerint az impulzusait külső erő irányítja.
- A beteg meg van győződve, hogy motoros aktivitását egy külső erő irányítja.

A 20. század második felére szükségessé vált egy egységes kritériumrendszer megalkotása. Megfelelő biológiai alapok hiányában a megfigyelhető jelenségekre alapozott diagnosztikus rendszer került közös megegyezésen alapuló elfogadásra a pszichiátriában. A Present State Examination (PSE; Wing *et al*, 1974) az aktuális állapot felmérésére szolgáló első strukturális interjú, mely a Schneider-féle elsőrangú tünetek alapján diagnosztizált. Időkerete mindig az elmúlt hónap, tehát a diagnosztikus megközelítés a betegség tüneteinek és jeleinek keresztmetszeti mintázataira irányul. A PSE erőteljes hatással volt az első átfogó strukturális interjú, a Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS; Endicott és Spitzer,

1978) és diagnosztikus rendszer, a Research Diagnostic Criteria (RDC; Spitzer *et al.*, 1975) kidolgozására az Egyesült Államokban. Az elmúlt hónapbeli betegségre utaló jegyek keresztmetszeti értékelése és a pszichotikus tünetek kiemelése része mind a SADS-nak és az RDC-nek a szkizofrénia diagnózisa megalkotásában.

Az American Psychiatric Association (APA) által kifejlesztett Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyvek (DSM) a legszélesebb körben használt diagnosztikai és osztályozási rendszerek Észak-Amerikában és a nemzetközi kutatói közösségben. A DSM-III ezen kontextus keretein belül fejlődött ki, sok gondolatot átvéve a PSE-ből, egyesítve a Schneider-i felosztással a keresztmetszeti felmérésre és a pszichotikus sajátosságok meglétére helyezve a hangsúlyt. A diagnosztikus bizonytalanság kihívás a szkizofrénia tudományos kutatására nézve, mely újra és újra felmerült a DSM-III, DSM-IV, majd a DSM-V fejlesztése során is. A DSM-III használhatósága számos különböző vizsgálatban jól dokumentált, melyek jó megbízhatóságot, viszonylag korlátozott fogalmi keretet és hagyományos érvényességet szemléltetnek (Andreasen és Carpenter, 1993). Viszonylag kismértékű változtatások történtek a DSM-III-R verziójának kifejlesztésekor, elsősorban a szkizofrénia és a deluzív zavar közötti határvonal tisztázása céljából (Kendler *et al.*, 1989). A DSM-IV előkészítésének fő célja egy új kritériumrendszer felállítása, ami még inkább lefedi a tüneteket, továbbá a szkizofrénia jellegzetes tünetei sokszínűségének újrahangsúlyozása és a kritériumok egyszerűsítése, ezzel megkönnyítve alkalmazását (Andreasen és Carpenter, 1993). A DSM-IV szkizofrénia képe klinikailag hasznos, magas megbízhatósággal és korrekt érvényességgel (Tandon *et al.*, 2009). Érvényességét alátámasztja egy sor megelőző (családi halmozottság, környezeti kockázati tényezők) és prediktív (diagnosztikus stabilitás, a betegség lefolyása, a kezelésre adott válasz) tényező (Bromet *et al.*, 2011). A DSM-IV szkizofrénia diagnózisa nagyon magas diagnosztikus stabilitással bír, a kezdetben szkizofréniával diagnosztizált személyek 80-90%-ánál 1-10 éven belül is fennmarad a diagnózis (Haahr *et al.*, 2008; Bromet *et al.*, 2011).

A DSM-V módosításaiban a szkizofrénia heterogenitásának megragadása is közrejátszott. A korábbi klasszikus szkizofrénia altípusok idejét múlttá váltak szegényes kategorizációjukból kifolyólag. Az alcsoportok diagnosztikus stabilitása alacsony, nincsenek elkülöníthető kezelésre adott válaszmintázatok vagy megkülönböztethető kórlefolyás. A paranoid és a nem differenciált altípusokat leszámítva a többi diagnózis elvértve fordul elő. Emiatt a DSM-V-ből kikerültek az alcsoportok, a betegség sokféleségét pedig a szkizofrénia spektrum zavarok diagnosztikus kategóriával ragadták meg (Tandon *et al.*, 2013).

2.1.2. A betegség kialakulása

A szkizofrénia idegfejlődési modellje szerint a szkizofrénia neurológiai fejlődési folyamatok elváltozásának viselkedéses kimenete, melyek a klinikai tünetek megjelenése előtt léteznek és kialakulásukban környezeti és genetikai tényezők egyaránt részt vesznek (Cardno *et al.*, 1999; Singh *et al.*, 2004). Számos megfigyelés támasztja alá a nézetet, miszerint az agyi funkcióbeli abnormalitások igen korán megjelennek azon személyeknél, akiknél később szkizofrénia alakul ki. Kétféle elképzelés látott napvilágot az idegfejlődési hipotézis pontosítása kapcsán. Egyrészt a korai (születés előtti, vagy akörüli) „statikus” agyi elváltozás (Weinberger, 1987; Gilmore *et al.*, 1998) modellje, másrészt a késői serdülőkori agyi érési zavart támogató elképzelések (Feinberg, 1982; Mathalon *et al.*, 2003). Kutatások sora talált összefüggést a szülési komplikációk és a szkizofrénia későbbi felbukkanása között. A születés előtti, - és alatti komplikációk alábbi három fő csoportját találták szkizofréniára hajlamosító tényezőnek (Cannon *et al.*, 2002a):

- (1) terhesség alatti komplikációk (vérzés, terhességi cukorbetegség, RH-összeférhetetlenség, preeklampszia)
- (2) abnormális magzati növekedés és fejlődés (alacsony születési súly, veleszületett elváltozások és kicsi fejkörméret)
- (3) szülési komplikációk (asphyxia, sürgősségi császármetszés)

Kockázati tényezők

A felnőttként diagnosztizált betegekre jellemző a téli születés, illetve malnutríció (Susser és Lin, 1992), kifejezett magzati éretlenség és hipoxia (Zornberg *et al.*, 2000). A szülési komplikációk kapcsán 2 körüli az esélyhányados, kísérletek történtek a komplikációk specifikus típusainak elkülönítésére a valódi oksági kapcsolatok felderítése céljából (Cannon *et al.*, 2002a). Idősebb apák gyermekei vulnerábilisabbak a betegségre nézve (Zammit *et al.*, 2003), mely hatás nőbetegeknél kifejezettebb (Byrne *et al.*, 2003). Pre-, illetve perinatális fertőzések szintén hozzájárulhatnak a betegség későbbi kialakulásához: a terhesség második trimeszterében fellépő influenzafertőzés (Brown és Susser, 2002), rubeolafertőzés (Brown *et al.*, 2000), herpes simplex vírus (Buka *et al.*, 2001), illetve meningitis (Gattaz *et al.*, 2004). Továbbá a kannabisz használata képes kiváltani a szkizofrénia epizódjait (Weiser *et al.*, 2003).

Premorbid kockázat

Számos vizsgálati forma kimutatta, hogy azon betegek premorbid története, akiknél felnőttkorban kialakul a szkizofrénia, már kisgyerekkortól kezdve változatos fejlődésneurológiai elváltozásban bővelkedik a legkülönbözőbb területeket tekintve (Cannon *et al.*, 2002b).

Neurodevelopmentális elméletek

Három fő elképzelés uralkodik a neurodevelopmentális elméletek között, melyek az alábbiak:

1. A korai (pre-és perinatális) agyfejlődési (Jones és Cannon, 1998) modellek szerint a szülés előtt és szülés alatt bekövetkezett agyi deficit hatással van a későbbi normális fejlődési folyamatokra (Weinberger, 1987). Ez a megközelítés azonban nem magyarázza meg a szkizofrénia serdülőkor előtti igen ritka megjelenését.
2. A késői fejlődési modell (periadolescens fejlődési zavar) a serdülőkori kezdetet veszi alapul (Hafner *et al.*, 1993), mivel ebben az időszakban az agy „újraszerveződik”, jelentős változásokon keresztül (Feinberg, 1990).
3. A betegség által kiváltott progresszív neuroregresszív folyamatok modelljét (McGlashan és Fenton, 1993) erősíti, hogy számos beteg esetén állapotromlás figyelhető meg a szkizofrénia kialakulását követő néhány évben. Progresszív strukturális agyi elváltozások is jellemzőek (Thompson *et al.*, 2001), melynek egyik lehetséges mechanizmusa a neurokémiai szenzitizáció (Lieberman *et al.*, 1997). Emellett az a genetikai tényező is közrejátszik, miszerint a szkizofrén betegek fokozott dopaminerg érzékenység jellemző (Laurelle *et al.*, 1996).

A fenti elképzelések integrálhatóak, nem zárják ki egymást. Nagy valószínűséggel a korai elváltozások predispozíciók a későbbi developmentális deficitre nézve, illetve a betegség kialakulása utáni neuroregresszív folyamatokat tekintve (Keshavan, 1999).

Korai fejlődésbeli eltérések

Felnőttkorban szkizofrénia diagnózist kapott személyek már gyerekként eltérést mutattak társaikhoz képest különböző fejlődési területeken, például a fejlődési mérföldkövek elérése (Isohanni *et al.*, 2001), a kognitív funkciók (Gunnel *et al.*, 2002), a neurológiai és motoros fejlődés (Cannon *et al.*, 2002b; Leask *et al.*, 2002), a szociális és pszichológiai készségek

(Malmberg *et al.*, 1998) területén. Cannon eredményei szerint a szkizofrén betegek korai életéveikben lassabb fejlődést mutattak a kognitív, nyelvi és neuromotoros funkciókat tekintve, illetve beilleszkedési – és affektus zavarok jellemezték őket. Minor testi anomáliák (fej, száj, fülek, szemek, végtagok enyhe szerkezeti elváltozásai) szintén gyakoribbak szkizofrén betegeknél és elsőfokú rokonaiknál, mint egészséges populációban (Schiffman *et al.*, 2002). Valószínűsíthetően a minor anomáliák az abnormalis idegfejlődés külső jelei. Egyre nyilvánvalóbbá válik, hogy a környezeti tényezők (mint a szülési komplikációk) a genetikai faktorokkal interakcióban hatnak a betegség kialakulására.

Egy vizsgálat házivideók megfigyelése alapján abnormalis felső végtagi mozgásokat fedezett fel preszkizofrén gyerekeknél (Walker *et al.*, 1994). Egy brit kutatásban a beszéd, -és mozgásfejlődés megkésetttségét találták. A motoros készségek fejlődését tekintve 2 éves kor alatt voltak nyilvánvalóak az eltérések, 2 és 15 év között pedig a nyelvi fejlődésbeli elváltozások váltak jellemzővé (Jones *et al.*, 1994). Retrospektív és klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a beszéd-és nyelvi zavarok egyre gyakoribbá válnak, súlyosbodnak, minél fiatalabb korban alakul ki a betegség (Hollis, 1995). Továbbá a motoros abnormalitások a szkizofrénia vonásfüggő jegyei, mivel gyógyszermentes betegeknél és egészséges elsőfokú rokonaiknál egyaránt kimutathatóak (McCreadie *et al.*, 2002; McCreadie *et al.*, 2003).

Szociális és kognitív fejlődés

Szegényes társas kapcsolatok, szociális izoláció és szociális szorongás a nemeket tekintve a fiúknál bomlasztó viselkedés, lányoknál visszahúzódás. Az általános kognitív képesség 7 és 17 éves kor között a preszkizofrén gyerekeknél alacsonyabb az egészséges kortársakhoz viszonyítva, akár hivatalos tesztekkel mérve, akár az iskolai teljesítményt tekintve (Fuller *et al.*, 2002).

Premorbid pszichopatológia

Cannon és mtsai (2002a) szerint azokat a betegeket, akik 11 éves korban erős pszichotikus tünetekről számoltak be, szignifikáns elmaradások jellemezték a motoros és nyelvi fejlődés területén, illetve intelligenciahányados tekintetében. A premorbid károsodás foka összefüggött a szkizofrénia súlyosságával.

A betegség felbukkanása és lefolyása

A szkizofrénia felbukkanását sokféleség jellemzi. Lehetséges korai, hirtelen kezdet, vagy későbbi, lassabb lefolyású (Ciompi, 1980). A negatív tünetek jóval korábban jelennek meg a pozitív tünetekhez képest, utóbbiak pedig időben közelebb vannak a kórházi kezeléshez, mivel a pozitív tünetek kevésbé elfogadottak a környezet részéről. A betegség lefolyását tekintve is nagy eltérések vannak. Egyes betegeknél a relapszus és remissziós időszakok sűrűn váltakoznak. Mások viszonylag stabilan rossz állapotban vannak folyamatosan. Megint másoknál hosszabb remissziós időszakok kevés visszaeséssel, viszonylag jó prognózissal.

A betegség kimenetele

A szkizofrénia lefolyása függ a szociális körülményektől (Agerbo *et al.*, 2004). A betegek gyakran egyedülállóak az első akut schub idején és a legtöbb esetben ez később is így marad, ami leginkább férfiakra jellemző a nőkhöz képesti korábbi betegségkezdet miatt. A munkaképesség romlása pedig rossz anyagi helyzetet okoz, és nem fordítva.

A szkizofrénia hosszútávú lefutását általában különböző epizódok jellemzik, az időszakos visszaesések (relapszusok) és javulások (remissziók). A betegség súlyosbodása során a szkizofrén betegek főként jellegzetes pszichotikus tüneteket mutatnak, míg enyhülése során főleg mérsékeltebb és túlnyomóan negatív tünetek jellemzik. Az állapot elnevezése inkább „remisszió”, mint „felépülés”, mert ez a név sokkal inkább illeszkedik a szkizofrénia fogalmába a betegség krónikus voltának köszönhetően. Míg a remissziók csupán sajnos időben behatárolt periódusok a szkizofrénia lefolyásában, ezzel szemben a felépülés a betegségből való teljes kigyógyulást jelentené (Davidson *et al.*, 2003). Mindemellett természetesen tüneti remisszióban lenni nem jelenti azt, hogy a betegek teljesen jól vannak, mivel az enyhébb maradványtünetek negatív hatással lehetnek a működésükre (Lambert *et al.*, 2010).

3. A kogníció

A kogníció, mint pszichológiai fogalom, alapvetően megismerést jelent, mindenféle információ megszerzésének és feldolgozásának a folyamatát. Az idők folyamán azonban az emberi gondolkodás egészét felölelő gyűjtőfogalommá bővült. Számos vizsgálódási terület van, melyekkel összefoglaló néven a kognitív tudományok foglalkoznak. A kognitív pszichológia azt kutatja, hogy az ember milyen reprezentációkat alkot a világról, azt hogyan képezi le. A kognitív idegtudomány ennek biológiai (agyi) hátterével foglalkozik. A neuropszichológia az agy különböző területeihez kapcsolódóan vizsgálja a mentális funkciókat, míg a pszicholingvisztika a nyelv megértésének, megtanulásának és használatának a kérdéseivel foglalkozik. Az agyi képalkotó eljárások lehetővé tették morfológiai szempontból a funkciók minél pontosabb beazonosítását, így a kogníción belül egyre több terület került megkülönböztetésre. Jelen dolgozat a szkizofrén betegek kognitív képességein belül szociális-és neurokognitív képességeikkel foglalkozik részletesebben.

3.1. A szociális kogníció

A szociális kogníció magába foglal minden olyan szociális és érzelmi készséget, melyek a sikeres személyközi interakciókhoz elengedhetetlenek (Veltro *et al.*, 2011). Lehetővé teszi számunkra az interperszonális világ megértését, továbbá az abban való sikeres részvételt. A tudatelmélet (Theory of Mind, ToM), vagy mentalizációs képesség, az érzelemfelismerés és az attribúciós stílus a szociális kogníció három fő eleme (Penn *et al.*, 2008), melyek mind sérülnek szkizofréniában. A szociális kogníció zavara és kapcsolata a deficitális szociális működőképességgel bizonyított tény szkizofréniában (Penn *et al.*, 1997). A szociális kogníció egy lehetséges mediátor a neurokogníció és a szociális funkcionálás között (Vauth *et al.*, 2004).

3.1.1. A mentalizáció alapfogalmai

A mentalizációs készség által képesek vagyunk mentális állapotokat tulajdonítani önmagunknak és másoknak (Premack és Woodruff, 1978), ezáltal felismerjük a különböző mentális állapotokat és másoknak szándékot, vágyat, érzelmeket és vélekedést tulajdonítunk. A téves hiedelmek, szándékok, utalások, ironia, „elszólások” és metaforák felismerését teszi lehetővé (Penn *et al.*, 2008). Lényege, hogy az interakciók során az egyik ember tudata tartalmazza a másik emberét. Mentalizálás akkor zajlik, amikor tudatában vagyunk egyrészt saját magunk, másrészt a többi ember mentális állapotainak – többek közt, amikor az

érzelmeiről gondolkodunk. A mentalizálás során képzeletünkben célirányos mentális állapotokhoz kapcsolva értelmezzük, vagy magyarázzuk a viselkedést. Azt az emberi aktivitást hivatott jelölni, melynek segítségével a viselkedést mentális állapotokhoz (gondolatok, érzések) kötve fogjuk fel. Egyes szerzők (Allen *et al.*, 2011) különbséget tesznek a tudatelmélet és a mentalizáció között, miszerint a tudatelméletet célzó kutatások a mentalizációs készség fejlődésének kognitív aspektusára fókuszálnak, másrészt elsősorban mások értelmezésével foglalkoznak, háttérbe szorítva a saját mentális állapotok észlelésének kérdéskörét, végül a tudatelméletre inkább mint a mentalizációs működés termékére tekintenek. Ezzel szemben a mentalizáció egy tágabb fogalom, érzelmi és kognitív vonatkozásokkal.

A mentalizáció fogalma igen tág mentális területet foglal magába. A mentalizáció különböző aspektusai (Allen *et al.*, 2011):

- A kifejeződés szintje szerint lehet explicit vagy implicit mentalizáció. Legtöbbször implicit módon használjuk a mentalizációt, automatikusan és nem reflektáltan. Ez a képesség nélkülözhetetlen a nonverbális érzelmi kommunikációban való megfelelő részvételhez. Az explicit mentalizáció szimbolikus, tudatos, reflektív, ezáltal kontrollált folyamat, segítségével vagyunk képesek narratívákat létrehozni. Nincs a kettő közt éles határvonal, a mentalizálás során folyamatosan váltunk a kétféle folyamat között. Az explicit folyamatok abban is segítségünkre vannak, hogy az implicit területekre irányuljon a figyelmünk.
- A tárgya szerint lehet magunkkal vagy másokkal kapcsolatos a mentalizáció. Ennek kiindulópontja az a feltevés, hogy mindenki elmeműködése alapvetően hasonló, melynek alapja, hogy mentális fejlődésünket személyközi interakciók határozzák meg. A szociális környezethez való alkalmazkodáshoz szükséges, hogy tudatában legyünk magunknak és másoknak is.
- A különböző időkeretben működő mentalizáció vonatkozhat a múltra, a jelenre és a jövőre. A múltbeli mentális állapotok újraértelmezése, új jelentéssel való felruházása pozitív eredményekkel jár, ezáltal újraértékeljük a tapasztalatainkat. Legtöbbször a mentalizáció a jelenre vonatkozik, az aktuális mentális állapotokra. A jövőre vonatkozó mentalizáció anticipációk sora, szintén hasznos, bár erre vonatkozó

készségünk korlátozott még abban az esetben is, ha saját mentális állapotaink elővételezéséről van szó.

- A mentalizáció hatóköre szerint lehet szűkebb, vagy tágabb. A legszűkebb értelemben vett mentalizáció az, amikor egy adott pillanatban megélt mentális állapotra koncentrálnunk, azonban ennek tágításával felfedhetjük az aktuális állapotok önéletrajzi (intraperszonális és interperszonális) hátterét.

3.1.2. A mentalizációs képesség kialakulása Herold (2004) alapján:

1) Mentális reprezentáció

A mentalizáció kifejlődése a korai évek során zajlik le az évek alatt fokozatosan. A születés utáni első időszakban a szelf, mint fizikai ágens létezik, ahol a test egy mindentől elkülönülő és dinamikus teremtmény, ami képes fizikai változást előidézni a környezetben. Ezután jön létre a szelf szociális ágens formája, ami a születéstől a csecsemő és elsődleges gondviselője (anya) között zajló interakciókat tartalmazza. A gondozó és csecsemő a születéstől kezdve egy közös érzelmi-kommunikációs rendszer része, mely során a gondozó létfontosságú szerepe a csecsemő érzelemregulációjában elengedhetetlen. A gondozó érzelmetükröző interakciói a csecsemő részére érzékenyítő és reprezentációépítő funkciót biztosítanak, ezzel elősegítve az én (csecsemő) szubjektív mentális állapotainak a felismerését, későbbi címkézését. A szelf, mint teleológiai ágens kialakulását a 9 hónapos kor körül megjelenő célirányos cselekvések teszik lehetővé. Ezt az időszakot a célok és az azok eléréséhez szükséges eszközök differenciálása jellemzi. Különböző helyzetekben a gyerekek módosítják cselekvéseiket, képesek kiválasztani a legmegfelelőbb eszközt akció – repertoárukból. A második életév során fejlődik ki a szelf intencionális ágens része, melyet az előzetes szándékok tulajdonítására való képesség jellemez. Előzetes információk alapján intenciókat tulajdonítanak másoknak, mentalizálják a célorientált hozzáállást (Gergely *et al.*, 1995). Rájönnek, hogy a célirányos akciókat különböző szándékokkal bíró mentális állapotok okozzák, melyek a világról szóló reprezentációkat és oksági kapcsolatokat tartalmazzák. Ezzel párhuzamosan kialakul számos kognitív képesség, de mentális állapotaikat nem tudják megkülönböztetni a külső valóságtól (Allen *et al.*, 2011). A szelf, mint reprezentációs ágens 4-5 éves kor körül alakul ki. Itt a viselkedés oka elszakad a valóságtól, annak mentális reprezentációjához kapcsolódik. A

viselkedés megértését az elme reprezentációs megértése váltja fel. A mintha játékok megjelenése mutatja a reprezentációk leválását a valóságról, így alakulnak ki a metarepresentációk. Ez vezet az autobiografikus emlékezet kialakulásához, mivel ekkorra a gyerekek már képesek egyszerre többféle, a világról alkotott reprezentációk fejben tartására. Ezáltal oksági kapcsolatokat állítanak fel a szelf előzetes tapasztalatai között, így integrálják a korábban egymástól független állapotok emlékeit egy koherens autobiografikus szelf-representációvá (Gergely, 2003).

2) Érzelemszabályozás

Az élet első hónapjaiban a tökéletesen kontingens válasz-inger párokra irányul a figyelem (Bahrick és Watson, 1985), ennek segítségével a csecsemő elhelyezi testi önmagát a fizikai világban. A harmadik hónap után az enyhén aszikron helyzetek iránt kezd érdeklődni. A saját tettei helyett az érzelmekkel reagáló szociális környezetre kezd figyelni. A majdnem teljesen kontingens szociális válaszok segítségével képes lesz elhelyezni mentális önmagát a szociális környezetben. Az affektus reprezentációk a baba és a gondozó közötti korai tükröző interakciókból származnak. Jelzett tükrözés, az érzelem jelölt, ami tudatja, hogy a másik állapotáról van szó. A jelölt érzelem egy eltúlzott, lelassított, vagy részleges kifejezése az érzelemnek, kevert érzelmek kifejezéséből állhat, jellemzi valamilyen viselkedési jegy (Gergely, 2007). Az esetleges hibák a tükrözés során a jelöletlenség, illetve a nem kontingens válasz.

3) Közös figyelem

Már az első hónapokban észreveszi a csecsemő, ha rá figyelnek, erre különbözőképpen reagál, továbbá magára irányítja mások figyelmét. 8 hónaposan képes felhívni a figyelmet a szelf bizonyos aspektusaira. 9 hónaposan képes felhívni mások figyelmét arra a tárgyra, ami a kezében van. 10 hónaposan már pusztán rámutatással képes felhívni a másik figyelmét egy távolabbi tárgyra. Ez a 9 hónapos szociokognitív forradalom (Tomasello, 1999). Így szerez tapasztalatot, milyen a figyelem tárgyának lenni, kialakulnak a triadikus szelf-másik-tárgy reprezentációk. Ismeretszerző funkciója van a társas referálás révén.

4) Nyelv

A mentalizáció és a nyelv egymást segítve alakulnak ki. Ha megtalálja az érzelmeit leíró szavakat, azáltal gazdagítja érzelmi eszköztárát.

5) Pedagógiai interakciók

A kontingens válaszok a gondozó részéről elengedhetetlenek az implicit tanításhoz. A mentalizáció humánspecifikus adaptáció az ismeretek átadása céljából.

3.1.3. A mentalizáció különböző elméletei

Több elmélet napvilágot látott, de a leginkább elfogadott az alábbi négy elmélet: szimulációs hipotézis, a tudatelméleti modul hipotézis, a szociális konstruktivizmus és az elmélet-elmélet.

A szimulációs hipotézis (Goldman, 2006) szerint mások mentális állapotának megítélését és viselkedésük anticipálását a személlyel való képzeletbeli azonosulás teszi lehetővé. Eszerint mások viselkedésének előrejelzésében mindig a már meglévő saját élményekből származó korábbi reprezentációk a döntők. Ekkor azonban félő, hogy egocentrizmus válik a mentalizáció, mivel azt a saját mentális állapotok határozzák meg. A pontos szimulációhoz elengedhetetlen a kognitív erőfeszítés, ami lehetővé teszi saját nézőpontunk legátlását, ezek után lehetséges a másik szándékának helyes kikövetkeztetése, mely folyamatok eltérő idegrendszeri működésekhez köthetőek (Samson *et al.*, 2005). Ez a gátlás azonban csak olyan mértékben szükséges, amilyen mértékben különbözik a saját reprezentációnk a másiktól. A szimuláción belül létezik alacsony szintű (automatikus), ami automatikus tükrözési folyamatokat takar, illetve magas szintű (kontrollált), amikor az adott mentális állapot megjelenítéséről van szó.

A tudatelméleti modell azt állítja, hogy az agy alrendszerekből áll, melyek egymástól elkülönülve működnek. A tudatelmélet ezen modulok megnyilvánulásából fejlődik ki. Baron-Cohen (2005) hat modult nevez meg: (1) Intencionalitás Detektor, ami a mozgásingereket értelmezi a mentális állapotok kapcsán, (2) Szem-Irány Jelző, ami a tekintet irányultságát észleli, elemzi, (3) Megosztott-Figyelem Mechanizmus, ami triádikus viszonylatokat alkot, (4) Tudatelméleti Mechanizmus, ami a viselkedésből következtet különböző mentális állapotokra. Születéstől fogva létezik, ám a környezetnek nagy szerepe van a készség kioldásában és az érés elősegítésében. (5) Érzelmi Detektor, az affektusok észleléséhez, és (6) Empátiáért Felelős Rendszer, ami a mások érzelmi állapotaira adott reakciókat közvetíti.

A szociális-konstruktivizmus (Garfield *et al.*, 2001) szerint a mentalizáció a szociális és nyelvi fejlődés során alakul ki. Vannak veleszületett mechanizmusok a készség kialakulásában, de nem egy veleszületett moduláris képesség. Az elmélet szerint a mentalizáció megfelelő fejlődéséhez elengedhetetlen a személyközi interakciókban történő szocializáció, amihez a szükséges nyelvi készségek társulnak.

Az elmélet-elmélet feltételezése szerint a gyerekek már korán implicit elméletekkel bírnak, melyek önmaguk és mások mentális állapotaira vonatkoznak. Néhány év alatt alakul ki az elme valódi reprezentációs modellje (Perner *et al.*, 1987). A mentális fogalmak a társas közegben fejlődnek ki, velük összefüggő fogalmak hálózatában, mindehhez azonban szükségesek a csecsemő és gondozója közötti adekvát interakciók. A gyermek korai kötődési kapcsolatai meghatározóak.

3.1.4. Mentalizációs hibák (Allen *et al.*, 2011)

- 1) Nincs mentalizáció, amikor a személy nem akar vagy nem képes figyelni a mentális állapotokra. Bizonyos helyzetekben a pontos mentalizáció nem jár pozitív hozadékkal, amikor a másik fél fenyegető módon gondolkodik. Ezesetben a mentalizáció szüneteltetése egy bizonyos fokig adaptív viselkedés. A pontos mentalizáció akkor erősíti a személyközi kapcsolatot, amikor a másik fél pozitív intenciókkal gondolkodik, cselekszik. Ellenkező esetben a „motivált pontatlanság” elősegítheti a kapcsolat megővését.
- 2) Hibás vagy torzított a mentalizáció, amikor bizonyos patológiák torzítják a saját magunkkal, illetve a másikkal kapcsolatos percepciókat, attribúciókat. A helytelen mentalizáció másik formája, amikor a személy túl szenzitív módon figyel a mentális állapotokra, ami egy megterhelő folyamatos készenléti állapot.
- 3) Manipulációról beszélhetünk, ha a személy arra használja a mentalizációt, hogy ártson másoknak. Ez a fajta mentalizálás azonban részleges, mivel hiányzik belőle az empátia, az érzelmi tudás.

3.2. Szkizofrének mentalizációs képessége

Számos, a mentalizációval kapcsolatos tanulmányban a szkizofrén betegek hiányosságokat mutattak e képesség tekintetében összevetve egészséges, illetve más pszichiátriai betegségben szenvedő kontrollszemélyekkel (Brune, 2005; de Achával *et al.* 2010; Harrington *et al.*,

2005; Kelemen *et al.*, 2005; Shur *et al.*, 2008; Uhlhaas *et al.*, 2006). A vonás-, illetve állapotfüggőség szempontjából sok ellentmondásos eredmény született az eddigi szkizofrénia kutatásokból. A szakirodalomban ezen terminusokat használják annak kifejezésére, hogy egy jelenség állandó tünete a betegségnek, vagy az állapotban történő változás hatással van az adott jelenségre.

3.2.1. Mentalizáció vonás-, ill. állapotfüggő volta szkizofrének esetén

Számos korábbi vizsgálat nem talált tudatelméleti zavart remisszióban lévő betegeknél (Marjoram *et al.*, 2006; Pickup és Frith, 2001; Pousa *et al.*, 2008), amiből a mentalizáció állapotfüggő jellegére következtettek. Azonban más vizsgálatok remisszióban lévő betegeknél is mutattak ki mentalizációs deficitet (Herold *et al.*, 2002; Sprong *et al.*, 2007), illetve további kutatások eredményei támasztják alá a mentalizációs deficit vonásjellegű voltát. Ezek azt találták, hogy betegek egészséges testvérei és 'elsőfokú' rokonai rosszabbul teljesítettek tudatelméleti teszteken 'nem-rokon' egészséges kontrollokhoz képest (de Achával *et al.*, 2010; Irani *et al.*, 2006; Wykes *et al.*, 2001), de mégis jobban teljesítettek a betegekhez viszonyítva (Janssen *et al.*, 2003).

3.2.2. Szkizofrének mentalizációs képességének longitudinális vizsgálatai

Csak néhány kutatás vizsgálta a szkizofrének mentalizációs képességét utánkövetéses formában. Egy nem túl régi tanulmány szerint időben viszonylag stabil a betegeket jellemző mentalizációs deficit (Horan *et al.*, 2012). Hasonló eredményre jutottak Lysaker és mtsai. (2011). Ezek a longitudinális vizsgálatok a mentalizációt hosszabb (6-12 hónap) perióduson keresztül mérték, és a vizsgálati személyek klinikailag viszonylag stabil állapotban voltak minden tesztelés alkalmával. Egy korai vizsgálat mérte a mentalizációs képességet relapszusban és remisszióban egyaránt ugyanazon betegeken, ahol jobb mentalizációs működésre figyeltek fel remisszióban (Drury *et al.*, 1998). Bár a betegcsoport létszáma viszonylag alacsony volt e kutatásban (n=12), ami további alátámasztást igényelt. Egy újabb vizsgálat, már nagyobb mintán (n=41) szintén longitudinális formában mérte a szociális kogníció időbeli stabilitását, ahol egy 5 éves periódusú utánkövetés végeztével eredményeik a szociális kogníció vonás jellegét támasztották alá szkizofrén betegek esetén (McCleery *et al.*, 2016). Azonban az utóbbi kutatásban minden résztvevő klinikailag stabil állapotban volt mindkét felmérés idején, lévén ambuláns betegekről volt szó.

3.2.3. Szkizofrének mentalizációs képességének vizsgálatai RMET-tel

Fontos tényező a szakirodalmi adatok boncolgatásánál számításba venni a mentalizáció mérésére használt tesztek természetét. A képesség vonásfüggőségét alátámasztó tanulmányok módszertanukban mind verbális feladatokat alkalmaztak a mentalizáció tesztelésére (Herold *et al.*, 2002; Janssen *et al.*, 2003). Azonban az olyan vizsgálatok, melyek nonverbális vagy vizuális mérőmódszereket (pl. RMET) alkalmaztak, nem találtak mentalizációs különbséget klinikailag stabil állapotú szkizofrének, illetve más pszichiátriai betegek és egészséges kontrollszemélyek közt (Brune, 2003; Kelemen *et al.*, 2004). Továbbá a relapszusban lévő betegek rosszabbul teljesítettek remisszióban lévő társaikhoz képest, illetve a kontrollcsoport tagjaihoz képest (Pousa *et al.*, 2008), ami a szkizofrénia mentalizációs deficitjének állapotfüggő voltát erősíti.

3.3. Érzelemfelismerés

Az érzelemfelismerés egy komplex folyamat, sokféle agyi terület együttes és összehangolt működésével (Marwick és Hall, 2008). Elkülönült funkcionális részek felelősek az érzelem felismerésért, az ismerős, illetve ismeretlen arcok felismeréséért. Ezek a komponensek egymástól függetlenek. Ezt a feltevést egészséges résztvevőkkel végzett vizsgálatok támasztják alá (Martin *et al.*, 2005). Az érzelmek a szervezet működésének különböző alrendszerében való változások összessége. Az érzelmek különböző komponensei:

- korai események
- értékelés
- érzelmi élmény
- fiziológiai változások
- motivációs állapotbeli változások
- kifejezés és viselkedés
- kognitív működés és hiedelmek változásai
- szabályozó folyamatok

A korai érzelmek azok a külső vagy belső események (cselekvések vagy gondolatok), melyek érzelmek kialakulásához vezetnek, illetve megelőzik azokat. A korai érzelm fogalma szorosan összefügg az érzelmi értékelés fogalmával. Egy érzelmi esemény értékelése az esemény érzelmi tulajdonságainak az egyén saját jóllétére vonatkozó észlelése és szubjektív értékelése (Trémeau, 2006). Az érzelmek a számunkra fontos helyzetekre adott értékelő reakciók.

3.3.1. Az érzelemfelismerés különböző elméletei

Az érzelmi epizódokat változó mértékben érezzük és ismerjük fel. Az érzelmi élmények mindig valamiről szólnak. Az érzelmek csak potenciálisan adaptívak attól függően, hogy mennyire tudjuk mentalizálással elaborálni és szabályozni őket (Parrott, 2002). Az érzelmek mentalizálása, vagyis a mentalizált affektivitás három eleme:

- az érzelmek felismerése, az alapérzelmek verbális megnevezése, amiből következik a jelentéstulajdonítás, avagy a mentális elaboráció, mely során értelemmel ruházzuk fel az érzelmeket
- az érzelmek modulálása, vagyis az érzelmi állapotok enyhe megváltoztatása egyrészt a túl intenzív érzelmi reakciók enyhítése céljából, másrészt az érzelmi állapot fenntartása vagy fokozása céljából
- az érzelmek kifejezése

3.3.2. Szkizofrének érzelemfelismerő képességei

Szkizofréniában az érzelmek három területét vizsgálták behatóan: az érzelemkifejezést, az érzelmek megtapasztalását és az érzelemfelismerést. Az érzelemfelismerési kísérletek egy külső inger érzelmi valenciájának a tudatos felismerését, észlelését vizsgálták. Az érzelmek közül az undor felismerése gyengébb, a boldogság felismerése nem könnyű, míg a düh, érdeklődés és unalom „magasan”, könnyen felismerhetőek (Scherer, 1981). Az elmúlt 30 évben figyelemreméltó számú tanulmány talált gyenge érzelemfelismerő képességet szkizofrén betegeknél (Kohler *et al.*, 2010). Gyógyszermentes betegek alacsonyabb pontszámot értek el az egészséges kontrollcsoportéhoz képest az érzelemfelismerési,- és megkülönböztetési teszteken (Kerr és Neale, 1993). Más kutatások a teljesítmény és az antipszichotikumok dózisa közötti korrelációt vizsgálták, de egyik sem talált szignifikáns

összefüggést a kettő között (Gaebel és Wolwer, 1992). A szkizofrén betegeket csökkent érzelemlismerő képesség jellemzi egészséges kontrollszemélyekhez képest (Kohler és Brennan, 2004), ám néhány vizsgálat mégsem talált különbséget a betegek és egészséges kontrollok közt érzelemlismerő készségeiket tekintve (Gur *et al.*, 2002). Némelyek szerint a betegek remisszióban jobb érzelemlismerő képességeket mutatnak, mint relapszusban (Penn *et al.*, 2008), míg mások arra az eredményre jutottak, hogy a szkizofréniát időben stabil érzelemlismerő képesség jellemzi (Bediou *et al.*, 2007). Az érzelemlismerő képesség hiányosságai már a betegség korai szakaszában jelentkeznek, melyek rosszabbodnak a betegség kifejlődésével (Kucharska-Pietura *et al.*, 2005), továbbá gyengébb szociális funkcionálást jósolnak (Brekke *et al.*, 2007). Keresztmetszeti vizsgálatok eredménye alapján már a betegség felbukkanásakor meglévő érzelemlismerési zavarokról számoltak be, melyek a betegség során végig stabilan fennmaradtak (Pinkham *et al.*, 2007; Green *et al.*, 2012). Továbbá szkizofrén betegek testvéreinél az érzelmi tartalmú ingerek abnormális vizuális letapogatását találták jellemzőnek (Loughland *et al.*, 2004), sőt egészséges testvérek jobban teljesítettek a betegeknél, de rosszabbul a kontrollszemélyekhez képest érzelemlismerő-, illetve megkülönböztető teszteken (Erol *et al.*, 2010), mely eredmények az érzelemlismerő deficit vonásjellegű természetének hipotézisét támogatják. Az egymásnak ellentmondónak tűnő eredmények azonban a szkizofrén betegek érzelemlismerő képességeinek időbeli fluktuációját sugallják (Maat *et al.*, 2015).

3.3.3. Szkizofrének érzelemlismerő képességének longitudinális vizsgálatai

Egy friss longitudinális vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy a szkizofrén betegek minden esetben gyengébben teljesítettek az egészséges kontrollszemélyekhez képest az érzelemlismerést mérő tesztben, továbbá a csoportok közötti összehasonlítás során az akut és kompenzált állapotokban eltérő teljesítményt nyújtottak. Tehát az érzelemlismerő képesség függ a tünetek súlyosságától, a betegség lefolyásától (Maat *et al.*, 2015). Kutatásuk hiánypótló abból a szempontból, hogy longitudinális keretek között vizsgálták a betegek érzelemlismerő képességeit, nagy betegmintán (n=521), három éves időintervallumot felölelve, különös tekintettel állapotukra. A betegeket különböző csoportokba osztották az első és a végső felméréskori állapotuk alapján: remisszióban a kezdő vizsgálat idején és szintén remisszióban az utánkövetéses periódus végén (RR), remisszióban kezdetben, majd relapszusban a végén (RN), relapszusban kezdetben és ugyancsak relapszusban a végén (NN), végül relapszusban kezdetben, majd remisszióban az utolsó vizsgálat idején (NR). Az

állapotfelmérésre a PANSS skálát használták, az érzelemfelismerés mérésére pedig a Degraded Facial Affect Recognition (DFAR) tesztet (van't Wout *et al.*, 2004), mely alapvetően nagyon hasonló a többi, ezen a területen használatos érzelemfelismerést mérő teszthez (Ventura *et al.*, 2013).

3.3.4. Szkizofrének érzelemfelismerő képességének vizsgálatai az Ekman 60 Faces Test-tel

A legtöbb kutatás az Ekman és Friesen-féle képeket használta fel és legtöbbször hat érzelmet vizsgáltak (düh, undor, félelem, boldogság, szomorúság és meglepettség) (Pictures of Facial Affect, 1976). A leggyakrabban használt eljárások két fajtája az érzelem azonosítás,- és megkülönböztetés. Az azonosító tesztben egy bemutatott arc kifejezés alapján kell az alanynak felismernie a kifejezett érzelmet. Egy megkülönböztető tesztben az alanynak két arc kifejezés esetén (egyidejű vagy késleltetett bemutatás) kell eldöntenie, hogy azonos vagy különböző érzelmeket fejeznek ki (Trémeau, 2006).

3.4. A neurokogníció

A kognitív idegtudomány célja a megismerési folyamatok neurobiológiai hátterének feltérképezése, a kognitív funkciók vizsgálata a különböző agyi területekkel való összefüggésben. Főbb vizsgálódási területei az emlékezet, munkamemória, figyelem, percepció, problémamegoldás, melyek a neurokogníció részei (Pléh *et al.*, 2003). A neurokognitív működések befolyásolják a mentalizációs folyamatokat is. Ideális esetben képesek vagyunk tudatos erőfeszítés nélkül a másik ember nézőpontjába belehelyezkedni, azonban a háttérben összetett mentális tevékenységek működnek (Barker és Givon 2005; Malle, 2005). Ilyenkor a munkamemóriában különböző nézőpontok között kell egyensúlyozni, az egocentrikus vagy sztereotíp nézőpont korlátozása mellett, mindez igénybe veszi a kognitív végrehajtó funkciókat. A figyelem kulcsfontosságú szerepet tölt be a mentalizációban, ennek hiányában nem tudnánk figyelni a mentális állapotokra. Ehhez azonban a figyelem erős kontrollja szükséges.

3.4.1. Szkizofrének neurokognitív képességei

Az utóbbi időkben a szkizofréniát egy olyan mentális betegségnek tekintjük, mely túlnyomórészt alapvető kognitív zavarokkal jellemezhető (Harvey, 2008). Számos tanulmány alapján kijelenthető, hogy a szkizofrén betegeket jellegzetes kognitív hiányosságok jellemzik, leginkább a figyelem/vigilancia, a verbális tanulás és memória, a vizuális tanulás és memória,

a következtetés és problémamegoldás, a feldolgozás sebessége és a munkamemória, vagyis az egzekutív funkciók területén (Ferencz *et al.*, 2005; Nuechterlein *et al.*, 2004).

- A vigilancia a figyelem fenntartásának képessége, melynek károsodása megnehezíti a különböző szociális helyzetek követését, így kihat a közösségi funkcionálásra (Green *et al.*, 2000).
- Szkizofrén betegek jelentős lemaradást mutatnak az információ bevézésében, tárolásában és felismerésében. Az új információ bevézése, tárolása és a korábban észlelt felismerése mind a verbális tanulási és emlékezeti funkció.
- A vizuális tanulás és memória mérésére kevesebb teszt szolgál, és viszonylag kevésbé károsodott funkció szkizofréniában a verbális memóriához képest (Heinrich és Zakzanis, 1998).
- A következtetés és problémamegoldási funkciókat leginkább a WCST-vel (Wisconsin Card Sorting Test) mérték, a betegek igen gyenge teljesítményt mutattak (Goldberg *et al.*, 1987), azonban ez a teszt a végrehajtó funkció mellett más kognitív funkciókat is mér (Keefe, 1995). A betegeknek mindenesetre a változásokhoz való alkalmazkodás is nehéz.
- A feldolgozás sebessége szintén sérült funkció szkizofréniában, ami befolyásolja a mindennapi aktivitást (Evans *et al.*, 2003) és a munkavégzésre való képességet (Gold *et al.*, 2002). a feladatok elvégzése nehézkessé válik, az interperszonális helyzetek feldolgozása szintén. Ide köthető a verbális gördülékenység zavara is, ami szintén rontja a társas funkciókat.
- A munkamemória a rövid távú memórián belül adott mennyiségű információ fenntartása bizonyos ideig, melynek sérülése a betegség kognitív zavarának egyik kulcstényezője (Silver *et al.*, 2003), ami korrelál más kognitív funkciók deficitese működésével (figyelem, memória, tervezés) (Keefe, 2001).

Kognitív teljesítményük konzisztensen gyengébb egészséges személyekhez képest bizonyos neurokognitív funkciókat mérő teszteken (Yun *et al.*, 2011), és ez a deficit kapcsolatban áll a betegek szociális funkcionálásával (Ventura *et al.*, 2010).

3.4.2. Szkizofrének neurokogníciójának vizsgálatai

A szakirodalomban ellentmondásos eredmények vannak, mivel számos vizsgálatban a remisszióban lévő betegek funkcionális zavart mutattak az egészséges kontrollszemélyekhez

képest az egzekutív működésben (Joyce *et al.*, 2002; Rund *et al.*, 2004; Helldin *et al.*, 2006; Brissos *et al.*, 2011; Stratta és Rossi, 2013). Ezen felül egy másik kutatás csak gyenge korrelációt talált a javuló tünetek és a kognitív diszfunkciók változásai között (Szőke *et al.*, 2008). Ezek a tanulmányok keresztmetszeti vizsgálatokon alapultak. Számos longitudinális vizsgálat arra a következtetésre jutott, hogy a szkizofrén betegek neurokognitív teljesítménye érzékelhetően stabil a klinikai állapottól függetlenül (Keefe *et al.*, 2007; Keefe és Fenton, 2007). Ráadásul, Heaton és mtsai. (2001) a kognitív deficitet a betegség vonásszerű jellemzőinek találták.

Továbbá korábban nem számoltak be szignifikáns különbségekről szkizoaffektív betegek neurokognitív teljesítménye kapcsán relapszus és remisszió között, ami ugyancsak vonásszerű természetére utal (Madre *et al.*, 2014). Egy másik tanulmányban bipoláris betegek szintén gyengébb neurokognitív teljesítményt mutattak klinikai állapotuktól függetlenül. Mivel ez egy keresztmetszeti vizsgálat volt, egy hosszmetzeti kutatás segíthetne tanulmányozni a kognitív zavarok jellegzetességeinek vonás-, vagy állapotfüggő voltát bipoláris zavarban (Martínez *et al.*, 2004).

Korábbi longitudinális vizsgálatok szerint az antipszichotikus kezelés csupán mérsékelt hatással van a betegek kognitív képességeire (Hill *et al.*, 2010; Censits *et al.*, 1997); tehát a szkizofrén betegek kognitív hiányosságai nagyban függetlenek az antipszichotikus kezeléstől (Keefe, 2008), és jelen vannak a betegség minden stádiumában – a prodrómális, a relapszus és remissziós fázisban (Green *et al.*, 2004). Mindemellett Knowles és mtsai. (2010) egy meta-análízisben arra a következtetésre jutottak, hogy az antipszichotikus kezelés hatással volt a feldolgozási sebesség károsodásra, míg más kognitív területekre nem.

3.4.3. Szkizofrének neurokogníciójának vizsgálata CANTAB-bal

A CANTAB egy 13 feladatból álló számítógépes neuropszichológiai tesztbattéria, melyről bővebben lesz szó az alkalmazott vizsgálati eszközökön belül. A teszt sorozat számos feladata alkalmas a szkizofrén betegek kognitív zavarainak kimutatására, melyek a munkamemóriát, a vizuális és térbeli emlékezetet, az egzekutív funkciókat, a fenntartott figyelmet, az információfeldolgozást, a formafelismerést és az új információ tanulására való képesség zavarát méri (Hutton *et al.*, 1998; Prouteau *et al.*, 2004; Tyson *et al.*, 2004). Egy nyelvfüggetlen neurokognitív tesztcsomag, ami alkalmas a speciális kognitív alfunkciók mérésére.

4. Célkitűzések

A kogníció tág irodalma külön funkciókként tekint a szociális-és neurokognícióra, kérdéses azonban, hogy működésüket tekintve mennyire válnak el egymástól. Ennek kapcsán, illetve a szakirodalomban megjelent ellentmondásos eredmények a kognitív képességek vonás-, illetve állapotfüggő voltát illetően megfogalmazódott a kérdés, hogy a fentebb említett hiányosságok szkizofréniában vonásszerűek (mindig is jelen voltak életük során), vagy állapotszerűek (a relapszus hatására jelentek meg, illetve a betegek aktuális állapotától függ meglétük, súlyosságuk), továbbá van-e eltérés a két terület között ebből a szempontból.

A szakirodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy a tünet súlyosság változása eltérő hatással van a vizsgált területekre, vagyis a neurokognitív működést kevésbé befolyásolja, a szociális kognícióra azonban mindenképpen hatással van. Hipotézisünk, hogy a szociális kogníció, mint magasan szervezett, összetett kognitív funkció változása szorosabban kapcsolódik a klinikai tünetek változásához (jellemzően állapotfüggő), mint az elemibb neurokognitív funkciók (jellemzően inkább vonásfüggő).

Kérdéses, hogy azon belül a mentalizáció, vagy az érzelemfelismerés érzékenyebb az állapotban bekövetkező változásra. A mentalizáció, mint komplexebb funkció várhatóan jelentősebb mértékben fluktuál az állapottal. Emellett vonásszerű komponensek meglétét feltételezünk a vizsgált funkciók mindegyikénél, ami a szkizofréniában krónikus voltából következethető.

Mindezeket alapul véve a következőket céloztuk meg vizsgálatunkban:

A szociális kogníció és a neurokogníció felmérése szkizofrén betegcsoportban szociális-és neurokognitív képességeket mérő adekvát tesztekkel (melyek hazai, illetve nemzetközi alkalmazása kevésbé elterjedt a már megszokott kognitív tesztekhez képest) betegségük eltérő fázisaiban: először akut állapotban (amikor a betegek túlnyomóan pozitív pszichotikus tüneteket mutatnak), majd kompenzált fázisban (klinikailag stabil állapotban). Ezáltal a mentalizációs, érzelemfelismerő, ill. neurokognitív képességeikben bekövetkező különböző állapotbeli sajátos változások felmérése válik lehetővé.

Szkizofrén betegek érzelemfelismerő és mentalizációs képességeinek felmérése RMET és Ekman 60 Faces teszttel akut, majd klinikailag stabil állapotban, a tesztek és a klinikai állapot változása közötti korreláció felfedése.

Szkizofrén betegek neurokognitív képességeinek felmérése CANTAB teszttel akut, majd klinikailag stabil állapotban, a kognitív funkció összefüggéseinek vizsgálata a klinikai tünetek változásával.

A szociális kogníció és neurokognitív képességek közötti összefüggés vizsgálata, továbbá a tünetsúlyosság változásának hatása ezen funkciókra.

A vonás-, és állapotfüggő jelleg meghatározása a szociális és neurokognitív funkciókban az alkalmazott tesztekkel.

5. Módszerek

5.1. A beteg kiválasztás kritériumai, a vizsgálat körülményei

A DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) kritériumainak megfelelő szkizofrén betegek vettek részt a vizsgálatunkban. A betegeket a DE OEC Pszichiátriai Tanszékének bennfekvő osztályairól toboroztuk, akik végig bent is tartózkodtak a tesztelés-újrateesztelés időszakában. A kizáró kritériumok az alábbiak voltak: az életút során felmerülő bármilyen súlyos szomatikus betegség, szer-, vagy alkoholfüggőség, major depresszió és szkizoaffektív zavar. A kutatástól független klinikusok állapították meg a diagnózisokat diagnosztikus interjú alapján, a DSM-IV I-es tengely zavarok Strukturált Klinikai Interjújának Klinikai verzióját (SCID-CV) (First *et al.*, 1997) alkalmazták. 34 fő paranoid szkizofrén, 5 fő reziduális, 1 fő dezorganizált, míg 3 fő nem differenciált szkizofrén diagnózist kapott. Egyik betegnek sem ez volt az első pszichotikus epizódja. A betegség átlagos hossza 15 év volt (SD=10.1, tartomány=1-39 év). A betegek gyógyszerelése az antipszichotikumok klórpromazin ekvivalenseknek (Woods, 2003) megfelelően, illetve a benzodiazepinek a diazepam ekvivalenseknek (Ashton, 2002) megfelelően került meghatározásra. Az antipszichotikum és a benzodiazepin dózisok nem változtak a két vizsgálat között ($p>0.9$). Az első mérés alkalmával 23 beteg szedett benzodiazepin származékot, a második mérésnél közülük csak egy hagyta el annak szedését. Az összes beteg antipszichotikus gyógyszeres kezelésben részesült mindkét mérés idején. A korban illesztett kontrollszemélyek egészséges emberek voltak korábbi pszichiátriai betegség történet vagy pszichotikus hozzátartozó nélkül (átlag életkor 37 ± 9 év). Egyik kontrollszemélynél sem fordult elő élete során szerhasználat (alkohol, THC, hallucinogének, kokain, ópium, inhalálók, metamfetaminok vagy más stimulálók), melyek lehetségesen befolyásolnák a teljesítményüket. Továbbá egyik kontrollszemély sem szedett antipszichotikumot vagy más pszichotróp gyógyszert, mint a benzodiazepinek, antidepresszánsok vagy hangulatstabilizálók. Minden résztvevő írásos beleegyezési nyilatkozatot tett, teljes körű tájékoztatást kaptak a kutatás céljáról, illetve a vizsgálat részleteiről. A vizsgálat az Orvos Világszövetség (WMA) Helsinkai Egyezményének – az embereken végzett kutatások etikai alapelveit összefoglaló kódex – megfelelően készült a DE OEC Tudományos Bizottság Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága engedélyével. Néhány adat a SCHIZOBANK – magyar szkizofrénia biobank – adatbázisból származik (pl. PANSS értékek, kor, nem, gyógyszerelés), mivel a betegeket a biobank feltöltése során teszteltük (Inczédy-Farkas *et al.*, 2010). 43 fő szkizofrén beteget

(átlagéletkoruk 39 ± 10 év) és 41 fő egészséges kontrollszemélyt vizsgáltunk. A kutatás a SCHIZO-8 Konzorcium vezetése mellett létrejött Magyar Szkizofrénia Biobank keretein belül valósult meg. A DE OEC Pszichiátriai Tanszékének pszichiátereiből, pszichiátriai szakápolókból álló munkacsoport koordinátora, illetve pszichológus tagja voltam.

5.2. Szűrővizsgálat: SCID-CV interjú

A diagnosztikai mérőeszközökkel szemben elengedhetetlen elvárás, hogy olyan információkat szolgáltatassanak a betegekről, melyek érvényesek, a felhasználóktól függetlenül megbízhatóak és klinikai szempontból hasznosak, a gyakorlatban és a kutatásban egyaránt felhasználhatóak. A strukturált klinikai interjút a DSM-IV I-es és II-es tengely zavarainak felmérésére fejlesztették ki (SCID-CV és SCID-II), érvényessége és megbízhatósága jól megalapozott (Drill *et al.*, 2016). Kutatásunkban a SCID-CV interjút használtuk (First *et al.*, 1997), mivel a szkizofrénia a DSM-IV I-es tengely zavarai közé tartozik. Az interjú kérdései specifikus diagnosztikus kritériumokra kérdeznek rá a betegektől, vagy a kutatásban résztvevőktől, miközben minden egyes diagnosztikus kritérium esetén elsősorban a kérdezett jóváhagyására bízta a választ. A kutatók a hetvenes évek óta folyamatosan fejlesztik, miközben a pszichiátriai kutatások arany sztenderdjévé vált a diagnosztikai értékelés megbízhatóságának növelésével, illetve a kevésbé megbízható diagnózisalkotás minimalizálásával.

5.3. Klinikai teszt: PANSS félig strukturált interjú

A tünetek súlyosságának mérésére a PANSS (Pozitív és Negatív Tünet együttes Skálát) (Kay *et al.*, 1987) egy erre vonatkozó tréning elvégzése után magam alkalmaztam, a kutatási mintába bekerült összes páciens állapotának felmérésében egyedül vettem a részt a reliabilitás erősítésének céljából. A PANSS egyes tételeit egytől hétig terjedő skálán értékeltem.

5.4. Alkalmazott vizsgálati eszközök

A mentalizációs képesség mérésére szolgáló RMET (Reading the Mind in the Eyes Test) és az érzelemfelismerő készséget mérő 'Ekman 60 Faces Test' számítógépes változata, a FEEST (Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests) került bemutatásra a betegek, illetve a kontrollszemélyek részére. A kétféle feladat sorrendje változatlan volt a vizsgálat egésze alatt.

5.4.1. Mentalizációs teszt: Reading the Mind In the Eyes Test (RMET)

Az RMET (vagy Szem-teszt) a mentalizációs képességek mérésére hivatott, a nonverbális mentalizációs tesztek közé tartozik. Az átdolgozott, rövidített változatát használtuk, ami 36 képből áll (Richell *et al.*, 2003) szemben az eredeti átdolgozott verzióval, ami 40 képet tartalmazott (Baron-Cohen *et al.*, 2001). A vizsgálati személyek (a későbbiekben: v.sz.) számára a szem régiójáról készült képek (36 db) kerülnek bemutatásra a képernyőn, pusztán ezen információ alapján kell a képen szereplő mentális állapotát megítélni. A képek különböző színészekről és színésznőkről készültek, férfiak és nők egyenlő arányban. Az egyes képek körül négy különböző mentális állapotot leíró melléknév (pl. játékos, vigasztaló) van, minden sarokban egy. Ezek közül csak egy írja le pontosan a szemek által kifejezett mentális állapotot, a többi szó elterelésként van benne, azonban a célszóval megegyező érzelmi töltettel bír. A szavakat a teszt írói (Baron-Cohen *et al.*, 2001) gyűjtötték össze. A résztvevőnek a négy szó közül kell kiválasztania azt az egyet, mely a legjobban kifejezi a képen látható személy aktuális érzelmi állapotát. A v.sz.-nek bele kell magát képzelnie a képen látható személy helyzetébe és tulajdonítani neki egy aktuális mentális állapotot. A helyes válaszok független szakértők megegyező válaszain alapulnak. Magyar kutatás eredményei szintén alátámasztják a szemek régiójának fontos szerepét az affektív feldolgozás folyamatában (Rózsa *et al.*, 2012). Az RMET-et használó újabb kutatások alátámasztották ezen mérőeszköz megbízhatóságát szkizofrének mentalizációs képességeinek mérésénél (Bora és Pantelis, 2013). Egy svéd kutatás elég jó megbízhatóságot mutatott ki az RMET gyermek verziójánál az újratesztelés kapcsán, továbbá nem találtak tanulási hatásokra utaló jeleket sem a teszt megismétlése esetén (Hallerback *et al.*, 2009). További tanulmány elfogadható újratesztelési megbízhatóságot talált a teszt felnőtt verzióját alkalmazva (Yildirim *et al.*, 2011), egy későbbi vizsgálat pedig a teszt-teszt stabilitást igazolta (Vellante *et al.*, 2013).

5.4.2. Számítógépes érzelemfelismerés teszt: Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Tests (FEEST)

A számítógépes program Ekman és Friesen által összeállított, arckifejezéseket megörökítő képek sorozatából áll (Ekman és Friesen, 1976), és tartalmazza az Ekman 60 Arc tesztet, melyet jelen vizsgálatunkban alkalmaztunk. A tesztben tíz színész (hat nő és négy férfi) szerepel a fotókon, arcukkal kifejezve a hat alapérzelem egyikét (düh, undor, félelem,

boldogság, szomorúság, meglepetés). Mindössze hatvan kép kerül bemutatásra random sorrendben, melyeken a fenti érzések egyike van megjelenítve. A résztvevők feladata összepárosítani a képen kifejeződő érzelmet a hat érzelmi címke egyikével, melyek a képernyő alján vannak felsorolva. Pszichometria tulajdonságait tekintve a magyar mintán végzett adaptálás során meggyőző megbízhatóságot mutatott, továbbá teszt-reteszt vizsgálattal időbeli stabilitása is megalapozott. Eredményeiket nemzetközi adatokkal összevetve a mérőeszköz kultúrafüggetlenségét támasztja alá (Rózsa *et al.*, 2012).

5.4.3. Számítógépes neurokognitív teszt: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)

13 feladatból álló számítógépes neuropszichológiai tesztsorozat, mely alkalmas a vizuális memória, a figyelem, a munka-memória és a tervező funkciók érzékeny mérésére. Adatbázisa 3000 kontroll személy vizsgálata alapján készült, melynek értékeit a nem, az életkor és az IQ-érték figyelembevételével számították ki. Az adatok magyar egészséges populációra történő validálásakor nem találtak szignifikáns eltérést a kognitív teljesítményben a tesztcsomag saját adatbázisához képest (Bartók *et al.*, 2001).

A CANTAB számos tesztje hasznosnak bizonyult a szkizofrén betegek kognitív zavarainak szemléltetésére, a munkamemóriát, a vizuális és térbeli memóriát, az egzekutív funkciókat, a fenntartott figyelmet, az információfeldolgozást, a szabályfelismerést és az új információk tanulási deficitjeit mérő feladatokkal (Hutton *et al.*, 1998; Prouteau *et al.*, 2004; Tyson *et al.*, 2004). Egy, a CANTAB használatára kiképzett asszisztens minden feladtnál közölte az instrukciókat. A v.sz-ek az asszisztens irányítása alatt, annak utasításai szerint haladtak végig a képernyőn megjelenő feladatokon. A tesztek gyakorlati leírása az alábbi webcímen található meg részletesen: (www.camcog.com, Cambridge Cognition).

Az első CANTAB teszt, a *Koordinált mozgás szűrése* (MOT, Motor Screening) annak bizonyítására szolgál, hogy a résztvevők rendelkeznek a teszt végrehajtásához szükséges fizikai és mentális képességekkel. A képernyőn megjelenő keresztet kell megérinteni a domináns kéz mutatóujjával. Amennyiben erre nem képes, a teszt nem folytatódik.

Vizsgálatunkban a szkizofrén betegek és egészséges kontrollszemélyek neurokognitív működéseit a CANTAB hat altesztjével vizsgáltuk, ami épp megfelelő hosszúságú volt a betegek számára ahhoz, hogy végig teljesítsék. A tesztek szelekciója egy, az

Intézményünkben végzett korábbi kutatás alapján történt, mely szerint a főként negatív tüneteket mutató prepszichotikus és szkizofrén betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek ezekben a feladatokban az egészséges kontrollokhoz képest (Bartók *et al.*, 2005). Emiatt a jelen vizsgálat ezekre a területekre fókuszált. A résztvevők a következő tesztekkel találkoztak az alábbi sorrendben, miután sikeresen megoldották az első (MOT) szűrőfeladatot:

1. *Párosított Asszociációs Tanulás* (PAL, Paired Associate Learning): Az új információ tanulásának vizsgálata során mind az ingerre, mind annak térbeli elhelyezkedésére emlékezni kell. A képernyő szélein hat fehér négyzet véletlenszerűen megnyílik és az egyikben egy absztrakt minta helyezkedik el. Később a minta megjelenik a képernyő közepén és a vizsgált személynek azt a négyzetet kell megérintenie, amelyik alatt korábban a minta megjelent. Később egyre több négyzet alatt lesz valamilyen ábra és azt a fehér négyzetet kell majd kiválasztania, amelyik alatt az a minta volt látható. A PAL alteszt új vizuális inger tanulását, illetve a képernyőn való helymeghatározását követeli meg a résztvevőktől.

2. *Térbeli Felismerő Emlékezet* (SRM, Spatial Recognition Memory): A vizuális térbeli emlékezetet vizsgáló kettős választásos teszt. Az első sorozatban öt fehér négyzet jelenik meg rövid időre a képernyőn. A következőben kettő, és azt kell megérintenie a képernyőn, amelyik olyan helyen van, ahol az első sorozatban is megjelent fehér négyzet. Az SRM alteszt felméri a vizuális inger elhelyezkedésére való emlékezés képességét. Mindkét teszt a vizuális emlékezet mérésére hivatott.

3. *Gyors Vizuális Információ Feldolgozás* (RVP, Rapid Visual Information Processing): A fenntartott figyelem vizsgálatára szolgál, a folyamatos vizuális információ feldolgozási teljesítményt méri, mely során 3 számjegyből álló számsort kell megjegyezni, felismerni és kézi kapcsolóval jelezni, amikor megjelenik a megjegyzett számsor.

4. *Cambridge-i Harisnyák* (SOC, Stockings of Cambridge): A „Tower of London” tesztrel analóg vizsgálat a térbeli problémamegoldó és tervező készség megítélésére alkalmas (Sweeney *et al.*, 2000). Ez a teszt alkalmas az egzekutív funkciók vizsgálatára.

5. *Térbeli Munka-memória* (SWM, Spatial Working Memory): A vizsgált személynek azt a képességét vizsgálja, hogyan tudja emlékezetében tartani a térbeli információkat, és ezeket az adatokat hogyan tudja felhasználni a munka-memóriában, emellett a v.sz. által használt „kereső” stratégiát is felfedi. Rá kell mutatnia véletlenszerűen a képernyőn látható dobozokra, melyek közül az egyik alatt van egy kék „tégla”. Meg kell jegyeznie, melyik alatt volt a kék „tégla”, mert az újabb sorozatokban ott már nem lesz. Minden sorozatban meg kell keresnie a

kék „téglat”. Ez utóbbi két teszt (SWM, SOC) a munkamemóriát és a tervező-szervező készségeket méri (Égerházi, 2007).

5.5. A vizsgálati minta jellemzői: demográfiai, klinikai jellemzők

A beválogatott betegek az első vizsgálat során a betegség akut fázisában voltak. A PANSS alábbi itemein a tünetsúlyosság mértéke ≥ 4 („közepes” vagy súlyosabb): a) téveszmék; b) szokatlan gondolatok; c) hallucinációk; d) eltompult érzések; e) passzív/apatikus szociális visszahúzódás. A betegeket kétszer vizsgáltuk – először akut fázisban (amint képesekké váltak az együttműködésre, átlagosan 4 nappal a bekerülésük után), másodjára pedig klinikailag stabil állapotban. A klinikailag stabil állapotot a beteg kezelőorvosa határozta meg elbocsátván a páciens a fekvőbeteg részlegről ambuláns kezelésre irányítva át. A vizsgálatok közt eltelt átlagos idő 31 nap volt (SD=32.5, tartomány=9-91). Az egészséges kontrollszemélyeket csupán egyszer teszteltük teljesítményük időbeli stabilitását feltételezve a mérőeszközök tulajdonságaiból adódóan – az egyes válaszok helyességéről sosem adnak visszajelzést a tesztfelvétel során.

Továbbá a jelen vizsgálatban negatív és pozitív tüneti remisszióban (PSR és NSR) lévő betegek alcsoportjait is elkülönítettük a Remisszió Szkizofréniában nevezetű Munkacsoport (RSWG) (Andreasen *et al.*, 2005) által publikált kritériumoknak megfelelően, illetve Braw és mtsai. munkája alapján (2012). A betegek az alábbi alcsoportokat alkották PANSS értékeik alapján: (1) Pozitív tüneti remisszió (PSR) 3, vagy annál kevesebb pontszám a következő tételeken: P1, P2, P3, G5 és G9. (2) Negatív tüneti remisszió (NSR) 3, vagy annál kevesebb pontszám az N1, N4 és N6 tételeken. A betegek NSR alcsoportja az érzelemfelismerés és a mentalizációs képesség szempontjából szintén összevetésre került az egészséges kontrollszemélyek teljesítményével a második mérés alkalmával, mivel korábbi eredmények a mentalizációs képesség és a negatív tünetsúlyosság közti összefüggésekre utaltak.

5.6. Alkalmazott statisztikai módszerek

A csoportok közötti különbségek és a mérések közti különbségek a szkizofréniára csoporton belül a mentalizáció és az érzelemfelismerés tekintetében, mint RMET (az RMET-en elért összpontszám) és FEEST (a FEEST-en elért összpontszám) külön-külön kerültek elemzésre háromféleképpen variancia-kovariancia-analízissel (SAS 9.2, SAS Institute Inc.): 1) egészséges kontrollszemélyek kontra szkizofrén betegek kiindulási helyzetben, mint csoportok közötti tényező, 2) szkizofrén betegeknél az első kontra második mérés, mint

ismételt mérési tényező, és a 3) egészséges kontrollszemélyek a kiindulási helyzetben kontra szkizofrén betegek a második mérés alkalmával, mint csoportok közötti tényező. Iskolai végzettség, kor és nem kovariánsokként kerültek az elemzésbe. A klinikai változók (PANSS, gyógyszerelési dózis) és a szociális kogníció (FEEST, RMET) közötti kapcsolat Pearson-féle korrelációkkal került elemzésre.

A CANTAB esetében a PANSS értékeket a negatív, pozitív és általános tüneteket mérő itemek összpontszámai alapján számoltuk. A résztvevők CANTAB-on elért eredményei a tesztcsomag saját, egészséges önkéntesektől származó belső normatív adatbázisa alapján medián értékekből lettek számolva. A betegek és az egészséges egyének pontértékeit nem parametrikus Mann-Whitney T-próbával vetettük össze. A PANSS értékek és a CANTAB alteszteken elért pontszámok közti korrelációt a Spearman-féle nem-parametrikus próbákkal végeztük. A betegek CANTAB eredményeit akut és klinikailag stabil állapotban a nem parametrikus Mann-Whitney T-próbával hasonlítottuk össze. A statisztikai számításokat a GraphPad Prism for Windows 7.04 szoftverrel végeztük (GraphPad Software, La Jolla, California, USA), ahol a $p < 0,05$ eltérést tekintettük szignifikánsnak.

6. Eredmények

6.1. A pszichotikus tünetek változása a két vizsgálat között

A két vizsgálat között a pszichotikus tünetek súlyossága szignifikáns javulást mutatott (1. Táblázat). Cohen d hatásfokban kifejezve 1,1-gyel javult a PANSS összérték, 0,9-cel a pozitív tünetek, 0,6-tal a negatív tünetek és 1-gyel az általános tünetek. A második mérés alkalmával 22 vizsgált személy tett eleget a PSR kritériumának és 15 az NSR-nek (Braw *et al.*, 2012).

Jellemzők	Szkizofrénia Csoport (n=43)		Kontroll Csoport (n=41)	Statisztika
	1. felmérés (n=43)	2. felmérés (n=43)		
	Átlag (SD ^b)	Átlag (SD ^b)	Átlag (SD ^b)	p ^c
Kor (években)	40.4 (11.2)		36.6 (14.1)	0.17
Nem (Férfi : Nő arány)	24:19 (56% Férfi)		19:22 (44% Férfi)	0.39
Legmagasabb iskolai végzettség (Á:K:F arány) ^a	9:22:11		0:17:24	0.001
Iskolázottság (években)	12.1 (2.8)		14.2 (2.1)	<0.001
Betegségkezdet	27.4 (7)		-	
Betegség hossza (években)	13.6 (9.7)		-	
Szkizofrénia altípusok (Par:Rez:Dez:Kat:Nem diff. arány) ^d	34:5:1:0:3		-	
PANSS ^e total (össz.)	90 (15)	74.1 (13.8)	-	<0.0001
PANSS ^e pozitív (össz.)	22 (4.8)	17.6 (4.8)	-	<0.0001
PANSS ^e negatív (össz.)	23.4 (5.6)	20.3 (4.3)	-	0.007
PANSS ^e általános (össz.)	44.8 (9)	36.8 (8)	-	<0.0001
RMET ^f	17.9 (5.2)	20.1 (5.1)	24.1 (3.8)	
FEEST ^g	37.9 (9.4)	41.4 (10.1)	49.1 (5.2)	
Antipszichotikus terápia				
Klórpromazin-Ekvivalens Dózis (mg)	610 (472)	612 (410)		
Benzodiazepinek				
Diazepám-Ekvivalensek (mg)	20.3 (33.1)	20.2 (32.9)		0.99

^a Befejezett oktatás, Á=általános, K=középfokú, F=felsőoktatás.

^b Sztenderd Deviació

^c (ANCOVA) analízis. A vastagon szedett számok jelzik a szignifikáns különbségeket (p<0.05).

^d Par=Paranoid, Rez=Reziduális, Dez=Dezorganizált, Kat=Katatón, Nem diff.=Nem differenciált

^e Pozitív és Negatív Tünetekskála

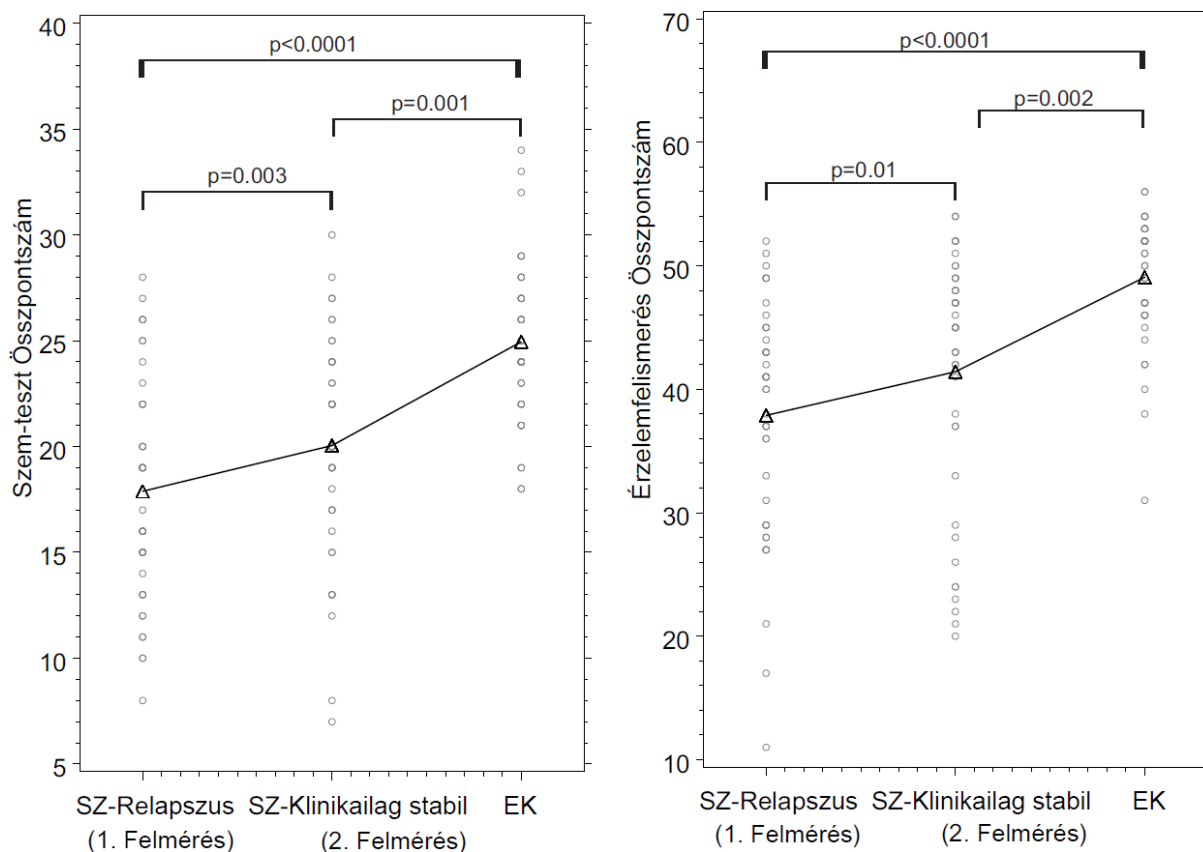
^f Szem-teszt

^g Ekman 60 Arc Teszt

1. Táblázat: A betegek és egészséges kontrollszemélyek demográfiai és klinikai adatai, a szociális kogníciót mérő tesztek, ill. a tünetsúlyosság átlageredményei a két felmérés során.

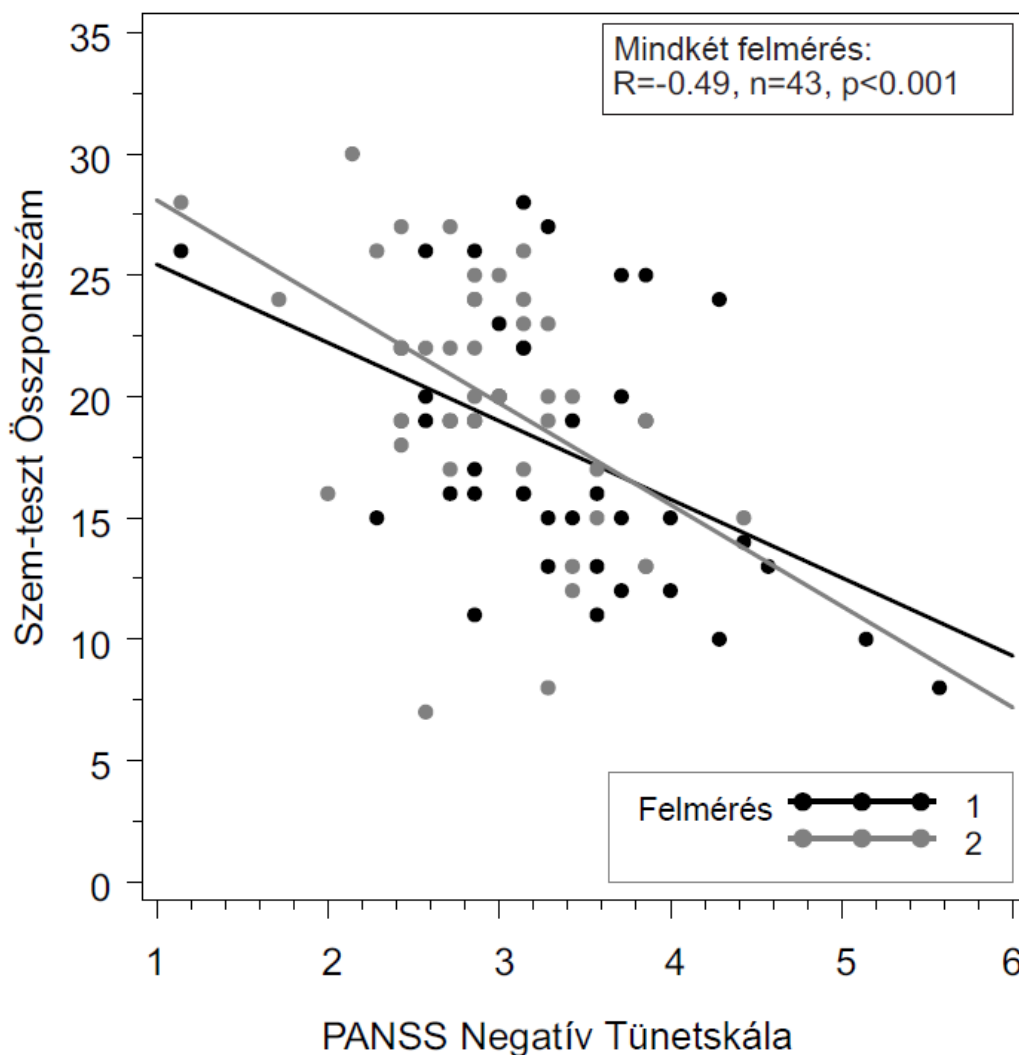
6.2. A mentalizációs képesség csoportok közötti különbségei, változása a két vizsgálat között, illetve összefüggése a pszichotikus tünetek változásával

Az RMET teszten (összpontszám) az egészséges kontrollszemélyek (EK) jobban teljesítettek a betegeknél (SZ) a kiindulási helyzetben, vagyis a betegség akut fázisában (EK: Átlag=24.1 (SD=3.8), SZ: Átlag=17.9 (SD=5.2); $F(1.79)=30.6$, $p<0.0001$, Cohen's $d=1.55$). Az iskolai végzettség szintén szignifikáns pozitív hatással volt a ToM eredményekre ($F(1.79)=10.9$, $p=0.001$). Ismételt varianciaanalízissel teszteltük betegeknél a két időpont közötti különbséget, ami észrevehető javulást mutatott a mentalizációs képességet tekintve a második vizsgálat alkalmával (1.: Átlag=17.9 (SD=5.2), 2.: Átlag=20.1 (SD=5.1); $F(1.36)=10.2$, $p=0.003$, Cohen's $d=0.43$). Ebben az elemzésben egyik kovariáns – ideértve az iskolai végzettséget – sem befolyásolta szignifikánsan a ToM eredményeket ($p>0.05$). A klinikailag stabil állapotban lévő szkizofrén betegek továbbra is rosszabbul teljesítettek a kontrollkhoz képest (EK: Átlag=24.1 (SD=3.8), SZ: Átlag =20.1 (SD=5.1); $F(1.79)=11.6$, $p=0.001$, Cohen's $d=1.09$), és az iskolai végzettség szignifikáns pozitív hatással volt a ToM eredményekre ($F(1.79)=12.8$, $p=0.0006$). Az RMET tekintetében a vizsgálati csoportok közti és az időben eltérő tesztelések közötti különbségeket az 1. Ábra foglalja össze. Az NSR kritériumait teljesítő betegek alcsoportjának teljesítménye nem különbözött szignifikánsan az egészséges kontrollszemélyekétől a második tesztelés során (EK: Átlag=24.1 (SD=3.8), NSR: Átlag=22.5 (SD=3.8), $F(1.49)=0.9$, $p=0.35$, Cohen's $d=0.64$).



1. Ábra: A két vizsgálati csoport (SZ, mint szkizofrén, EK, mint egészséges kontroll) ToM – és érzelemfelismerési teszt eredményei. A betegcsoport akut, ill. klinikailag stabil fázisbeli eredményei egymástól elkülönítve szerepelnek. (Az ábrán a körök egyéni értékeket, míg a vonalakkal összekötött háromszögek átlagokat jelölnek.)

Erős és állandó negatív korreláció volt a negatív tünetek súlyossága és az RMET összpontszáma között mindkét tesztelés során (1. mérés: $R=-0.49$, $n=43$, $p=0.0008$; 2. mérés: $R=-0.49$, $n=43$, $p=0.0008$) (2. Ábra). Ezek az összefüggések szignifikánsak maradtak a kor, nem és iskolai végzettség hozzáadása esetén is. A PANSS összpontszám és az általános tünetek értéke csak a második mérés során korrelált szignifikánsan az RMET összpontszámmal (PANSS összpontszám: $R=-0.38$, $n=43$, $p=0.01$; PANSS általános tünetek: $R=-0.30$, $n=43$, $p=0.05$). A kor, nem és iskolai végzettség hozzáadásával a korreláció csupán a PANSS összpontszámmal maradt szignifikáns. Nem volt korreláció a pozitív tünetek értéke, az antipszichotikus gyógyszerelési dózis, a benzodiazepin dózis vagy az RMET összpontszám között egyik mérés alkalmával sem ($p>0.1$).



2. Ábra: A Szem-teszt és a PANSS negatív tüneteskála eredményei közötti korreláció mindkét felmérés esetén.

A pszichotikus tünetek súlyosságának változása és az RMET összpontszámának változása közötti korrelációt az Általánosított Lineáris Model (GLM) segítségével elemeztük a kiindulási helyzetbeli PANSS összértékkel, korral, iskolai végzettséggel és nemmel, mint magyarázó változókkal. A PANSS összértékbeli változás ($F=(8.42)=7$, $n=43$, $p=0.01$) és a kiindulási RMET összpontszám ($F=13.8$, $n=43$, $p<0.001$) szignifikáns hatással volt az RMET összpontszám változására, míg a többi változó egyike sem befolyásolta azt szignifikánsan ($p>0.2$).

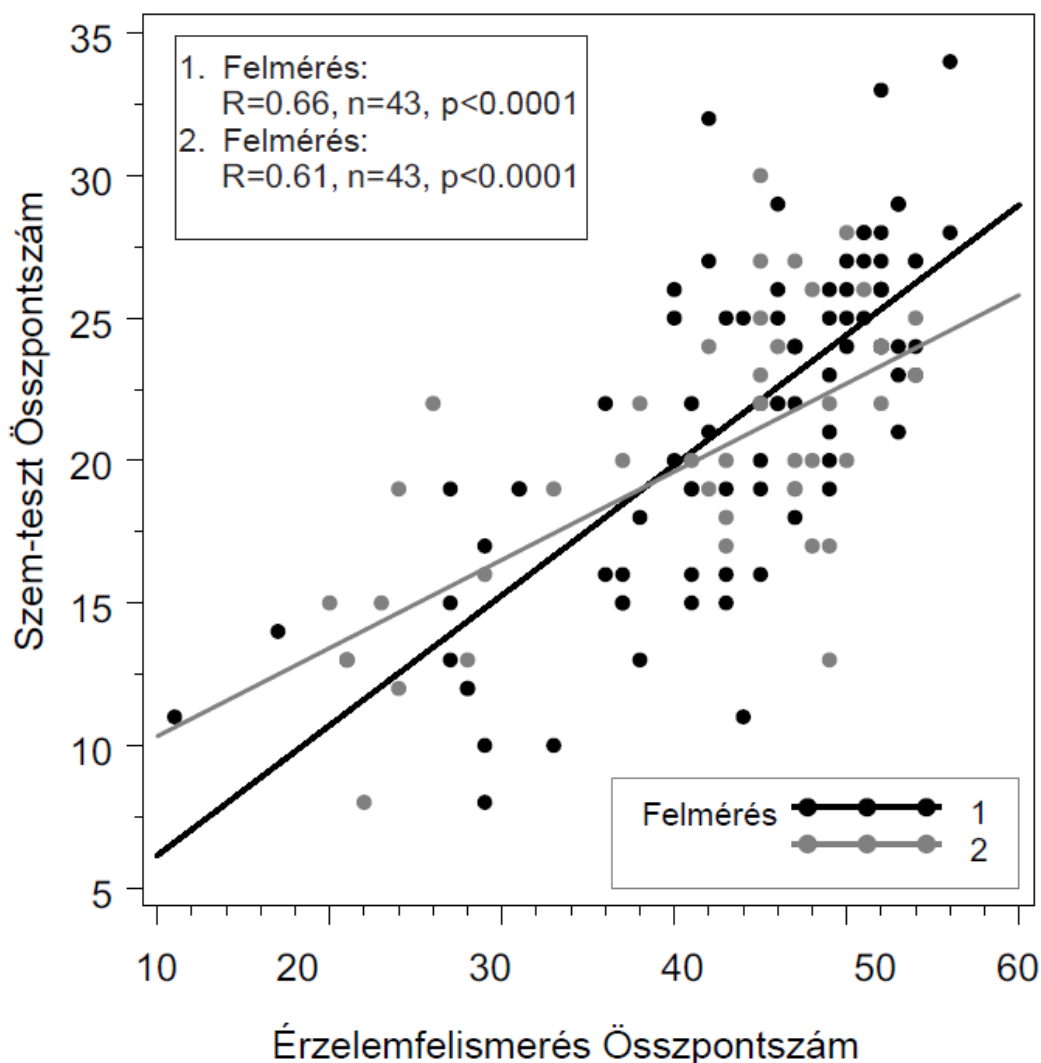
6.3. Az érzelemfelismerő képesség csoportok közötti különbségei, változása a két vizsgálat között, illetve összefüggése a pszichotikus tünetek változásával

Egészséges kontrollszemélyek jobban teljesítettek a betegeknél a kezdeti felmérés során a FEEST teszten (EK: Átlag=49.1 (SD=5.2), SZ: Átlag=37.9 (SD=9.4); $F(1.79)=30.3$, $p<0.0001$, Cohen's $d=1.53$), míg a változók nem befolyásolták az érzelemfelismerést ($p>0.1$). Ismételt méréses varianciaanalízissel teszteltük a betegek esetén a két időpont közötti teljesítmény különbségét, és jelentős javulást találtunk az érzelemfelismerésben is a második mérés alkalmával (1.: Átlag=37.9 (SD=9.4), 2.: Átlag=41.4 (SD=10.1); $F(1.36)=6.6$, $p=0.01$, Cohen's $d=0.36$). Szintén egyik változó – beleértve az iskolai végzettséget – sem befolyásolta az eredményeket szignifikánsan ($p>0.1$). A szkizofrén személyek továbbra is rosszabbul teljesítettek a kontrollszemélyekhez képest a klinikailag stabil állapotban (EK: Átlag=49.1 (SD=5.2), SZ: Átlag=41.4 (SD=10.1); $F(1.79)=9.7$, $p=0.002$, Cohen's $d=1$), és egyik változó sem befolyásolta az eredményeket ($p>0.05$). Összefoglalva ábrázolja az 1. Ábra a vizsgált csoportok, illetve a két tesztfelvétel között talált különbségeket az érzelemfelismerésben. Egészséges kontrollszemélyek felülmúlták az NSR kritériumait teljesítő páciensek alcsoportját még a második mérés alkalmával is (EK: Átlag=49.1 (SD=5.2) SZ: Átlag=42.7 (SD=10.2), $F(1.55)=6.1$, $p=0.02$, Cohen's $d=0.83$).

Szignifikáns kapcsolat volt a negatív tünetek súlyossága és az érzelemfelismerés összpontszáma között mindkét mérés alkalmával (1.mérés: $R=-0.35$, $n=43$, $p=0.02$; 2.mérés: $R=-0.31$, $n=43$, $p=0.04$). Ez az összefüggés csak az első mérés esetén maradt szignifikáns a kor, nem és iskolai végzettség figyelembe vétele után. Az érzelemfelismerés nem korrelált az antipszichotikus gyógyszerelés dóziséval, a benzodiazepin dózissal, a PANSS összpontszámmal vagy az általános tünetek értékeivel ($p>0.1$).

6.4. Az érzelemfelismerés és a mentalizáció közötti korreláció

A FEEST által indikált érzelemfelismerés és az RMET által jelzett mentalizáció nagyon erős pozitív korrelációt mutatott mindkét mérés alkalmával a betegcsoportban (3. Ábra).

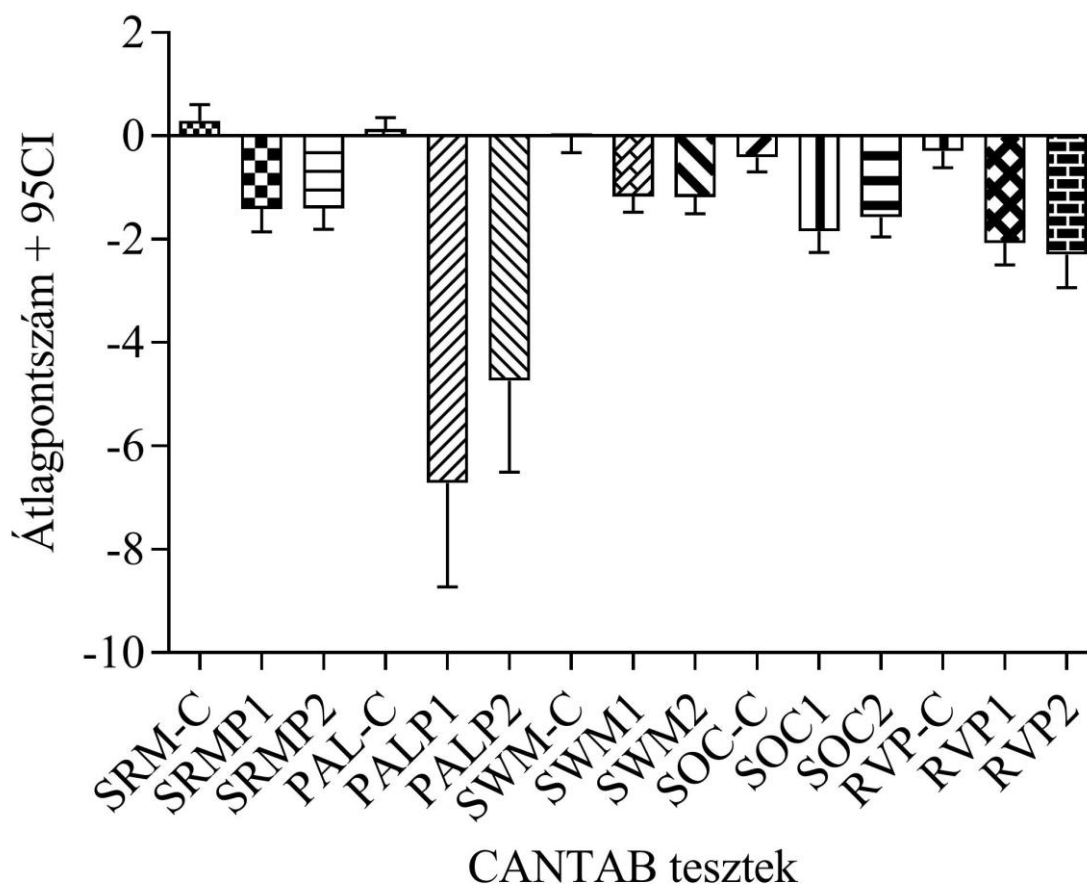


3. Ábra: A ToM teszt és az érzelemfelismerési teszt eredményei közötti korreláció mindkét felmérés esetén.

6.5. A neurokognitív teljesítmény csoportok közötti különbségei, változása a két vizsgálat között, kapcsolata a pszichotikus tünetekkel

A betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a használt CANTAB teszteken (SRM, PAL, SWM, SOC, RVP) az egészséges kontrollokhoz képest mindkét állapotban (relapszusban és klinikailag stabil állapotban) (4. Ábra). Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két

állapotbeli teljesítmény között a neurokognitív tesztek tekintetében, kivéve a PAL tesztet, melyben gyenge javuló tendencia mutatkozott ($p=0.2$) (4. Ábra).



C= kontroll, P1= akut fázis, P2= klinikailag stabil; CANTAB tesztek: SRM – Spatial Recognition Memory, PAL – Paired Associate Learning, SWM – Spatial Working Memory, SOC – Stockings of Cambridge, RVP – Rapid Visual Information Processing

4. Ábra: A CANTAB tesztek átlag eredményei (+95% konfidencia intervallum, CI) egészséges kontroll személyeknél és szkizofrén betegeknél.

6.5.1. Neurokognitív teljesítmény relapszusban

A PANSS pozitív tüneteken elért összpontszám pozitívan korrelált a betegek SWM alteszten mutatott teljesítményével ($R=0.38$, $p<0.05$) akut fázisban. A negatív tünetek negatívan korreláltak a térbeli felismerés memóriával és a párosított asszociációs tanulással

(SRM: $R=-0.43$, $p<0,05$; PAL: $R=-0.61$, $p<0.001$). A PANSS általános tüneteinek szintén negatívan korreláltak a PAL teszt eredményeivel akut fázisban ($R=-0.40$, $p<0.05$) (3. Táblázat).

	SRM	PAL	SWM	SOC	RVP
Pozitív tünetek	0,02 (-0,29/0,32)	-0,06 (-0,37/0,25)	0,38* (0,08/0,62)	-0,08 (-0,38/0,24)	-0,07 (-0,41/0,29)
Negatív tünetek	-0,43* (-0,65/-0,14)	-0,61** (-0,77/-0,37)	-0,12 (-0,42/0,20)	-0,11 (-0,41/0,21)	0,03 (-0,32/0,38)
Általános tünetek	-0,12 (-0,42/0,19)	-0,40* (-0,63/-0,11)	-0,01 (-0,32/0,30)	-0,16 (-0,45/0,16)	-0,10 (-0,44/0,26)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

SRM: Spatial Recognition Memory, PAL: Paired Associate Learning, SWM: Spatial Working Memory, SOC: Stockings of Cambridge, RVP: Rapid Visual Processing.

3. Táblázat: Korreláció a PANSS negatív, pozitív és általános tünetek és a kognitív alfunkciók között akut fázisban szkizofrén betegeknél (Spearman r és 95% konfidencia intervallumok).

6.5.2. Neurokognitív teljesítmény klinikailag stabil állapotban

Klinikailag stabil állapotban a PANSS pozitív tüneteinek nem korreláltak egyik alteszt eredményével sem ($p>0.05$) (4. Táblázat). A PANSS-on mért negatív tünetek szignifikánsan negatívan korreláltak a párosított asszociációs tanulással, illetve a téri vizuális memória funkciókkal (PAL: $R=-0.47$, SRM: $R=-0.47$, $p<0.05$) (4. Táblázat). Szintén szignifikáns volt a negatív korreláció az általános tünetek és a PAL eredményei között klinikailag stabil állapotban ($R=-0.35$, $p<0.05$) (4. Táblázat).

	SRM	PAL	SWM	SOC	RVP
Pozitív tünetek	0,02 (-0,33/0,29)	-0,04 (-0,35/0,27)	0,14 (-0,17/0,44)	0,03 (-0,29/0,33)	-0,04 (-0,28/0,35)
Negatív tünetek	-0,47* (-0,68/-0,18)	-0,47* (-0,68/-0,19)	-0,01 (-0,31/0,30)	-0,18 (-0,47/0,14)	-0,17 (-0,47/0,16)
Általános tünetek	-0,22 (-0,49/0,10)	-0,35/* (-0,60/-0,05)	-0,03 (-0,28/0,34)	-0,17 (-0,46/0,14)	-0,08 (-0,25/0,39)

* $p < 0,05$

SRM: Spatial Recognition Memory, PAL: Paired Associate Learning, SWM: Spatial Working Memory, SOC: Stockings of Cambridge, RVP: Rapid Visual Processing.

4. Táblázat: Korreláció a PANSS negatív, pozitív és általános tünetek között szkizofrén betegeknél klinikailag stabil állapotban (Spearman r és 95% konfidencia intervallumok).

6.6. A mentalizáció, érzelemfelismerés és neurokogníció, illetve a tünetek közötti kapcsolat

Akut fázisban a PAL teszt szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az RMET összpontszámmal ($R=0.35$, $p<0.05$) és a FEEST összpontszámmal ($R=0.33$, $p<0.05$);

klínikailag stabil állapotban a szignifikáns korreláció a FEEST teszttel továbbra is fennált ($R=0.33$, $p<0.05$), míg az RMET összpontszámmal csupán tendenciát mutatott ($R=0.29$, $p=0.06$). Az SRM teszt az akut fázisban mutatott pozitív korrelációt a FEEST összpontszámmal ($R=0.31$, $p<0.05$). A többi teszt esetében nem találtunk szignifikáns korrelációt.

7. Megbeszélés

Értekezésemben a szociális kogníció két komponensét az alkalmazott tesztekkel vizsgálva azt találtuk, hogy ezen funkciók jellemzően állapotfüggőek, míg az alapvető kognitív funkciókat mérve azok vonásfüggő jellegét támasztottuk alá. Ez megerősíti azon feltevésünket, hogy a szociális kogníció, mint magasan szervezett, komplexebb kognitív funkció változása szorosabban kapcsolódik a klinikai tünetek változásához, mint az alapvetőbb neurokognitív funkciók.

7.1. Szociális kogníció

Korábbi irodalmi adatokkal egyhangúan azt találtuk, hogy a szkizofrén betegek a szociális kogníció két jellegzetes területén (mentalizáció és érzelemfelismerés) diszfunkciót mutatnak egészséges egyénekhez képest (Brune, 2005; Kohler *et al.*, 2010). Továbbá, a betegek az akut fázisban mutatták a leggyengébb teljesítményt a szociális kogníciót mérő teszteken (Penn *et al.*, 2008).

7.1.1. Mentalizáció

Szkizofrén betegek gyengébb mentalizációs képességgel bírtak relapszus során, mint a klinikailag stabil állapotban. Ez az eredmény összhangban van olyan korábbi tanulmányokkal, melyek egyszerű elsőrendű (Frith és Corcoran, 1996) és másodrendű (Drury *et al.*, 1998) hamis vélekedési feladatokat alkalmaztak, eredményeikkel a mentalizációs képesség állapotfüggő voltára utalva. Az erős negatív korreláció a negatív tünetek és a betegek teljesítménye között a mentalizációs teszten mindkét mérés alkalmával támogatja a mentalizációs deficit állapot-szerű összetevőjének voltát. Ez az eredmény megegyezik a szakirodalomban talált néhány korábbi felfedezéssel, mely vizsgálatokban szintén az RMET-et használták (Kelemen *et al.*, 2005; Uhlhaas *et al.*, 2006). Továbbá, a mentalizációs teszten mért teljesítménybeli változás szignifikánsan korrelál a tünetjavulással, amit a PANSS összpontszám jelez. Meglepő módon nem találtunk ilyen korrelációt a negatív tünete súlyosság változásával. E korreláció hiányának egy lehetséges magyarázata a PANSS negatív tünet pontszámának a viszonylag kicsi változása ($SD=0.6$) a két vizsgálat között. Ezen eredmények egybevágnak egy másik vizsgálat által találtakkal, mely „first order false belief” (elsőrendű hamis vélekedés) és „hinting task” (szándéktulajdonítási) típusú feladatokat alkalmazott (Janssen *et al.*, 2003).

A betegek a második mérés alkalmával továbbra is mentalizációs károsodást mutattak az egészséges kontrollszemélyekhez képest, ami jelezheti a képesség vonásfüggő voltát. Bár a betegek azon alcsoportja, akik a második mérés során elérték az NSR-t nem teljesítettek rosszabbul a kontrollszemélyekhez képest a mentalizációs teszten. Ez az eredmény ellentmond a Kelemen és mtsai. (2005) által találtakkal, miszerint a mentalizációs képesség – RMET által mérve – sérült még a remisszióban lévő betegeknél is. A két vizsgálat eredményeit összevetve azt találtuk, hogy mind a remisszióban lévő betegek, mind pedig a kontrollszemélyek határozottan jobban teljesítettek a jelen vizsgálatban. Ezen eltérés lehetséges magyarázata lehet, hogy létezik a szkizofrén betegek egy „jól funkcionáló” csoportja, akiknek a mentalizációs képessége remisszióban nem sérült. További kutatások alapja lehet ezen alcsoport kognitív feltérképezése, amelynek akár differenciáldiagnosztikai vagy klinikai konzekvenciája is lehet. Egy újabb longitudinális vizsgálatban Ayesa-Arriola és mtsai. (2016) azt találták, hogy a csökkent mentalizációs képesség már jelen van a betegség felbukkanásakor, hosszútávon stabilan fennáll és független a klinikai tünetektől, a neurokognitív zavaroktól azonban nem. Tehát a ToM összefügg a neurokognícióval (Fett *et al.*, 2011), melyet a mi eredményeink is megerősítettek (ld. később). Korábbi kutatások szerint paranoid szkizofrén betegek jobb kognitív működést mutattak (Palmer *et al.*, 1997; Goldstein *et al.*, 2005). Résztevőink többsége ehhez az alcsoporthoz tartozott, ami megmagyarázhatja az általunk találtakat. Ugyanakkor mi továbbra is úgy véljük, hogy a csökkent mentalizációs képességnek van vonásszerű összetevője szkizofréniában és ez az eltérés további kutatásokat igényel nagyobb méretű mintákon, mivel mindkét tanulmány a remisszióban lévő betegek viszonylag kicsi csoportjait vizsgálta ($n < 20$). A kontrollszemélyek és a második tesztfelvételnél az NSR-ben lévő betegek közötti különbség hiányának egy másik korlátja, hogy a mentalizációt csak egyszer mértük az egészséges kontrollszemélyeknél. Ez a vizsgált csoportok közötti eltérés növeli a tanulási hatás lehetőségét a betegeknél, de nem a kontrollszemélyek esetén, mindemellett mint már korábban említettük, a szakirodalom szerint ez a tanulási hatás elhanyagolható mértékű. Korábbi felfedezések a mentalizáció vonásszerű voltáról a szkizofréniában szintén ellentmondásosak, mivel néhány tanulmány nem talált mentalizációs deficitet remisszióban lévő betegeknél (Drury *et al.*, 1998; Pickup és Frith, 2001), míg mások még remisszióban is találtak rongálódást (Sprong *et al.*, 2007), mely ellentmondás továbbra is támogatja a fenti elképzelést, miszerint lehetséges a betegek olyan alcsoportja, akiknek remisszióban a mentalizációs képességük nem sérült.

7.1.2. Érzelemfelismerés

Azt találtuk, hogy a szkizofrén betegek teljesítménye az érzelem felismerési teszten szignifikánsan változott a két állapot között, ami megegyezik a már korábban találtakkal, miszerint az érzelem felismerési zavar állapotfüggő szkizofrén betegek körében (Cutting, 1981; Gessler *et al.*, 1989). Itt újra egy lehetséges gond a gyakorlási hatás, bár Addington és mtsai. (2006) igazán egyszerű formában (hat alapérzelem, kényszerített választás teszt) végzett kutatásukban többszörös epizódon átesett szkizofrén betegeknél (n=53) nem talált különbséget a mérések között (Cohen's $d=0$). A PANSS által mért tünet súlyosság abban a vizsgálatban nem különbözött a tesztfelvételek között. A negatív korreláció a negatív tünetek és az érzelem felismerés között relapszusban még inkább támogatja ezt a felfedezést. Másrészt a zavar a remisszió alatt ugyanúgy létezik, még a betegek azon alcsoportjánál is, akik elérték az NSR-t, ami újra jelzi a képesség vonásszerű jellegét (Bediou *et al.*, 2007; Erol *et al.*, 2010).

Nem meglepő módon a mi kutatásunkban erős korrelációt találtunk az érzelemfelismerő képesség és a mentalizáció között RMET és FEEST tesztekkel mérve, ami egybevág a korábban találtakkal (Ochsner, 2008; de Achával *et al.*, 2010). Azonban eredményeink arra is rámutattak, hogy ezen képességek, mint a szociális kogníció két eleme eltérő mértékben változtak a tünet súlyosság változásának hatására. A mentalizációhoz képest az érzelemfelismerésre kevésbé jelentős mértékben hatott az állapotváltozás, ami alátámasztja azt az elképzelést, miszerint az érzelemfelismerés egy alapterület, ami a szociális kogníció egy elsődleges folyamata, míg a mentalizáció sokkal összetettebb folyamatokon alapszik (Fiszdon *et al.*, 2013). A mentalizáció nem csupán részben az érzelemfelismerésen alapszik, hanem más érzelmi, egzekutív és verbális komponenseket is magába foglal (Caletti *et al.*, 2013), melyet a jelen vizsgálatban talált szignifikáns korreláció a ToM eredmények és az iskolai végzettség között szintén alátámaszt.

7.2. Neurokogníció

Mint a területen megjelent korábbi tanulmányok, a mi eredményeink is azt mutatják, hogy a szkizofrén betegeknek kognitív „zavarai” vannak az egészséges emberekhez viszonyítva még klinikailag stabil állapotban is (Šoštarič és Zalar, 2011; Veltro *et al.*, 2011). Megfigyelhető a csökkent teljesítmény a vizuális téri feladatokban, a munkamemóriánál és tervezésnél, illetve a fenntartott figyelemnél is. A PAL feladat bizonyítottan érzékeny a kognitív zavarokra

(Ferencz *et al.*, 2005; Bartók *et al.*, 2005). Ezek a kognitív változások a temporális, a parietális lebenyi és a frontostriális funkciózavarokhoz kapcsolhatóak csakúgy, mint a jobb prefrontális lebeny abnormális működése szkizofrén betegeknél.

A kognitív működések kétféle állapotbeli (relapszus és klinikailag stabil állapot) összehasonlításakor nem találtunk statisztikailag lényeges eltérést a két állapot kognitív teljesítménye közt. Ez a kognitív diszfunkciók állandóságára utalhat a betegség minden fázisában és a zavar egyik „alapvető” tünetét reprezentálhatja. Vizsgálatunkban a maximális időintervallum 3 hónap volt a két mérés között és alátámasztja korábbi tanulmányok eredményeit, melyek a kognitív képességek stabilitását találták a szkizofrénia teljes lefolyásában (Keefe *et al.*, 2007; Hyde *et al.*, 1994; Russell *et al.*, 1997).

A szkizofrénia pozitív és negatív tüneteit tekintve a neurokogníció és a negatív tünetek közötti összefüggés kifejezettebb, mint a pozitív tünetek kapcsán (Lam *et al.*, 2014). A súlyos téveszmék vagy hallucinációk megléte azonban nincs kapcsolatban a neurokognitív zavarokkal (Frith, 1996). Ezen adatokat erősítik meg további eredményeink, melyek szerint az új információ tanulását, illetve vizuális memóriát egyszerre mérő PAL alteszt erős negatív korrelációt mutatott a PANSS negatív tüneteket mérő alskáláinak eredményeivel a betegség akut és klinikailag stabil fázisában is. Továbbá hasonlóan szignifikáns korrelációt találtunk a téri-vizuális memóriát mérő SRM alteszt esetében is a negatív tünetek tekintetében. Tehát több, illetve súlyosabb negatív tünet jelenlétében rosszabb a neurokognitív teljesítmény a zavar minden fázisában, melyet leginkább a PAL és az SRM altesztek jeleznek. Klinikailag stabil állapotban a fenti adatok közötti korreláció gyengülése a funkciók állapot szerű komponensének meglétére utalnak, ami a kognitív zavarok viszonylagos stabilitását hangsúlyozhatja, enyhe kognitív javulás létezhet, melyet néhány más tanulmány is alátámaszt. Longitudinális fejlődésről számolt be néhány tanulmány az emlékezetet és az egzekutív funkciókat tekintve egy 5 éves periódusban (Gold *et al.*, 1999), vagy az első kórházi kezelés (Bonner-Jackson *et al.*, 2010) után 20 évvel.

7.3. A szociális kogníció és a neurokogníció összefüggései

A szociális kogníció és a neurokogníció egymással összefüggő területek, mivel a szociális kogníció zavarai jelentős részében neurokognitív eltérések vannak a háttérben, illetve azokkal magyarázható (Vauth *et al.*, 2004). Számos vizsgálat mutatott ki kapcsolatokat a szociális kogníció és bizonyos kognitív funkciók között, mint a figyelem (Addington és

Addington, 1998), a korai vizuális feldolgozás (Sergi *et al.*, 2006), az egzekutív működés (Bryson *et al.*, 1997) és a verbális memória (Greig *et al.*, 2004). Jelen kutatásban összefüggést találtunk - az új információ tanulását és vizuális memóriát egyszerre mérő – PAL és a mentalizációt, illetve az érzelemfelismerést mérő tesztek között, ami összhangban van azon korábbi eredményekkel, miszerint néhány magasabb rendű neurokognitív funkció (gondolkodás és problémamegoldás) összeköthető a szociális kogníció magasabb szintű funkcióival, mint a ToM (Bell *et al.*, 2010), illetve hogy az érzelemfelismerési zavarok korrelálnak a szociális készségekkel és a neurokognícióval (Trémeau, 2006). A fentebb említett kapcsolat klinikailag stabil állapotban a PAL és érzelemfelismerés között továbbra is fennmaradt, a mentalizációval csak az akut fázisban volt kimutatható. Emellett szignifikáns összefüggés állt fenn az érzelemfelismerés és – a téri-vizuális memóriát mérő – SRM között akut állapotban, amely klinikailag stabil állapotban nem bizonyult szignifikánsnak.

Bár nem tartozott célkitűzéseink közé, mégis érdemes megemlíteni egy, csak az egészséges kontrollcsoport kapcsán kapott eredményt. Mivel korábbi döntésünk és szakirodalmi adatok alapján csupán hat kiválasztott CANTAB altesztet végeztettünk el a betegekkel, a kontrollszemélyeknél nem volt indokolt a tesztbatteria lerövidítése, így esetükben az egész feladatsort végigfuttattuk. Erős korrelációt találtunk – a mintázatfelismerési memóriát mérő alteszt – PRM és a szociális kogníciót mérő mindkét teszt között, azok közül is a mentalizációval leginkább. A különböző mintázatok felismerésének képessége jobb mentalizációs képességre utal. Feltételezhető, hogy a PRM tesztelése a betegmintában is hasonló eredményt hozna, ha abból indulunk ki, hogy a korábban említett (és betegek körében is felmért) SRM alteszt pedig az érzelemfelismeréssel függ össze. Mivel a két alteszt hasonló kognitív funkciókat mér, eltéréseik magyarázhatják az eltérő összefüggéseket, miszerint a mintázatok felismerése inkább kapcsolódik a komplexebb vizuális mentalizációs folyamatokhoz, míg a térbeli felismerő emlékezet az alapérzelmek felismeréséhez, ezen hipotézis igazolása azonban további vizsgálatokat igényel.

Kutatásunk korlátai

Pusztán egyetlen mentalizációs teszt, az RMET alkalmazása, mely elsőrendű mentalizációs képességet mér, kutatásunk egy korlátja. Azonban számos újabb, RMET-et alkalmazó kutatás erősítette meg ezen eszköz megbízhatóságát szkizofrének mentalizációs képességének mérése kapcsán (Bora és Pantelis, 2013). Továbbá az RMET-en elért teljesítmény szignifikánsan

korrelált más mentalizációs tesztek eredményeivel, mint a Happé idegen történetek (Baron-Cohen *et al.*, 2001), vagy a véletlen elszólás felismerése (Faux Pas Test) (de Achával *et al.*, 2010). Továbbá a kontrollcsoportot csak egyszer teszteltük, ami a tesztelés-újratesztelés problematikájának lehetőségét hozza. Azonban számos tanulmány bizonyította az RMET megbízhatóságát, amint már korábban tárgyaltuk. Teljesítményük időbeli stabilitása várható a teszt jellegéből adódóan. Kutatásunk egy másik lehetséges korlátozó tényezője az attribúciós stílus vizsgálatának a hiánya. A kompenzált állapotban lévő páciensek egy viszonylag kis csoportját vizsgáltuk, ami szintén egy korlát. Bár a korábbi remisszió kutatások alacsonyabb remisszió arányt (<50%) találtak hosszabb utánkövetéses periódusok esetén is (De Hert *et al.*, 2007; Jäger *et al.*, 2010). A stabil állapotról alkotott definíciónk, mely a kórházból való elbocsátáson és a kezelőorvos megítélésén alapult, nem volt túl szigorú. Ebből a tesztelés és újratesztelés közti időintervallum rövideége következik, szintén limitáció. Bár ez a valódi élet feltételeit tükrözi, amikor a további funkcióbeli javulás nem várható a további kórházi kezeléstől a kezelőorvosok véleménye szerint. Végül a korábbi jobb szociális működőképesség szintén egy fontos tényező lehet az eredményekben, emiatt vizsgálatunk egy másik korlátja a korábbi funkcionálás mérésének hiánya.

8. Következtetések

Eredményeink alapján megerősíthető, hogy a szociális kogníció, mint összetettebb kognitív funkcióra hatással van a tünetsúlyosság változás, míg az alapvetőbb neurokognitív funkciók függetlenek a klinikai tünetek fluktuációjától. Továbbá a szociális kogníción belül a mentalizáció szorosabban követi a klinikai kép változását az érzelemfelismeréshez képest.

Szkizofrén betegeknél a mentalizációs és az érzelemfelismerő képesség sérülését találtuk. Legfőbb megállapításunk, hogy mind a mentalizációs, mind pedig az érzelemfelismerő képesség együtt változott a betegség fázisaival, állapotfüggőségükre utalva. A mi eredményeink, korábbi felfedezésekkel összevetve (Sprong *et al.*, 2007; Lysaker *et al.*, 2011; Horan *et al.*, 2012) mutatják, hogy szkizofréniában a szociális kogníció zavarainak állapot-, illetve vonásszerű komponensei is vannak.

Bizonyítékot találtunk arra nézve, hogy kognitív különbségek vannak betegek és egészséges személyek közt relapszusban és klinikailag stabil állapotban egyaránt és ez az eredmény egybevág a korábbi irodalmi adatokkal. A neurokognitív funkciók szignifikáns javulásának hiánya ebben a rövidtávú utánkövetéses vizsgálatban arra utal, hogy ezek a diszfunkciók állandóak és lényegi tünetei a betegségnek. Jövőbeni kutatások hosszabb utánkövetéses periódusokkal további belátást szolgáltathatnak a szkizofrénia lefutásában tapasztalható kognitív változásokban.

Mivel a CANTAB PAL altesztje számos kiemelkedő korrelációt mutatott egyrészt a PANSS által mért negatív tünetekkel, másrészt a szociális kogníció mérésére alkalmazott tesztekkel, feltételezhető, hogy a PAL a legszenzitívebb feladat a globális funkcionálást tekintve. Már korai diszfunkciót kimutat, akár „screening” módszerként is alkalmazható korai szűrésre. Bár korábbi szakirodalmi adatokkal alátámasztott tény, hogy a neurokognitív deficit előrejelzi a pszichózis megjelenését (Brewer *et al.*, 2006; Wood *et al.*, 2003) csakúgy, mint a negatív tünetek a pszichózis első felbukkanását követő egy éves utánkövetés kapcsán (Carlsson *et al.*, 2006), megjegyzendő, hogy a PAL teszt nem specifikus a pszichotikus zavarokra. Igen korai kognitív eltérések érzékeny jelzője, melyet további célzott vizsgálatokkal kell kiegészíteni a differenciáldiagnózis megalkotásához.

Eredményeink további jelentős következtetése, hogy a szociális kogníció, ami erősen korrelál a mindennapi működéssel (Penn *et al.*, 1997; Addington *et al.*, 2006) és a negatív tünetekkel, javulhat szkizofréniában. Emiatt ez további fontos célpontja lehet a jövőbeni gyógyszerelési és rehabilitációs programoknak.

9. Összefoglalás

Számos kutatás igazolta, hogy szkizofrén betegek neurokognitív funkciózavarral, emellett csökkent érzelemfelismerő, illetve mentalizációs képességgel rendelkeznek szociális kogníciójukat tekintve. A szakirodalomban nincs egyértelmű álláspont a szkizofrén betegek szociális kogníciójának vonás-, avagy állapotfüggő voltát illetően. A neurokognitív zavarok stabilitása a betegség különböző fázisaiban szintén nem egyértelmű. Kutatásunkban a szociális-, és neurokogníció, illetve a klinikai tünetek súlyosságának változása közötti kapcsolat jobb megértése céljából a mentalizációs, érzelemfelismerő és neurokognitív képességeket vizsgáltuk szkizofrén betegeknél akut, majd később klinikailag stabil állapotban. Eredményeiket korban illesztett egészséges kontroll csoport eredményeivel vetettük össze. A szociális kogníción belül a mentalizációs képességet az RMET (Reading the Mind in the Eyes Test) segítségével, az érzelemfelismerő képességet az Ekman 60 faces (FEEST) teszttel, a neurokognitív képességeket a CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) hat altesztjének használatával vizsgáltuk. A diagnózisokat a SCID klinikai interjú alapján állítottuk fel a beválogatás során. A betegek tünete súlyosságának felmérésére a PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) klinikai pontozó skálát alkalmaztuk. Eredményeink alapján a betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek az összes felhasznált teszten az egészséges kontrollszemélyekhez képest, mind relapszusban, mind pedig klinikailag stabil állapotban. Bár a mentalizációs és érzelemfelismerési képesség zavarai a tünetek javulásával némileg csökkentek, de továbbra is rosszabbul teljesítettek az egészséges kontrollokhoz képest. Eredményeink hipotézisünket is alátámasztották, miszerint a szociális kogníció, mint magasan szervezett, összetett kognitív funkció változása szorosabban kapcsolódik a klinikai tünetek változásához (jellemzően állapotfüggő), mint az elemibb neurokognitív funkciók (jellemzően inkább vonásfüggő). Továbbá az érzelemfelismerés és mentalizáció közötti eltérést is kimutattuk, miszerint a mentalizáció, mint komplexebb funkció jelentősebb mértékben fluktuált az állapottal. További eredményünk alapján a neurokognitív altesztek közül a PAL-ről feltételezhető, hogy a legszenzitívebb feladat a globális funkcionálást tekintve, akár korai szűrőmódszerként is alkalmazható szkizofréniában.

Az eredményeink egybevágnak azon korábbi adatokkal, miszerint a szkizofrének szociális kognícióbeli zavarai egyaránt jellemezhetők állapotszerű és vonásszerű összetevőkkel. A neurokogníciót tekintve annak zavara szkizofrén betegeknél relapszusban és klinikailag stabil állapotban egyaránt fennáll, annak tartósságára utalva.

10. Summary

Several studies have demonstrated that patients with schizophrenia have impaired neurocognitive functioning besides their deficits in social cognition (mentalization, emotion recognition). In the literature there have been controversial findings regarding the trait-, and state-like characters of social cognition in schizophrenia and the fluctuation of cognitive deficits occurring in the different states of the illness are also in question. In the present study in order to follow the relationship of social cognition and neurocognition with symptom severity, Theory of mind (ToM), emotion recognition and neurocognitive subfunctions were tested in an acute phase and later in a clinically stable phase in patients with schizophrenia. Age-matched healthy controls were also examined. Thus we could study the trait, - and state - like components of social, - and neurocognition at the same time. To measure social cognition ToM and emotion recognition abilities were examined by using the Reading the Mind in the Eyes Test (RMET) and the Ekman 60 Faces Test (FEEST). Neurocognitive skills were evaluated with six subtests of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Research diagnoses were based on Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID). Symptom severity in patients was assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Patients with schizophrenia performed significantly worse in all of the administered tests compared to healthy controls at both relapse and clinically stable state. ToM and emotion recognition deficits improved in the clinically stable phase compared to relapse, but were still found to be impaired compared to healthy controls. Our hypothesis has been supported by our results, that changes of social cognition as a complex cognitive function more tightly linked to the changes of clinical symptoms (more state-like) than the primary neurocognitive functions (more trait-like). Furthermore difference was found between ToM and emotion recognition that ToM as a more complex function fluctuated more with the state of illness. Based on our results among neurocognitive subtests the PAL test seems to be the most sensitive task regarding global functioning, thus it might be an early screening tool for schizophrenia.

Our results, taken together with the findings of previous investigations show that social cognition deficits in schizophrenia have both trait - like and state - like components. Neurocognitive impairment exists among patients with schizophrenia compared to healthy subjects during both states suggesting that these deficits might be permanent.



Nyilvántartási szám: DEENK/315/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Balogh Nóra
Neptun kód: GIB818
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Balogh, N.**, Égerházi, A., Berecz, R.: Neurocognitive changes in patients with schizophrenia during relapse and early remission.
Eur. J. Psychiat. 29 (3), 199-209, 2015.
IF: 0.711
2. **Balogh, N.**, Égerházi, A., Berecz, R., Csukly, G.: Investigating the state-like and trait-like characters of social cognition in schizophrenia: A short term follow-up study.
Schizophr. Res. 159, 499-505, 2014.
IF: 3.923

További közlemények

3. Inczédy-Farkas, G., Benkovits, J., **Balogh, N.**, Álmos, P., Scholtz, B., Zahuczky, G., Török, Z., Nagy, K., Réthelyi, J., Makkos, Z., Kassai-Farkas, Á., Égerházi, A., Tűzkő, J., Janka, Z., Bitter, I., Németh, G., Nagy, L., Molnár, M. J.: Magyar szkizofrénia-biobank a szkizofrénia kutatás és a személyre szabott orvoslás szolgálatában.
Orv. Hetil. 151 (35), 1403-1408, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28943>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 4,634

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,634

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.09.24.



11. Tárgyszavak/Keywords:

szkizofrénia, szociális kogníció, neurokogníció, relapszus, klinikailag stabil állapot, longitudinális, RMET, FEEST, CANTAB

schizophrenia, social cognition, neurocognition, relapse, clinically stable state, longitudinal, RMET, FEEST, CANTAB

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, Dr. Berecz Rolandnak, aki mindvégig segítette tudományos munkámat. Továbbá köszönöm cikkeim társszerzőinek, Dr. Égerházi Anikónak és Dr. Csukly Gábornak cikkeim publikálása során nyújtott segítségét. Végül köszönöm mindazoknak a munkáját, akik közvetlenül, vagy közvetve részt vettek a vizsgálat lebonyolításában, az értekezés végső formájába öntésében.

Irodalomjegyzék

de Achával, D., Costanzo, E. Y., Villarreal, M., Jauregui, I. O., Chiodi, A., Castro, M. N., Fahrner, R. D., Leiguarda, R. C., Chu, E. M., Guinjoan, S. M. (2010). Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* **48**, 1209-1215.

Addington, J., Addington, D., Maticka-Tindale, E. (1991). Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **5**, 123-134.

Addington, J., Addington, D. (1998). Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* **32**, 171-181.

Addington, J., Saeedi, H., Addington, D. (2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophr. Res.* **85**, 142–150.

Agerbo, E., Byrne, M., Eaton, W. (2004). Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **61**, 28-33.

Allen, J. G., Fonagy, P., Bateman, A. W. (2011). Mentalizáció a klinikai gyakorlatban. *Oriold és Társai*, Budapest

Andreasen, N. C., Carpenter, W. T. Jr. (1993) Diagnosis and Classification of Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **19**, 199-214.

Andreasen, N. C., Carpenter Jr., W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry* **162**, 441–449.

Ashton, C. H. (2002). The Ashton Manual. *benzo.org.uk*

Ayesa-Arriola, R., Setién-Suero, E., Neergaard, K. D., Ferro, A., Fatjó-Vilas, M., Ríos-Lago, M., Otero, S., Rodríguez-Sánchez, J. M., Crespo-Facorro, B. (2016). Evidence for Trait Related Theory of Mind Impairment in First Episode Psychosis Patients and Its Relationship with Processing Speed. A 3 Year Follow-up Study. *Front. Psychol.* **7**, 592, 1-7.

Bahrnick, L. E., Watson, J. S. (1985). Detection of intermodal proprioceptive-visual contingency as a potential basis of self-perception in infancy. *Dev. Psychol.* **21**, 963-973.

Barker, M., Givon, T. (2005). Representation of the interlocutor's mind during conversation, in *Other Minds: How Humans Bridge the Divide between Self and Others* edited by Malle B.F., Hodges S.D.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I. (2001). The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J. Child Psychol. Psychiatry* **42**, 241–251.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Lawson, J. et al. (2005). Empathizing and systemizing in autism spectrum conditions, in *Handbook of Autism and Pervasive*

Developmental Disorders, 3rd edition, edited by Volkmar, F., Klinkman, M.S., Paul, R., New York, Wiley:628-639.

Bartók, E., Berecz, R., Glaub, T., Degrell, I. (2001). Számítógépes neurokognitív vizsgálati programcsomag magyarországi validálása. Validation of the computerized neurocognitive test battery (CANTAB) in Hungary. *Psychiatr Hung.* **16**(2), 121-30.

Bartók, E., Berecz, R., Glaub, T., Degrell, I. (2005). Cognitive functions in prepsychotic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **29**(4), 621-5.

Bediou, B., Asri, F., Brunelin, J., Krolak-Salmon, P., D'Amato, T., Saoud, M., Tazi, I. (2007). Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* **191**, 126-130.

Bell, M. D., Fiszdon, J. M., Greig, T. C., Wexler, B. E. (2010). Social Attribution Test - multiple choice (SAT-MC) in schizophrenia: comparison with community sample and relationship to neurocognitive, social cognitive and symptom measures. *Schizophr. Res.* **122**, 164-171.

Bonner-Jackson, A., Grossman, L. S., Harrow, M., Rosen, C. (2010). Neurocognition in schizophrenia: A 20-year multi-follow-up of the course of processing speed and stored knowledge. *Compr Psychiatry.* **51**(5), 471-479.

Bora, E., Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* **144**, 31—36

Braw, Y., Benozio, A., Levkovitz, Y. (2012). Executive functioning during full and partial remission (positive and negative symptomatic remission) of schizophrenia. *Schr. Res.* **142**, 122–128.

Brekke, J. S., Hoe, M., Long, J., Green, M. F. (2007). How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **33**, 1247-1256.

Brewer, W. J., Wood, S. J., Philips, L. J., Francey, S. M., Pantelis, C., Yung, A. R., Cornblatt, B., McGorry, P. D. (2006). Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr. Bull.* **32**, 538-555.

Brissos, S., Dias, V. V., Balanzá-Martinez, V., Carita, A. I., Figueira, M. L. (2011). Symptomatic remission in schizophrenia patients: Relationship with social functioning, quality of life, and neurocognitive performance. *Schizophr Res.* **129**(2-3), 133-6.

Bromet, E. J., Kotov, R., Fochtmann, L. J. et al. (2011). Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis. *Am. J. Psychiatry* **168**, 1186-1194.

- Brown, A. S., Susser, E. S.** (2002). In utero infection and adult schizophrenia. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* **8**, 51-57.
- Brown, A. S., Cohen, P., Greenwald, S.** (2000). Non-affective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am. J. Psychiatry* **157**, 438-443.
- Brune, M.** (2003). Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophr. Res.* **60**, 57-64.
- Brune, M.** (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr. Bull.* **31**, 21-42.
- Bryson, G., Bell, M., Lysaker, P.** (1997). Affect recognition in schizophrenia: a function of global impairment or a specific cognitive deficit. *Psychiatry Res.* **71**, 105-113.
- Buka, S. L., Tsuang, M. T., Torrey, E. F.** (2001). Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch. Gen. Psychiatry* **58**, 1032-1037.
- Byrne, M., Agerbo, E., Ewald, H.** (2003). Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 673-678.
- Caletti, E., Paoli, R. A., Fiorentini, A., Cigliobianco, M., Zugno, E., Serati, M., Orsenigo, G., Grillo, P., Zago, S., Caldiroli, A., Prunas, C., Giusti, F., Consonni, D., Altamura, A. C.** (2013). Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Front. Hum. Neurosci.* **7**, 661, 1-14.
- Cannon, M., Jones, P. B., Murray, R. M.** (2002a). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* **159**, 1080-1092.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E.** (2002b). Evidence for early childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch. Gen. Psychiatry* **59**, 449-456.
- Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J.** (1999). Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch. Gen. Psychiatry* **56**, 162-168.
- Carlsson, R., Nyman, H., Ganse, G., Cullberg, J.** (2006). Neuropsychological functions predict 1- and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta. Psychiatr. Scand.* **113**, 102-111.
- Censits, D. M., Ragland, J. D., Gur, R. C., Gur, R. E.** (1997). Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: A longitudinal study. *Schizophr Res.* **24(3)**, 289-98.
- Ciampi, L.** (1980). The natural history of schizophrenia in the long term. *Br. J. Psychiatry* **136**, 413-420.
- Cutting, J.** (1981). Judgement of emotional expression in schizophrenics. *Br. J. Psychiatry* **139**, 1-6.

- Davidson, L. L., Heinrichs, R. W.** (2003). Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* **122**, 69-87.
- De Hert, M., van Winkel, R., Wampers, M., Kane, J., van Os, J., Peuskens, J.** (2007). Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort. *Schizophr. Res.* **92**, 68-73.
- Drill, R., Nakash, O., DeFife, J. A., Westen, D.** (2016). Assessment of clinical information: Comparison of the Validity of a Structured Clinical Interview (the SCID) and the Clinical Diagnostic Interview. *J. Nerv. Ment. Dis.* **203**, 459-462.
- Drury, V. M., Robinson, E. J., Birchwood, M.** (1998). 'Theory of mind' skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol. Med.* **28**, 1101-1112.
- Ekman, P., Friesen, W. V.** (1976). Pictures of Facial Affect Palo Alto. Consulting Psychologists Press, CA.
- Endicott, J., Spitzer, R. L.** (1978). A diagnostic interview: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **35**, 837-844.
- Erol, A., Mete, L., Sonmez, I., Unal, E. K.** (2010). Facial emotion recognition in patients with schizophrenia and their siblings. *Nord. J. Psychiatry* **64**, 63-67.
- Égerházi, A.** (2007). Az Alzheimer demencia korai felismerése és differenciáldiagnózisa klinikai vizsgálómódszerekkel. *Egyetemi Doktori értekezés*
- Evans, J. D., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Palmer, B. W., Patterson, T., Jeste, D. V.** (2003). The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* **53**, 422-430.
- Feinberg, I.** (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiatry Res.* **17**, 319-334.
- Feinberg, I.** (1990). Cortical pruning and the development of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **16**, 567-570.
- Ferencz, A., Bartok, E., Berecz, R., Glaub, T., Degrell, I.** (2005). [Cognitive functions in prepsychotic and negative-symptom schizophrenic patients]. *Neuropsychopharmacol. Hung.* **7**, 61-65.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., Williams, J. B. W.** (1997). Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-clinician version (SCID-CV). *New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.*
- Fiszdon, J. M., Fanning, J. R., Johannesen, J. K., Bell, M. D.** (2013). Social cognitive deficits in schizophrenia and their relationship to clinical and functional status. *Psychiatry Res.* **205**, 25—29.

Frith, C. (1996). Neuropsychology of schizophrenia, what are the implications of intellectual and experiential abnormalities for the neurobiology of schizophrenia? *Br. Med. Bull.* **52**, 618-626.

Frith, C., Corcoran, R. (1996). Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol. Med.* **26**, 521-530.

Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S. (2002). Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am. J. Psychiatry* **159**, 1183-1189.

Gaebel, W., Wolwer, W. (1992). Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci* **242**, 46-52.

Garfield, J. L., Peterson, C. C., Perry, T. (2001). Social cognition, language acquisition and the development of the Theory of Mind. *Mind & Language* **16**, 494-541.

Gattaz, W. F., Abrahao, A. L., Foccacia, R. (2004). Childhood meningitis, brain maturation and the risk of psychosis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **254**, 23-26.

Gergely, G. (2003) The development of teleological versus mentalizing observational learning strategies in infancy. *Bull. Menninger Clin.* **67**, 113-31.

Gergely, G. (2007) The social construction of the subjective self: the role of affect mirroring, markedness and ostensive communication in self development, in *Developmental Science and Psychoanalysis*. Edited by Mayes LC, Fonagy P, Target M

Gergely, G., Nádasdy, Z., Csibra, G., Bíró S. (1995). Taking the intentional stance at 12 months of age. *Cognition* **56**, 165-193.

Gessler, S., Cutting, J., Frith, C. D., Weinman, J. (1989). Schizophrenic inability to judge facial emotion: a controlled study. *Br. J. Clin. Psychol.* **28 (Pt 1)**, 19—29.

Gilmore, J. H., van Tol, J., Kliewer, M. A., Silva, S. G., Cohen, S. B., Hertzberg, B. S. (1998). Mild ventriculomegaly detected *in utero* with ultrasound: clinical associations and implications for schizophrenia. *Schizophr. Res.* **33**, 133-140.

Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'leary, D. S., Andreasen, N. C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* **156(9)**, 1342-1348.

Gold, J. M., Goldberg, R. W., McNary S. W. et al. (2002). Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am. J. Psychiatry* **159**, 1395-1402.

Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Berman, K. F. et al. (1987). Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch. Gen. Psychiatry* **44**, 1008-1014.

Goldman, A. I. (2006). *Simulating Minds: The Philosophy, Psychology and Neuroscience of Mindreading*. Oxford Univ. Press New York

Goldstein, G., Shemansky, W. J., Allen, D. N. (2005). Cognitive function in chizoffective disorder and clinical subtypes of schizophrenia. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **20**, 153–159.

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L. et al. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr. Bull.* **26**, 119-136.

Green, M. F., Kern, R. S., Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr. Res.* **72**, 41-51.

Green, M. F., Bearden, C. E., Cannon, T. D., Fiske, A. P., Hellemann, G. S., Horan, W. P., Kee, K., Kern, R. S., Lee, J., Sergi, M. J., Subotnik, K. L., Sugar, C. A., Ventura, J., Yee, C. M., Nuechterlein, K. H. (2012). Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophr. Bull.* **38**, 854-864.

Greig, T. C., Bryson, G. J., Bell, M. D. (2004). Theory of mind performance in schizophrenia: diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *J. Nerv. Ment. Dis.* **192**, 12-18.

Gunnell, D., Harrison, G., Rasmussen, F. (2002). Associations between premorbid intellectual performance, early life exposures and early onset schizophrenia: cohort study. *Br. J. Psychiatry* **181**, 298-305.

Gur, R. E., McGrath, C., Chan, R. M., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B. I., Kohler, C., Alsop, D., Maldjian, J., Ragland, J. D., Gur, R. C. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **159**, 1992-1999.

Haahr, U., Friis, S., Larsen, T. K. et al. (2008). First-episode psychosis: diagnostic stability over one and two years. *Psychopathology* **41**, 322-329.

Hafner, H., Maurer, K., Loffler, W. et al. (1993). The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* **162**, 80-86.

Hall, J., Harris, J. M., Sprengelmeyer, R., Sprengelmeyer, A., Young, A. W., Santos, I. M., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M. (2004). Social cognition and face processing in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* **185**, 169–170.

Hallerback, M. U., Lugnegard, T., Hjarthag, F., Gillberg, C. (2009). The Reading the Mind in the Eyes Test: test–retest reliability of a Swedish version. *Cogn. Neuropsychiatry* **14**, 127–143.

Harrington, L., Siegert, R. J., McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cogn Neuropsychiatry* **10**, 249-286.

Harvey, P. D. (2008). Cognition and the differential diagnosis of schizophrenia. *World Psychiatry* 7, 30-32.

Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58(1), 24-32.

Heinrichs, R. W., Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426-444.

Helldin, L., Kane, J.M., Karilampi, U., Norlander, T., Archer, T. (2006). Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 40(8), 738-45.

Herold, R., Tényi, T., Lénárd, K., Trixler, M. (2002). Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol. Med.* 32, 1125-1129.

Herold, R. (2004). Mentalizációs deficit szkizofréniában. *Egyetemi Doktori Értekezés.*

Hill, S. K., Bishop, J. R., Palumbo, D., Sweeney, J. A. (2010). Effect of second-generation antipsychotics on cognition: Current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother* 10(1), 43-57.

Hollis, C. (1995). Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments. *Br. J. Psychiatry* 166, 489-495.

Horan, W. P., Green, M. F., DeGroot, M., Fiske, A., Hellemann, G., Kee, K., Kern, R. S., Lee, J., Sergi, M. J., Subotnik, K. L., Sugar, C. A., Ventura, J., Nuechterlein, K. H. (2012). Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr. Bull.* 38, 865-872.

Hutton, S. B., Puri, B. K., Duncan, L. J., Robbins, T. W., Barnes, T. R., Joyce, E. M. (1998). Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol. Med.* 28, 463-473.

Hyde, T. M., Nawroz, S., Goldberg, T. E., Bigelow, L. B., Strong, D., Ostrem, J. L. et al. (1994). Is there cognitive decline in schizophrenia? A cross-sectional study. *Br J Psychiatry* 164(4), 494-500.

Inczédy-Farkas, G., Benkovits, J., Balogh, N., Álmos, P., Scholtz B., Zahuczky G. et al. (2010). SCHIZOBANK – The Hungarian national schizophrenia biobank and its role in schizophrenia research and in personalized medicine. *Orv Hetil* 151(35), 1403-8.

Irani, F., Platek, S. M., Panyavin, I. S., Calkins, M. E., Kohler, C., Siegel, S. J., Schachter, M., Gur, R. E., Gur, R. C. (2006). Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr. Res.* 88, 151-160.

Isohanni, M., Jones, P. B., Moilanen, K. (2001). Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses: a 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr. Res.* **52**, 1-19.

Jäger, M., Riedel, M., Obermeier, M., Schennach-Wolff, R. et al. (2010). Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophr. Res.* **118**, 183-188.

Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., van, O. J. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr. Scand.* **108**, 110-117.

Johns, L. C., Rossell, S., Frith, C., Ahmad, F., Hemsley, D., Kuipers, E., McGuire, P. K. (2001). Verbal self-monitoring and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Psychol. Med.* **31**, 705-715.

Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* **344**, 1398-1402.

Jones, P., Cannon, M. (1998). The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.* **21**, 1-25.

Joyce, E., Hutton, S., Mutsatsa, S., Gibbins, H., Webb, E., Paul, S. et al. (2002). Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: The West London Study. *Br J Psychiatry Suppl.* **43**, S38-S44.

Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **13**, 261–276.

Keefe, R. S. (1995). The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Am. J. Psychiatry* **152**, 6-15.

Keefe, R. S. (2001). Neurocognition, in Current Issues in the Psychopharmacology of Schizophrenia. Edited by Breier A., Tran P. V., Herrera J. et al. *Baltimore, MD, Lippincott Williams & Wilkins* pp 192-208.

Keefe, R. S. (2008). Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* **7**, 22-28.

Keefe, R. S., Sweeney, J. A., Gu, H., Hammer, R. M., Perkins, D. O., McEvoy, J. P. et al. (2007). Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: A randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* **164(7)**, 1061-71.

Keefe, R. S., Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull.* **33(4)**, 912-20.

- Kelemen, O., Erdelyi, R., Pataki, I., Benedek, G., Janka, Z., Keri, S.** (2005). Theory of mind and motion perception in schizophrenia. *Neuropsychology*. **19**, 494-500.
- Kelemen, O., Keri, S., Must, A., Benedek, G., Janka, Z.** (2004). No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatr. Scand.* **110**, 146-149.
- Keller, R. W., Fischer, B. A., Carpenter Jr., W. T.** (2011). Revisiting the Diagnosis of Schizophrenia: Where have we been and Where are we going? *CNS Neuroscience & Therapeutics* **17** (2), 83-88.
- Kendler, K. S., Spitzer, R. L., Williams, J. B. L.** (1989). Psychotic disorders in DSM-III-R. *Am. J. Psychiatry*. **146**, 953-962.
- Kerr, S.L., Neale, J.M.** (1993). Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *J. Abnorm Psychol.* **102**, 312-318.
- Keshavan, M. S.** (1999). Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J. Psychiatr. Res.* **33**, 513-521.
- Kinderman, P., Dunbar, R., Bentall, R. P.** (1998). Theory-of-mind deficits and causal attributions. *Br. J. Psychol.* **89**, 191-204.
- Knowles, E. E., David, A. S., Reichenberg, A.** (2010). Processing speed deficits in schizophrenia: Reexamining the evidence. *Am J Psychiatry*. **167**(7), 828-35.
- Kohler, C. G., Walker, J. B., Martin, E. A., Healey, K. M., Moberg, P. J.** (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr. Bull.* **36**, 1009-1019.
- Kohler, C. G., Brennan, A. R.** (2004). Recognition of facial emotions in schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry* **17**. 81-86.
- Kucharska-Pietura, K., David, A. S., Masiak, M., Phillips, M. L.** (2005). Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *Br. J. Psychiatry* **187**, 523-528.
- Lam, B. Y. H., Raine, A., Lee, T. M. C.** (2014). The relationship between neurocognition and symptomatology in people with schizophrenia: social cognition as the mediator. *BMC Psychiatry* **14**: 138.
- Lambert, M., Karow, A., Leucht, S., Schimmelmann, B. G., Naber, D.** (2010). Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin. Neurosci.* **12** (3), 393-407.
- Laurelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H. et al.** (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 9235-9240.
- Leask, S. J., Done, D. J., Crow, T. J.** (2002). Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. *Br. J. Psychiatry* **181**, 387-392.

- Lieberman, J. A., Sheitman, B. B., Kinon, B. J.** (1997). Neurochemical Sensitization in the Pathophysiology of Schizophrenia: Deficits and Dysfunction in Neural Regulation and Plasticity. *Neuropsychopharmacology* **17**, 205-229.
- Loughland, C. M., Williams, L. M., Harris, A. W.** (2004). Visual scanpath dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia probands: evidence for a vulnerability marker? *Schizophr. Res.* **67**, 11-21.
- Lysaker, P. H., Olesek, K. L., Warman, D. M., Martin, J. M., Salzman, A. K., Nicolo, G., Salvatore, G., Dimaggio, G.** (2011). Metacognition in schizophrenia: correlates and stability of deficits in theory of mind and self-reflectivity. *Psychiatry Res.* **190**, 18-22.
- Maat, A., van Montfort, S. J. T., de Nijs, J., Derks, E. M., Kahn, R. S., Linszen, D. H., van Os, J., Wiersma, D., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Krabbendam, L., Myin-Germeys, I.** (2015). *Schizophr. Res.* **161** (2-3), 392-398.
- Madre, M., Radua, J., Landin-Romero, R., Alonso-Lana, S., Salvador, R., Panicali, F. et al.** (2014). Trait or state? A longitudinal neuropsychological evaluation and fMRI study in schizoaffective disorder. *Schizophr Res* **159**(2-3), 458-64.
- Malle, B. F.** (2005). Three puzzles of mindreading, in *Other Minds: How Humans Bridge the Divide between Self and Others*, edited by Malle B.F., Hodges S.D.
- Malmberg, A., Lewis, G., David, A.** (1998). Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* **172**, 308-313.
- Marjoram, D., Miller, P., McIntosh, A. M., Cunningham Owens, D. G., Johnstone, E. C., Lawrie, S.** (2006). A neuropsychological investigation into 'Theory of Mind' and enhanced risk of schizophrenia. *Psychiatry Res.* **144**, 29-37.
- Martin, F., Baudouin, J. Y., Tiberghien, G., Frankck, N.** (2005). Processing emotional expression and facial identity in schizophrenia. *Psych. Res.* **134**, 43-53.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A. et al.** (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and eu-thymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* **161**(2), 262-70.
- Marwick, K., Hall, J.** (2008). Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br. Med. Bull.* **88**, 43-58.
- Mathalon, D. H., Rapoport, J. L., Davis, K. L., Krystal, J. H.** (2003). Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 846-848.
- McCleery, A., Lee, J., Fiske, A. P., Ghermezi, L., Hayata, J. N., Hellemann, G. S., Horan, W. P., Kee, K. S., Kern, R. S., Knowlton, B. J., Subotnik, K. L., Ventura, J., Sugar, C. A., Nuechterlein, K. H., Green, F. G.** (2016). Longitudinal stability of social

cognition in schizophrenia: A 5-year follow-up of social perception and emotion processing. *Schizophr. Res.* **176**, 467-472.

McCreadie, R. G., Padmavati, R., Thara, R., Srinivasan, T. R. (2002). Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br. J. Psychiatry* **181**, 135-137.

McCreadie, R. G., Thara, R., Srinivasan, T. R., Padmavati, R. (2003). Spontaneous dyskinesia in first-degree relatives of chronically ill, never-treated people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* **183**, 45-49.

McGlashan, T. H., Fenton, W. S. (1993). Subtype progression and pathophysiologic deterioration in early schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **19**, 71-84.

Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T.E., Green, M. F., Heaton, R., K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **72**, 29-39.

Ochsner, K.N. (2008). The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol. Psychiatry* **64**, 48—61.

Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., Zisook, S., Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* **11**, 437-446.

Parrott, W.G. (2002). The functional utility of negative emotions, in *The Wisdom in Feeling: Psychological Processes in Emotional Intelligence*, edited by Feldman B.L., Salovey P., pp. 341-359.

Penn, D. L., Corrigan, P. W., Bentall, R. P., Racenstein, J. M., Newman, L. (1997). Social cognition in schizophrenia. *Psychol. Bull.* **121**, 114-132.

Penn, D. L., Sanna, L. J., Roberts, D. L. (2008). Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr. Bull.* **34**, 408-411.

Perner, J., Leekam, S. R., Wimmer, H. (1987). Three-years-olds' difficulty with false belief: The case for a conceptual deficit. *Br.J. Develop. Psychol.* **5**, 125-137.

Pickup, G. J., Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol. Med.* **31**, 207-220.

Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O., Graham, K. A., Siegel, M. (2007). Emotion perception and social skill over the course of psychosis: a comparison of individuals at risk for psychosis and individuals with early and chronic schizophrenia. *Cogn. Neuropsychiatr.* **12**, 198-212.

Pléh, Cs., Kovács, Gy., Gulyás, B. szerk. (2003). Kognitív Idegtudomány. *Osiris Kiadó*.

Pousa, E., Duno, R., Brebion, G., David, A. S., Ruiz, A. I., Obiols, J. E. (2008). Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res.* **158**, 1-10.

Premack, D., Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav. Brain Sci.* **1**, 515-526.

Prouteau, A., Verdoux, H., Briand, C., Lesage, A., Lalonde, P., Nicole, L., Reinhartz, D., Stip, E. (2004). The crucial role of sustained attention in community functioning in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* **129**, 171-177.

Randall, F., Corcoran, R., Day, J. C., Bentall, R. P. (2003). Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: a preliminary investigation. *Cogn. Neuropsychiatry* **8**, 287-294.

Réthelyi, J. (2011). A szkizofrénia diagnózisa Bleulertől a DSM-V-ig. *Neuropsychopharmacol. Hung.* **13**, 193-203.

Richell, R. A., Mitchell, D. G., Newman, C., Leonard, A., Baron-Cohen, S., Blair, R. J. (2003). Theory of mind and psychopathy: can psychopathic individuals read the 'language of the eyes'? *Neuropsychologia* **41**, 523-526.

Rózsa, S., Kálmán, R., Kő, N., Ngay, H., Fiáth, T., Magi, A., Eisinger, A., Oláh, A. (2012). Assessment of facial expression: reliability and validity of the Ekman 60 Faces Test. *Pszichológia* **32**, 229-251.

Rund, B. R., Melle, I., Friis, S., Larsen, T. K., Midbøe, L. J., Opjordsmoen, S. et al. (2004). Neurocognitive dysfunction in first- episode psychosis: Correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry.* **161**(3), 466-472.

Russell, A. J., Munro, J. C., Jones, P. B., Hemsley, D. R., Murray, R. M. (1997). Schizophrenia and the myth of intellectual decline. *Am J Psychiatry* **154**(5), 635-9.

Samson, D., Apperly, I.A., Kathirgamanathan, U. et al. (2005). Seeing it my way: a case of selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain.* **128**: 1102-1111.

Scherer K. R. (1981). Speech and emotional states, in *Speech Evaluation in Psychiatry* edited by Darby J.K. pp. 189-220.

Schiffman, J., Ekstrom, M., LaBrie, J. (2002). Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Am. J. Psychiatry* **159**, 238-243.

Sergi, M. J., Rassovsky, Y., Nuechterlein, K. H., Green, M. F. (2006). Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **163**, 448-454.

Shur, S., Shamay-Tsoory, S. G., Levkovitz, Y. (2008). Integration of emotional and cognitive aspects of theory of mind in schizophrenia and its relation to prefrontal neurocognitive performance. *Cogn. Neuropsychiatry* **13**, 472-490.

Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., Gur, R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **160**, 1809-1816.

Singh, S. M., McDonald, P., Murphy, B., O'Reilly, R. (2004). Incidental neurodevelopmental episodes in the etiology of schizophrenia: an expanded model involving epigenetics and development. *Clin. Genet.* **65**, 435-440.

Šoštarić, M., Zalar, B. (2011). The overlap of cognitive impairment in depression and schizophrenia: A comparative study. *Psychiatr Danub.* **23(3)**, 251-6.

Spitzer, R. L., Endicott, J., Robins, E. (1975). Research Diagnostic Criteria (RDC). New York, NY: Biometrics Research Division, New York State Psychiatric Institute.

Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., van, E. H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* **191**, 5-13.

Stratta, P., Rossi, A. (2013). Short-term remission in schizophrenia as a combination of several outcome measures. *Psychiatry Res.* **209(3)**, 401-5.

Susser, E. S., Lin, S., P. (1992). Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944-1945. *Arch. Gen. Psychiatry* **49**, 983-988.

Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M. E., Méary, A., Schürhoff, F., Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *Br J Psychiatry* **192(4)**, 248-57.

Sweeney, J. A., Kmiec, J. A., Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* **48(7)**, 674-84.

Tandon, R., Nasrallah, H. A., Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, "Just the Facts". 4. Clinical Features and concept. *Schizophr. Res.* **110**, 1-23.

Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tsuang, M., Van Os, J., Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr. Res.* **150**, 3-10.

Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A. W., Rapoport, J. L. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 11650-11655.

Tomasello, M. (1999). The Cultural Origins of Human Cognition. Cambridge, MA, Harvard University Press.

Trémeau, F. (2006). A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* **8**, 59-70.

- Tyson, P. J., Laws, K. R., Roberts, K. H., Mortimer, A. M.** (2004). Stability of set-shifting and planning abilities in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* **129**, 229-239.
- Uhlhaas, P. J., Phillips, W. A., Schenkel, L. S., Silverstein, S. M.** (2006). Theory of mind and perceptual context-processing in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* **11**, 416-436.
- van't Wout, M., Aleman, A., Kessels, R. P., Laroi, F., Kahn, R. S.** (2004). Emotional processing in a non-clinical psychosis-prone sample. *Schizophr. Res.* **113**, 189-199.
- Vauth, R., Rüşch, N., Wirtz, M., Corrigan, P. W.** (2004). Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res.* **128**, 155-165.
- Vellante, M., Baron-Cohen, S., Melis, M., Marrone, M., Petretto, D. R., Masala, C., Preti, A.** (2013). The “Reading the Mind in the Eyes” test: systematic review of psychometric properties and a validation study in Italy. *Cogn. Neuropsychiatry* **18**, 326–354.
- Veltro, F., Mazza, M., Vendittelli, N., Alberti, M., Casacchia, M., Roncone, R.** (2011). A comparison of the effectiveness of problem solving training and of cognitive-emotional rehabilitation on neurocognition, social cognition and social functioning in people with schizophrenia. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* **7**, 123-132.
- Ventura, J., Thames, A. D., Wood, R. C., Guzik, L. H., Helleman, G. S.** (2010). Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophr. Res.* **121**, 1-14.
- Ventura, J., Wood, R. C., Jimenez, A. M., Helleman, G. S.** (2013). Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr. Res.* **151**, 78-84.
- Walker, E. F., Savoi, T., Davis, D.** (1994). Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **20**, 441-451.
- Weinberger, D.** (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **44**, 660-669.
- Weiser, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J.** (2003). Self-reported drug abuse in male adolescents with behavioral disturbances, and follow-up for future schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **54**, 655-660.
- Wing, J. K., Cooper, J. E., Sartorius, N.** (1974). The measurement and classification of psychiatric symptoms. *Cambridge, England: Cambridge University Press.*
- Wood, S. J., Pantelis, C., Proffitt, T., Philips, L. J., Stuart, G. W., Buchanan, J. A., Mahony, K., Brewer, W., Smith, D. J., McGorry, P. D.** (2003). Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol. Med.* **33**, 1239-1247.
- Woods, S. W.** (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* **64**, 663-667.

Wykes, T., Hamid, S., Wagstaff, K. (2001). Theory of mind and executive functions in the non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **49**, 148.

Yildirim, E. A., Kasar, M., Guduk, M., Ates, E., Kucukparlak, I., Ozalmete, E. O. (2011). Investigation of the reliability of the “reading the mind in the eyes test” in a Turkish population. *Turk. Psikiyatr. Derg.* **22**, 177—186.

Yun, D. Y., Hwang, S. S., Kim, Y., Lee, Y. H., Kim, Y. S., Jung, H. Y. (2011). Impairments in executive functioning in patients with remitted and non-remitted schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **35**, 1148-1154.

Zammit, S., Allebeck, P., Dalman, C. (2003). Paternal age and risk for schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* **183**, 405-408.

Zornberg, G. L., Buka, S. L., Tsuang, M. T. (2000). Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. *Am. J. Psychiatry* **157**, 196-202.

Függelék:
Az értekezést megalapozó közlemények