

Érzelmi reakciók kognitív és genetikai háttere depressziós és kontroll csoportokban

Doktori értekezés

Dr. Szily Erika

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Simon Lajos

Dr. Kéri Szabolcs

Hivatalos bírálók: Dr. Kelemen Oguz

Dr. Purebl György

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kopp Mária

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Pataky Ilona

Dr. Zsombók Terézia

Budapest

2010

Bevezetés

A kortárs pszichiátia központi problémája a különböző irányzatok integrációja és szintézise. A tézisekben tradicionálisan távoli megközelítések ötvözésére tettünk kísérletet: felhasználtuk a pszichiátriai genetika, a kognitív pszichológia és a neofenomenológia módszertanát is. Mindezeket az érzelemszabályozás elméletei köré szerveztük, betekintést nyerve a hangulatzavarok jelenségkörébe és érintve a genetikai háttérrel összefüggő depresszív jellegű érzelmértékeléseket, a komplex társas érzelmek felismerését, valamint a hangulatzavarokhoz társuló pszichózisvulnerabilitást.

Célkitűzés

Vizsgálataink általános célkitűzése az volt, hogy a jelenleg használatos klinikai nozológiai eszköztárat újszerű megközelítésekkel egészítsük ki. E cél érdekében ötvözni próbáltuk a molekuláris genetika (5-HTT polimorfizmus), a kognitív pszichológia (Scherer-féle érzelmértékelési elmélet) és a Karl Jaspers neve által fémjelzett fenomenológiai irányultságú pszichopatológia eszköztárát (Huber-féle magtünetek). Az affektív betegségek, ill. a vulnerabilitással kapcsolatos genetikai eltérések és az érzelmi feldolgozási, szabályozási mechanizmusok két aspektusát vizsgáltuk. Első vizsgálatunkban az 5-HTTLPR polimorfizmus és az érzelmértékelés összefüggéseit állapítottuk meg egészséges személyeknél önkitöltő kérdőív segítségével. Második vizsgálatunkban klinikailag major depressziós tüneteket mutató betegeknek térképeztük fel a komplex szociális érzelmek felismerését és a magtünetek jelenlétét a pszichóziskockázat függvényében.

1. Az első vizsgálat célkitűzései

Első vizsgálatunk célkitűzése az volt, hogy az 5-HTTLPR polimorfizmus és az érzelmértékelési folyamatok eltéréseinek lehetséges kapcsolatát megállapítsuk. Ahogy a bevezetőben arra részletesen kitértünk, számos kutatás eredmény támasztja alá, hogy a szerotonin transzporter gén upstream regulátoros régiójának (5-HTTLPR) allélvariációja összefüggést mutat bizonyos szorongásos és depressziós jegyekkel, ami diszfunkcionális érzelmi regulációra utalhat. Az érzelmi reguláció egyik legfontosabb aspektusa az, hogy

hogyan interpretálunk egy érzelmi szempontból jelentéssel bíró eseményt. E tekintetben jelentős eltéréseket találunk a populáción belül. Például, egy adott személy lényegesen negatívabbnak, kontrollálhatatlanabbnak értékelheti a szomorúság átélését, mint mások. Fontossága ellenére, napjainkig nem történt olyan vizsgálat, mely az 5-HTTLPR gén polimorfizmusa és az érzelemértékelés folyamata közötti összefüggést célozta volna meg. Vizsgálatunkban 114 egészséges önkéntesnél végeztük el az 5-HTTLPR gén genotipizálását, és hasonlítottuk össze pozitív (öröm) és negatív (félelem, szomorúság) érzelmi epizódok értékelési profilját a különböző allélvariációk esetében.

2. A második vizsgálat célkitűzései

Ebben a vizsgálatban arra voltunk kíváncsiak, hogy a z alacsony és magas pszichózis kockázatú személyek komplex érzelmek felismerésében mutatott teljesítményében kimutatható-e eltérés, valamint hogy a magtünetek és a komplex érzelmi állapotok felismerési zavarainak segítségével a pszichózis szempontjából magas kockázatú depresszív állapotok elkülöníthetőek-e az egyszerű hangulatzavartól. Hipotézisünk szerint, a magas pszichózis-kockázattal jellemezhető fiatal depressziós betegek súlyosabb szubjektív élményzavarokról számolnak be, valamint kevésbé képesek a komplex szociális érzelmek felismerésére.

Häfner és Maurer (2006) szerint a szkizofrénia és a major depresszív zavara korai jelei és tünetei gyakran hasonlóak, és mindkét esetben kialakulhatnak jelzett funkcionális és szociális károsodások. Már a korai prodromális állapotban kimutattak olyan eltéréseket, mint a szociális funkciózavar, nem-specifikus tünetek (szorongás, depresszió, személyiségváltozások, pszichoaktív szerek abúzusai) és a magtünetek (szubjektív zavarok a gondolkodásban, a percepcióban, a szelf-reprezentációban és valóság tesztelésében).

Ebben a tanulmányban az értékelés három szintjét használtuk a pszichózis kockázatához köthető eltérések felismerésére. A késői prodromális fázis tüneteinek (enyhe, rövid, átmeneti pszichotikus tünetek) értékelésén túl, felmértük a páciensek magtüneteit. Végül, arra a kérdésre kerestünk választ, mennyire képesek a betegek komplex szociális érzelmeket és mentális állapotokat azonosítani arcrészletek (a szemek régiója) alapján (Baron-Cohen és mtsai, 2001). Mind a depresszió, mind a szkizofrénia legfontosabb korai jeleinek egyike a szociális izoláció, valamint az interperszonális érintkezések nehezítettsége (Häfner és Maurer, 2006). E problémák kognitív háttere magában foglalhatja a szociális szignálok megváltozott észlelését, valamint mások komplex mentális állapotainak (szociális érzelmek, gondolatok, szándékok) téves attribúcióját (más néven mentalizáció, „theory of mind”).

Módszerek

1. Érzelemértékelés és az 5-HTT polimorfizmusa összefüggésének vizsgálata

Résztevők

A vizsgálatban 114 önkéntes személy (s-hordozó: 79, nem hordozó: 35) vett részt. A vizsgálati személyek bevonása a Semmelweis Egyetemen és a Szegedi egyetemen történt. Az s-hordozók és nem hordozók csoportja között nem volt szignifikáns különbség nem, kor, iskolai végzettség és szocioökonómiai státusz tekintetében. A pszichiátriai betegségek kizárása céljából a Mini International Neuropsychiatric Interview került felvételre. A genotipizálás a Rutgers University-n és a Szegedi biológiai Központban történt, Lesch és munkatársai (1996) módszere szerint. Az érzelmi értékelések vizsgálatára Scherer érzelemértékelési kérdőívét használtuk. A résztvevőket arra kértük, idézzenek fel egy megtörtént szituációt, melynek során erős érzelmi állapotot éltek át (öröm, félelem, szomorúság). A kérdőív mindhárom érzelem esetében négy részből állt: (1) a szituáció leírása; (2) szubjektív érzelmi állapot leírása; (3) testi és expresszív reakciók leírása; (4) érzelmi értékelés.

Statisztika

Az egyes kérdésekhez tartozó önértékelő pontokat z -értékekké konvertáltuk Scherer módszerét követve. A z -értékek az egyes érzelemértékelések esetében a teljes pontszámtól való eltérést jelenítették meg. A csoportátlagokat a félelem, a szomorúság és az öröm esetében határoztuk meg. A statisztikai analízis során a STATISTICA 7.0 szoftvercsomag (StatSoft Inc., Tulsa) általános lineáris modell paneljét alkalmaztuk (varianciaanalízis, ANOVA). A post-hoc összehasonlításhoz Tukey HSD tesztet használtunk.

2. Érzelemfelismerés major depresszív zavarban – a pszichóziskockázat jelentősége

Résztevők

A vizsgálatban 50 önkéntes, egészséges kontroll személy és 68 depressziós személy vett részt, utóbbiak közül 42 tartozott az alacsony, 26 pedig a magas pszichózis kockázatú csoportba. A

páciensek részben a budapesti Semmelweis Egyetemen, részben a Szegedi Egyetemen álltak kezelés alatt. A három csoport között nem, iskolai végzettség, életkor, szocioökonómiai státusz és intelligencia hányados tekintetében nem volt szignifikáns különbség. A krízisintervenciós ellátóhelyen jelentkező, fiatal depressziós páciensekkel a CAARMS kérdőívet töltöttük ki, melynek segítségével a késői prodromális fázisra jellemző, küszöb alatti pszichotikus tünetekre rákérdezve, a pszichózis kockázatát mérhetjük fel. A CAARMS kérdőív segítségével további diagnosztikus kategóriákat alkothatunk: Attenuated Psychotic Symptoms (APS) és Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS). 26 vizsgált személy teljesítette az APS (n=19) és/vagy a BLIPS (n=9) kritériumait. A kontroll személyek szűrésére a SCID-CV interjút használtuk.

Komplex szociális érzelmek felismerése

Minden résztvevővel felvettük a „Reading the Mind in the Eyes” (RME) teszt módosított verzióját. A vizsgáló színészek arcának szem körüli régiójáról mutatott fényképeket. Minden inger külön kártyán került bemutatásra. A résztvevőknek választaniuk kellett, hogy a négy feltüntetett kifejezés (egy helyes, három téves) kifejezés közül melyik írja le legjobban a színész arckifejezését (pl. érdeklődő, kételkedő, flörtölő vagy kitaró). A vizsgálat során pozitív vagy negatív színezetű szociális arckifejezések és kognitív arckifejezések kerültek bemutatásra (Shaw és mtsai, 2005). A függő változó a helyesen felismert kifejezések százalékos aránya volt.

Statisztika

Az adatok feldolgozását ebben az esetben is a STATISTICA 7.0 szoftverrel végeztük (StatSoft, Inc., Tulsa, Okla., USA). A BSABS pontszámok analízisét első lépésben Kruskal-Wallis teszttel végeztük, majd Mann-Whitney U tesztet használtunk. Lépésenkénti regresszióanalízist használtunk annak megállapítására, hogy a BSABS és a RME teszt milyen mértékben határozta meg a pszichóziskockázatot. Ezt diszkriminációs analízis követte, amely megadta a diagnosztikus csoportba tartozás paramétereit. A RME teszt pontszámait varianciaanalízissel értékeltük, amelyet Fisher LSD tesztek követtek. A demográfiai paramétereket t-tesztekkel vetettük össze. A szignifikancia-orientált statisztikán túl megadtuk a Cohen-féle standard hatásnagyságot (effect size) is. A BSABS és a RME pontok összefüggéseit Spearman-féle korrelációértékeléssel teszteltük. A szignifikanciaszint $\alpha < 0.05$ volt, amelyet többszörös összehasonlítás esetében Bonferroni szerint korrigáltuk.

Eredmények

1. Érzelemértékelés és az 5-HTT polimorfizmusa összefüggésének vizsgálata

Első lépésben a nem hatását vizsgáltuk a Scherer-teszt z-értékeire. Az ANOVA nem igazolt szignifikáns hatást ($F < 1$, $p > 0.1$), ezért a továbbiakban a nőktől illetve férfiktól származó adatokat nem választottuk szét. A genotípus (s-hordozók vs. nem-hordozók) – érzelmtípus – értékelés háromutas ANOVA kimutatta az érzelmtípus ($F(2,224)=365.21$, $p < 0.0001$) és az értékelés ($F(7,784)=126.61$, $p < 0.0001$) fő hatását. Kétirányú interakció volt kimutatható az érzelem és az értékelés között ($F(14,1586)=446.92$, $p < 0.0001$). Továbbá, szintén kétirányú interakciót találtunk a genotípus és az értékelés között ($F(7,784)=7.32$, $p < 0.0001$), valamint háromirányú interakciót találtunk a genotípus, az érzelmtípus és az értékelés értékei között ($F(14,1568)=2.69$, $p < 0.001$).

A félelem esetében szignifikáns kétutas interakció volt a genotípus és az értékelés között ($F(7,784)=11.41$, $p < 0.0001$). A post-hoc elemzés szerint, az ll-homozigótákkal szemben az s-allélt hordozók magasabb értéket értek el a kellemetlenség és a cél-relevancia dimenziókban ($p < 0.0001$, $p < 0.001$), viszont szignifikánsan alacsonyabb értékeket értek el a megküzdési képesség tekintetében ($p < 0.0001$).

A szomorúság esetében szintén szignifikáns kétutas interakció volt a genotípus és az értékelés változók között ($F(7,784)=6.68$, $p < 0.0001$). A post-hoc elemzés szerint, az ll-homozigótákkal szemben az s-allélt hordozók magasabb értéket értek el a kellemetlenség és a cél-relevancia dimenziókban ($p < 0.05$, $p < 0.01$), és szignifikánsan alacsonyabb értékeket értek el a megküzdési képesség tekintetében ($p < 0.05$).

Az öröm esetében viszont nem találtunk szignifikáns összefüggést a genotípus és az értékelés dimenziók között ($F < 1$, $p > 0.1$).

2. Érzelemfelismerés major depresszív zavarban – a pszichóziskockázat jelentősége

Komplex érzelmek felismerése

Az ANOVA-val szignifikáns fő hatása mutatkozott a csoportnak ($F(2,115) = 10.30$, $p < 0.001$), az érzelmi kifejezés típusának ($F(2,230) = 19.43$, $p < 0.001$), és szignifikáns két-utas interakciót találtunk ezen értékek között ($F(4,230) = 3.44$, $p = 0.01$). A kontroll csoporttal összehasonlítva, az alacsony pszichózis-kockázatú depressziós páciensek kevesebb negatív

szociális érzelmet tudtak felismerni ($p = 0.02$), de nem volt szignifikáns eltérés a pozitív szociális érzelmek és kognitív kifejezések között ($p > 0.1$). A magas pszichózis-kockázatú betegek szintén a kontroll személyeknél kevésbé voltak képesek felismerni a negatív szociális érzelmeket ($p = 0.004$), továbbá a kognitív kifejezések felismerésében is deficitet mutattak ($p = 0.009$). Az alacsony és a magas pszichózis-kockázatú betegeket összehasonlítva, nem találtunk szignifikáns eltérést ($p > 0.1$).

A szubjektív élmény zavarai

A Kruskal-Wallis teszt a csoport szignifikáns főhatását igazolta a skála minden tételére. Amikor az egészséges kontroll személyeket hasonlítottuk össze a pszichózis tekintetében alacsony kockázatú depressziós személyekkel, a Mann-Whitney teszt szignifikáns különbséget mutatott a két csoport között a csökkent affektivitás ($Z = -6.8$, d.f. = 1, $p < 0.0001$) és a kognitív eltérés ($Z = -3.8$, d.f. = 1, $p = 0.0001$) alkálák esetében. A magas pszichózis kockázatú betegek viszont minden alkálán magasabb pontszámot értek el összehasonlítva a kontroll személyekkel ($Z < -5$, d.f. = 1, $p < 0.0001$).

Összehasonlítva a magas pszichózis kockázatú betegeket az alacsony kockázatúakkal, az előbbieket szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el a perplexitás ($Z = -5.9$, d.f. = 1, $p < 0.0001$), a kognitív eltérés ($Z = -3.6$, d.f. = 1, $p = 0.0003$), az én-élmény zavara ($Z = -5.8$, d.f. = 1, $p < 0.0001$), az érzékelési zavarok ($Z = -4.0$, d.f. = 1, $p < 0.0001$), és a coenaesthesia ($Z = -3.4$, d.f. = 1, $p = 0.0007$) alkálákon.

A regresszióanalízis szerint a pszichóziskockázat első prediktora a perplexitás ($F(1,116) = 87.88$, $p < 0.0001$, $R^2 = 0.57$, $\beta = 0.76$), a második az én-élmény zavara ($F(2,65) = 76.54$, $p < 0.0001$, $R^2 = 0.70$), a harmadik pedig a csökkent affektivitás volt ($F(3,64) = 57.76$, $p < 0.0001$, $R^2 = 0.73$). A többi BSABS vagy RME mutató nem volt szignifikáns prediktor. A diszkriminációs analízis szerint a szignifikáns megkülönböztető tényezők közé tartozott a perplexitás ($F(1,57) = 24.41$, $p < 0.0001$, Wilk's lambda = 0.34), az én-élmény zavara ($F(1,57) = 17.75$, $p < 0.0001$, Wilk's lambda = 0.31) és a csökkent affektivitás ($F(1,57) = 5.15$, $p = 0.03$, Wilk's lambda = 0.26). A többi BSABS és RME faktor nem volt szignifikáns diszkriminátor. A pszichóziskockázat nélküli csoportba az esetek 95.2%-a került besorolásra ezek alapján, míg a pszichóziskockázattal rendelkező csoport esetében ez az érték 92.3% volt.

Összefüggés a szubjektív élmények zavarai és az érzelmi kifejezések felismerése között

Az egészséges kontroll csoportban és az alacsony pszichózis-kockázatú depressziós csoportban nem volt szignifikáns korreláció a BSABS és az RME értékek között ($R < 0.2$,

$p > 0.1$). A magas pszichóziskockázatú csoportban csak az én-élmény zavara alkálán kapott érték mutatott korrelációt a RME teszt eredményével.

Következtetések

Adataink az alábbi eredeti felismerésekhez vezettek:

1. A szerotonin transzporter polimorfizmusa és az érzelemértékelés között szignifikáns összefüggés mutatható ki. Ez az összefüggés azonban kizárólag a negatív valenciájú érzelmek esetében mutatkozott meg (félelem és szomorúság); az öröm esetében a transzporter polimorfizmus és az érzelemértékelés között nem volt asszociáció.
2. A negatív valenciájú érzelmek esetében a transzporter polimorfizmus nagyon hasonló mintázatú értékelésprofillal társult: a s-allélt hordozó résztvevők az érzelmeket kellemetlenebbnek élték meg, úgy ítélték meg, hogy az érzelmek az életükre jelentősebb hatást gyakoroltak, és kevésbé voltak képesek a negatív affektusokkal megküzdeni.
3. Fiatal, major depresszióval diagnosztizált páciensek 38%-ánál voltak kimutathatók attenuált vagy rövid intermittáló pszichotikus jellegű tünetek, amelyek azonban nem elégtették ki egyetlen DSM-IV pszichotikus zavar kritériumait sem.
4. A pszichózis szempontjából magas kockázatú depressziós személyeket a magtünetek megbízhatóan elkülönítették, különös tekintettel a perplexitásra és az én-élmény zavarára.
5. A komplex társas érzelmek felismerésében a depressziós személyek rosszabbul teljesítettek, összehasonlítva a kontrollokkal. Míg az alacsony pszichóziskockázatú csoportban ez a deficit a negatív érzelmekre korlátozódott, addig a magas kockázatú csoportban a negatív érzelmek és a kognitív jellegű mentális állapotok felismerése is alacsonyabb pontossággal történt.
6. A magas pszichóziskockázatú depressziós csoportban a rosszabb RME teszteljesítmény kifejezettebb magtünetekkel társult az én-élmény dimenziójában.

Első vizsgálatunkban a pszichiátriai genetikai és a kognitív pszichológia módszertanát ötvöztük. Eredményeink konzisztensek a korábbi adatokkal, melyek arra utalnak, hogy a szerotonin transzporter gén s-variánsa összefüggést mutat a szorongáshoz és a

depresszióhajlamhoz köthető vonásokkal. Adataink megmutatták, hogy az s-allélt hordozó résztvevők a negatív érzelmi állapotokat kellemetlenebbnek, céljaikat inkább hátráltatónak ítélik, és úgy érzik, kevésbé tudnak megbirkózni az ezeket előidéző történésekkel. Megjegyzendő, hogy a szerotonin transzporter génpolimorfizmus hatása csak a negatív érzelmek esetén mutatkozott meg, illetve bizonyos értékelési dimenziókhoz volt köthető (kellemetlenség, cél-elősegítő jelleg, megküzdési képességek). Ez összhangban áll Wilhelm és mtsai (2007) eredményeivel, akik azt találták, hogy az s-allél jelenléte rosszabb problémamegoldó stratégiával és a coping mechanizmusok kisebb hatékonyságával mutat összefüggést.

A második vizsgálatban kapott eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a szubjektív élmény zavarainak értékelésével - különös tekintettel a perplexitásra és az én-élményre - nagy valószínűséggel megmondható, hogy a fiatal depressziós betegek a magas vagy az alacsony pszichóziskockázatú csoportba tartoznak-e. A magas kockázatú csoportba tartozó páciensek szignifikánsan gyengébben ismerték fel a kognitív mentális állapotok arckifejezéseit, míg ugyanez az alacsony kockázatú csoportban nem volt megfigyelhető. Ez a jelenség különösen érdekes, mert korábbi adatok alapján valószínűsíthető, hogy a depressziós betegek eltéréseket mutatnak a szociális percepció és a mentalizáció („theory of mind”) területén. Jelen adataink azt mutatják, hogy depressziós betegeknél a mentalizáció zavarai a negatív szociális érzelmek felismerésének problémájából adódnak.

Közlemények listája

Az értekezés témájában megjelent közlemények

Első szerzős közlemények

1. **Szily E**, Kéri S. Anomalous subjective experience and psychosis risk in young depressed patients. *Psychopathology*. 2009;42(4):229-35.
2. **Szily E**, Bowen J, Unoka Z, Simon L, Kéri S. Emotion appraisal is modulated by the genetic polymorphism of the serotonin transporter. *J Neural Transm*. 2008 Jun;115(6):819-22.

3. **Szily E**, Kéri S. Emotion-related brain regions. *Ideggyogy Sz.* 2008 Mar 30;61(3-4):77-86.
4. **Szily E**, Unoka Zs, Simon L. A harag kognitív értékelésprofiljának vizsgálata depressziós betegek és egészséges kontroll személyek körében. *Psychiatria Hungarica* 2002. XVII. 5. 489-498.

Nem első szerzős közlemények

1. Csukly G, Czobor P, **Szily E**, Takács B, Simon L. Facial expression recognition in depressed subjects: the impact of intensity level and arousal dimension. *J Nerv Ment Dis.* 2009 Feb;197(2):98-103.
2. Unoka Zs, Simon L, Berán E, **Szily E**. Érzelem előzmény értékelésprofilok szerepe az érzelmek kialakulásában és differenciálódásában: az inger értékelés ellenőrzések modellvizsgálata magyar mintán. *Psychiatria Hungarica* 2002. XVII. 5. 464-488.

Egyéb közlemények

1. Murai Z, Baran B, Tolna J, **Szily E**, Gazdag G. Neuropsychiatric symptoms caused by mefloquine (report of several cases). *Orv Hetil.* 2005 Jan 16;146(3):133-6.