

CÍMOLDAL

Eseményfüggő potenciál eltérések és klinikai tünetek összefüggései szkizofréniában

Event-related potentials and clinical symptoms in schizophrenia

Domján Nóra, MA¹

Csifcsák Gábor, PhD²

Janka Zoltán, DSc¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika

²Szegedi Tudományegyetem, Bölcsészettudományi Kar, Pszichológiai Intézet

Levelező szerző: Domján Nóra (cím: 6725, Szeged, Kálvária sgt. 57., e-mail: domjan.nora@med.u-szeged.hu, telefon: 70/2447290, fax: 06-62-490-590/518)

Rövid cím: Eseményfüggő potenciálok és pszichózis

Kulcsszavak: szkizofrénia, eseményfüggő potenciálok, klinikai tünetek, összefoglaló

Key words: schizophrenia, event-related potentials, signs and symptoms, review

ABSZTRAKT

A szkizofrénia etiológiájának és patomechanizmusának kutatása jelentős terület az idegtudományokban és ebben az eseményfüggő potenciálokat magukba foglaló kísérletes megközelítések egyre nagyobb teret kaptak az utóbbi évtizedekben. A hangingerek feldolgozásában már a korai fázisokban is zavarok mutathatóak ki szkizofréniában, melyek feltehetően szerepet játszanak az auditoros hallucinációk kialakulásában is. Jelen összefoglaló tanulmány célja a hallási hallucinációk és eseményfüggő potenciálok összefüggéseiről szóló legfrissebb szakirodalom áttekintése. A jelenlegi kutatási eredmények alapján az biztosan látszik, hogy az auditoros ingerfeldolgozás korai szakaszának alkotóelemei hiányosan működnek szkizofréniás betegeknél. Az ingerek forrásának pontatlan meghatározása, a figyelmi működések eltérése hozzájárul nem pusztán az auditoros hallucinációk kialakulásához, hanem a mindennapi funkcionálás zavaraihoz is. A magas kockázatú csoportok vizsgálata pedig lehetőséget nyújt a korai szűrésre és intervencióra, ami javítja a szkizofrénia prognózisát.

ABSTRACT

The investigation of schizophrenia's aetiology and pathomechanism is of high importance in neurosciences. In the recent decades, analyzing event-related potentials have proven to be useful to reveal the neuropsychological dysfunctions in schizophrenia. Even the very early stages of auditory stimulus processing are impaired in this disorder; this might contribute to the experience of auditory hallucinations. The present review summarizes the recent literature on the relationship between auditory hallucinations and event-related potentials. Due to the dysfunction of early auditory sensory processing, patients with schizophrenia are not able to locate the source of stimuli and to allocate their attention appropriately. These deficits might lead to auditory hallucinations and problems with daily functioning. Studies involving high risk groups may provide tools for screening and early interventions; thus improving the prognosis of schizophrenia.

BEVEZETÉS

A szkizofrénia (SZ) mind tünettaniilag, mind etiológiájában heterogén kórkép, amely megnehezíti a hatékony kezelést, a rehabilitációt és a prevenciót is. A SZ jelentős terhet ró a betegekre, családi környezetükre és a társadalomra is, amelynek alapján érthető, hogy a preklinikai és klinikai kutatások nagy erőfeszítéseket tesznek a betegségről alkotott tudásunk fejlesztésére. Az évtizedek során felgyűlt tudományos ismeretek szerteágazóak és sokszor nem egyértelműek. Számos eredményt tényként kezelhetünk. Ilyen például, hogy a SZ kognitív deficítet vezet, hogy a betegek információ- és ingerfeldolgozási folyamatai másként működnek, hogy idegrendszerükben szerkezeti és működésbeni eltérések tárhatóak fel, és hogy egészséges kontroll (EK) személyekhez képest genetikai eltérések is találhatóak. Ezen tények etiopatogenetikai és klinikai részletei azonban még sok tekintetben homályosak és tudományos tisztázásra várnak. Jelen összefoglaló tanulmány az összegyűlt ismeretek egy viszonylag kis részletére tér ki, azaz a legtöbb SZ betegnél megjelenő hallási (auditoros) hallucinációk (AH-k) és az elektroencefalográffal (EEG-vel) elvezethető eseményfüggő potenciálok (EP-k) összefüggéseivel kapcsolatos legújabb eredményekre. Az érintett EP-k ismertetésére azok latenciája szerint, növekvő sorrendben kerül sor, tehát a korai, inkább automatikus és figyelmi folyamatoktól kevésbé függő komponensektől haladva a szelektív figyelmet igénylő, tudatos feldolgozási folyamatokat jelző hullámformák felé. A végén annak bemutatása történik meg, hogy az AH-k milyen idegrendszeri folyamatok által jönnek létre és ezek megértésében hogyan segítenek az EP-k.

P50 HABITUÁCIÓ

A P50 egy pozitív polaritású hullám, amely a hangingert követően 40-75 milliszekundummal jelentkezik. Amplitúdóját leggyakrabban a megelőző negativitáshoz képest határozzák meg. A komponens habituációjának mértékét páros klikk paradigmával szokták vizsgálni, amely során általában az alanyokat arra kérik, hogy ne figyeljenek a fejhallgatón keresztül bemutatott, fizikailag teljesen megegyező, egymást 500 milliszekundummal követő hangpárookra. Mivel egészséges személyekben a második hang által kiváltott P50 amplitúdója tipikusan csökken, e paradigmát a feladat szempontjából irreleváns hangingerek korai szenzoros szűrését tükröző indexnek, a „szenzomotoros gátlás vagy kapuzás” egyik elektrofiziológiai markerének tekintik. A habituáció mértékét a két P50 különbségével vagy hányadosával is ki lehet fejezni; utóbbi szélesebb körben elfogadott. A P50 habituáció a

legtöbb vizsgálatban kisebb mértékű SZ betegeknel, és nem függ össze a klinikai tünetek súlyosságával, ami a korai szenzoros szűrés vonás jellegű eltérésére utal¹.

N100 HABITUÁCIÓ

Általában a P50 habituációval együtt, páros klikk paradigmát alkalmazva vizsgálják, amely során a P50-et követő, kb. 100 milliszekundumos latenciával jelentkező negatív hullámforma amplitúdó változását határozzák meg. Az N100 nagysága is csökken a második hangra EK személyeknél, ami szintén a szenzoros habituációt jelzi. A P50 és az N100 is elsősorban a felső temporális tekervényben található hallókéreg neuronjainak az ingerekre való reaktivitását tükrözi. Az N100 az akusztikus ingerek regisztrációjának feleltethető meg, minden hanginger kiváltja, és elsősorban a hangok fizikai tulajdonságaira érzékeny². A korai vizsgálati eredmények szerint az N100 amplitúdó csökkenése nem egyértelműen karakterisztikus SZ-ban és a habituáció mértékét is számos változó befolyásolja, de hasznos eszköz lehet a SZ neuropszichofiziológiai mechanizmusainak megértésében³. A fenti megfigyelésnek azonban ellentmond, hogy az N100 differenciáldiagnosztikai értéke nagy lehet: más hullámformák eltéréseivel összevetve az N100 amplitúdójának variációja a SZ-val diagnosztizált betegeket 79%-os, illetve 72%-os valószínűséggel különítette el az egészséges személyektől és a bipoláris zavart (BZ) mutató csoporttól⁴.

ELTÉRÉSI NEGATIVITÁS

Az eltérési negativitás (EN; angolul Mismatch Negativity – MMN) az auditoros diszkrimináció és echoikus memória elektrofiziológiai megfelelője, amely a kétoldali hallókéregben és a homloklebenyben generálódik, amikor az akusztikus környezetben tapasztalt szabályszerűségektől eltérő inger jelenik meg⁵. E komponenst az utóbbi években a predikciós hiba idegrendszeri korrelátumának tekintik, és a feltételezések szerint automatikus figyelmi és perceptuális komponense is van a változásérzékelésnek⁶. Kísérletes kiváltáshoz ún. passzív kakukktójás (oddball) paradigmát használnak, amiben a valamilyen szabályszerűséget követő, gyakori (sztenderd) ingerekhez képest frekvenciájában, hosszában, intenzitásában és/vagy az ingerek közötti időintervallumban eltérő hangokat adnak véletlenszerű vagy véletlenszerűnek tűnő módon. Fontos kritérium, hogy az alanyoknak nem kell figyelnie a hangokra, gyakran elterelő feladatot is kapnak, pl. filmet néznek hang nélkül. Az akusztikus kontextust megsértő, nem várt („deviáns”) ingerek hatására a 100-250 milliszekundumos időablakban egy frontocentrális maximumú negativitás látható, amit kivonva a szabályosságot nem sértő hangok feldolgozását tükröző EEG jelből megkapjuk az

EN-t. A frekvenciadeviáns hangokra adott EN nem egyértelműen deficités SZ betegeknél a diagnózis felállításakor^{5,7,8}. A betegség előrehaladtával csökken az amplitúdója, ami egyébként egészségeseknél nem történik meg a normál öregedéssel, tehát feltehetően a betegség progresszióját jelzi. Az EN amplitúdójának csökkenése a betegcsoportban összefüggést mutat a bal Heschl tekervény térfogatcsökkenésével⁹. A hosszdeviáns EN már a magas kockázatú csoportban is károsodott azoknál¹⁰, akiknél később kialakult a SZ. Az EN amplitúdó úgy tűnik, hogy a betegség progressziójával csökken, és a prodrómából pszichózisba váltást be lehetne jósolni a szógördülékenység és a hosszdeviáns EN alapján¹¹. A hosszdeviáns EN SZ-re specifikus csökkenésének differenciáló értékét prodrómában, ill. fokozatos csökkenését a betegség lefolyása során több tanulmány is alátámasztja^{5,7,12}. Ennek megfelelően a csökkent amplitúdójú hosszdeviáns EN pszichotikus tüneteket már megélt betegeknél a betegség kezdeti fázisában is jelen van¹³, illetve pszichésen egészséges rokonaiknál is megfigyelhető¹⁴.

P300

A P300 olyan, valószínűleg tudatos feldolgozási folyamatokat tükröző EP, amit az adott feladattal kapcsolatos, váratlanul és ritkán megjelenő ingerek váltanak ki. Jellemzően két alkotóelemre, a P3a és a P3b hullámokra bontható; a gyakrabban elemzett P3b-re sokszor P300-ként is hivatkoznak¹⁵. A frontocentrális maximumú P3a a kontextus implicit jellegű feldolgozása, azaz több esetben az EN után regisztrálható; nem csak célingerekre, hanem véletlenszerű jelleggel megjelenő, elterelő ingerek hatására is jelentkezik és leginkább figyelmi tájékozódási válasznak tekintik. A P3b az aktívan figyelt, a feladat szempontjából fontos ingerek esetén jelentkezik és feltehetően a munkamemória tartalom kontextus függő frissítésének sikerét tükrözi^{15,16}. A P3b parietális maximumú, 250-500 milliszekundummal az inger után regisztrálható pozitív hullám, melynek amplitúdóját befolyásolja a feladat nehézsége, latenciája pedig összefügg az ingerértékelés sebességével. A P3a és P3b összefüggésének egyik lehetséges modellje (amit funkcionális mágneses rezonancia (fMRI) vizsgálat is alátámaszt), hogy a P3a azt a frontális aktivitást tükrözi, ami az új ingereket értékeli abból a szempontból, hogy fontosak-e a feladat szempontjából (figyelmi folyamat), és ennek megfelelően aktiválódnak a temporális és parietális területek (emlékezeti folyamatok), amely aktivitást a P3b tükröz¹⁵.

A SZ-val kapcsolatos vizsgálatok kimutatták, hogy mivel a P3a és a P3b hullámforma egymástól viszonylag független, ennek megfelelően a betegeknél kimutatható eltéréseknek is

eltérő mintázata van. A P3a amplitúdója nem változik a betegség hosszával, stabil funkcióvesztésnek mondható¹², már a magas rizikójú csoportokban és első pszichotikus epizód idején is kimutatható^{8,10}, ill. nem korrelál a tünetbecslő skálák értékeivel¹³. A legtöbb vizsgálat szerint a P3b amplitúdó csökkenése SZ-ben annyira stabil jellemző, hogy endofenotípus is lehet. A tünetek súlyossága sem befolyásolja az eltérés mértékét¹⁷, amit az is alátámaszt, hogy a betegség kezdetén, serdülőknél és rokonaiknál is eltérés mutatható ki¹⁴. Az eredmények azonban még nem egyértelműek a SZ, P3b és P3a kapcsolatát illetően, ill. még a P3b jellegzetességeit illetően is vannak ellentmondásos adatok¹⁸.

ESEMÉNYFÜGGŐ POTENCIÁLOK KLINIKAI VONATKOZÁSAI

A pszichiátriátörténet kezdetei óta ismert, hogy a SZ heterogén, nehezen írható le egységesen, éppen ezért számos kutató hatékonyabbnak tartja, ha az egyes vezető tünetek etiológiáját próbáljuk megismerni és ezekből az információkból vonunk le következtetéseket az egyes betegeknek feltételezhető eltérésekre vonatkozólag. Az egyes tünetek korrelátumait vizsgáló tanulmányok nem az egész szindróma jellegzetességeit akarják felmérni, hanem egy-egy tünet mentén vizsgálják a betegségeket. Turetsky és mtsai¹⁹ több EP-t elemeztek egy betegpopuláción. Ezekből faktorokat képezve azt találták, hogy az N100 az EN-sal áll szoros kapcsolatban, és a két komponens együttes eltérése az alogiával, a formális gondolkodás és a nyelvi feldolgozás zavarával függ össze SZ betegeknek. Az auditoros/akusztikus hallucinációk (AH) a SZ egyik leggyakoribb tünetei közé tartoznak. Több kutatócsoport is foglalkozik azzal, hogy a SZ-t két csoportra bontva vizsgálja; így megismerhetőek az eltérések az AH-t jellemzően megélt és azt sohasem tapasztaló SZ betegek között.

HALLUCINÁCIÓK ÖSSZEFÜGGÉSE A KORAI EP KOMPONENSEKKEL

Smith és mtsai²⁰ alapján összefügg a P50 habituáció csökkenését és az AH vonás jellegű mértéke, tehát már korai auditoros szűrési hiányosságok is klinikai relevanciával bírnak. A P50 habituáció mértéke összefüggést mutat a deluzív gondolatok és a hallucinátoros élmények súlyosságával, ami a gátlási funkciózavar és „zajszűrés” szerepét jelezheti a pozitív tünetek kialakulásában²¹. Ez az összefüggés egy komplex folyamat és EEG, illetve agyi képalkotó eljárások segítségével nyomon követhető. Hangképzés előtt egészséges személyek esetén aktív információáramlás zajlik a beszéd kialakítása szempontjából fontos bal alsó frontális régió és a hallókéreg között, amely összefüggésbe hozható a kibocsátott hangok anticipációjával²². A motoros utasítás másolatát az irodalomban efferens kópiaként, míg a szenzoros kéregben kialakuló gátlást „következményes kisülésként” (corollary discharge)

említik. Számos vizsgálati eredmény támasztja alá efferens kópia/következményes kisülés folyamatok nem megfelelő működését szkizofréniában^{22,23}. Elektrofiziológiai módszerekkel ez a jelenség az N100 segítségével vizsgálható: a saját hangunk kisebb amplitúdójú N100-at vált ki, hiszen számítunk rá, míg ha saját hangját váratlanul modulálva hallja a személy, akkor az N100 amplitúdó megnő. A beszéd előtti neuronális összehangolódás valószínűleg az efferens kópiának felel meg, a hallókéregben létrejövő következményes kisülés pedig az N100 csökkenésért felelős. Ez utóbbi a legtöbb tanulmány szerint sérült SZ-ban, viszont a neuronális összehangolódással kapcsolatos adatok nem egyértelműek^{22,23}. SZ csoportokban ez a hatás nem érvényesül olyan erősen, mint EK személyeknél²², ami két dologra utalhat: (1) az SZ betegek neuronális regisztrációs és visszajelző rendszerei nem működnek megfelelően, vagy (2) a predikciós hiányosságok következtében nem tudják bejósolni, mi lesz cselekvéseik következménye. Saját beszédre és mások hangjára adott N100 amplitúdó csökkenés SZ és pszichotikus BZ miatt kezelt csoportok esetén szignifikánsan eltért (nagyobb amplitúdót generáltak saját beszédre) az EK csoporttól, szkizoaffektív zavarral diagnosztizált csoportban ez tendencia szinten jelen volt, míg a betegek egészséges rokonainál nem észleltek eltérést negatív családi pszichiátriai anamnézisével EK csoporthoz képest²⁴. Az előbbi eredmények alapján az N100 ilyen jellegű eltérése nem tekinthető egyértelműen pszichózis biomarkernek. Domján és mtsai²⁵ SZ és BZ csoportokon végzett vizsgálatai szintén nem igazolták a pszichotikus tünetek diagnózistól független együttjárását az N100 habituáció deficitjével. A következményes kisülés olyan betegeknél sérül, akiknek már volt pszichotikus epizódjuk, diagnózistól függetlenül, tehát bár vonás jellegű deficit, nem alkalmas a magas kockázatú csoporton belül azok elkülönítésére, akiknél a jövőben pszichotikus zavar fog kialakulni. Számos tanulmány szerint az N100 amplitúdó csökkenése, illetve a hullám paraméterei a SZ betegek tüneteivel, illetve specifikusan az AH mértékével nem korrelálnak^{22,24}, bár más tanulmányok szerint az AH súlyosbodásával csökken a következményes kisülés funkciózavara is^{23,24}.

Ford és mtsai²² áttekintve saját vizsgálataikat arra a következtetésre jutottak, hogy SZ-ban a predikcióval kapcsolatos folyamatok nem működnek megfelelően, sem saját beszéd esetén, sem ismétlődő mintázatok esetén – a betegek nem tudják, „mikor van itt az ideje a változásnak”, vagyis a kontextus frissítés nem optimális. Hevenyen hallucináló SZ betegeknél csökken a külső ingerre adott N100 amplitúdója²⁶, a szerzők hipotézise szerint azért, mert a feldolgozási kapacitásért verseng a külső és a belső inger. Ez a zavar a bal oldali féltekében erőteljesebb, a nyelvi ingerek feldolgozásáért felelős területek alapaktivitása megnő, a külső

ingerekre kevesebb erőforrás jut²⁶. Stekelenburg és mtsai²⁷ az N100 amplitúdó csökkenést úgy értelmezik, hogy az ingereknek nem tulajdonít kellő fontosságot a SZ beteg, saját cselekvéseinek sem tudja bejósolni következményeit (valószínűleg az agykérgi területek nem megfelelő kommunikációja miatt); illetve multiszenzoros ingerlés esetén nem jól integrálják a kontextuális ingereket, ami csökkenti a koherencia érzését és a realitástesztelés alacsonyabb színvonalúvá válhat. A kommunikációs zavar teóriáját erősíti azon eredmény, amely szerint ha 50 ms késleltetés van a hang és az azt kiváltó cselekvés között, akkor SZ betegeknél is csökkent N100 mérhető²². Ez arra utal, hogy az anticipációs hatások késve ugyan, de kialakulnak. A késés hátterében egyes szerzők az idegi kommunikáció szempontjából kulcsfontosságú fehérállomány zavarát feltételezik, amely hipotézis összhangban van a szkizofréniában számos tanulmány által leírt fehérállományi strukturális eltérésekkel. Másként fogalmazva, a betegek is számítanak saját cselekvéseik szenzoros következményére, de ez nincs szinkronban az ilyen jellegű ingerek valós idejű megjelenésével²².

A HALLUCINÁCIÓK ÖSSZEFÜGGÉSE A KÉSEI EP KOMPONENSEKKEL

Az előzőekben áttekintettük azon vizsgálati eredményeket, amelyek alátámasztják, hogy a korai szűrési, illetve figyelmi folyamatok elősegítik a külvilági ingerek beazonosítását, és azok elkülönítését a saját magunk által generált ingerektől, legyen szó akár hangos beszédről, akár belső monológrol, vagyis a gondolatokról. Az emberi kommunikációhoz szükséges a hallottak értelmezése is, aminek első lépése az, hogy rövidtávon eltároljuk az információkat. Vagyis, az absztrakt nyelvi tartalmak értelmezéséhez szükséges a munkamemória, hogy dinamikusan követhessük a hallottak jelentését. Az EN az elvárt mintázattól eltérő ingerek perceptuális feldolgozásának mutatójaként is funkcionál és vizsgálható általa a nyelvi értelmezési zavar korai feldolgozási hibákban gyökerező alapja. A hosszdeviáns EN amplitúdójának csökkenése korrelál a pozitív tünetekkel²⁸. A csökkent EN pszichotikus állapotban azt jelezheti, hogy a hallott beszéd váratlan elemeit, amelyek segítenének az megfelelő jelentés kiválasztásában azáltal, hogy azok a munkamemória szenzoros tárájába kerülnek, a betegek nem szűrik ki elég hatékonyan.

Fisher és kutatócsoportja az elmúlt évek során számos eredményt közöltek az AH mentén szétválasztott SZ populációk körében végzett vizsgálataikból, amelyek főként a nyelvi feldolgozás idegrendszeri folyamataira fókuszáltak. A fonetikus és egyéb hangokra adott EN jellemzői SZ-ban az EK-hoz képest eltérő feldolgozási mechanizmusra utalnak. Ha a gyakori és a kakukktójas ingerek fonémák, akkor a fonémaváltozásra a SZ csoport nem produkál

nagyobb amplitúdójú EN-t, ami arra utalhat, hogy az automatikus figyelem nem ad nagyobb súlyt az emberi beszédnek a SZ betegek esetén²⁶. A figyelmi váltást tükrözi a P3a, ami ugyanebben a paradigmában mérve jobban sérült az AH csoportban, mint az AH nélküli SZ betegeknél; utóbbiak szintén kisebb amplitúdójú P3a-t mutattak az EK-hoz képest²⁶. Az AH-val jellemezhető SZ betegeknél nagyobb eltérést észleltek hossz- és intenzitásdeviáns hangok esetén, a frekvencia változására pedig mindkét SZ csoport azonos mértékben csökkent EN-t mutatott²⁹. Egy későbbi tanulmányukban a szerzők másik mintát vizsgálva viszont azt kapták, hogy a SZ csoport egyedül a frekvenciadeviáns hangok esetén nem mutatott kisebb amplitúdójú EN-t az EK-hez képest. Ezek a zavarok korreláltak a klinikai tünetek súlyosságával, köztük az AH mértékével is, ami azt jelezheti, hogy az AH már az információfeldolgozás korai stádiumában lefoglalja a figyelmi kapacitást, azaz fokozottabb versengés alakul ki a külső és belső ingerek között a korlátozott ingerfeldolgozási kapacitásért²⁹. Állandó AH-val élő SZ csoportot vizsgálva feltárták, hogy a hossz-, intenzitás- és frekvenciadeviáns hangok által kiváltott EN kisebb SZ csoportban, mint EK esetén. A klinikai skálákkal, köztük az AH-t felmérővel számos korrelációt mutat a szenzoros feldolgozás deficitje. A frekvenciadeviáns hangok esetén gyakrabban mutatható ki amplitúdócsökkenés SZ-ben, ha kicsi a szabálytalan inger valószínűsége, nagy az eltérés a sztenderd hangokhoz képest és rövid az ingerek közötti intervallum²⁶.

Ha a résztvevőket arra kérik az EN regisztrálása előtt, hogy figyeljenek a hangokra, és gombnyomással jelezzék a ritkább ingereket, az eltérés mértéke csökken, bár nem normalizálódik, ami a figyelmi folyamatok kompenzatorikus működésére utal SZ-ban³⁰. A kimutatott EN és P3a deficit ebben a kísérleti elrendezésben arra is felhívja a figyelmet, hogy még a koncentrált figyelem sem teszi képessé a SZ csoportot a releváns ingerek kiválasztására, ami a mindennapi funkcionálást jelentősen befolyásolhatja.

A P3b hullámforma eltérése SZ-ban azt jelzi, hogy a kontextus frissítés képessége sérült¹⁶. A P3b kiváltásához speciálisan a munkamemóriát is involváló feladatot használva a SZ betegek szignifikánsan kisebb amplitúdójú P3b-t generáltak és lassabban, pontatlanabban végezték el a feladatot. A szerzők véleménye szerint a külső környezet – kontextus – jellegzetességeinek folyamatos frissítése szükséges a környezetre való adekvát reagáláshoz¹⁶. Amennyiben ez nem működik megfelelően, negatív tünetek kialakulásához vezethet és az eredmények alapján úgy tűnik, hogy SZ betegeknél ez a folyamat zajlik le.

ÖSSZEGZÉS

A korai szenzoros feldolgozási folyamatok számos vizsgálati eredmény szerint nem megfelelően működnek SZ-ban, amit már azonos környezetben és populáción több EP paradigma alkalmazásával is igazoltak²⁵. A korai szenzoros szűrés hibás működése számos vizsgálatban megerősítést nyert már a P50 habituáció mérőszámát tekintve¹; a klinikai tünetekkel való kapcsolatáról azonban kevés adat áll rendelkezésre. Az N100 a korai hallási ingerregisztráció mutatója, ami szintén eltér az EK személyekétől SZ pácienseknél, viszont a klinikai tünetekkel mutatott összefüggése nem teljesen tisztázott. Valószínű, hogy az anamnesztikus pszichotikus epizódhoz kapcsolható az N100 funkciózavara. Ford és munkacsoportja²² saját eredményeik és a szakirodalom alapján úgy vélik, hogy a külső és belső ingerek feldolgozási kapacitásért való versengése során az AH-k elterelik a külvilágról a figyelmet és így megakadályozzák az adekvát reakciókat is. Ennek háttérében valószínűleg az ingerfeldolgozásban résztvevő agyterületek kommunikációjának zavara áll, vagyis a megfelelő visszacsatolás, illetve gátlás hiánya, aminek következtében a kontextus feldolgozása torzul és nem megfelelő predikciók jönnek létre a környezeti változások tekintetében. Az AH figyelmi folyamatokban játszott szerepét alátámasztja az is, hogy az EN és a P3a deficit összefügg az AH mértékével^{26,29}.

A változás érzékelés idegrendszeri folyamatának még tudattalan lépését tükrözi az EN, amely azt jelzi, hogy a személy képes predikciókat készíteni tudattalanul is arról, hogy mi várható a környezeti ingerek sorozatában⁶. Ez egyfajta biztonságérzetet nyújt; nem kell folyamatosan figyelmi kapacitást szentelni a környezet monitorozásának, mivel a változások automatikus feldolgozásával kiszűrjük az irreleváns ingereket. SZ betegeknek az EN zavar arra utal, hogy a környezeti ingerek túlzottan megterhelővé válhatnak, a kiszámíthatóság hiánya megnehezíti az eligazodást az akusztikus ingerek világában. A szenzoros ingerek szerveződési zavara megnehezíti a megfelelő reakció kiválasztását, ami hozzájárulhat a klinikai tünetek kialakulásához, azonban ennek pontos mechanizmusa és a kapcsolat iránya még nem tisztázott²⁸.

Az automatikus szenzoros szűrés elősegíti a fontos és nem fontos ingerek megkülönböztetését. A szűrőn átjutott ingerek magasabb rendű feldolgozásához azonban szükséges rövidtávú emléknymok tárolása. A P3b a munkamemória működésének reflexiója, szerepe van a kontextuális információk frissítésében. Amennyiben nem működik megfelelően, akkor a külső változásokat kevésbé veszi észre az illető, ezáltal károsodik a környezettel való kapcsolata és valamilyen szinten a realitástesztelés is. Ez egyaránt magyarázhatja a SZ betegek negatív tüneteit és szociális zavarait. Az, hogy már az akut betegség kialakulása előtt

is mérhető P3b deficit, rávilágít arra, hogy a figyelem zavara valóban a SZ előjele lehet és diagnosztikus jelentőséggel is bírhat, amennyiben prodróma gyanú esetén lehetőség van EP vizsgálat lefolytatására. A már magas kockázatú csoportban is megfigyelhető P3b amplitúdó csökkenés^{14,17} jelzi a korai figyelmi és végrehajtó funkció zavart, ami így támpont lehet a prodróma diagnosztikájához.

A fentiek alapján látszik, hogy a hangingerek feldolgozásának szinte minden szakasza hibásan működik SZ csoportokban, ingerelárasztáshoz vezet, ami megnehezíti a figyelem fókuszálását és fenntartását. A hallott beszéd elemzése így kevésbé hatékony, ami a kommunikációs és társas nehézségek (negatív tünetek) alapját képezheti. A hangingerek forrásával kapcsolatos visszacsatolási körök működési hibája magyarázatul szolgálhat az AH kialakulására. Az EP vizsgálatok által pontosabb képet kaphatunk arról, hogy a SZ betegek idegrendszeri folyamatainak funkciózavarai hogyan járulnak hozzá a klinikai tünetek létrejöttéhez. Ezáltal a magas kockázatú csoportokban hasznos eszköznek bizonyulhatnak a minél korábbi intervenciók megtervezésében és a SZ hajlamot magukban hordozó személyek szűrésében.

Az EP vizsgálatok az idegrendszer működésbeli eltéréseit jó időbeli felbontással mutatják meg SZ betegeknél. A fentebb ismertetett zavarok teljes megértéséhez és az agy felépítésének elváltozásaival való összefüggések feltárásához szükség van az EEG mellett radiológiai in vivo képalkotó vizsgálatok elvégzésére is. Ha például azonos mintán, azonos időben végeznek EP és MRI mérést, leírhatóvá válik a hullámformák és agyi képletek közötti kapcsolat, vagyis az agy szerkezete és működése közötti összefüggés. Az idegrendszer fejlődése genetikailag meghatározott alapokon történik, amit a különféle környezeti hatások befolyásolnak az élet során; a SZ kialakulása ezen idegfejlődési folyamatok bizonyos ponton bekövetkező zavarához köthető valószínűleg. Ebből következően a biokémiai és genetikai tényezők vizsgálata nyújthat teljes körű magyarázatot a mentális rendellenességekhez vezető folyamatok természetére. A terjedelmi korlátok nem teszik lehetővé ezen összefüggések tárgyalását ebben a tanulmányban, de megemlíthető két példa. SZ betegeknél az EN hosszútávú, ismételt mérésével egyre csökkenő amplitúdót mutattak ki, ami összefüggött a bal Heschl tekervény térfogat csökkenésével. Ez alapján feltételezhető, hogy SZ-ban a betegség előrehaladtával a szerkezeti és működésbeli eltérések fokozódnak, amit BZ-ban nem igazoltak⁹. A jobb oldali elülső cinguláris kéreg térfogat csökkenése és a P3b amplitúdó csökkenése között szoros kapcsolat áll fenn SZ csoportban, amely kifejezettebb súlyosabb negatív tünetek esetén, utalván arra, hogy ez az agyterület szerepet játszhat a negatív tünetek kialakulásában is¹⁸.

Irodalomjegyzék

1. Olincy A, Braff DL, Adler LE, et al. Inhibition of the P50 cerebral evoked response to repeated auditory stimuli: results from the Consortium on Genetics of Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;119(1-3):175-82. doi:10.1016/j.schres.2010.03.004.
2. Turetsky BI, Greenwood TA, Olincy A, et al. Abnormal auditory N100 amplitude: a heritable endophenotype in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Biol Psychiatry.* 2008;64(12):1051-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.018.
3. Rosburg T, Boutros NN, Ford JM. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia – a critical review. *Psychiatry Res.* 2008;161(3):259-74. doi: 10.1016/j.psychres.2008.03.017.
4. Johannesen JK, O'Donnell BF, Shekhar A, McGrew JH, Hetrick WP. Diagnostic specificity of neurophysiological endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1219-29. doi: 10.1093/schbul/sbs093.
5. Näätänen R, Kähkönen S. Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(1):125-35. doi: 10.1017/S1461145708009322.
6. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(3):453-63. doi: 10.1016/j.clinph.2008.11.029.
7. Magno E, Yeap S, Thakore JH, Garavan H, De Sanctis P, Foxe JJ. Are auditory-evoked frequency and duration mismatch negativity deficits endophenotypic for schizophrenia? High-

density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives and first-episode and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008;64(5):385-91. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.019.

8. Mondragón-Maya A, Solís-Vivanco R, León-Ortiz P, et al. Reduced P3a amplitudes in antipsychotic naïve first-episode psychosis patients and individuals at clinical high-risk for psychosis. *J Psychiatr Res*. 2013;47(6):755-61. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.017.

9. Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):521-9.

10. Nagai T, Tada M, Kirihara K et al. Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res*. 2013;150(2-3):547-54. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.005.

11. Sumiyoshi T, Miyanishi T, Seo T, Higuchi Y. Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:148. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00148.

12. Kiang M, Braff DL, Sprock J, Light GA. The relationship between preattentive sensory processing deficits and age in schizophrenia patients. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(11):1949-57. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.019.

13. Pesa N, Hermens DF, Battisti RA, Kaur M, Hickie IB, Solowij N. Delayed preattentive functioning in early psychosis patients with cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;222(3):507-18. doi: 10.1007/s00213-012-2676-2.

14. Şevik AE, Anıl Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S, Karahan S, Gürses N, Yıldız M. Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: a family study. *Schizophr Res.* 2011;130(1-3):195-202. doi: 10.1016/j.schres.2011.04.018.
15. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(10):2128-48.
16. Ford JM, Roach BJ, Miller RM, Duncan CC, Hoffman RE, Mathalon DH. When it's time for a change: failures to track context in schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 2010;78(1):3-13. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2010.05.005.
17. Albrecht B, Brandeis D, Uebel H, et al. Familiality of neural preparation and response control in childhood attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychol Med.* 2013;43(9):1997-2011. doi: 10.1017/S003329171200270X.
18. Preuss UW, Zetsche T, Pogarell O, et al. Anterior cingulum volumetry, auditory P300 in schizophrenia with negative symptoms. *Psychiatry Res.* 2010;183(2):133-9. doi: 10.1016/j.psychresns.2010.05.008.
19. Turetsky BI, Bilker WB, Siegel SJ, Kohler CG, Gur RE. Profile of auditory information-processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2009;165(1-2):27-37. doi: 10.1016/j.psychres.2008.04.013.

20. Smith DM, Grant B, Fisher DJ, Borracchi G, Labelle A, Knott VJ. Auditory verbal hallucinations in schizophrenia correlate with P50 gating. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(7):1329-35. doi: 10.1016/j.clinph.2013.02.004.
21. Smucny J, Olinic A, Eichman LC, Lyons E, Tregellas JR. Early sensory processing deficits predict sensitivity to distraction in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;147(1):196-200. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.025.
22. Ford JM, Mathalon DH. Anticipating the future: automatic prediction failures in schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 2012;83(2):232-9. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.09.004.
23. Mathalon DH, Ford JM. Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: evidence for an elemental deficit. *Clin EEG Neurosci.* 2008;39(2):82-6.
24. Ford JM, Mathalon DH, Roach BJ, et al. Neurophysiological evidence of corollary discharge function during vocalization in psychotic patients and their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1272-80. doi: 10.1093/schbul/sbs129.
25. Domján N, Csifcsák G, Drótos G, Janka Z, Szendi I. Different patterns of auditory information processing deficits in chronic schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Schizophr Res.* 2012;139(1-3):253-9. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.002.
26. Fisher DJ, Labelle A, Knott VJ. Auditory hallucinations and the P3a: attention-switching to speech in schizophrenia. *Biol Psychol.* 2010;85(3):417-23. doi: 10.1016/j.biopsycho.2010.09.003.

27. Stekelenburg JJ, Maes JP, Van Gool AR, Sitskoorn M, Vroomen J. Deficient multisensory integration in schizophrenia: an event-related potential study. *Schizophr Res.* 2013;147(2-3):253-61. doi: 10.1016/j.schres.2013.04.038.

28. Kärger C, Sartory G, Kariofillis D, Wiltfang J, Müller BW. Mismatch negativity latency and cognitive function in schizophrenia. *PLoS One.* 2014;9(4):e84536. doi: 10.1371/journal.pone.0084536.

29. Fisher DJ, Labelle A, Knott VJ. Alterations of mismatch negativity (MMN) in schizophrenia patients with auditory hallucinations experiencing acute exacerbation of illness. *Schizophr Res.* 2012;139(1-3):237-45. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.004.

30. Rissling AJ, Park SH, Young JW, et al. Demand and modality of directed attention modulate "pre-attentive" sensory processes in schizophrenia patients and nonpsychiatric controls. *Schizophr Res.* 2013;146(1-3):326-35. doi: 10.1016/j.schres.2013.01.035.