

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

**A szenzorosan irányított egyenértékűség tanulás és
kapcsolata a borderline személyiségzavarral**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Rosu Anett, MD

Témavezetők:

Dr. habil Nagy Attila, PhD

Dr. Eördegh Gabriella, PhD

Szeged

2023

Bevezetés

Borderline személyiségzavar: a borderline személyiségzavart (BPD) az érzelmszabályozás zavara, impulzus kontroll zavar, intenzív, instabil kapcsolatok és énkép jellemzik. A BPD az egyik leggyakoribb személyiségzavar, prevalenciája a felnőtt populációban 2-3% között van. Előfordulása nőknél szignifikánsan magasabb, mint a férfiaknál.

A BPD hatása az agyra: szerkezeti és működésbeli különbségek: a központi idegrendszer számos része (pl. a prefrontális kéreg, a nucleus caudatus, a limbikus rendszer, az anterior cinguláris kéreg (ACC) és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely agyterületei valamint más kapcsolódó struktúrák) részt vehet a BPD patofiziológiájában. Anthony Ruocco és munkatársai (2013) olyan agyi aktivitás mintázatokat találtak, melyek BPD páciensek érzelmszabályozás zavarainak hátterében állhatnak. Sampedro és munkatársai (2021) BPD pácienseknél a szürkeállomány térfogatának csökkenéséről számoltak be a prefrontális kéregben. Csökkent szürkeállomány térfogatot találtak a dorsolaterális frontális és a mediális frontális kéregben is. Úgy tűnik, hogy ezek a kérgi régiók részt vesznek a kognitív kontrollfunkciókban és működési zavaruk hozzájárulhat a BPD kialakulásához. A legnagyobb károsodást a döntéshozatalhoz kapcsolódó területeken észlelték, mely az orbitofrontális kéreg és az elülső cinguláris kéreg működészavarát jelzi. A jellemző BPD tüneteket, az identitászavart és disszociációt a hippocampus térfogatának csökkenése és a frontolimbicus szabályozás zavara válthatja ki, ami befolyásolhatja a memória funkciókat is. BPD pácienseknél a térlátási képességek eltérése a parietális lebeny működészavaraihoz is társulhat. A lassabb kognitív feldolgozási sebesség a fehérállomány károsodására utalhat, ami korlátozza a kommunikációt és a koordinációt a központi idegrendszerben. BPD-ben a dorsostriális (putamen és caudatus) hiperaktiváció egy nagyobb kognitív-végrehajtási folyamat

idegi korrelációjaként magyarázható, válaszul az el nem fogadott érzelmi élményekre.

BPD és kognitív funkciók: Unoka és munkatársai (2016) számos kognitív károsodást találtak BPD pácienseknél. Ezek a károsodások nagyon eltérőek, ezért fontos a kognitív károsodást mérséklő hatásokkal is számolni, mint a szülők iskolázottsága vagy a társuló betegségek. Az ezeknél a pácienseknél megfigyelt kognitív károsodás az agyi struktúrák anomáliáihoz és neurokémiai változásaihoz kapcsolódik. BPD pácienseknél a végrehajtó funkció és a döntéshozatal károsodása, az enyhe figyelemhiány összefüggésbe hozható a korábban tapasztalt strukturális rendellenességekkel, az agyi régiók közötti kapcsolat megváltozásával és a prefrontális kéreg hipometabolizmusával.

Tanulás és emlékezet: a tanulás és a memória az emberi agy alapfunkciói, melyekre a mindennapi életben szükség van. Ezek szükségesek ahhoz, hogy túléljük az életünkben előforduló különféle kihívásokat. Ezen képesség révén jobban tudunk alkalmazkodni a környezeti változásokhoz, melyek nagy evolúciós előnyt jelentenek. Emlékezetnek nevezzük azokat a folyamatokat, amelyek során a tudás kódolása, tárolása, majd felidézése történik.

Explicit memória: az explicit hosszú távú memória (deklaratív memória) az a folyamat, ami lehetővé teszi a korábban megőrzött információk tudatos és szándékos felidézését. Az explicit memória két része az epizodikus és a szemantikai emlékezet. Az explicit memória funkcionálisan és szerkezetileg homogén. Középpontja a mediális temporális lebeny (MTL), fő központja az MTL hipocampális formációja, amely egy filogenetikailag ősi struktúra. Tartalmazza a hipocampust, a gyrus dentatust és a subiculumot. Ez a képződmény minden szenzoros modalitásból kap információt, és multiszenzoros integrációt is feldolgoz. Az MTL-t a vizuális tanulás fontos összetevőjének írták le.

Implicit memória: az implicit hosszú távú memória (nem deklaratív memória) nem használja a tudatos memória folyamatokat, de tudattalanul befolyásolhatja a gondolkodást és a viselkedést. A nem deklaratív emlékezet anatómiailag heterogén és sokféle rendszerből áll. A tanulás lassan történik, és az implicit memória tartóssága és megbízhatósága nagyobb, valamint az implicit memória rugalmatlan. Ez összefügghet azzal, hogy egy filogenetikailag ősi és diffúz rendszer.

Bazális ganglionok kognitív funkciói: a bazális ganglionok nemcsak a motoros viselkedésben vesznek részt, hanem különösen a dorsalis striatum részt vesz a tanulás és memória folyamatokban is. Az egyik fő hipotézis az, hogy az inger-válasz alapú tanulásban vesznek részt. A bazális ganglionok károsodása esetén számos kognitív teljesítmény csökken.

Szerzett egyenértékűség tanulás: a szerzett egyenértékűség az asszociatív tanulás egy sajátos formája. A szerzett egyenértékűség tanulás során a résztvevőknek meg kell tanulni társítani két vagy több különböző vizuális ingert (előzmény vagy antecedens), amik ugyanazzal a következménnyel (konzekvenssel) járnak. Mivel ugyanazzal a következménnyel járnak, ezért egyenértékűek. Ez a tanulás erősen kötődik a bazális ganglionok működéséhez, de az információ felidézése és a generalizáció elsősorban a hippocampushoz kapcsolódik.

A multiszenzoros ingerek hatása a tanulásra: a bazális ganglionok és a hippocampus, amik az ekvivalencia tanulásban alapvető szerepet játszanak, multiszenzoros információt is feldolgoznak. Ez a koncepció felveti azt a lehetőséget, hogy ne csak a vizuális, hanem az audiovizuális asszociatív tanulást is vizsgáljuk.

Célkitűzés

Jelen tanulmány elsődleges célja, hogy borderline személyiségzavarban szenvedő személyeknél vizsgáljuk a vizuálisan irányított asszociatív szerzett egyenértékűség tanulást és a kapcsolódó memóriafolyamatokat. Ennek a kérdésnek azért van jelentősége, mert az alkalmazott kognitív teszt rávilágíthat a bazális ganglionok és a hippocampus tanulási folyamatokban betöltött szerepére, azon agyi struktúrákéra, melyek egyértelműen részt vesznek a BPD patofiziológiájában. A tanulmány másik fő célja egy olyan új, multiszenzoros, audiovizuális ekvivalencia tanulási teszt kifejlesztése, amely alkalmas lehet a tanulási folyamatok további vizsgálatára nemcsak BPD páciensek esetében, hanem más, a bazális ganglionok és a hippocampus diszfunkciójához kapcsolódó neurológiai és pszichiátriai rendellenességekben szenvedő betegek esetében is.

Anyag és Módszer

Résztvevők: A jelenlegi vizsgálatokban a szintévesztést kizártuk. Mind a személyzeti, mind a fülgyógyászati, mind a neurológiai és pszichiátriai betegség (BPD kivételével) kizárásra került. A részvételért anyagi és egyéb juttatást a résztvevők nem kaptak. Minden résztvevő aláírta a tájékozott beleegyező nyilatkozatot. Mindkét vizsgálati protokoll minden tekintetben megfelelt a Helsinki Nyilatkozat alapelveinek, melyet a Szegedi Tudományegyetem Orvos Kutatási Regionális Etikai Bizottsága hagyott jóvá (50/2015-SZTE).

1. vizsgálat: huszonhárom BPD pácienset és kontroll személyt vizsgáltunk. Minden páciens BPD diagnózissal rendelkezett. BPD diagnosztizálását DSM-5 alapján pszichiáterek végezték. A páciensek beválogatása a Pszichiátriai Klinikáról (Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szeged) történt.

2. vizsgálat: 151 egészséges felnőtt személyt vontunk be az audiovizuális ekvivalencia tanulási vizsgálatba.

Ekvivalencia tanulási paradigmák: a résztvevők a tesztekert laptopokon csinálták, valamint a multiszenzoros teszt esetében fejhallgatót használtak. A laptop billentyűzetén kijelöltünk két gombot, az M-et és X-et, melyek a bal és jobb oldalnak feleltek meg. Myers és munkatársai által leírt RAET módosított változatát alkalmaztuk.

Feladat: vizuálisan és a multiszenzorosan (audiovizuálisan) irányított szerzett egyenértékűség tanulási paradigmákat alkalmaztuk. Mindkét paradigmának két fő fázisa van, a betanulási és a teszt fázis. A paradigma betanulási fázisában a számítógép visszajelzést ad a válaszok helyességéről. A vizuális paradigma esetében az előzmény négy arc (férfi, nő, fiú- és lánygyermek; A1, A2, B1, B2), a következmény négy különböző színű hal (kék, piros, sárga és zöld; X1, X2, Y1, Y2). Az audiovizuális teszt esetében négy megkülönböztethető hang az előzmény (A1, A2, B1, B2), konzekvensként négy arc jelenik meg (férfi, nő, fiú- és lánygyermek; X1, X2, Y1, Y2). Egy példán keresztül mutatom be a feladat felépítését. Amikor A1 vagy A2 arc jelenik meg a képernyőn, a jó válasz az X1 hal, amikor a B1 és B2 jelenik meg a képernyőn, az Y1 hal a jó választás. Tehát ebben az arc-hal asszociációban a résztvevőknek meg kellett tanulniuk, hogy A1 arc egyenértékű az A2 arccal, majd a B1 is egyenértékű a B2 arccal is, mivel a következményük azonos. A következő lépésekben a résztvevőknek új asszociációkat kellett elsajátítaniuk. Amikor A1 arcot láttak, X2 halat kellett megjelölniük, majd ha B1 arcot láttak, a helyes válasz az Y2 hal volt. Amikor minden asszociáció elsajátítása megtörtént, akkor kezdődött a tesztfázis (felidézés és generalizáció), mikor már a számítógép nem ad visszajelzést a válaszok helyességéről.

Statistikai elemzés: a betanulási szakaszban a betanulási hibarányt (ALER), az ismétlések számát (NAT), a tesztfázisban a felidézési hibarányt (RER) és a generalizációs hibarányt (GER) hasonlítottuk össze a borderline páciensek és a kontroll csoport tagjai között. A BPD páciensek és a kontroll csoport teljesítményét és reakcióidejét Mann-Whitney U-tesztel hasonlítottuk össze. Az egészséges személyek vizuális és multiszenzoros paradigmában nyújtott teljesítményét és reakcióidejét páros Wilcoxon tesztel hasonlítottuk össze. A statisztikai elemzést Statistica 13 (Dell Inc. USA) és G*Power 3.1.9.2. (Düsseldorf, Németország) programokkal végeztük.

Eredmények

1. vizsgálat: BPD és az egészséges kontroll csoport összehasonlítása: a BPD páciensek teljesítménye a betanulási fázisban szignifikánsan rosszabb volt, míg a tesztfázis felidezés és generalizációs funkcióit nem különböztek. A BPD és az egészséges kontroll csoport median NAT értéke 71.0 (tartomány: 45.0 – 185.0) és 50.0 (tartomány: 42.0 – 95.0), volt (Mann–Whitney teszt $U = 146.5$, $p = 0.0098$, hatásnagyság = 0.8077, hatáserősség = 0.9525). Az ALER median értéke 0.084 (tartomány: 0.0 – 0.227) és 0.043 (tartomány: 0.0 – 0.15) volt (Mann–Whitney teszt $U = 162.5$, $p = 0.0255$, hatásnagyság = 0.7845, hatáserősség = 0.9520). A BPD és egészséges kontroll csoport median RER értéke 0.028 (tartomány: 0.0 – 0.25) és 0.028 (0.0 – 0.22) volt (Mann–Whitney teszt $U = 216$, $p = 0.275$). A BPD és egészséges kontroll csoport median GER értéke 0.00 (tartomány: 0.0 – 1.0) és 0.083 (tartomány: 0.0 – 1.0) volt (Mann–Whitney teszt $U = 220$, $p = 0.307$). A két csoport reakcióideje szignifikánsan nem különbözött.

A gyógyszer hatása a BPD páciensek teljesítményére a vizuálisan irányított szerzett egyenértékűség tanulásban: az alkalmazott terápia nem befolyásolta a BPD páciensek tanulási képességeit. A

median NAT értéke a gyógyszeres és nem gyógyszeres csoportban 69.0 (tartomány: 45.0 – 133.0) és 80.0 (tartomány: 46.0 – 185.0) volt (Mann–Whitney teszt $U = 47$, $p = 0.4196$). AZ ALER median értéke a gyógyszeres csoportban 0.077 (tartomány: 0.0 – 0.218), a nem gyógyszeres csoportban 0.117 (tartomány: 0.043 – 0.227) volt (Mann–Whitney teszt $U = 36$, $p = 0.129$). A RER median értéke a gyógyszeres csoportban 0.028 (tartomány: 0.0 – 0.167), a nem gyógyszeres csoportban 0.056 (tartomány: 0.0 – 0.250) volt (Mann–Whitney teszt $U = 48.5$, $p = 0.468$). A GER median értéke a gyógyszeres csoportban 0.00 (tartomány: 0.0 – 1.0) és a nem gyógyszeres csoportban 0.00 (tartomány: 0.0 – 0.750), illetőleg (Mann–Whitney teszt $U = 56.5$, $p = 0.830$).

2. vizsgálat: Teljesítmény a vizuális és multiszenzoros paradigmában: a vizuális paradigma esetében a NAT median értéke 57 (tartomány: 41-269, $n = 141$), a multiszenzoros paradigma esetében 56 (tartomány: 41 - 226, $n = 141$) volt. Vizuális paradigmában az ALER median értéke 0.06 (tartomány: 0 - 0.3333) és a multiszenzoros paradigma esetében is hasonlóan 0.06 (tartomány: 0 - 0.3469) volt. Ezek az értékek a betanulási fázisban nem különböztek szignifikánsan egymástól (NAT páros Wilcoxon teszt $Z = 0.787$, $p = 0.431$; ALER páros Wilcoxon teszt $Z = 0.217$, $p = 0.828$). A tesztfázis felidézési részében a RER közepes volt (median: 0.02778, tartomány: 0 - 0.4167) a vizuális paradigmában és hasonló volt a multiszenzoros paradigmában is (median: 0.02778, tartomány: 0 - 0.4167). Ez a különbség sem volt szignifikáns (páros Wilcoxon teszt $Z = 1.057$, $p = 0.290$). Hasonló tendencia mutatkozott a tesztfázis generalizációs részében is a GER értékek között. A vizuális és multiszenzoros paradigma GER median értéke 0.08333, (tartomány: 0 - 1) és 0 (tartomány: 0 - 1) volt (páros Wilcoxon teszt $Z = 1.831$, $p = 0.067$).

A betanulási fázisban a vizuális és multiszenzoros paradigmák helyes válaszainak latencia median értékei sem különböztek szignifikánsan (median: 1729 ms, tartomány: 954 - 5423 ms) mint a

vizuális helyes próbálkozások (median: 1631 ms, tartomány: 866 - 5084 ms, $n = 141$, páros Wilcoxon teszt $Z = 0.588$, $p = 0.557$). Ellentétben a betanulási fázissal, a tesztfázis felidézési és generalizációs részében a helyes válaszok látenciájának median értékei szignifikánsan különböztek egymástól. A vizuális paradigma helyes válaszainak latencia median értéke szignifikánsan hosszabb volt (median: 1720 ms, tartomány: 881 - 4250 ms), mint a multiszenzoros helyes válaszoké (median: 1583 ms, tartomány: 894 - 4626 ms, páros Wilcoxon teszt $Z = 3.426$, $p = 0.0006$). A tesztfázis generalizációs részében a latencia median értéke szignifikánsan hosszabb a vizuális paradigmában (median: 2122 ms, tartomány: 966 - 7314 ms) mint az audiovizuális paradigmában (median: 1952 ms, tartomány: 883 - 5638 ms, páros Wilcoxon teszt $Z = 2.743$, $p = 0.006$).

Megbeszélés

Eredményeink alapján a BPD pácienseknél funkcióromlást észleltünk a vizuálisan irányított szerzett egyenértékűség tanulás során. Eredményeink rámutattak arra, a betanulási fázisban (NAT, ALER), amikor a résztvevőknek asszociációkat kellett megtanulniuk, a BPD-ben szenvedő páciensek két független ingerből nehezen tudnak asszociációt létrehozni. Ezek az eredmények a BPD-ben korábban leírt bazális ganglion diszfunkciók viselkedési indikátoraiként magyarázhatóak. Másrészt a tesztfázisban, amikor a felidézés és generalizáció történik, a BPD csoportnál a teljesítmény nem romlott, ami normális hippocampalis funkciókra utalhat BPD-ben. A teljes paradigma során a reakcióidők tekintetében sem találtunk különbséget az egészséges és a beteg populáció között. A BPD vizsgálat egyik korlátja, amit nem lehet figyelmen kívül hagyni, a vizsgálatban résztvevők viszonylag alacsony száma. Összesen 23 BPD páciens került beválogatásra, ami a DSM-5 kritériumok szigorú alkalmazásának tudható be, tehát az alkohol és kábítószer abúzzsal küzdő páciensek, illetve az egyéb neurológiai

és pszichiátriai társbetegségekkel küzdők kizárásra kerültek. Néztük, hogy a gyógyszerek befolyásolják-e a BPD páciensek teljesítményét. Megállapítottuk, hogy a gyógyszerek nem, vagy csak csekély mértékben befolyásolják a vizuális asszociációs tanulás és a hozzá kapcsolódó memóriafolyamatokat. Összefoglalva, eredményeink összhangban vannak a korábbi képközpontú tanulmányokkal és megerősítik a bazális ganglionok érintettségét BPD-ben. Másrészt a hippocampus által közvetített memóriafolyamatok esetében nem találtunk eltérést borderline személyiségzavarban. Mivel ezek az agyi struktúrák alapvetően részt vesznek az ekvivalencia tanulás során a multiszenzoros információk feldolgozásában is, egy új, kognitív tesztet fejlesztettünk ki, mely a későbbiekben egy egészséges kontroll csoporton történt validálás után alkalmas lehet a neurológiai és pszichiátriai páciensek audiovizuális tanulási képességeinek vizsgálatára is. A multiszenzoros integráció hozzájárulhat a szenzomotoros folyamatokhoz, de valószínűleg a kognitív funkciókhoz is. Eredményeink azt mutatják, hogy a multiszenzoros ingerek az unimodális ingerekhez képest nem tudnak jobb teljesítményt kiváltani a betanulási fázisban az audiovizuálisan irányított szerzett egyenértékűség tanulásban. Eszerint az ingerek modalitása nem befolyásolja az egészséges résztvevők teljesítményét a multiszenzoros irányítású szerzett ekvivalencia paradigmában. A válaszlátenciák sem különböztek szignifikánsan a vizuális és a multiszenzoros paradigmák között a betanulási fázisban. Az eredmények értelmezése lehet az, hogy ez a folyamat egy nagyon ősi, konzervált és alapvető funkció, melyhez a különböző modalitások az asszociációs tanulási folyamatok során egyformán járulnak hozzá, és a multiszenzoros ingerek nem növelik a hatékonyságot. A tanulási paradigma második szakasza azt mutatta, hogy bár az audiovizuális teljesítmények jobbak voltak, de a vizsgált paraméterek (RER, GER) nem különböztek egymástól szignifikánsan a két (vizuális és audiovizuális) paradigma esetén. Másrészt a tesztfázis felidézési és generalizációs részében is a multiszenzoros válaszlátenciák szignifikánsan rövidebbek voltak,

mint a vizuálisak. A válaszlatenciák között a legnagyobb különbség a tesztfázis felidézési részében volt. Ha összehasonlítjuk a paradigma különböző fázisait, megállapíthatjuk, hogy a tesztfázis generalizációs része igényelte a leghosszabb reakcióidőt, függetlenül az inger modalitásától. Ez a hosszú döntési idő megerősíti, hogy ez a kognitív tanulási feladat legnehezebb része. A multiszenzoros információ és a hozzá kapcsolódó multiszenzoros integráció javíthatja a résztvevők teljesítményét a felidézési és a generalizációs funkciókban, ami nyilvánvalóan megfigyelhető az audiovizuális paradigmákban tapasztalható lényegesen rövidebb reakcióidőben.

Köszönetnyilvánítás

Először is szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Dr. habil Nagy Attilának és Dr. Eördegh Gabriellának a kutatás és a PhD dolgozat elkészítése során nyújtott folyamatos segítségükért.

Ezúton is szeretném megköszönni Jancsó Gábor Professor Úrnak, hogy lehetőséget adott az Idegtudományi PhD programban való részvételre. Köszönetet mondok Sály Gyula Professor Úrnak is, aki lehetővé tette számomra, hogy részt vegyek az Élettani Intézet kutatásaiban.

Szeretnék köszönetet mondani az SZTE SZAOK Élettani Intézet Szenzomotoros Kutatólaboratórium összes munkatársának, különösen Dr. Bodosi Balázsnak, Tót Kálmánnak, Dr. Pertich Ákosnak, Dr. Pusztai Andrásnak, Dr. Öze Attilának a kutatás során nyújtott professzionális munkájukért és segítségükért.

Ezúton is köszönetet mondok a kutatás minden résztvevőjének.

Hálás vagyok a családomnak is, amiért motiváltak, támogattak és figyelmet fordítottak a tanulmányaimra és a PhD munkámra.

Végül ezúton is szeretném megköszönni mindenkinek, aki segített vagy inspirált.

A doktori munka az SZTE-SZAOK-KKA (2019/270-62-2 és 2023/5S479 sz.) támogatásával valósult meg.

Közlemények

I. Hivatkozott folyóiratban megjelent teljes publikációk listája (A tézis alapját képező közlemények listája):

1. EÖRDEGH, GABRIELLA; ÓZE, ATTILA; BODOSI, BALÁZS; PUSZTA, ANDRÁS; PERTICH, ÁKOS; ROSU, ANETT et al. (2019) Multisensory guided associative learning in healthy humans. PLOS ONE 14 (3), e0213094.
IF: 2,74 SJR: D1

2. ROSU, ANETT; TÓT, KÁLMÁN; GODÓ, GYÖRGY; KÉRI, SZABOLCS; NAGY, ATTILA; EÖRDEGH, GABRIELLA (2022) Visually guided equivalence learning in borderline personality disorder. HELIYON 8 (10), e10823.
IF: 3,776 SJR: Q1

II. Hivatkozott folyóiratban megjelent absztraktok:

1. ROSU, ANETT; EÖRDEGH, GABRIELLA; NAGY, ATTILA Human study of sensory directed associative equivalence learning. Hungarian Psychiatric Association XXI. Travelling rally, Siófok, Hungary, 2017. 01. 26-28. PSYCHIATRIA HUNGARICA (32) Suppl. I. 89 (2017)

III. Konferencia közlemények:

1. ROSU ANETT; EÖRDEGH GABRIELLA; BODOSI BALÁZS; ÓZE ATTILA; NAGY ATTILA Human study of multisensory directed associative equivalence learning. XIX. VISION SYMPOSIUM, Szeged, 2017. 02. 03. (lecture)

2. EÖRDEGH GABRIELLA; ROSU ANETT, GODÓ GYÖRGY, NAGY ATTILA Impairment of visually guided associative learning in patients with borderline personality disorder. IBRO WORKSHOP, Szeged, 2020. 01. 29-30 P51