

**Kognitív szekvenciatanulás, illetve annak összefüggései a
mediotemporalis lebeny szerkezetével szkizofréniában**

Tartalomjegyzék

1	KOGNITÍV SZEKVENCIA TANULÁS, ILLETVE ANNAK ÖSSZEFÜGGÉSEI A MEDIOTEMPORÁLIS LEBENY SZERKEZETÉVEL SZKIZOFRÉNIÁBAN.....	7
1.1	SZKIZOFRÉNA ÉS KOGNITÍV DEFICIT	7
1.2	NON-DEKLARATÍV ÉS DEKLARATÍV MEMÓRIA-FUNKCIÓK SZKIZOFRÉNIÁBAN.....	10
1.3	A NON-DEKLARATÍV ÉS DEKLARATÍV EMLÉKEZETI RENDSZER RÉSZLEGES FÜGGETLEN MŰKÖDÉSE: NEUROPSZICHOLÓGIAI EREDMÉNYEK	12
1.4	A MEDIÁLIS TEMPORÁLIS LEBENY ÉS A HIPPOCAMPÁLIS FORMÁCIÓ SZERKEZETE SZKIZOFRÉNIÁBAN	14
1.5	KOGNITÍV SZEKVENCIA TANULÁS: A „KILROY LÁNCASSZOCIÁCIÓS” TESZT	16
2	CÉLKITŰZÉSEK	20
3	MÓDSZEREK.....	21
3.1	1. VIZSGÁLAT	21
3.1.1	<i>Résztvevők.....</i>	<i>21</i>
3.1.2	<i>A vizsgálat menete</i>	<i>22</i>
3.1.3	<i>A „Kilroy” kognitív-szekvenciatanulási feladat.....</i>	<i>22</i>
3.1.4	<i>Statisztikai módszerek.....</i>	<i>23</i>
3.2	EREDMÉNYEK	23
3.2.1	<i>A két csoport „Kilroy” – teszten elért teljesítménye közti különbségek.....</i>	<i>23</i>
3.2.2	<i>A klinikai tünetek és a gyógyszeres kezelés összefüggései a szkizofrén betegeknek a „Kilroy” feladat során elért teljesítményével</i>	<i>25</i>
3.3	KÖVETKEZTETÉS.....	26
3.4	2. VIZSGÁLAT.....	28
3.4.1	<i>Résztvevők.....</i>	<i>28</i>
3.4.2	<i>A vizsgálat menete</i>	<i>28</i>
3.4.3	<i>MRI volumetria.....</i>	<i>29</i>
3.4.4	<i>Statisztikai módszerek.....</i>	<i>30</i>
3.5	EREDMÉNYEK	31
3.5.1	<i>Teljesítmény a „Kilroy” feladatban a két vizsgálati csoport esetében</i>	<i>31</i>
3.5.2	<i>A mediális temporális lebeny egyes alstruktúráinak térfogata a két csoport esetében....</i>	<i>31</i>
3.5.3	<i>Összefüggés a szkizofrén páciensek hippocampus térfogatának, és a „Kilroy” feladat kontextusfüggő próba fázisán elért teljesítménye között</i>	<i>32</i>
3.5.4	<i>Összefüggés a szkizofrén csoportnak az entorhinális kéreg térfogata, valamint a „Kilroy” feladat kontextusfüggő próba fázisán elért teljesítménye között</i>	<i>33</i>
3.6	KÖVETKEZTETÉS.....	34
4	MEGVITATÁS	36

5	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	41
6	IRODALOMJEGYZÉK.....	42

Ábrajegyzék

1. ÁBRA: A hippocampus CA1 régiójának kiemelt érintettsége szkizofrén páciensek esetén.....	16
2. ÁBRA: A „Kilroy” „láncasszociációs vizsgálóeljárás bemutatása.....	19
3. ÁBRA: A két csoport (szkizofrénia és kontroll) hibáinak átlagpontszáma a „Kilroy”-teszt próba fázisán.....	24
4. ÁBRA: A két csoport (szkizofrénia és kontroll) hibáinak átlagpontszáma a „Kilroy”-teszt gyakorlási fázisának egyes alrészein.....	25
5. ÁBRA: T1 súlyozott nyers adatok.....	29
6. ÁBRA: Parcelláció és szegmentáció.....	30
7. ÁBRA: 3D rekonstrukció.....	30
8. ÁBRA: A két vizsgált csoport teljesítménye a „Kilroy” feladat gyakorlási fázisának egyes alrészein, valamint próba fázisa esetében.....	31
9. ÁBRA: A jobb, illetve bal hippocampus és a jobb, valamint bal oldali entorhinális kéreg mm ³ –ben megadott térfogata közti különbségek a két csoport esetében.....	32
10. ÁBRA: Összefüggés a szkizofrén betegeknek a jobb és bal oldali hippocampus mm ³ –ben megadott térfogata és a kontextusfüggő próba fázis során elért teljesítménye között.....	33
11. ÁBRA: Összefüggés a szkizofrén betegeknek a jobb és bal oldali entorhinális kéreg mm ³ –ben megadott térfogata és a kontextusfüggő próba fázis során elért teljesítménye között..	34

Táblázatjegyzék

1. TÁBLÁZAT: Az első vizsgálatban résztvevők demográfiai és klinikai jellemzői.....	21
2. TÁBLÁZAT: A két vizsgált csoport teljesítménye a „Kilroy” „láncasszociációs” teszt során.....	25
3. TÁBLÁZAT: A második vizsgálatban résztvevők demográfiai és klinikai jellemzői.....	28

Kognitív szekvenciatanulás, illetve annak összefüggései a mediotemporális lebeny szerkezetével szkizofréniában

Gyüre Tamás: gyuretamás88@gmail.com

Németh Renáta: renata.nemeth88@gmail.com

Absztrakt

Elméleti háttér: A kognitív károsodás a szkizofréniában leginkább tartós vonása, amely szoros összefüggésben áll a funkcionális kimenetellel. A deklaratív memória deficitje konzisztens módon bizonyított, azonban a procedurális memória-funkciók több vizsgálat szerint részben intaktak. A deficit jellege, illetve kapcsolata továbbá az agyi szerkezeti eltérésekkel még nem tisztázott teljesen. Jelen kutatásban 2 vizsgálat során teszteltük a procedurális -és kontextusfüggő tanulási folyamatokat szkizofrén páciensek esetében, illetve az utóbbi kapcsolatát a hippocampus és az entorhinalis kéreg térfogatával, egy állatkísérletes modell alapján kifejlesztett asszociációs teszttel.

Módszerek: Vizsgálatunk első részében 31, klinikailag kompenzált szkizofrén páciens és 26, nemben, korban és iskolázottságban megfelelő egészséges kontrollszemély vett részt. A procedurális -és a kontextusfüggő tanulási folyamatokat a „Kilroy” teszt felhasználásával vizsgáltuk, amelynek során egy animált karaktert kellett négy szobából kivezetni. Minden szobában három különböző színű ajtó volt, melyek közül csak egy volt nyitva, és ezt az ajtót kellett próba-válasz asszociációk útján kellett megtanulni. A vizsgálat második részében 22 szkizofrén páciens, valamint 22, nemben, korban és iskolázottsági fokban illesztett kontroll személy vett részt. Az agyi struktúrák volumetriás mérésénél Philips Achieva 3T MRI-t használtunk. Az adatokat FreeSurfer szoftverrel értékeltük.

Eredmények: 1. vizsgálat: A „Kilroy”-teszt kontextusfüggő próba fázisán a szkizofrén betegek szignifikánsan több hibát vétettek, mint a hozzájuk illesztett kontroll személyek. A procedurális gyakorlási fázis esetében csupán a 3. asszociatív lépésnél volt több hiba megfigyelhető. 2. vizsgálat: A „Kilroy” feladat procedurális fázisában kizárólag a harmadik asszociatív lépésnél mutattak szignifikánsan több hibát a betegek. A kontextusfüggő fázisban ugyancsak jelentős károsodás volt detektálható. A

hippocampus térfogata negatív korrelációt mutatott a kontextusfüggő fázis hibáival, míg az entorhinalis kéreg esetében ilyen összefüggés nem volt. A hippocampus esetében szignifikáns volumencsökkenés volt tapasztalható a szkizofrén betegeknél, míg az entorhinális kéreg nem mutatott hasonló eltérést.

Következtetés: Eredményeink szerint a kognitív deficit nem teljesen generalizált, a procedurális tanulási folyamatok részben megtartottak. A kontextusfüggő asszociatív tanulás zavara továbbá specifikus összefüggést mutat a hippocampus térfogatával szkizofréniában, amely összhangban van az állatkísérletes, fiziológiai modellekkel. Mindez felveti a klasszikus neuropszichológiai vizsgálóeljárások kiegészítését, amely hozzájárulhat a megfelelő klinikai kezelés kialakításához, valamint a terápiás folyamat monitorozásához.

Kulcsszavak: szkizofrénia, neurokogníció, procedurális- és kontextusfüggő tanulás, „Kilroy” – teszt, hippocampus, entorhinális kéreg

Kognitív szekvenciatanulás, illetve annak összefüggései a mediotemporális lebeny szerkezetével szkizofréniában

Szkizofrénia és kognitív deficit

A szkizofrénia a pszichotikus kórképek legsúlyosabb formája, amelyet pozitív, negatív, illetve kognitív tünetek egyaránt jellemeznek. Ezek a mentális aktivitás számos aspektusát magába foglalják, többek között a figyelmet, a percepciót, az érzelmeket, valamint az emlékezetet. Lindenmayer és munkatársai (1994) egy ötfaktoros modellt állítottak fel a szkizofréniában előforduló tünetek összegzésére PANSS skála (Positive and Negative Syndrome Scale) segítségével, amely egy pozitív faktorból (téveszmék, hallucinációk, szokatlan gondolati tartalmak, grandiozitás, gyanakvás/perzekutoros gondolatok), egy negatív faktorból (tompá affektus, érzelmi visszahúzóds, gyenge rapport, passzív szociális visszahúzóds, a spontaneitás hiánya, aktív szociális elkerülő viselkedés), egy excitációs faktorból (kooperativitás hiánya, impulzuskontroll), egy kognitív faktorból (konceptuális dezorganizáció, az absztrakt gondolkodás nehézségei, dezorientáció, figyelemzavar, aggodalmasság), valamint egy depresszió/szorongás faktorból (szorongás, bűnösségi érzések, feszültség, depresszió) áll. A pozitív tünetek a normális viselkedésre, gondolatokra és érzelmekre rakódva, mintegy pluszként jelennek meg a betegség különböző szakaszaiban (Weiden és mtsai, 1999), kezdve a prodromális fázistól egészen a posztpszichotikus, vagy reziduális fázisig. Amennyiben olyan szimptómák hiányoznak, melyek megléte normális működés mellett alapvető, negatív tünetekről beszélünk. A negatív tünetek a szkizofrénia gyakori vonásai, megjelenhetnek már a betegség prodromális szakaszában is (Hafner és mtsai, 1995; Lencz és mtsai, 2006), továbbá tartósabbak, mint a pozitív tünetek.

Az elmúlt évek során egyre növekvő számú vizsgálat bizonyította, hogy a kognitív deficit a szkizofrénia tünetei közül a legstabilabb vonás (Heinrichs és Zakzanis, 1998; Green és mtsai, 2000, 2004; Green, 2006; Dickinson és mtsai, 2008; Keefe, 2008), amely szoros összefüggést mutat a funkcionális kimenetellel (Green és mtsai, 2000, 2004; Penadés és mtsai, 2003; Milev és mtsai, 2005), valamint nem egyszerűen a tünetek, vagy a gyógyszeres kezelés következménye (Carter, 2005; Keefe és mtsai, 2007), és a betegek 40-80%-ban jelen van. A kognitív károsodás számos kognitív részterületet érint, többek között a verbális/vizuális tanulást, a kitartó

figyelmet, az éberséget, a motoros sebességet, a verbális fluenciát, a problémamegoldást, a szociális kogníciót, valamint a magasabb rendű végrehajtó funkciókat, úgymint a munkamemóriát, vagy a válasz gátlási folyamatokat (Manoach és mtsai, 2003; Reichenberg és mtsai, 2007; Dickinson és mtsai, 2008; Racsmány és mtsai, 2008). Ezen részterületek azonban nem különülnek el egymástól ilyen élesen, hanem szoros összefüggést mutatnak egymással (Nuechterlein és mtsai, 2004; Keefe és mtsai, 2006; Dickinson és mtsai, 2008). Mindez fontos adalékul szolgálhat a klinikai hatásvizsgálatok, valamint a terápiás terv kidolgozása szempontjából (Dickinson és mtsai, 2008). A betegek a legtöbb neuropszichológiai vizsgálóeljárás esetében konzisztens és szignifikáns deficitet mutatnak, átlagosan 1.5-2 standard deviációs egységgel alacsonyabb teljesítményt nyújtva, mint a hozzájuk illesztett egészséges kontroll személyek (Heinrichs és Awad, 1993; Kurtz és Wexler, 2006), amely eredmények alapján a legtöbb szerző generalizált kognitív deficitre mutatott rá (Dickinson és mtsai, 2004). Ezzel ellentétben, néhány vizsgálat eredményei szerint vannak részben megtartott kognitív részterületek, úgymint a figyelem, a procedurális emlékezet és az érzelmi feldolgozás (összefoglalót lásd Gold és mtsai, 2009). Mindezekon felül, a kognitív károsodás megbízható prediktora a betegség kialakulásának, ugyanis már az első epizód előtt kimutatható, és leginkább a figyelmi és emlékezeti folyamatokban, valamint a motoros készségekben jelentkezik (Chen és mtsai, 1998; Bilder és mtsai, 2000; Harvey és Bowie, 2003), és a betegek tünetmentes rokonainál is kimutatható. A károsodás együtt jár specifikus agyi működési zavarokkal is (Gilbert és mtsai, 2001; Seidman és mtsai, 2003; Selemon és mtsai, 2003; Small és mtsai, 2011). Tartósságára utal, hogy remisszióban lévő betegeknél is kimutatható (Andreasen és mtsai, 2005).

Több tanulmány azt támasztja alá, hogy a kognitív deficit mértéke megfelelőbben képes hozzájárulni az adaptív életvezetési funkciók - úgymint az életminőség, a munkavállalás, vagy a szociális készségek - alakulásához, mint a pozitív, vagy a negatív tünetek (Bowie és mtsai, 2006; Green, 2000, 2004, 2007). A kognitív diszfunkciók ugyanakkor a negatív, valamint a dezorganizált tünetek bizonyos aspektusaival, többek között a vizuális és motoros képességekkel, vagy a figyelmi folyamatokkal szignifikánsan korrelálnak (Berman, 1997; Rossi és mtsai, 1997; O'Leary és mtsai, 2000; Dominiguez és mtsai, 2009). A pozitív tünetekkel, ezzel szemben nem tapasztalható szignifikáns összefüggés (Strauss, 1993; Penadés és mtsai, 2001; Brazo és mtsai, 2002).

A gyógyszeres kezelés a szkizofrénia terápiájának igen fontos része, amely nagyban hozzájárul a tünetek csökkentéséhez, valamint a betegek pszichoszociális felépüléséhez. Az utóbbi időben, mióta nyilvánvalóvá vált, hogy a kognitív deficit mutat a leginkább szoros összefüggést a funkcionális kimenetellel, egyre növekvő számú kutatás foglalkozik újabb gyógyszerek kifejlesztésével, amelyek lehetővé teszik a páciensek kognitív képességeinek fejlesztését, ezzel együtt pedig hozzájárulhatnak a pszichoszociális funkciók javulásához (Harvey és Keefe, 2001; El-Sayeh és mtsai, 2006; Green, 2006; Riedel és mtsai, 2007; Houthoofd és mtsai, 2008). Több kutatás bizonyította, hogy az atipikus antipszichotikumok, úgymint a risperidon (Harvey és mtsai, 2003; Houthoofd és mtsai, 2008), a clozapin (Fuji és mtsai, 1997; Sharma és mtsai, 2003), az olanzapin (Volavka és mtsai, 2002; Keefe és mtsai, 2005; Riedel és mtsai, 2007), az aripiprazol (Marder és mtsai, 2003; El-Sayeh és mtsai, 2006), és a quetiapin (Woodward és mtsai, 2005) hatással vannak több kognitív részterület működésére, szemben a korábban alkalmazott, első generációs antipszichotikumokkal. Mindezekon felül, újabb kutatások bizonyították, hogy a kolinerg, adrenerg, valamint glutamáterg hatóanyagok ugyancsak képesek javítani a kognitív képességeket szkizofrén páciensek esetében (összefoglalót lásd Buchanan és mtsai, 2007).

A neuropszichológiai funkciók működésének feltérképezése tehát rendkívül lényeges szkizofréniában. E célból fontos egy olyan, a szkizofrénia diagnózisa szempontjából magas validitással rendelkező tesztbatteria kialakítása, amely lehetővé teszi a kognitív profil felmérését, valamint a gyógyszeres hatékonyság utánkövetését, és a terápiás folyamat monitorozását. A National Institute of Mental Health (NIMH) 2004-ben elindította a MATRICS projektet, mely egy kutatási együttműködés, és amely a szkizofréniában tapasztalható neurokognitív deficitok megfelelő mérésére, valamint a betegek kognitív teljesítményének fejlesztésére jött létre (Kern és mtsai, 2008; Nuechterlein és mtsai, 2008). A jelen projekt eredményeképpen kialakított tesztcsomag angol nyelven elérhető, a magyar standardot azonban még nem hozták létre. A MATRICS munkacsoport alapvetően 7 kognitív részterületet határozott meg, amelyek a korábbi kutatások, meta-analízisek eredményei szerint a leginkább károsodottak szkizofréniában (Green és mtsai, 2004; Nuechterlein és mtsai, 2004). Ezek a részterületek a következők: 1) az információ-feldolgozás sebessége; 2) figyelem és vigilancia; 3) verbális és nonverbális munkamemória; 4) verbális tanulás; 5) vizuális tanulás; 6) problémamegoldás; és 7) szociális kogníció (magyar nyelvű összefoglalót lásd Komlósi és mtsai, 2007). Azonban a MATRICS által definiált kognitív

részterületek túlságosan tágak, azok kapcsolata az agyi struktúrákkal nem tisztázott teljesen. Ezen probléma megoldására elindították a CNTRICS (Cognitive Neuroscience Treatment to Improve Cognition in Schizophrenia) kezdeményezést, amely egy kognitív neurobiológiai alapú megközelítés, és amely által lehetővé válhat a szkizofréniában meglévő kognitív károsodások, és azok alapjait képező neurobiológiai folyamatok pontosabb feltérképezése, azt követően pedig az egyes területek működését elkülönülten vizsgálni tudó mérőeljárások kialakítása (Carter és mtsai, 2008).

Non-deklaratív és deklaratív memória-funkciók szkizofréniában

A szkizofréniában tapasztalható kognitív károsodások feltérképezése során a kezdeti kutatások főként a végrehajtó funkciók működésére koncentráltak (tervezés, döntéshozatali –és figyelmi folyamatok), melyek működése a prefrontális (PFC) régiók működéséhez kapcsolható (Goldberg és mtsai, 1987; Weinberger, 1987; Keefe és mtsai, 1995; Nagy, 2010). Az elmúlt évek során azonban számos vizsgálat konzisztens módon bizonyította, hogy a hosszú távú memória funkciók zavara ugyancsak igen jelentős szkizofréniában (Heinrichs és Zakzanis, 1998; Dickinson és mtsai, 2007), a betegek mintegy 78%-a általános deficitet mutat többek között például a verbális emlékezeti feladatok során, amely deficit már a betegség kezdetén, a gyógyszeres kezelés előtt is kimutatható (Hill és mtsai, 2004). Jelen részben a hosszú távú memória egyes alegységeinek (non-deklaratív, illetve deklaratív memória) működését szeretném áttekinteni szkizofrén betegek esetében.

A procedurális (non-deklaratív) tanulás a motoros készségek és a kognitív rutinok elsajátításának képességét jelenti (Cohen és Squire, 1980; Squire és Zola-Morgan, 1988), amely független az intelligenciától, valamint a deklaratív memóriától és az emlékezéstől (Feldman és mtsai, 1995; Ashby és O'Brien, 2005), továbbá specifikus agyi területekhez kötődik (Zedovka és mtsai, 2006), úgymint a bazális ganglion (BG) körökhöz, a striatumhoz, valamint a thalamushoz. A procedurális tanulási folyamatok működésének tanulmányozása szkizofrén pácienseknél eddig még kevésbé került a klinikai vizsgálatok középpontjába, azonban néhány kutatás azt mutatta, hogy ezen képességek (például a szokások tanulása) megtartottak szkizofréniában (Kern és mtsai, 1997; Kéri és mtsai, 2000, 2005; Weickert és mtsai, 2002; Purdon és mtsai, 2003). Kéri (2003) szerint a szkizofréniában szenvedő személyek a kategóriatanulási feladatok során akkor mutattak deficitet, ha egy absztrakt verbális szabályt kellett kinyerniük többdimenziós ingerek közül, azonban azon feladatok esetében, amelyek az implicit

tanulási mechanizmusok működésére érzékenyek (mint például valószínűségi klasszifikációs tanulás), a betegek teljesítménye megtartott. Bizonyos eredmények azonban arra mutattak rá, hogy a procedurális tanulási folyamatok (például kategóriatanulás) sérültek szkizofréniában (Green és mtsai, 1997; Kumari és mtsai, 2002; Siegert és mtsai, 2008), azonban például Reiss és munkatársai (2006) megtartott striatális aktivációt találtak szekvenciatanulási feladat (SRT) megoldása során. De hogyan lehetségesek ezek az ellentmondások? Mint azt fentebb írtam, a procedurális tanulási folyamatok működésében kifejezetten fontos szerepe van a bazális ganglionoknak, melyek működését az egyes kutatások inkább a végrehajtó funkciókhoz kapcsoltnak igyekeztek feltérképezni (melyeknek az alulműködése klasszikusan a szkizofrénia központi tünetei közé tartoznak), tehát elsődlegesen a frontális-striatális körök működését vizsgálták (például a Wisconsin Kártyaszortírozási Teszten nyújtott teljesítmény) (Hélène és mtsai., 2004; Reiss és mtsai, 2006; Kehagia és mtsai, 2010; Nagy, 2010). Azonban azon funkciók, melyek megtartottak szkizofréniában, úgymint a szokások tanulása, eltérő fronto-striato-thalamo-kortikális körök működéséhez köthetők (Purdon és mtsai, 2003). Ezeket a funkciókat olyan feladatokkal vizsgálták, melyek kevésbé igénylik a próbáról próbára történő visszacsatolások integrációját, inkább a motoros rutinok, vagy szekvenciák elsajátítását helyezik előtérbe (Gold és mtsai, 2009), mint például a tükörolvasási (Gomar és mtsai, 2011), vagy célkövetési feladatok (Kern és mtsai, 1997). Foerde és munkatársai 2008-as vizsgálatukban szelektív kortiko-striatális diszfunkcióra mutattak rá szkizofréniában, kettős-feladat paradigmát felhasználva. Eredményeik szerint a szkizofrén betegek a kognitív képesség-tanulási feladat (Probabilisztikus Klasszifikációs Teszt) esetében károsodott teljesítményt nyújtottak, azonban a motoros feladat (SRT) során teljesítményük nem különbözött a hozzájuk illesztett egészséges kontroll személyekétől. A kortiko-bazális körök diszfunkciója továbbá szoros összefüggést mutat a szkizofréniában tapasztalható negatív, valamint pszichotikus tünetek kialakulásával is. Több kutató ezen felül rámutatott, hogy azon szkizofrén páciensek, akik első generációs antipszichotikumokat kaptak (amelyek a dopamin kimerülését okozták, például haloperidol), csökkent teljesítményt mutattak az implicit kategória-tanulási feladatok esetén (Purdon és mtsai, 2003; Paquet és mtsai, 2004; Kelemen és mtsai, 2006; Nagy, 2010), tehát a gyógyszeres kezelés is hatással lehet a procedurális emlékezeti folyamatok működésére.

A deklaratív (explicit) memória a tényekre, valamint az eseményekre való tudatos emlékezést jelenti (Squire és mtsai, 2004), melynek működése szorosan

kapcsolódik a mediális temporális lebeny (MTL) működéséhez, amely többek között a hippocampust, a gyrus dentatust, valamint az entorhinális és perirhinális kérget foglalja magába. A deklaratív memória sérülése széles körűen és konzisztensen bizonyított szkizofréniában. Meta-analízisek eredményei szerint szkizofrén páciensek esetében leginkább az azonnali, és a késleltetett verbális memória feladatok során mutatkozik sérülés (Heinrichs és Zakzanis, 1998; Aleman és mtsai, 1999; Weiss és Heckers, 2001; Cirillo és Seidman, 2003; Ranagath és mtsai, 2008; Nagy, 2010). A deklaratív memória továbbá két részre osztható, mégpedig az epizodikus, valamint a szemantikus emlékezetre (Tulving, 1972). Több kutatás is azt mutatja, hogy szkizofréniában sérült az epizodikus kódolás és felidézés (Hofer és mtsai, 2003; Achim és Lepage, 2005; összefoglalót lásd Boyer és mtsai, 2007), amely folyamatokat a mediális temporális lebeny mediálja elsősorban, és amely sérülés a páciensek közvetlen hozzátartozóinál is kimutatható (Whyte és mtsai, 2005). Achim és Lepage meta-analízisükben (2005) arra mutatnak rá, hogy a prefrontális-mediális temporális kapcsolatok károsodása járulhat leginkább hozzá a szkizofréniában megfigyelhető deklaratív memória deficithez. A szemantikus memória működése ugyancsak károsodott szkizofréniában (McKay és mtsai, 1996; Vinogradov és mtsai, 2003), azonban bizonyos eredmények a szemantikus emlékezet részleges megtartott működésére utalnak (Vinogradov és mtsai, 1992).

A non-deklaratív és deklaratív emlékezeti rendszer részleges független sérülése: neuropszichológiai eredmények

A non-deklaratív, valamint a deklaratív emlékezeti funkciók részleges független sérülését több vizsgálat is megerősítette bizonyos neurológiai és pszichiátriai kórképek esetében. Nagy és munkatársai például Parkinson-kórban, valamint enyhe kognitív zavarban (MCI) szenvedő betegeket vizsgáltak a „Kilroy” feladat segítségével, amelyben egy jutalomhoz vezető eseménysort kellett elsajátítaniuk a betegeknek. Azt tapasztalták, hogy a Parkinson-kóros betegek a vizsgálat első részében, amikor a „láncasszociációkat” kellett megtanulni, és amely rész a bazális ganglionok működésére érzékeny, több hibát vétettek, mint a hozzájuk illesztett, MCI-ben szenvedő páciensek, akiknél a MTL sérülése volt megfigyelhető. Ezzel szemben a vizsgálat második részében, amikor a korábban megtanult asszociációkat kellett egy új kontextusban alkalmazni, és amely funkciók működését a MTL mediálja elsődlegesen, a Parkinson-kóros betegek megtartott teljesítményt mutattak, az enyhe kognitív zavaros betegek

esetében viszont teljesítménycsökkenés volt detektálható, tehát a két csoport teljesítménye között kettős disszociáció volt megfigyelhető (Nagy és mtsai, 2007). Ezen eredmények arra mutatnak rá, hogy a bazális ganglionok sérülése az inger-válasz tanulás romlásához vezet, míg az MTL diszfunkciója a kontextuális információ elvesztését okozhatja. Myers és munkatársai egyik vizsgálatukban (2003) szintén Parkinson-kórban, illetve enyhe kognitív zavarban szenvedő betegeket vizsgáltak, egy tanulás-ekvivalencia feladatot felhasználva. Eredményeik alapján ugyancsak igazolható a két memóriarendszer károsodásának kettős disszociációja. Mindezen felül a kutatók azt feltételezik a kapott eredmények alapján, hogy a bazális ganglionok sérülése meglassult tanulási folyamatokat eredményez, míg a hippocampus károsodása esetében a betegek normál sebességgel tanulnak. Polgár és munkatársai (2007) depressziós betegekkel vették fel a „Kilroy” „láncasszociációs” tesztet. Azt találták, hogy a betegek teljesítménye a teszt első, procedurális szakaszában elmaradt a hozzájuk illesztett egészséges kontroll személyekétől, valamint az ezen a szakaszon nyújtott teljesítmény összefüggést mutatott a tünetek súlyosságával. A teszt második, kontextusfüggő fázisán nem volt szignifikás különbség a két csoport teljesítménye között. Ezen eredmények alapján a kutatók arra hívják fel a figyelmet, hogy a depresszióban kimutatható deficit mintázata különbözik a többi kórképben (például szkizofréniában) meglévőtől. Kéri és munkatársai (2005) (Kéri, 2008) szkizofrén betegeket vizsgáltak a Rutgers tanulás-ekvivalencia feladatot alkalmazva. Eredményeik szerint a szkizofrén páciensek megtartott inger-válasz tanulási, azonban sérült kontextus kódolási teljesítményt mutattak a feladat során.

Több bizonyíték is arra utal, hogy a kategória-tanulási feladatok esetében jól megfigyelhető a két memóriarendszer eltérő működése, ugyanis ilyen jellegű feladatok megoldása esetében szükség van kategória szabályok megtanulására, melyeket könnyű verbalizálni, és amelyek az explicit rendszer által kerülnek kódolásra (MTL), illetve a procedurális memória (BG) által érintett komplexebb szabályok elsajátítására, melyeket nehezebb verbalizálni (Ashby és mtsai, 1998, 2007; Spiering és Ashby, 2008; Nagy, 2010). Agyi képzőanyag eljárással végzett vizsgálatok eredményei szerint az ilyen jellegű feladatok megoldása során meghatározott idegi hálózatok aktiválódnak, többek között a nucleus caudatus, a PFC, valamint a parietális régiók (Poldrack és mtsai, 1999, 2001; Fera és mtsai, 2005). Szkizofréniában több kutatás is kimutatta a kategória-tanulási folyamatok megtartott működését (Weickert és mtsai, 2002; Kéri és mtsai, 2000, 2005), amely a striatális funkciók normális működését feltételezi. Weickert és

munkatársai (2009) arra mutattak rá, hogy szkizofrén páciensek sérült frontális-striatális kapcsolatok mellett mutatnak megtartott probabilisztikus kategória-tanulási teljesítményt.

A fenti eredmények alapján láthatjuk, hogy számos kutatás támasztja alá a párhuzamos memóriarendszerek részleges független sérülését, vagyis azt, hogy bizonyos kórképekben egy adott típusú tanulási képesség deficitje mellett egyéb memóriefunkciók megkíméltek maradhatnak. Jelen kutatásunkban szkizofrén páciensek esetében vizsgáltuk egy feladaton belül a procedurális (non-deklaratív) –és kontextusfüggő (deklaratív) tanulási folyamatok működését, illetve az utóbbi kapcsolatát az agyi struktúrákkal.

A mediális temporális lebeny és a hippocampális formáció szerkezete szkizofréniában

A szkizofréria patomechanizmusának pontosabb megértésében az egyes idegrendszeri struktúrák működésének vizsgálata fontos jelentőséggel bír.

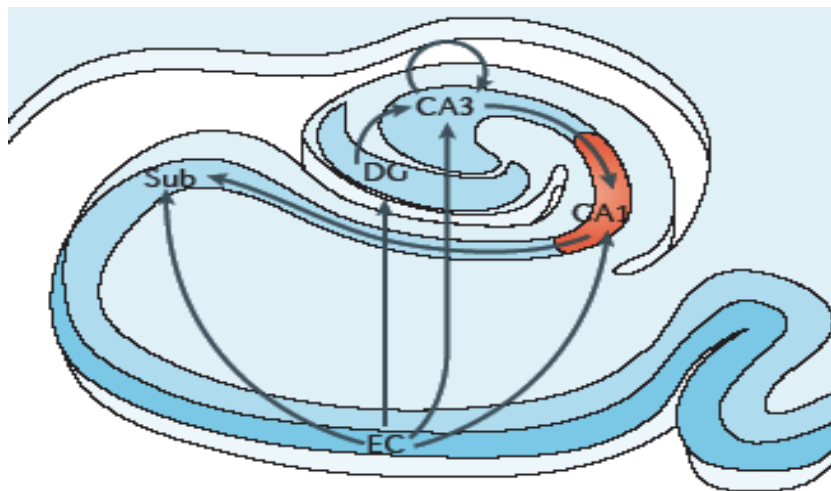
A mediális temporális lebeny, beleértve a hippocampust, a gyrus dentatust, valamint a rhinális kérget, elsősorban a deklaratív emlékezeti folyamatokban játszik kiemelkedő szerepet, vagyis a tények és események tudatos előhívásában (Squire és mtsai, 2004). A hippocampusnak továbbá fontos szerepe van a tanult információ generalizálásában (Myers, 2002), illetve a kontextus kódolásában (Quirk és mtsai, 1992; Davachi, 2006).

A temporális lebeny egyes régióinak (például hippocampus) abnormális szerkezetét számos vizsgálat bizonyította. A vizsgálatok beszámoltak többek között kisebb temporális kérgi volumenről (Shenton és mtsai, 2001; Anderson és mtsai, 2002; Ho és mtsai, 2003; összefoglalót lásd: Seidman és mtsai, 2003), kisebb hippocampális formációról (Marsh és mtsai, 1994; Shenton és mtsai, 2002; Szeszko és mtsai, 2003; Small és mtsai, 2011), amely változások már a betegség kezdetén, az első epizód során kimutathatók (Szeszko és mtsai, 2003). Mindezekon felül, a parahippocampális gyrus elülső részének térfogatának csökkenése kimutatható szkizofrén betegek tüneteket nem mutató közvetlen hozzátartozóinál is (Seidman és mtsai, 2003). Lieberman és munkatársai idéznek egy vizsgálatot (Narr és mtsai, 2004), amelyben a hippocampus regionális volumencsökkenését igazolták első epizódos betegeknél (Lieberman és mtsai, 2006), amely eltérések az eredmények szerint neurodevelopmentális, és nem

neurodegeneratív jellegűek, amely összhangban van más vizsgálatok eredményeivel (Heckers, 2001; Rapaport és mtsai, 2005). Néhány vizsgálat antipszichotikumokat korábban nem szedő, első epizódos betegeknél is kimutatta a hippocampus volumencsökkenését, amely arra enged következtetni, hogy a térfogatbeli változások már a gyógyszeres kezelés előtt jelen vannak, és hogy a kezelésnek nincs jelentős hatása (Lieberman és mtsai, 2006). Shenton és munkatársai 2001-es meta-análízisükben arról számoltak be, hogy 51 tanulmány közül, amelyek a temporális lebeny térfogatának változásait vizsgálták, csupán 31 talált volumencsökkenést, amely különbségeknek a szerzők szerint valószínűleg módszertani eredete van, mint például a specifikus alstruktúrák külön-külön való vizsgálatának hiánya, amely a diagnosztikus csoportok között lévő különbségeket világosabbá tehetné (Shenton és mtsai, 2001, idézi Lieberman és mtsai, 2006). A szerzők továbbá arra is rávilágítanak, hogy 49 MRI vizsgálat 74%-a a mediális temporális lebeny egyes alstruktúráinak (hippocampus, entorhinális kéreg, parahippocampális gyrus) térfogatcsökkenését is bizonyította. A betegség lefolyása során progresszív MTL volumencsökkenésről is beszámoltak (Velakoulis és mtsai, 2002). Bizonyos eredmények szerint továbbá összefüggés van az auditoros hallucinációk, és a bal középső és felső temporális gyrus csökkent térfogata között (Lennox és mtsai, 2000).

A hippocampális formáció (*formatio hippocampalis*) az agy temporális lebenyének mediális részén elhelyezkedő struktúra, melynek két fő alkotórésze a hippocampus és az entorhinális kéreg. Több kutatás is rávilágított, hogy jelen struktúra bizonyos részeinek, főként a hippocampusnak a sérülése a szkizofréria neuropatológiájában és pszichopatológiájában jelentős szerepet tölt be, melyet mind *in vivo*, mind pedig *post mortem* vizsgálatok igazoltak (Heckers, 2001; Harrison, 2004). Harrison 2004-es összefoglalójában arra mutat rá, hogy szkizofrén páciensek esetében a szinaptikus körök megváltozott mintázata detektálható a hippocampuson belül, valamint annak külső kapcsolataiban, elsősorban a prefrontális kéreggel való összeköttetésének esetén, amely kóros funkcionális kapcsolatokhoz vezet az idegrendszeri hálózatokban. Szkizofréniában továbbá jellemző a hippocampus elülső részének deformitása, a hippocampus fej eltérése. Rendellenes sejt orientáció tapasztalható továbbá az entorhinális kéregben (Akil és mtsai, 2000; Falkai és mtsai, 2000), illetve leírták a bal oldali hippocampus kisebb voltát is (Zaidel és mtsai, 1997). Több kutatás mindezek felül a hippocampus CA1, valamint a CA3 régióinak pyramis sejtjeinek eltérését is detektálta (Zaidel és mtsai, 1997; Schobel és mtsai, 2009). Small és munkatársai egy

2011-es összefoglalójukban leírták, hogy szkizofréniában megfigyelhető a hippocampus hipermetabolizmusa, amely a CA1 régióban a legkifejezettebb (lásd 1. ábra). Mindezen eredmények alapján több szerző is feltételezi, hogy a hippocampus strukturális és funkcionális eltérései lehetséges diagnosztikai markereként van jelen a betegségben, valamint kimenetel-prediktor is lehet a kórkép esetében, éppen ezért eltéréseinek feltérképezése kifejezetten fontos a szkizofréria patomechanizmusának pontosabb megismerése, illetve a klinikai kezelés kialakítása szempontjából.



1. ábra: A hippocampus CA1 régiójának kiemelt érintettsége szkizofrén páciensek esetén (Forrás: Small és mtsai, 2011)

Kognitív szekvenciatanulás: a „Kilroy láncasszociációs” teszt

Vizsgálatunkban a „Kilroy” „láncasszociációs” kognitív-szekvenciatanulási feladatot alkalmaztuk (Shohamy és mtsai, 2005; Nagy és mtsai, 2007; Polgár és mtsai, 2007), amely állatkísérletes, viselkedésfiziológiai eredményeken alapul. Jelen vizsgálóeljárás lehetővé teszi a procedurális -és kontextusfüggő tanulási folyamatok egyszerre, egy feladaton belül történő feltérképezését. A feladat két részre osztható, amely részek eltérő agyi területeket involválnak. A gyakorlási fázis, melynek során a próba-válasz asszociációk szekvenciáját kell elsajátítani, elsősorban a bazális ganglionok működésére érzékeny, amely fontos szerepet tölt be feedback-alapú tanulásban, valamint a szokások elsajátításában (Yin és Knowlton, 2006; Kéri, 2008; Foerde és Shohamy, 2011). A kontextusfüggő próba fázis, amelynek során a korábban megtanult asszociációkat kell egy új kontextusban alkalmazni, ezzel szemben a mediális temporális lebeny működéséhez köthető, amely elengedhetetlen szerepet játszik az explicit tanulásban, valamint az emlékezésben (Squire és mtsai, 2004; Kéri, 2008),

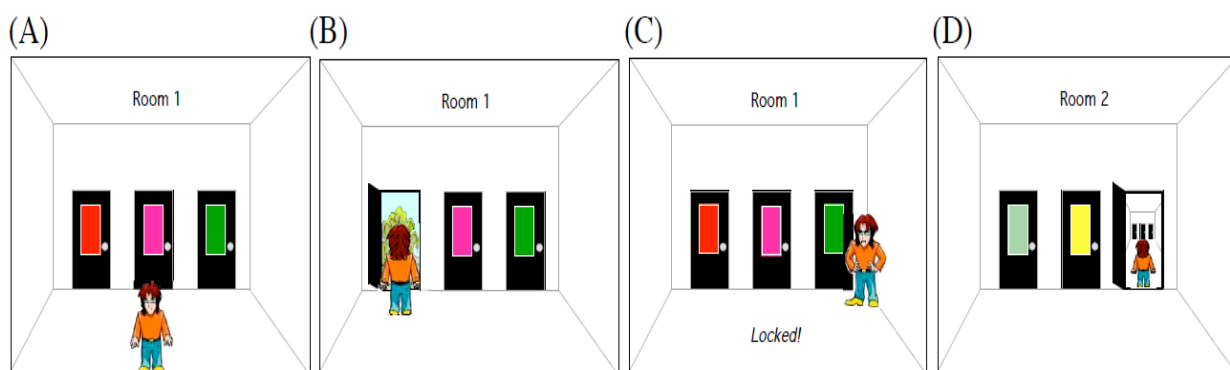
illetve azon komplex szituációk során, amikor a korábban elsajátított inger egy új kontextusban jelenik meg (Myers és mtsai, 2003; Nagy és mtsai, 2007).

A „Kilroy láncasszociációs” feladat során a vizsgálati személynek egymást követő, próba-válasz asszociáción alapuló, megerősítéshez kapcsolódó események szekvenciáját kell először megtanulni, majd egy újabb kontextusban alkalmazni a megtanult asszociációkat (Shohamy és mtsai, 2005; Nagy és mtsai, 2007; Polgár és mtsai, 2007). A feladat első részében, a gyakorlási fázis elején, egy szoba lett bemutatva a vizsgálati személynek (szoba 1), melynek közepén az animált karakter („Kilroy”) állt, mögötte pedig 3 különböző színű ajtó volt (A, X, Y), melyek közül csak egy volt nyitva. A nyitott ajtó tette lehetővé, hogy a karakter átjusson a második szobába. A vizsgálati személyt arra kértük, hogy ezen ajtók közül válasszon egyet, és vezesse oda a karaktert. Amennyiben a résztvevő a helyes ajtót (A) választotta ki, „Kilroy” kijutott a szabadba, amely a megerősítéshez vezetett. Ha viszont a vizsgálati személy a zárt ajtót választotta (X, Y), a karakter továbbra is a szobában maradt, tehát ez a válasz nem kapcsolódott megerősítéshez. Amint a vizsgálatban részt vevő személy elsajátította ezt az A-jutalom asszociációt, egy új szoba (szoba 2) lett prezentálva, amelyben ugyancsak 3 különböző színű ajtó (B, W, Z) volt (Polgár és mtsai, 2007). Ezen szobában a helytelen válasz (W, Z) ugyancsak nem járt megerősítéssel, azonban a helyes válasz (B) megerősítéssel járt, melynek következtében a karakter visszajutott az első szobába, ahol a korábban megtanult helyes választ (A) kellett újra alkalmazni, ahol ez a helyes válasz a jutalomhoz („Kilroy” kijutott a szabadba) vezetett. Amennyiben ez az új asszociáció (B-A-jutalom) el lett sajátítva, egy új szoba (szoba 3) lett hozzáadva a szekvenciához, egészen addig, amíg a vizsgálati személy meg nem tanulta a teljes szekvenciát (D-C-B-A-jutalom).

A vizsgálat második része a próba fázis, ahol a korábban megtanult asszociációkat kell egy új kontextusban alkalmazni. Ebben a fázisban egy újabb, színnel ellátott ajtó lett hozzáadva a szekvenciához, amely az adott szobában nem járt megerősítéssel, azonban a szekvencia másik részében nyitva volt, tehát megerősítéssel járt. Ennek alapján, például a második szobában a vizsgálat személynek ugyancsak 3 különböző színű ajtó közül kellett választania, melyek közül az egyik (B) helyes volt a szekvencia adott részében, a másik (A) helytelen volt a szekvencia jelen részén, viszont egy másikon megerősítéssel járt, a harmadik ajtó (X) pedig soha nem volt helyes a szekvencia során (disztraktor inger). A próba fázis tehát lehetővé teszi annak feltérképezését, hogy a vizsgálati személy megtanulta-e azt, hogy a szekvencia egyes

részein mely ajtókhöz kapcsolódik megerősítés (Polgár és mtsai, 2007). Ha korábban megfelelően elsajátította a helyes szekvenciát, akkor helyes választ fog adni a szekvencia különböző részein (például a 2. szoba esetében mindig a B ajtót fogja kiválasztani), azonban ha korábban megtanulta ugyan a helyes ajtót kiválasztani a szekvencia bizonyos részein, azonban nincs tudása arról, hogy a szekvencia melyik részén fordul az elő, nem fogja tudni új kontextusban alkalmazni a korábban elsajátított tudást (például ha a vizsgálati személy a 2. szoba esetén az A ajtót választja, amely korábban, az 1. szoba esetén megerősítéssel járt, azonban jelen esetben nem).

Polgár és munkatársai 2007-es vizsgálatukban deficit és nem deficit szkizofrén betegeket hasonlítottak össze a „Kilroy” feladat felhasználásával. Azt találták, hogy mindkét csoport károsodott teljesítményt nyújtott a kontextusfüggő próba fázis során a kontroll személyek eredményeihez viszonyítva, azonban a gyakorlási fázis esetében csak a deficit-szkizofrén páciensek teljesítettek rosszabbul, mint a hozzájuk illesztett kontroll személyek. Ennek alapján a kutatók rámutattak, hogy szkizofréniában jellemző a kontextusreprezentáció (MTL) károsodása, azonban deficit-szkizofréniában a bazális ganglionokhoz köthető implicit memóriarendszer sérülése is megfigyelhető. A végrehajtó funkciók (PFC) működése nem mutatott összefüggést a betegeknek a feladat egyes szakaszain elért teljesítményével. A feladat során bemutatott ingerekre példákat a 2. számú ábra tartalmazza.



2. ábra: A „Kilroy” „láncasszociációs vizsgálóeljárás bemutatása: **(A)**: „Kilroy” a szoba közepén áll (1. szoba), és várja a vizsgálati személy választását; **(B)**: az 1. szoba esetében, a vizsgálati személy kiválasztotta a helyes ajtót, amely által a karakter kijutott a szabadba (juttalom); **(C)**: az 1. szoba esetében a vizsgálati személy a zárt ajtót választotta, amely nem jelentett számára megerősítést, és így újra próbálkozhatott; **(D)**: a 2. szobában a nyitott ajtó választása után „Kilroy” átjutott az 1. szobába, ahol ugyancsak 3 különböző színű ajtó volt

Célkitűzések

Jelen kutatásunkban alapvetően három célt tűztünk ki magunk elé:

- 1) Mindkét vizsgálatban a procedurális –és kontextusfüggő tanulási folyamatokat térképeztük fel klinikailag kompenzált szkizofrén betegek esetében a „Kilroy” kognitív-szekvenciatanulási feladat segítségével, hogy megértsük a szkizofréniában tapasztalható kognitív diszfunkciók pontosabb természetét, illetve ellenőrizzük azt az eredményt, hogy szkizofréniában a kognitív deficit nem teljesen generalizált, a procedurális tanulási folyamatok részben megtartottak. Hipotézisünk szerint a betegek károsodott teljesítményt fognak nyújtani a kontroll személyekhez viszonyítva a teszt kontextusfüggő próba fázisában (deklaratív tanulási funkciók), amely a mediális temporális lebeny működéséhez köthető. A gyakorlási fázis során (non-deklaratív tanulási folyamatok) ezzel szemben a betegek részleges intakt teljesítményt fognak mutatni, amely a bazális ganglionok megtartott működésére utal a kórképben. Az eredmények alapján szeretnénk rámutatni a párhuzamos memóriarendszerek részleges független sérülésére szkizofréniában.
- 2) A kognitív deficit jellege, illetve kapcsolata az agyi szerkezeti eltérésekkel még nem tisztázott teljes mértékben szkizofréniában. Ezen kérdés pontosabb megértéséhez megvizsgáltuk a betegeknek a „Kilroy”-feladat kontextusfüggő próba fázisán elért teljesítménye, és a hippocampus, továbbá az entorhinális kéreg térfogata közti összefüggéseket. A szakirodalmi adatok alapján feltételeztük jelen struktúrák volumencsökkenését.
- 3) A kognitív deficit a szakirodalmi adatok alapján relatíve független a gyógyszeres kezeléstől, valamint a klinikai tünetektől, és a betegség posztpszichotikus fázisában is jelen van. Ennek alapján igyekeztünk feltérképezni, hogy szkizofrén betegek esetében a PANSS skála által felmért klinikai tünetek, valamint a gyógyszeres kezelés milyen összefüggést mutat a „Kilroy”-teszten elért eredménnyel. A szakirodalmi adatok alapján hipotézisünk szerint nem tapasztalható összefüggés.

Módszerek

1. Vizsgálat

Résztvevők

A vizsgálat első részében 31, klinikailag kompenzált szkizofrén beteg (17 férfi, 14 nő), valamint 26, korban, nemben, illetve iskolázottsági fokban illesztett kontroll személy (14 férfi, 12 nő), vett részt, akik negatív pszichiátriai kórtörténettel rendelkeztek. A betegek a Bács-Kiskun megyei Kórház, Pszichiátriai Központjának járóbetegei voltak. A vizsgálatba választás kritériumai a következők voltak: neurológiai, valamint egyéb, a központi idegrendszer működését befolyásoló betegségek hiánya, a vizsgálatot megelőzően ne legyen fejsérülése a vizsgálati személyeknek, valamint ne álljanak pszichoaktív szerek függése alatt. A diagnózis DSM IV. strukturált interjú alapján lett felállítva (American Psychiatric Association, 1994). A klinikai tünetek súlyosságát PANSS skálát felhasználva térképeztük fel (PANSS, Kay és mtsai, 1987). A betegek a vizsgálat időtartama alatt nem mutattak akut tüneteket. Az antipszichotikumok adagjait chlorpromazine-ekvivalens egységekbe konvertáltuk. A résztvevők klinikai, valamint demográfiai jellemzőit az 1. táblázat szemlélteti.

1. táblázat: Az első vizsgálatban résztvevők demográfiai és klinikai jellemzői. A zárójeles értékek a szóráspontokat jelölik.

	Kontroll csoport	Szkizofrénia csoport
Elemszám	26	31
Férfi/Nő arány	14/12	17/14
Életkor	38.4 (9.4)	37.8 (12.3)
Iskolai évek száma	11.8 (3.2)	12.4 (3.6)
Betegség időtartama	-	12.3 (9.9)
Az antipszichotikus kezelés típusa (második generációs/első generációs/mindkettő)	-	31/0/0
Chlorpromazine-ekvivalens adag (mg/nap)	-	414.8 (306.9)
PANSS Pozitív Skála	-	16.5 (6.8)
PANSS Negatív Skála	-	18 (6.7)
PANSS Általános Skála	-	35.8 (11.9)

A vizsgálat menete

A „Kilroy-teszt” felvétele előtt részletes információt adtunk a vizsgálati személyeknek a vizsgálatban alkalmazott eljárásról, majd minden résztvevő egy beleegyező nyilatkozatot írt alá. A vizsgálat megközelítőleg fél órát vett igénybe, és nyugodt körülmények között zajlott. A teszt felvétele a Bács-Kiskun megyei Kórház, Pszichiátriai Központjában történt. Mindegyik résztvevő sikeresen meg tudta oldani a feladat egyes fázisait.

A „Kilroy” kognitív-szekvenciatanulási feladat

A procedurális- és kontextusfüggő tanulási folyamatok feltérképezésére a „Kilroy” –tesztet használtuk fel.

A feladat Macintosh OS9 laptopon lett prezentálva. A teszt minden egyes részében a vizsgálati személynek egy animált karaktert („Kilroy”) kellett kivezetni négy egymást követő szobából, amely szobák mindegyikében 3, különböző színnel ellátott ajtó volt bemutatva. Ezen ajtók közül csupán az egyik volt nyitva (lásd 2. ábra). A feladat első részében, a procedurális fázisban, a nyitott ajtót kellett a vizsgálati személynek megtalálnia, próba-válasz asszociációk során. A vizsgálat elején megkértük a résztvevőket, hogy a számítógép egerének kurzorával kattintsanak rá az egyik ajtóra. Ha ezt megtették, „Kilroy” odament az adott ajtóhoz. Ha ez az ajtó zárva volt, akkor azt az üzenetet olvasta a vizsgálati személy a képernyőn, hogy „ZÁRVA”, ami nem jelentett megerősítést, majd újra próbálkozhatott. Ha megtalálta a nyitott ajtót, akkor átjutott a következő szobába, ahol ugyancsak 3 különböző színű ajtó volt, és ugyanaz volt az instrukció, mint korábban. Összesen 4 szobából kellett kivezetni a karaktert ebben a fázisban, aki a 4. szoba után kijutott a szabadba, és ez jelentette a végső megerősítést. Ez a szekvencia összesen négyszer ismétlődött meg. Ezután következett a kontextusfüggő próba fázis, amelynek során a korábban megtanult próba-válasz asszociációkat kellett új kontextusban alkalmazni. A fázis elején a karakter a 4. szobából indult, és ugyancsak 3 különböző ajtó közül választhatott a résztvevő. A színes ajtók közül az egyik nyitott volt, tehát megerősítéssel járt, egy nem volt nyitott, viszont a szekvencia másik részében megerősítéssel járt, egy pedig soha nem volt korrekt a szekvenciában (disztraktor inger). Ezen fázis során összesen 6 alkalommal kellett kivezetni „Kilroy”-t mind a négy szobából. A feladat megoldása során nem volt időkorlát.

Statisztikai módszerek

Az adatok elemzése során SPSS 15.0 for Windows programcsomagot használtunk fel.

A vizsgálat első részében a két csoportnak a „Kilroy” – teszt egyes fázisain (próba fázis és gyakorlási fázis egyes alrészei) elért teljesítményét térképeztük fel. Az adatokat elsőként a Kolmogorov-Smirnov, valamint a Levene's tesztekkel elemeztük, a normáeloszlás, továbbá a variancia homogenitásának ellenőrzésére. Normáeloszlás, valamint homogén variancia esetén parametrikus eljárásokat használtunk fel (ANOVA, amelyet kétmintás *t*-próbák követtek). Amennyiben az adatok nem mutattak normáeloszlást, valamint homogén varianciát, nem-parametrikus tesztek alkalmaztunk (Kruskal-Wallis tesztet a csoport főhatásának vizsgálatára, amelyet Mann-Whitney U-tesztek követtek).

Pearson-féle korrelációs számítást alkalmaztunk, hogy felmérjük a klinikai tünetek, valamint a gyógyszeres kezelés, és „Kilroy” feladat során elért teljesítmény közötti kapcsolatot a szkizofrén páciensek esetében.

Repeated Measures ANOVA-t használtunk fel a releváns változók (csoport x hibák száma) közti interakciók vizsgálatára.

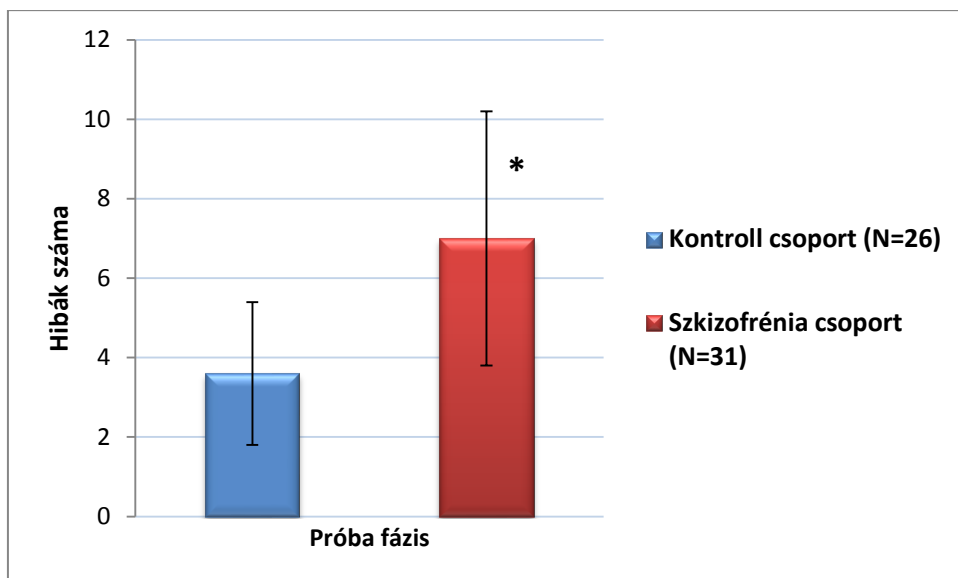
A szignifikancia szintje minden esetben $p < 0.05$ volt.

Eredmények

A két csoport „Kilroy” – teszten elért teljesítménye közti különbségek

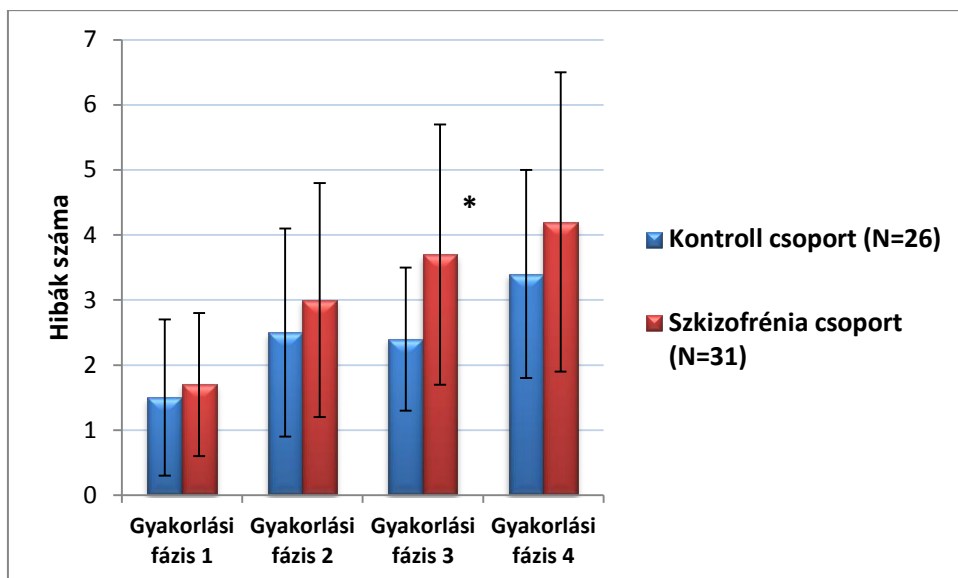
Mindkét csoporthoz tartozó vizsgálati személyek képesek voltak a feladat egyes fázisát elvégezni. A gyakorlási fázis esetében a négy szoba során nyújtott teljesítményt egyenként vizsgáltuk.

Egyszempontos variancia-analízist felhasználva kimutatható a csoport szignifikáns főhatása az eredményekre nézve a kontextusfüggő próba fázis esetében ($F(1;55)=21.87$, $p < 0.001$). A Mann-Whitney U-teszt eredményei továbbá azt mutatják, hogy szignifikáns különbség tapasztalható a két csoport teljesítményében a próba fázis során ($Z=-4.08$, $p < 0.001$) (lásd 3. ábra).



3. ábra: A két csoport (szkizofrénia és kontroll) hibáinak átlagpontszáma a „Kilroy”-teszt próba fázisán (* $p < 0.05$)

A gyakorlási fázis harmadik, illetve negyedik szobája tekintetében, egyszempontos variancia-analízist felhasználva, kimutatható a csoport szignifikáns főhatása az eredményekre nézve a 3. szoba esetében ($F(1;55)=8.09$, $p < 0.05$), azonban a 4. szoba során nem volt a csoportnak szignifikáns főhatása ($F(1;55)=2.05$, $p > 0.05$). Kruskal-Wallis tesztet felhasználva, az első, és a második szoba esetében sem tapasztalható a csoport szignifikáns főhatása az eredményekre nézve (mindkét $p > 0.05$). Kétmintás t -próbát alkalmazva szignifikáns különbség tapasztalható a 3. szoba során elkövetett hibák számában a két csoport között ($t(55)=2.85$, $p < 0.005$). A többi szoba esetében nem tapasztalható szignifikáns különbség a két csoport teljesítményében (minden $p > 0.05$) (lásd 4. ábra). A két csoportnak a „Kilroy” feladat egyes fázisain elért teljesítményét a 2. táblázat foglalja össze.



4. ábra: A két csoport (szkizofrénia és kontroll) hibáinak átlagpontszáma a „Kilroy”-teszt gyakorlási fázisának egyes alrészein (* $p < 0.05$)

2. táblázat: A két vizsgált csoport teljesítménye a „Kilroy” „láncasszociációs” teszt során. A zárójeles értékek a szóráspontokat jelölik. * $p < 0.05$

	Kontroll személyek (N=26)	Szkizofrén betegek (N=31)
Próba fázis	3.6 (1.8)	7.0 (3.2)*
Gyakorlási fázis – 1. szoba	1.5 (1.2)	1.7 (1.1)
Gyakorlási fázis – 2. szoba	2.5 (1.6)	3 (1.8)
Gyakorlási fázis – 3. szoba	2.4 (1.1)	3.7 (2.0)*
Gyakorlási fázis – 4. szoba	3.4 (1.6)	4.2 (2.3)

Repeated Measures ANOVA-t felhasználva szignifikáns, hibák száma az egyes fázisok során (próba fázis és a gyakorlási fázis egyes alrészei) x csoport interakció tapasztalható ($F(1;55)=7.76$, $p < 0.001$), ami annyit jelent, hogy a különböző fázisok során elkövetett hibák száma különbözik a két csoport esetében.

A klinikai tünetek és a gyógyszeres kezelés összefüggései a szkizofrén betegeknek a „Kilroy” feladat során elért teljesítményével

Pearson-féle korrelációs számítást felhasználva, a kapott eredmények azt mutatják, hogy nincs szignifikáns összefüggés a PANSS skála által felmért klinikai tünetek, valamint a betegeknek a kontextusfüggő próba fázis során, illetve a procedurális fázis egyes alrészein elért teljesítményében (minden $p > 0.05$).

A gyógyszeres kezelés, illetve a pácienseknek a „Kilroy” feladaton elért teljesítménye közti kapcsolatot szintén Pearson-féle korrelációs számítást felhasználva

térképeztük fel. Az eredmények alapján nem kaptunk egyik esetben sem szignifikáns korrelációt az egyes változók között (r értékek: -0.05 és -0.33 között, p értékek: 0.79 és 0.07 között).

Következtetés

A vizsgálat első részében a procedurális –és kontextusfüggő tanulási folyamatokat vizsgáltuk szkizofrén páciensek, valamint hozzájuk illesztett egészséges kontroll személyek esetében, a „Kilroy”-teszt segítségével, mely állatkísérletes, viselkedésfiziológiai eredményeken alapul, és amely lehetővé teszi ezen tanulási folyamatok egyszerre, egy feladaton belül történő feltérképezését. A feladat „láncasszociáción” alapul, melynek során egymást követő, megerősítéshez kapcsolódó események szekvenciáját kell először megtanulni, majd a megtanult asszociációkat egy új kontextusban alkalmazni (Shohamy és mtsai, 2005; Nagy és mtsai, 2007; Polgár és mtsai, 2007). Az eredmények szerint a szkizofrén betegek a „Kilroy”-teszt próba fázisában szignifikánsan több hibát produkáltak, mint a hozzájuk illesztett kontroll személyek, amely összhangban van Polgár és munkatársai 2007-es eredményeivel. A gyakorlási fázis egyes alrészein a szkizofrén betegek az eredmények alapján csupán a 3. szoba esetében mutattak több hibát a kontroll személyek teljesítményéhez képest. Ezek az eredmények a procedurális tanulási funkciók (inger-válasz asszociációk tanulása) részleges megtartott működésére utalnak, melyek működése elsősorban a bazális ganglionok működéséhez köthető. Ez összhangban van a szakirodalmi adatokkal, melyek szerint ezen képességek részben megtartottak szkizofréniában (Kéri és mtsai, 2000, 2005; Weickert és mtsai, 2002; Purdon és mtsai, 2003). A kontextusreprezentáció a kapott eredmények szerint károsodott szkizofréniában, amely összefügg más kutatások eredményeivel (Bazin és mtsai, 2003). A kontextusfüggő próba fázis elsősorban a MTL működéséhez köthető (hippocampus), melynek sérülése konzisztens módon bizonyított szkizofréniában (Seidman és mtsai, 2003; Szeszko és mtsai, 2003; Small és mtsai, 2011), és melyet jelen vizsgálat is megerősített. Mindezekon felül, a kapott eredmények fontos adalékul szolgálnak a párhuzamos memóriarendszerek részleges független sérülésére a kórkép esetén, és alátámasztják azokat az eredményeket, melyek szerint a szkizofrén betegek részleges megtartott inger-válasz

tanulási, azonban sérült kontextus kódolási teljesítményt mutatnak (Kéri és mtsai, 2005; Kéri, 2008).

Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a betegeknek a PANSS skála által felmért klinikai tüneteinek súlyossága, valamint a „Kilroy” feladat egyes fázisain elért teljesítménye között, amely valamelyest ellentmond Polgár és munkatársai (2007) eredményeivel, akik a gyakorlási fázison elért hibák száma, és a negatív tünetek között találtak szignifikáns, pozitív irányú korrelációt. Ugyancsak nem találtunk szignifikáns összefüggést a gyógyszeres kezelés, és a betegeknek a „Kilroy” teszten nyújtott teljesítménye között. Mindez alátámasztja egyrészt a kognitív deficit tartósságát szkizofréniában, valamint arra mutat rá, hogy a deficit részben független a klinikai tünetektől és a gyógyszeres kezeléstől a deklaratív tanulási folyamatok esetében, ugyanakkor felhívja a figyelmet újabb antipszichotikumok kifejlesztésének fontosságára, amelyek hozzájárulhatnak a betegek kognitív teljesítményének fejlesztéséhez. Az eredmények szerint továbbá a második generációs antipszichotikumok kevésbé befolyásolják az implicit emlékezeti folyamatok működését, amely összhangban van más kutatási eredményekkel (Purdon és mtsai, 2003; Kelemen és mtsai, 2006).

2. Vizsgálat

Résztvevők

A vizsgálat második részében 22, klinikailag kompenzált szkizofrén beteg (16 férfi, 6 nő), valamint 22, nemben, korban, illetve iskolázottsági fokban illesztett kontroll személy (16 férfi, 6 nő) vett részt, akik negatív pszichiátriai kórtörténettel rendelkeztek. A vizsgálatba választás kritériumai a következők voltak: neurológiai, valamint egyéb, a központi idegrendszer működését befolyásoló betegségek hiánya, a vizsgálatot megelőzően ne legyen fejsérülése a vizsgálati személyeknek, valamint ne álljanak pszichoaktív szerek függése alatt. A diagnózis DSM IV. strukturált interjú alapján lett felállítva (American Psychiatric Association, 1994). A szkizofrén páciensek esetében a klinikai tünetek súlyosságát PANSS skálát felhasználva térképeztük fel (PANSS, Kay és mtsai, 1987). A betegek a vizsgálat időtartama alatt nem mutattak akut tüneteket. Az antipszichotikumok adagjait chlorpromazine-ekvivalens egységekbe konvertáltuk. A résztvevők klinikai, valamint demográfiai jellemzőit a 3. táblázat szemlélteti.

3. táblázat: A második vizsgálatban résztvevők demográfiai és klinikai jellemzői.
A zárójeles értékek a szóráspontokat jelölik.

	Kontroll csoport	Szkizofrénia csoport
Elemszám	22	22
Férfi/Nő arány	16/6	16/6
Életkor	38.1 (9.3)	36.8 (8.5)
Iskolai évek száma	11.0 (3.7)	11.3 (4.2)
Az antipszichotikus kezelés típusa (második generációs/első generációs/mindkettő)	-	22/0/0
Chlorpromazine-ekvivalens adag (mg/nap)	-	495.0 (328.6)
PANSS Általános Skála	-	52.4(10.6)

A vizsgálat menete

Mindkét csoport tajairól elsőként MRI felvételeket készítettünk, hogy felmérjük a különböző agyi struktúrák (hippocampus, entorhinális kéreg) térfogati jellemzőit. Ezt követően, egy következő alkalommal, a „Kilroy” tesztet vettük fel a vizsgálati személyekkel. Az egyes csoportokhoz tartozó vizsgálati személyek a teszt felvétele előtt részletes tájékoztatást kaptak a vizsgálatról és a vizsgáloéljárásról, majd beleegyező

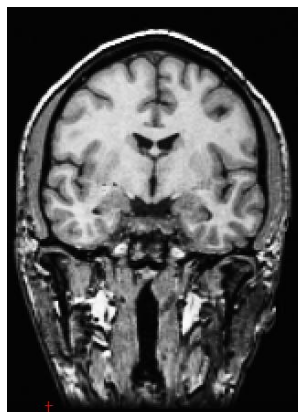
nyilatkozatot írtak alá a vizsgálatban való részvételről. Mindkét csoport tagjai sikeresen meg tudták oldani a teszt egyes fázisait.

MRI volumentria

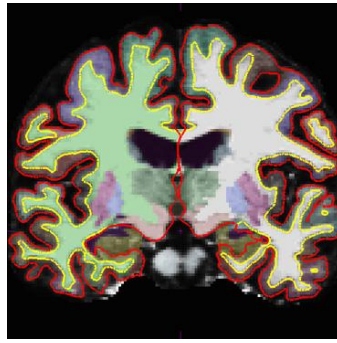
Az MRI felvételeket Philips Achieva 3 Teslás MRI-t felhasználva készítettük az Országos Pszichiátriai Központban. A felvétel során gyors grádiensecho szekvenciát alkalmaztunk. A voxelek mérete 1 mm^3 volt. Összesen 176 szaggitális szegmentet készítettünk, melyek mindegyike 1 mm vastagságú volt. A nyersadatokat FreeSurfer elemző program segítségével elemeztük (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>) (a módszerről összefoglalót lásd Fischl, 2012). A T1 súlyozott nyersadatokat dcm formátumban mentettük el (lásd 5. ábra), melyet a FreeSurfer program automatikusan parcellált, illetve szegmentált, mgz formátumba elmentve az adatokat (lásd 6. ábra). Egy kiegészítő szoftver segítségével lehetővé vált az adatok 3 dimenziós rekonstrukciója is (3D slicer v3) (lásd 7. ábra).

A FreeSurfer program az egyes képpontok denzitását veszi figyelembe, oly módon, hogy figyelembe veszi a szomszédos képpontok denzitását, és minden egyes képpontnál meghatározza, hogy a szomszédos képpontok denzitása mennyire hasonló, illetve mennyire különbözik. Ez az eljárás tehát különösen alkalmas a denzitáshatárok detekciójára, amelynek segítségével az egyes agyi struktúrák jól körülhatárolhatók.

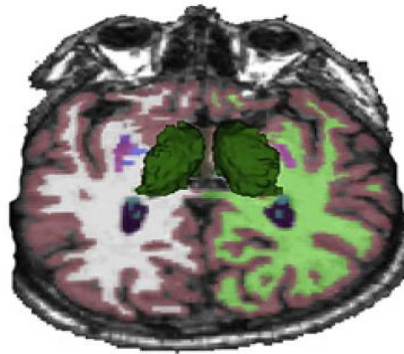
A FreeSurfer szoftvert a Karolinska Intézet segítségével validáltuk, 10 egészséges kontrollszemély adatait elemezve. A mérések között kevesebb, mint 4%-os volt az eltérés, amely a program megbízhatóságát igazolja.



5. ábra: T1 súlyozott nyers adatok (.dcm)



6. ábra: Parcelláció és szegmentáció (.mgz)



7. ábra: 3D rekonstrukció

Statisztikai módszerek

Az adatok elemzése során SPSS 15.0 for Windows programcsomagot használtunk fel.

A vizsgálat második részében elsőként a két csoportnak a „Kilroy” – teszt egyes fázisain (gyakorlási –és próba fázis) elért teljesítményét térképeztük fel, egyszempontos variancia-analízist (ANOVA) felhasználva, a csoport főhatásának vizsgálatára. Ezt követően kétmintás *t*-próbát használtunk fel a mediális temporális lebeny egyes alstruktúráinak (jobb, illetve bal oldali hippocampus, valamint jobb és bal oldali entorhinális kéreg) térfogatának vizsgálatára a két csoport esetében.

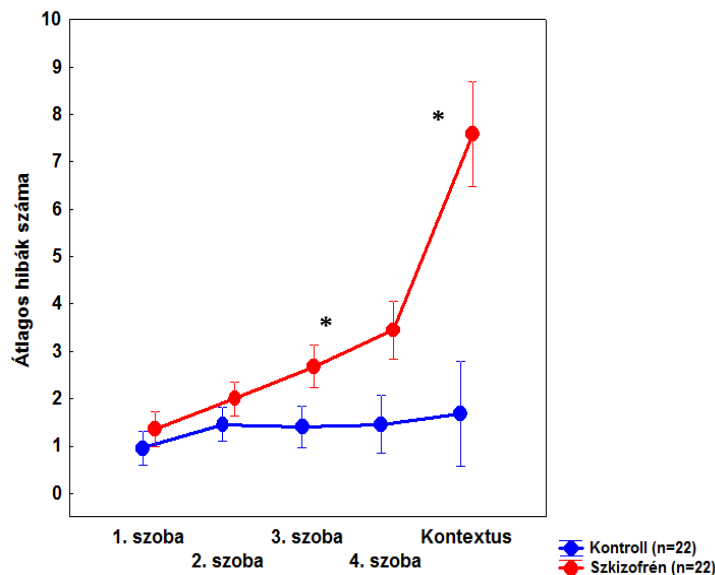
Pearson-féle korrelációs számítást alkalmaztunk a szkizofrén páciensek hippocampus, valamint az entorhinális kéreg és a „Kilroy” feladat kontextusfüggő próba fázisán elért teljesítményének összefüggéseinek vizsgálatára.

A szignifikancia szintje minden esetben $p < 0.05$ volt.

Eredmények

Teljesítmény a „Kilroy” feladatban a két vizsgálati csoport esetében

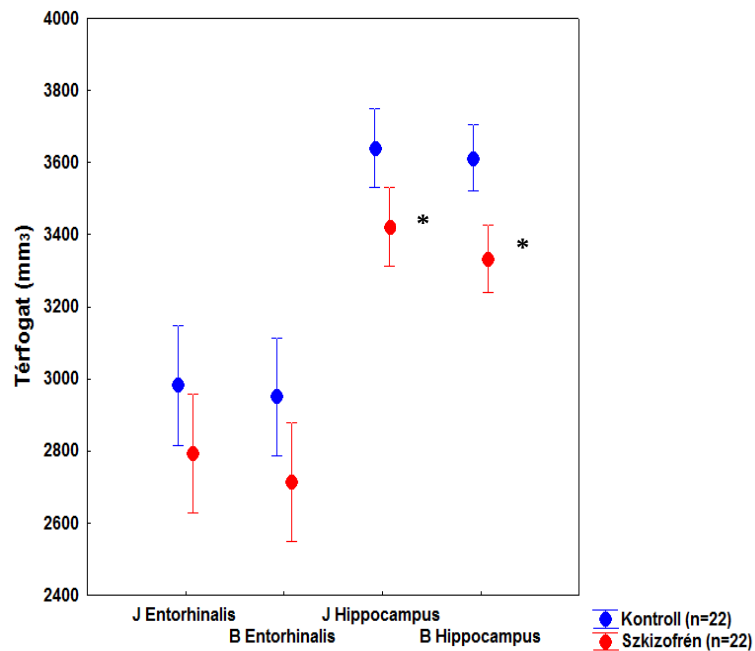
Egyszempontos variancia-analízist felhasználva kimutatható a csoport szignifikáns főhatása az eredményekre nézve a kontextusfüggő próba fázis ($F(1;42)=58.43$; $p<0.001$) esetében, valamint a procedurális gyakorlási fázis harmadik asszociatív lépésénél ($F(1;42)=16.97$; $p<0.001$). Az adatokat a 8. ábra szemlélteti. A gyakorlási fázis többi részén nem tapasztaltuk a csoport szignifikáns főhatását (minden $p>0.05$).



8. ábra: A két vizsgált csoport teljesítménye a „Kilroy” feladat gyakorlási fázisának egyes alrészein, valamint próba fázisa esetében (* $p<0.05$)

A mediális temporális lebeny egyes alstruktúráinak térfogata a két csoport esetében

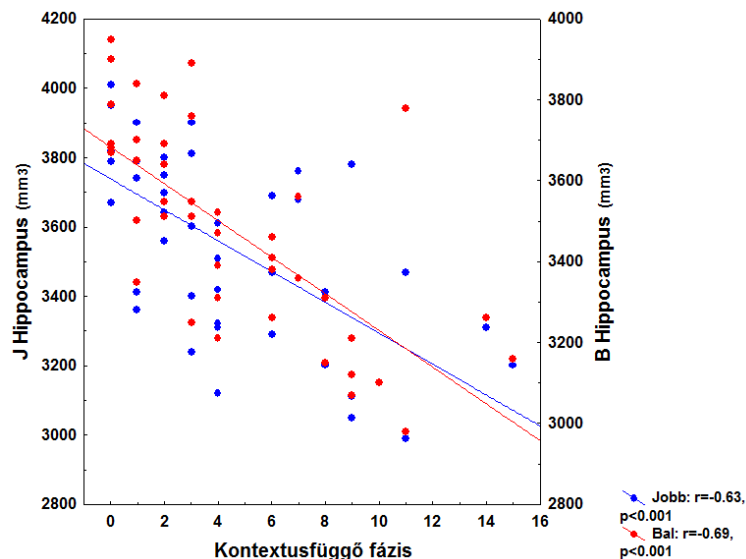
Kétmintás t -próbát felhasználva szignifikáns különbség tapasztalható a két csoport esetében a jobb ($t(42)=2.83$; $p<0.05$) és bal oldali hippocampus ($t(42)=4.31$; $p<0.001$) mm^3 -ben megadott térfogata között. A jobb ($t(42)=1.63$; $p>0.05$) és bal oldali ($t(42)=2.06$; $p>0.05$) entorhinális kéreg mm^3 -ben megadott térfogatában nem tapasztalható különbség a két csoport esetében. Az eredményeket a 9. ábra szemlélteti.



9. ábra: A jobb, illetve bal hippocampus és a jobb, valamint bal oldali entorhinális kéreg mm³-ben megadott térfogata közti különbségek a két csoport esetében (*p<0.05)

Összefüggés a szkizofrén páciensek hippocampus térfogatának, és a „Kilroy” feladat kontextusfüggő próba fázisán elért teljesítménye között

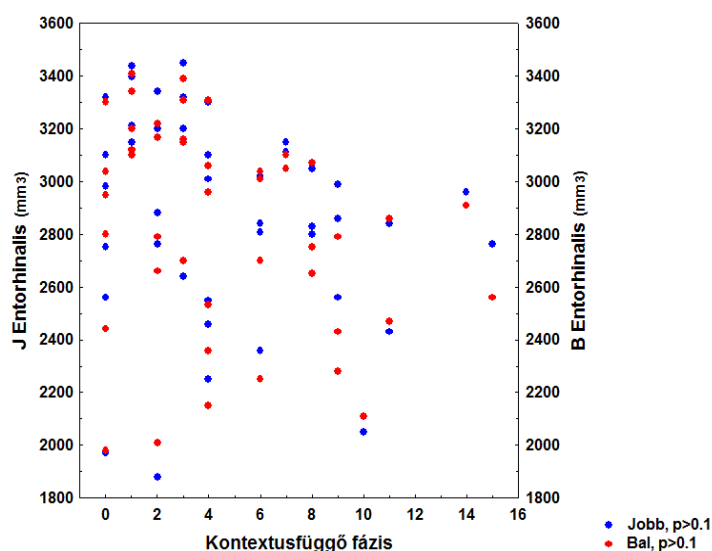
Pearson-féle korrelációs számítást felhasználva szignifikáns, negatív irányú összefüggés tapasztalható a szkizofrén betegeknek a „Kilroy”-teszten elért teljesítménye, és mind a jobb oldali ($r = -0.63$, $p < 0.001$), mind pedig a bal oldali ($r = -0.69$, $p < 0.001$) hippocampus mm³-ben megadott térfogata között (lásd 10. ábra).



10. ábra: Összefüggés a szkizofrén betegeknek a jobb és bal oldali hippocampus mm³-ben megadott térfogata és a kontextusfüggő próba fázis során elért teljesítménye között

Összefüggés a szkizofrén betegeknek az entorhinális kéreg térfogata, valamint a „Kilroy” feladat kontextusfüggő próba fázisán elért teljesítménye között

Pearson-féle korrelációs számítást felhasználva nem tapasztalható szignifikáns összefüggés a szkizofrén betegek kontextusfüggő próba fázisán elért teljesítménye és a jobb oldali ($r = -0.12$; $p > 0.05$), valamint a bal oldali ($r = -0.17$; $p > 0.05$) entorhinális kéreg mm³-ben megadott térfogata között (lásd 11. ábra).



11. ábra: Összefüggés a szkizofrén betegeknek a jobb és bal oldali entorhinális kéreg mm³-ben megadott térfogata és a kontextusfüggő próba fázis során elért teljesítménye között

Következtetés

A vizsgálat második részében a két csoportnak a „Kilroy” feladat egyes fázisain (gyakorlási és próba fázis) elért teljesítményét térképeztük fel elsőként, majd pedig a szkizofrén betegeknek a kontextusfüggő próba fázis során nyújtott teljesítményének összefüggéseit vizsgáltuk a mediális temporális lebeny meghatározott alstruktúráinak (hippocampus és entorhinális kéreg) térfogatával, MRI-t felhasználva. Eredményeink szerint a szkizofrén betegek a „Kilroy” feladat procedurális fázisában (BG) kizárólag a harmadik asszociatív lépésnél (3. szoba) mutattak szignifikánsan több hibát, a kontroll személyek teljesítményéhez viszonyítva. A kontextusfüggő fázisban, amely a MTL működésére érzékeny, jelentős károsodás volt megfigyelhető, a betegek szignifikánsan több hibát produkáltak, mint az egészséges kontroll személyek. A hippocampus esetében szignifikáns volumencsökkenés (6-8%) volt tapasztalható a szkizofrén betegeknél, míg az entorhinális kéreg nem mutatott hasonló eltérést. A hippocampus térfogata negatív irányú korrelációt mutatott a kontextusfüggő fázis hibáival, míg az entorhinalis kéreg esetében ilyen összefüggés nem volt tapasztalható, amely azzal magyarázható, hogy az entorhinális kéreg főként a téri tájékozódásban játszik fontos szerepet, valamint a környezet tereptárgyaihoz való szenzoros bemeneteken alapuló kódolást végzi (Quirk és mtsai, 1992) és kevésbé a kontextus kódolásában érintett, melyet a hippocampus végez elsősorban (Davachi, 2006). A hippocampus térfogatbeli

csökkenését számos vizsgálat kimutatta (Harrison, 2004; Small és mtsai, 2011), amely a vizsgálatok szerint elsősorban neurodevelopmentális eredetű (Rapaport és mtsai, 2005), és már az első epizód előtt kimutatható (összefoglalót lásd Lieberman és mtsai, 2006). Mindezen eredmények alátámasztják a hippocampusnak a kontextus kódolásában betöltött fontos szerepét, amely folyamatok károsodtak szkizofréniában (Bazin és mtsai, 2000).

Megvitatás

Jelen kutatásunkban a procedurális –és kontextusfüggő tanulási folyamatok működését vizsgáltuk szkizofrén páciensek esetében, illetve annak specifikus összefüggéseit az agyi strukturális eltérésekkel. Vizsgálatunkban továbbá kísérletet tettünk a hosszú távú memória alegységeinek (non-deklaratív és deklaratív memória) részleges független sérülésének feltérképezésére szkizofréniában, valamint rá kívántunk mutatni arra, hogy a kognitív deficit nem teljesen generalizált a kórkép esetében, a procedurális memória-funkciók részben megtartottak, melyet több vizsgálat is igazolt (összefoglalót lásd Gold és mtsai, 2009).

Szkizofréniában igen fontos a kognitív deficit pontosabb megértése, ugyanis a klinikai tünetek közül a leginkább tartós vonás (Green és mtsai, 2000, 2004, 2006; Dickinson és mtsai, 2008; Keefe, 2008), amely szorosan összekapcsolódik a betegek funkcionális kimenetelével (Green és mtsai, 2000; Green, 2004), valamint megfelelőbben képes hozzájárulni a különböző életvezetési funkciók alakulásához, mint a pozitív, vagy a negatív tünetek (Green, 2000, 2004, 2007), éppen ezért kutatása egyre intenzívebben zajlik az elmúlt években.

A kognitív deficit feltérképezésére a National Institute of Mental Health (NIMH) 2004-ben elindította a MATRICS projektet, amely a szkizofréniában tapasztalható kognitív deficitek megfelelő mérésére, valamint a betegek kognitív teljesítményének fejlesztésére jött létre (Kern és mtsai, 2008; Nuechterlein és mtsai, 2008). Azonban a MATRICS által definiált kognitív részterületek túlságosan tágak, illetve azok kapcsolata az agyi struktúrákkal nem tisztázott teljesen, továbbá a neuropszichológiai vizsgálóeljárásokat sem neuroanatómiai alapon fejlesztették ki elsősorban.

A neuropszichológiai vizsgálóeljárások hátrányainak kiküszöbölésére lett kialakítva a kutatásunkban alkalmazott inger-válasz asszociációs teszt, amely állatkísérletes, viselkedésfiziológiai eredményeken alapul. A „Kilroy” kognitív-szekvenciatanulási feladat (Shohamy és mtsai, 2005; Nagy és mtsai, 2007; Polgár és mtsai, 2007) lehetővé teszi a procedurális- és kontextusfüggő tanulási folyamatok egyszerre, egy feladaton belül történő feltérképezését, ezáltal pedig az egyes tanulási folyamatok során involvált agyi struktúrák működését. A gyakorlási fázis (non-deklaratív memória) a bazális ganglionok működéséhez köthető, míg a kontextusfüggő próba fázis ezzel szemben a mediális temporális lebeny, azon belül is főként a hippocampus működéséhez kapcsolható. A gyakorlási fázis esetében az inger-válasz

asszociációkat kellett megtanulni, míg a próba fázis során egy új kontextusban kellett alkalmazni ezeket az asszociációkat. Eredményeink arra mutatnak rá, hogy a szkizofrén páciensek részleges megtartott inger-válasz tanulási képességeket mutatnak, míg esetükben a kontextusreprezentáció károsodott teljesítménye figyelhető meg.

A nagyrészt striatális körökhöz (BG, nucleus caudatus) köthető non-deklaratív tanulási folyamatok még kevésbé kerültek a kutatások középpontjába szkizofrén betegeknél, a vizsgálatok inkább a deklaratív emlékezeti funkciók vizsgálatára koncentráltak (Nagy, 2010). A szakirodalmi eredmények nem teljesen konzisztensek, a vizsgálatok egyik része szerint a non-deklaratív emlékezeti folyamatok megtartottak szkizofréniában (Kéri és mtsai, 2000, 2005; Weickert és mtsai, 2002; Purdon és mtsai, 2003), azonban több kutatás eredményei szerint a procedurális tanulási folyamatok (például kategóriatanulás) sérültek a kórkép esetében (Green és mtsai, 1997; Kumari és mtsai, 2002). Ezek az ellentmondások valószínűleg azért lehetségesek, mert a korábbi kutatások inkább a végrehajtó funkciókhoz (melynek az alulműködése a szkizofrénia egyik központi tünete) kapcsolatosan igyekeztek feltérképezni a bazális ganglionok működését, amely fontos szerepet játszik a non-deklaratív memóriában, tehát elsődlegesen a frontális-striatális körök működését vizsgálták (Elliott és mtsai, 1995; Héléne és mtsai., 2004; Kehagia és mtsai; 2010; Nagy, 2010). Azonban például a szokások, vagy az inger-válasz asszociációk tanulása eltérő fronto-striato-thalamo-kortikális körök működéséhez köthetők (Purdon és mtsai, 2003). A „Kilroy” teszt gyakorlási fázisa elsősorban az utóbbi hálózatok működéséhez kapcsolódik, amelyet Polgár és munkatársai 2007-es eredményei is megerősítettek, akik nem találtak kapcsolatot a végrehajtó funkciók és a „Kilroy” feladaton elért teljesítmény között szkizofrén betegeknél. Eredményeink fontos adalékul szolgálnak a procedurális tanulási folyamatok részleges megtartott működésére szkizofréniában, azonban a betegek a komplexebb láncasszociációk esetén (3. lépés) károsodott teljesítményt mutatnak. Ugyanakkor a szkizofrénia igen heterogén kórkép, Polgár és munkatársai (2007) például azt találták, hogy a deficit-szkizofrén páciensek (akiknél főként a negatív tünetek dominálnak) károsodott teljesítményt mutatnak a gyakorlási fázis esetében, tehát esetükben sérültek a non-deklaratív tanulási funkciók. Vizsgálatunkban tehát valószínűleg részben a kórkép heterogenitása miatt lehetséges az, hogy a betegek esetében a 3. asszociatív lépésnél volt különbség a két csoport között, amelynek során már több asszociációt kellett megtanulni. Továbbá lehetséges, hogy a feladat végrehajtó

komponenst is tartalmaz (frontális-sriatális kapcsolatok), amelynek vizsgálata egy új kutatás alapját képezhetné.

A deklaratív memóriefunkciók sérülése széles körűen és konzisztensen bizonyított a kórkép esetén (Heinrichs és Zakzanis, 1998; Aleman és mtsai, 1999; Weiss és Heckers, 2001; Cirillo és Seidman, 2003), melynek működése a MTL működéséhez köthető elsősorban. A „Kilroy” teszt lehetővé tette a kontextus kódolásának és reprezentációjának feltérképezését szkizofréniában. Eredményeink konzisztensek más kutatási eredményekkel, melyek sérült kontextusreprezentációt találtak szkizofrén betegeknél, bár a vizsgálatok nagy része a munkamemóriával és a végrehajtó funkciókkal összefüggésben vizsgálta ezen folyamatokat (Perlstein és mtsai, 2003). A „láncasszociációs” teszt során ezzel szemben a kontextus kialakítása az inger-válasz asszociációk elsajátítása során, fokozatosan történik meg (Polgár és mtsai, 2007). Ezen funkciók pontosabb megértése továbbá igen fontos, ugyanis hozzájárulhat a betegség egyéb tüneteinek kialakulásához (pl. dezorganizáció), illetve befolyásolhatja a betegeknek a környezeti tényezőkhöz való alkalmazkodását (Gold, 2008), és a pszichoszociális funkciók alakulását.

A kognitív deficit tartósságát támasztja alá szkizofréniában az az eredmény, hogy nem tapasztalható kapcsolatot a PANSS skála által felmért klinikai tünetek súlyossága, valamint a gyógyszeres kezelés, és a „Kilroy” feladat kontextusfüggő fázisán (deklaratív emlékezeti folyamatok) nyújtott teljesítmény között, ami azt mutatja, hogy a deficit a tünetek elmúltával is fennáll (Keefe és mtsai, 2007). Ez fontos adalékul szolgálhat a gyógyszeres kezelés, valamint a terápiás terv kidolgozása szempontjából, illetve bejósolhatja a betegek funkcionális kimenetelét is, mindezen felül pedig felhívja a figyelmet újabb antipszichotikumok kifejlesztésére, melyek hatással lehetnek a kognitív képességek fejlesztésére. A BG működéséhez kötött gyakorlási fázis esetében sem kaptunk összefüggést a klinikai tünetek és a gyógyszeres kezelés között. Ezen eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy az atipikus antipszichotikumok kevésbé vannak hatással az implicit memóriarendszer működésére (Purdon és mtsai, 2003), szemben az első generációs antipszichotikumokkal (Kelemen és mtsai, 2006). Ugyanakkor eredményeink nem támasztják alá több másik vizsgálat eredményeit, melyek azt találták, hogy a negatív tünetek súlyossága hatással van az inger-válasz asszociációk tanulására (Polgár és mtsai, 2007; Waltz és mtsai, 2007).

Vizsgálatunkkal további eredményekkel szolgáltunk a párhuzamos memóriarendszerek részleges disszociatív sérülésére szkizofréniában, melyet eddig még

kevés kutatás igazolt (Weickert és mtsai, 2002; Kéri, 2005). Ezek az eredmények felhívják a figyelmet arra is, hogy a „Kilroy” feladat megfelelően alkalmas a két memóriarendszer eltérő működésének detektálására, amely alkalmazásának fontosságát emeli ki más neuropszichológiai kórképek esetében, mint például Alzheimer-féle demencia, Parkinson-kór, vagy enyhe kognitív károsodás. A teszt segítségével lehetővé válhat az ezekben a kórképekben tapasztalható specifikus kognitív károsodások pontosabb megértése.

A kognitív deficit kapcsolata az agyi strukturális eltérésekkel még nem tisztázott teljesen. Vizsgálatunkban a hippocampális formáció egyes struktúráinak (hippocampus, entorhinális kéreg) jellegzetességeire fókuszáltunk, illetve azok kapcsolatára a szkizofrén betegeknek a kontextusfüggő fázison elért teljesítményével. Az eredmények a hippocampus szignifikáns volumencsökkenését (6-8%) igazolják szkizofréniában, amely konisztens más vizsgálati eredményekkel (Shenton és mtsai, 2001). Negatív irányú összefüggés tapasztalható továbbá a hippocampus térfogatának és a kontextusfüggő próba fázis során nyújtott teljesítmény között, amely alátámasztja a hippocampusnak a kontextus kódolásában játszott fontos szerepét, valamint közelebb vihet minket a kórkép patomechanizmusának pontosabb megértéséhez, továbbá segítségül lehet a betegség korai felismerésében. Az entorhinális kéreg esetében nem tapasztalható összefüggés, amely valószínűleg azért lehetséges, mert jelen struktúrának főként a téri információk kódolásában van szerepe (Quirk és mtsai, 1992). Eredményeink továbbá arra mutatnak rá, hogy a bazális ganglionok főként a tanulás kezdeti, inger-válasz asszociációk elsajátítása során játszanak fontos szerepet, míg a hippocampus az információk későbbi, új kontextusban való fenntartásában és raktározásában érintett.

Eredményeink igazolják, hogy a „Kilroy” feladat, amely egyszerre, egy feladaton belül méri az inger-válasz asszociációk tanulását, illetve ezen asszociációk új kontextusban való alkalmazását, megfelelően alkalmas a klinikai kognitív deficit kimutatására szkizofréniában, amely specifikus összefüggést mutat az agyi strukturális eltérésekkel. A teszt alkalmazása továbbá lehetővé tette a párhuzamos memóriarendszerek (non-deklaratív és deklaratív memória) részleges disszociatív sérülésének detektálását szkizofrén páciensek esetében. A kapott eredmények alapján érdemes és hasznos lenne kiegészíteni vele a standard neuropszichológiai vizsgálóeljárásokat, amely által méginkább átfogóbb képet kaphatunk a neurokognitív eltérésekről szkizofréniában, illetve egyéb neuropszichiátriai kórképek (Parkinson-kór,

Huntington-kór, depresszió) esetében, valamint lehetővé válhat a terápiás terv és a gyógyszeres kezelés megfelelőbb kialakítása.

Vizsgálatunknak azonban vannak bizonyos limitációi is. Nem térképeztük fel azt, hogy az életkor, a nem, vagy a betegség időtartama hatással lehet-e a betegek kognitív teljesítményére, amely egy másik kutatás alapjait képezheti. További hiányosság, hogy nem differenciáltuk a szkizofrén betegeket, ugyanis lehetséges, hogy a paranoid szkizofrén betegek esetében eltérő teljesítménymintázat figyelhető meg a „Kilroy” teszten, szemben például a reziduális, vagy a nem differenciált szkizofrén páciensekkel. A gyakorlási fázis során nyújtott teljesítményt is érdemes lenne feltérképezni, összefüggésben a bazális ganglionok szerkezetével. További neuropszichológiai vizsgálóeljárások (például MATRICS battéria) felvétele is hasznos lehet, hogy felmérjük az azok által mért kognitív részterületek összefüggéseit a „Kilroy” feladaton nyújtott teljesítménnyel. A párhuzamos memóriarendszerek működésének pontosabb megértéséhez is fontos adalékul szolgálhat a vizsgálóeljárás, ezért érdemes lenne felvenni egészséges személyekkel is, vizsgálva jelen folyamatok jellegzetességeit, vagy akár életkori különbségeit. Kutatásunkban továbbá főként a két emlékezeti rendszer viszonylagos függetlenségét hangsúlyoztuk, azonban a két rendszer kapcsolatban áll egymással, több kutatás is arra hívja fel a figyelmet, hogy a tanulás során egyfajta versengés figyelhető meg a MTL-hez kötött deklaratív, és a striatumhoz kötött non-deklaratív memóriarendszer között (Poldrack és mtsai, 2001). Ennek a mechanizmusnak Poldrack és munkatársai szerint az a feladata, hogy rendezze a tanulás alapvetően nem összeegyeztethető folyamatait, mégpedig az előzetes tudás rugalmas hozzáférhetőségét (amely elsősorban a MTL működéséhez köthető), valamint a gyors, automatikus válaszok elsajátítását specifikus szituációk során (striatális funkciók).

Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni hálás köszönetemet kutatótársamnak, Németh Renátának, akivel az adatokat együtt vettük fel a Kecskeméti Megyei Kórház Pszichiátriai Osztályán, és aki sokat segített a szakirodalmak felkutatásában és az adatok elemzésében. Témavezetőmet, Prof. Dr. Kéri Szabolcsot ugyancsak köszönet illeti a sok értékes gondolatért, támogatásért, az adatok elemzésében nyújtott rendkívül hasznos segítségéért. Dr. Kelemen Oguznak, a kecskeméti Bács-Kiskun Megyei Kórház Pszichiátriai Központ főorvosának szintén nagy hálával tartozok a betegeknek a vizsgálatban való részvételének lehetővé tételéért, valamint a technikai háttér biztosításáért. Ugyancsak köszönettel tartozom az Országos Pszichiátriai Központ munkatársainak az MRI felvételek elkészítésében nyújtott segítségükért. Végül, de nem utolsó sorban szeretném a vizsgálatban részt vevő valamennyi betegnek és kontroll személynek megköszönni, hogy közreműködésükkel segítették kutatásomat.

Irodalomjegyzék

- Achim, A. M. & Lepage, M. (2005). Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 187, 500–509.
- Akil, M., Edgar, C. L., Pierri, J. N., Casali, S. & Lewis, D. A. (2000). Decreased density of tyrosine hydroxylase-immunoreactive axons in the entorhinal cortex of schizophrenic subjects. *Biological Psychiatry*, 47(5), 361-370.
- Aleman A., Hijman R., de Haan E. H. & Kahn R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
- Anderson, J. E., Wible, C. G., McCarley, R. W. et al. (2002). An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 58, 123-134.
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R. & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 441-449.
- Ashby, F. G., Alfonso-Reese, L. A., Turken, A. U. & Waldron, E. M. (1998). A neuropsychological theory of multiple systems in category learning. *Psychological Review*, 105, 442–481.
- Ashby, F. G., Ennis, J. M. & Spiering, B. J. (2007). A Neurobiological Theory of Automaticity in Perceptual Categorization. *Psychological Review*, 114, 632-656.
- Ashby, F. G. & O'Brien, J. B. (2005). Category learning and multiple memory systems. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(2), 83-89.
- Bazin, N., Perruchet, P., Hardy-Bayle, M. C. & Feline, A. (2000). Context-dependent information processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 45, 93-101.
- Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D. & Green, A. I. (1997). Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 25, 1-10.
- Bilder, R. M. et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 549-559.

- Boyer, P., Phillips, J. L., Rousseau, F. L. & Ilivitsky, S. (2007). Hippocampal abnormalities and memory deficits: New evidence of a strong pathopsychological link in schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 54(1), 92-112.
- Bowie, C. R., Reichenberg, A., Patterson, T. L., Heaton, R. K. & Harvey, P. D. (2006). Determinants of real-word functional performance in schizophrenia subjects: correlation with cognition, functional capacity, and symptoms. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 418-425.
- Brazo, P., Marié, R. M., Halbecq, I., Benali, K., Segard, L., Delamillieure, P., Langlois-Théry, S., Van Der Elst, A., Thibaut, F. & Petit, M. (2002). Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *European Psychiatry*, 17(3), 155-162.
- Buchanan, R. W., Freedman, R., Javitt, D. C., Abi-Dargham, A. & Lieberman, J. A. (2007). Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(5), 1120-1130.
- Carter, C. S. (2005). Applying new approaches from cognitive neuroscience to enhance drug development for the treatment of impaired cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 810-815.
- Carter, C. S., Barch, D. M., Buchanan, R. W. et al. (2008). Identifying Cognitive Mechanisms Targeted for Treatment Development in Schizophrenia: An Overview of the First Meeting of the Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS) Initiative. *Biological Psychiatry*, 64(1), 4-10.
- Chen, W. J., Liu, S. K., Chang, C. J., Lien, Y. J., Chang, Y. H. & Hwu, H. G. (1998). Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 1214-1220.
- Cirillo M. A. & Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychological Review*, 13, 43-77.

- Cohen, N. J. & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210, 207-210.
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 16, 693-700.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. (DSM-IV). (1994). Washington: APA
- Dickinson, D., Ragland, J. D., Gold, J. M. & Gur, R. C. (2008). General and specific cognitive deficit in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biological Psychiatry*, 64, 823-827.
- Dominguez, M. G., Viechtbauer, W., Simons, C. J. P., van Os, J. & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological Bulletin*, 135, 157-171.
- El-Sayeh, H. G. G., Morganti, C. & Adams, C. E. (2006). Aripiprazole for schizophrenia: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 189, 102-108.
- Falkai, P., Schneider-Axmann, T. & Honer, W. G. (2000). Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biological Psychiatry*, 47(11), 937-943.
- Feldman, J., Kerr, B. & Streissguth, A. P. (1995). Correlational analysis of procedural and declarative learning performance. *Intelligence*, 20, 87-114.
- Fera, F., Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Tessitore, A. et al. (2005). Neural Mechanisms Underlying Probabilistic Category Learning in Normal Aging. *The Journal of Neuroscience*, 25, 11340-11348.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2), 774-781.
- Foerde, K., Poldrack, R. A., Knowlton, B., Granholm, E., Marder, S. R., Sabb, F. W., Bookheimer, S. Y., Bilder, R. M., Guthrie, D., Nuechterlein, K. H. & Asarnow, R. F. (2008). Selective corticostriatal dysfunction in schizophrenia: Examination of motor and cognitive skill learning. *Neuropsychology*, 22(1), 100-109.

- Foerde, K. & Shohamy, D. (2011). The role of the basal ganglia in learning and memory: Insight from Parkinson's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96, 624-636.
- Fuji, D. E. M., Ahmed, I., Jokumsen, M. & Compton, J. M. (1997). The effect of clozapine on cognitive functioning in treatment-resistant schizophrenic patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 240-245.
- Gilbert, A. R., Rosenberg, D. R., Harenski, K., Spencer, S., Sweeney, J. A. & Keshavan, M. S. (2001). Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 618-624.
- Gomar, J. J., Pomarol-Clotet, E., Sarró, S., Salvador, R., Myers, C. E. & McKenna, P. J. (2011). Procedural Learning in Schizophrenia: Reconciling the Discrepant Findings. *Biological Psychiatry*, 69(1), 49-54.
- Green, M. F., Kern, R. S., Williams, O., McGurk, S. & Kee, K. (1997). Procedural learning in schizophrenia: Evidence from Serial Reaction Time. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2(2), 123-134.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L. & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the „right stuff“? *Schizophrenia Bulletin*, 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. *Schizophrenia Research*, 72, 41-51.
- Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 3-8.
- Green, M. F. (2007). Cognition, drug treatment, and functional outcome in schizophrenia: a tale of two transitions. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 992-994.
- Gold, J.M., Hahn, B., Strauss, G.P. & Waltz, J. A. (2009). Turning it Upside Down: Areas of Preserved Cognitive Function in Schizophrenia. *Neuropsychological Review*, 19, 294-311.

- Goldberg, T. E., Weinberger, D. E., Berman, K. E., Pliskin, N. H. & Podd, M. H. (1987). Further Evidence for Evidentia of the Prefrontal Type in Schizophrenia? A Controlled Study of Teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of General Psychiatry*, 44(11), 1008-1014.
- Hafner, H., Nowotny, B. & Löffler, W., Heiden, W. & Maurer, K. (1995). When and how does schizophrenia produce social deficits? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246, 17-26.
- Harrison, P. J. (2004). The hippocampus in schizophrenia: a review of neuropathological evidence and its psychopathological implications. *Psychopharmacology*, 174(1), 151-162.
- Harvey, P. D. & Keefe, R. S. E. (2001). Studies in cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 176-184.
- Harvey, P. D. & Bowie, C. R. (2003). Cognitive deficits in schizophrenia: early course and treatment. *Clinical Neuroscience Research*, 3, 17-22.
- Heckers, S. (2001). Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*, 11, 520-528.
- Heinrichs, R. W. & Awad, A. G. (1993). Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 9, 49-58.
- Heinrichs, R. W. & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-444.
- Hélène, S., Marc-André, B., Stip, E., Paquet, F., Richer, F., Bériault, M., Rodriguez, J. P. & Motard, J. P. (2004). Procedural Learning in Schizophrenia Can Reflect the Pharmacologic Properties of the Antipsychotic Treatments. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 17, 32-40.
- Hill, S. K., Schuepbach, D., Herbener, E. S., Keshavan, M. S. & Sweeney, J. A. (2004). Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68(1), 49-63.
- Ho, B. C., Andreasen, N. C., Nopoulos, P. et al. (2003). Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60, 585-594.

- Hofer, A., Weiss, E. M., Golaszewski, S. M., Siedentopf, C. M., Brinkhoff, C., Kremser, C., Felber, S. & Fleischhacker, W. W. (2003). An fMRI study of episodic encoding and recognition of words in patients with schizophrenia in remission. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 911-918.
- Houthoofd, S. A. M. K., Morrens, M. & Sabbe, G. C. (2008). Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clinical Therapeutics*, 30, 1565–1589.
- Kay, R. S., Fiszbein, A. & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kehagia, A. A., Murray, G. K. & Robbins, T. W. (2010). Learning and cognitive flexibility: frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 199-204.
- Keefe, R. S. E., Roitman, S. E. L., Harvey, P. D., Blum, C. S., DuPre, R. L., Prieto, D. M., Davidson, M. & Davis, K. L. (1995). A pen-and-paper human analogue of a monkey prefrontal cortex activation task: spatial working memory in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17(1), 25-33.
- Keefe, R. S. E., Young, C. A., Rock, S. L., Purdon, S. E., Gold, J. M. & Breier, A. (2005). One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81, 1-15.
- Keefe, R. S. E., Poe, M., Walker, T. M., Kang, J. W. & Harvey, P. D (2006). The Schizophrenia Cognition Rating Scale: An interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning and functional capacity. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 426-432.
- Keefe, R. S. E. et al. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medication in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Archives of General Psychiatry*, 64, 633-647.
- Keefe, R. S. E. (2008). Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*, 7, 22-28.
- Kelemen, O., Matyassy, A., Nagy, O., Myers, C., Janka, Z., Gluck, M. & Kéri S. (2006). Basal ganglia and medial temporal lobe memory systems in schizophrenia: the effect of antipsychotics. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9

- Kern, R. S., Green, M. F. & Wallace, C. J. (1997). Declarative and procedural learning in schizophrenia: A test of integrity of divergent memory systems. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2(1), 39-50.
- Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M., et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-norming and standardization. *American Journal of Psychiatry*, 165, 214-220.
- Kéri, S., Kelemen, O., Szekeres, G., Bagóczy, N., Erdélyi, R., Antal, A., Benedek, G., & Janka Z. (2000). Schizophrenics know more than they can tell: probabilistic classification learning in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 30, 149-155.
- Kéri, S. (2003). The cognitive neuroscience of category learning. *Brain Research Reviews*, 43, 85-109.
- Kéri, S., Kelemen, O., Janka, Z. & Benedek G. (2005). Visual-perceptual dysfunctions are possible endophenotypes of schizophrenia: evidence from the psychophysical investigation of magnocellular and parvocellular pathways. *Neuropsychology*. 19, 649-656.
- Kéri, S. (2008). Interactive memory systems and category learning in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 206-218.
- Komlósi, S., Czobor, P. & Bitter, I. (2007). Measuring the cognitive deficit associated with schizophrenia: presentation of the MATRICS neuropsychological test battery. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 9(3), 143-150. [Hungarian]
- Kurtz, M. M. & Wexler, B. E. (2006). Differences in performance and learning proficiency on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: Do they reflect distinct neurocognitive subtypes with distinct functional profiles? *Schizophrenia Research*, 81, 167-171.
- Kumari, V., Gray, J. A., Honey, G. D., Soni, W., Bullmore, E. T., Williams, S. C. R., Ng, W. V., Vythelignum, G. N., Simmons, A., Suckling, J., Corr, P. J. & Sharma, T. (2002). Procedural learning in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Schizophrenia Research*, 57, 97-107.
- Lennox, B. R., Park, S. B. G., Medley, I., Morris, P. G. & Jones, P. B. (2000). The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 100(1), 13-20.

- Lencz, T., Smith, C. W., McLaughlin, D., Auther, A., Nakayama, E., Hovey, L., & Cornblatt, B. A. (2006). Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59(9), 863-871.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., Perkins, D. O. et al. (2006). A szkizofrénia tankönyve. *Lélekben Otthon Kft*, Budapest (American Psychiatric Publishing Inc, Washington, D. C.)
- Lindenmayer, J. P., Bernstein-Hyman, R. & Grochowski, S. (1994). Five-factor model of schizophrenia: initial validation. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 182, 631-638.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60, 285-298.
- Marsh, L., Suddath, R. L., Higgins, N. & Weinberger, D. R. (1994). Medial temporal lobe structure in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. *Schizophrenia Research*, 11(3), 225-238.
- Marder, S. R., McQuade, R. D., Stock, E., Kaplita, S., Marcus, R., Safferman, A. Z., Saha, A., Ali, M., & Iwamoto, T. (2003). Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: Safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophrenia Research*, 61, 123-136.
- McKay, A. P., McKenna, P. J., Bentham, P., Mortimer, A. M., Holbery, A. & Hodges, J. R. (1996). Semantic memory is impaired in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 39(11), 929-937.
- Milev, P., Ho, B. C., Arndt, S. & Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: A longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 495-506.
- Myers, K. M. & Davis, M. (2002). System-level reconsolidation: Reengagement of the hippocampus with memory reactivation. *Neuron*, 36(2), 340-343.
- Myers, C. E., Shohamy, D., Gluck, M. A., Grossman, S., Onlaor, S., Kapur, N. (2003). Dissociating hippocampal versus basal ganglia contributions to learning and transfer. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 185-193.
- Narr, K. L., Thompson, P. M., Szeszko, P. et al. (2004). Regional specificity of hippocampal volume reductions in first-episode schizophrenia. *Neuroimage*, 21, 1563-1575.

- Nagy, H., Myers, C. E., Benedek, Gy., Shohamy, D., Gluck, M. & Kéri S. (2007). Cognitive sequence learning in Parkinson's disease and amnesic mild cognitive impairment: dissociation between sequential and non-sequential learning of associations. *Neuropsychologia*, 45(7), 1386-1392.
- Nagy, O. (2010). Neuropsychological impairments in schizophrenia: focus on interactive memory systems and attention: Doctoral dissertation.
- 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. *Schizophrenia Research*, 72, 29-39.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., et al. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test selection, reliability and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165, 203-213.
- O'Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S. & Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 4-15.
- Paquet, F., Soucy, J. P., Lévesque, M., Elie, A. & Bédard, M. A. (2004). Comparison between olanzapine and haloperidol on procedural learning and the relationship with D2 receptor occupancy in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry*, 16, 47-56.
- Penadés, R., Boget, T., Catalán, R., Bernardo, M., Gasto, C. & Salamero, M. (2003). Cognitive mechanisms, psychosocial functioning and neurocognitive rehabilitation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 63, 219-227.
- Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C. & Cohen, J. D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53(1), 25-38.
- Poldrack, R. A., Prabhakaran, V., Seger, C. A. & Gabrieli J. D. (1999). Striatal activation during acquisition of a cognitive skill. *Neuropsychology*, 13, 564-574.
- Poldrack, R. A., Clark, J., Pare-Blagoev, E.J., Shohamy, D., Creso Moyano, J., Myers, C. & Gluck, M. A. (2001). Interactive memory systems in the human brain. *Nature*, 414, 546-550.
- Polgár, P., Farkas, M., Nagy, O., Kelemen, O., Réthelyi, J., Bitter, I., Myers, C. E., Gluck, M. A. & Kéri, S. (2008). How to find the way out from four rooms? The

- learning of "chaining" associations may shed light on the neuropsychology of the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 99, 200-207.
- Purdon, S., Woodward, N., Lindborg, S. R. & Stip, E. (2003). Procedural learning in schizophrenia after 6 months of double-blind treatment with olanzapine, risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology*, 169, 390-397.
- Racsmány, M., Conway, M. A., Garab, E. A., Cimmer, Cs., Janka, Z., Kurimay, T., Pléh, Cs. & Szendi, I. (2008). Disrupted memory inhibition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101, 218-224.
- Ranganath, C., Minzenberg, M. J. & Ragland, J. D. (2008). The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(1), 18-25.
- Rapaport, J. L., Addington, A. M., Frangou, S. & Psych, M. R. C. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry*, 10, 434-449.
- Reichenberg, A. & Harvey, P. D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin*, 133, 833-858.
- Reiss, J. P., Campbell, D. W., Leslie, W. D. et al. (2006). Deficit in schizophrenia to recruit the striatum in implicit learning: A functional magnetic resonance imaging investigation. *Schizophrenia Research*, 87, 127-137.
- Riedel, M., Müller, N., Spellmann, I. et al. (2007). Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(7), 402-412.
- Riedel, M., Spellmann, I., Strassnig, M., Douhet, A., Dehning, S., Opgen-Rhein, M., Valdevit, R., Engel, R. R., Kleindienst, N., Müller, N. & Möller, H. J. (2007). Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257, 360-370.
- Rossi, A., Mancini, F., Stratta, P., Mattei, P., Gismondi, R., Pozzi, F. & Casacchia, M. (1997). Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95, 40-43.
- Schobel, S. A., Lewandowski, N. M., Corcoran, C. M., Moore, H., Brown, T., Malaspina, D. & Small, S. A. (2009). Differential targeting of the CA1 subfield

- of the hippocampal formation by schizophrenia and related psychotic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 66(9), 938-946.
- Seidman, L. R., Pantelis, C., Keshavan, M. S., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., Horton, N. J., Makris, N., Peter, F., Caviness, V. S., Tsuang, P. & Tsuang, M. T. (2003). A Review and New Report of Medial Temporal Lobe Dysfunction as a Vulnerability Indicator for Schizophrenia: A Magnetic Resonance Imaging Morphometric Family Study of the Parahippocampal Gyrus. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 803-830.
- Selemon, L. D., Mrzljak, J., Kleinman, J. E., Herman, M. M. & Goldman-Rakic, P. S. (2003). Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia. A morphometric analysis of Broca's area 44 and area 9. *Archives of General Psychiatry*, 60, 69-77.
- Sharma, T., Hughes, C., Soni, W. & Kumari, W. (2003). Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology*, 169, 398-403.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Furmin, M. & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI finding in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49(1), 1-52.
- Shenton, M. E., Gerig, G., McCarley, R. W. et al. (2002). Amygdala-hippocampal shape differences in schizophrenia: the application of 3D shape models to volumetric MR data. *Psychiatry Research*, 115, 15-35.
- Shohamy, D., Myers, C. E., Grossman, S., Sage, J. & Gluck, M. A. (2005). The role of dopamine in cognitive sequence learning: evidence from Parkinson's disease. *Behavioral Brain Research*, 156, 191-199.
- Siebert, R. J., Weatherall, M. & Bell, E. M. (2008). Is implicit sequence learning impaired in schizophrenia? A meta-analysis. *Brain and Cognition*, 67(3), 351-359.
- Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P. & Barnes, C. A. (2011). A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 585-601.
- Spiering, B. J. & Ashby, F. G. (2008). Initial training with difficult items facilitates information integration, but not rule-based category learning. *Psychological Science*, 19(11), 1169-1177.

- SPSS. Statistical Package for Social Sciences, Windows Version, Release 15.0. Chicago, Ill (2006): SPSS Inc.
- Squire, L. R. & Zola-Morgan, S. (1998). Memory: brain systems and behavior. *Trends in Neurosciences*, 11, 170-175.
- Squire, L. R., Stark, C. E & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review Neuroscience*, 27, 279–306.
- Strauss, M. E. (1993). Relations of Symptoms to Cognitive Deficit sin Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19(2), 215-231.
- Szeszko, P. R., Goldberg, E., Gunduz-Bruce, H. et al. (2003). Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2190-2197.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. Organization of Memory, ed. E. Tulving. *Academic Press, Inc.*, New York
- Yin, H. H. & Knowlton, B. J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Review Neuroscience*, 7, 464-476.
- Velakoulis, D., Wood, S. J., Smith, D. J. et al. (2002). Increased duration of illness is associated with reduced volume in right medial temporal/anterior cingulate grey matter in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 57, 43-49.
- Vinogradov, S., Ober, B. A. & Shenaut, G. K. (1992). Semantic priming of word pronunciation and lexical decision in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 8(2), 171-181.
- Vinogradov, S., Kirkland, J., Poole, J. H., Drexler, M., Ober, B. A. & Shenaut, G. K. (2003). Both processing speed and semantic memory organization predict verbal fluency in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59(2-3), 269-275.
- Volavka, J, Czobor, P. et al. (2002). Clozapine, olanzapine, risperidon and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159, 255-262.
- Waltz, J. A., Frank, M. J., Robinson, B. M. & Gold, J. M. (2007). Selective reinforcement learning deficits in schizophrenia support predictions from computational models of striatal-cortical dysfunction. *Biological Psychiatry*, 62(7), 756-764.

- Weickert, T. W., Terrazas, A., Bigelow, L. B., Malley, J. D., Hyde, T., Egan, M. F., Weinberger, D. R. & Goldberg, T. E. (2002). Habit and skill learning in schizophrenia: evidence of normal striatal processing with abnormal cortical input. *Learning and Memory* 9, 430-442.
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Callicott, J. H. et al. (2009). Neural correlates of probabilistic category learning in patients with schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 29(4), 1244-1254.
- Weiden, P., Scheifler, P., Diamond, R. & Ross, R. (1999). *Breakthroughs in Antipsychotic Medications*. New York
- Weinberger, D. E. (1987). Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660-669.
- Weiss, A. & Heckers, S. (2001). Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42(3), 239-250.
- Whyte, M. C., McIntosh, A. M., Johnstone, E. C. (2005). Declarative memory in unaffected adult relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 78(1), 13-26.
- Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y. & Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8(3), 457-472.
- Zaidel, D. W., Esiri, M. M. & Harrison, P. J. (1997). Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: Investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 154(6), 812-818.
- Zedovka, L., Woodward, N. D., Harding, I., Tibbo, P. G. & Purdon, S. E. (2006). Procedural learning in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Schizophrenia Research*, 88, 198-207.