

**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem  
Gazdaság- és Társadalomtudományi Kar  
Pszichológia Doktori Iskola – Kognitív tudomány témakörben**

**Csigó Katalin**

**TERÁPIAREZISZTENS KÉNYSZERBETEGEK NEUROPSZICHOLÓGIAI  
JELLEGZETESSÉGEI; A DÖNTÉSHOZÁSI FOLYAMATOK ALAKULÁSA**

**Doktori értekezés tézisei**

**Témavezető:  
Racsmány Mihály, PhD**

**Budapest, 2012.**

## ELMÉLETI BEVEZETŐ

Kényszerbetegség (obszesszív-kompulzív zavar, OCD) alatt kényszergondolatokból és kényszercselekvésekből álló tünet együttest értünk, a kényszerbetegséget a DSM-IV-TR diagnosztikai rendszer alapján jelenleg a szorongásos zavarok közé soroljuk (DSM-IV-TR).

A kényszerbetegség a pszichiátriai/pszichológiai szakmai közéletben kevésbé ismert terület, világszerte is csak néhány kutatócsoport foglalkozik vele, szemben a jobban kutatott depresszióval vagy szkizofréniával.

Az utóbbi harminc évben a betegség kutatásában, a tünettán feltárásában és újfajta csoportosításában; a neuroanatómiai struktúrák azonosításában és a neuropszichológiai jellegzetességek megállapításában jelentős előrelépés történt. Ugyanakkor nincs egyetértés a kutatócsoportok között abban, hogy a betegségekre mely neuropszichológiai jellegzetességek jellemzők, és ellentmondóak a szakirodalmi adatok az OCD kognitív profilját illetően is; illetve kérdés, hogy a neuropszichológiai deficitek hogyan feleltethetők meg a betegségben azonosított neuroanatómiai struktúrákkal és ezen megfeleltetéseknek mi a terápiás relevanciája. Az ellentmondások egyik legfontosabb oka az, hogy a betegségekről való gondolkodásunk jelentősen megváltozott az utóbbi években.

A neuropszichológiai kutatások ma nem egy adott betegségekre jellemző kognitív profil vagy deficit megállapítását tűzik ki célul, hanem olyan kognitív marker (a marker kutatások révén egy potenciális endofenotípus feltárása válhat lehetségessé), vagy funkciózavar azonosítására törekednek, melyek leírják egy jellemző működésmódot (pl. váltás zavara, döntéshozási deficit), és ezen működésmódot igyekeznek azonosítani különböző betegségekben (pl. OCD, szkizofrénia). Vagyis a mai kutatások célja egy kognitív marker azonosítása, akár különböző betegségekben, és ezen marker lehetséges hozzárendelése különböző agyi területekhez.

Az agyi régiók közül a prefrontális kéreg szerepe régóta fontosnak tűnik a pszichiátriai betegségekben, a prefrontális kéreg működésének rendellenességei a legtöbb pszichiátriai betegségben szerepet játszanak (Fuster, 1997., Roberts, 1998). A prefrontális kéreg működéséről a következő módokon szerezhetünk információkat:

1. Strukturális képalkotó vizsgálatok: CT, MRI
2. Funkcionális képalkotó vizsgálatok: fMRI, SPECT, PET
3. EEG, kiváltott potenciál vizsgálatok
4. Kognitív tesztek

Disszertációmban a kognitív tesztek segítségével szerzett információkkal foglalkozom.

A prefrontális kéreg a kognitív működések szempontjából kulcsfontosságú, jól ismert tény, hogy a prefrontális kéreg sérüléséhez a magasabb rendű kognitív funkciók zavarai rendelhetők. A prefrontális kéreg sérüléséhez kapcsolódó tüneteket összefoglaló néven diszexecutív tünet együttesnek nevezük, melynek tünetei közé olyan magasabb integratív funkciót igénylő folyamatok sérülése tartozik, mint a döntéshozás, tervezés, vagy a központi kivitelező funkciók. A jelenséget eredetileg frontális lebeny sérült betegek vizsgálata során írták le, a frontális lebeny sérülések vizsgálata még a 19.sz-ban kezdődött a híres Phineas Gage esetével (Damasio, 1996). Ezt követően a legtöbb megfigyelés az 1940-es, 50-es években végzett frontális leukotomiák kapcsán kialakult változásokra irányult; Lurija írta le a prefrontális kéreg sérülésekor fellépő diszexecutív szindróma tünet együttesét: viselkedés rigiditás, elterelhetőség, perszeverációk, döntéshozási zavar, a flexibilis tervezés és kivitelezés zavara (Lurija, 1973). A 80-as években kezdődött el a prefrontális kéreg egyes területeinek és az eltérő funkcióinak specifikációja, a híres E.V.R. esetben sikerült differenciálni a prefrontális kéreg ventromediális területéhez rendelhető speciális döntéshozási zavart (Saver, 1991). Mindezen megfigyelési és kutatási irányzatok ráirányították a figyelmet a frontális-

prefrontális kéreg működészavarra több pszichiátriai betegségben, így a szkizofréniában, depresszióban és az OCD-ben is.

A prefrontális kéreg három területe (orbitofrontális kéreg-OFC; dorzolaterális prefrontális kéreg – DLPFC) valamint az anterior cinguláris kéreg – ACC) több pszichiátriai betegségben is érintett, eltérő mértékben, és eltérő hangsúlyokkal. A kényszerbetegség szempontjából a prefrontális kéreg három területének, és a basalis ganglionok (nucleus caudatus, globus pallidus, putamen, nucleus subthalamicus, substantia nigra) működésének van kiemelkedő fontossága. A prefrontális kéreg fő régiói, és az ezekhez rendelhető funkciók a következők:

1. OFC: az orbitofrontális kéregről szóló eredeti elképzelések ezt a területet egyfajta integráló központnak tekintették (Krawczyk, 2002). Ezen elméletek azt feltételezik, hogy az OFC olyan helyzetekben aktív, amikor az egyednek gyors magatartásváltozást kell végrehajtania ahhoz, hogy alkalmazkodni tudjon a változó környezethez. Az OFC-nek kitüntetett szerepe van a szociális tanulás folyamatában is: központi terület a szubjektum számára szignifikáns jelek meghatározásában, kiemelésében, illetve azok korábbi élményekkel való összevetésében is (Rolls, 2000). Ma már jobban pontosíthatók ezen elképzelések: az OFC a jutalom tanulásban, az érzelmek és szociális viselkedés kivitelezésében fontos, ezen funkciókat integrálja a szociális készségek kialakításakor. Az OFC és vmPFC differenciációjára (és kapcsolatára) léziós vizsgálatok utalnak (Huey, 2008). Az OFC működése olyan tanulási helyzetekben fontos, amikor a különböző válaszok különböző kimenetelt eredményeznek (Schoenbaum, 2006.) Az OFC a jövőbeni kimenetel előrejelzésében, megbecslésében fontos, vagyis olyan szituációkban működik, amit kétértelműnek nevezhetünk (bizonytalan bizonytalanság), szemben a kockázatos helyzetekkel (biztos bizonytalanság) (Schoenbaum, 2010). Az orbitofrontális kéreg aktív a jutalomfüggő döntéshelyzetekben, és ösztönző célok elérésekor is; azon döntéshozási folyamatokat irányítja, melyek jutalmazást és büntetést is magukban hordoznak, olyan döntések esetén lép működésbe, melyek többszörös opciókat, pozitív és negatív aspektusokat is magukban hordoznak. Sérülése impulzivitással jár, melynek része a kockázatos döntések meghozatala. OCD-ben az orbitofrontális kéreg hiperfunkciója azonosítható, vagyis a képkalkotó eljárások azt igazolják, hogy OCD esetén az OFC hiperaktív, a beteg magatartás válaszai a környezeti jelekre indokolatlanul felfokozottak, ami kontrollálatlan gondolatok és cselekvések formájában jelenik meg. (Friedlander, 2006). Az OFC hiperfunkciója a betegség addikciókkal való rokonságának kérdését is felveti.

2. DLPFC: a dorzolaterális prefrontális kéreg a magasabb rendű kognitív működések másik központja. Ezen területhez köthető a célok fenntartása, a lehetőségek, jövőbeni kimenetek elemzése; az összehasonlítás, megbecslés képességei, és a versengő lehetőségek és célok hierarchiájának folyamatos monitorozása, a tervezés magas szintű funkciói (van den Heuvel, 2005). A DLPFC-nek a végrehajtó folyamatok során az új szabályok felismerésében, valamint azok mentális fenntartásában és frissítésében van szerepe. A DLPFC sérülése esetén a célirányos magatartás tervezésének képessége sérül (Baxter, 1998). A DLPFC felelős a viselkedés repertoár csökkent szintjéért, a repetitív viselkedésért (Langen, 2011). Major depresszióban ezen agyi régió hiányos működésével hozható kapcsolatba a csökkent figyelmi funkció, és az új ismeretek megjegyzésének zavara is. OCD-ben feltételezhető a DLPFC hipofunkció (Cummings, 1993), ez az OCD és a hangulatzavarok rokonságának kérdésére utal.

3. ACC: anterior cinguláris kéreg: a konfliktus folyamatok és kimenetek elemzéséért és a hibavalószínűség előrejelzéséért felel. (Bar-On, 2003, Krawczyk 2002) Az ACC fokozott aktivitása felelős a „valami nincs rendjén” érzéséért, valamint a cselekedetek

következményeinek érzelmi értékeléséért (Aouizerate, 2004). Funkcionális képalkotó eljárások bizonyították, hogy az ACC több kognitív folyamat során is központi szereplő, így a figyelem, a motiváció, a jutalom- és a hiba detekció, a munkamemória, a probléma megoldási helyzetek (Bush, 2000). Számos pszichiátriai betegségben (fóbiák, OCD, depresszió) észlelték e terület hiperaktivitását (Baxter, 1999), a megnövekedett cinguláris aktivitás (a belső bizonytalanság érzés, a hiba észlelés) a kényszerbetegség szorongásos betegségekkel való rokonságát jelzi. OCD-ben az ACC diszfunkciója számos kognitív eltéréssel áll kapcsolatban (ld. gátlási funkciók, hiba észlelés), de az anterior cinguláris cortex szerepét a betegség patofiziológiájában valószínűsítik az idegsebészeti eljárások is (az anterior cingulotomia célterülete ez a terület).

A mai kutatásokban a prefrontális lebeny működését feltérképező kognitív tesztekkel kapcsolatos fő kérdések a következők:

1. Melyek a kognitív működéseink fő domainjei?
2. Egy adott kognitív feladat elvégzése során mely prefrontális területek aktívak?
3. Pszichiátriai betegségekben, ahol képalkotókkal igazolt a prefrontális zavar, és a tesztek is igazolnak kognitív zavart, hogyan kapcsolható egy adott sérült kognitív funkció egy adott agyi terület működéséhez?

Disszertációmban két kérdéskört vizsgálok: egyrészt a kényszerbetegek egy speciális csoportjára, a terápiarezisztens betegekre fókuszálok, másrészt egy kognitív funkciót, a döntéshozás kérdését vizsgálom.

A kényszerbetegség kapcsán kevésbé kutatott terület a terápiarezisztens betegek vizsgálata, miközben ez a betegek közel 40%-át érinti (Lopez, 2004). Terápiarezisztensnek azon OCD betegek tekinthetők, akik az adekvátan alkalmazott farmako- és pszichoterápia kombinációjára sem adnak megfelelő terápiás választ. Adekvát farmakoterápiás kezelés alatt az SSRI szerek (legalább háromféle szer alkalmazása maximális dózisban minimum 12 héten keresztül) alkalmazását, standard augmentációs stratégiák alkalmazását (két atípusos antipszichotikum) értjük. Adekvát pszichoterápiás kezelés alatt pedig viselkedésterápia (minimum 30 óra) alkalmazását értjük (Husted, 2004).

A terápiarezisztens betegek állapota folyamatosan romló tendenciát mutat, a mentális állapotromlás, a szomatikus és pszichoszociális funkciók romlása mellett öngyilkosságot is gyakrabban követnek el (Rasmussen, 1997, Mindus, 1995).

A terápiarezisztens betegek kezelési lehetőségei között az elmúlt évtizedekben az idegsebészeti eljárások is megjelentek. Az idegsebészeti eljárások nem érthetők meg a kényszerbetegségben meghatározó szerepet játszó ún. hurok (loop) elméletek nélkül.

A loop elméletek, a betegségben érintett neuroanatómiai struktúrák egymás közötti körkörös kapcsolatait és interakcióit fejtik ki. Modell fogalmazta meg az orbitofronto-striato-pallido-thalamikus hurok kóros működésének modelljét (Modell, 1998). Ebben a modellben az OFC és a nucleus caudatus pálya megnőtt aktivitása felelős a fokozott készletésért; míg a basalis ganglionok thalamuszra kifejtett gátló hatásának csökkenése feleltethető meg a neuropszichológiai tesztekben is mérhető, valamint a klinikai képet is uraló gátlási funkciók csökkenéséért. Saxena módosította Modell elméletét, és leírta a direkt és indirekt fronto-striato-pallido-thalamikus hurkok modelljét (Saxena, 1998). A direkt hurok serkentő, míg az indirekt gátló hatással van a thalamuszra; az OCD-ben a direkt és indirekt hurok működésének egyensúlya felborul. A kényszeres tünetek csökkenthetők, ha a basalis ganglionok (gátló) hatása növekszik, vagy az orbitofronto-striatalis aktivitás csökken. Ez utóbbit igyekszik elérni a farmakoterápia (SSRI szerek), a pszichoterápiák és az idegsebészet is.

Ma az egymással párhuzamosan működő körök helyett az interkonnekciós elméletek azt feltételezik, hogy ezen körök sokkal jobban integrálódnak a striatumon és a thalamuszon keresztül, mint azt korábban gondoltuk (Yin-Knowlton 2006, Milad, 2012).

Az idegsebészeti eljárások közül ma irreverzibilis és reverzibilis formákat különböztetünk meg, kényszerbetegségben irreverzibilis eljárások közül a cingulotomia, a subcaudatus tractotomia, a limbikus leukotomia és az anterior capsulotomia az alkalmazott eljárás; a reverzibilis eljárások közül pedig a mély agyi területek stimulációja (DBS, deep brain stimulation).

A frontális-striatalis-pallidothalamikus-frontalis kör egyensúlyának megbomlása valamely ponton ebben a bonyolult rendszerben az önszabályozás állapotát kibillentheti, ezen alapul, hogy sebészi módszerrel valamely következményesen túlműködő terület kikapcsolható, vagy gátolható, ezáltal visszaállítható az egyensúly (Valálik, 2010). Ugyanakkor az idegsebészeti eljárások arra is lehetőséget adnak, hogy megfigyeljük a pályarendszerekhez feltételezhetően rendelhető neuropszichológiai funkciók működését azokban az esetekben, amikor a pályarendszereken beavatkozás történik (Csigó, 2008).

Disszertációmban az irreverzibilis eljárások közül az anterior capsulotomiára, a reverzibilis eljárások közül a capsula interna anterior ágának mélyagyi stimulációjára koncentrálok.

A nemzetközi szakirodalomban csak néhány olyan vizsgálatról tudunk, mely ezen idegsebészeti eljárásokkal kezelt betegek neuropszichológiai funkcióit vizsgálta. Jelentős ellentmondást írnak le azzal kapcsolatban, hogy a pályarendszerekbe való beavatkozás hogyan befolyásolja a neuropszichológiai funkciókat.

Az anterior capsulotomiával foglalkozó tanulmányok két csoportba sorolhatók, egy részükben a műtét előtt és után klinikai állapotfelmérés történik, és igyekeznek a műtét hatásosságát igazolni (Oliver, 2003, Christiansen 2002, Mindus, 1994). Ezzel szemben a tanulmányok másik csoportjában – és ez elsősorban a nagy vizsgáló centrumokban dogozó kutatócsoportokra jellemző – a pre- és posztoperatív kivizsgálás része a neuropszichológiai tesztek felvétele is, mellyel nem csupán a műtét hatásosságát mérik, hanem az OCD-re jellemző kognitív profil műtét utáni változására is fókuszálnak (Fodstadt, 1988; Nyman, 1995; Mindus 1995; Rück, 2003). A neuropszichológiai tesztekkel kiegészített vizsgálatok eredményei kevésbé összehasonlíthatók a kis elemszám és az egymástól eltérő tesztbattériák használata miatt, a tanulmányokban egymásnak ellentmondó eredményeket találunk.

A capsula interna mély agyi stimulációjával egyenlőre csak esettanulmányokból állnak rendelkezésünkre adatok. Az esettanulmányok a neuropszichológiai tesztek vonatkozásában számos ellentmondást írnak le. A vizsgálatok egy része azt igazolja, hogy a DBS következtében nem mérhető kognitív változás (Abelson, 2005., Huff, 2009., Wayne 2009.); míg más tanulmányok egyes mutatók javulásáról számolnak be: memória (Gabriels, 2003, Aouizerate, 2004), váltás (set-shifting) (WCST) (Aouizerate, 2004). Az esettanulmányok negatív eredményeket is közölnek: perszeveráció fokozódása (Gabriels, 2003.)

Disszertációm másik témája a döntéshozás kérdésének vizsgálata.

A szakirodalmi adatokat elemezve az OCD nemcsak klinikai tüneteit tekintve, hanem a kognitív deficittek kérdésében is nagyfokú heterogenitást mutat. Abban a legtöbb kutatócsoport egyetért, hogy az OCD neuropszichológiai profilját a végrehajtó funkciók sérülése dominálja.

A végrehajtó funkciók– Miyake és mtsai (2000) – modelljében 3 fő komponensre – frissítés, váltás, gátlás – oszthatók; az OCD neuropszichológiai modelljében releváns ezt a 3 komponens elemezni. Ugyanakkor ez a 3 fő végrehajtó komponens számos feladat esetében szoros interakcióban van egymással; a döntéshozási folyamatokban mindhárom komponens szerepet játszik. Alapvető kérdés annak tisztázása, hogy milyen viszonyban vannak egymással a végrehajtó funkciók és a döntéshozás képessége.

A döntéshozási folyamat komplex információk kezelését jelenti, mely során az végrehajtó funkciók több komponense is működésbe lép: a lehetséges lehetőségek kiválasztása, a cselekvés (akció) kiválasztás; az alternatív cselekvések gátlása; a kimenetel eredményeinek tapasztalati rögzítése történik (Paulus, 2007). A döntéshozási folyamatok kérdésében OCD esetén a következő kognitív komponensek ép vagy deficités működésének azonosítása lényeges: stratégia alakítás és váltás képessége; visszajelzésre való érzékenység, jutalom és büntetés érzékenység. Ha áttekintjük azon tanulmányokat, melyek a végrehajtó funkciókat és a döntéshozást is vizsgálják, azt találjuk, hogy a végrehajtó funkciók nem mutatnak szoros korrelációt a döntéshozási teljesítménnyel (Toplak, 2010). Vagyis a döntéshozatal és a végrehajtó képességek külön konstrukciónak tekinthetők.

A neuropszichológiai vizsgálatokról szóló szakirodalmi adatok ellentmondásosak abban a tekintetben, hogy az OCD hátterében áll-e döntéshozási deficit. Starcke kifejezetten azt állítja, hogy az OCD klinikai tüneteinek hátterében döntéshozási deficit áll, az OCD klinikai tüneteit döntéshozási deficittel magyarázza (Starcke 2010). De vajon hogyan tudjuk a döntéshozás jelenségét megragadni tesztekkel? A döntéshozás leggyakoribb vizsgálati eszközei az Iowa Gambling Test (IGT) és a Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Disszertáciomban a döntéshozás kérdését az Iowa Gambling Test és egy kevésbé ismert kártyaszortírozási teszt – California Card Sorting Test – CCST – segítségével vizsgálom, mely a WCST-hez képest számos előnnyel bír. A CCST a döntéshozási képesség problémamegoldás komponensét méri. A Delis által 1992-ben kidolgozott eredeti változatban a v.sz. 6 kártyát kap 3 sorozatban, az első sorozatban (szabad kártyaszortírozási helyzet) a kártyákat minél több szempont szerint kell két csoportba sorolnia, s meg is kell neveznie a csoportosítás szempontját. Ez a kategória alkotás feladata. A második helyzetben a v.sz.-nek fel kell ismernie a vizsgálatvezető által kirakott két csoportot, és meg kell neveznie a csoportosítás szempontját. A harmadik sorozat az ún. utasított helyzet, amikor a vizsgálatvezető megmondja a v.sz.-nek, hogy hogyan csoportosítsa a kártyákat. A tesztről eddig depressziós (Fossatti, 2001.), Parkinson-kóros (Dimitrov, 1999.), szkizofren (Beatty, 1994.) betegek esetén van tapasztalat. A tesztet eddig OCD betegek esetén még nem használták.

Az IGT alkalmazásával kapcsolatban OCD esetén ellentmondóak a szakirodalmi adatok. Az IGT kapcsán egyes kutatócsoportok azt igazolják, hogy az OCD betegek rosszabbul teljesítenek, mint a kontroll személyek (Cavedini, 2002), más kutatócsoportok azt igazolják, hogy csak az OCD egyes alcsoportjai teljesítenek rosszabbul (Nielen, 2002; Lawrence, 2006). Olyan vizsgálatról is tudunk, mely nem talált különbséget OCD és a kontroll személyek teljesítménye között (Chamberlain, 2007)

## **CÉLKITŰZÉSEK**

Disszertációm a kényszerbetegségekre jellemző neuropszichológiai eltérések feltérképezését célozza, különös tekintettel a terápiarezisztens alcsoportra, ezen kívül az elméleti és vizsgálati adatokból nyert eredmények gyakorlati alkalmazási vetületeivel foglalkozom. Vizsgálataim fő célkitűzései a következők:

1. Terápiarezisztens kényszerbetegek kognitív eltéréseinek azonosítása, annak vizsgálata, hogy egy rehabilitációs kezelés során hogyan változnak, változnak-e a betegek klinikai tünetei, illetve neurokognitív profiljuk.
2. A terápiarezisztens OCD betegek klinikai tüneteit és kognitív profilját hogyan befolyásolja egy irreverzibilis idegsebészeti beavatkozás (anterior capsulotomia) a hosszú távú utánkövetés során.

3. A terápiarezisztens OCD betegek klinikai tüneteit és kognitív profilját hogyan befolyásolja egy reverzibilis idegsebészeti beavatkozás (mély agyi stimuláció) az utánkövetés során.
4. A döntéshozási folyamatok hogyan alakulnak OCD betegeknél normál kontrollal összehasonlítva.

## ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

### 1. Tézis

*Különböző metódussal (farmako- és pszichoterápia/idegsebészet) kezelt terápiarezisztens betegek két csoportját összehasonlítva, a hosszú távú utánkövetés során mindkét betegcsoport szignifikáns javulást mutatott a klinikai tüneteiben. A farmako- és pszichoterápiával kezelt betegek neuropszichológiai teljesítményében nem volt mérhető szignifikáns változás (1,3)*

10 terápiarezisztens OCD beteget követtem nyomon mind klinikai tüneteiket, mind neuropszichológiai funkcióikat vizsgálva. A terápiarezisztencia kritériumait az elméleti bevezetőben leírtak szerint állapítottam meg. A 10 beteg közül 5 betegnél anterior capsulotomia történt, 5 betegnél pedig farmako – és pszichoterápiás kezelés. Az idegsebészeti eljárással kezelt betegeket az idegsebészeti beavatkozás előtt, valamint azt követően 1, 6, 12 és 24 hónappal vizsgáltam. A farmako- és pszichoterápiával kezelt betegeket a kezelés előtt, valamint azt követően 1 és 6 hónappal vizsgáltam. A klinikai tüneteiket a Y-BOCS, HAM-A, HAM-D skálán mértem, a neuropszichológiai tesztek közül a MAWI, Verbális Fluencia Teszt, Kategória Fluencia Teszt, Trail Making Teszt A, B; Pieron Teszt, Corsi Teszt, California Card Sorting Test, Iowa Gambling Test, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) teszteket alkalmaztam. A két betegcsoportot a kezelés kezdetén fennálló klinikai tüneteik súlyosságát tekintve, kognitív profiljukat tekintve valamint nemből, életkorban és iskolai végzettségben illesztettem. Eredményeim szerint mindkét betegcsoport szignifikáns javulást mutatott klinikai tüneteiket tekintve (Y-BOCS teszt), de az anterior capsulotomiával kezelt betegek tüneti javulása markánsabb volt (20 pont), a farmako- és pszichoterápiával kezelt betegek Y-BOCS értéke a szignifikáns tüneti javulás ellenére is a súlyos tartományban maradt. A farmako- és pszichoterápiás kezelési programban részt vevő terápiarezisztens betegek neuropszichológiai teljesítményében nem volt mérhető szignifikáns javulás. Ugyanakkor a két betegcsoport között szignifikáns különbség mutatkozott a 10 neuropszichológiai teszt közül 3 esetében: a Trail Making Test B részpróbája, az RBANS Attention Index és az RBANS Language Index értéke a 6 hónapos utánkövetésnél szignifikánsan jobb volt a farmako- és pszichoterápiával kezelt betegcsoportban.

## 2. Tézis

*Az anterior capsulotomiával kezelt betegek az utánkövetés során szignifikáns javulást mutattak egyes neuropszichológiai tesztekben: Verbális Fluencia, Stroop Teszt, California Card Sorting Teszt. (1,3)*

Magyarországon eddig 5 betegnél történt anterior capsulotomia, a betegeket 2 éven keresztül követtem nyomon. Az idegsebészeti eljárással kezelt betegeket az idegsebészeti beavatkozás előtt, valamint azt követően 1, 6, 12 és 24 hónappal vizsgáltam. A klinikai tüneteket a Y-BOCS skálán mértem, a neuropszichológiai tesztek közül a MAWI, Verbális Fluencia Teszt, Kategória Fluencia Teszt, Trail Making Teszt A, B; Pieron teszt, Corsi Teszt, California Sorting Test, Iowa Gambling Test, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) tesztek alkalmaztam. A neuropszichológiai tesztek tekintetében a terápiarezisztens betegeknél az anterior capsulotomia előtt súlyos neuropszichológiai deficitiek voltak azonosíthatóak, valamennyi alkalmazott teszt jelzett kognitív deficitet, a deficit egy része az utánkövetés során is megmaradt. Elsősorban a figyelmi funkciók (Trail Making teszt A, B) a váltás (set-shifting) funkciók (perszeveratív tendenciák a Fluencia tesztekben) a téri munkamemória (Corsi teszt) terén voltak jellemzőek a deficitiek. Az utánkövetés során szignifikáns javulást mutatott az IQ értéke (MAWI), a betegek a California Card Sorting Test-ben szignifikánsan több kategóriát találtak, a Verbális Fluencia Tesztben szignifikánsan több szót generáltak, a Stroop Teszt interferencia próbájában szignifikánsan gyorsabban teljesítettek. Ha az idői változásokat is figyelembe vesszük, az IQ érték változása, és a Stroop tesztben nyújtott teljesítmény javulása már a műtétet követő első hónapban megjelent, ezzel szemben a Verbális Fluencia teljesítmény javulása a műtétet követő első évben, míg a California Card Sorting Test-ben nyújtott javulás a műtétet követő második évben jelent meg.

## 3. Tézis

*Mély agyi stimulációval kezelt betegek (OCD és OCD+Tourette) az utánkövetés során javulást mutattak a klinikai tüneteikben, valamint szignifikáns javulást mutattak a gátlás funkciót mérő feladatban (2)*

Magyarországon eddig 4 betegnél (pszichiátriai betegségekben) történt mély agyi stimuláció (2 OCD beteg, 1 OCD+Tourette beteg, 1 Tourette szindrómával diagnosztizálható beteg). Disszertációmban 2 OCD és 1 OCD+Tourette beteg vizsgálati adatait közlöm. A vizsgálatban a mély agyi stimuláció előtt és után 3, 6 hónappal, 3 évvel (az egyik OCD betegnél), és 2 évvel (az OCD+Tourette betegnél) végeztem klinikai és neuropszichológiai vizsgálatokat. Az utánkövetés során mindhárom beteg tüneti javulást mutatott a Y-BOCS és a Y-GTSS klinikai állapotmérő skálákon, a javulás mértéke a 6 hónapos mérésnél nem érte el a szignifikáns szintet. Az alkalmazott neuropszichológiai tesztek (Verbális Fluencia; Kategória Fluencia; California Card Sorting Test A, B; Trail Making A, B; RBANS; Iowa Gambling Test; Stroop Test; Corsi teszt) közül a Stroop teszt A feladata mutatott szignifikáns javulást, ami a reakcióidő javulását jelenti, nem a gátlási funkciók javulását. Tendenciaszerű javulás mutatkozott az RBANS rövid távú memóriát mérő részpróbájában. A többi neuropszichológiai tesztben nem jelentkezett eltérés (sem javulás, sem romlás). A három beteg nyersadatait elemezve: a Trail Making Teszt és az RBANS figyelmi index differenciál a betegek között; az OCD+Tourette diagnózisú beteg teljesítménye intakt, jó, míg az OCD diagnózisú 2 betegnél a figyelmi deficit a stimuláció után is fennmarad.



#### 4. Tézis

*A döntéshozási folyamatok OCD betegeknél normál kontrollal összehasonlítva deficitet mutatnak: a betegek teljesítménye a California Card Sorting Test-ben és az Iowa Gambling Test-ben szignifikánsan rosszabb.*

A döntéshozási folyamatokkal kapcsolatos vizsgálatomban 40 OCD beteget hasonlítottam össze 40 normál kontroll személlyel, a döntéshozási folyamatot két teszt- az Iowa Gambling Teszt (IGT) és a California Card Sorting Test (CCST) – segítségével vizsgálva. A két vizsgálati csoport nemben, életkorban, iskolai végzettségben illesztett volt. Mindkét teszt manuális változatát használtam. Az eredményeim szerint az OCD betegek szignifikánsan kevesebb kategóriát találtak a CCST A részpróbájában; szignifikánsan kevesebb kategóriát azonosítottak a CCST B részpróbájában; mind az A, mind a B részpróbában több hibát ejtettek mint a kontroll személyek; valamint a CCST B részpróbájában szignifikánsan több volt a perszeverált kategória azonosítások száma a kontroll csoporthoz képest.

Az IGT tesztben is szignifikáns különbség mutatkozott a két csoport között, az OCD betegek szignifikánsan többször választanak előnytelen kártyacsomagból, és kevésbé választják az előnyös kártyacsomagot a kontroll személyekhez viszonyítva. Az egészséges személyek az IGT teszt során mutatott tanulási görbéje eltér az OCD betegekéétől, az OCD betegek nem tanulják meg az előnyös stratégiát. Az eredmények alapján az OCD betegekre döntéshozási deficit jellemző: sérül a döntéshozási folyamatokban is részt vevő váltás (set-shifting) funkció; jellemző a visszajelzésekre való érzéketlenség; az egy stratégiánál való megtapadás; a döntések következményei iránti érzéketlenség. Az azonosítható döntéshozási stratégia OCD betegeknél: az azonnali jutalomra való érzékenység, és a büntetésre való érzéketlenség. Mindezen eredmények a betegség tanuláseméleti modelljét is pontosítják: az IGT teszt során megfigyelhető, hogy a betegeknél az a viselkedés erősödik meg, mely azonnali jutalommal jár, míg a betegek a büntetésre érzéketlenek. A neuropszichológiai eredmények a klinikai tünetekkel is párhuzamba állíthatók: a kompulziók ebben az értelemben azonnali jutalomnak tekinthetők.

#### **A kutatás eredményeinek hasznosítása:**

Jelen kutatás egyrészt a kényszerbetegség neuropszichológiai eltéréseinek pontosabb azonosításához járul hozzá, valamint a szakirodalomban nem tárgyalt (terápiarezisztens betegek utánkövetése) vagy kevésbé tisztázott kérdések (döntéshozási deficit) pontosítását célozza. Kutatásaim azon eredményei, melyek a neuropszichológiai deficit azonosítását célozzák, jól alkalmazhatóak a klinikai gyakorlatban, a döntéshozással kapcsolatos eredmények a pszichoterápia – elsősorban a kognitív viselkedés terápia – tervezésében és módosításában relevanciával bírnak. Disszertációm azon területe, mely a terápiarezisztens betegek speciális kezelési lehetőségeit elemzi, az idegsebészeti eljárások biztonságos alkalmazását segíti, hozzájárul ezen eljárás szakmai protokolljának pontosításához, valamint a kutatás révén a betegség patomechanizmusának jobb megértéséhez is közelebb juthatunk.

### A tézispontokhoz kapcsolódó tudományos közlemények

(1) Csigó, K., Harsányi A., Demeter Gy., Rajkai Cs., Németh A., Racsmány M.: Long-term follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder treated by anterior capsulotomy: A neuropsychological study *Journal of Affective Disorder* 2010. 126. 198-205.

(2) Csigó Katalin, Döme László, Harsányi András, Demeter Gyula, Racsmány Mihály: Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder – a case report *Clinical Neuroscience/Idegyógyászati Szemle* 2010, 63 (3-4): 137-142.

(3) Csigó Katalin, Harsányi András, Demeter Gyula, Németh Attila, Racsmány Mihály: Terápiarezisztens kényszerbetegség műtéti kezelése *Psychiatria Hungarica* 2008. 23(2): 94-108.

### Válogatott irodalomjegyzék

Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher R. (2005): Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder *Biological Psychiatry* 57, 510-516.

Aouizerate BD, Guehl E, Cuny F. (2004): Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder *Progress in Neurobiology* 72, 195-221.

Bar-On R., Tranel D., Denburg NL., Bechara A. (2003): Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence *Brain* 126, 1790-1800.

Baxter LR., (1998): Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. In: Charney DS., Nestler EJ., Bunney BS Eds. *Neurobiology of Mental Illness* 534-547. Oxford University Press, New York

Beatty WW., Jovic Z., Monson N., Katzung VM (1994): Problem solving by schizophrenic and schizoaffective patients on the Wisconsin and California Card Sorting Test *Neuropsychology* 8, 49-54.

Bush G, Luu P, Posner MI. (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex *Trends in Cognitive Sciences* 4, 215-222.

Cavedini P, Bassi T, Zorzi C, Bellodi L (2002): the advantages of choosing antiobsessive therapy according to decision making functioning *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24, 628-631.

Christiensen DD, Laitinen LV, Schmidt LJ, Hariz MI. (2002): Anterior capsulotomy for treatment of refractory obsessive-compulsive disorder: results in a young and an old patient. *Stereotact. Func. Neurosurg.* 79(3-4), 234-244.

Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. (2005): The neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioral inhibition as candidate endophenotypic markers *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29, 399-419.

Cummings JL. (1993): Frontal-subcortical circuits and human behavior *Archives of Neurology* 50, 8, 873-880.

Csigó K, Harsányi A, Demeter Gy, Németh A, Racsmány M. (2008): Terápiarezisztens kényszerbetegség műtéti kezelése *Psychiatria Hungarica* 23(2): 94-108.

Damasio AR., Everitt BJ., Bishop D. (1996): „The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 351, 1346, 1413-1420.

Dimitrov M., Grafman J., Soares AHR., Clark K (1999): Concept formation and concept shifting in frontal lesion and Parkinson’s disease assessed with the California Card Sorting Test *Neuropsychology* 13, 135-143.

Fodstad H, Strandman E, Karlsson B, West KA. (1982): Treatment of chronic obsessive-compulsive states with stereotactic anterior capsulotomy or cingulotomy. *Acta Neurochirurgica*, 62, 1-23.

Fossati P., Ergis AM., Allilaire JF. (2001): Problem-solving abilities in unipolar depressed patients: comparison of performance on the modified version of the Wisconsin and the California Sorting Test *Psychiatry Research* 104, 145-156.

Friedlander L., Desrocher M. (2006): Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children *Clinical Psychology Review* 26, 32-49.

Fuster JM. (1997): *The prefrontal cortex. Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe* Philadelphia, New York, Lippincott-Raven

Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. (2003): Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases *Acta Psychiatrica Scandinavica* 107, 275-282.

Huey, ED, Zahn R., Krueger F. et. al. (2008): A psychological and neuroanatomical model of obsessive-compulsive disorder *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 20, 4, 390-408.

Huff W, Lenartz D, Schorman M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A et al (2009): Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: outcomes after one year *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1-7.

Husted DS, Shapira NA (2004): A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation *CNS Spectrum* 9, 11, 833-847.

Krawczyk DC. (2002): Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making *Neuroscience and Biobehavior Review* 26, 631-664.

Langen M, Durston S, Kas MJH. et al. (2011): The neurobiology of repetitive behavior:...and men *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 356-365.

Lawrence NS, Wooderson S, Mataix-Cols D, David R, Specker A, (2006): Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in OCD *Neuropsychology* 20, 409-419.

Lopez AC, Mathis ME, Canteras MM et al. (2004): Update on neurosurgical treatment for obsessive-compulsive disorder *Review of Brazilian Psiquiatria* 26, 1, 61-65.

Lurija AR. (1973): *The working brain* Penguin, London

Milad MR, Rauch SL. (2012): Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways *Trends in Cognitive Science* 16, 43-51.

Mindus P, Rauch SL, Nyman H. (1994): Capsulotomy and cingulotomy as treatments for malignant obsessive-compulsive disorder: an update. In: Hollander E. Zohar J Eds. *Current insight in obsessive-compulsive disorder* Wiley and Sons Ltd 245-276.

Mindus P, Meyerson BA. (1995): Anterior capsulotomy for intractable anxiety disorders. In: Schmidek HH, Seet WH Eds. *Operative neurosurgical techniques* W.B. Saunders Company 1443-1455.

Miyake, A., Friedman, NP., Emerson, MJ., Witzki, AH., Howerter, A., Wager, TD. (2000): The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex „frontal lobe” tasks: a latent variable analysis *Cognitive Psychology* 41, 49-100.

Modell JG, Mountz JM, Curtis GC. et al. (1998): Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1, 27-36.

Nielen MMA, Veltman DJ, de Jong R, Mulder G, den Boer JA. (2002): Decision making performance in obsessive-compulsive disorder *Journal of Affective Disorders* 69, 257-260.

Nyman H, Mindus P. (1995): Neuropsychological correlates of intractable anxiety disorder before and after capsulotomy. *Acta Psychiatria Scandinavica* 91, 23-31.

Oliver B, Gascon J, Aparicio A et al. (2003): Bilateral anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder *Stereotactic Functional Neurosurgery* 81, 90-95.

Paulus MP. (2007): Decisionmaking dysfunctions in psychiatry – altered homeostatic processing? *Science* 318, 602-606.

Rasmussen SA, Eisen JL. (1997): Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder *Journal of Clinical Psychiatry* 58, 13, 9-13.

Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L. (eds.) (1998): *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions* Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press

Rolls ET. (2000): The orbitofrontal cortex and reward *Cerebral Cortex* 10, 284-294.

- Rück, C, Andréewitch S, Flyckt K, Edman G, Nyman H, Meyerson BA., et al. (2003): Capsulotomy for refractory anxiety disorder: long term follow up of 26 patients *American Journal of Psychiatry* 160(3), 513-521.
- Saver JL, Damasio AR. (1991): Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage *Neuropsychologia* 29, 12, 1241-1249.
- Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. (1998): Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder *British Journal of Psychiatry* 26-37.
- Schoenbaum G., Roesch MR, Stalnaker TA. (2006): Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction *Trends in Neuroscience* 29, 2, 116-124.
- Schoenbaum G, Esber GR. (2010): How do you (estimate you will) like them apples? Integration as a defining trait of orbitofrontal function *Current Opinion in Neurobiology* 20, 205-211.
- Starcke K, Tuschen-Caffier B, Markowitsch HJ, Brand M. (2010): Dissociation of decisions in ambiguous and risky situations in obsessive-compulsive disorder *Psychiatry Research* 175, 114-120.
- Toplak ME., Sorge GB., Benoit A., West RF., Stanovich KE. (2010): Decision making and cognitive abilities: a review of associations between Iowa Gambling Test performance, executive functions, and intelligence *Clinical Psychology Review* 30, 562-581.
- Valálik I. (2010): Idegsebészeti eljárások In: Harsányi A., Csigó K., Demeter Gy. Szerk. *Kényszerbetegség: elmélet, kutatás, terápia* Lélekben Otthon Könyvek, Budapest
- Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ et al. (2005): Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder *Archives of General Psychiatry* 62, 301-310.
- Wayne K. Goodman KD, Foote BD. Et al. (2010): Deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design *Biological Psychiatry* 67, 535-542.
- Yin H.H., Knowlton B.J. (2006): The role of the basal ganglia in habit formation *Reviews of Neuroscience* 7, 464-475.