

A SZKIZOFRÉNIÁBAN TAPASZTALHATÓ NEUROPSZICHOLÓGIAI DEFICIT MÉRÉSE: A MATRICS NEUROPSZICHOLÓGIAI TESZTCSOMAG ISMERTETÉSE

Komlósi Sarolta, Czobor Pál, Bitter István

Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szkizofrénia tünetében a klinikai tünetek mellett egyre nagyobb hangsúlyt kap a neurokognitív károsodás mértéke, mely szoros összefüggést mutat a szkizofréniaiban szenvedő betegek mindennapi funkcióképességének csökkenésével. Ezen összefüggésben a szkizofrénia jellemző kognitív deficitet felmérő neurokognitív tesztek fejlesztése egyre inkább előtérbe kerül a klinikai kutatásokban.

A tanulmány célja a Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) elnevezésű kutatási együttműködés ismertetése, és ezen együttműködés eredményeképpen létrejött neuropszichológiai tesztsomag bemutatása, mely az Egyesült Államokban nemrég került kifejlesztésre a szkizofrén betegek jellemző neurokognitív deficitek mérésére. A tesztsomag 10 neuropszichológiai teszt alkalmazásával mér 7 kognitív részterületet (információ-feldolgozás sebessége; figyelem/vigilancia; verbális és nonverbális munkamemória; verbális tanulás; vizuális tanulás; problémamegoldás; érzelmi intelligencia/szociális kogníció). A tanulmány a teszt bemutatása mellett a teszt jövőbeli hazai alkalmazásának lehetőségeire és potenciális előnyeire mutat rá mind a klinikai kutatás, a gyógyszervizsgálatok, mind pedig a klinikai gyakorlat szempontjából, továbbá standardizálásának és magyar nyelvi környezetre történő adaptálásának fontosságát emeli ki, és ennek jövőbeli lehetőségét vázolja fel.

KULCSSZAVAK: neuropszichológia, kognitív deficit, szkizofrénia, MATRICS

MEASURING THE COGNITIVE DEFICIT ASSOCIATED WITH SCHIZOPHRENIA: PRESENTATION OF THE MATRICS NEUROPSYCHOLOGICAL TEST BATTERY

The aim of the present study is to introduce and give an overview of the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) neurocognitive test battery, which has been recently developed in the United States specifically for the assessment of neurocognitive deficits in patients with schizophrenia. The MATRICS test battery consists of 10 individually administered tests to measure cognitive performance in the following 7 domains: speed of processing, attention/vigilance, working memory, verbal learning, visual learning, reasoning and problem solving, and social cognition. Besides giving a detailed description of the test, the authors also aim to point out the advantages and novel features of the test compared to already existing neuropsychological test batteries used to assess cognition in patients with schizophrenia. The future applicability of the MATRICS test battery will be related to current trends in clinical trials and pharmacological studies. The significance of the standardization and adaptation of the test to Hungarian is emphasized and future possibilities of applying the test in a Hungarian language environment discussed.

KEYWORDS: neuropsychology, cognitive deficit, schizophrenia, MATRICS

BEVEZETÉS

A szkizofrénia klinikai kutatásában egyre nagyobb hangsúlyt kap a kogníció kutatása, azon belül is a neurokognitív deficitek megismerése, egy-

re pontosabb jellemzése és mérése. A neuropszichológiai funkciók zavarai a szkizofréniaiban szenvedő személyek mindennapi életvitellel kapcsolatos funkciói és életminősége szempontjából

alapvető fontosságúak. A szkizofréniában szenvedő betegek neuropszichológiai teszteken általában 1-2 standard deviációs egységgel rosszabbul teljesítenek, mint az összehasonlítható demográfiai változókkal jellemzett egészséges kontroll személyek. Fontos megjegyezni, hogy a kognitív károsodások, a pszichopatológiai tünetektől függetlenül, közvetlen kapcsolatban állnak az önálló életvezetésre való képességgel, a társadalomba való beilleszkedés nehézségeivel, valamint a munkaképesség mértékével. A neuropszichológiai működéseknek a rokkantsággal és a mindennapi életben való szociális funkciókárosodással kimutatható szoros összefüggésük következtében nagy gyakorlati jelentősége van azokban a kutatásokban, amelyek ezen működések javítását célozzák. Elmondható, hogy az utóbbi években a neurokognitív működések javítása szkizofréniában a pszichofarmakológiai kutatások és a klinikai gyakorlat egyik fő terápiás célpontjává vált.

Ebben az összefüggésben mind a klinikai, mind pedig a tudományos megközelítések vonatkozásában egyaránt előtérbe kerül a neuropszichológiai működések mérésének problémaköre. E célból alapvető fontosságú egy olyan neuropszichológiai tesztsomag kifejlesztése, amely a kezeléshatékony, gyors, pontos és megbízható követését teszi lehetővé, és amely nagy validitással rendelkezik a szkizofrénia diagnózisa szempontjából. A fenti probléma megoldása céljából indították el az Egyesült Államokban 2004-ben a MATRICS projektet. Ez a projekt egy, a National Institute of Mental Health (NIMH) által kezdeményezett kutatási együttműködés a szkizofréniára jellemző neurokognitív deficit mérésére és a szkizofréniában szenvedő betegek kognitív folyamatainak javítására. A projekt eredményeként létrehozott tesztsomag jelenleg angol nyelvterületen elérhető.

A MATRICS ALAPFELTEVÉSEI

A MATRICS együttműködés létrejött két alapfeltevésen alapul, melyek jól tükrözik a szkizofrénia kutatás jelenlegi álláspontját. Az első alapfeltevés, hogy a kognitív deficit központi jellemzője a szkizofréniának és nem származtatható a betegség más aspektusából, mint például a pszichotikus tünetekből, vagy az antipszichotikumok mellékhatásaiból. A kognitív deficit a szerzők szerint 1) jelen van már a pszichopatológiai tünetek megjelenése előtt is; 2) a deficit enyhébb formában ki-

mutatható a betegek egészséges első fokú hozzátartozóiban is; 3) a deficit jelen van klinikai értelemben remisszióban lévő betegeknél is; és 4) a deficit független a felmért klinikai tünetektől. A MATRICS együttműködés másik alapfeltevése, hogy a kognitív teljesítmény szkizofréniában bejósolja a beteg későbbi, mindennapi életben való funkcióképességét. A mindennapi életben való funkcióképesség a következő képességeket és készségeket fedi: az önálló életvitelre való képességet, a társadalomba való beilleszkedés szociális képességeit, társas kapcsolatok kialakításának képességét, és a munkaképesség mértékét. Ezen funkcionális mutatók így kulcsfontosságú szerepet kapnak a MATRICS együttműködésben, hiszen a kognitív deficit ezekkel a mutatókkal mutatnak bizonyított ok-okozati összefüggést, függetlenül a pszichopatológiai tünetektől.

A MATRICS létrejöttének motiváló tényezői

A MATRICS létrejöttének egyik fő motiváló tényezője egy konszenzus elérésére való törekvés volt egy egységesen elfogadott, standardizált, validált mérőeszközt illetően, mely kifejezetten szkizofrén betegeknek lett volna kifejlesztve neurokognitív funkciók mérésére. A neurokognitív mérésének és követésének egyre növekvő szerepe a pszichofarmakológiai vizsgálatokban szükségessé teszi egy egységes mérőeszköz használatát, mely által összehasonlíthatóvá válnának a klinikai vizsgálatok eredményei.

A MATRICS együttműködés egy másik nagyon fontos motiváló tényezője a gyógyszerfejlesztés molekuláris célpontjával volt kapcsolatos. A szkizofréniára jellemző kognitív-károsodás javításának vonatkozásában két alternatív út mutatkozik. Vagy egy újabb széles spektrumú antipszichotikum fejlesztése lehetne a cél, mely az antipszichotikus hatás kifejtése mellett a kogníciót is javítja, vagy pedig egy antipszichotikum mellé szedett, kifejezetten kognitív tünetek javítását célzó gyógyszer lehetne a jövőbeli gyógyszerkutatás célpontja. Mindenképpen fontos a kognitív-javító szerek hatását mérni és nyomon követni neuropszichológiai tesztek segítségével.

A MATRICS együttműködés nem utolsó sorban azért is jött létre, hogy a gyógyszerek engedélyezését szabályozó hivatalok az Egyesült Államokban, legfőképp a Food and Drug Administration (FDA) és a gyógyszerfejlesztésben szerepet játszó szektorok, az ipar, az egyetemek és kutatóintézetek, továbbá az amerikai kormány, legfő-

képp az NIMH közti együttműködés javuljon és gördülékenyebbé váljon.

A MATRICS alternatívái

A MATRICS létrejötte előtt is forgalomban voltak már neuropszichológiai funkciókat mérő tesztek, illetve teszt-csomagok, azonban ezek nagy része nem kifejezetten a szkizofrén populációra lett kifejlesztve. Az egyik ilyen tesztbattéria a Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), amely a gyors adminisztráció, papír-ceruza változatban való elérhetőség, és az ismételt alkalmazás lehetőségét tekintve határozott előnyökkel rendelkezik más potenciálisan szóba jövő tesztcsoporttal szemben. Az RBANS magyar nyelvre való lefordítása, és magyarországi viszonyokra való adaptálása már megtörtént. Bár az RBANS alkalmazása szkizofrén betegekkel alátámasztást nyert, gyengesége a végrehajtott működések alulhangsúlyozottsága és a szociális kogníció vizsgálatának hiánya.

Hasonló a Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), mely egy gyorsan elvégezhető, nonverbális érintő-képernyős számítógépes teszt, de ez a teszt inkább demenciákra és neuro-degeneratív zavarokra érzékeny.

Egy harmadik, szintén általánosabb kognitív képességeket mérő tesztcsoport a Cognitive Drug Research Computerised Assessment System (COGDRAS), mely egy 25 perc alatt felvehető számítógépes teszt, de szintén nem egy specifikusan szkizofrén populációra kialakított teszt.

Végül a Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) tesztcsoportot specifikusan szkizofrén betegek vizsgálatára fejlesztették ki. A BACS tesztcsoport gyorsan alkalmazható (kb. 30 perc a felvétele), és jelenleg már több, mint 20 klinikai vizsgálatban használták. Hátránya azonban – ami miatt az Egyesült Államokban az akadémiai kutatás, az egészségügy, és az ipar jelentős erőforrásokat felhasználva újabb megoldási lehetőségeket keresett –, hogy a neuropszichológiai működések átfogó, multifaktoriális jellemzésére kevésbé alkalmas.

A MATRICS TESZTCSONAG RÉSZELETES BEMUTATÁSA

A MATRICS tesztcsoport 10 alteszt segítségével mér 7 kognitív részterületet, amelyek a következőket foglalják magukba: 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. A 7 kognitív részterületet, valamint a részterületek vizsgálatára szolgáló teszteket az alábbi táblázatban összegeztük (1. táblázat).

Öt kognitív részterülethez egyenként egy teszt kapcsolódik (Figyelem, Verbális tanulás, Vizuális tanulás, Problémamegoldás, Érzelmi Intelligencia). Az Információ-feldolgozás sebességét három teszt méri, továbbá a Munkamemória verbális és non-verbális részét is két különböző teszt méri.

1. táblázat
A MATRICS tesztcsoporttal vizsgált 7 kognitív részterület, valamint az azok mérésére szolgáló neuropszichológiai tesztek magyar és angol elnevezése

Kognitív részterület	Teszt angol neve	Teszt magyar neve
Információ-feldolgozás sebessége	Symbol coding	Rejtjelzés-próba
	Category Fluency: Animal names	Kategória-fluencia: Állatnevek
	Trail Making Test A	Trail Making Test A
Figyelem / Vigilancia	Continuous Performance Test – Identical Pairs (CPT-IP) - software	Continuous Performance Test – Identical Pairs (CPT-IP) – software
Munkamemória nonverbális verbális	Wechsler Memory Scale-III: Spatial Span	Téri memóriaterjedelem (Corsi-kockák)
	Letter-Number Span (LNS)	Betű-és számterjedelem
Verbális tanulás	Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR)	Hopkins Verbális Szótanulási Teszt (HVLTR)
Vizuális tanulás	Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R)	Rövid Téri-Vizuális Memória Teszt (BVMT-R)
Problémamegoldás	Mazes	Útvesztők
Szociális kogníció, érzelmi intelligencia	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test	Mayer-Salovey-Caruso Érzelmi Intelligencia Teszt

A MATRICS pontozását tekintve számolható az egyes altesztek nyerspontértéke, az azokból nyert kognitív részterület-indexek, illetve számolható egy általános kognitív index is. A kognitív funkciók átfogó indexének (Overall Composite Score) tekinthető a 7 kognitív részterület összértéke, melyben a 7 részterület egyenlően súlyozódik.

Fontos megjegyezni, hogy a MATRICS teszt-csomagban alkalmazott altesztek nagy részének magyar nyelvi és kulturális környezetre történő adaptációja már korábban megtörtént, vagy – lévén, hogy nonverbális tesztek – ilyen adaptációra nincs szükség. A fentebb említett 10 teszt közül azonban két teszt (Hopkins Verbális Szótanulási Teszt, Mayer-Salovey-Caruso Érzelmi Intelligencia Teszt) esetében a magyar körülményekre való adaptáció igénye felmerül.

A MATRICS egyes részterületeihez tartozó altesztek részletes bemutatása

Az információ-feldolgozás sebességét 3 teszt méri: a Rejtjelzés-próba, a Kategória-fluencia teszt és a Trail Making Test A.

1) A *Rejtjelzés próbában* egy mintában 9 különböző szimbólumhoz 1-től 9-ig számok vannak rendelve, minden egyes számhoz tartozik egy szimbólum. A feladatban csak a szimbólumok vannak feltüntetve, alattuk üres négyzetekkel. A vizsgálati személynek egy rövid gyakorlás után a hiányzó kockákba, a rejtjelek alá kell írnia az egyes jelekhez tartozó számokat. A feladat teljesítésére 90 mp áll rendelkezésre, a helyes jelek mindegyike 1 pontot ér. Az összes helyes válasz maximum 110 pontot eredményezhet.

2) *Kategória-fluencia: Állatnevek* A vizsgálati személynek 60 mp alatt annyi állatot kell megneveznie, amennyit tud. A feladat nyerspontoszámát a 60 mp-en belül megnevezett állatnevek adják.

3) A *Trail Making Test A* feladatban egy A4-es lapon elszórva karikákba 1-25-ig számok vannak írva. A vizsgálati személy feladata, hogy egy tollal az 1-estől indulva növekvő sorrendben kösse össze a számokat úgy, hogy közben ne emelje fel a tollat a papírról. A feladat nyerspontértékét a megoldáshoz szükséges idő adja, maximum 300 (mp).

4) A figyelem/vigilancia mérésére a Continuous Performance Test – Identical Pairs (CPT-IP) software szolgál. A képernyőn betű-sorozatok jelennek meg rövid ideig, egymás után. Először 2, majd 3, végül 4 betűből álló sorozatok. A vizsgálati személy feladata, hogy egy meghatározott bilentyű lenyomásával jelezze, ha két egymás után

következő betű-sorozat azonos. A feladat kiértékelése a software kiértékelő programja segítségével történik, mely számos változót vesz figyelembe, mint például a hibák és helyes találatok arányát, a reakcióidőt, és a perszeverációs hibákat.

5) A nonverbális munkamemória mérésére a *Téri memóriaterjedelem* teszt, vagy más néven Corsi-kockák teszt szolgál. A feladathoz egy téglalap alakú táblát kell használni, melyen 10 db kocka van elhelyezve. A kockák egyik oldala meg van számozva 1-10-ig. A táblát a vizsgálatvezető és a vizsgálati személy közé kell elhelyezni olyan módon, hogy csak a vizsgálatvezető lássa a számokat. A feladat első részében a vizsgálatvezető egy magadott sorrendben megérint bizonyos kockákat egymás után, és a vizsgálati személy feladata, hogy ugyanilyen sorrendben ő is érintse meg ugyanazokat a kockákat. A feladat második részében a vizsgálati személynek fordított sorrendben kell a kockákat megérintenie, mint ahogyan a vizsgálatvezető mutatta neki. A feladat során egyre nő a megjegyzendő kockák száma a próbák alatt, kilenc elem hosszúságig mér a feladat. A feladatban összesen 32 pont érhető el, ezt az előre és visszafelé feltételben elért helyes válaszok összege (2x16) adja.

6) A verbális munkamemóriát a *Betű-és számterjedelem teszt* méri. A vizsgálatvezető egy betűkből és számokból álló sorozatot olvas fel a vizsgálati személynek. A vizsgálati személy feladata, hogy ugyanazokat a betűket és számokat mondja vissza úgy, hogy először az elhangzott számokat mondja el növekvő sorrendben, majd a betűket abc-sorrendben. A feladat során egyre nő a megjegyzendő betűkből és számokból álló sorozatok hossza a próbák alatt, hét elem hosszúságig mér a feladat. Minden helyes sorrendben visszamondott sorozatért 1 pont jár. Maximum 24 pont érhető el.

7) A verbális tanulást a *Hopkins Verbális Szótanulási Teszt (HVLT-R)* méri. Egy 12 szóból álló listát a vizsgálatvezető egymás után 3-szor olvas fel a vizsgálati személynek. A vizsgálati személynek minden próba után annyi szót kell elmondania a listáról, amennyire emlékszik. Minden helyesen visszamondott szóra 1 pont adható. A 3 tanulási próba alatt felidézett szavak összege adja a maximális nyerspontértéket, ami 36 pont.

8) A vizuális tanulás mérésére a *Rövid Téri Vizuális Memória Teszt (BVMT-R)* szolgál. A vizsgálati személy elé egymás után 3 db különböző A/4-es lapra rajzolt 6 egyszerű geometriai figu-

rát tartalmazó ábrát teszünk. Az ábrákat egymás után egyenként 10 mp-re exponáljuk a vizsgálati személynek, majd minden exponálás után megkérjük, hogy egy üres lapra rajzolja le az ábrákat, lehetőség szerint ugyanúgy, ahogy a mintán szerepeltek. A 2. és 3. ábra exponálása után megkérjük, hogy az összes addig exponált ábrát is rajzolja le. A másolást formai és téri-relációs szempontok alapján pontozzuk. Maximum 36 pont érhető el.

9) A problémamegoldás képességét az *Útvesztők* feladat méri. A feladat 7 egyre bonyolultabb útvesztőt tartalmaz. A legkönnyebbel kezdve, azt letesszük a vizsgálati személy elé és megkérjük, hogy egy ceruzával a Start ponttól indulva jusson el minél előbb a Cél pontig, anélkül, hogy áthúzna vonalakat és felemelné a ceruzáját a papírról. Mind a 7 útvesztőt elvégeztetjük, egyre nehezedő sorrendben. Egy pontozási útmutató tartalmazza a megoldások téri-relációs vonatkozásait. A 7 útvesztőben elérhető összpontszám maximum 26 pont.

10) Az érzelmi intelligenciát a *Mayer-Salovey-Caruso Érzelmi Intelligencia Teszt (MSCEIT)* két altesztje méri. A vizsgálati személynek helyzeteket olvasunk fel, melyek egy személy érzelmi állapotát írják le egy problémával kapcsolatban. A helyzet megoldására több alternatív helyzetet olvasunk fel, és megkérjük a vizsgálati személyt, hogy minden egyes alternatív helyzetet értékeljen egy 5-fokú skálán abból a szempontból, hogy az adott válasz helyzet milyen hatékony lenne egy adott érzelmi állapot megélését illetően.

A MATRICS tesztcsomag felvétele

A MATRICS tesztcsomag tartalmaz egy Vizsgálatvezetői füzetet, mely leírja a részletes instrukciókat, illetve amelybe a vizsgálatvezető feljegyzi a vizsgálati személy válaszait és pontszámait az egyes feladatokban. Két teszthez tartozik ingeradó füzet. A vizsgálati személy a téri-vizuális feladatokat egy külön válaszfüzetbe oldja meg. A kézikönyv a teszt részletes leírása mellett tartalmazza az értékelési útmutatókat és az index-számításhoz szükséges transzformációs táblázatokat.

A 10 altesztből 3 teszt kapcsán merül fel a leginkább a tanulási hatás kérdése, azonban ezek rendelkeznek alternatív változattal (a HVLTR, a BVMT-R, Útvesztők), így a teszt a klinikai vizsgálatok során ismételt tesztfelvétel céljából ideális eszköznek bizonyul. Nevezetesen, farmakológiai hatásvizsgálatokban így lehetővé válik a szkizofrén betegek kognitív státuszának ismételt felméré-

se és követése, mivel az újbóli felvételtől eredő teljesítménytörzítő hatás az alternatív változatokkal minimálisra csökkenthető. További előnye a tesztnek, hogy a felvétel előkészítése nem idő- és energiaigényes, így gyorsan felvehető a mindennapi betegellátás során is.

A MATRICS tesztcsomag felvétele másfél óra, az összes tesztet érdemes egy ülés alkalmával felvenni. A MATRICS egy papír-ceruza teszt, csak egyetlen feladat számítógéphez kötött (CPT-IP, mely egy szoftver használatával végezhető csak el). A tesztfelvétel sorrendje adott, a kevésbé nehéz feladatokat egyre nehezedő feladatok követik, továbbá a verbális és nonverbális feladatok, amennyire csak lehet, váltakoznak, ezáltal minimalizálva az interferencia-hatást a tesztfelvétel során.

A MATRICS tesztcsomag kifejlesztése, standardizálása és validálása

A MATRICS együttműködés szervezésével a Californiai Egyetem (UCLA) bízta meg 2002 szeptemberében az NIMH. A MATRICS tesztcsomag végső változatának kifejlesztése 6 konferencia eredménye, melyek megtartására 2003 és 2004 között került sor. A végső változatot a MATRICS neurokognitív bizottsága terjesztette elő egy anonim, szigorú keretek között zajló értékelési folyamat eredményeképp. A szakbizottság az irodalom részletes tanulmányozása alapján választott ki olyan teszteket, melyek már korábban is hasznosnak bizonyultak szkizofrén betegekkel történő vizsgálatok során. A tesztek mindegyikének magas a teszt-reteszt reliabilitása, bizonyított oki kapcsolatot mutatnak a mindennapi funkcióképességgel, jól tolerálhatók a betegek részéről és egyszerű a felvételük.

A validálási vizsgálatot a MATRICS Beta-verziójával végezték, mely 20 tesztet tartalmazott, és mely a végleges változat előtti változata a tesztcsomagnak. A validálási vizsgálatban 176 szkizofrén beteggel vették fel a 20 tesztet egy kiindulási időpontban, majd egy 4 hetes utánkövetés után. A vizsgálatot az Egyesült Államok 5 különböző centrumában végezték, centrumonként 30 beteget vontak be. A bevont szkizofrén betegek 76%-a volt férfi, 24%-a nő. Átlagéletkoruk 44 év volt. A vizsgálat során a betegekkel a Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID, és a Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS, klinikai skálákat is felvették.

A mindennapi funkcióképesség mutatóit a Social Functioning Scale és a Social Adjustment Scale skálákon nyert mutatók képezték, ezek a következők voltak: Munka, Önálló életvitel, Szociális készségek, és a Globális funkcióképesség. A vizsgálat egyik fő célja a teszt-reteszt reliabilitás vizsgálata volt. Ez alapján az összes teszt használhatónak bizonyult az ismételt tesztfelvétel során ($r > 0.7$). A tesztek nem mutattak jelentős tanulási- és plafonhatást, és az értékek nagyon ritkán érték el a maximum pontszámot. A 10 teszten elért kognitív teljesítmény-mutatók korrelációja a 4 funkcionális státusz mutatóival alátámasztotta a MATRICS egyik legfontosabb alapfeltevését, miszerint a kognitív teljesítmény összefüggést mutat az általános, mindennapi életben való funkcióképességgel.

A MATRICS standardizálására 2005. február és június között került sor. A standardizálásban részt vevő egészséges személyeket 3 korcsoportra osztották, csoportonként 100 résztvevővel: 20-39 évesek; 40-49 évesek; 50-59 évesek. A vizsgálatot 5 különböző centrumban végezték az Egyesült Államokban. A résztvevők 47%-a volt férfi, 53%-a nő. A résztvevőket igyekeztek iskolai végzettségük és etnikai eloszlásuk szerint az amerikai populációhoz reprezentatív módon illeszteni. A standardizációs vizsgálatba random módon vonták be a résztvevőket. A vizsgálat eredményeképpen a 10 teszt nyerspont-értéke alapján kor- és nembeli különbségek mutatkoztak: a kornak nagyobb hatása volt, mint a nemnek: fiatalabb résztvevők szignifikánsan magasabb értékeket értek el, mint idősebb résztvevők. Néhány teszten a férfiak magasabb értékeket értek el, mint a nők: az „útvesszők” teszten és a téri-vizuális memóriát mérő teszten (Corsi-kockák). A nők a rejtjelzés próbán és a verbális szótanulás teszten (HVLT-R) teljesítettek jobban, mint a férfiak. A nyerspont értékek alapján 3-féle módon számítottak normatív értékeket: demográfiai korrigálás nélkül; korra és nemre korrigálva; korra, nemre és iskolai végzettségre korrigálva. A MATRICS amerikai populáción történő standardizálása után ígéretesnek tűnik a tesztesomag magyar mintára való standardizálása, hogy így a magyar populációban is normatív értékekhez lehessen a szkizofrén betegek neurokognitív teljesítményét mérni.

A MATRICS együttműködés fejleményei, eredménye

A MATRICS együttműködés számos szakmai vitasorozatot váltott ki és további kezdeményezéseket eredményezett a szkizofréniára jellemző kognitív deficit kutatását, klinikai vizsgálatát és a gyógyszerfejlesztést illetően, melyek jelenleg is folyamatban vannak. Egyik ilyen ígéretes fejleménye a MATRICS-nak a TURNS (Treatment Units for Research on Neurocognition and Schizophrenia) projekt indítása volt. A TURNS egy kutatási és klinikai vizsgálati hálózat, melyben 7 amerikai kutatóintézetet működik együtt. Ez a hálózat a szkizofréniára jellemző kognitív deficit javítását célzó gyógyszerek azonosítását és hatásosságának tesztelését tűzte ki célul a MATRICS együttműködésben kidolgozott klinikai vizsgálati módszer validálásával. 2006 őszétől, a projekt létrehozása óta eddig 2-3 klinikai vizsgálatot és további két farmakokinetikai vizsgálatot terveztek meg és kiviteleztek. Az NIMH 4 évig tartó szponzorálása után a projekt létrehozóinak terve alapján önellátóvá válik majd az államtól és az ipartól nyert támogatások révén. Az első gyógyszer, mely a TURNS projektben tesztelésre kerül, feltehetőleg egy ampakin lesz, mely a glutamát AMPA receptor pozitív modulátora, és mely ígéretes farmakológiai célpontnak tűnik kogníció-fejlesztő potenciálját illetően.

A MATRICS alternatívájaként és abból kiindulva jött létre egy kognitív neurobiológiai alapú kezdeményezés a szkizofréniára jellemző kognitív deficitet javító gyógyszerek kifejlesztésének elősegítésére. Ez a Cognitive Neuroscience Treatment to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS). A MATRICS kezdeményezéshez képest ez egy kognitív idegtudomány-alapú megközelítés, melynek célja a szkizofréniában érintett kognitív területek és az azok alapját képező neurobiológiai folyamatok azonosítása, az ezen területek működését izoláltan mérni tudó mérőeszközök kifejlesztése, majd alkalmazása klinikai vizsgálatokban non-invazív funkcionális képalkotó eljárások segítségével. Ezen kezdeményezés első lépése az egyes kognitív funkciók alapját képező neuronális rendszerek és molekuláris célpontok azonosítása, részben a főemlősökkel végzett neurofarmakológiai vizsgálatokból nyert ada-

tok felhasználásával. Így lehetőség nyílna az egyes kognitív funkciókat konkrét idegi és/vagy neurotranszmitter funkciókhoz kötni, és ezáltal a kogníciót javító gyógyszerek fejlesztését hatékonyabbá tenni. A CNTRICS kezdeményezés egy másfél év alatt lezajló, 3 konferenciából álló együttműködés, melynek első konferenciájára 2007 februárjában került sor, majd ezt követik a 2007 őszén és 2008 tavaszán megtartandó ülések. A CNTRICS tehát egy nagyon ígéretes kezdeményezésnek tűnik, hiszen a kogníció-javító gyógyszerek kifejlesztésben meghatározó szerepet játszó neurobiológiai, kognitív, és viselkedési dimenziókat próbálja összekötni, és az így azonosított kognitív területeket mérhetővé tenni az idegtudományokban használatos legmodernebb eszközök segítségével.

KÖVETKEZTETÉS, KITEKINTÉS

A hazai farmakológiai vizsgálatokban, kutatásban és klinikai gyakorlatban is egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a pszichiátriai betegek kognitív működését felmérő neuropszichológiai eljárások. Mivel a MATRICS az egyik legújabb és legígéretesebb neuropszichológiai kezdeményezés a nemzetközi szakmai színtéren, nagy jelentősége lenne a tesztsomag hazai standardizálásának és validálásának, hogy itthon is alkalmazható legyen egy egységes és nemzetközileg elfogadott mérőeszköz a szkizofrén betegek kognitív képességeinek mérésére és követésére. Mivel a tesztsomag kifejezetten klinikai vizsgálatokra lett kifejlesztve, a MATRICS egyik előnye az ismételt alkalmazhatósága, mely egy kulcsfontosságú szempont a gyógyszervizsgálatokban.

A MATRICS tesztsomag annyiban tér el szkizofrén betegek kognitív képességeit felmérő, már forgalomban lévő neuropszichológiai tesztsomagoktól, hogy nem egy szűrővizsgálati teszt, mint például az RBANS, hanem specifikusan a szkizofrén betegpopuláció kognitív teljesítményprofiljának felmérésére fejlesztették ki. Ezen felül a szociális kogníció dimenziót is felméri egy érzelmi intelligencia teszt segítségével, mely egy viszonylag új dimenzió a szkizofrénia neurokognitív kutatásában. Mostanra már számos eredmény támasztja alá a szociális kogníció meghatározó szerepét szkizofrén betegeknél a mindennapi funkcióképesség bejósolásában.

Összegzésként elmondható, hogy a MATRICS kezdeményezés talán egyik legnagyobb jelentősége, hogy a neuropszichológiai funkcióknak a mindennapi funkcióképességgel mutatott szoros összefüggése révén egy átfogóbb, összefüggőbb kép alakulhat ki a szkizofréniában szenvedő betegek klinikai és kognitív jellemzőinek megértését és időbeli alakulását illetően. A tesztsomag klinikai felhasználása jelentősen növelhetné a pszichiátriai betegek terápiás lehetőségeinek hatékonyságát, a kutatás területén és a gyógyszerfejlesztésben pedig a kognitív tüneteket javító gyógyszerek új generációjának fejlesztését segítené elő.

*Levelezési cím:
Komlósi Sarolta
Simmelweis Egyetem Pszichiátriai és
Pszichoterápiás Klinika
1083 Budapest, Balassa u.6.
komlosi@psych.sote.hu*

REFERENCES

1. Austin M-P, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H et al. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 1999; 29: 73-75
2. Barch D-M, Sheline Y-I, Csernansky J-G, Snyder A-Z. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 376-384
3. Basso M-R, Bornstein R-A. Relative memory deficits in recurrent versus first-episode major depression on a word-list learning task. *Neuropsychology* 1999; 13: 557-563
4. Baxter L-R, Schwartz J-M, Phelps M-E, Mazziotta J-C, Guze B-H, Selin C-E, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 243-250
5. Borkowska A, Rybakowski J-K. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorder* 2001; 3: 88-94
6. Christopher G, McDonald J. The impact of clinical depression on working memory. *Cogn Neuropsychiatry* 2005; 10: 379-399
7. Coppola R. Working Memory Test V1.06.1. *Clinical Brain Disorder Branch* 1999, NIMH.
8. Cotter D, Hudson L, Landau S. Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia. *Bipolar Disord* 2005; 7: 358-369
9. Denicoff K-D, Ali S-O, Misky A-F, Smith-Jackson E-E, Leverich G-S, Duncan C-C, et al. Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 56: 67-73
10. Devoto P. On the origin of cortical dopamine: is it a Co-transmitter in noradrenergic neurons? *Current Neuropharmacol* 2006; 4: 115-125
11. DSM-IV. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth*

- Edition. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
12. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62
 13. Harvey P-O, Fossati P, Pochon J-B, Levy R, Lebastard G, Lehericy S et al. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the N-back task. *Neuroimage* 2005; 26: 860-869
 14. Heaton R-K, Chelune G-J, Talley J-L, Kay G-G, Curtis G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources 1993; Odessa, Florida.
 15. ICD-10. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. World Health Organization, Geneva, 1992.
 16. Laakman G, Schule C, Baghai T, Waldvogel E, Bidlingmaier M, Strasburger C. Mirtazapine: an inhibitor of cortisol secretion that does not influence growth hormone and prolactin secretion. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 101-103
 17. Lupien S-J, Nair N-P, Briere S, Maheu F, Tu M-T, Lemay M et al. Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. *Rev Neurosci* 1999; 10: 117-139
 18. Marcus M-M, Jardemark K-E, Wadenberg M-L, Langlois X, Hertel P, Svensson T-H. Combined alpha 2 and D2/3 receptor blockade enhances cortical glutamatergic transmission and reverses cognitive impairment in the rat. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 315-327
 19. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J et al. Cognitive functions across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262-270
 20. Merriam EP, Thase ME, Haas GL, Keshavan MS, Sweeney JA. Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 780-782.
 21. Nakayama K, Sakurai T, Katsu H. Mirtazapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT1A receptor activation. *Brain Res Bull* 2004; 63: 237-241
 22. Paradiso S, Lamberty G-J., Garvey M-J., Robinson R-G. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 748-754
 23. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Cons Psychol* 1958; 19: 393-394
 24. Samborski W, Lezanska-Szpera M, Rybakowski JK. Open trial of mirtazapine in patients with fibromyalgia. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 168-170
 25. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-661
 26. Verdoux H, Liraud F. Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 236-243