

MR képalkotás és hálózatok a szkizofrénia jobb megértésében



DR. CSUKLY GÁBOR
SEMMELWEIS EGYETEM
PSZICHIÁTRIAI ÉS PSZICHOTERÁPIÁS KLINIKA

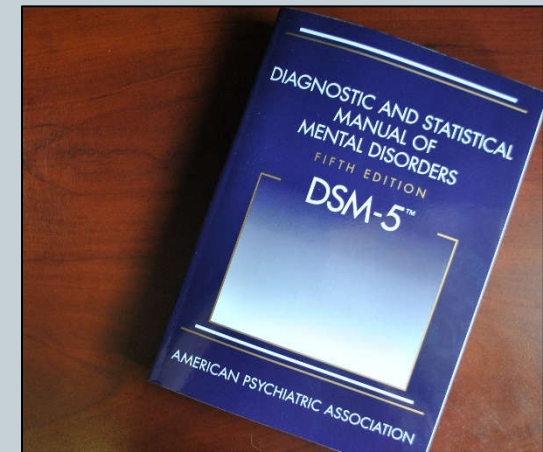
Motiváció az új megközelítési módok felé



A pszichiátriai betegségekkel kapcsolatos vizsgálatok nagy száma ellenére mind a mai napig nincs olyan strukturális vagy funkcionális eltérés az agyban, olyan genotípus, vagy neuropszichológiai eltérés, ami alapján biztosan el lehetne különíteni a pszichiátriai betegeket az egészségesektől.

A jelenlegi klasszifikációs rendszerekből (DSM V és ICD-10) teljesen hiányznak a képalkotó alapú illetve molekuláris markerek!

A számos hipotézis ellenére a betegségek pontos patomechanizmusa még mindig felderítetlen



Mire lehet jó a funkcionális MR a pszichiátriában?

„Neurológiai betegségek vs.

Pszichiátriai betegségek”

- Pszichiátriai betegségek: Nincs anatómiai eltérés, de van képalkotóval kimutatható működésbeli különbség
- **Komplexebb funkciókért (pszichiátriai betegségek!) nem egy-egy elkülönült központ felel hanem hálózatok és azok központjai (hub-ok)**



A **strukturális MRI** az **anatómiát** vizsgálja,



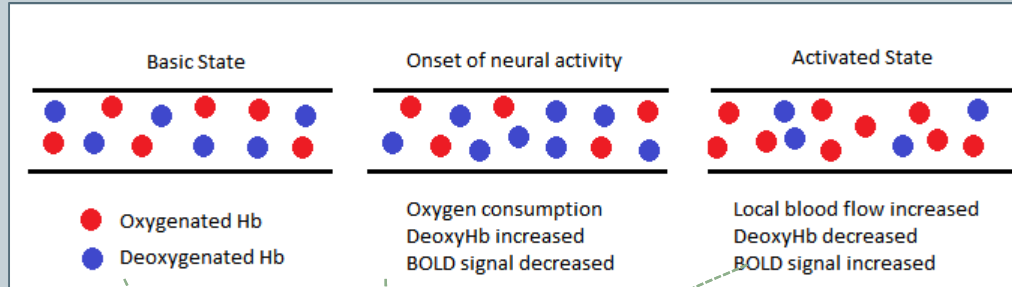
A **funkcionális MRI** az **agyműködést**.

Funkcionális MRI vizsgálatok (fMRI)



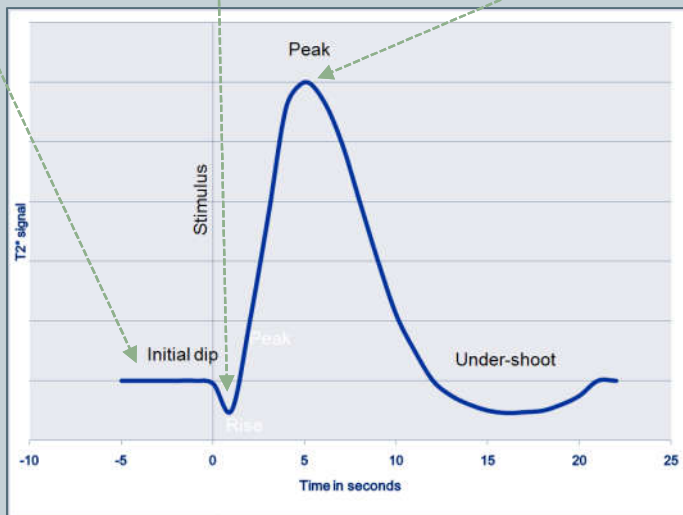
A funkcionális MR működése

A **Voxel** (a név „volume pixel” rövidítéséből származik) egy háromdimenziós kép legkisebb megkülönböztethető egysége (Wikipedia)



Blood-oxygen-level dependent (BOLD) contrast imaging:

- Egy adott voxel jelintenzitása az adott régióban lévő oxihemoglobin és deoxihemoglobin arányától függ (T_2^* súlyozott képen).
- Az oxihemoglobin és deoxihemoglobin aránya függ a neuronok aktivitásától



Számos korábbi, **intrakraniális elektródákkal** végzett és újabb, **optogenetikai stimuláción** alapuló vizsgálat bizonyította, hogy a BOLD válasz jól korrelál a neuronok tüzelésével.

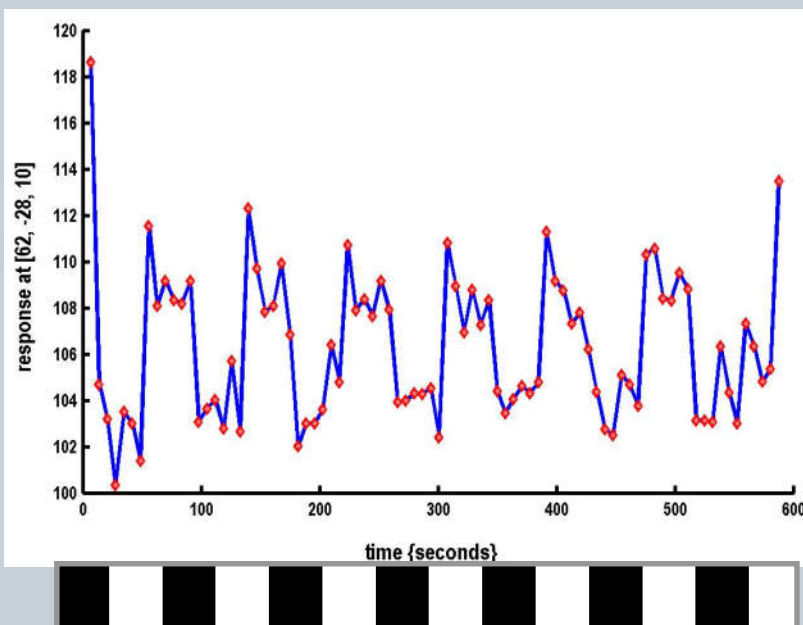
Érdeemes megemlíteni a módszer korlátait is, melyek közül kiemelendő, hogy nem tud különbséget tenni gátló és izgalmi potenciálok között, valamint újabb vizsgálatok szerint a BOLD válasz (metabolikus aktivitás) sokszor jobban korrelál a feldolgozandó jelek mennyiségével (egy adott neuron bemeneteivel), mint a kimenetekkel (a neuron kimenetével).

Neuron aktivitás ~ véráramlás ~ oxihg/deoxihg arány ~ jelintenzitás

Egyén szintű elemzés (1st level analysis)



- **Paradigma:** szavak hallgatása passzívan: 7 ciklus hallgatás (,listening words') / 7 ciklus pihenés (,rest')
- **Általános lineáris model:** megpróbálunk összefüggést találni a paradigma és a mérések között (voxelenként). Az eredmény már idődimenzió nélküli
- **Összes voxel:** eredményként egy paraméter és egy T térképet kapunk



A **Voxel** (a név „volume pixel” rövidítéséből származik) egy háromdimenziós kép legkisebb megkülönböztethető egysége (Wikipedia)

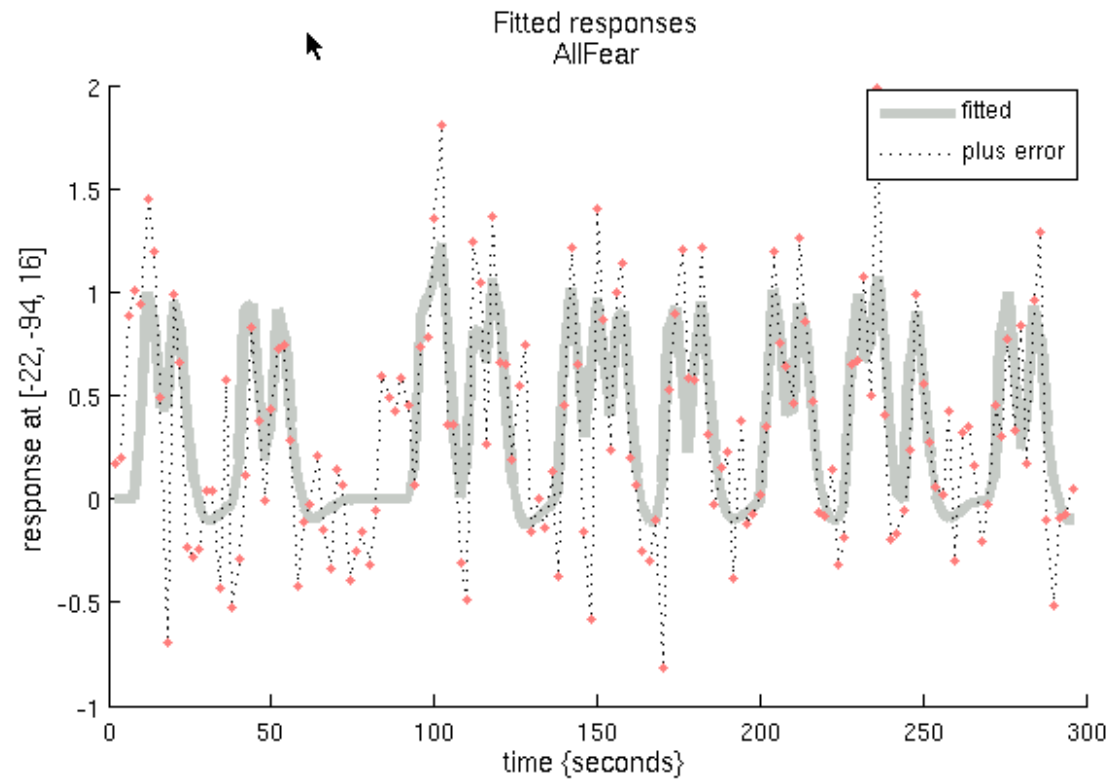
Paradigma
(design matrix)

Kérdés: Van különbség a BOLD válaszban egy adott voxel-en a hallókéregben hallgatás (,listening') és pihenés (,rest') között ?

Ha ugyanez a voxel mondjuk a látókéregben lenne, nem találnánk összefüggést.

$$Y = X \times \beta + E$$

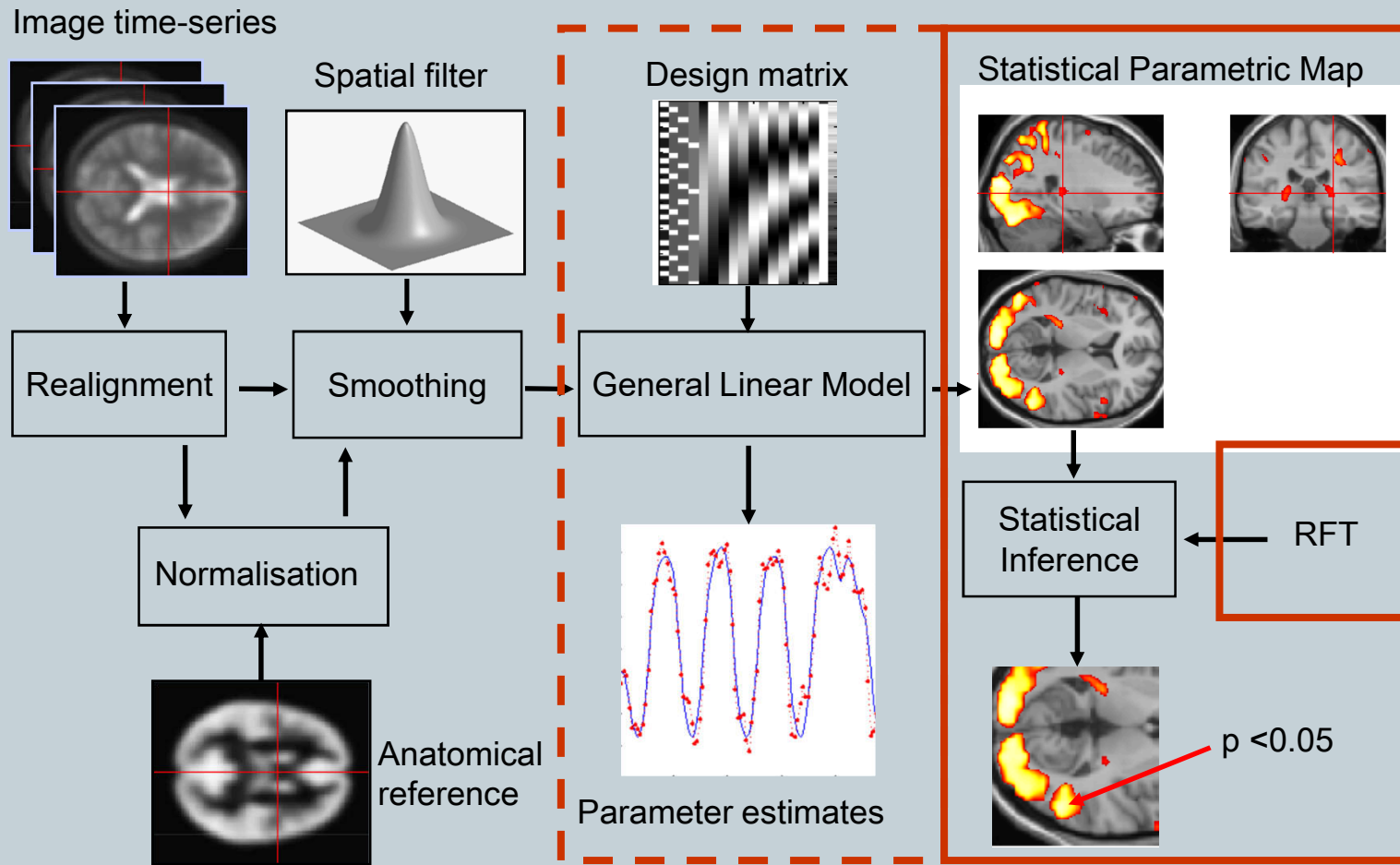
Dependent Variable (Amit mérünk) Independent Variable (Amit befolyásolunk) Relative Contribution (számoljuk /'estimated'/) Error (A modellből becsült és a valós adatok közötti különbség)



GLM és hiba

**Előfeldolgozás: zajszűrés,
egységesítés**


**GLM / Backward Modelling: összefüggést
keresünk a hipotézisünk és a mért adatok között:
becsült paraméterek**



A döglött hering esete: Korrekción többszörös tesztelésre



- Nagy számú ($\sim 10^5$) statisztikai teszt (összehasonlítás) -> megnő azon esetek (voxel-ek) száma, mikor véletlenül szignifikáns eredményre jutunk -> megnő a fals pozitív aránya (familywise error rate - FWE) -> korrekció szükséges
- Bonferroni korrekció: alfa érték osztása az összehasonlítások számával
- Az összehasonlítások azonban nem függetlenek egymástól (funkcionális anatómia, simítás), sima Bonferroni korrekció megnövelheti a fals negatív arányát.
 - FWE korrekció „voxel” szinten
 - FWE korrekció „cluster” szinten



**Neural correlates of interspecies perspective taking in the post-mortem Atlantic Salmon:
An argument for multiple comparisons correction**
Craig M. Bennett¹, Abigail A. Baird², Michael B. Miller¹, and George L. Wolford³
¹ Psychology Department, University of California Santa Barbara, Santa Barbara, CA; ² Department of Psychology, Vassar College, Poughkeepsie, NY;
³ Department of Psychological & Brain Sciences, Dartmouth College, Hanover, NH



Szkizofrénia



Szkizofrénia: a modern definíció



- Pozitív tünetek
(„megváltozott funkciók”)
 - Hallucinációk
 - Téveszmék
 - Gondolkodás/beszéd összerendezettségének zavara
 - Viselkedés zavarai



- Negatív tünetek
(funkciók csökkenése)
 - érzelmi és affektív dekoloráció
 - akarati élet zavara
 - társaságtól való visszahúzódás
 - figyelem zavara
 - alogia

Szkizofrénia: Funkcionalitás



Funkcionalitás romlása - Mindennapi élet (munkavégzés , tanulmányok, magánélet stb.) zavarai

- **Kognitív működés zavara**: Csökkent probléma megoldó képesség, memória és figyelem zavarok
- **Szociális kogníció zavara**: érzelem felismerés és mentalizáció zavarai – szoros összefüggés a funkcionalitással
- **Cél**: A fenti zavarok háttérében meghúzódó neurobiológiai (elektrofiziológiai) eltérések megismerése / új molekuláris targetek vagy kognitív tréningek kifejlesztése

Social Brain / A „Szociális agy”



Érzelmi arckifejezések feldolgozása / a „szociális agy”



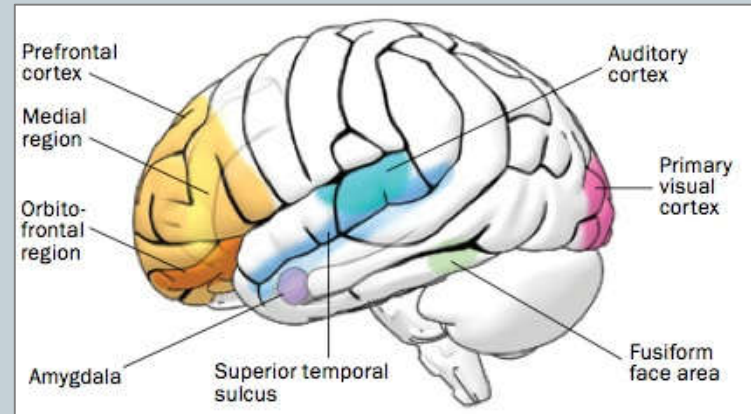
Visual Cortex: Gives input to the further structures

Fusiform Face Area: detect the global parameters of the face

Superior Temporal Sulcus: recognition of the face components, facial expressions (inner structures of face)

Amygdala: emotional arousal

Prefrontal cortex (PFC): theory of mind – „find out what others think or feel“



- **VLPFC:** signals emotion salience and the need to regulate, dampens amygdala activation (top-down regulation) / it is found that the activity correlates with emotion intensity
- **DLPFC:** The dorsolateral prefrontal cortex is related to regulation of cognitive processes such as attention and valence evaluation
- **VMPFC:** regulation and inhibition of responses to emotions

Érzelemszabályozás a prefrontális kéregben

Meta-Analízis
23 fMRI vizsgálat
479 egészséges
személy

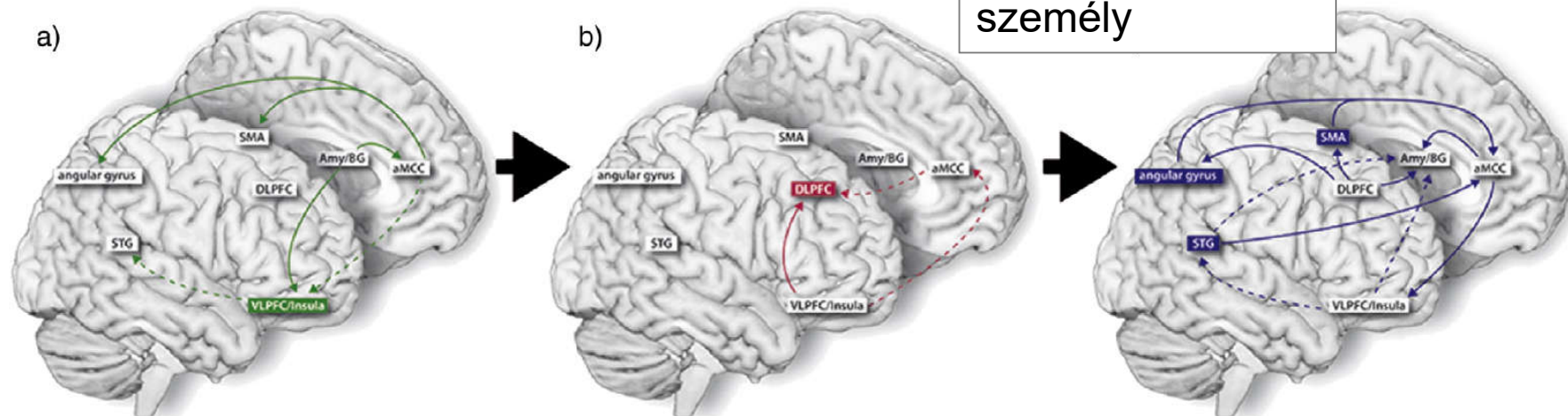
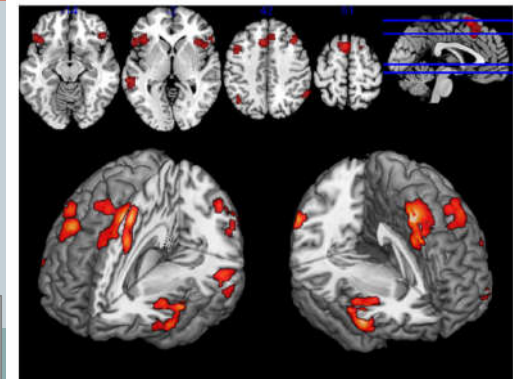


Fig. 3. This heuristic model of neural processing of emotion regulation relates to the modal model of emotion (Gross, 1998). Affective arousal is relayed via amygdala and basal ganglia to the VLPFC and the anterior insula, as well as SMA, angular gyrus and STG (a). The VLPFC initiates the appraisal and signals the need to regulate the emotion to the DLPFC (b). The DLPFC processes the regulation itself and gives a feedforward signal (via the aMCC or directly) to angular gyrus, SMA, STG, amygdala and basal ganglia, which in turn participate in the generation of a (regulated) emotional state (c).

- a.) Affective arousal is relayed via amygdala and basal ganglia to the VLPFC and the anterior insula, as well as SMA, angular gyrus and STG
- b.) The VLPFC initiates the appraisal and signals the need to regulate the emotion to the DLPFC
- c.) The DLPFC processes the regulation itself and gives a feedforward signal (via the aMCC or directly) to angular gyrus, SMA, STG, amygdala and basal ganglia, which in turn participate in the generation of a (regulated) emotional state



Kohn N, Eickhoff SB, Scheller M, Laird AR, Fox PT, Habel U. Neural network of cognitive emotion regulation--an ALE meta-analysis and MACM analysis. *Neuroimage*. 2014 Feb 15;87:345-55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.001. Epub 2013 Nov 9. Erratum in: *Neuroimage*. 2015 May 1;111():631.

A prefrontális működés zavara szkizofréniában dinamikus és komplex arckifejezések bemutatásánál

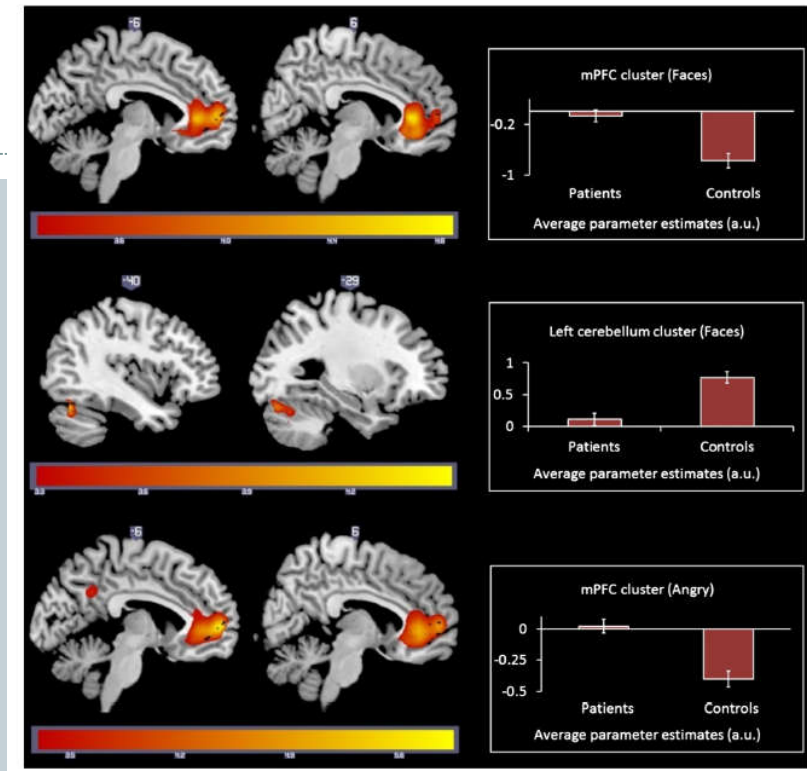
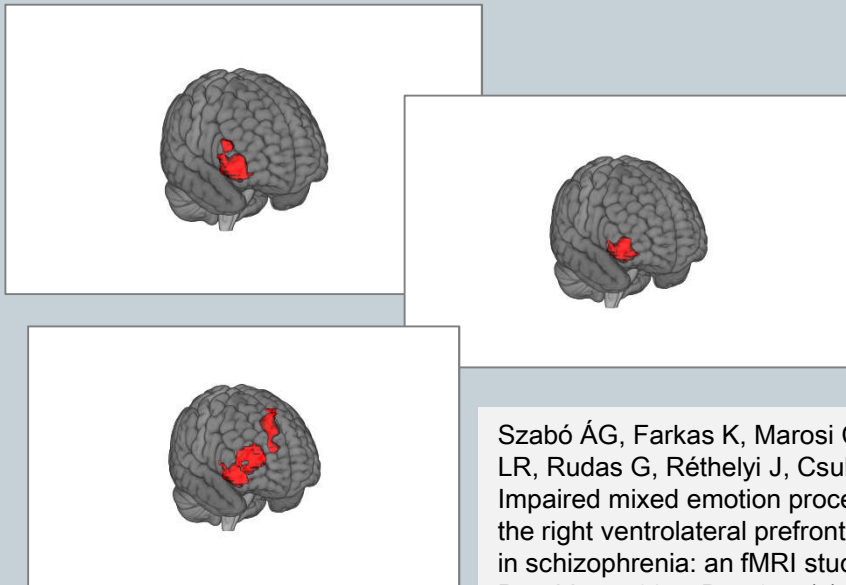


Table 3

Clusters, including individual peaks, showing significant activity differences between schizophrenia patients and controls during angry face processing compared to baseline, corrected for multiple comparisons at the cluster-level.

Clust-er	Extent (voxels)	p value ^a	Direction of effect	Cluster peaks	t-value	Z-value	Peak coordinates (MNI)
1	813	<0.001	Patients > controls	Left medial frontal gyrus/BA 10 Right anterior cingulate gyrus/ BA 32 Left anterior cingulate gyrus/ BA 24	5.94 5.37 5.02	5.06 4.68 4.44	-9 56 4 12 38 1 -3 41 1

^a p values are FWE-corrected for multiple comparisons at the cluster level.

Mothersill O, Morris DW, Kelly S, Rose EJ, Bokde A, Reilly R, Gill M, Corvin AP, Donohoe G. Altered medial prefrontal activity during dynamic face processing in schizophrenia spectrum patients. Schizophr Res. 2014 Aug;157(1-3):225-30. doi: 10.1016/j.schres.2014.05.023.

Hálózatok és Konnektivitás

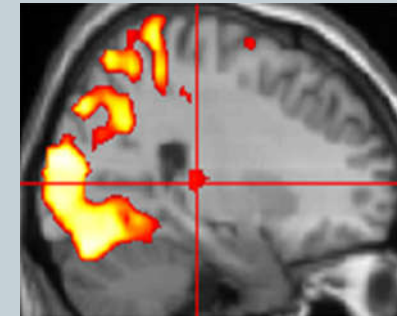


Mit várunk az fMRI vizsgálatoktól?



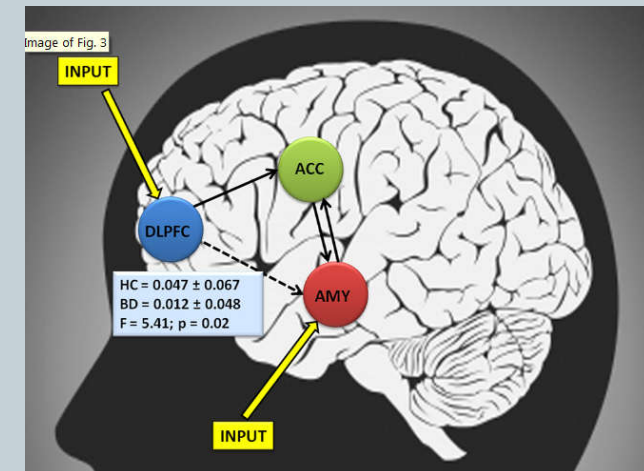
1. Funkcionális specializáció

- Egy adott stimulus feldolgozás mely agyi régióhoz köthető
-> „Hagyományos” GLM analysis



2. Funkcionális integráció

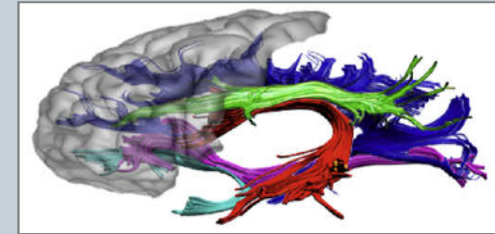
- Hogyan működik a rendszer mint egész?
 - Hogyan lépnek interakcióba az egyes régiók?
- > Konnektivitás / hálózatok vizsgálata



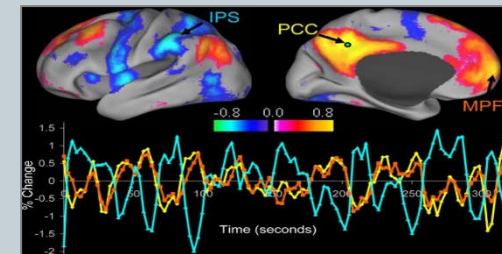
Szkizofrénia diszkonnektivitás hipotézise

- Strukturális, funkcionális és effektív konnektivitás is vizsgálható
- A felső szálló rendszereken (pl. hallókéreg, látókéreg, szenzomotor area-k illetve limbikus rendszer) érkező percepciók/érzetek és leszálló rendszerekből (prefrontal cortex) érkező predikciók és szabályozás **szétkapcsolódása** okozhatja a mentalizációs deficiteket, a téves percepciókat (akusztikus hallucinációk és coenestopathiak) és a tévezeszmék kialakulását.
- **Kortiko-limbikus, kortiko-thalamikus és thalamo-cerebelláris** hálózatok sérülésének központi szerepe lehet a kognitív deficit kialakulásában

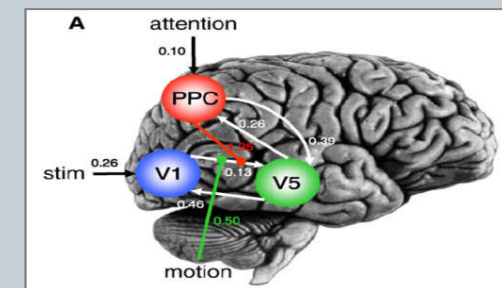
Structural connectivity



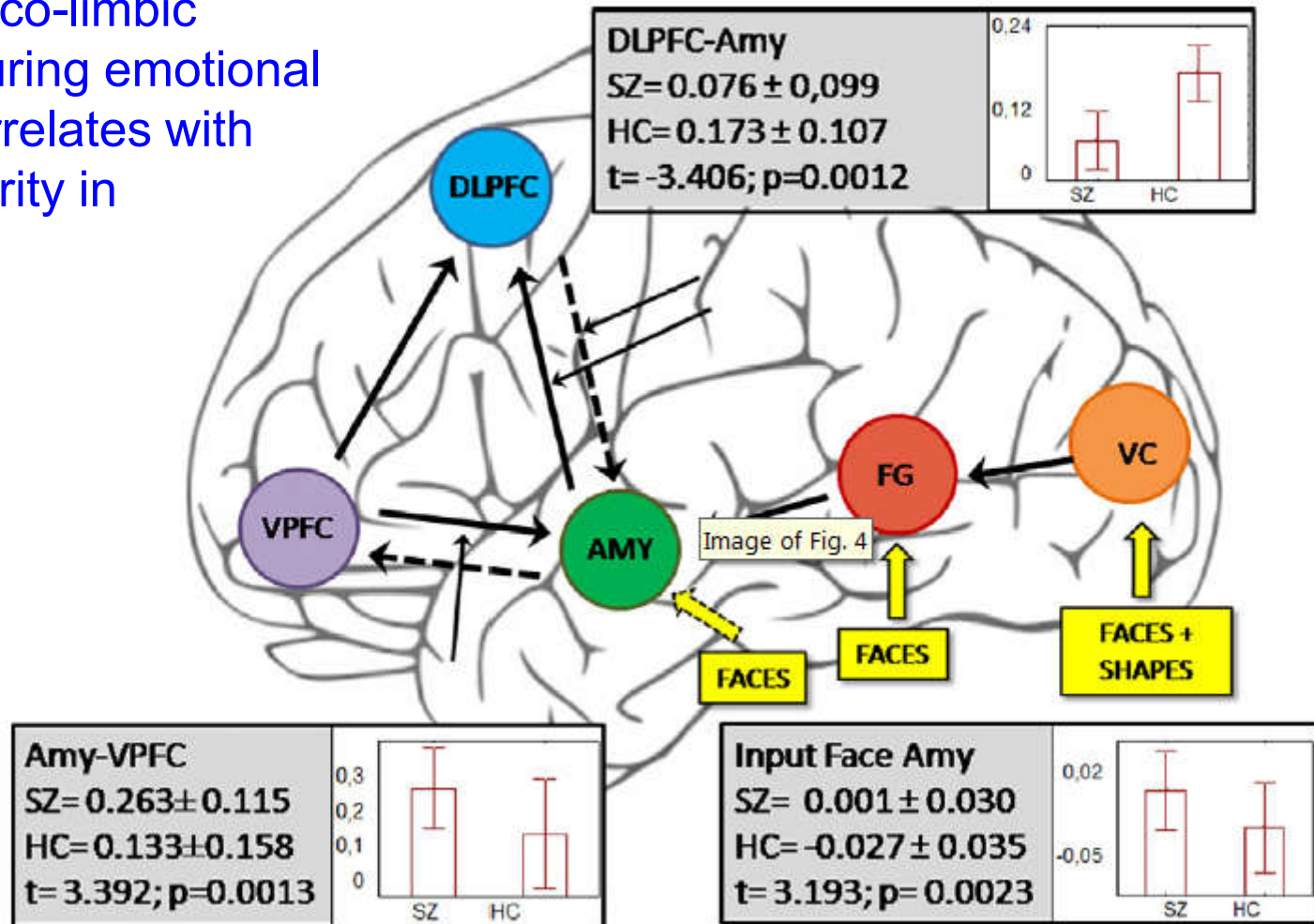
Functional connectivity



Effective connectivity



Abnormal cortico-limbic connectivity during emotional processing correlates with symptom severity in schizophrenia



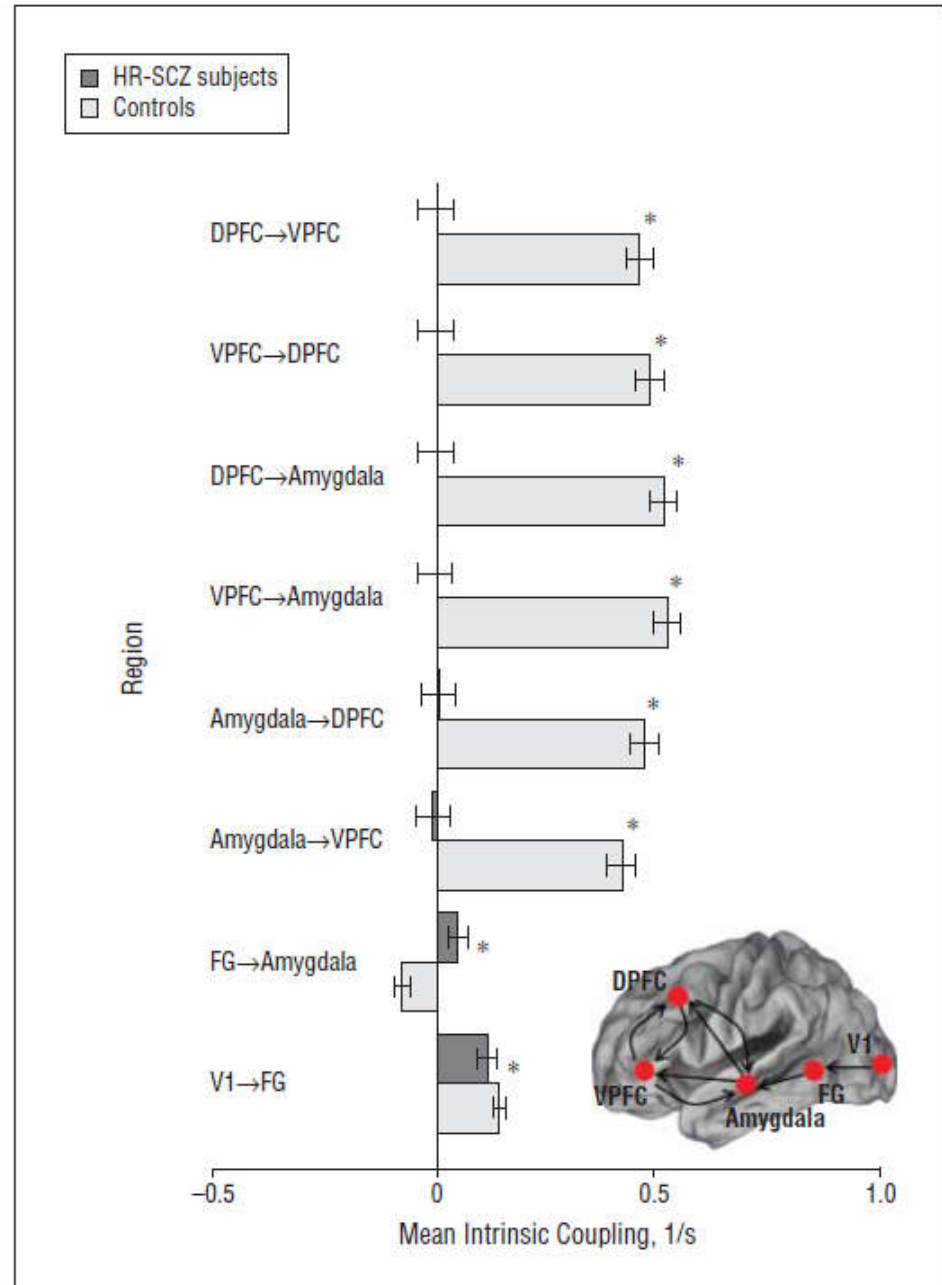
behavior [16], as expressed in the general PANSS symptoms of disorganization, disorientation, disturbance of volition, poor impulse control, lack of judgment and insight, unusual thought content. A reduced top-down control of subcortical structures

cortex. (B. Vai et al. / European Psychiatry 30 (2015) 590–597)

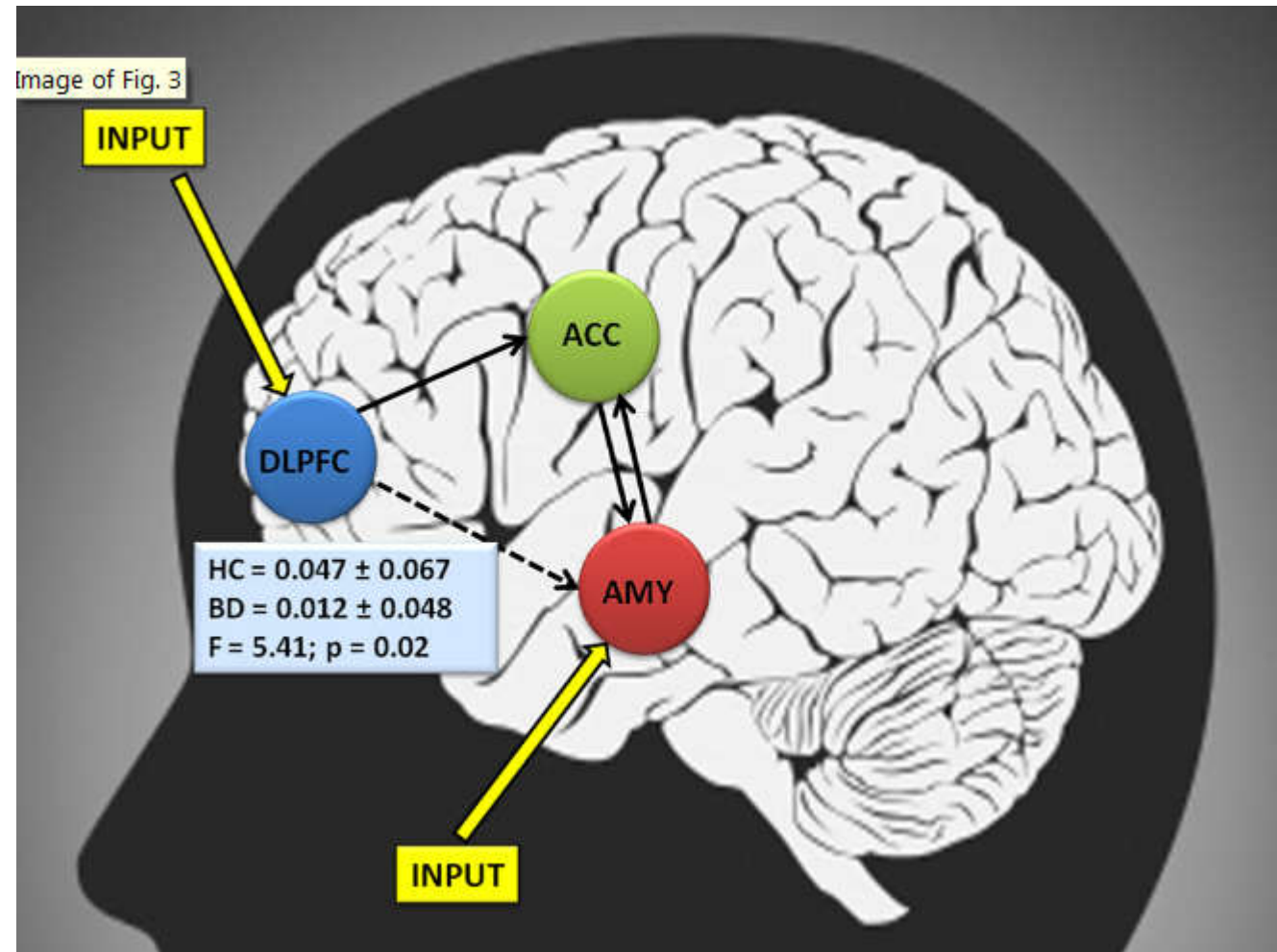
Disordered Corticolimbic Interactions During Affective Processing in Children and Adolescents at Risk for Schizophrenia

Mean intrinsic coupling for control subjects and children and adolescent offspring of patients with schizophrenia (HR-SCZ subjects). Significantly reduced intrinsic connectivity is observed in the HR-SCZ subjects with reduced excitatory connectivity particularly notable in frontolimbic pathways, that is, in the affective core of the circuit. * $P=.01$, Bonferroni corrected

DPFC indicates dorsal prefrontal cortex; FG, fusiform gyrus; V1, primary visual cortex; and VPFC, ventral prefrontal cortex. . (Vaibhav et al. / Arch Gen Psychiatry. 2012;69(3):231-242)

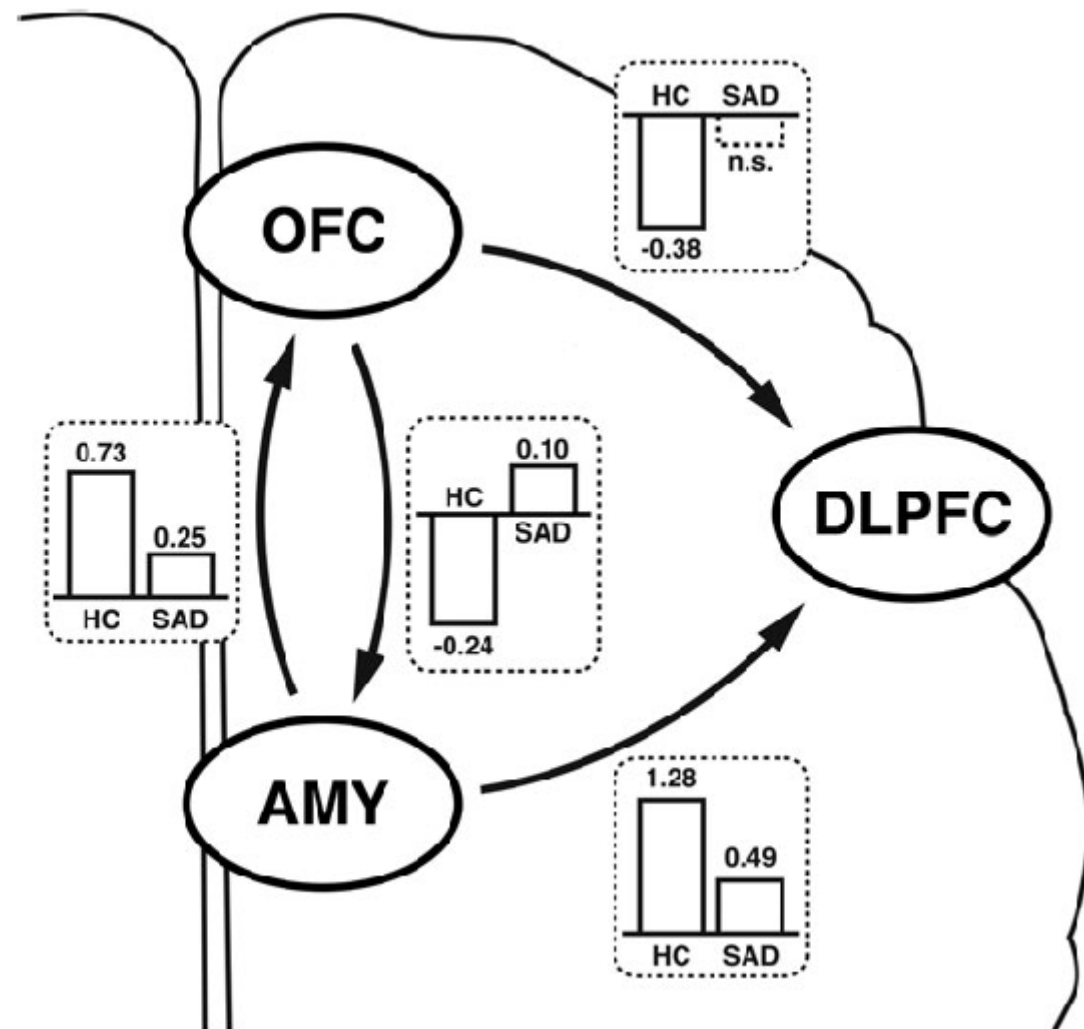


Fronto-limbic
disconnection and
suicidal risk in
bipolar disorder +
disruption in
uncinate
fasciculus /WM/



Decreased effective connectivity between dorsolateral prefrontal cortex and amygdala during emotion labeling in bipolar disorder. Abbreviations: BD: bipolar disorder; HC: healthy controls; Amy: amygdala; ACC: anterior cingulate cortex; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex. Black arrows: no significant effective connectivity differences between BD and HC. Dotted arrow: significant lower effective connectivity in BD patients versus HC between DLPFC and Amy. Yellow arrows: driving inputs. (D. Radaelli et al. / European Psychiatry 30 (2015) 82–8886)

Disrupted Effective Connectivity Between the Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Social Anxiety Disorder (SAD) During Emotion Discrimination + disruption in uncinate fasciculus /WM/

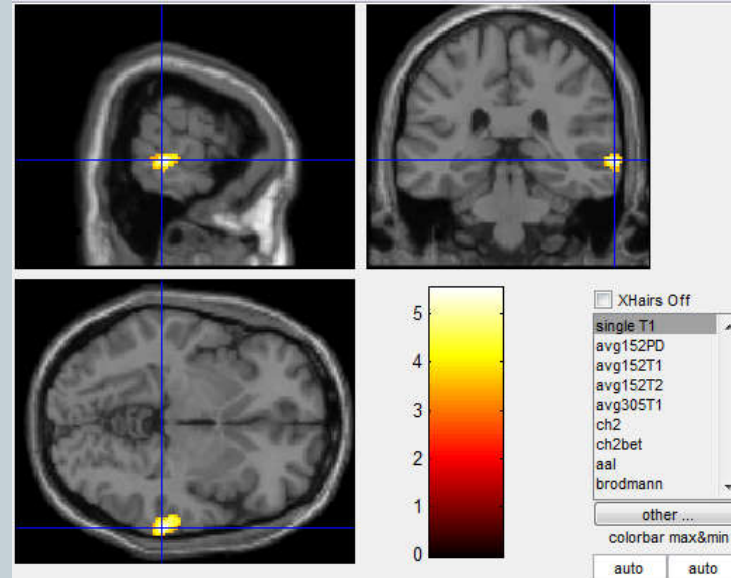


Significant group differences between healthy controls (left) and SAD patients (right). Most importantly, the negative feedback loop between amygdala and OFC, found in HC, is dysfunctional in SAD (also see Fig. 5). SAD patients further exhibited decreased effective connectivity from amygdala and OFC to the DLPFC. (Sladky et al. / Cerebral Cortex 25 (2015) 895–903)

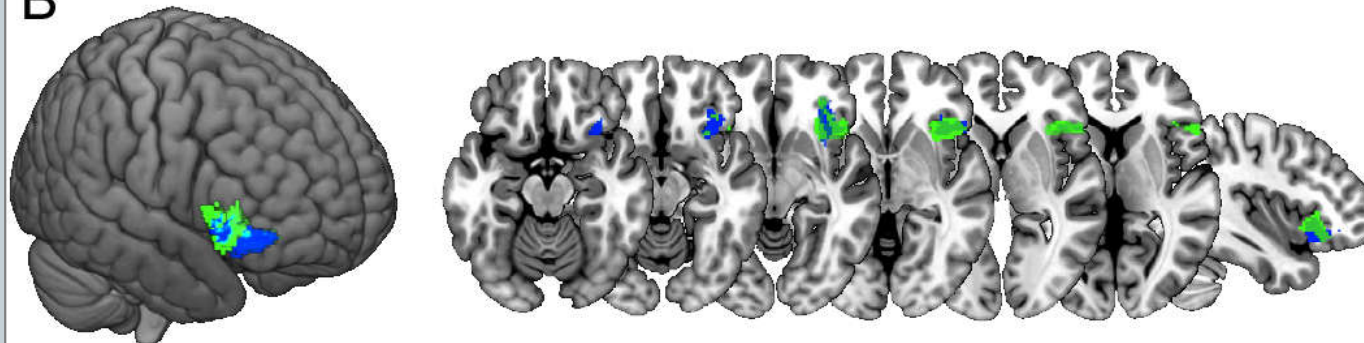
Érzelem feldolgozás zavara szkizofréniában és agyi konnektivitás

Szkizofrén betegek esetén a komplex érzelmek feldolgozását vizsgáltuk. A jobb anterior insula és a jobb VLPFC alulműködését észleltük félelemteli arcok és kevert öröm/félelem arcok bemutatásakor.

- Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az **anterior insula** olyan érzelmfeldolgozási feladatok esetén aktívabb, ahol **nagy a kognitív megterhelés, azaz nehéz a feladat**.
- A **VLPFC** elsődleges feladata az **érzelmi jelentőség (salience) kiemelése** valamint érzelmekhez kapcsolódó **gátló funkciók kivitelezése**.
- A **VLPFC és a temporális kéreg** között **csökkent funkcionális konnektivitást** találtunk komplex érzelmek esetén szkizofrén betegekben



B



Szabó ÁG, Farkas K, Marosi C, Kozák LR, Rudas G, Réthelyi J, Csukly G. Impaired mixed emotion processing in the right ventrolateral prefrontal cortex in schizophrenia: an fMRI study. BMC Psychiatry. 2017 Dec 8;17(1):391.

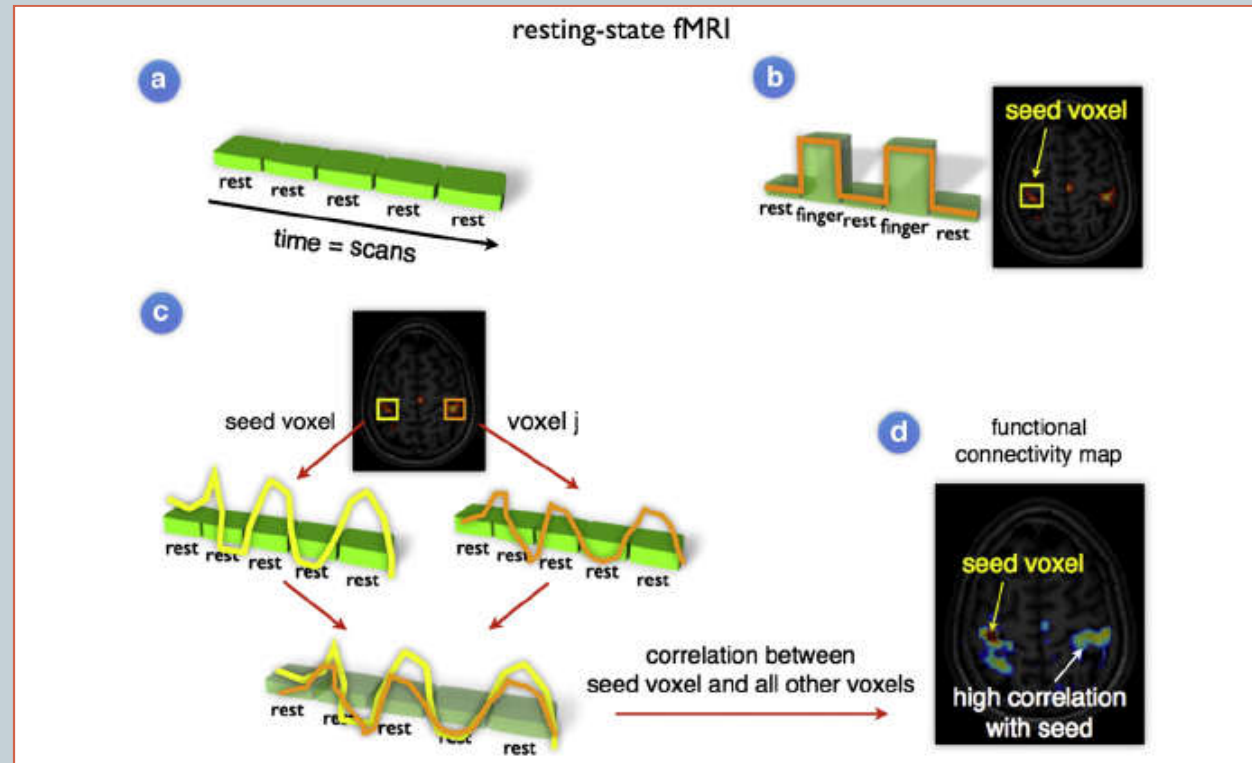
„Nyugalmi” / „Resting-state” fMRI és Funkcionális konnektivitás



„Resting state” fMRI és elemzése



- Agyunk sosem csendes
 - Folyamatos tüzelési minták
 - Folyamatos fluktuáció a BOLD válaszban
 - Resting state hálózatok működésének eredménye
- Jól vizsgálható, mert minimális együttműködést igényel



Default mode network (DMN) / Feladatnegatív



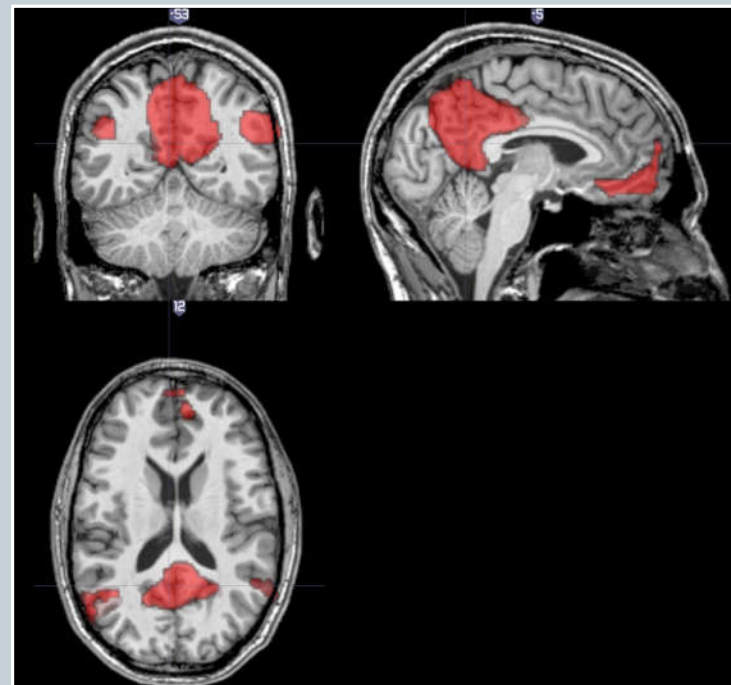
Funkcionális hub-ok: Információfeldolgozás az „Én”-nel kapcsolatban

- *Precuneus* és a *Posterior cingulate cortex (PCC)*
- *Medial prefrontal cortex (mPFC)*
- *Angular gyrus*

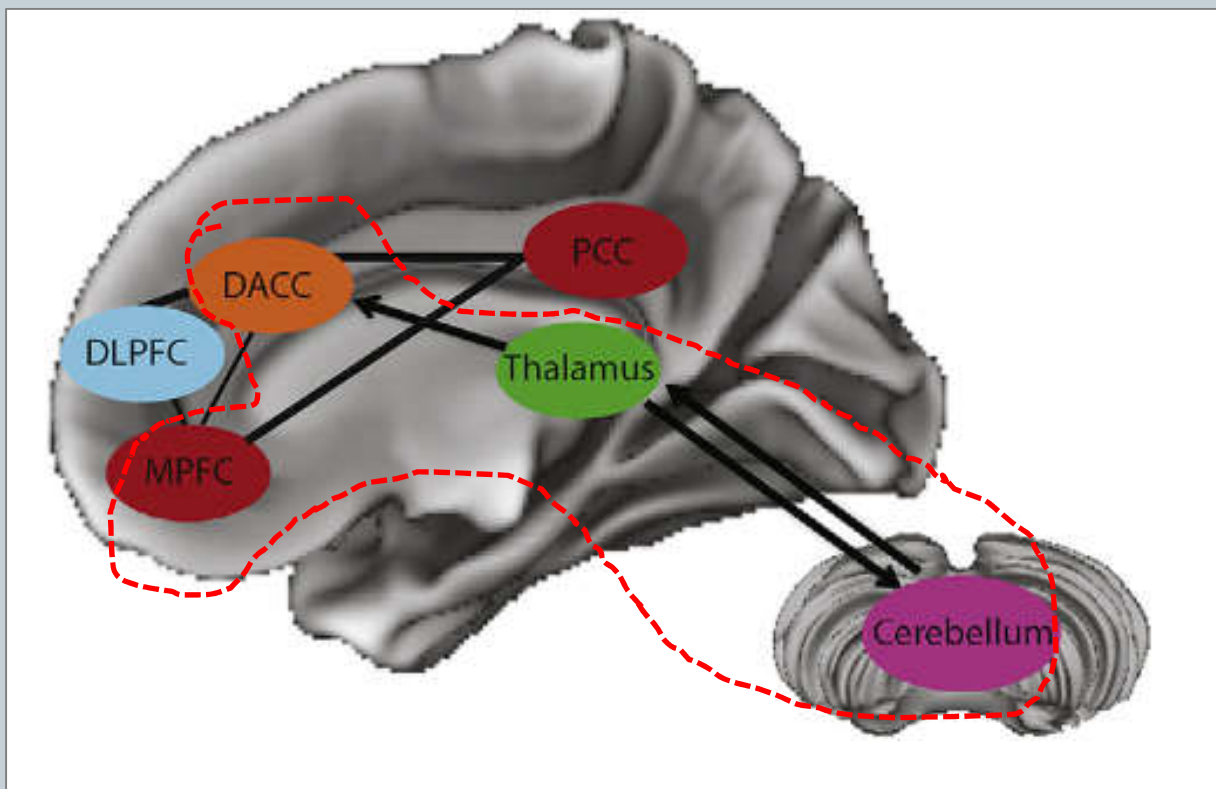
Feladatok:

- Autobiográfiai információk feldolgozása, előhívása
- Mentalizáció és érzelem felismerés: saját és mások kognitív és emocionális állapotainak feldolgozása, elemzése
- Morális gondolkodás: saját és mások cselekedeteinek megítélése, morális elemzése (Mi helyes és mi helytelen?)
- Szociális döntések elemzése, értékelése

Kóros működését számos pszichiátriai betegségben leírták, mint pl. **szkizofrénia, major depresszió, bipoláris betegség, ADHD, stb..**



A „cortico-cerebellar-thalamo-cortical circuit (cctcc)”



Kognitív funkcióbeli eltérések:

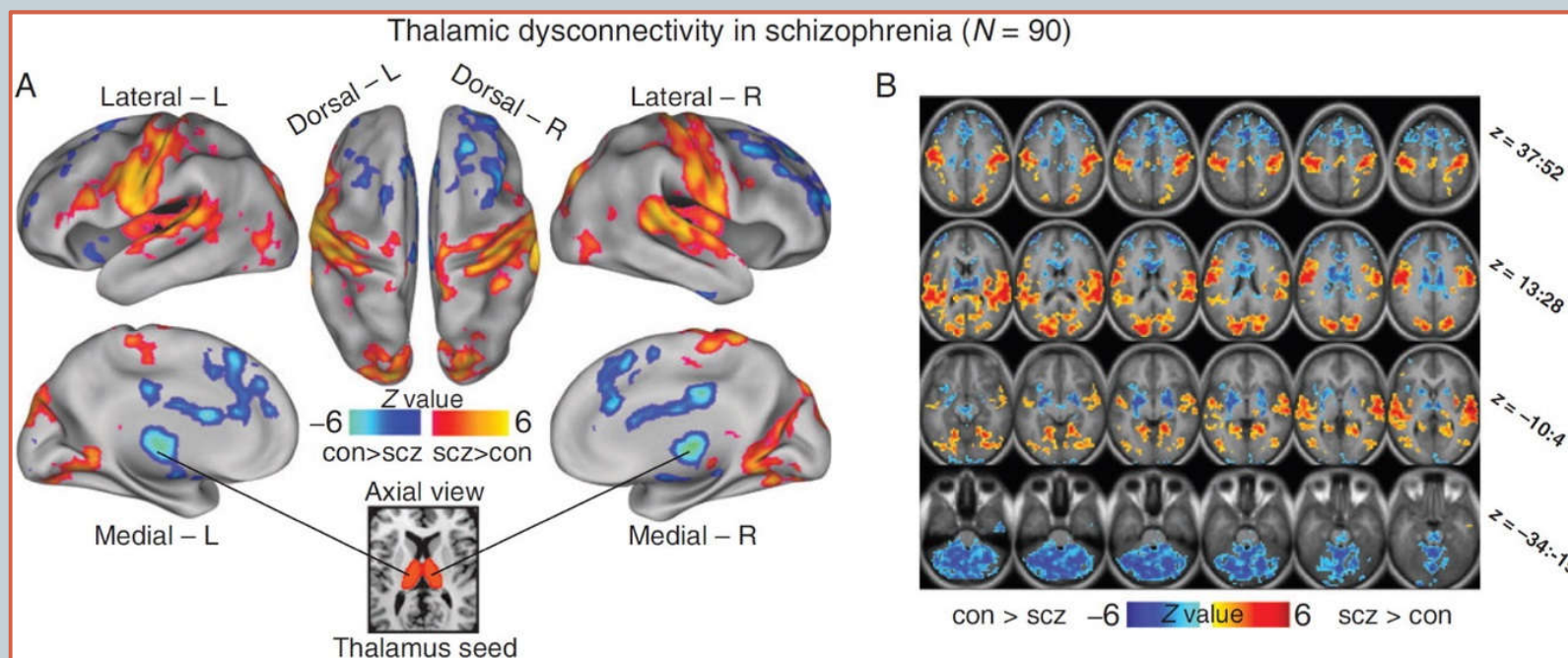
- Figyelem
- Epizódikus memória
- Munkamemória
- Exekutív és gátló funkciók
- Pszichomotoros sebesség
- „Kognitív diszmetria”

Thalamo-kortikális diszkonnectivitás szkizofréniában



Az eddigi legnagyobb funkcionális konnektivitási vizsgálat szkizofréniában:

Összesen 415 beteg, 405 kontroll Kínából, Taiwan-ról, USA-ból és Nagy Britanniából



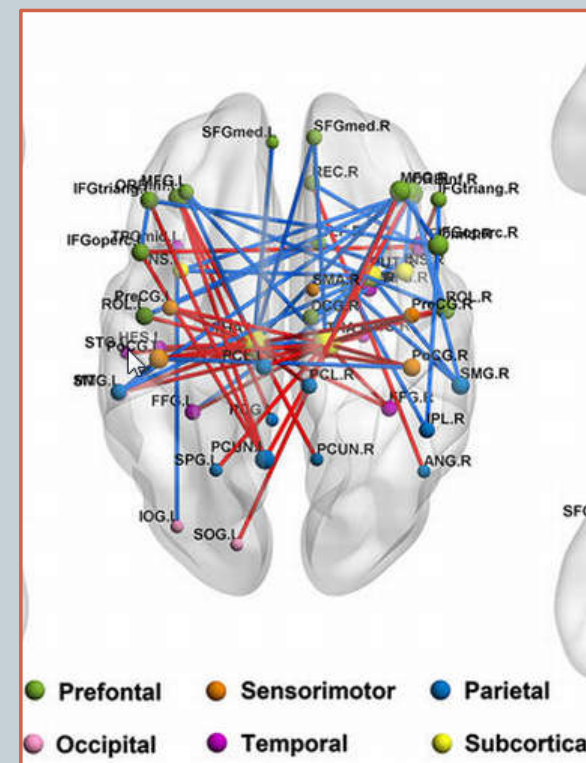
Giraldo-Chica M, Woodward ND. Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Aug 13.

Cheng W, Palaniyappan L, Li M, Kendrick KM, Zhang J, Luo Q, Liu Z, Yu R, Deng W, Wang Q, Ma X, Guo W, Francis S, Liddle P, Mayer AR, Schumann G, Li T, Feng J. Voxel-based, brain-wide association study of aberrant functional connectivity in schizophrenia implicates thalamocortical circuitry. *NPJ Schizophr*. 2015 May 6;1:15016.

Thalamo-kortikális diszkonnectivitás és pszichopatológia



- Thalamus „relay” / átkapcsoló funkciója a felszálló pályák és a kéreg között, illetve vélhetően a különböző hálózatok között is
- A thalamo-frontális és thalamo-sensorimotor konnektivitás eltéréseit találták, melyek jól korreláltak bizonyos tüneti dimenziókkal
 - Csökkent funkcionális konnektivitás a thalamus és a superior frontális gyrus között, mely jól korrelált a **PANSS delúzió pontszámával**.
 - Megnövekedett funkcionális konnektivitás a thalamus és a pre- és posztcentrális gyrus között, mely korrelált az **absztrakt gondolkodás zavarával**. Ez utóbbi szerept játszhat egyéb, szkizofréniára jellemző tünetek kialakulásában, mint például a **coenestopathiák**.



Cheng W, Palaniyappan L, Li M, Kendrick KM, Zhang J, Luo Q, Liu Z, Yu R, Deng W, Wang Q, Ma X, Guo W, Francis S, Liddle P, Mayer AR, Schumann G, Li T, Feng J. Voxel-based, brain-wide association study of aberrant functional connectivity in schizophrenia implicates thalamocortical circuitry. NPJ Schizophr. 2015 May 6;1:15016.

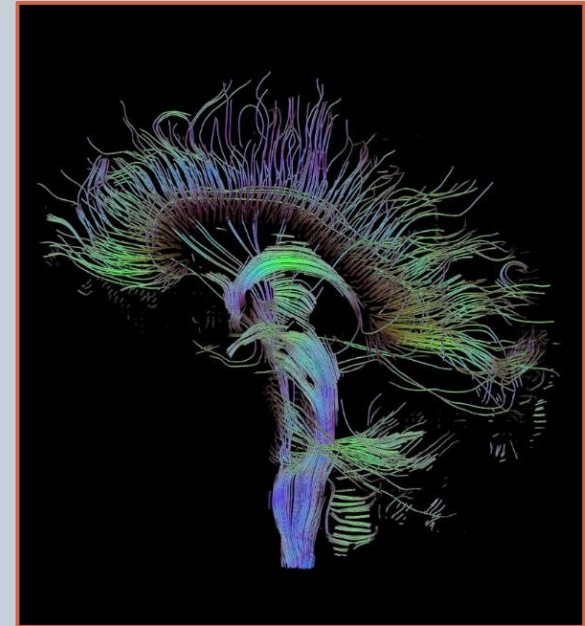
Struktúrális konnektivitás: Diffusion Tensor Imaging (DTI)



Diffúziós tenzor képealkotás



- [Diffusion Tensor Imaging \(DTI\) / diffúziós tenzor képealkotás](#) egy ígéretes eljárás melyet az Alzheimer kór illetve az enyhe kognitív zavar korai felismerésében már hasznosíthatunk, de jó eséllyel más pszichiátriai kórképek diagnózisában is segíthet, mint pl. szkizofrénia.
- [Fractional Anisotropy / frakcionált anizotrópia \(FA\)](#): a vízmolekulák diffúziójának irányítottságát jelöli, lehet izotrópikus, azaz gömbszerű vagy anizotrópikus, azaz hengerszerű. Utóbbi jellemző az idegrostokra, mert ott főleg a rostok mentén tudnak diffundálni a vízmolekulák. Éppen ezért az FA magas a jól szervezett rostok mentén, míg alacsony a CSF-ben vagy dezorganizált rostok mentén.

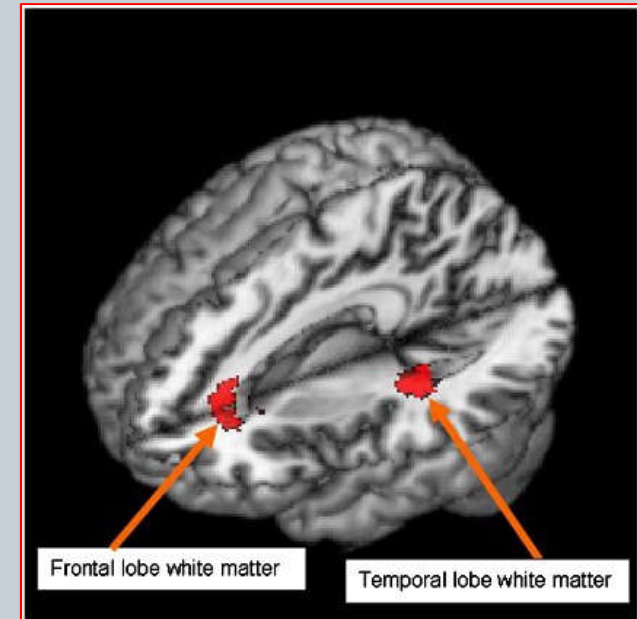


Struktúrális (DTI) konnektivitás eltérései szkizofréniában

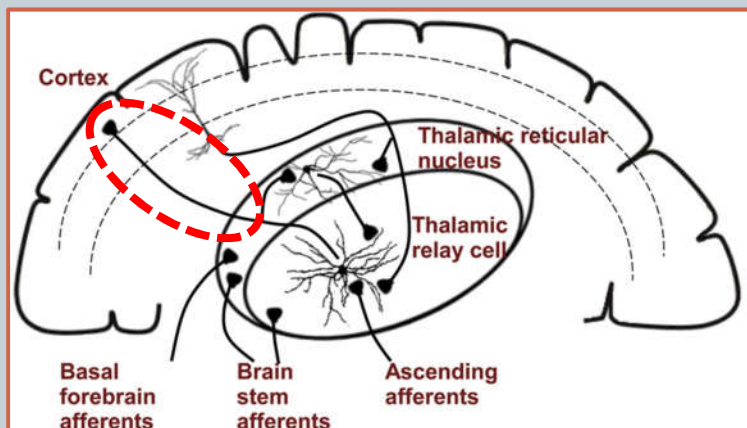


DTI eredmények:

Számos vizsgálat írt le fehérállományi eltéréseket a frontális és temporális régiókban szkizofréniában. Az itt futó idegrost kötegek kötik össze a frontális gyrus-t, a thalamus-t és a cingulate gyrus-t.



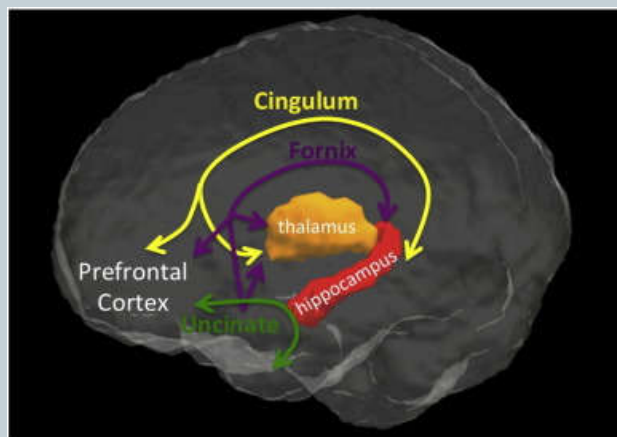
DTI: Strukturális konnektivitásbeli eltérések



A **kapszula interna első részén (anterior limb)**

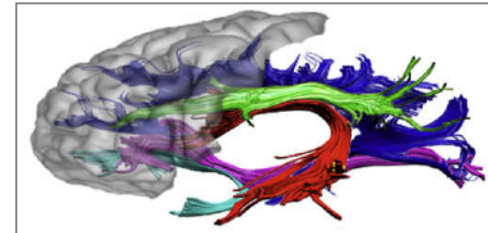
elhelyezkedő thalamocorticalis rostoknál találtuk a legsúlyosabb eltérést DTI mérésekkel ($p < 0.0001$), melyek a thalamus első magjait kötik össze a frontális lebennyel

További szignifikáns eltérések a **fornix stria terminalis-án** ($p = 0.0002$) és a **posterior thalamic radiation-ben** ($p = 0.0009$)

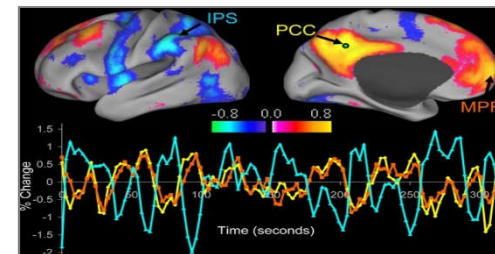


Dynamic Causal Modelling / Effektív konnektivitás

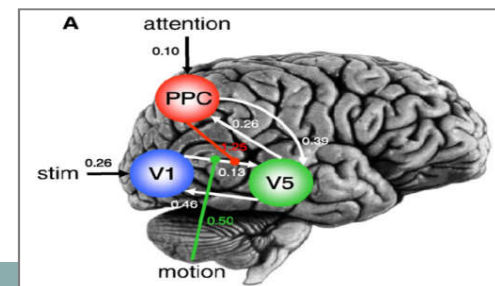
Structural
connectivity



Functional
connectivity



Effective
connectivity



DCM Motivation



Miért van szükség egy „új” megközelítésre, a DCM-re?

- Szeretnénk többet tudni a kognitív folyamatokról az egyes idegsejtcsoportok, központi idegrendszeri struktúrák aktivációjának, közvetlen/közvetett egymásra hatásának szintjén
- A jelenleg használt képalkotók nem adnak információt ebben a mélységben, csak közvetett információt: a hemodinamikai / BOLD választ
- Jó lenne, ha kauzalitásról is tudnánk beszélni, azaz az információáramlás irányultságáról

Milyen kérdéseket válaszolhat meg a DCM?



- *A vizsgált agyi régiók milyen funkcionális hálózatot alkotnak?* – Több modellt definiálunk, melyek a **központok közötti kapcsolatokban különböznek** majd Bayes féle statisztikával (bayesian model selection /BMS/) vizsgálható, hogy melyik modell írja le a legnagyobb valószínűséggel a mért aktivitás adatokat.
- *A külső behatás (inger) mely kapcsolatokat/régiókat befolyásolja?* –Az előbbihez hasonló a megoldás, csak itt a definiált modellek abban térnek el, hogy a külső modulációt mely kapcsolatokra „tesszük”, azaz mit feltételezünk, az **adott külső inger mely kapcsolatot/régiókat fogja befolyásolni**. Így vizsgálhatóak pl. gyógyszer vagy egyéb experimentális hatások is.
- *A fenti kapcsoltsági paraméterek hogyan térnek el két vizsgálati csoport között? (pl. szkizofrén páciensek és egészséges kontroll személyek)?* A **kiszámolt kapcsoltsági paraméterek statisztikai összehasonlításával a csoportok összevethetőek**. Ha pl. két csomópont kapcsoltsági paramétere között statisztikailag szignifikáns módon eltér a két csoport között, akkor állíthatjuk, hogy a egyik csoportban a kapcsoltság gyegült a másikhöz képest. Fontos, hogy ez utóbbi kérdés csak akkor vizsgálható, ha a modell pontosan ugyanaz a két csoportban!

DCM egyenlet / DCM működése leegyszerűsítve

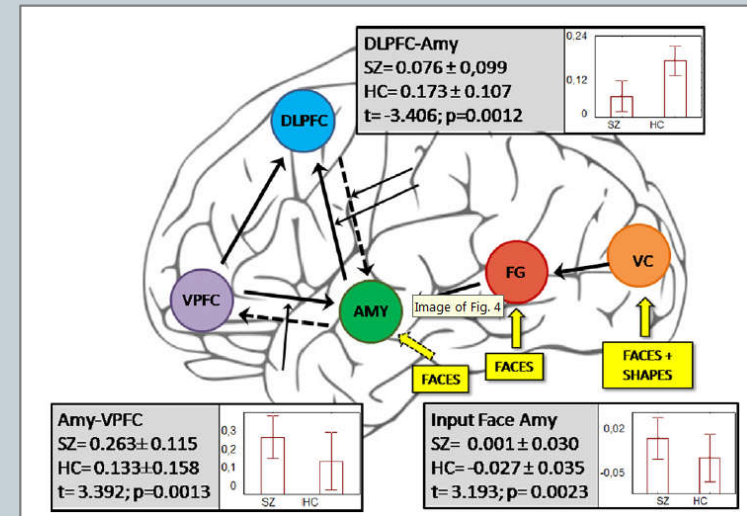


A DCM-be „beledobom” a következőket:

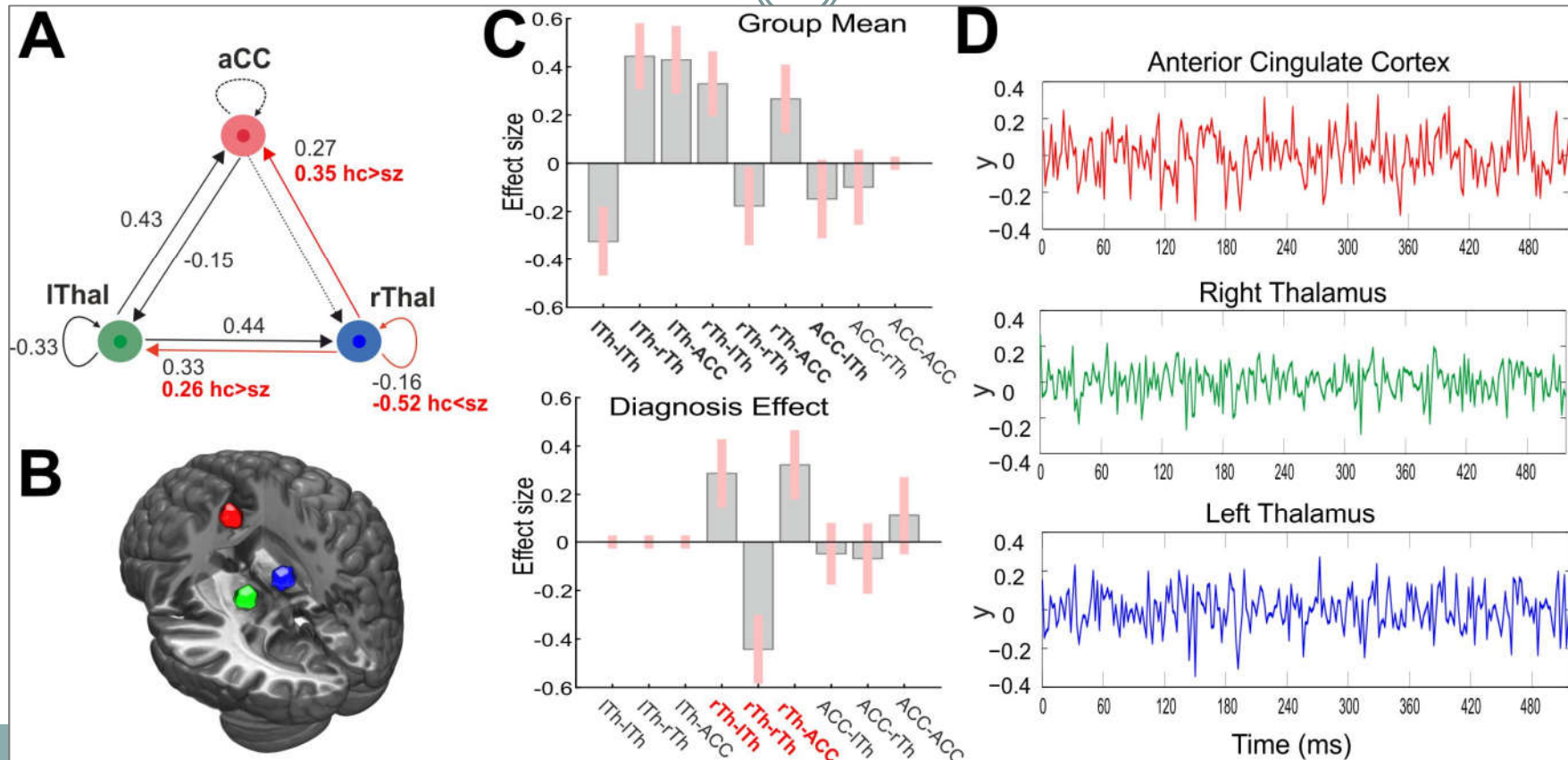
- 1.) a modelleket, azaz a csomópontokat és azok összeköttetéseit
 - 2.) a kísérletet, milyen ingereket adtam és mikor
 - 3.) a mért adatokat: BOLD válaszokat
- A DCM kiszámolja a lehetséges (elméleti) BOLD válaszokat 1.) és 2.) alapján (forward modelling) és összehasonlítja 3.)-mal, majd megmondja, hogy melyik modell generálhatta az adatokat a legvalószínűbben figyelembe véve a modell illeszkedést és a modell komplexitást is
 - A győztes modellből kiszedhetőek a konkrét kapcsoltsági értékek (A, B és C), melyek alapján a vizsgálati csoportok összehasonlíthatóak.

$$\dot{z} = \left(A + \sum_{j=1}^m u_j B^{(j)} \right) z + Cu$$

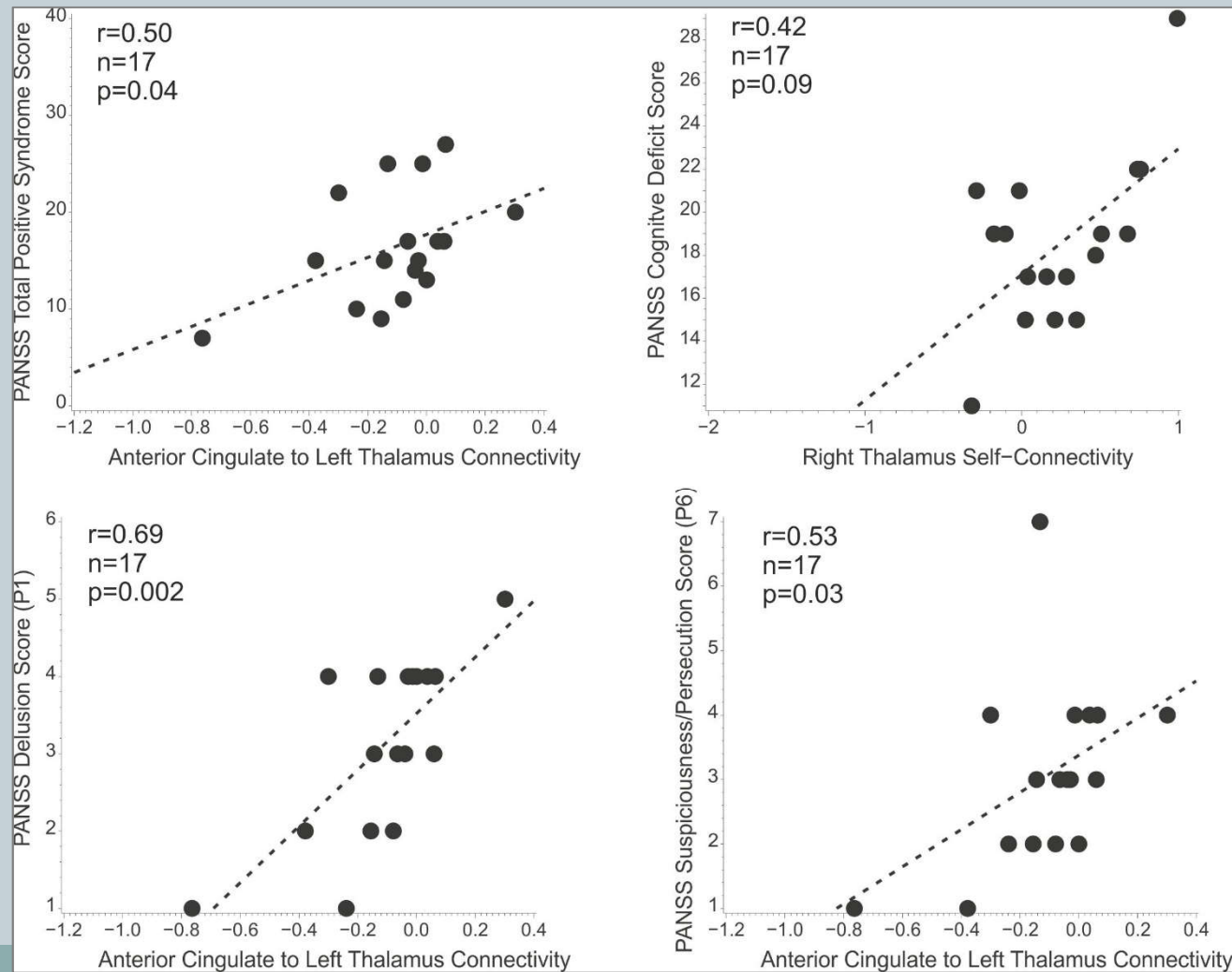
- \dot{z} : változás egy adott csomópont aktivációjában
- A : konnektivitási mátrix (experimentális beavatkozások nélkül)
- B : a konnektivitás változása külső (experimentális) behatásra
- z : csomóponti aktivitás
- C : külső inger hatása a neuronális aktivitásra a csomópontokon
- u : külső (experimentális) behatás (inger)



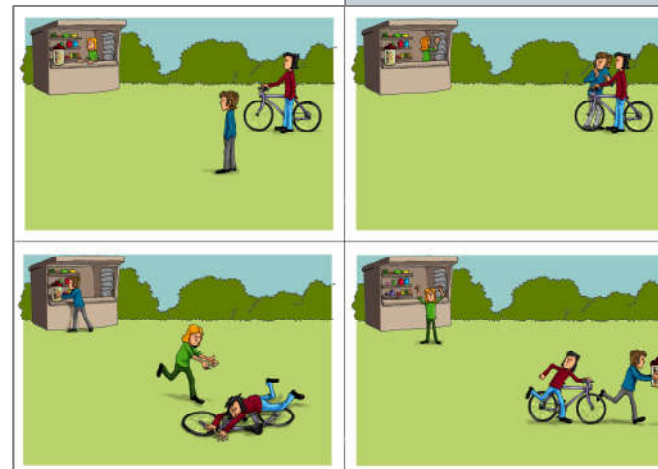
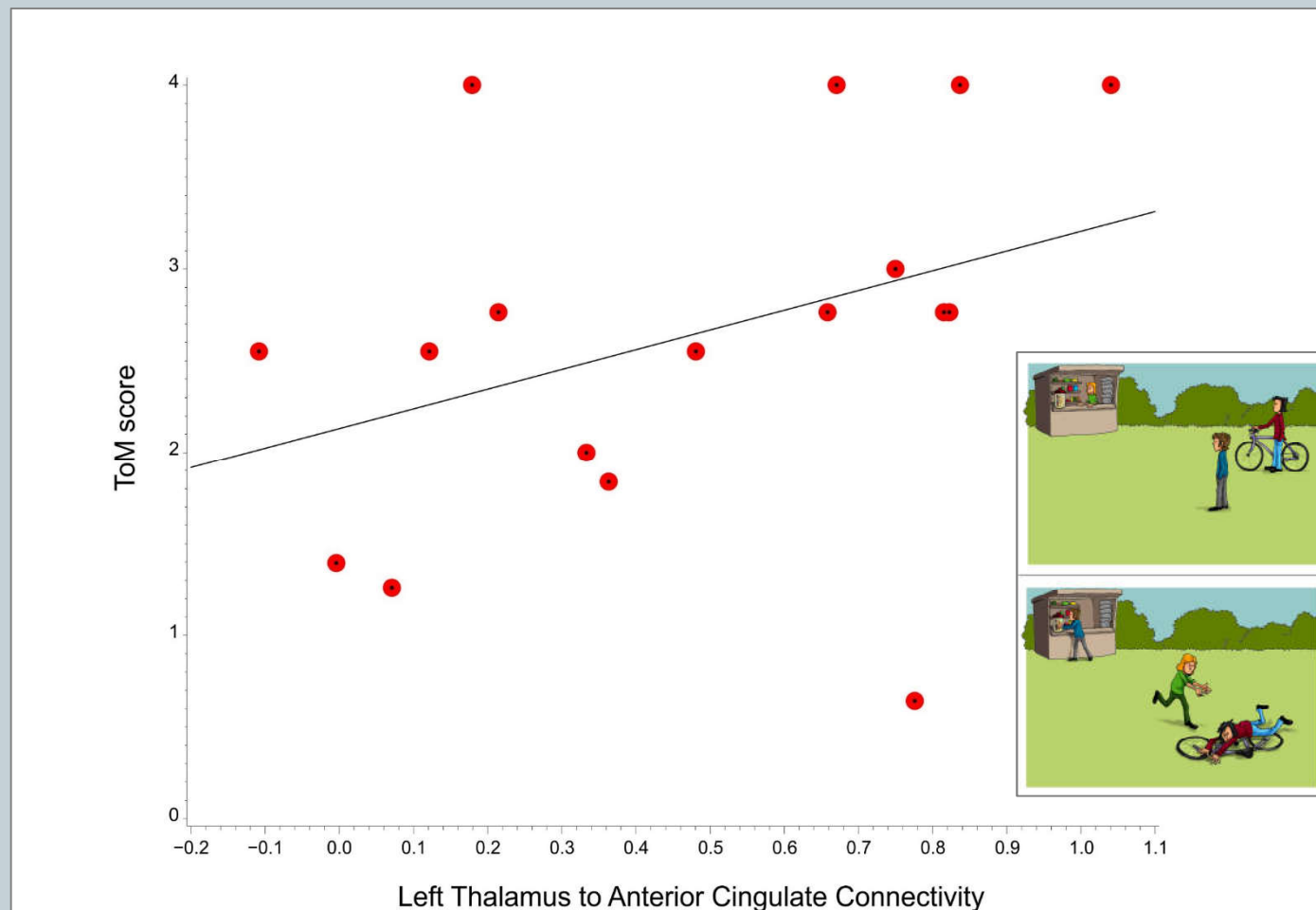
Funkcionális (effektív) konnektivitás szkizofréniában: saját vizsgálat



Frontalis-thalamikus hálózat és pszichotikus tünetek szkizofréniában



Frontalis-thalamikus hálózat és mentalizáció szkizofréniában



Összefoglalás



- Szkizofréniában **funkcionális képalkotókkal kimutatható működésbeli és DTI-vel kimutatható konnektivitásbeli eltérések** mutathatóak ki
- Pszichózis / szkizofrénia az **agyi hálózatok betegségének** is tekinthető: **feladat-negatív és feladat-pozitív rendszerek alternáló működésének valamint a kortiko(fronto)-thalamikus, fronto-limbikus rendszerek működésének sérülése**
- Bízhatunk benne, hogy a közeli jövőben ezek az eredmények kihatással lesznek a klinikai gyakorlatra is, **meg fognak változni a mostani klasszifikációs rendszerek** (DSM V már így is sok kritikát kapott!), az új rendszerek már a funkcionális képalkotók, a molekuláris pszichiátria és a genetikai vizsgálatok eredményeiként meghatározott endofenotípusokon fognak alapulni, a jövő gyógyszerei pedig már ezeket fogják célozni.

Köszönöm a figyelmet!

