

Válasz Faludi Gábor bírálói véleményére

Hálasan köszönöm Faludi Gábor Professzor Úrnak bírálói véleményét, kérdéseit és kritikai megjegyzéseit. Az alábbiakban válaszolok:

Hiányát érzem a tanulmány elején elhelyezett rövid "Bevezetés"-nek, melyben a szerző összefoglalja munkája tárgyát képező vizsgálatokat és azokat valamilyen egységes konceptuális keretbe próbálja elhelyezni. Jelen formában a munka „in medias res” kezdődik és csak a 26. oldalon van pár sor „Bevezetés-szerűség”. Később a fejezetek elején van "Bevezetés", bár ezek elnevezése két fejezetben is "Háttér és célkitűzések".

Köszönöm Opponens Úr megjegyzését, valóban a dolgozat különböző fejezeteiben ismertetem a vizsgálatokat megalapozó háttérrel és célkitűzéseket, mintegy bevezetésként. Elfogadom Opponens Úr meglátását, hogy a 18 oldalas általános bevezető fejezet után a célkitűzések megfogalmazása előtt szerencsés lett volna a saját vizsgálataimhoz is egy bevezetést illeszteni.

A szkizofrénia élettartam-prevalenciáját (pontosabban "lifetime morbid risk"-jét) újabban 1% alattinak (kb. 0.7%-nak) adják meg (a szerző 1%-t említ).

Köszönöm a pontosítást. A szkizofréniára vonatkozó epidemiológiai vizsgálatok kapcsán utalnék egy 2018-ban publikált incidenciára vizsgálatra, amely 6 országban 17 vizsgálati helyszínen történt 2774 beteg azonosításával (Jongsma és mtsai,2018). A vizsgálat eredménye szerint közel 8-szoros különbség is észlelhető volt egy-egy vizsgálati helyszín között, így ez a különbség rajzolódott ki a spanyol Santiago (6/100 000 személy) és a francia főváros, Párizs (46,1/100 000 személy) között, s markáns eredmény volt, hogy a dél-európai országokban az első epizódos pszichózisok incidenciája jelentősen alacsonyabbnak mutatkozott. Faludi Gábor és munkatársai (2011) összefoglaló közleményükben hívják fel a figyelmet arra, hogy nemi különbségek észlelhetők a betegség epidemiológiája és klinikai sajátosságai vonatkozásában, így nőbetegek esetében a betegség később kezdődik, ritkább a szerhasználat, valamint magasabb a pozitív és affektív tünetek és alacsonyabb a negatív tünetek gyakorisága (Faludi és mtsai,2011).

A prodrómában (DSM-5 "C" kritériuma szerint) attenuált formában bármely "A" tünet jelen lehet (pl. az egyértelműen "pozitív" tünet téveszmék és hallucinációk előállapottai, mint a "furcsa hiedelmek" és a " szokatlan perceptuális élmények"), ezért azt állítani, hogy ezen időszakban csak negatív és kognitív tünetek lehetnek jelen, nem helytálló.

Kétségtelen, hogy prodromális tünettann keretében attenuált formában a pozitív tünettann idéző jelenségek is megjelenhetnek, köszönöm Faludi Professzor Úr ezzel kapcsolatos megjegyzését, kiegészítését. Az attenuált pszichózis szindróma fenomenológiájának és neurobiológiai vonatkozásainak feltárása a szkizofrénia kutatás utolsó 15-20 évének fontos területét képezi (Tényi,2003). Egy 2502 beteg adatait elemző meta-analízis szerint, a prodromális tünettannal azonosított személyek 18%-a esetében jelent meg pszichotikus tünettann 6 hónappal, 22 %-a esetében egy évvel,29 %-a esetében két évvel, míg 36% esetében 3 évvel a keresztmetszeti vizsgálat után (Fusar-Poli és mtsai,2012). A prodromális tünettann korai azonosításának jelentőségét a korai pszichológiai és farmakológiai intervenciók bevezetése és a teljes pszichotikus fenomenológia kibomlásának megakadályozása képezi (Sadock, Sadock, Ruiz, 2015).

A major depresszió (MDD) szövegben szereplő élettartam prevalenciája (16-20%) túlzónak tűnik... A depressziós epizód tüneteinek a "pszichomotilitás meglassultsága"-nak említése jogos, bár tegyük hozzá, hogy a pszichomotoros felgyorsulás ugyancsak DSM tünete a depressziós epizódnak.

Köszönöm Opponens Úr tisztázó és pontosító megjegyzését. Érdemes megemlíteni, hogy a major depresszió prevalenciája a mediterrán országokban és a Távol-Keleten az európai, észak-amerikai és ausztrál adatokhoz képest lényegesen alacsonyabb (Szekeres,Bai-Nagy, Rihmer,2015). A WHO World Mental Health (WMH) Survey Initiative eredményei szerint a major depressziós epizódok élettartam prevalenciája 18 vizsgált ország esetében jelentős különbségeket mutatott, a magas jövedelmű országokban („high income countries”) jóval magasabb értékek adódtak, mint a közepes és alacsony jövedelmű országokban (Kessler, Bromet,2013). Míg ebben a kutatásban Franciaország esetében 21%-os, az Egyesült Államok esetében 19,2%-os, Belgium esetében 14,1%-os, Új-Zéland esetében 17,8%-os élettartam prevalenciát közöltek, addig Mexikó esetében 8%-os, Olaszország esetében 9,9%-os, Spanyolország esetében 10,6%-os prevalencia értékek kerültek publikálásra. Köszönöm a

major depressziós epizód tünettanára vonatkozó kiegészítését, amellyel teljes mértékben egyetértek.

A mentális retardáció...inkább gyűjtőfogalom, mint "kórkép", több száz ismert (genetikai, toxikológiai, traumás stb.) okkal, hozzátevé, hogy az esetek nagy része továbbra is idiopathias, ezért jóval heterogénebb, mint az ugyanitt felsorolt ADHD vagy Tourette-sy.

Teljes mértékben egyetértek Faludi Professzor Úrral a mentális retardáció (BNO-10) – értelmi fejlődés zavara (DSM-5) heterogén szindrómaként való szemléletében, értekezésemben a különböző - intellektuális károsodással járó - betegségek háttérében húzódó idegfejlődési kóreredet jelentőségére kívántam általánosságban felhívni a figyelmet.

A szkizofrén páciensek agyi képalkotással nyert eredményeinek ismertetése során nem találtam utalást arra a leletre, hogy a mediális temporális lebeny volumeneltéréseiben sok vizsgálat oldalisági különbségeket tárt fel (B>J). Továbbá, a szerző kiemelten fontosnak tartja az első epizódos személyek képalkotó vizsgálatát, de ugyanilyen fontosnak tűnik – melyre nem találtam említést – a beteg személyek egészséges hozzátartozóiban végzett vizsgálatok eredményeinek tárgyalása. Azért is indokolt lett volna, mivel a szerzőnek is van szkizofrén páciensek egészséges hozzátartozóiban végzett vizsgálata (ld. az értekezés 5.6. fejezetét). Nem olvasható a volumetriás képalkotó vizsgálatok eredményeinek diszkussziójánál az a - még vitatott - vélemény, hogy talán maga az antipszichotikus kezelés is hozzájárulhat bizonyos agyterületek volumenének változásához.

Köszönöm Opponens Úr fontos kiegészítéseit, amelyekkel teljes mértékben egyetértek. Szkizofréniaiban a kutatások során észlelt eltérések, amelyek az anatómiai és funkcionális agyi aszimmetria patológiájára vonatkoznak, a betegség kurrens modelljeinek egy fontos vonatkozását jelentik (Oertel-Knöchel, Linden, 2011). Crow és munkatársai vetették fel, hogy a szkizofrénia a normál agyi lateralizáció zavarának következménye, amely eltérés háttérében genetikai okok húzódnak (Crow és mtsai, 1989). A temporalis régiók volumene és aszimmetriája vonatkozásában talált eltérések klinikai relevanciával bírnak a hallucinációk, a gondolkodás- és beszédzavarok, valamint egyéb pozitív tünetek kialakulása szempontjából (Friston, 1998, Kéri, Janka, 2003). Ahogy a lateralizáció kapcsán könyvfejezetükben Kéri és Janka szellemesen rákérdéznek: a szkizofrénia „az ár, amelyet a nyelv kialakulásáért fizetünk?” (Kéri, Janka, 2003, 730.pp.). A pszichózisok kontinuum hipotézise szempontjából

izgalmas fejlemény, hogy cerebrális aszimmetria eltéréseiről beszámolók jelentek bipoláris depresszióban szenvedő betegek vizsgálata kapcsán is (Bruder és mtsai,1992).

A szkizofrén betegek tünetmentes hozzátartozói körében észlelhető agyi strukturális és funkcionális eltérések fontos potenciális endofenotipikus markerei a kórképnek, így kiemelhető, hogy az agyi összvolumen és a hippocampus volumenek vonatkozásában is kisebb méretekről történtek közlések (MacDonald,Schulz,2009), míg Moran és munkatársai (2013) áttekintő tanulmánya szerint az agyvolumen redukció fokozott genetikai rizikó esetén (diszkordáns ikertestvér) progresszivitást is mutat. További kutatások szükségességére figyelmeztet azonban egy voxel-alapú morfometriás vizsgálat, amely nem talált különbséget a hozzátartozók és az egészséges kontroll személyek szürkeállomány volumenei között (der Velde és mtsai,2015).

Köszönöm a kérdést, amely azon többek által megfogalmazott kétségekre utal (áttekintik Goff és mtsai,2017, Herold, Szekeres, Bitter,2017), hogy a hosszútávú antipszichotikus kezelés mennyiben járulhat hozzá az agyvolumen csökkenéséhez és a dopamin receptorok szenzitizációjához. Mind a Professzor Úr által idézett áttekintés, mind egy hazai szerzők által nemrég írt munka úgy foglal állást, hogy a folyamatos fenntartó antipszichotikus kezelés szignifikánsan csökkenti a relapszusok rizikóját szkizofréniában. Nem egyértelmű, hogy a különböző észlelt idegrendszeri változások közül melyek társulnak a betegség lefolyásához és melyek hozhatók összefüggésbe az antipszichotikus kezeléssel (Herold, Szekeres, Bitter,2017). Meghatározható az antipszichotikumok hatékony és biztonságos adagja, és kerülni kell a magas antipszichotikus dózisok alkalmazását (Herold, Szekeres, Bitter,2017).

Ide kívánczik az a megjegyzés, hogy az urbanizáció patoplasztikus hatását nemcsak az ezzel járó stressz mediálhatja, hanem a fertőzések nagyobb eséllyel történő akvirálása (pl. nagyobb népsűrűség, több kontaktus), a légszennyezettség, a gyakoribb D vitamin hiány és a kábítószerekhez való könnyebb hozzáférés.

Teljes mértékben egyetértek Opponens Úr kiegészítésével.

33. oldal (MFA szkizofréniában és alkohol-dependenciában): A vizsgálat miért "prospektív", ahogyan szerző azt a "Módszerek" első mondatában említi?

Elnézést kérek az esetlegesen félreérthető megfogalmazásért. A vizsgálat során folyamatosan felvételre kerülő páciensek esetében történt a minor fizikális anomáliák regisztrálása, amely révén a mindennapi klinikai gyakorlat során észlelhető betegpopulációk minél adekvátabb reprezentációjára törekedtünk.

A kontrollok miért alkohol dependens (AD) és miért nem egészséges személyek voltak? Szinte minden major és minor pszichiátriai zavarral társulhat alkohol-dependencia, ezért nem lehetünk bizonyosak, hogy az AD csoport tagjai „tisztán” alkoholbetegek voltak. Ráadásul nem találtam utalást arra, hogy a szerzők bármilyen módon felmérték volna a komorbiditást.

A vizsgálat megtervezése során a kontroll csoport kiválasztása során arra törekedtünk, hogy minél kisebb legyen a valószínűsége annak, hogy a szkizofrénia spektrumhoz tartozó, vagy esetlegesen a későbbiekben szkizofréniaiban megbetegedő személyt beválasszunk a kontroll csoport tagjai közé. Ezért esett munkacsoportunk választása az alkoholfüggőségben szenvedő páciensekre, mint kontroll csoportra. A kontroll alkoholfüggő személyek beválogatása során a komorbid, kettős diagnózisú pácienseket kizártuk a vizsgálatból.

35. oldal: Az eredmények kapcsán felmerül a lehetőség, hogy a nagyszámú összehasonlítás (n=34) statisztikailag indokoltta lenne Bonferroni korrekció alkalmazását. Ebben az esetben cca. 0.0015-ös új szignifikancia határt kapnánk. Hány összehasonlítás maradna ez esetben szignifikáns?

70-71 oldal., 9. és 10. táblázat (Szkizofréniával élő betegek hozzátartozói körében végzett MFA vizsgálatok, eredmények, megbeszélés) A nagyszámú összehasonlítás (Fisher egzakt tesztek) kapcsán ismét felmerül, hogy miért nem végeztek Bonferroni korrekciót ? Nem teljesen világos, hogy csak a 7 régió összehasonlítása történt ? Ha utóbbi sejtés igaz, akkor minimum 57+7 összehasonlítás történt, mely abszolút indokolná a Bonferroni korrekciót.

Köszönöm Opponens Úrnak a Bonferroni korrekció alkalmazására vonatkozó megjegyzéseit, valóban a többszörös összehasonlítás esetén megnőhet az elsőfajú hiba valószínűsége, azonban mi a tesztek eredményét nem szimultán, hanem egymástól függetlenül kívántuk értékelni.

A vizsgálatban végül bent maradt 34 MFA és a 22 kieső MFA összege 56 (közben a szerző azt írja, hogy összesen 57 MFA-t vizsgáltak).

Elnézést kérek a pontatlanságért, az elemzés során az 57-ből 34 minor fizikális anomáliát elemeztünk, míg 23 minor fizikális anomáliát nem vettünk figyelembe a további feldolgozás során.

51.oldal:(Időelőtti centroméra szétválás szkizofréniában)"a gyógyszeres kezelés szempontjából a minta nem volt megfelelően standardizálva" mondat szakmailag nem világos: mit jelent itt a "standardizálva". Nem lenne szerencsésebb a "homogenizálva" kifejezést használni? A talált kromoszóma instabilitást a szerző többek között a "pszichofarmakonok abnormális metabolizmusával" magyarázza korábbi irodalmi adatokra hivatkozva. Azt írja, hogy a 2-es számú beteg gyógyszermentesen is abnormális eredményeket produkált, ami némileg ellentmond a "pszichofarmakonok abnormális metabolizmusának" feltételezett oki szerepéről. Ha felmerült a gyógyszerelés hatása, nem lett volna célszerű első epizódos gyógyszer-naív betegek körében megismételni a vizsgálatot?

Köszönöm Faludi Professzor Úr tisztázó kérdéseit. Ahogy arra az értekezésben is utalok, a vizsgálat limitációját képezte, hogy a bevont betegek különböző hatásmechanizmusú antipszichotikus medikációban részesültek, s ahogy Opponens Úr is utal rá, egy beteg esetében nyílt lehetőség gyógyszermentes állapotban elemezni a kromatid és kromoszóma törések és az időelőtti centroméra szétválás gyakoriságát. A pszichofarmakonok esetleges szerepe mellett, ahogy arra az értekezésben is utalok, a szkizofréniával élő személyek körében észlelhető relatíve gyakoribb kromoszóma instabilitás mögött genetikai tényezők szerepe valószínűsíthető (Smith és mtsai, 2010, Demirhan, Tastemir, 2003, Demirhan és mtsai, 2006).

A vizsgálat hipotézise, miszerint a homicídiumot elkövető violens betegek súlyosabb agyfejlődési rendellenességekkel rendelkeznek nem-violens társaikhoz képest, nem tisztázott, hogy milyen előzetes adatokon alapul. Például a negatív tünetek protektívek az erőszakos cselekedetek szempontjából, míg a negatív tünetes szkizofrénia kórkimenetele jellemzően rosszabb. Ebből a két premissából (feltételezve még, hogy a rosszabb kórkimenet hátterében súlyosabb "agyfejlődési rendellenességek" állhatnak) akár egy a szerzők által feltételezett ellenkező hipotézist is fel lehetne állítani.

Hipotézisünk kialakítása elsősorban a strukturális képalkotó eljárások által feltárt adatok mentén történt, mivel a minor fizikális anomáliák prevalencia adatai indirekt, de robusztus bizonyítékait képezhetik a homicídiumot elkövetett vagy megkísérelt szkizofrén betegek esetében feltételezhető súlyosabb neurodevelopmentális zavarnak. Az elmúlt két évtizedben, a súlyosan erőszakos szkizofrén betegek neurobiológiai jellemzőivel foglalkozó vizsgálatok,

azon belül is leginkább a képalkotó eljárásokon alapuló tanulmányok fontos adatokat szolgáltatottak. Az eddigi kutatások visszatérően gyakoribb frontális és a temporalis lebenybeli abnormalitásokat azonosítottak (Soyka,2011), MRI-vizsgálati eredmények csökkent szürkeállomány-térfogatot mutattak erőszakos viselkedést mutató szkizofrén betegek esetében nem erőszakos páciensekkel összehasonlítva (Puri és mtsai, 2008). További eredmények az erőszakos szkizofrén betegek alcsoportjában: kisebb teljes agy- valamint hippocampus-térfogat (Barkataki és mtsai, 2006), az orbitofrontalis kéreg és az amygdala közötti összeköttetés zavara (Hoptman és mtsai, 2002) és az amygdala strukturális abnormalitása (Wong és mtsai, 1997).

Úgy tűnik továbbá, hogy a betegcsoportokban fontos zavaróváltozókat nem kontrolláltak a szerzők ebben a vizsgálatban, konkrétan a csoportok jellemzése nem megfelelő. Érdemes lett volna egyéb, a violencia szintjét várhatóan jelentősen befolyásoló komorbid állapotok, pl. II-tengely diagnózisok (pl. antiszociális személyiségzavar), alkohol/drog használat, kor, nem! stb. szempontjából illeszteni a vizsgált csoportokat.

Köszönöm Faludi Professzor fontos felvetését. Az értekezésben valóban nem szerepel, de az eredeti – a Psychiatry Research folyóiratban megjelent – közleményben feltüntettük, hogy mind az erőszakos, mind a nem erőszakos szkizofrén csoport, mind a kontroll személyek esetében az antiszociális magatartás, az impulzus kontroll zavar, a személyiségzavarok és minden egyéb neuropszichiátriai betegség kizárásra került (Tényi és mtsai, Psychiatry Research, 2015, 225, 702-705, 2.1 Study subjects című bekezdés a 703-ik oldalon).

Érdekes lett volna tudni, hogy a homicídiumot elkövetett betegek, a delictum elkövetésének idején kezelés alatt álltak-e?

Köszönöm az észrevételt, a vizsgálatba bevont erőszakos magatartást mutató személyek esetében ezt a dimenziót nem vizsgáltuk, mivel ahogy korábbi válaszomban arra már utaltam, elsősorban a háttérben esetlegesen feltételezhető idegfejlődési deficitre igyekeztünk minor fizikális anomália tanulmányunkkal -a szakirodalomban elsőként – adatokat nyerni. Egyetérték Opponens Úrral abban, hogy egy későbbi tanulmányban az adherencia, a minor fizikális anomáliák és az erőszakos magatartás összefüggéseit érdemes lenne vizsgálat tárgyává tenni.

94. oldal (Szürkeállomány csökkenés és mentalizációs deficit szkizofrénia korai fázisában: voxel alapú morfometriás vizsgálat): Nem egészen érthető a konklúzió, miszerint a szkizofrénia korai szakaszában a mentalizációs deficit hátterében volumeneltérések állnak, melyből a korai felismerés és a kezelés fontossága következik. Az első állítással kapcsán erős kétség merül fel, hogy az adott vizsgálati elrendezés egyáltalán alkalmas volna kauzális összefüggések megállapítására (egy "x áll y hátterében" típusú megfogalmazás deklarálása). Úgy tűnik inkább, hogy az alkalmazott keresztmetszeti vizsgálati elrendezés inkább két jelenség együtt járására, de nem a köztük lévő ok-okozati összefüggésre mutathat csak rá. A második, a korai felismeréssel és kezeléssel kapcsolatos, állítást szintén nem látom a vizsgálati elrendezés mellett bizonyíthatónak. Úgy lehetett volna vizsgálni, hogy egy kezelt és nem kezelt csoportot több alkalommal vizsgálunk meg MRI-vel, illetve a „faux pas „ tesztel; ha a kezelt csoportban a volumenváltozások és a mentalizációs deficit nem változik vagy javul, míg a nem-kezelt csoportban mindkettő romlik, az bizonyíthatná a korai felismerés és kezelésbevétel jogosultságát, sőt a két vizsgált változó egyirányú változása akár még a köztük feltételezett ok-okozati kapcsolatot is, bizonyos mértékig alátámaszthatná.

Köszönöm Faludi Professzor Úr kommentárját. Ebben a vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a mentalizációs/tudatelméleti deficit és korai fázisú betegek strukturális agypatológiai eltéréseinek összefüggéseit. Hipotézisünk szerint, ezen strukturális változások, amennyiben olyan régiókat (prefrontális és temporalis kéreg) is érintenek, amelyek a szociális kognícióért is felelősek, szerepet játszhatnak a mentalizációs teljesítmény rosszabbodásában. Ezt támogatja indirekt módon, hogy Mazza és munkatársai (2006) egy vizsgálatban jobb oldali medialis prefrontális léziót mutató agysérültek esetében szkizofrén betegekhez hasonló mentalizációs deficitet találtak, míg Shamay-Tsoory és mtsai (2007) a ventromedialis prefrontális cortex léziója esetén számoltak be szkizofréniával élő személyek esetében észlelhető mentalizációs deficitről. Ide kapcsolódó adat az is, hogy a prefrontális területek (különösen az orbitofrontális és a medialis rész) patológiája több vizsgálatban is összefüggést mutatott a szociális kognitív működésekkel szkizofréniában (Yamada és mtsai, 2007, Russel és mtsai, 2000), míg több vizsgálat is igazolta temporális területek deaktivációját kognitív feladatok során szkizofréniában (Ragland és mtsai, 2006, Walter és mtsai, 2007).

98. oldal és 107 oldal: "Kruskal-Wallis one-way analysis of variance" kifejezés pontosításra szorul. Egyrészt a szerzői néven kívül mindkét másik elemnek van magyar megfelelője ("egyutas", illetve "variancia analízis"). Másrészt a Kruskal-Wallis próba, amennyire tudom, nem egyfajta ANOVA, hanem annak a nonparametrikus párja (<http://semmelweis.hu/dei/files/2013/11/biostatisztika1.pdf> , 103. oldal). Ha a feltételek (ti. az ANOVA feltételei) nem teljesülnek, akkor a megfelelő nemparaméteres statisztikát kell választani (Kruskal-Wallis teszt).

Köszönöm, hogy Opponens Úr figyelmeztet arra, hogy a Kruskal-Wallis teszt esetében bennmaradt az angol elnevezés, ezért elnézést kérek, megadható lett volna a magyar fordítás. Valóban a Kruskal-Wallis próba nem egyfajta ANOVA, hanem annak nem-paraméteres megfelelője, bár a szakirodalom a rangszámokon végzett egyutas ANOVA-ként is említi (Corder,Foreman,2009).

136. oldal (Ritka pszichiátriai tünetek.....szkizofrén pszichózisokban):"A szelf klonális pluralizációja" jelenség kapcsán némi fenomenológiai rokonság mutatkozik a multiplex személyiséggel (disszociatív identitás-zavar), főleg annak azzal a formájával, amikor nem szukcesszív módon jelennek meg, hanem szimultán vannak jelen a "személyiségek?" Mik a jelentősebb eltérések a két pszichopatológiai/nozológiai entitás között?

Köszönöm Faludi Professzor Úr értékes megjegyzését, valóban van analógia a két jelenség között. Azonban míg a klonális pluralizáció téveszme, amely így a gondolkodás körülírt tartalmi zavaraként jelenik meg, s így a „többszörös létezésről a páciens mintegy referál”, addig a disszociatív identitás-zavar esetében a párhuzamosan létező szelf-állapotokról, identitásokról rendszerint a betegnek nincs tudomása. Ahogy értekezésemben részletesen bemutatom, Murai és munkatársai (1998), majd munkacsoportunk is (Vörös és mtsai,2003,Tényi,2009) a klonális pluralizáció koncepcióját, az Arnold Pick (1903) által leírt klasszikus reduplikatív paramnézia jelenségére alapozta, mely hagyományosan organikus agyi betegségek során kialakuló, főleg helyekre vonatkozó reduplikatív kóros azonosítást jelent (Murai és mtsai,1998).

153. oldal: Couvade szindrómánál említést érdemelne, hogy a jelenség háttérében sokan konverziós mechanizmusokat feltételeznek.

Nagyon köszönöm Opponens Úr megjegyzését, amellyel teljes mértékben egyetérték, a leggyakrabban szomatoform tünettán formájában manifesztálódó couvade szindróma esetében neurotikus elhárítások, így a konverzió és introjektív-identifikációs mechanizmusok játszanak szerepet (Enoch, Ball,2001).

A ritka kórképek együttes jelenlétét közlő tanulmányok (folie communiquée és folie simultanée; terhességi téveszme és megfertőzöttségi téveszme férfiben; stb) kapcsán adódik a kérdés, hogy vajon önálló szindrómákról lehet-e szó, vagy inkább izolált pszichopatológiai jelenségek koincidenciájának végeredményeként létrejövő pszichopatológiai "ötvözetekről"? Esetleg arról van-e szó, hogy a téveszmék nem szisztematizáltak, hanem gyorsan fluktuálnak, így közel

egyidejűleg többféle tematika van jelen és akkor idővel egyre nagyobb számú kombinációja jöhet létre az egyidejűleg jelentkező tematikáknak?

Köszönöm a tisztázó kérdést. Betegeink pszichopatológiai tüneteinek részletes megismerése, a téveszmék tartalmának, a tünetek társulásainak feltárása segítséget nyújthat a páciensek pszichotikus „világképének” a megértésében, a különösen nehezen kialakítható, de az adherenciát jelentős mértékben befolyásoló páciens-orvos viszony kialakításában. A különböző ritka tünetek társulása esetén - ahogy az az értekezésemben és a ritka jelenségekkel foglalkozó könyvemben bemutatott betegek esetében is látható – felfogásom szerint nem önálló szindrómákról, hanem tünetek koegzisztálásáról beszélhetünk.

169.-176. oldal; 8.2. vizsgálat (MFA-k bipoláris I-es és bipoláris II-es zavarban): A betegség kezdet mindkét csoportban kissé későinek tűnik (BP-I: 32é, BP-II: 37é); az irodalmi adatok szerint a BP-I általában a 20-as életevek közepén, a BP-II pedig 30 éves kor körül indul. A vizsgálat nem említi limitációként, hogy a kezdetben BP-II diagnózisú betegek egy nem elhanyagolható részénél (5-25%) később mániás epizód alakul ki, így a végleges diagnózisuk BP-I lesz. Ez természetesen inherens limitációja minden olyan vizsgálatnak, melyben BP-I és BP-II diagnózisú betegek összehasonlítása történik meg.

Nagyon köszönöm Faludi Professzor Úr kiegészítését. Az értekezésemben nem szerepel, de a vizsgálatot bemutató - a Psychiatry Research folyóiratban közlésre került – eredeti közleményben (Berecz és mtsai, Psychiatry Research, 249:120-124, 4.1 Limitations, 123. oldal) az Opponens Úr által is felvetett limitáció megjelölésre került, miszerint a bipoláris-II diagnózisú betegek átlag 15 %-a esetében mániás fázis jelentkezik a későbbiekben, s így a diagnózisuk bipoláris-I-es zavarra módosul.

179. oldal; 8.3. vizsgálat (Vizeletszteroid profilok unipoláris rekurrens major depresszióban): A páciensek a leírás szerint rekurrens unipoláris depresszióban szenvedtek. Máshol azt írja a szerző, hogy minimum egy epizódjuk volt a pácienseknek korábban; ez esetben azok diagnózisa, akiknek minimum 1 epizódja volt korábban, csak akkor nevezhető rekurrens depressziónak, ha egy kurrens, ezek szerint a 2. epizódjuk zajlott a vizsgálat idején. Szakmai szempontból érdekes, hogy ezek a páciensek ugyanakkor minimum 7 napja gyógyszermentesek voltak. Ráadásul a beválasztási kritérium alapján (BDI pontszám) alapján a pácienseknek a beválasztás időpontjában közepes vagy súlyosabb kurrens depressziós epizódja zajlott. Esetleg pszichoterápiában részesültek, vagy egyéb oka volt a gyógyszermentességüknek?

Köszönöm Professzor Úr tisztázó kérdését, valóban a bevont betegeknek minimum 1 korábbi epizódja már volt, azon betegeket viszont, akiknek a vizsgálat során észlelt depressziós epizódjuk már a negyedik volt kizártuk a tanulmányból. A betegek szoros ambuláns kontroll alatt álltak, szupportív pszichoterápiában részesültek, a vizeletszteroid profilokra irányuló mérést követően – a tünettan súlyosságára tekintettel - farmakoterápiás kezelést is bevezettünk.

A mentalizációs, nyelvpragmatikai vizsgálatok leírásában nem olvasható a betegminta részletező gyógyszeres kezelése: a jelölt pl. a kontextus fázisban az „alapértelmezett üzemmódú hálózat „(DMN) deaktivációjának elmaradását a szkizofrén páciensekben a mentalizációs deficitet jelöli meg okozatként, azonban a Megbeszélés részben nem diszkutálja a jelenség antipszichotikus kezeléssel lehetséges összefüggéseit. Ez a gyakorlat minden fejezetre jellemző, mely gyógyszeres kezelésben részesülő betegpopulációt vizsgál.

Köszönöm a szociális kognícióra irányuló vizsgálatok esetében, az antipszichotikus medikációnak mint limitációnak a felvetését. Mo és mtsai (2008) vizsgálatukban nem találtak szignifikáns összefüggést az antipszichotikus dózis és szkizofrén betegek irónia és metafora értelmezési teljesítménye között, hasonló eredményre jutottak meta-analízisükben Bora és munkatársai (2009) is. Bár ahogy azt – a Brain and Language folyóiratban megjelent – közleményünkben (Varga és mtsai,2013) is hangsúlyozzuk, a betegek esetében alkalmazott különböző hatásmechanizmusú antipszichotikus medikáció vizsgálatunk limitációját képezi, azonban a farmakoterápia valószínűleg nem magyarázza a szociális kogníció területén talált deficiteket, mivel a szociális kogníció (érzelem felismerés) zavarát írták le gyógyszermentes szkizofréniával élő személyek esetében is (Behere és mtsai,2009). Egy 2016-ban publikált, a szociális kogníciót „ultra-high risk” személyek között vizsgáló tanulmány megadta az antipszichotikumok vonatkozásában gyógyszermentes személyek arányát (51%), azonban a szociális kogníció vonatkozásában talált deficitet nem elemzik a szerzők a gyógyszermentes és az antipszichotikus medikációban részesülő két alcsoport vonatkozásában (Glenthøj és mtsai,2016). Szintén érdekes adat, hogy egy 15 dolgozatot elemző áttekintő tanulmány szerint, a szociális kognitív deficit antipszichotikus medikáció által történő esetleges korrekciójával kapcsolatosan egyelőre nincsenek ígéretes eredmények (Kucharska-Pietura, Mortimer,2013).

A minor fizikális anomáliák vizsgálata olyan időszakra nyúlik vissza, amikor a pszichiátriai kórképekkel kapcsolatos kutatásokban erősen limitált eszközök álltak rendelkezésre. A kor előre haladásával a molekuláris biológiától a képalkotó eszközökig óriási fejlődésen ment keresztül

a tudomány. Hogy látja a jelölt, a mai tudományos környezetben milyen szerepe, jelentősége van az MFA-nak?

Köszönöm Opponens Úr kérdését. A PubMed adatbázisban a „minor physical anomalies” keresőszóra 1423, a „minor physical anomalies schizophrenia” keresésre 143 találat, míg a „minor physical anomalies child psychiatry” keresésre 47 találat adódik. A minor fizikális anomáliák az idegfejlődés zavarának szenzitív markerei, kutatásuk továbbra is előtérben áll, számos kutatócsoport mutat jelentős aktivitást a területen, mivel ismereteim és véleményem szerint az MFA-k vizsgálata jól egészítheti ki a molekuláris genetikai, proteomikai, képalkotó vagy éppen kognitív neuropszichológiai vizsgálatokat.

Nagyon köszönöm Faludi Gábor Professzor Úr értékes megjegyzéseit és kérdéseit, s tisztelettel kérem a bírálói véleményre adott válaszaim elfogadását.

Pécs, 2018. április 2.

Dr. Tényi Tamás
egyetemi tanár

IRODALOM

Barkataki, I., Kumari, V., Das, M., Taylor, P., Sharma, T. 2006. Volumetric structural brain abnormalities in men with schizophrenia or antisocial personality disorder. Behavioural Brain Research, 169: 239–247.

Behere R.V., Venkatasubramanian G., Arasappa R. 2009. Effect of risperidone on emotion recognition deficits in antipsychotic-naïve schizophrenia: a short-term follow-up study. Schizophr Res, 113: 72–76.

Bora, E., Yucel M., Pantelis C. 2009. Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. Schizophr Res, 109: 1–9.

Bruder G.E., Stewart J.W., Towey J.P. et al. 1992. Abnormal cerebral laterality in bipolar depression: convergences of behavioral and brain event-related potential findings. Biol Psychiatry, 32: 33–47.

Corder G.W., Foreman D.I. 2009. Nonparametric statistics for non-statisticians. John Wiley and Sons, N.Y.

- Crow T.J., Ball J., Bloom S.R. et al.1989. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry: a postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry*,46: 1145-1150.
- Demirhan, O., Tastemir, D. 2003. Chromosome aberrations in a schizophrenia population. *Schizophr Res*, 65:1-7.
- Demirhan, O., Tastemir, D., Sertdemir, Y.2006. Chromosomal fragile sites in schizophrenic patients. *Russ J Genet*, 42:810-817.
- Enoch D., Ball H.2001. Uncommon psychiatric syndromes. London, Hodder Arnold.
- Faludi G. Döme P., Lazary J.2011. Origins and perspectives of schizophrenia research. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 13:185-192.
- Friston K.J.1998. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*, 30:115-125.
- Fusar-Poli P., Bonoldi I.,Yung A.R. et al.2012. Predicting psychosis:meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69:220-229.
- Glenthøj L.B., Fagerlund B.Hjorthøj C et al.2016. Social cognition in patients at ultra-high risk for psychosis: what is the relation to social skills and functioning? *Schizophr Res Cogn*, 5:21-27.
- Goff D.C., Falkai P., Fleischhacker W. et al. 2017. The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *Am J Psychiatry*,174: 840-849.
- Herold R., Szekeres Gy., Bitter I.2017. Continuous maintenance antipsychotic treatment in schizophrenia. *Psychiatria Hungarica*,32:296-306.
- Hoptman, M.J., Volavka, J., Johnson, G., Weiss, E., Bilder, R.M., Lim, K.O. 2002. Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, 52: 49–58.
- Jongsma H.E., Gayer-Anderson C., Lasalvia A. et al. 2018. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA Psychiatry*,75:36-46.
- Kéri Sz., Janka Z.2003. A szkizofrénia diszkonnekciós elméletei. In: Kognitív idegtudomány. (szerk.Pléh Cs., Kovács Gy., Gulyás B.). Osiris Kiadó, Budapest,724-737.
- Kessler R.C.,Bromet E.J.2013. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*,34:119-138.
- Kucharska-Pietura K.,Mortimer A.2013. Can antipsychotics improve social cognition in patients with schizophrenia? *CNS Drugs*, 27:335-343.
- MacDonald A.W., Schulz C.S.2009. What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophr Bull*,35:493-508.
- Mazza, M.,Costagliola, C.,Di Michelle, V. et al.2006. Deficit of social cognition in subjects with surgically treated frontal lobe lesions and in subjects affected by schizophrenia. *Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257:12-22.
- Moran M.E.,Pol H.H.,Gogtay N.2013. A family affair: brain abnormalities in siblings with schizophrenia. *Brain*,136: 3215-3226.

Mo, S., Su, Y., Chan, R.C.K., & Liu, J. 2008. Comprehension of metaphor and irony in schizophrenia during remission: The role of theory of mind and IQ. *Psychiatry Res*, 157:21-29.

Murai, T, Toichi, M., Yamagishi, H., Sengoku, A.1998. What is meant by 'misidentification' in delusional misidentification syndromes. Comparison between Capgras' syndromes and 'clonal pluralization of a person'. *Psychopathology*, 31: 313-317.

Oertel-Knöchel V.,Linden D.E.2011.Cerebral asymmetry in schizophrenia. *The Neuroscientist*,17:456-467.

Pick, A. 1903. On reduplicative paramnesia. *Brain*, 26:260-267.

Puri, B.K., Counsell, S.J., Saeed, N., Bustos, M.G., Treasaden, I.H., Bydder, G.M. 2008. Regional grey matter volumetric changes in forensic schizophrenia patients: an MRI study comparing the brain structure of patients who have seriously and violently offended with that of patients who have not. *BMC Psychiatry*, 8 (Suppl.1), S6.

Ragland J.D., Valdez J.N., Loughhead J., Gur R.C., Gur R.E. 2006. Functional magnetic resonance imaging of internal source monitoring in schizophrenia: recognition with and without recollection. *Schizophr Res*, 87:160-171.

Russell T.A., Rubia K., Bullmore E.T. et al.2000. Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry*, 157:2040-2042.

Sadock B.J.,Sadock V.A., Ruiz P.2015. Attenuated psychosis syndrome. In: Kaplan's and Sadock's Synopsis of Psychiatry, Eleventh edition.1279-1280.

Shamay-Tsoory, S., Aharon-Peretz, J., Levkovitz, Y.2007. The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophr Res*, 90:274-283.

Smith C., Bolton A.,Nguyen G.2010. Genomic and epigenomic instability, fragile sites, schizophrenia and autism. *Curr Genomics*, 11:447-469.

Soyka, M. 2011. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 37: 913– 920.

Szekeres Gy., Bai-Nagy K., Rihmer Z.2015. Depressziós zavarok. In: A pszichiátria magyar kézikönyve.(szerk. Németh A., Füredi J.)Medicina Kiadó, Budapest,266-275.

Tényi T. 2003. Megelőzhető-e a szkizofrénia? Biológiai és pszichoszociális szempontok. In: Család - pszichiátria - terápia.(szerk. Koltai M.) Budapest, Medicina,49-63.

Tényi T. 2009. Ritka pszichiátriai tünetek és szindrómák. Budapest, Animula

Varga E., Simon M., Tényi T.,Schnell Zs., Hajnal A., Orsi G.,Dóczi T.,Komoly S.,Janszky J.,Füredi R.,Hamvas E.,Fekete S., Herold R.2013. Irony comprehension and context processing in schizophrenia during remission – A functional MRI study. *Brain and Language*, 126,231-242.

ven Velde J., Gromann P.M., Swart M. et al. 2015. Grey matter, an endophenotype for schizophrenia? A voxel-based morphometry study in siblings of patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 40:207-213.

- Vörös V., Tényi T., Simon M., Trixler M. 2003. 'Clonal pluralization of the Self' : A new form of delusional misidentification syndrome. *Psychopathology*, 36, 46-48.
- Wong, T.H., Lumsden, J., Fenton, G.W., Fenwick, P.B. 1997. Neuroimaging in mentally abnormal offenders. *Issues in Criminological and Legal Psychology*, 27: 49–58.
- Yamada M., Hirao K., Namiki C. et al. 2007. Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, 35:292-298.